

# 인체의 일주기리듬

## Human Circadian Rhythms

이현아 · 조철현 · 김 린

Hyunah Lee, Chul-Hyun Cho, Leen Kim

### ■ ABSTRACT

A 'circadian rhythm' is a self-sustained biological rhythm (cycle) that repeats itself approximately every 24 hours. Circadian rhythms are generated by an internal clock, or pacemaker, and persist even in the absence of environmental time cues, collectively termed 'zeitgebers.' Although organisms generate circadian rhythms internally, they are entrained by environmental stimuli, particularly the light-dark cycle. Measurement of the endogenous melatonin rhythm provides relatively reliable surrogate way of assessing the timing of the internal circadian clock. Also, core body temperature and cortisol can be used as markers of circadian rhythms. The sleep-wake cycle, body temperature, and melatonin rhythm have a stable internal phase relationship in humans and other diurnal species. They play an important role in controlling daily behavioral rhythms including task performance, blood pressure, and synthesis and secretion of several hormones. In this review, we address not only the properties, methods of measurement, and markers of circadian rhythms, but also the physiological and psychological importance of human circadian rhythms. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2014 : 21(2) : 51-60**

**Key words:** Circadian rhythm · Sleep-wake cycle · Melatonin · Human.

## 서 론

모든 생명체는 우리가 살아가는 세상의 리듬에 적응하고 이를 수용하며 내재화한다. 이러한 리듬의 대부분은 일주기/계절 주기와 같은 지구물리학적 요인과 관련이 있으며, 지구물리학적 리듬은 지구의 특성에 기반을 둔다. 1년(또는 지구가 태양 주위를 완전히 한 번 도는 데 걸리는 시간)은 365일 6시간 9분 10초이다. 지구의 자전축은 23.5도로 기울어져 있으며, 이로 인해 계절의 변화가 발생하게 된다. 또한 지구의 자전으로 인해 낮과 밤의 주기가 나타난다. 뿐만 아니라, 달 또한 지구-태양과 관계를 맺으며 움직이기 때문에 음력(1달

은 24.53일, 1일은 24.8시간)이라는 시간 개념이 발달하게 되었다. 환경적 리듬(environmental rhythm)은 다양한 생명체들의 활동에 영향을 미쳐 생명체들이 언제 먹이를 먹고 활동을 하고 번식할지를 조절한다. 24시간 빛-어둠 주기와 해변의 밀물-썰물 주기는 생명체들에서 다른 리듬이 발생하고 유지되는 데 영향을 미친다. 결론적으로, 생명체에서 보이는 리듬의 대부분은 지구물리학적 리듬에 적응하는 과정의 반대급부로 형성된 것이다. 이러한 리듬은 '생물학적 리듬(biological rhythm)'으로 불리며, 시간의 흐름에 따라 나타나는 생물학적 변수들을 연속적으로 측정하였을 때 주기적으로 되풀이되는 특성이 있다. 생물학적 리듬은 생명체의 행동 및 생리학적 기능을 파악하기 위한 시간적 틀을 제공해 준다.

프랑스 천문학자 드 메랑(Jacques d'Ortois de Mairan)은 식물을 항시 어둠 속에 두었을 때에도 잎을 여닫는 시간적 양상이 일반적인 밤-낮 주기에 따라 나타난다는 것을 관찰하였다. 이는 생명체의 리듬을 조절하는 힘이 내재적으로 작용한다는 것을 시사하는 것이었다. 이를 조절하는 내재화된 생물학적 기전은 생체 시계이며, 외부의 주기적인 자극이 존재하지 않을 경우에도 스스로 작동되는 일종의 진동자(oscillator)이다. '생물학적 시계(biological clocks)'는 생명체들이 변동

Received: December 3, 2014 / Revised: December 12, 2014

Accepted: December 15, 2014

고려대학교 의과대학 안암병원 정신건강의학과교실

Department of Psychiatry, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Leen Kim, Department of Psychiatry, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea  
Tel: (02) 920-5355, Fax: (02) 927-2836  
E-mail: leen54@chol.com

하는 환경적 리듬을 예측하고 대비할 수 있도록 해주는 생리적 체계를 말한다. 이러한 시계들은 생명체들이 자연의 리듬과 조화를 이루어 살아갈 수 있도록 돕는다. '시간생물학(chronobiology)'은 삶의 주기적인 특성과 같은 생물학적인 시간 구조의 기전과 현상을 탐구하고 객관적으로 정량화하는 과학의 한 분야이다.

'일주기리듬(circadian rhythm)'은 대략 매 24시간마다 반복되는 생물학적 주기를 말한다. 이는 오직 살아있는 생명체들에만 존재하는 생물학적 조절 인자(regulator)이다. 이는 생리적(체온, 호르몬 생성, 수면-각성 주기 등)이고 심리적(인지기능, 기억력 등)인 기능이다. 일주기리듬은 어디에나 존재하며, 단세포 생명체에서부터 인간에 이르기까지 모든 유기체에 존재한다. 보통 우리의 수면-각성 주기, 심부체온 및 melatonin 리듬은 안정적인 위상을 유지하며 내부적으로 동조화되어 있다. 또한 이들은 매일의 활동적 리듬(업무 처리, 혈압, 다양한 호르몬들의 합성과 분비 등)을 조절하는 데 중요한 역할을 수행한다.

이러한 일주기리듬은 여러 중요한 특성을 가지고 있으며, 외부 환경의 영향을 받아 작동하게 된다. 일주기리듬은 생명체의 기본적인 특성, 환경과의 상호작용, 각종 질환의 원인을 이해하는 데 필수적인 요소이다. 저자들은 일주기리듬의 다양한 특성, 측정방법, 표지자 등과 인체의 일주기리듬이 어떻게 조절되며, 생리적, 기능적으로 어떠한 역할을 하는지에 대해 다양한 관점에서 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 일주기리듬의 특성

일주기리듬은 다양한 중요한 특성들을 보인다. 첫째, 일주기리듬은 외부의 환경적인 시간적 자극 없이도 내재된 생체 시계 및 추동체(pacemaker)에 의해 발생하며, '자이트게버(Zeitgebers)'로 총칭되는 주변 환경의 신호 없이도 유지된다. 둘째, 생명체는 일주기리듬을 내부적으로 작동시키지만 환경적인 자극, 특히 빛-어둠 자극에 의해 주기가 동조될 수 있다.

'동조(entrainment)'는 동일한 주파수의 두 리듬이 한 쪽으로 합쳐지는 현상을 말한다. 이를 위해서는, 동조 인자가 리듬의 위상을 변화시켜 생명체 내부에서 생성된 리듬이 동일한 주파수의 환경적 진동자와 일치하도록 해야 한다. 빛-어둠 주기 변화와 같은 간단한 자극일지라도 효과적인 동조 인자가 될 수 있다. 실제로 빛-어둠 주기는 대부분의 생물 종에서 주된 동조 인자이며, 특히 인체의 일주기리듬을 조절하는 데 강력한 영향을 미친다. 수면-각성 주기에서, 외부에서 형성된 melatonin과 사회적 자극 역시 중요한 동조 인자로 작용한다.

