

PORUCHY SPÁNKU Z POHLADU NEUROLÓGA

MUDr. Mária Tormašiová, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a FNsP

V článku je uvedený stručný prehľad súčasnej Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku, krátka charakteristika jednotlivých podskupín a vybraných porúch spánku s ktorými sa môže lekár prvého kontaktu v každodennej praxi stretnúť.

Kľúčové slová: nespavosť, nadmerná spavosť, narkolepsia, syndróm nepokojných nôh, neurologické ochorenia.

Spánok je aktívny fyziologický útlmový stav mozgu a tela, riadený neurálnymi systémami dienecefala a mozgového kmeňa. Je charakteristický periodickou reverzibilnou stratou vedomia, znížením senzorických a motorických funkcií, ktoré spájajú mozog s okolím, vnútorne generovanou rytmicitou, reguláciou homeostázy a schopnosťou reštaurácie, ktorá nemôže byť nahradená oddychom bez spánku, jedlom, pitím alebo liekom. Počas spánku dochádza k zotaveniu nervových a somatických štruktúr k metabolickým zmenám, ktoré podporujú rast a tvorbu rezerv (7).

Klasifikácia spánkových porúch za posledné roky prešla viacerými zmenami. V 1997 roku vzišla posledná revízia Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) (2), ktorá rozdeľuje poruchy spánku na dyssomie, parasomie, poruchy spánku pri somatickom a psychiatrickom ochorení a navrhované poruchy spánku (viď tabuľka 1).

1. Dyssomie sú definované ako poruchy, ktoré spôsobujú buď nadmernú spavosť alebo nespavosť.
2. Parasomie sú charakterizované abnormálnymi pohybmi alebo pohybovými automatizmami, spojenými často s intenzívnou vegetatívnu reakciou a poruchou správania počas spánku.
3. Poruchy spánku spojené so somatickou alebo psychickou poruchou nie sú primárne spánkové poruchy majú tendenciu meniť sa podľa závažnosti ochorenia pri ktorom sa vyskytujú. Narušený spánok je prominentným symptómom u väčšiny pacientov so závažnou depresiou, je bežný pri chronickej obštrukčnej bronchopulmonálnej chorobe, neurodegeneratívnych poruchách a pod.
4. Navrhované poruchy spánku sú také, pri ktorých zatiaľ chýba dostatok informácií na ich definíciu ako samostatných porúch. Patrí sem napr. porucha spánku spojená s tehotenstvom, jedinci s potrebou krátkeho alebo dlhého spánku a pod.

Vzhľadom na rozsiahlosť problematiky v ďalšej časti popíšeme vybrané poruchy

spánku, ktoré sa považujú predvážne za neurologické, hoci väčšina ochorení v ICSD má interdisciplinárny charakter.

Narkolepsia

Narkolepsiu charakterizuje nadmerná denná spavosť (Excessive daytime sleepiness-EDS), ktorá má imperatívny charakter a vedie k epizodám krátkeho spánku v rôznych nevhodných situáciách, typický je doprevádzaná kataplexiou – záchvatovou stratou svalového tonusu s väzbou na emócie. Súčasťou klinického obrazu môže byť spánková obrna, hypnagogické halucinácie, automatické správanie a nekvalitný nočný spánok.

Nástup syndrómov sa môže objaviť v ktoromkoľvek veku s vrcholom v adolescencii a v štvrtéj dekáde rovnako často u mužov ako u žien.

Patogenéza narkolepsie nie je zatiaľ jednoznačná, spája sa s predčasným nástupom REM (rapid eye movements) spánku, s prítomnosťou histokompatibilného komplexu HLA-DR2 skupiny avšak s rasovými rozdielmi (u bielej rasy 91-98% prípadov). Najväčším prelomom v patogenéze bolo identifikovanie abnormality génu pre receptor hypokretínu (orexínu) – Hcr 1, 2. Peptidy hypokretínu 1 a 2 pochádzajú z prekursora prehypokretínu, ktorý je syntetizovaný bunkami v zadnej a laterálnej časti hypotalamu. Absencia hypokretinových neurónov v hypotalame bola demonštrovaná v patologických štúdiách mozgov pacientov s narkolepsiou a zároveň sa zistili výrazne znížené až nedetekovateľné hladiny hypokretinu v cerebrospinálnom likvore (8, 10, 13).

