

# HIBERNACE A SEZÓNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHA

## HIBERNATION AND SEASONAL AFFECTIVE DISORDER

ANNA STRUNECKÁ<sup>1</sup>, LADISLAV JANSKÝ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra fyziologie a vývojové biologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze

<sup>2</sup>Katedra fyziologie živočichů, Biologická fakulta Jihočeské Univerzity, České Budějovice

### SOUHRN

Sezónní afektivní porucha je považována za zřetelný projev sezónnosti u lidí. V literatuře se objevují názory, že sezónní afektivní porucha by mohla mít některé společné rysy s hibernací. Tento článek přináší přehled fyziologických mechanismů podmiňujících výskyt hibernace u savců. Významnou úlohu v regulaci tělesné teploty hibernantů má produkce tepla v hnědé tukové tkáni, vyvolaná katecholaminy. Dospělý člověk nemá sice hnědou tukovou tkáň dostatečně vyvinutou, je však také schopen zvyšovat produkci tepla pod vlivem katecholaminů. Defekty katecholaminové termogeneze se mohou podílet na vzniku některých chorob, jmenovitě sezónní afektivní porucha, obezity a diabetu typu 2.

**Klíčová slova:** sezónní afektivní porucha, hibernace, hnědá tuková tkáň, katecholaminová termogeneze

### SUMMARY

The seasonal affective disorder can be considered as the most distinct manifestation of seasonality in humans. A hypothesis that the seasonal affective disorder is analogous to hibernation has been suggested. This paper aims, therefore, to review physiological mechanisms responsible for induction of hibernation. Crucial role in maintaining body temperature during hibernation plays catecholamine thermogenesis in the brown adipose tissue. Adult humans lack the brown adipose tissue, but can also produce heat due to thermogenic action of catecholamines. Alterations of the catecholamine thermogenesis may contribute to etiopathogenesis of some diseases, namely seasonal affective disorder, obesity, and diabetes type 2.

**Key words:** seasonal affective disorder, hibernation, brown adipose tissue, catecholamine thermogenesis

Strunecká A, Janský L. Hibernace a sezónní afektivní porucha. Psychiatrie 2006;10(3):

### Úvod

V souvislosti s terapeutickým působením léčby jasným světlem pacientů se sezónní afektivní poruchou (SAD) je v literatuře diskutována možnost analogie tohoto onemocnění se zimním spánkem (hibernací) u zvířat (Rosenthal et al., 1984; pro přehled viz Praško, 2006 a, b). Tato myšlenka byla původně formulována v práci českých autorů (Zvolsky et al., 1981), kteří upozornili na okolnost, že desynchronizace denních a sezónních rytmů může hrát roli v indukci primárních afektivních poruch. Jejich závěr vznikl na základě pozorování, že aplikace imipraminu prodlužuje období nástupu hibernace u zlatých křečků.

Vzhledem k tomu, že o hibernaci není lékařská veřejnost dostatečně informována, v našem článku se chceme zaměřit na přehled o fyziologických přízpůsobeních u hibernujících živočichů a o biochemických mechanismech podmiňujících rozvoj katecholaminové termogeneze v souvislosti s reakcemi člověka na tmu a chlad. Tyto poznatky by mohly být užitečné při objasňování hypotézy o souvislosti fyziologických reakcí člověka se sezónní rytmitou vnějších faktorů prostředí a se vznikem SAD.

Epizody rekurentní depresivní poruchy začínají na podzim a končí na jaře. Depresivní nálada bývá nejhorší v zimě, zatímco na jaře a v létě bývá vystřídána hypomanií až manii (Lam, 1998). U pacientů se SAD se v symptomatologii objevuje pokles aktivity, potíže s koncentrací, letargie, přejídání a chuť na uhlohydráty, přibírání na váze a pokles libida. Mnohé studie uvádějí výskyt hypersomnie (Rosenthal et al., 1984; Anderson et al., 1994). Avšak změny nálady a chování závislé na ročních sezónách prožívá i část zdravé populace. Zdá se, že SAD pacienti představují extrémní variantu sezonality, která se vyskytuje jako obecná odpověď populace na sezónní změny ve vnějším prostředí (Kasper et al., 1989).