최근 연구 결과 인체의 일주기리듬은 평균적으로 24시간보다 약간 긴 것으로 알려졌다(Khalsa 등 2003). 결국 인간이 환경적인 시간적 자극으로부터 고립된 상태에 있다면 일주기리듬은 점차 24시간보다 길어지게 된다. 이러한 상태의 개체들을 '자유가동(free-running)' 상태라고 한다. 시간적 고립이 길어질수록 체온과 수면-각성 주기 또한 크게 와해되는데, 이를 내적 비동기화(internal desynchronization)라고 한다. 따라서 동조는 매일의 상태 변화에 의해 이루어지게 되고, 이는 일주기리듬 시계(circadian clock)가 적절한 자극에 대한 반응으로 위상을 변화시킬 수 있는 능력을 가지고 있음을 시사한다. '동조되었다(entrained)'라는 용어는, 전반적인 리듬의 시기와 동기화되어 24시간에 맞춰진 일주기계(circadian system)를 기술하는 데 사용된다. 동기화(synchronization)는 일주기계의 기간(t)이 24시간이며, 개별적인 다른 주기들을 다소간 변화시켜 적절한 위상에 접어들게 하는 현상을 의미한다. 재동조(re-entrainment)는 하루가 24시간이라는 것에 맞추어 올바른 시간을 재설정하는 과정이다. 빛을 안구에 노출시키는 것이 시간 재설정에 있어 가장 주된 자극이 되며, 이는 맹인들을 대상으로 한 연구들을 통해 증명되었다(Skene 등 1999).

### 2. 일주기리듬의 표지자

내인성 melatonin 리듬을 측정하는 것은 내재적인 일주기리듬 시계의 시간을 평가하는 데 있어 상대적으로 신뢰도가 높은 방법이다. 혈중/타액 내의 melatonin 또는 요중 6-sulphatoxymelatonin 농도를 측정하는 것은 연구실과 실생활 연구 모두에서 인체의 일주기를 모니터링 할 수 있게 해준다. 일주기리듬 측정에 사용될 수 있는 표지자로는 melatonin, 심부체온, cortisol 등이 있으나, 이 중 실제 임상에서 가장 많이 사용되는 것은 melatonin이다.

#### 1) Melatonin 분비 시작점(dim light melatonin onset ; DLMO)

가장 풍부한 정보를 전달해줄 수 있는 위상 표지자는 melatonin의 24시간 리듬을 측정하는 것이다. 그러나 이 측정에는 상당한 시간이 소요된다. 가장 흔히 사용되는 방법은 저녁에 melatonin 생산이 시작되는 순간을 측정하여 일주기리듬 위상의 지표로 삼는 것이다. 100~180 lux 정도의 낮은 조도에서도 일주기리듬의 위상 이동이 일어날 수 있다(Boivin과 Czeisler 1998 ; Zeitzer 등 2000). 역제의 정도는 하루 중 빛에 노출된 이력(light history)에 영향을 받는 것으로 생각되는데, 즉 연구 전에 어느 정도의 빛에 노출되었는지가 영향을 미친다는 것이다(Hebert 등 2002; Smith 등 2004). 측정치의

오차를 막기 위해 melatonin 표본은 50 lux 미만의 낮은 조도에서 채취해야 한다. DLMO는 일주기리듬 위상이 정상인 경우, 습관적으로 침대에 드는 시간(오후 7시 30분~10시)보다 2~3시간 앞서 관찰된다.

DLMO를 부분적인 melatonin 변화와 구분하는 것은 다양한 방법을 통해서 수행할 수 있다. 예를 들어, 절대적인 역치값을 혈장 2~10 pg/mL 범위로 설정할 수 있다. 일부 사람들은 melatonin을 매우 적게 생산하고(low producers), 이 경우 2 pg/mL의 역치값을 적용하는 것이 권장된다. 타액에서의 절대적 역치값은 3 pg/mL로 설정할 수 있다. 이러한 상황에서 더 신뢰할만한 값을 얻기 위해 수면 중의 melatonin 측정을 시행할 수 있으며, 이를 통해 최대 melatonin 농도를 측정할 수 있다. DLMO를 결정하기 위한 두 번째 방법은, 평균 기준치 표본들(DLMO 측정 이전에 채취한 최소 3개의 표본들이 필요)에서 2 SD(standard deviation) 위로 역치값을 설정하여 계산하는 것이다. 또한 기저치로부터 상승하는 시점을 육안적으로 관찰하는 것도 가능하다.

DLMO는 가장 신뢰할 수 있는 표지자 중 하나이며, 외부 요인에 의한 영향이 가장 적다. 그러나 다양한 요인들이 영향을 미친다는 사실을 뒷받침하는 증거들이 있으며, 이러한 요인들로는 자세, 운동 여부, 수면 및 수면 박탈, 카페인, 일부 약물들(예 : NSAIDs, 베타 차단제 등)이 있다. DLMO가 표지자로 사용되는 경우, 가능한 외부 요인들을 통제하여 신뢰할 수 있는 값을 얻는 것이 중요하다.

## 2) 심부체온(Core body temperature ; CBT)

많은 증거들이 심부체온이 일주기리듬 추동체에 의해 조절되는 신체적 과정 중 하나라는 사실을 뒷받침하고 있다. 심부체온의 일주기리듬은 열 생산과 열 손실의 복합적인 작용에 의해 결정되며, 열 손실이 많고 말초 피부의 혈관 확장이 일어나는 밤 동안에 눈에 띄게 감소한다. 인체에서 수면은 CBT 리듬 곡선이 최대를 감소하는 시점에서 시작되며, 최저 온도에 도달하면 심부체온은 다시 증가하기 시작하여 낮 동안 최고점에 도달한다.

체온 데이터는 연속성 있게 수집하기 쉽고, 실험 대상을 크게 방해하지 않으며, 수집 후 분석을 즉시 시행할 수 있다는 장점이 있다. 또한 심부체온은 중추의 일주기리듬을 측정하는 데 사용되는 표지자이다. 그러나 많은 요인들이 심부체온에 영향을 미치는데, 여기에는 체위 변경, 신체 활동, 호르몬 변화, 식이, 외부 환경(밝은 빛, 습기, 소리, 주위 온도 등) 등이 포함된다. 초기 연구들은 수면 또한 심부체온에 영향을 미친다는 가설을 제기하였으나, 최근 연구들은 이를 부정하고 있다. 이러한 요인들로 인해 심부체온을 통해 일주기리듬을 예

측하는 것은 한계가 있으며, 최근 ICSD-3(international classification of sleep disorder-3)의 Circadian rhythm sleep-wake disorder 분류에서는 일주기리듬을 측정하는 도구로서 심부체온 측정은 삭제되었다.

## 3) Cortisol

내인성 추동체는 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus ; SCN)-부신 통로를 통해 시상하부-뇌하수체-부신 분비에 영향을 미쳐 일주기리듬을 조절한다(Smith 등 2004). Cortisol 분비는 주기성이 매우 높는데, 낮에는 혈중 농도가 감소하고 야간에는 정지 상태를 유지하다가 심야에 급격한 증가를 보여 아침(특히 기상 시간 직전 몇 시간 동안의 이른 아침)에 최고조에 달한다.

Cortisol 수치는 혈액과 타액을 통해 측정할 수 있다. 혈중 유리 cortisol은 타액으로 확산되며, 따라서 타액의 cortisol 농도는 혈중 총 cortisol 농도보다 혈중 유리 cortisol 농도를 더 정확하게 반영한다.

