

VZTAH SPÁNKU A JEHO PORUCH KE KVALITĚ ŽIVOTA

prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Ve spánku strávíme téměř 1/3 života a kvalita spánku se výrazně podílí i na kvalitě našeho života. Fyziologický spánek je nezbytný nejen pro regeneraci duševních a fyzických sil, pro vytváření paměťových stop a tedy pro kognitivní funkce, ale i pro celou řadu metabolických pochodů. Společným podkladem většiny spánkových poruch jsou časté probouzení reakce (kortikálního i subkortikálního původu), které vedou k vyplavování stresových hormonů (zejména kortizolu) a k urychlení aterosklerotických změn. Důsledkem je zvýšené riziko infarktů, cévních mozkových příhod a dalších komplikací. Fragmentace spánku, provázená častou změnou spánkových stadií, bdělostí a sníženou efektivitou spánku, je rizikovým faktorem vzniku metabolického syndromu, obezity, diabetu (typu 2) a dysbalance neuroendokrinního i imunitního systému. Častým důsledkem je i vznik deprese. Fyziologický spánek odpovídající délky i kvality je klíčovým faktorem určujícím pocit „dobrého zdraví“, naši výkonnost i pohodu a výraznou měrou se podílí na hodnocení kvality života.

Klíčová slova: noční spánek, kvalita a množství spánku, riziko mortality, komorbidity, insomnie, spánková apnoe.

Klíčové slova MeSH: spánek; poruchy spánku; poruchy zaspávání a průběhu spánku; kvalita života; komorbidity; syndromy spánkového apnoe.

Neurol. prax, 2006, roč. 7 (2): 100–104

Délka nočního spánku a riziko mortality

Po mnoho desetiletí byla věnována pozornost pouze spánkové restrikci a akutní či chronická spánková deprivace patřily k nejčastěji sledovaným experimentálními podmínkám. Epidemiologické studie posledních let však ukázaly, že rizikovým faktorem je nejen chronicky zkrácovaný spánek, ale i konstitučně prodloužený a nadbytečný spánek. Kripke a spol. (8) shromáždili v dotazníkové studii údaje o 1,1 milionu žen a mužů ve věkovém rozmezí 30–102 let. Nejvyšší riziko mortality našli mezi respondenty s délkou nočního spánku 7 hodin. Úmrtnost se významně zvyšovala se zkrácením spánku pod 6 hodin a s prodloužením nočního spánku nad 8 hodin. Riziko úmrtnosti na cerebrovaskulární příhody bylo nejvyšší u respondentů s délkou nočního spánku nad 9 hodin. Obdobné výsledky byly publikovány i dalšími autory. Patel a spol. (15) oslovili v prospektivní studii 5 409 žen a zjistili, že nejvyšší riziko mortality lze očekávat při trvání nočního spánku mezi 6–7 hodinami. Riziko se významně zvyšovalo při délce spánku <5 a >9 hodin. Zajímavé jsou i výsledky specificky vázaných rizik mortality. Nejvyšší rizika při délce nočního spánku nad 9 hodin se týkají kardiovaskulárních onemocnění a maligních novotvarů.

Délku života ovlivňuje i naše duševní rozpoložení, nálada a s ní související vrozené dispozice. Při porovnání optimistické a pesimistické dispozice u starších jedinců zjistili Giltay a spol. (6), že optimisté se dožívají výrazně vyššího věku. Ochranný vliv optimismu byl zjištěn zejména u mortality na kardiovaskulární onemocnění, především u mužů.