### Zimní spánek – hibernace

Mechanismy zimního spánku jsou dobře prostudované u savců v souvislosti s jejich schopností regulovat aktivně tělesnou teplotu na nízké úrovni. Tělesná teplota hibernantů může totiž klesnout až na 4 °C. V důsledku toho se sníží metabolismus a omezí se požadavky na příjem potravy. Výrazně se i sníží frekvence srdečního tepu a elektrická aktivita

některých nervů. Molekulárně biologické aspekty hibernace byly recentně shrnuty v práci Carey et al. (2003).

Hibernace není způsobena nedokonalostí nebo dočasným vyražením termoregulace, ale schopností udržovat stálou tělesnou teplotu i v podchlazení, a to tak, že dojde k posunu tzv. set pointu (tj. nařízené hodnoty tělního termostatu lokalizovaného v hypotalamu) z 37 °C na teplotu kolem nuly. Touto schopností jsou nadány jen některé skupiny homoiotermů, jako jsou zejména hlodavci, ale i některé šelmy, hmyzožravci a netopýři. Hibernují i některé druhy ptáků (lelci a kolibříci). Mírné posuny set pointu k nižším teplotám lze prokázat i u chladově adaptovaných lidí, kteří termoregulují na úrovni 36 °C (Vybíral et al., 2000). Zatím však nejsou žádné důkazy pro představu, že by SAD byly provázeny poklesem set pointu.

Zimní spánek není nepřetržitý, ale skládá se z mnoha period spánku přerušovaných probouzením. Proces hibernace je řízen nervově a hormonálně. Navození zimního spánku je aktivní děj a předchází mu období přípravy, kdy živočich silně zvýší příjem potravy. Je nesporné, že indukce hibernace je vyvolána prodloužením tmavé části dne (krátkou fotoperiodou), která vede ke zvýšení produkce melatoninu v epifyze a k následné involuci gonád, cestou zahrnující hypotalamus a hypofýzu (Janský, 1986).

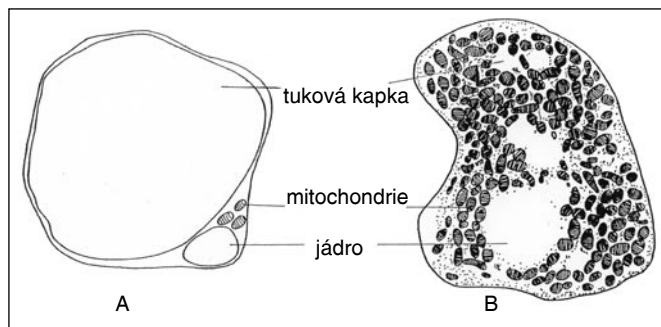
Zvýšená produkce melatoninu v zimním období je spojována s rozvojem SAD u lidí a s poklesem libida. Obecně však není zvýšená produkce melatoninu u lidí spojována s poklesem gonadální aktivity. Lidé tedy ztratili schopnost reagovat na melatonin snížením sexuálních aktivit. Podobný jev nastává i u hibernantů, kdy po určité době působení tmy (v předjaří) nastává spontánní obnovení činnosti gonád a obnovení sexuální činnosti.

Pro některé druhy hibernantů (ale ne pro všechny) je také typické, že v přípravném období před hibernací zvyšují příjem potravy a ukládají velké množství tuku. Naproti tomu u hluboké hibernaci je schopnost přijímat potravu potlačena. Tyto děje jsou také řízeny z potravního centra lokalizovaného v hypotalamu a mohou připomínat některé symptomy SAD.

Z literárních údajů vyplývá, že při hibernaci je zásadním způsobem ovlivněna humorální osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny, takže se změní humorální status organismu. Uvádí se např., že za této situace stresové podněty nevedou ke zvýšení produkce kortikoidů. To vede ke změnám v příjmu potravy, řízení tělesné teploty a posléze i k přizpůsobení činnosti nervových vláken tak, aby byla schopna vést vzruchy za nízkých tělních teplot.