Cortisol 리듬의 다양한 특성들을 일주기리듬의 표지자로 사용할 수도 있다. 최저 시점과 정점 시간, 석간 농도 상승 시작 시간, 휴지기의 시작 또는 종료 시간 등이 여기에 포함된다(Van Cauter 등 1996 ; Weibel과 Brandenberger 2002). Cortisol 분비에 영향을 미치는 다른 요인들로는 신체적/정신적 스트레스, 빛, 노화, 수면-각성 주기, 고단백 식이, 경련 등이 있다(Rao 등 1989 ; Mehta 등 1994 ; Gronfier 등 1998 ; Scheer과 Buijs 1999 ; Leproult 등 2001 ; Caufriez 등 2002). 다른 요인들에 의한 cortisol의 변화가 모든 연구에서 관찰되는 것은 아니지만, 일주기리듬의 측정을 위해 cortisol을 표지자로 사용할 때에도 영향을 미치는 요인을 최소화하거나 적어도 일관되게 유지해야 한다.

## 4) 일주기리듬 표지자의 조합과 상관관계

일정하고 규칙적인 환경(conditions of a constant routine ; CR)하에서 심부체온과 DLMO 사이의 상관관계는 상당히 높은 편이다. 따라서 이 두 표지자를 조합하여 사용하는 방식이 많은 연구들에서 사용되었다. DLMO와 cortisol 농도 역시 일주기리듬 연구들에서 많이 사용되는 조합이다. 교대근무자 집단에서 cortisol 농도와 DLMO를 측정한 결과 cortisol의 휴지기 시작 시간이 melatonin 분비 시작의 위상과 일치한다는 것을 관찰하였다(Weibel 등 1999). 또한 세 표지자 모두의 가변성을 비교한 연구에서는, 혈중 melatonin을 표지자로 사용하는 것이 심부체온이나 cortisol을 일주기리듬 측정 표지자로 사용하는 것보다 신뢰도가 높다는 결론을 내렸다(Klerman 등 2002). DLMO는 세 표지자 중 가장 널리 사용

되고 있는데, 이는 자료 수집과 분석이 용이하고, 외부 요인이 상대적으로 적고 간단하게 조절할 수 있기 때문이다.

### 3. 인체의 일주기리듬

#### 1) 수면-각성 주기

수면 경향성은 일주기계에 의해 결정되며, 수면 경향성이 가장 빨리 나타나는 시점은 야간 melatonin 분비 시작 대략 2시간 후, 그리고 심부체온이 저하될 때이다(Shibui 등 1999 ; Liu 등 2000 ; Lavie 2001). 잠이 든 후 8시간 동안 수면 경향성은 높게 유지되며, 심부체온이 최저에 달하는 시점이 수면 경향성이 최대가 된다. 또한 3시간 길이의 각성 기간이 두 번 나타나는데, 이 기간 동안 사람들은 자연스럽게 잠에 들지 못한다(Strogatz과 Kronauer 1985 ; Strogatz 등 1987). 첫 번째 기간은 '각성 유지 영역'으로 불리며, 심부체온의 최저점 6~9시간 이전(대략 오후 7~10시 사이)에 위치한다. 두 번째 영역은 심부체온 최저점 4~7시간 이후에 관찰된다(대략 오전 9~12시 사이). 이 두 번째 영역인 '기상' 영역은 심부체온 주기의 상승 기간 동안 나타나며, 각성경향성의 증가와도 관련이 있다(Strogatz 등 1986 ; Dijk과 Czeisler 1995).

#### 2) 심부체온

심부체온의 일주기리듬은 말초기관을 통한 열전도율의 변화와 관련이 있는데, 이는 피부 정맥의 혈관 확장에 의해 조절된다. 심부체온의 일주기리듬을 조절하는 기전에는 육체적 활동 동안의 체온 조절이 포함되며, 일주기리듬과 활동-휴식 주기 사이에는 유의미한 상호작용이 존재한다. 이 상호작용은 특히 가벼운 운동이나 자발적인 활동에 대한 초기 반응으로 나타나게 된다.

동조된 환경에서의 수면은 심부체온 곡선의 감소 영역에서 시작하며, 심부체온의 변화 속도와 신체의 열 손실이 최대일 때와 일치한다. 뿐만 아니라, 오후 시간에 제공된 외인성 melatonin은 오후 시간에 내인성 melatonin 수치의 상승으로 인해 발생하는 수면 및 열 손실을 자극한다. 수면과 관련된 뇌 영역은 체온에 민감한 세포들을 포함하고 있으며, 따라서 수면-각성 주기가 체온 조절 변화 그 자체에 직접적인 영향을 미치는 것이 가능하다. 정상적인 환경 하에서는 수면-각성 주기와 체온 리듬은 안정적인 내적 위상 관계를 유지한다. 시간에 따른 내인성 심부체온의 변화는 사인곡선(sinusoidal)에 가깝게 나타나는데, 심부체온 최저 시점(CBTmin)은 보통 새벽 4~6시 사이에 나타난다. 수면은 심부체온이 떨어지기 시작하는 시점에 보통 시작되며, 이는 CBTmin 5~6시간 전이다(Carskadon과 Dement 1977 ; Czeisler 등 1992).

일주기리듬 상 최대 수면은 CBTmin에서 나타난다. 습관적인 기상 시간은 CBTmin 1~3시간 이후로, 심부체온이 상승하기 시작하는 시점이다(Dijk과 Czeisler 1994 ; Lack과 Lushington 1996). 렘(REM) 수면 일주기리듬의 경계는 CBT 리듬의 최저 시점 바로 직후에 위치한다. 따라서, 만약 내인성 체온 일주기리듬이 수면을 시도한 시간보다 상대적으로 늦거나 빨리 시작된다면, 잠이 들거나 유지하는 것이 어려워질 수 있다.

체온과 melatonin 일주기리듬은 빛-어둠 주기의 동조 효과에 의해 동기화를 유지한다. 내인성 melatonin 일주기리듬은 CBT 리듬과 관련성이 높으며, 일주기계의 시기(timing)를 측정하는 데에도 사용할 수 있다(Shanahan과 Czeisler 1991). 혈중 melatonin은 습관적으로 침대에 들기 2~3시간 전(오후 9시경)인 저녁에 증가하기 시작하며, 최대 수치는 오전 2시에서 4시 사이에 도달한다. 이 시점은 수면의 중간 시점이며, CBTmin 1~2시간 전이다.

#### 3) Melatonin의 일주기리듬

Melatonin(N-acetyl-5-methoxytryptamine)은 주로 포유류의 송과선(pineal gland)에서 합성된다. Melatonin 분비의 일주기리듬은 간접적인 경로를 통해 시교차상핵에서 조절되는데, 이는 송과선의 상경부신경절(superior cervical ganglion)로부터의 noradrenaline 시냅스에 의해 완성된다(Ebadi과 Govitrapong 1985). Norepinephrine은  $\beta 1$  adrenalin 수용체를 통해 대부분 활성화되며, 세포 내의 cAMP 농도를 밤 사이에 상승시키게 된다. cAMP의 농도 상승은 N-acetyltransferase의 발현을 유발하는데, 이 효소는 melatonin 합성의 생화학적 경로에서 최종적으로 사용되는 효소이다. 궁극적으로, N-acetyltransferase의 발현은 일주기리듬을 나타낸다. 포유류에서 이 리듬은 시교차상핵에 병변이 생길 경우 송과선이나 송과체 세포의 조절을 받지 못한다. Melatonin은 시교차상핵 뉴런의 전기적 활성을 빠르게 억제할 수 있고, 점화 속도에 관여하여 일주기리듬의 위상 이동을 유발할 수 있다. MT2 수용체는 위상 이동에 있어 중요하며, 시교차상핵에 melatonin이 미치는 동조 효과와도 관련이 있다.