Na potvrdenie diagnózy narkolepsie je potrebné realizovať polygrafické vyšetrenie – Test viacpočetnej spánkovej latencie (Multiple sleep latency test – MSLT), ktorým sa verifikuje skrátená priemerná latencia zaspávania pod 5 minút a prítomnosť včasného nástupu REM spánku aspoň v dvoch z piatich testov. Pri celonočnej polysomnografii (PSG) je typický výskyt REM spánku v prvých minútach po zaspání, sú prítomné časté prebúdzacie reakcie, zmnožený je plytký spánok a znížené sú hlbšie štádia NREM (non rapid eye movements) spánku.

Liečba narkolepsie pozostáva v aplikácii centrálnych stimulancií, ktoré znižujú ospalosť a tlmiť ataky imperatívneho spánku. V súčasnosti sa dopodpredia dostáva liečba modafinilom (alfa adrenergne agens) o ktorom sa predpokladá, že účinkuje na hypokretinové neuróny hypotalamu, zlepšuje pozornosť a má menej nežiadúcich účinkov ako amfetamíny. Kataplexiu ovplyvní imipramin, clomipramin, fluoxetín a iné špecifické inhibitory serotonínového reuptaku (SSRI). Pri znížení alebo vysadení liečby môže dôjsť k závažnému zhoršeniu kataplexie. Plánované krátke denné zdriemnutia môžu pomôcť kontrolovať ospalosť a redukovať celkovú dávku stimulancií.

Narkolepsia je chronické ochorenie, ktoré znižuje pracovné a spoločenské uplatnenie pacienta a vedie k vzniku osobnostných zmien. (5, 7, 9).

Hypersomnia

Idiopatická hypersomnia sa vyznačuje predĺženou epizódou nočného spánku s fázou denného spánku, ktorý nemá imperatívny charakter, je dlhšieho trvania, nevedie k pocitu osvieženia a spravidla neobsahuje REM spánok. Ranné prebúdzanie je protiahované a sprevádzané príznakmi spánkovej opilosti, počas ktorej pacienti nie sú schopní zložitejšej mentálnej činnosti, stav trvá najčastejšie 15–20 minút a najosvedčenejším prostriedkom definitívneho prebudenia je studená sprcha.

Prepuknutie idiopatickej hypersomnie je najčastejšie v adolescencii alebo v období rannej dospelosti. Etiológia nie je známa v podskupine pacientov sa v úvode ochorenia udávajú vírusové infekcie. Pri MSLT vyšetrení sa zistí skrátená priemerná spánková latencia v rozmedzí 8–10 minút bez prítomnosti REM spánku.

Liečba je neuspokojivá, zahŕňa podávanie stimulancií a zmenu životného štýlu (7, 9).

Rekurentná hypersomnia

Rekurentnú hypersomniu podľa ICSD charakterizuje údaj o nadmernej spavosti, ktorej epizódy trvajú minimálne 18 hodín denne. EDS sa objavuje najmenej raz alebo

Tabuľka 1. Medzinárodná klasifikácia porúch spánku**1. Dysomnie****A. Dysomnie vyvolané vnútornými faktormi**

- Psychofyzická insomnia
- Pseudoinsomnia
- Idiopatická insomnia
- Narkolepsia
- Rekurentná hypersomnia
- Idiopatická hypersomnia
- Posttraumatická hypersomnia
- Syndróm obštrukčného spánkového apnoe
- Syndróm centrálného spánkového apnoe
- Syndróm centrálnnej alveolárnej hypoventilácie
- Periodické pohyby končatinami
- Syndróm nepokojných nôh

B. Dysomnie vyvolané vonkajšími faktormi

- Nesprávna spánková hygiena
- Porucha spánku vyvolaná prostredím
- Výšková insomnia
- Tranzitná insomnia
- Syndróm nedostatku spánku
- Porucha spánku z nedostatku režimu
- Porucha spánku z naučených asociácií pri zaspávaní
- Insomnie z alergie na potraviny
- Syndróm nočného jedenia a pitia
- Porucha spánku zo závislosti na hypnotikách
- Porucha spánku zo závislosti na stimulanciách
- Porucha spánku zo závislosti na alkohole
- Porucha spánku vplyvom toxických látok

C. Poruchy cirkadiánnej rytmicity

- Syndróm zmeny časových pásiem (jet lag syndróm)
- Porucha spánku pri práci na smeny
- Nepravidelný cyklus spánok - bdenie
- Syndróm oneskorenej fázy spánkovej
- Syndróm predsunutej fázy spánkovej
- Syndróm odlišný od 24 hodinového rytmu