Označení hibernace jako zimní spánek není zcela přesné, poněvadž se nepodařilo prokázat pomocí EEG záznamů funkční změny v mozkové kůře. Pozorované změny EEG záznamů jsou spíše typické pro umělé podchlazení. Nejtypičtější vlastností hibernantů je, že mohou ovlivňovat vegetativní funkce, pravděpodobně v důsledku snížení sympatického tonu, podobně jako je to pozorováno u fakírů a jogínů. Dá se tedy říci, že při vstupu do hibernace je aktivně potlačena činnost sympatického nervového systému (SNS). Naproti tomu při probouzení z hibernace je aktivita SNS maximálně vystupňována, poněvadž uvolněný noradrenalin je potřebný pro indukci produkce tepla, které umožní dosažení normální tělesné teploty.

Shrnutím známých poznatků docházíme k závěru, že hluboká hibernace malých savců nemá fyziologickou podstatu plně srovnatelnou se SAD. Na druhé straně je však nutno vzít v úvahu recentní pokusy provedené na medvědech, kteří během zimního spánku snižují tělesnou teplotu jen o několik stupňů C. Tyto pokusy prokázaly, že mírná hypotermie těchto



Obrázek 1: Srovnání stavby adipocytu z bílé (A) a hnědé (B) tukové tkáně.

zvířat nevyvolává imunosupresi, ale snižuje hladinu bílkovin akutní fáze, podobně jako je tomu u pacientů trpících depresí (Tsiouris et al., 2004; Tsiouris 2005).

Znalost mechanismů, které se uplatňují při hibernaci, má význam nejen pro studium fyziologické podstaty SAD, ale týká se i možnosti pro praktické využití, např. při podchlazování organismu při operacích, při skladování orgánů či tkání, nebo v kosmické biologii.

#### Katecholaminová termogeneze v hnědé tukové tkáni

Katecholaminová termogeneze je unikátním fyziologickým jevem, který umožňuje hibernantům přechod z hypotermního stavu do normotermie. Tato produkce tepla doplňuje produkci tepla ze svalového třesu. Proto byl tento jev původně označován jako netřesová termogeneze (pro přehled viz Janský 1973, 1988, 1995).

Největší množství katecholaminové termogeneze vzniká v buňkách hnědého tuku. Hnědá tuková tkáň vyskytuje se především u novorozenců savců včetně člověka. V období po narození postupně zaniká a znovu se vyvíjí při adaptaci na pokles teploty. U drobných savců se vyskytuje mezi lopatkami, na hrudní kosti, podél žeber a páteře.

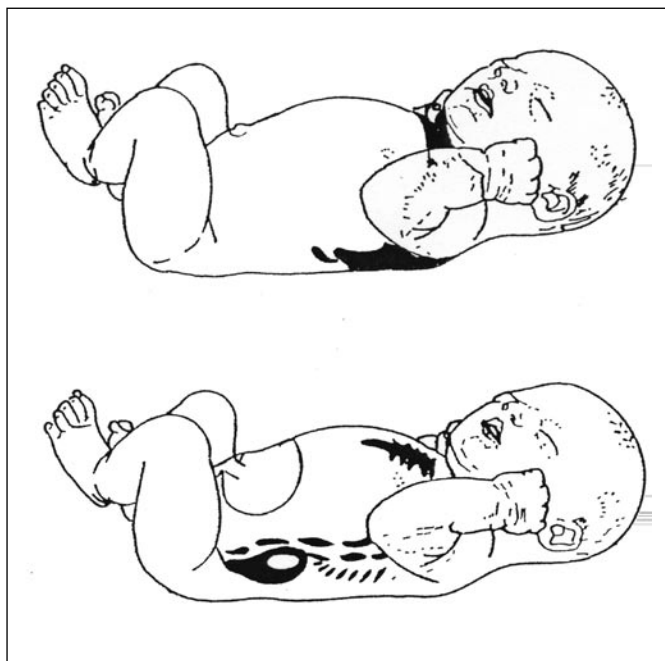
Hnědý tuk má rozvětvenou síť krevních kapilár. Adipocyty v této tkáni mají velký počet mitochondrií s bohatě vyvinutými kristami a jsou zabarveny červenohnědě v důsledku vysokého obsahu cytochromů. Mají také velký počet drobných tukových kapének s triglyceridy. Adipocyty bílého tuku se svojí morfologií od buněk hnědého tuku výrazně liší, neboť mají zpravidla pouze jednu velkou kapku se zásobními tuky a nepatrný počet mitochondrií na okraji (obr. 1). Pro buňky hnědého tuku je charakteristická přítomnost termogeninu – odpráhujícího proteinu (UCP1) v mitochondriích.