인간에서 혈중 melatonin의 일주기리듬은 CBT 리듬과 밀접한 관련이 있는데, CBT 리듬의 최저 시점이 혈중 melatonin 최대 시점 직후에 시작되기 때문이다. 외인성 melatonin을 정맥 주사하면 피부 혈관의 확장이 일어나고 열 손실이 증가하여 심부체온이 낮아진다. 이는 내인성 melatonin 분비가 증가한 이후의 밤에 관찰되는 바와 같이, 피부 온도의 증가 및 이와 동반되는 심부체온의 감소 때문으로 여겨진다. 이러한 효과들이 체온에 미치는 영향은 인간에서 관찰되는 저녁 시간의 수면 경향성 증가와 상관관계가 있다. 실제로 melato-

nin은 인간에서 수면을 촉진하며, 수면-각성 리듬의 중요한 조절 인자로 생각되고 있다. Melatonin이 수면을 어떻게 촉진하는지에 대한 한 가설은, 심부체온을 저하시켜 시상하부의 수면을 관장하는 영역의 활동을 유발하여 수면 경향성을 증가시킨다는 것이다. Melatonin 수용체는 뇌 핵(brain nuclei)에서도 발견되며, 이는 수면의 조절에 관여하는 것으로 보인다. 따라서 수면에서 melatonin의 역할은 중추신경계 뉴런의 직접적인 활동 또한 포함한다.

Melatonin은 송과선에 의해 뇌척수액 및 혈액으로 분비된다. Melatonin 분비는 모든 생물 중에서 일주기리듬에 따라 결정되는데, 일반적으로 하루 중 어두운 위상 동안 최대에 달한다. 리듬은 시교차상핵에 의해 형성되고, 빛-어둠 자극에 따라 하루 24시간에 맞춰 동조된다. 또한 어두운 위상에서의 광노출은 melatonin의 생산을 억제한다. 시교차상핵 내의 melatonin 수용체 발현 정도는 일주기 주기 동안 매우 다양하게 나타나는데, 낮 시간에는 발현 정도가 낮고 밤 동안에는 발현 정도가 높다(이 때 melatonin 분비 역시 가장 많아진다). 24시간으로 동조된 정상 환경에서, melatonin은 새벽 2~3시경 최대치를 기록하고, 약 4시간 전(전날 오후 10~11시경)부터 상승하기 시작하며, 아침 9~10시경에는 기저 수준으로 떨어진다. 수면은 melatonin 분비 1~2시간 후에 시작하고 melatonin 분비 중단 1~2시간 전에 종료되며, 대략 7시간 정도 지속된다. Melatonin의 일주기리듬은 일주기계의 위상을 측정하는 데 사용될 수 있다. Melatonin은 송과선에 저장되지 않으며, 따라서 혈중 농도가 그 합성과 분비를 직접적으로 반영한다. 리듬은 melatonin 분비 시작, 최고점, 분비 중단 시점을 통해 측정할 수 있다. DLMO가 일주기리듬 위상의 표지자로 흔히 사용되지만, melatonin 분비 시작/중단 시간 역시 표지자로 사용할 수 있다. 리듬의 진폭과 생산된 melatonin의 양은 송과선의 크기에 따라 개인별로 매우 다르지만, 각 개인의 melatonin 생산은 상당히 일관적인 편이다.

Melatonin 합성과 분비는 짧은 여름밤에 비해 긴 겨울밤에 더 많아진다. Melatonin 분비의 변화는 계절의 영향(낮 시간의 길이 및 광노출의 길이 변화)을 받는다. 빛에 대한 이러한 반응은 포유류에서 melatonin이 보이는 가장 중요한 생리적인 특성이다. 광노출 기간에 의존적인 변화에는 심부체온의 변화 및 수면 시간의 변화도 포함된다. 수 주 동안 규칙적인 시간에 melatonin을 투약한다면 낮 길이를 인공적으로 변화시키는 효과가 있으며, 따라서 계절 효과를 유도하거나 억제할 수 있다. 이러한 주요 생리적 변화는 prolactin (PRL)이나 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) 분비와 같은 호르몬의 일주기리듬의 변화도 동반하였으며, 이는 melatonin의 효과가 중추의 리듬 생성 인자들에 작용

한다는 것을 시사한다.

#### 4) 내분비 기능

(1) 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamo-pituitary-adrenal axis ; HPA axis)

Corticotropin releasing hormone(CRH)는 다양한 말초 조직에서 합성되며, 에너지 균형, 신진대사, 면역 반응의 조절에 관여한다(Richard 등 2000 ; Baigent 2001). CRH 수용체(CRH-R) RNA는 포유류의 뇌와 뇌하수체에서 널리 발현되고, proopiomelanocortin(POMC) 유전자의 활성화에 관여하며, 전방 뇌하수체에서의 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)과  $\beta$ -endorphin 분비에도 관여한다(Van Pett 등 2000). Cortisol은 기상과 각성, 스트레스 반응과 관련된 필수적인 호르몬이며, 학습 및 기억 기능을 잠재적으로 조절하는 것으로 생각되고 있다.

CRH와 ACTH, 부신피질로부터의 cortisol 분비를 잇는 부신피질자극 축(corticotropic axis)은 다양한 체계에 직접적인 영향을 미치며, 일주기계에서 시간 정보의 주된 전달자이다. 부신피질자극 축은 시교차상핵에 존재하는 뉴런으로부터 시간과 관련된 정보를 전달받아 CRH 뉴런으로 전달하고, 여기에서 시간 정보에 따라 CRH를 뇌하수체-문맥으로 분비하게 된다. 또한 이에 맞추어 ACTH 분비 패턴이 결정되고, 이에 따라 cortisol의 분비 패턴이 정해지게 된다. 초기의 서파 수면이 풍부한 수면은 cortisol 분비의 급격한 억제와 관련이 있으며, 렘(REM) 수면이 압도하게 되는 수면 후반부에는 cortisol 농도가 증가하기 시작하여 아침 기상 시간에 최고조에 달한다.

대부분의 사람들에서 수면-각성, 심부체온, 혈중 cortisol 농도와 같은 리듬은 외부의 시간을 알 수 있는 실마리가 없는 상황에서도 안정적인 위상 관계를 유지한다. Cortisol과 melatonin 리듬 사이에 시간적인 상관관계 또한 존재한다. 젊은 성인에서, melatonin 분비 시작은 전형적으로 cortisol 분비가 낮을 때 일어나며(휴지기), 휴지기의 시작과 melatonin 분비 시간 사이에 90분 정도의 시간 지연이 있다(Fabbian 등 2013).

노화에 따른 melatonin 분비의 감소는 노인에서 저녁에 cortisol에 대한 민감도가 감소하고, 이로 인해 ACTH 분비의 억제가 둔화 및 지연되어, 결과적으로 이른 밤에 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성화가 지속되는 것과 관련이 있다. 노화에 따라 남녀 모두에서 야간 cortisol 농도는 점진적으로 증가하며, 이는 24시간 cortisol 농도의 증가와 일주기리듬 진폭의 감소를 유발한다(Copinschi과 Caufriez 2013).

젊은 성인을 대상으로 ACTH에 대한 부신의 반응을 측정 한 연구에서, 부신 반응은 뚜렷한 일주기리듬을 보였으며, 부신의 민감도가 증가하였다. 반면 노인에서는 일주기 진폭의 감소가 나타났다. 65세 이상의 고령에서, 불면증이 없는 노인들도 저녁에 cortisol에 민감한 모습을 보였는데, 건강한 젊은 성인에 비해 혈중 ACTH 농도가 유의하게 감소하였다는 것이 그 증거가 된다. 이는 중년 남성에서 ACTH, cortisol의 상승으로 인한 잦은 수면 중 각성과 서파 수면 억제와 왜 나타나는지를 설명해준다(Vgontzas 등 2001).