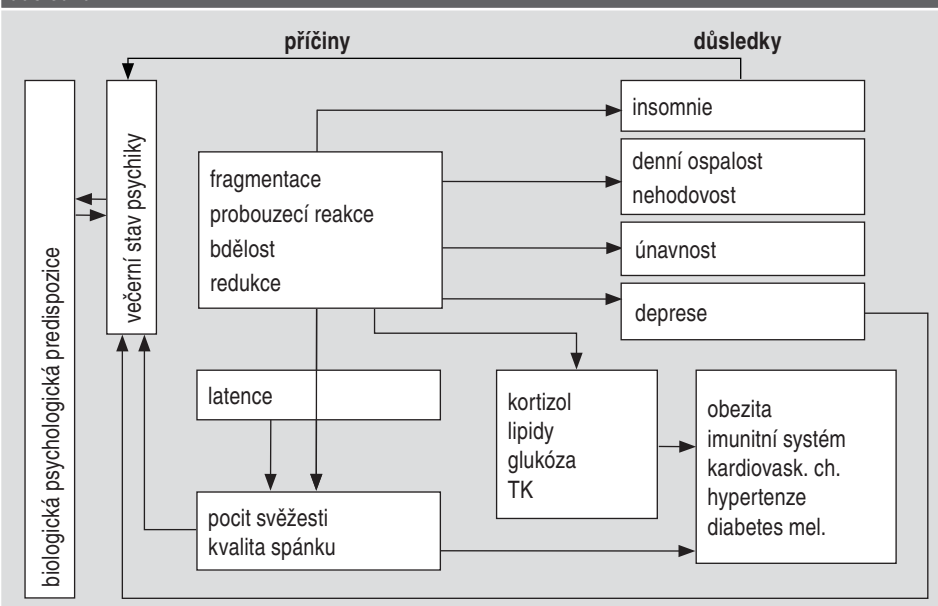
Vztah spánku, kardiovaskulárních poruch a metabolických onemocnění

Společným mechanismem většiny spánkových poruch je fragmentace nočního spánku provázená častými změnami jednotlivých fází spánku, probouzení reakcemi (kortikálního i subkortikálního charakteru), která vede ke snížení efektivity spánku a často i k jeho redukci. Probouzení reakce vyvolávají zvýšenou sekreci stresových hormonů a autonomní dysregulaci.

Podle **stresové hypotézy** dochází v důsledku opakovaných probouzení reakcí ke zvýšené sekreci adrenalinu i noradrenalinu a s časovou latencí prostřednictvím aktivace hypotalamo-pituitárně-adrenální (HPA) osy i ke zvýšené sekreci plasmatického ACTH a kortizolu. Souvislost této hypotézy se

zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění je dnes celosvětově akceptována (7). Stresová odpověď ovlivní normální neurovegetativní a hormonální pochody i vitální tělesné funkce. Dochází ke změnám kardiovaskulárních parametrů – krevního tlaku a srdeční akce, zvýší se hladina cholesterolu, triglyceridů a volných mastných kyselin a ovlivněny jsou i hemostatické faktory (fibrinogen). Krevní průtok se vlivem zvýšené viskozity zpomalí. Se stresovou hypotézou souvisí i zvýšení hladiny krevních cukrů (glukózy); častým důsledkem stresové reakce je zvýšená inzulínová rezistence a dispozice k diabetu. Podle stresové hypotézy se HPA osa podílí i na vzniku vředové choroby a deficitu imunitního systému. Imunitní reakce jsou se spánkem úzce propojeny a ovlivněny i nespecifickou stresovou reakcí.

Obrázek 1. Schematické znázornění zevních i vnitřních vlivů, stresové reakce a možných zdravotních důsledků



Zdravý spánek zvyšuje odolnost proti infekcím. Důležitou úlohu v regulaci imunitních reakcí hrají cytokiny, z nichž řada navozuje somnolenci. Mezi výrazněji spánek navozující cytokiny patří interleukin, tumor nekrotizující faktor a interferony. Existují i další humorálních působky potencující spánek během infekčních onemocnění. Je známo, že v tomto období se zvyšuje procentuální zastoupení NREM spánku a klesá množství REM spánku. Spánek má příznivý vliv nejen na průběh infekcí, ale i pooperačních stavů a hojivých procesů (4). Spánková deprivace působí na tyto stavy naopak nepříznivě.