#### Hnědý tuk u člověka

Existence hnědého tuku u člověka je stále předmětem mnoha diskuzí. U novorozenců (obr. 2) jsou depozita hnědého tuku poměrně velká a jejich adipocyty obsahují UCP1 (Lean et al., 1986; Lean, 1989).

Naproti tomu dlouho přetrvával názor, že zdravý dospělý člověk ve svém těle funkční hnědou tukovou tkáň nemá (Cunningham et al., 1985; Jung et al., 1988). Existuje však několik nálezů, které tento názor nepodporují:

- U primátů byl pozorován rozvoj hnědého tuku jako aklimatické odpovědi na chlad (Chaffee et al., 1975; Genin et al., 2003).



Obrázek 2: Lokalizace hnědého tuku u novorozence.

- Extrémně vysoká adrenergní stimulace lidí vede ke vzniku feochromocytomu (nádoru dřeně nadledvin). Za této patologické situace mají pacienti hnědý tuk obsahující UCP1 (Ricquier et al., 1982; Bouillaud et al., 1988).

- Uvnitř lidské bílé tukové tkáně se nacházejí ostrůvky hnědých adipocytů, ze kterých je možné izolovat mRNA UCP1. Její hladina se při inkubaci těchto adipocytů s noradrenalinem in vitro zvyšuje (Champigny a Ricquier, 1996).

- Zajímavý pohled na možnost řešení otázky existence hnědého tuku u člověka přináší také celotělové zobrazovací techniky, zejména FDG-PET/CT systémy.

Při lokalizaci maligních nádorů se zjistilo, že v hnědé tukové tkáni se velmi intenzivně vychytává deoxyfluorglukóza (FDG), což však může vést k falešně-pozitivním interpretacím (Reddy a Ramaswamy, 2005; Heiba et al., 2005). Na základě těchto měření je uváděn výskyt hnědé tukové tkáně v supraklavikulární oblasti, v mediastinu, v axilách, v kostovertebrálních spojích a v peridrenální oblasti. Truong et al. (2004) provedli retrospektivní studii s cílem stanovit výskyt hnědého tuku v mediastinu. Výskyt hnědého tuku identifikovali u 15 pacientů (1,8%). Ložiska hnědého tuku se nacházela v paratracheální, prevaskulární a perikardiální oblasti i okolo jícnu. U 10 pacientů našli také hnědý tuk na šíji, na hrudi a na břiše. Tito pacienti se nelišili svojí hmotností ani BMI od věkově srovnatelných kontrolních subjektů.

Lze předpokládat, že dysfunkce buněk hnědého tuku může být příčinou různých patologických stavů, včetně onemocnění CNS. Pokud pacienti se SAD představují extrémní variantou sezonality, mohlo by sledování výskytu buněk hnědého tuku naznačit další možnost pochopení etiopatogeneze tohoto onemocnění a hledání nových cílů terapeutického působení.

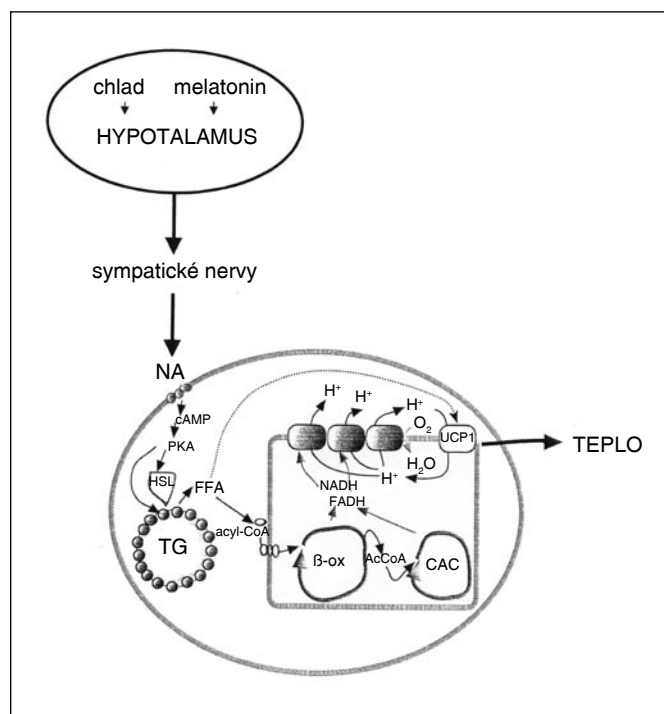
### Molekulární mechanismy podmiňující existenci katecholaminové termogeneze