Cortisol과 그 합성 유사체들은 음성 피드백을 통해 ACTH 분비를 억제한다(Sayers과 Sayers 1947). 이러한 효과는 cortisol 및 유사체들이 투약되는 생물학적 시간에 영향을 받는다. Glucosteroid의 ACTH 분비 억제 효과는 glucosteroid를 일주기리듬 상 ACTH 생산이 시작되기 직전에 투여했을 때 최대가 된다. 이는 ACTH 분비를 억제하는 cortisol 농도 변화에 필요한 역치의 감소 때문인 것으로 생각된다. 건강한 사람에서 자정에서 오전 4시 사이에 6-methylprednisone(660 ug/h)의 정맥주사를 통해 cortisol 생산의 억제가 유발되었다(Ceresa 등 1969). 오전 4~8시 사이, 오전 4시~오후 4시 사이, 오후 4~8시 사이에 투여했을 때는 상대적으로 약한 억제 효과가 관찰되었다. 또한 오전 8시~오후 4시 사이에 투약했을 때는 억제 효과가 전혀 관찰되지 않았다.

### (2) 소마트로픽 축(Somatotropic axis)

성장 호르몬 분비는 growth hormone releasing hormone (GHRH)과 somatostatin의 길항 효과에 의해 조절되며, 상대적인 분비 시기에 영향을 받는데, 이는 성별과 연령에 따른 차이와 관련이 있다(Giustina과 Veldhuis 1998 ; Farhy 등 2002 ; Farhy과 Veldhuis 2004). 일부 연구들은 FSH와 LH 역시 GHRH 분비의 성적 이형성에 관여한다고 밝혔다(wennink 등 1990, 1991 ; Childs 등 2000). 시상하부의 somatostatin은 GH-autofeedback을 조절하며, 이는 GHRH 맥동(Pulse)의 주기적인 생성에 기여한다(Farhy과 Veldhuis 2003 ; Anderson 등 2005). GHRH와 somatostatin 사이의 상호작용은 소마트로픽 축의 진동자에 영향을 줄 것으로 생각된다. 펩타이드인 ghrelin을 자극하는 성장호르몬 분비는 GHRH/GH 맥동을 증폭할 수 있다. 이러한 말초 효과에서, GH는 ghrelin 및 insulin related growth factor 1(IGF-1)과 상호작용한다. 표적 조직에 있는 성호르몬의 유형이 이 수준에서 GH와 IGF-1 수용체의 조절을 결정한다.

GH의 분비 패턴에는 분명한 성별 차이가 존재한다. GH는 서파 수면 동안 우선적으로 분비되며, 서파 수면은 첫 수면 기간에 집중되어 있다. 남성에서, 가장 높은 맥동은(24시간 분

비되는 양 중 70%를 차지) 서파 수면의 첫 번째 단계가 시작된 직후 발생한다. 이와 달리 정상 여성에서 GH 맥동은 하루 중 다양한 분포를 보인다. 수면 시작과 관련된 맥동은 대부분의 여성에서 발견되지만, 24시간 총 분비량 중 극히 일부만을 차지한다. 수면의 시작과 GH의 맥동이 관련되어 있기 때문에 수면-각성 주기에 변화가 생기면 GH의 일주기리듬이 즉각 변화하게 된다.

이러한 관련성은 수면 조절에 관여하는 뇌 영역과 GHRH가 시상하부에서 맺는 관계와 관련되어 있다. 특정한 길항제 또는 면역 중성화에 의해 내인성 GHRH의 활동을 억제하면, 수면과 GH 분비 모두 억제된다. 반면, 서파 수면을 촉진하는 물질은 야간의 GH 분비를 증가시킨다(Muzet과 Brandenberger 1996 ; Van Cauter 등 1997). Ghrelin/GHRP 유사체 및 그 작용 물질들(hexarelin, ipamorelin)은 잠재적인 GH 분비 촉진제이다. 노화는 일주기리듬의 감소와 관련이 있는데, GH 분비의 연령과 관련된 변화는 somatostatin 분비 증가 및 GHRH 반응성 감소 때문인 것으로 생각된다.

### (3) Prolactin

Prolactin 혈중 농도는 갑작스럽고 삽화적인 분비 패턴을 보이며, 일주기리듬의 변동뿐 아니라 초일주기(ultradian) 리듬의 변화와도 관련이 있다. Prolactin의 정상 분비 패턴은 하루 중 매 2~3시간마다 발생하는 다양한 진폭의 맥동으로 구성된다. 렘(REM) 수면 도중 prolactin이 대규모로 분비된다. 매일 활동을 하는 사람에서, 렘(REM) 수면은 주로 야간 수면의 후반부에 발생하며, 따라서 이 때 혈중 prolactin 농도도 최고조에 달한다. 남성과 임신/수유를 하지 않는 여성에서 렘(REM) 수면은 prolactin 분비의 주된 조절 인자이다. 아직까지 그 기전은 완전히 알려져 있지 않지만 prolactin을 체내 주입한 경우 뇌파 상 렘(REM) 활동의 증가가 관찰되었다. 수유 중인 여성에서는 유두 자극에 의해 prolactin과 옥시토신 농도가 상승하며, 이러한 유두 자극이 순환하는 prolactin 농도의 주요한 조절 인자가 된다.

수면의 시작은 prolactin 분비 증가와 관련이 있으며, 이는 낮잠을 자는 경우에도 마찬가지이다. 그러나 낮잠을 자는 동안의 prolactin 상승은 밤 동안의 상승보다 그 정도가 적다. 따라서 prolactin의 혈중 농도는 일주기리듬에 의해 조절되고, 수면-각성 패턴에 의해 맥동 분비가 변화되며, 수면과 일주기리듬이 위상 내에 존재할 때 최대로 분비된다(Waldstreicher 등 1996 ; Spiegel 등 1999). 흔히 노인에서 얇고 분절된 수면, 길어진 각성 상태, 수면 패턴의 변화가 관찰되는데, 이는 야간의 prolactin 상승 차단, 야간 prolactin 맥동의 진폭 감소, prolactin 농도의 감소와 관련이 있다.

#### (4) 시상하부-뇌하수체-갑상선 축(Hypothalamic-pituitary-thyroid axis ; HPT axis)

시상하부-뇌하수체-갑상선 축은 시상하부 뉴런에서 말초 조직의 세포에 이르기까지 모든 체계에서 다양한 리듬과 진폭으로 발견된다. 시상하부-뇌하수체-갑상선 체계의 시간의존적인 주기성 변화는 신경내분비, 신진대사, 면역 기능과 같은 다른 유사한 시간 의존적인 변수들과 상호작용하며 조절된다. Thyrotropin releasing hormone(TRH)은 serotonin, dopamine, norepinephrine과 같은 다른 일주기리듬과 관련된 신경전달물질과 상호작용하고, prolactin 분비를 자극하며, thyroid stimulating hormone(TSH) 생산의 주요 자극 인자이기도 하다. 설치류의 일주기리듬은 시상하부에 존재하는 TRH와 관련이 있으며, 이는 빛-어둠 주기에 의존적이다. TRH 및 그 mRNA의 일주기리듬은 성인 동물에서 유사하게 관찰되었는데, 최고 농도는 오후 6시경에 관찰되었다. 쥐 대상 연구에서 TRH 최대 시점은 활동 기간 직전에 나타났고, 활동이 끝나자 바로 감소하였다. 이 결과는 TSH 일주기리듬과도 관련성이 있다.