2. Parasomnie**A. Porucha prebúdzacích mechanizmov**

- Spánková opilosť
- Somnambulizmus
- Nočný des

B. Poruchy prechodu spánok-bdenie

- Rytmičné pohyby
- Hypnagogické záškľby
- Hovorenie zo spánku
- Nočné krče v lýtkach

C. Parasomnie spojené s REM spánkom

- Nočná mora
- Spánková obrna
- Bolesť erekcia
- Sinusová zástava srdcovej akcie viazaná na REM spánok
- Porucha správania v REM

D. Iné parasomnie

- Bruxizmus
- Enuresis nocturna
- Nočná paroxysmálna dystónia
- Chrápanie
- Spánkové apnoe dojčiat
- Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm
- Syndróm náhleho úmrtia dojčiat
- Syndróm nevysvetleného úmrtia
- dospelých v spánku
- Benigný novorodenecký myoklonus v spánku
- Abnormálne prehĺbanie v spánku

3. Poruchy spánku spojené so somatickou alebo duševnou poruchou**A. Asociované so psychiatrickými chorobami****B. Asociované s neurologickými chorobami****C. Asociované s inými somatickými poruchami****4. Navrhované poruchy spánku**

dvakrát do roka a trvá minimálne tri dni až 3 týždne. Typicky začína v adolescencii prevažne u mužov.

Počas epizódy spavosti sa vyskytuje aspoň jeden z nasledujúcich pridružených prejavov: hltavé jedenie, hypersexualita, dezinhibované správanie ako je podráždenosť, agresivita, dezorientácia, zmätenosť a halucinácie. Nie je inkontinencia moča a je prítomná slovná odpoveď na silný podnet.

PSG vykazuje vysokú efektivitu spánku, redukovaný spánok 3 a 4NREM, skrátenú latenciu zaspánia a REM spánku.

Pacienti nemajú iné somatické alebo psychické ochorenia, ako je epilepsia alebo depresia, ktoré by mohli vysvetliť symptomatológiu.

Ak sú prítomné iba epizódy spavosti hovoríme o monosymptomatickej forme rekurentnej hypersomnie. Polysymptomatická forma – Kleineho – Levinov syndróm, má okrem epizódy spavosti prejavy hypersexuality a/alebo hltavého jedenia (2).

Liečba stimulanciami je len čiastočne účinná, neuspokojivá je aj aplikácia lítia, kyseliny valproovej a karbamazepínu. Epizódy spavosti vo väčšine prípadov sú postupom času zriedkavejšie a môžu aj spontánne ustúpiť (7, 9, 15).

Syndróm nepokojných nôh

Syndróm nepokojných nôh (restless legs syndrome-RLS) charakterizuje nutenie k pohybu končatinami (prevažne dolnými), ktoré je spojené s parestéziami/dyzestéziami. Tieto príznaky sú výraznejšie v pokoji, napr. vsede alebo v leže, zväčšujú sa k večeru a v noci. Pohyb vedie aspoň k čiastočnej alebo prechodnej úľave. Uvedené symptómy predlžujú latenciu zaspávania, narušujú kontinuitu spánku vedú k dennej únave alebo vyčerpaniu a menej často k nadmernej dennej spavosti (16).

RLS môže začať v ktoromkoľvek veku, má chronický priebeh môžu sa objaviť aj dlhé remisie.

Výskyt sa pohybuje medzi 5–15% populácie, popisuje sa aj familiárny výskyt s automizomálnou dominantným typom dedičnosti (6). Primárne formy RLS majú negatívny neurologický nálezh vrátane EMG (elektromyografia). Sekundárne sú najčastejšie asociované s polyneuropatiou, anémiou s deficitom železa, reumatoidnou artritídou, urémiou, tehotenstvom, môžu sa objaviť pri liečbe SSRI, tricyklickými antidepresívami a pod.

Patofyziológia ochorenia je objasnená len čiastočne, predpokladá sa porucha dopaminergného neurotransmiterového systému.

V liečbe sa aplikujú agonisti dopaminu, preparáty L-DOPA, klonazepam, skúšané boli aj antikonvulzíva a opiáty.