Indukce katecholaminové termogeneze u živočichů je podmíněna přítomností  $\beta_3$ -adrenergních receptorů v plazmatické

membráně a odpráhuujícího proteinu UCP1 v mitochondriích hnědého tuku, což umožňuje veškerou energii spalovaného substrátu přeměnit přímo v teplo. Hlavním hormonem, který stimuluje štěpení tuků v buňkách hnědého tuku, je noradrenalin (Janský, 1973; 1988, 1995). Aktivaci lipolýzy zprostředkuje  $G_s$  protein. Molekuly mastných kyselin jsou oxidovány v mitochondriích, avšak uvolněná energie není konzervována do molekul ATP. Energie protonového gradientu je převáděna na teplo. Přenos protonů přes mitochondriální membránu z vnější strany bez tvorby ATP umožňuje specifická bílkovina termogenin – UCP1. Tato izoforma odpráhuujícího proteinu se vyskytuje pouze v buňkách hnědého tuku (pro přehled viz Cannon a Nedergaard, 2004). Mastné kyseliny jsou hlavním substrátem pro termogenezi v hnědém tuku, neboť interagují přímo (nebo jejich acylKoA) s UCP1 a fungují jako signál pro aktivaci termogeneze (obr. 3). Pro funkci UCP1 je důležitá topologická oblast, která váže GDP. Pozorování, že GDP může inhibovat permeabilitu UCP1 pro protony vedlo k závěru, že to jsou mastné kyseliny a jejich acylKoA, které fungují jako alosterické aktivatory UCP1.

V hnědé tukové tkáni se v chladu také výrazně zvyšuje aktivita deiodinázy typu II a produkce trijodtyroninu (T3) v důsledku zvýšené exprese genu. Výpočty ukazují, že hnědý tuk je zodpovědný za polovinu celkové konverze tyroxinu na T3. Zdá se, že T3 přímo ovlivňuje expresi genu UCP1 (Bianco et al., 2005).

Kromě chladu aktivuje termogenezi u hlodavců také přejídání a dieta s vysokým obsahem tuků, zejména polynenasý-



Obrázek 3: Schéma metabolických procesů v hnědém tuku při noradrenalinové termogenezi. Noradrenalin (NA) uvolněný ze zakončení sympatických nervů aktivuje prostřednictvím cAMP protein kinázu A (PKA). Aktivovaná hormon-senzitivní lipáza (HSL) indukuje uvolnění mastných kyselin (FFA). Protony vzniklé v procesech  $\beta$  oxidace ( $\beta$ -ox), cyklu kyseliny citronové (CAC) a v řetězci oxidačních enzymů jsou pumpovány ven z mitochondrií. Vznikající protonmotivní síla žene protony zpět do mitochondriální matrix přes UCP1. Energie protonmotivní síly se uvolňuje jako teplo.

cených mastných kyselin (PUFA). Tento jev se označuje jako dietou indukovaná termogeneze (Rothwell a Stock, 1979). To vedlo k hypotéze o tom, že hnědý tuk slouží k odbourávání nadbytečného příjmu tuků a k regulaci tělesné hmotnosti (Himms-Hagen, 1989). PUFA stimulují termogenezi jak centrálně, tak periferně (Cannon a Nedergaard, 2004).

### Katecholaminová termogeneze a obezita

Po dlouhou dobu byla studována atraktivní hypotéza, která předpokládala, že geneticky podmíněné rozdíly ve velikosti katecholaminové termogeneze mohou být významné pro vznik obezity (Himms-Hagen, 1989; Cannon a Nedergaard, 2004). Katecholaminová termogeneze je u lidí také vyvinuta a její velikost může být potencována chladovou adaptací (Lesná et al., 1999). Snížená schopnost termogeneze byla pozorována u obézních žen. Geneticky obézní myši mají redukovanou kapacitu termogeneze v důsledku sníženého obsahu UCP1. Teoreticky by měl vývoj velkého množství hnědého tuku zabránit obezitě (Oberkofler et al., 1997; Kopecky et al., 1995, 1996).