TSH는 뇌하수체에서 분비되며, 일련의 독립적인 맥동으로 분비되는데 정상 남성/여성에서의 평균 맥동 주기는 24 시간 동안 9회(범위 7~12회)이다(Brabant 등 1990). 이 맥동은 분비될 때마다 항상 동일하지 않으며, 주로 저녁과 밤 시간에 집중되어 있는데 맥동의 혼합을 통해 진폭이 증가하고, 이로 인해 야간에 TSH 농도가 증가하여 오전 2~4시 사이에 일주기리듬의 밤-낮 리듬에 동조화된 분비 리듬을 형성하게 된다(Samuels 등 1990).

TSH 맥동은 LH, FSH, glycoprotein 호르몬의  $\alpha$ -subunit의 맥동과 통계적으로 의미 있는 유사성을 보이는데, 이는 성 호르몬과 TSH의 분비를 조절하는 단일한 기저 신호가 존재함을 시사한다. 맥동 패턴은 오랜 기간의 금식과 영양실조 상태에서 변화한다. 임상적으로 건강한 사람이 약 36시간 정도 금식하게 되면 평균 맥동 진폭이 감소하고, 24시간 평균 TSH 농도가 감소한다. 금식 상태 동안의 맥동 빈도는 변화하지 않는다. 금식과 관련된 TSH의 감소는 TRH 주입을 통해 예방할 수 없으나, 설치류를 대상으로 한 연구에서 leptin을 투여하여 이를 예방할 수 있음이 밝혀져, 이 두 호르몬 사이에 상관관계가 존재함이 시사되었다. 수면 부족과 분절된 수면 역시 평균 24시간 TSH 분비의 유의한 감소와 맥동 진폭의 저하를 유발했지만 빈도는 변화하지 않았다(Behrends 등 1998).

#### (5) 혈중 Insulin의 시간 생물학(chronobiology)

Insulin은 높은 빈도의 맥동으로 분비되며, 일주기리듬, 초일주기, 연주기 리듬에 따라 변한다(Lefebvre 등 1987 ; Ahler-

sova 등 1991 ; Berman 등 1993). 췌장의 베타세포에서 10~15분 정도 고빈도, 저진폭의 맥동이 발생하게 된다. 고빈도의 진동 맥동은 120~150분 정도의 범위 내에서 초일주기성 활동을 보이며, 췌장 베타세포의 활동에 의해 발생한다. Insulin 분비에 있어 맥동과 고빈도 초일주기 리듬은 식사 시간에 의해 동조화되어 약 6시간 정도의 초일주기 리듬을 보이며, 일주기리듬의 영향을 더 크게 받아 점심이나 저녁 시간대에 절정을 이루게 된다. Insulin 효과의 일주기리듬은 insulin이 그 수용체에 부착되는 다양한 방법에 의해 조절된다. Insulin 수용체 활동의 일주기리듬은 적혈구, 백혈구, 부고환의 지방에서 발견되었다(Beck-nielsen과 Pedersen 1978 ; Feuers 등 1990). 또한 GH와 같은 '역 조절 호르몬'은 오후와 저녁의 insulin 민감도를 감소시켜 이 시점에서의 당(glucose) 내성을 감소시킨다(Verrillo 등 1989).

### 5) 활동 리듬

수면, 각성, 단기 기억, 집중력 또는 주의력은 심부체온이 최저일 때(보통의 기상 시간 근처) 가장 크게 저하된다. 심부체온은 활동과 밀접한 관계가 있으며, 심부체온의 일주기리듬은 다양한 행동 변수들의 주기와 유사한 모습을 보인다. 심부체온의 일주기리듬은 시각적 주의력, 작업 기억 능력, 연속적인 찾기 등과 같은 다양한 활동 기능을 측정하는 데 사용된다(Monk과 Carrier 1998 ; Wright 등 2002). 이러한 활동 기능의 변화는 동기 및 각성 정도와도 관련이 있다. 6~10 시간 동안 기상 상태를 유지하면 다양한 활동들이 크게 손상된다. 행동 및 활동과 뇌파 변화 사이의 관계는 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, 많은 연구들이 이러한 변화가 주관적인 수면 및 활동 변화와 관련이 있음을 증명하였다.

#### (1) 주관적인 각성과 졸림

주관적인 각성과 심부체온의 일주기리듬은 평행선을 그리며, 통계적으로 신뢰할 수 있는 관련성이 존재하는데, 이는 심부체온 리듬을 책임지는 내인성 일주기리듬 진동자가 주관적인 각성을 결정하는 주요 인자라는 것을 시사한다. 주관적인 각성은 객관적으로 측정된 각성과 유사하게 변하는데, 이는 보통 취침 시간 근처에 감소하는 것으로 측정된다(Dijk 등 1992 ; Carrier과 Monk 2000). 주관적인 각성은 이른 아침에 최저가 될 때까지 계속 감소하며, 대부분의 젊은 성인에서는 심부체온 최저 시점에서 1~2시간 후인 오전 6~8시 정도가 된다(Gillberg 등 1994 ; Leproult 등 1997). 주관적인 각성은 이후에 증가하며, 이는 활성화 기전이 아침에 작동함을 시사한다. 일주기리듬에 의해 조절되는 체온 진동자는 주관적인 각성에 관여하는 핵심적인 인자 중 하나이지만, 주관

## 결론

적인 각성은 수면-각성 주기를 조절하는 항상성 유지 과정의 영향 또한 받게 된다. 주관적으로 더 많이 졸려 하는 사람은 인지적으로 더 많이 손상되어 있다. 그러나 수면 박탈 프로토콜에서 주관적인 졸림과 객관적인 각성이 활동 능력과 큰 관련이 없다는 사실이 밝혀지고 있다(Leproult 등 2003 ; Frey 등 2004). 뿐만 아니라, 만성적인 수면 박탈 상태에서 각성과 신경행동적 기능의 주관적인 측정치는 근본적으로 다를 수 있다. 연구들 사이의 결과 차이는 '졸림'과 '각성'이 의식과 너무 많이 상호작용하기 때문인 것으로 보이며, 아직 논쟁의 여지가 많다(Moller 등 2006).

### (2) 인지 및 실행 기능의 일중 변동

인지기능은 외부 자극에 대한 논리적인 반응에서부터 복잡한 사고에 이르기까지 다양한 범위를 포괄한다. 내재적인 생물학적 시간과는 독립적으로, 심부체온과 다양한 활동 기능(암호 풀이, 정신신체적 각성 등) 사이에는 정적 상관관계가 존재한다. 그러나 인지적 활동이 유일하고 직접적으로 체온의 변화에 의해 조절되는 것은 아니다. 주관적인 각성과 관련 지어 측정할 때도, 어느 정도의 주의집중을 요하는 인지적 활동은 그 지표가 목적하는 바에 따라 매우 다르게 나타날 수 있다.