Periodické pohyby končatinami

Periodické pohyby končatinami (periodic limb movements in sleep-PLMS) charakterizujú pravidelne sa opakujúce pohybové stereotypy, ktoré majú charakter dorzálnnej flexie palca, flexie v členku, v kolene a v bedrovom zhybe. Pohyb podobný trojflexii sa opakuje v 15–40 sekundových intervaloch a trvá 0,5–5 sekúnd, vyskytuje sa predvážne v NREM spánku a je spojený s prebúdzacou reakciou a následnou fragmentáciou spánku. PLMS sa v 70–90% vyskytujú spoločne s RLS.

Predpokladá sa podobný patomechanizmus vzniku ako pri RLS, porucha spôsobuje zníženú inhibíciu senzomotorických kortikálnych a spinálnych systémov je anatomicky lokalizovaná do subkortikálnych oblastí.

Liečba je podobná ako pri RLS (7, 9)

EDS okrem vyššie uvedených porúch je najčastejšie následkom syndrómu spánkového apnoe, sekundárne sa môže vyskytovať pri mozgových nádoroch, úrazoch, infekciách, cievnych, toxických a metabolických poškodeniach, ale aj ako vplyvom niektorých liekov a drogovej závislosti (5).

Insomnia

Výskyt nespavosti, bez ohľadu na jej príčinu, trvanie a závažnosť sa udáva najčastejšie okolo 35% v celej populácii je 1,3 krát častejší u žien a 1,5 krát vyšší výskyt sa popisuje medzi jedincami nad 65 rokov.

Definícia nespavosti sa opiera o subjektívne hodnotenie spánku, ktorý je ťažko dosiahnuteľný, prerušovaný opakovanými prebudzeniami so sťaženým opätovným zaspávaním, krátky so skorým ranným prebúdzaním, bez pocitu osvieženia.

Insomnia zahŕňa aj denné následky a to najčastejšie pocit únavy, nedostatku energie, ťažkosti so sústredením, zvýšenú podráždenosť. Základným kritériom závažnosti nespavosti je miera zhoršenia spoločenských a pracovných schopností počas dňa.

Nespavosť môže byť sekundárna, ako prejav alebo komplikácia viacerých somatických a psychických porúch, alebo sa vyskytuje ako primárna porucha spánku.

Insomnia môže mať tranzitórny (do 1 týždňa) alebo krátkodobý (do mesiaca) charakter, vyskytuje sa najčastejšie pri práci na smeny, jet lag syndróme, nepriaznivom vplyve prostredia, pri situačnom strese, chorobe a pod., s dobrým efektom na včasnú liečbu.

Chronická nespavosť trvá dlhšie ako pol roka, je multifaktoriálne podmienená, často sa spája s anxiózne depresívnym syndrómom a poruchou kognitívnych funkcií na ktorej do značnej miery môže participovať nadužívanie

hypnotík. Presne stanovenie etiológie chronickej nespavosti je nevyhnutnou podmienkou kauzálnnej terapie. Do tejto kategórie patrí aj psychofyziológická nespavosť, ktorá sa vyvíja ako následok kombinácie somatizovanej tenzie a naučenej asociácie predstáv, ktoré zabráňujú spánku a zaspávaniu.

Liečba chronickej nespavosti je často zdĺhavá a nie vždy dostatočne úspešná, vyžaduje si dodržiavanie zásad spánkovej hygieny, kombináciu farmakoterapie a psychoterapie (7, 9, 12).

Poruchy spánku spojené s neurologickými chorobami

Degeneratívne ochorenia

Pri degeneratívnych ochoreniach CNS sú poruchy spánku časté a rozmanité, môže sa jednať o nespavosť, hypersomniu, poruchy cirkadiálnej rytmicity, parasomnie a zmeny kvality spánku.

Choroby spojené s demenciou zahŕňajú široké spektrum ireverzibilných stavov, vrátane Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby (PCH), progresívnej supranukleárnej obrny, Huntingtonovej chorey, Creutzfeldt-Jakobovej choroby, fatálnej familiárnej insomnie, vaskulárnej demencie.

Pacienti s demenciou majú zníženú efektivitu spánku, väčšie percento štádia 1NREM spánku a prebúdzacích reakcií, znížené 3. a 4. štádia NREM spánku, redukovaný počet spánkových vretienok, časté sú abnormality REM spánku. Počas noci dochádza k zhoršeniu orientácie, správania, logického myslenia a sociability chorých („sundown syndrome“).

Parkinsonovu chorobu klinicky charakterizuje pokojový tremor, svalová rigidita, hypokinéza, zmeny vegetatívnych funkcií. Podobné klinické črty sa objavujú aj pri sekundárnom parkinsonizme spôsobenom liekmi, intoxikáciou, infekciami alebo štruktúrnymi léziami mozgu aj u niekoľkých ďalších progresívnych neurodegeneratívnych porúch.