Závěry z těchto studií jsou však velmi skrovné a nenaplnují vkládané naděje. Zatímco experimentální pozorování u zvířat ukazují, že chronické podávání  $\beta_3$ -agonistů vede ke snížení hmotnosti (Ghorbani et al., 1997), u člověka není možné vyvolat proliferaci hnědých preadipocytů farmakologicky. U člověka nemají tyto buňky žádné  $\beta_3$ -adrenoreceptory a k jejich stimulaci je nutná stimulace  $\beta_1$ -adrenoreceptorů, která by vedla k nežádoucím účinkům, např. k ovlivnění činnosti srdce. Navíc by k udržení zvýšeného množství hnědých adipocytů byla potřebná dlouhodobá stimulace. Jinou alternativou k možnosti, jak indukovat tvorbu hnědého tuku, se ukazuje exprese UCP1 v jiných tkáních, např. v bílém tuku nebo ve svalch (Konkar et al., 2000). Tento směr výzkumu

vedl k objevům nových izomérů odpřahujících proteinů (UCP 2–5) v jiných tkáních včetně mozku. Uvažuje se o možném významu těchto proteinů při vzniku některých metabolických poruch, jako je např. inzulínová rezistence při diabetu typu 2 a o jejich neuroprotektivním působení při oxidativním poškození.

### Závěr

Hnědá tuková tkáň poskytl model ke studiu mechanismů produkce tepla u savců. Její fyziologický význam u hibernujících živočichů, u novorozenců i při adaptaci na chlad je velmi dobře prokázán. Zdá se však, že dospělý člověk svým způsobem života tyto mechanismy utlumil. Po dlouhou dobu byl přijímán názor, že se hnědá tuková tkáň u člověka v dospělosti nevyskytuje. Nové zobrazovací techniky přinášejí indikace o výskytu shluků hnědých adipocytů v různých tkáních lidského těla, které však jsou u různých jedinců variabilní. Lze předpokládat, že dysfunkce těchto buněk může být příčinou různých patologických stavů, včetně onemocnění CNS.

Pokud pacienti se SAD představují extrémní variantu sezonality, mohlo by sledování výskytu buněk hnědého tuku naznačit další možnost pochopení etipatogeneze tohoto onemocnění a hledání nových cílů terapeutického působení. Znalost mechanismů, které se uplatňují při hibernaci, má dále význam nejen pro studium patofyziologické podstaty SAD, ale také pro studium vzniku některých metabolických chorob, jako je obezita či diabetes typu 2.

Prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.  
Viničná 7  
128 00 Praha 2  
e-mail: strun@natur.cuni.cz

### LITERATURA

Anderson JL, Rosen LN, Mendelson WB, Jacobsen FM, Skwerer RG, Joseph-Vanderpool JR, Duncan CC, Wehr TA, Rosenthal NE. Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons. *J Psychosom Res* 1994;38:323–337.

Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Biosci Rep* 2005;25:191–208.

Bouillaud F, Villarroya F, Hentz E, Raimbault S, Cassard AM, Ricquier D. Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe. *Clin Sci* 1988;75:21–27.

Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84:277–359.

Carey HV, Andrews MT, Martin SL. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiol Rev* 2003;83:1153–1181.

Cunningham SA, Leslie P, Hopwood D, Illingworth P, Jung RT, Nicholls DG, Peden N, Rafael J, Rial E. The characterization and energetic potential of brown adipose tissue in man. *Clin Sci* 1985;69:343–348.

Genin F, Nibbelink M, Galand M, Perret M, Ambid L. Brown fat and non-shivering thermogenesis in the gray mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol* 2003;284:R811–R818.

Ghorbani M, Claus TH, Himms-Hagen J. Hypertrophy of brown adipocytes in brown and white adipose tissues and reversal of diet-induced obesity in rats treated with a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist. *Biochem Pharmacol* 1997;54:121–131.