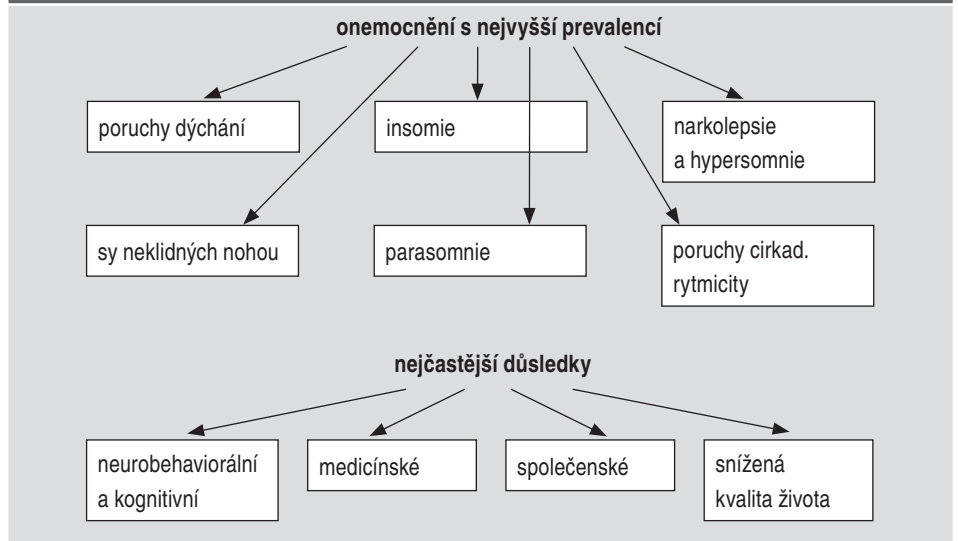
Nekvalitní či chronicky zkracovaný spánek negativně ovlivňuje i řadu dalších metabolických a endokrinních funkcí (18). Ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních onemocnění přispívají i zánětlivé markery. **C-reaktivní protein (CRP)** je jedním z hlavních ukazatelů akutní odpovědi na zánětlivou reakci. Jeho významnou funkcí je podpora sekrece zánětlivých mediátorů cévním endotelem, a proto se významně podílí na etiopatogeneze arteriosklerotických změn. Zvýšený CRP je rizikovým faktorem pro vznik cévních mozkových příhod i srdečních infarktů. Jeho hodnoty se lineárně zvyšují s částečnou či úplnou spánkovou deprivací (11), proto je deficit spánku rizikovým faktorem cerebrovaskulárních onemocnění. Souvislost nadměrného spánku s tímto rizikem není zatím objasněna.

Dalším faktorem spojeným s rizikem kardiovaskulárních onemocnění, změnou metabolismu glukózy i kontrolou váhy je **leptin**. Leptin je jedním z hlavních regulačních mechanismů energetické homeostázy a jeho cirkadiální rytmus úzce souvisí se spánkem. Sekrece se zvyšuje v noci a klesá v průběhu dne. Snížení jeho hladiny, které souvisí s restrikcí spánku, vede ke zvýšené chuti k jídlu a následnému zvýšení tělesné hmotnosti; současně dochází i k poruše glukózové tolerance a k predispozici diabetu. Narušený jsou i obranné imunitní schopnosti. Zvýšená hladina leptinu, související s nadměrnou délkou nočního spánku, má překvapivě zcela obdobné důsledky. Vede k obezitě, inzulinové rezistenci, je predispozičním faktorem pro diabetes mellitus 2. typu, ischemickou chorobou srdeční a vzhledem k poruše fibrinolýze je výrazným rizikovým faktorem i pro vznik cévních mozkových příhod (17). Snížení i zvýšení hladiny leptinu je tedy výrazným predispozičním faktorem zvýšené komorbiditity jedinců s velmi krátkým či naopak prodlouženým nočním spánkem a může se podílet na zvýšeném riziku jejich mortality. Dalším rizikovým faktorem zvýšené komorbiditity je obezita, související rovněž se změnou hladiny leptinu.