주관적인 각성과 객관적인 주의력 측정 사이의 관련성을 탐구한 연구들은 그 결과가 각기 다르게 나타났다. 이는 주의 자체의 다차원적인 특성과 관련이 있을 것으로 생각된다. 이러한 관점에서, 지금까지 시행된 주의를 관장하는 뇌 영역에 대한 연구 결과, 일주기리듬 추동체와 항상성 유지를 위한 수면 욕구가 활동 기능에 서로 다른 영향을 미친다는 사실이 증명되었다(Kraemer 등 2000 ; Horowitz 등 2003). 정신활동 각성도 검사(psychomotor vigilance test : PVT)를 이용하여 CR(constant routine) 또는 FD(forced desynchrony) 상태 동안의 각성도 조절을 측정한 연구들이 진행되었다. 그 결과 활동 기능은 하루 중 최대 16시간까지 안정적으로 유지되었는데, 이는 수면 욕구의 증가에 대항하려는 일주기 욕구 때문일 것으로 생각된다. 그러나 이 균형은 생물학적인 밤까지 실험이 길어질 경우 줄어들기 시작하였다.

동물 연구들은 기저 전뇌(basal forebrain) 영역에서 세포의 adenosine 농도가 증가한다는 것과 아데노신 작용물질이 서파 수면을 유도한다는 것을 밝혔다. 많은 사람들이 카페인을 많이 섭취하는데, 카페인은 아데노신 수용체 길항제로 작용한다. 카페인을 통해 수면의 생리적인 조절이 방해받고 있는 것이 사실이다. 저용량의 카페인을 잤은 빈도로 투약한 FD 프로토콜에서, 일부 측정된 기능들이 수면 의존적인 감소와 반대되는 효과를 보인다는 사실이 관찰되었다.

일주기리듬이란, 모든 생명체에 존재하는 생물학적 조절 인자로서, 우리가 살아가는 데 필요한 다양한 생리적, 심리적인 영역에 영향을 미친다. 이러한 일주기리듬은 melatonin, 심부체온, cortisol 측정을 통해 알 수 있다. Melatonin은 혈액, 타액, 소변을 통해 측정 가능하며, 외부 요인에 영향을 적게 받으므로 가장 유용하게 사용될 수 있다. 심부체온은 열 생산과 열 손실의 복합적인 작용에 의해 결정되며, 중추의 일주기리듬을 측정하는 데 사용될 수 있지만 외부 요인에 의한 영향을 많이 받으므로 최근에는 그 유용성이 감소하였다. Cortisol 리듬의 다양한 특성들 또한 일주기리듬의 표지자로 사용될 수 있다. 또한 이러한 세 표지자를 조합하여 더욱 정확한 일주기리듬을 측정할 수도 있다. 이러한 표지자들은 자세, 약물, 스트레스 등과 같은 외부 요인에 영향을 받을 수 있기 때문에, 영향을 미칠 수 있는 가능한 요인들을 통제된 후에 측정하는 것이 중요하다. 수면 경향성은 일주기리듬 체계에 의해 결정되며, 수면 경향성이 가장 빨리 나타나는 순간은 야간 melatonin 분비 시작 대략 2시간 후, 그리고 심부체온이 저하될 때이다. 정상적으로는 수면-각성 주기와 체온 리듬은 안정적인 내적 위상 관계를 유지하며, 체온과 melatonin 일주기리듬은 빛-어둠 주기의 변화에 의해 동조를 유지한다. Melatonin 분비의 일주기리듬은 시교차상핵에서 조절되며, 빛-어둠의 자극에 따라 하루 24시간에 맞춰 동조화된다. 이 밖에도 시상하부-뇌하수체-부신 축, 소마토트로픽 축, prolactin, 시상하부-뇌하수체-갑상선 축, 혈중 insulin 등의 내분비 기능, 주관적인 각성과 졸림, 인지 및 실행 기능과 같은 활동 리듬들 또한 일주기리듬의 영향을 받아 조절된다. 이러한 생물학적 리듬들은 다양한 생리적 조절 기능의 조화에 의한 영향을 받으며, 제대로 작동할 경우에는 한 생명체가 그것이 살아가는 환경에서 최고의 기능을 발휘할 수 있도록 해 준다. 그러나 이 분야에 대한 연구는 아직까지는 제한적인 상태이다. 최근 정신과적 질환뿐 아니라 신체 질환에 있어서도 일주기리듬이 중요한 영향을 미칠 수 있다는 연구 결과들이 나오고 있으며, 국내에서도 일주기리듬과 관련된 연구 결과들이 보고되고 있다(Kim 등 2012 ; Min Gyun 등 2013). 정신과적 질환뿐 아니라 다양한 질환들에서 일주기리듬을 이용하여 질환의 원인을 밝히고, 진단과 치료에 있어서도 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각되며, 이를 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것이다.

**중심 단어 :** 일주기리듬 · 수면-각성 주기 · 멜라토닌 · 인체.



## REFERENCES

- Ahlersova E, Ahlers I, Smajda B, Kassayova M. The effect of various photoperiods on daily oscillations of serum corticosterone and insulin in rats. *Physiol Res* 1991;41:315-321.
- Anderson L, Jeftinija S, Scanes C, Stromer M, Lee JS, Jeftinija K, et al. Physiology of ghrelin and related peptides. *Domest Anim Endocrinol* 2005;29:111-144.
- American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition: Diagnostic and Coding Manual, Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine;2014.
- Baigent S. Peripheral corticotropin-releasing hormone and urocortin in the control of the immune response. *Peptides* 2001;22:809-820.
- Beck-Nielsen H, Pedersen O. Diurnal Variation in Insulin Binding to Human Monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:385-390.
- Behrends J, Prank K, Dogu E, Brabant G. Central nervous system control of thyrotropin secretion during sleep and wakefulness. *Horm Res Paediatr* 1998;49:173-177.
- Berman N, Chou H, Berman A, Ipp E. A mathematical model of oscillatory insulin secretion. *Am J Physiol* 1993;264:R839-R839.
- Boivin DB, Czeisler CA. Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light. *Neuroreport* 1998;9:779-782.
- Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner T, Hauser H, et al. Physiological Regulation of Circadian and Pulsatile Thyrotropin Secretion in Normal Man and Woman. *J Clin Endocr Metab* 1990;70:403-409.
- Carrier J, Monk TH. Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int* 2000;17:719-732.
- Carskadon MA, Dement WC. Sleepiness and sleep state on a 90-min schedule. *Psychophysiology* 1977;14:127-133.
- Caufriez A, Moreno-Reyes R, Leproult R, Vertongen F, Van Cauter E, Copinschi G. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Am J Physiol-Endoc M* 2002;282:E1147-E1153.
- Ceresa F, Angeli A, Bocuzzi G, Molino G. Once-a-day neurally stimulated and basal ACTH secretion phases in man and their response to corticoid inhibition. *Am J Physiol-Endoc M* 1969;29:1074-1082.
- Childs GV, Unabia G, Wu P. Differential Expression of Growth Hormone Messenger Ribonucleic Acid by Somatotropes and Gonadotropes in Male and Cycling Female Rats I. *Endocrinology* 2000;141:1560-1570.
- Copinschi G, Caufriez A. Sleep and hormonal changes in aging. *Endocrin Metab Clin* 2013;42:371-389.
- Czeisler C, Dumont M, Duffy J, Steinberg J, Richardson G, Brown E, et al. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet* 1992;340:933-936.
- Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994;166:63-68.
- Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526-3538.
- Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *J Sleep Res* 1992;1:112-117.
- Ebadi M, Govitrapong P. Neural pathways and neurotransmitters affecting melatonin synthesis. *J Neural Transm. Supplementum* 1985; 21:125-155.
- Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int* 2013;30:17-30.
- Farhy LS, Straume M, Johnson ML, Kovatchev B, Veldhuis JD. Unequal autonegative feedback by GH models the sexual dimorphism in GH secretory dynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R753-R764.
- Farhy LS, Veldhuis JD. Joint pituitary-hypothalamic and intrahypothalamic autonegative feedback construct of pulsatile growth hormone secretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R1240-R1249.
- Farhy LS, Veldhuis JD. Putative GH pulse renewal: periventricular somatostatinergic control of an arcuate-nuclear somatostatin and GH-releasing hormone oscillator. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R1030-R1042.
- Feuers R, Hunter J, Tsai T, Cardoso S, Scheving L. Circadian stage dependent 125I-insulin binding in the liver and epididymal fat of the mouse. *Prog Clin Biol Res* 1990;341:529.
- Frey DJ, Badia P, Wright KP Jr. Inter- and intra-individual variability in performance near the circadian nadir during sleep deprivation. *J Sleep Res* 2004;13:305-315.
- Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Relations between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake. *Sleep* 1994;17:236-241.
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human I. *Endocr Rev* 1998;19:717-797.
- Gronfier C, Chapotot F, Weibel L, Jouny C, Piquard F, Brandenberger G. Pulsatile cortisol secretion and EEG delta waves are controlled by two independent but synchronized generators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;275:E94-E100.
- Hébert M, Martin SK, Lee C, Eastman CI. The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res* 2002;33:198-203.
- Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. Searching night and day: a dissociation of effects of circadian phase and time awake on visual selective attention and vigilance. *Psychol Sci* 2003;14:549-557.
- Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003;549:945-952.
- Kim SH, Nam GB, Baek S, Choi HO, Kim KH, Choi KJ, et al. Circadian and seasonal variations of ventricular tachyarrhythmias in patients with early repolarization syndrome and Brugada syndrome: analysis of patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electr* 2012;23:757-763.
- Kim WJ, Kim JY, Shim MS. Effect of Disrupted Diurnal Changes on Circadian Clock and Hormonal System: Adverse Health Consequences and Diabetes. *Korean J Aerosp Environ Med* 2012;22:23-29.
- Kraemer S, Danker-Hopfe H, Dorn H, Schmidt A, Ehlert I, Herrmann WM. Time-of-day variations of indicators of attention: performance, physiologic parameters, and self-assessment of sleepiness. *Biol Psychiat* 2000;48:1069-80.
- Lack L, Lushington K. The rhythms of human sleep propensity and core body temperature. *J Sleep Res* 1996;5:1-11.
- Lavie P. Sleep-wake as a biological rhythm. *Annu Rev Psychol* 2001; 52:277-303.
- Lefebvre P, Paolisso G, Scheen A, Henquin J. Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. *Diabetologia* 1987;30:443-452.