Heiba SI, Bernik S, Raphael B, Sandella N, Cholewinski W, Klein P. The distinctive role of positron emission tomography/computed tomography in breast carcinoma with brown adipose tissue 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake. *Breast J* 2005;11:457–461.

Himms-Hagen J. Obesity may be due to a mal-functioning of brown fat. *Can Med Assoc J* 1979;121:1361–1364.

Chaffee RR, Allen JR, Arine RM, Fineg AJ, Rochelle RH, Rosander J. Studies on thermogenesis in brown adipose tissue in temperature-acclimated Macaca mulatta. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1975;50:303–306.

Champigny O, Ricquier D. Evidence from in vitro differentiating cells that adrenoceptor agonists can increase uncoupling protein mRNA level in adipocytes of adult humans: an RT-PCR study. *J Lipid Res* 1996;37:1907–1914.

Janský L. Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance. *Biol Rev* 1973;48: 85–132.

Janský L. Pineal, gonads and hibernation. *Pineal Res Rev* 1986;4:141–181.

Janský L. Cold-induced thermogenesis. In: Ueda M, ed. *High Altitude Medical Science*. Matsumoto, Japan, 1988;349–360.

Janský L. Humoral thermogenesis and its role in maintaining energy balance. *Physiol Rev* 1995;75:237–259.

Jung RT, Leslie P, Nicholls DG, Cunningham S, Isles TE. Energy expenditure in normal and diabetic man: the role of brown adipose tissue. *Health Bull* 1988;46: 55–62.

- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:823–833.
- Konkar AA, Zhai Y, Granneman JG. Beta1-adrenergic receptors mediate beta3-adrenergic-independent effects of CGP 12177 in brown adipose tissue. *Mol Pharmacol* 2000;57:252–258.
- Kopecky J, Clarke G, Enerback S, Spiegelman B, Kozak LP. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *J Clin Invest* 1995;96:2914–2923.
- Kopecky J, Rossmeisl M, Hodny Z, Syrový I, Horáková M, Kolarová P. Reduction of dietary obesity in aP2-Ucp transgenic mice: mechanism and adipose tissue morphology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996;270:E776–E786.
- Lam RW. Seasonal affective disorder. Diagnosis and management. *Primary Care Psychiatry* 1998;4:63–74.
- Lean MEJ, James WPT. Brown adipose tissue in man. In: Trayhurn P, Nicholls DG, eds. *Brown Adipose Tissue*. London: Arnold, 1986;339–365.
- Lean MEJ. Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc* 1989;48:243–256.
- Lesná I, Vybíral S, Janský L, Zeman V. Human nonshivering thermogenesis. *J Thermal Biol* 1999;24:63–69.
- Oberkofler H, Dallinger G, Liu YM, Hell E, Krempler F, Patsch W. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans. *J Lipid Res* 1997;38:2125–2133.
- Praško J. Fototerapie a její použití u psychických poruch. *Psychiatrie* 2006a;10:Suppl. 1:18–20.
- Praško J. Sezonní afektivní porucha. *Psychiatrie* 2006b;10:Suppl 1:20–22.
- Reddy MP, Ramaswamy MR. FDG uptake in brown adipose tissue mimicking an adrenal metastasis: source of false-positive interpretation. *Clin Nucl Med*. 2005;30:257–258.
- Ricquier D, Ne'chad M, Mory G. Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54: 803–807.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:72–80.
- Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 1979;281:31–35.
- Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, Podoloff DA, Macapinlac HA. Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. *Am J Roentgenol* 2004;183:1127–1132.
- Tsiouris JA. Metabolic depression in hibernation and major depression: an explanatory theory and an animal model of depression. *Med Hypotheses* 2005;65:829–840.
- Tsiouris JA, Chauhan VPS, Sheikh AM, Chauhan A. Similarities in acute phase protein response during hibernation in black bears and major depression in humans: a response to underlying metabolic depression? *Canadian Journal of Zoology* 2004;82:1468–1476.
- Vybíral S, Janský L, Lesná I, Zeman V. Thermoregulation in polar swimmers and physiological significance of human adrenergic thermogenesis. *Exptl Physiol* 2000;85: 321–324.
- Zvolsky P, Jansky L, Vyskocilova J, Grof P. Effects of psychotropic drugs on hamster hibernation-pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981;5:599–602.