Poruchy spánku a zdravotní rizika

V následujícím přehledu jsou zmíněny nejčastěji se vyskytující poruchy spánku – insomnie, poruchy

Obrázek 2. Nejčastěji se vyskytující poruchy spánku a jejich nejzávažnější důsledky



dýchání ve spánku, hypersomnie centrálního původu (narkolepsie, hypersomnie), poruchy cirkadiálního rytmu, parasomnie, mimovolné pohyby ve spánku (syndrom neklidných nohou) – a jejich nejčastěji se vyskytující medicínské i společenské důsledky. Přesto, že etiologie i projevy jednotlivých spánkových poruch jsou zcela odlišné, důsledky jsou velmi podobné a zahrnují neurobehaviorální a kognitivní poškození, zdravotní a společenské problémy i sníženou kvalitu života.

Insomnie

Insomnií rozumíme poruchy usínání, kontinuity spánku či předčasné ranní probouzení, které vede k subjektivnímu pocitu nedostatečného spánku a k následným obtížím během dne. Nejzávažnějším důsledkem chronické insomnie jsou neurobehaviorální poruchy (20) – denní únava až ospalost, poruchy koncentrace a paměti, snížená pracovní výkonnost i vyšší nehodovost (automobilové i pracovní úrazy). Epidemiologické studie ukazují, že insomnie je spojena s 2–4násobně zvýšeným rizikem psychiatrických onemocnění – depresí, úzkostných stavů, alkoholové, lékové a drogové závislosti. Insomnie může být spojena s kteroukoliv psychiatrickou diagnózou, nejčastěji s poruchami nálad. Velké sestavy pacientů s chronickou insomnií ukazují (19), že riziko kardiovaskulárních onemocnění je u této skupiny 2x vyšší v porovnání s jedinci bez poruchy spánku, zvýšený je i výskyt muskuloskeletálních a pojivových onemocnění, zažívacích obtíží, chorob močového a pohlavního ústrojí, endokrinopatií, nutričních a metabolických onemocnění i poruch imunity. Pacienti s insomnií trpí častěji neurologickými obtížemi a depresivní symptomatologie je u nich přítomna 2–3x častěji. Vyšší je i počet konzultací a návštěv lékařů, množství předepsaných léků, častější jsou odběry laboratorních testů. Nemocnost včetně pobytů v ne-

mocnicích je rovněž až dvojnásobně zvýšena. Snížená kvalita života, zjišťovaná dotazníkem SF-36 (Short Form-36), byla nalezena autory ve všech základních doménách (19).

Poruchy dýchání ve spánku

Nejčastější poruchou dýchání ve spánku je obstrukční syndrom spánkové apnoe (sleep apnea syndrome, SAS) a k nejvýraznějším důsledkům tohoto onemocnění jsou řazeny neurokognitivní a cerebrovaskulární komplikace (9). Nadměrnou denní spavost nalzáme až u 90% pacientů, mnozí nemocní si stěžují na poruchy paměti a koncentrace, kognitivní deficit i sníženou pracovní výkonnost. Na kognitivní poruše se uplatňuje řada faktorů. V důsledku dlouhodobě porušené spánkové architektury (povrchní spánek přerušovaný probouzecími reakcemi, vymizení hlubších stadií NREM, deficit REM spánku) vzniká chronická spánková deprivace a četné pauly apnoe či hypopnoe vyvolávají opakované stavy hypoxemie. Na tyto změny velmi citlivě reaguje hipokampus; dochází k apoptóze buněčných elementů, zmenšení jeho objemu je možno kvantifikovat volumetricky a kognitivní deficit je prokazatelný neuropsychologickými testy. Často přistupuje i depresivní ladění a poruchy koncentrace a pozornosti spolu s nadměrnou denní spavostí jsou příčinou i zvýšené nehodovosti.