- Leproult R, Colecchia EF, Berardi AM, Stickgold R, Kosslyn SM, Van Cauter E. Individual differences in subjective and objective alertness during sleep deprivation are stable and unrelated. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R280-R290.
- Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Balériaux M, Van Cauter E. Transition from Dim to Bright Light in the Morning Induces an Immediate Elevation of Cortisol Levels I. *J Clin Endocr Metab* 2001;86:151-157.
- Leproult R, Van Reeth O, Byrne MM, Sturis J, Van Cauter E. Sleepiness, performance, and neuroendocrine function during sleep deprivation: effects of exposure to bright light or exercise. *J Biol Rhythms* 1997;12:245-58.
- Liu X, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Tagaya H, et al. Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neurosci Lett* 2000;280:199-202.
- Mehta S, Dham S, Lazar A, Narayanswamy A, Prasad G. Prolactin and cortisol levels in seizure disorders. *J Assoc Physicians India* 1994;42:709-712.
- Min Gyun K, Seul Ki P, Cheol A. Rhythmic Control and Physiological Functional Significance of Melatonin Production in Circadian Rhythm. *J Life Sci* 2013;23:1064-1072.
- Moller HJ, Devins GM, Shen J, Shapiro CM. Sleepiness is not the inverse of alertness: evidence from four sleep disorder patient groups. *Exp Brain Res* 2006;173:258-266.
- Monk TH, Carrier J. A parallelism between human body temperature and performance independent of the endogenous circadian pacemaker. *J Biol Rhythm* 1998;13:113-122.
- Muzet A, Brandenberger G. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep* 1996;19:817-824.
- Rao M, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989;49:33-39.
- Richard D, Huang Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:S36-S39.
- Samuels M, Lillehei K, Kleinschmidt-Demasters B, Stears J, Ridgway E. Patterns of Pulsatile Pituitary Glycoprotein Secretion in Central Hypothyroidism and Hypogonadism. *J Clin Endocr Metab* 1990;70:391-395.
- Sayers G, Sayers MA. Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress I. *Endocrinology* 1947;40:265-273.
- Scheer F, Buijs RM. Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84:3395-3398.
- Shanahan TL, Czeisler CA. Light Exposure Induces Equivalent Phase Shifts of the Endogenous Circadian Rhythms of Circulating Plasma Melatonin and Core Body Temperature in Men. *J Clin Endocr Metab* 1991;73:227-235.
- Shibui K, Uchiyama M, Okawa M. Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythm* 1999;14:72-76.
- Skene DJ, Lockley SW, Thapan K, Arendt J. Effects of light on human circadian rhythms. *Reprod Nutr Dev* 1999;39:295-304.
- Smith KA, Schoen MW, Czeisler CA. Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *J Clin Endocr Metab* 2004;89:3610-3614.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet* 1999;354:1435-1439.
- Strogatz S, Kronauer R. Circadian wake maintenance zones and insomnia in man. *Sleep Res* 1985;14:219.
- Strogatz SH, Kronauer RE, Czeisler CA. Circadian regulation dominates homeostatic control of sleep length and prior wake length in humans. *Sleep* 1986;9:353-364.
- Strogatz SH, Kronauer RE, Czeisler CA. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *Sleep* 1987;135:179.
- Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocr Metab* 1996;81:2468-2473.
- Van Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Balériaux M, et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *J Clin Invest* 1997;100:745.
- Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, Chan RK, Li HY, Arias C, et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol* 2000;428:191-212.
- Verrillo A, De Teresa A, Martino C, Di Chiara G, Pinto M, Verrillo L, et al. Differential roles of splanchnic and peripheral tissues in determining diurnal fluctuation of glucose tolerance. *Am J Physiol* 1989;257:E459.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, Zachman K, Lin HM, Vela-Bueno A, et al. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86:1489-1495.
- Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN, Rogacz S, Allan JS, Czeisler CA. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels—a clinical research center study. *J Clin Endocr Metab* 1996;81:1483-1487.
- Weibel L, Brandenberger G. The start of the quiescent period of cortisol remains phase locked to the melatonin onset despite circadian phase alterations in humans working the night schedule. *Neurosci Lett* 2002;318:89-92.
- Wennink JM, Delemarre-van de Waal HA, Schoemaker R, Blaauw G, van den Braken C, Schoemaker J. Growth hormone secretion patterns in relation to LH and testosterone secretion throughout normal male puberty. *Acta endocrinologica* 1990; 123:263-270.
- Wennink JM, Delemarre-van de Waal HA, Schoemaker R, Blaauw G, van den Braken C, Schoemaker J. Growth hormone secretion patterns in relation to LH and estradiol secretion throughout normal female puberty. *Acta endocrinologica* 1991;124:129-135.
- Wright Jr KP, Hull JT, Czeisler CA. Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R1370-R1377.
- Zeitler JM, Dijk DJ, Kronauer RE, Brown EN, Czeisler CA. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000;526: 695-702.