Na spánok rušivo pôsobí zvýšený svalový tonus, pohyby, svalové kontrakcie ako aj epizody trasu a myoklonické záškľby.

Najčastejšou poruchou spánku u týchto pacientov sú problémy so zaspávaním a udrжанím spánku, bdelosť počas noci predstavuje 30–40%. Časté sú aj nočné vokalizácie, abnormálna motorická aktivita, poruchy dýchania v spánku a zdriemnutia počas dňa. Porucha spánku má tendenciu zhoršovať sa s progresiou choroby. Depresia a demencia, ktoré môžu sprevádzať neskoré štádia PCH zvyčajne zhoršujú závažnosť poruchy spánku, vrátane nočných vokalizácií, halucinácií a porúch správania v REM spánku.

Motorické prejavy počas spánku

Parkinsonské motorické symptómy sú najvýraznejšie počas bdelosť, nevytracajú sa však celkom ani počas spánku. Tremor, ktorý ustúpi v úvode 1 NREM spánku sa môže znovu objaviť v štádiách 1 a 2 NREM, pri prebudení a pohyboch tela, počas zmien štádií spánku, v úvode REM a krátko pred alebo po REM periode. Tremor sa zriedkakedy vyskytuje počas štádia 3–4 NREM a nespája sa s vretienami ani K komplexami, jeho amplitúda je menšia o 50%. (7, 9).

Počas REM spánku sa môže objaviť zvýšenie svalového tonusu aj komplexnejšie pohyby, vokalizácia a plne rozvinutá behaviorálna porucha REM spánku. Porucha správania v REM spánku môže roky predchádzať nástupu PCH alebo príbuzných degeneratívnych porúch (3). U 1/3 pacientov s parkinsonizmom sa popisujú PLMS.

Pacienti s parkinsonizmom môžu mať zvýšené riziko respiračných porúch v spánku, (epizódy hypoventilácie, obštrukčné apnoe, centrálné apnoe), ktoré sú podmienené čiastočne abnormálnym tonusom svalov v horných dýchacích cestách a poruchou koordinácie respiračných svalov a zníženou svalovou silou.

Aplikácia liečby má tiež výrazný vplyv na poruchy spánku. Vysoké večerné dávky agonistov dopamínu môžu viesť k poruchám zaspávania, nízke dávky dopaminergných preparátov môžu podporiť spánok, zatiaľ čo vysoké večerné dávky predlžujú spánkovú latenciu a narúšajú spánok v prvej polovici noci a zlepšujú kontinuitu spánku v druhej polovici noci. Anticholinergné preparáty prehľbujú prítomnú autonómnú dysfunkciu s následným ovplyvneným REM spánku a respiračnej činnosti. Agonisti dopamínu navodzujú zvýšenú dennú spavosť (11, 14).

Fatálna familiárna insomnia

Je vzácna, prionová, autozomálne dominantne dedičná spongiformná encefalopatia s nástupom príznakov v 4.–6. decenii s trvaním 7–18 mesiacov.

Klinicky sa manifestuje poruchou zaspávania, ktorá prechádza do kompletnej nespavosti a vyústi do progresívneho snového stavu s halucináciami. Stupor je doprevádzaný vegetatívnu dysbalanciou (hyperhidróza, tachykardia, pyrexia, hypertenzia, irregulárne dýchanie), dysfágiou, myokloniami, tremorom, spastickými parézami a kachexiou.

V EEG (elektroencefalogram) počas spánku chýba delta aktivita a REM spánok, dochádza k progresívnemu oplošťovaniu a spomalovaniu aktivity počas bdelosť.

Histopatologicky sa verifikujú výrazné neuronálne zmeny vo ventrálnom a dorzomedialnom talame a atrofia (4, 7).

Epilepsia

Spánok ovplyvňuje epilepsiu viacerými spôsobmi, môže zvýšiť výskyt interiktálnej epileptickej aktivity ako aj klinickú manifestáciu záchvatov. Podobný aktivačný vplyv má aj spánková deprivácia najmä pri niektorých generalizovaných záchvatoch. Viac ako 20% pacientov s epilepsiou má záchvaty výlučne v noci.