Nejzávažnějším důsledkem chronického SAS je postižení kardiovaskulárního systému. Hlavním rizikovým faktorem je hypertenzní choroba a vzestup krevního tlaku je přímo úměrný trvání a závažnosti SAS. Pokles saturace krve O₂ a četnost apnoických pauz jsou parametry určující zvýšení systolického i diastolického tlaku. Rizikovým faktorem hypertenzní choroby je i habituální chrápání. Komplikovanější je vztah SAS a obstrukční choroby bronchopulmonální. Jednoznačná je souvislost mezi SAS a okluzí

velkých cév s následným rizikem cévních mozkových příhod. Příčinou je s největší pravděpodobností endoteliální dysfunkce, vznikající v důsledku dysbalancce zánětlivých cytokinů, volných radikálů a dalších biochemických markerů, které vedou k akceleraci arteriosklerotických změn. Zvýšené je proto riziko cévních mozkových příhod i infarktů (9), vedoucí ke zvýšené mortalitě mužů zejména mladšího a středního věku. Udáváno je i vyšší riziko zánětlivých onemocnění a poruch imunitního systému.

Onemocnění výrazně ovlivňuje kvalitu života (13), překvapivě výrazněji u žen oproti mužům. U mužů k dyskomfortu přispívají i poruchy potence, stížnosti partnerek na vlastní sekundárně navozené poruchy spánku, popisována je i vyšší rozvodovost.

Narkolepsie a idiopatická hypersomnie

Nadměrná denní spavost vede k omezení pracovního i společenského uplatnění a je výrazným rizikem dopravních nehod i úrazů (5, 14). Imperativní spavost je zpravidla spojena se záchvatovou, emotivně navozenou ztrátou svalového tonu – kataplexií a vytváří klinický obraz **narkolepsie-kataplexie**. Klinickým doprovodem mohou být hypnagogické (při usínání) nebo hypnopompické (při probouzení) halucinace, stavy spánkové obrny a automatické jednání. Obraz dotváří neklidný noční spánek, spojený s množstvím bizarních živých snů a četnými probouzeními, případně až těžší insomnií. Vzácněji se objevuje izolovaná forma **narkolepsie bez kataplexie**, která může být rovněž spojena s některými asociativními příznaky (např. halucinace, spánková obrna). Onemocnění vzniká nejčastěji v průběhu dospívání, je doprovázeno povahovými změnami až poruchou osobnosti (tzv. narkoleptická osobnost) a z toho vznikajícími interpersonálními konflikty. Nemocní mají tendenci k sebepodceňování a negativnímu sebehodnocení, jsou submisivní, obtížně se v kolektivu prosazují. Mají sklon k depresi, anxiozitě, pocitům osamění a neporozumění. U mladších jedinců může naopak převládat podrážděnost až agresivita. Téměř u 1/2 nemocných jsou přítomny neurastenicke a psychastenické rysy. Časté jsou studijní problémy, obtíže při výběru povolání i neúspěchy v zaměstnání. Ačkoliv mnozí nemocní si stěžují na zhoršenou paměť, psychologické testy ukazují pouze poruchy pozornosti a koncentrace v důsledku snížené vigility. Doprovodnou symptomatologií může být i obezita a sexuální dysfunkce.

K přidruženými obtížím patří SAS, periodické pohyby končetin (Periodic Limb Movements, PLMs), syndrom neklidných nohou (Restless Legs Syndrome, RLS) a častou asociací je i porucha chování vázaná na REM spánek (REM Behaviour Disorder, RBD). Nemocní mají sklon k dysfunkci au-

tonomního nervového systému, častá je ortostatická hypotenze (16).

Nadměrná denní spavost je součástí i klinického obrazu **idiopatické hypersomnie**, u které však ataky denního spánku jsou dlouhodobé (> než 1 h) a u většiny pacientů je prolongován i noční spánek (> než 10 h). Probouzení z nočního i denního spánku je často velmi obtížné, pacienti jsou dezorientováni, přetrvává porucha hrubé i jemné motoriky a stav se velmi příznačně nazývá spánkovou opilostí. Doprovodnou symptomatologií bývají vegetativní poruchy a onemocnění je opět výrazným handicapem společenského i pracovního uplatnění. Diferenciálně diagnosticky je nutno zvážit sekundaritu obtíží při nesprávném spánkovém režimu, abúzu léků, alkoholu či drogové závislosti, nebo při primární organické lézi cévní, expanzivní, zánětlivé, poúrazové etiologie či v důsledku metabolické poruchy (16).

Poruchy cirkadiálního rytmu

Poruchy cirkadiálního rytmu jsou velmi časté, závažný problém v moderní společnosti představuje zejména **směnný provoz**. Denní spánek při nočních směnách není ekvivalentní svojí délkou ani kvalitou nočnímu spánku. Důsledkem je chronická spánková restrikce, která může vyústit v těžkou insomnií. Směnný provoz má i negativní dopad na rodinný i společenský život a ovlivňuje kvalitu života. Je spojován i se zdravotními riziky. Zvýšeno je riziko kardiovaskulárních onemocnění (včetně zvýšené mortality) a jedinci častěji trpí i chorobami zažívacího traktu (10).

Syndrom předsunuté fáze spánku (Advanced Sleep Phase Syndrome, ASPS) se projevuje předčasným usínáním a posunem spánkové fáze do večerních a časně nočních hodin. Typický je pro jedince vyššího věku, kdy je často mylně diagnostikován jako insomnie. Daleko závažnější jsou důsledky **syndromu zpožděné fáze spánku** (Delayed Sleep Phase Syndrome, DSPH). Typický je pro jedince mladšího věku, kdy je spánek posunut do pozdně nočních, ranních a dopoledních hodin. Při nutnosti školní docházky či pravidelného vstávání do zaměstnání dochází k chronické spánkové deprivaci, která vede k ospalosti během dne, behaviorálním a kognitivním problémům. Častá je závislost na alkoholu, hypnotikách, mladší jedinci inklinují i k drogové závislosti a kriminalitě. Prokázána je i souvislost mezi poruchami cirkadiálního rytmu a psychiatrickými chorobami, zvláště poruchami nálad. Jedinci mají sklon k depresím i bipolárním psychickým stavům (2).

Volně běžící rytmus je pravidelný, avšak nikoliv 24 hodin trvající rytmus. Typický je pro nevidomé, kteří nemohou korigovat fyziologickou funkci svého biologického, v hypotalamu uloženého, pacemakeru

s konvenčním časem a dochází téměř k trvalé časové desynchronizaci. Důsledkem jsou neurobehaviorální a společenské obtíže. Nejzávažnější poruchu představuje **nepravidelný rytmus**, vznikající při organické lézi CNS při neurologických poruchách (neurodegenerativní či neurometabolická onemocnění, cévní příhody, záněty, novotvary) či psychiatrických onemocněních (nejčastěji Alzheimerova či jiná demence). Spánek je frakcionován do krátkých úseků během dne i noci a bdělost je provázena agitovaností, agresivitou, časté jsou i psychotické příznaky (20).

Parasomnie

Další skupinou onemocnění, které mohou mít zdravotní důsledky, jsou parasomnie. Jde o abnormální pohyby či abnormální chování v průběhu nočního spánku, které vede k částečné probouzení reakcí a k narušení spánkové architektury. Komplikací mohou být úrazové mechanismy. U dětí se setkáváme častěji s parasomniemi vázanými na **NREM** spánek, které se objevují v prvé třetině noci, kdy převládá delta spánek. Somnambulismus (náměsíčnost) je spojen s automatizmy, kdy kromě nevinných pohybových stereotypů se nezdá setkáváme i s komplexním automatickým chováním, které může vést k závažným úrazovým dějům (pád s okna, balkonu apod.). Obdobné důsledky mohou mít i stavy zmatenosti, způsobené rovněž patologickou probouzení reakcí z delta spánku, vzácněji i noční děsy (pavor nocturnus). Podle některých autorů (3) bývají NREM parasomnie v dospělosti provázeny psychopatologickými rysy – agresivitou a násilným chováním, někdy i sebepoškozováním. Častěji jsou tyto rysy pozorovány u mužů v důsledku endokrinní dispozice (testosteron).