Epileptiformná aktivita je častejšia v NREM spánku. U pacientov s generalizovanými záchvatmi sú epileptiformné výboje niekedy viazané na K komplexy. NREM spánok napomáha objaveniu sa ložiskových hrotov pri parciálnych záchvatoch, ktoré sa pri temporálnej epilepsii vyskytujú až u 1/3 pacientov výlučne počas spánku. V REM spánku sú ložiskové interiktálne výboje menej časté.

Asociácia epilepsie a SAS pravdepodobne vplyvom hypoxémie, vegetatívnych zmien a fragmentácie spánku vedie k zmnôženiu záchvatov, pričom kontrola záchvatov sa môže zlepšiť liečbou SAS.

Na druhej strane aj epilepsia a jej liečba prispieva k poruchám spánku. Výskyt záchvatov v spánku redukuje množstvo REM spánku, fragmentuje spánok a je príčinou EDS.

Aktivačný vplyv na klinickú manifestáciu záchvatov má aj denný spánok, nepravidelný rytmus spánku a bdenia a najmä spánková deprivácia (1, 7, 9).

Iné ochorenia nervového systému

Pacienti s nervovosvalovými ochoreniami majú častejší výskyt porúch dýchania v spánku v dôsledku oslabenia alebo vymiznutia inspiračného úsilia. Poruchy dýchania majú najčastejšie charakter obštrukčných apnoic-

kých páуз, centrálného apnoe alebo nočnej alveolárnej hypoventilácie. Nočné ventilačné poruchy sú popisované aj pri myastenii gravis, amyotrofickej laterálnej skleróze, myopatiách.

Cievne mozgové príhody, úrazy mozgu, nádory, vrodené anomálie sú často asociované s poruchami spánku, ktorých charakter závisí od lokalizácie a rozsahu lézie.

Spánok má dôležitú úlohu pri spúšťaní záchvatu migrény a zároveň aj významný utišujúci vplyv. Ranná bolesť hlavy môže byť jedným z príznakov syndrómu spánkového apnoe (7, 9).

Záver

Spánková medicína bola pravdepodobne súčasťou lekárskej praxe od čias prvých šamanov a liečiteľov napriek tomu ešte aj v súčasnosti sú problémy so spánkom v porovnaní s ostatnými zdravotnými ťažkosťami často podceňované.

Posledné desaťročie prinieslo nové poznatky v patogenéze a liečbe porúch spánku, zlepšili sa aj ich diagnostické možnosti na Slovensku, čo by malo prispieť k zvýšenému záujmu našej odbornej verejnosti o túto skupinu ochorení, ktorá si vyžaduje širokú interdisciplinárnu spoluprácu.

Literatúra

1. Aldrich MS. Sleep and epilepsy. *Sleep Medicine. Contemporary neurology series* 1999; 350–374.
2. American sleep disorders association. ICSD-International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and Coding manual. Rochester: American sleep disorders association 1997.
3. Comella CL, Nardine TL, Diderich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury and REM sleep behaviour disorder in Parkinsons disease (see comments). *Neurology* 1998; 51(2): 526–529.
4. Gallasi R, Morreale A, Montagna P, Cortelli P, Avoni P, Castelani R. Fatal familial insomnia: Behavioral and cognitive features. *Neurology* 1996; 46, (4): 935–939.
5. Guilleminault Ch, Brooks SN. Excessive daytime sleepiness. A challenge for the practising neurologist. *Brain* 2001; 124: 1482–1491.
6. Kemlink D, Šonka K, Nevšimalová S, Pretl M, Benáková M, et al. Rodinné a sporadické formy syndromu neklidných nôh. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir* 2003; 6: 387–391.
7. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of Sleep Medicine, 3rd ed. W. B. Saunders Company; Philadelphia 2000; 1336 s.
8. Nevšimalová S. Deficit hypokretinu (orexinu) a poruchy spánku u neurologických onemocnění. *Neurol. pro praxi* 2002; 3: 128–130.
9. Nevšimalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Praha, Maxdorf – Jessenius 1997: 256 s.
10. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39–40.
11. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinsons disease. *Neurology* 2001; 57: 1392–1396.
12. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6 (2): 97–111.
13. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6, (9): 991–997.
14. Schlesinger I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003; 49: 30–33.
15. Šonka K, Pretl M, Hnídková P, Nevšimalová S, et al. Dvě kazuistiky rekurentní hypersomnie – klinika a polysomnografie; *Čes. Slov. Neurol. Neurochir* 2002; 3:199–205.
16. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634–642.