U starších jedinců jsou daleko častější parasomnie vázané na **REM** spánek. Objevují se v pozdějších nočních, případně ranních hodinách, ve kterých tato fáze spánku převládá. Jde o poruchu regulačních mechanismů REM spánku, kdy u postižených jedinců je zachován svalový tonus (za normálních okolností je svalová atonie) a jedinci pod vlivem snové aktivity jsou schopni jednat. V mnohých případech může u těchto poruch chování vázaných na REM spánek dojít kromě sebepoškozujících úrazů i k násilným činům. Jde zpravidla o muže staršího věku a agresivita je opět spojována s hormonálními vlivy.

Syndrom neklidných nohou

Další klinickou jednotkou, vedoucí k výraznému snížení kvality života, je syndrom neklidných nohou (RLS). Jeho prevalence stoupá zejména u starších věkových skupin. Charakteristickým projevem jsou parestézie s palčivými až bolestivými pocity, které se objevují zpravidla na dolních končetinách (s akrálním maximem) v klidu ve večerních hodinách

a nutí k pohybu. Pohyb přináší na určitou dobu úlevu, po chvíli se však obtíže objevují znovu. Usínání je ztížené, mnohdy protrahované na několik hodin a parastézie způsobují i opakované noční probouzení. Afekcí jsou častěji postiženy ženy, riziko stoupá s vyšším počtem předchozích porodů. V patogenezi se uplatňují dopaminergní mechanismy a porucha metabolismu železa. RLS je u většiny nemocných spojen s PLMs, které způsobují fragmentaci nočního spánku a sekundárně vedou ke zvýšené ospalosti během dne (12). Úporná insomnie a nepříjemné parastézie negativně ovlivňují kvalitu života (1) a mohou vést až k sebevražedným pokusům. Časté jsou případy sekundárního výskytu RLS u těžkých anémií,

při opakovaném dárcovství krve, při selhávání ledvinných funkcí, u reumatoidní artritidy a periferních neuropatií. Dispozici k RLS mohou vyvolat i některé léky – např. tricyklická antidepresiva a SSRI.

Závěr

Zrychlující se životní tempo vede po desetiletí až staletí k postupnému zkracování délky nočního spánku. Předpoklad, že deficit spánku negativně ovlivňuje kvalitu života, se v současnosti nepotvrzuje. Epidemiologické studie ukazují, že nejnižší mortalita a komorbidita je u respondentů s délkou nočního spánku 6–7 hodin. Spánek o trvání 8 a > hodin má vyšší riziko mortality než spánek o trvání 6 a <

hodin. Ukazuje se, že daleko důležitější než délka spánku je jeho kvalita. Spánek přerušovaný četnými probuzeními, které jsou společným podkladem většiny poruch spánku, je spouštěcím mechanismem vylučování stresových hormonů a autonomních dysfunkcí. Uvedené změny se výrazně podílí na zvýšeném riziku řady civilizačních chorob. Je nutné si uvědomit, že kvalita našeho života závisí do značné míry na kvalitě našeho spánku.

prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 21, Praha 2
e-mail: snevsi@lf1.cuni.cz

Literatura:

- Atkinson MJ, Allen RP, Du Chane J, et al. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of life instrument (RLS-QLI): Findings of a Consortium on national experts and the RLS Foundation. *Qual Life Res* 13: 679–693, 2004.
- Benca R, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psych* 49: 651–656, 1992.
- Broughton R. Behavioral parasomnias. In: *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. S. Chokroverty (ed), Boston, Butterworth Heinemann, 1999, pp. 635–660.
- Brown R. Sleep deprivation and the immune response to pathogenic and non-pathogenic antigens. In: *AJ Husband (ed) Behavior and Immunity*. Bocaaton, Florida, CRC Press, 1992.
- Daniels E, King MA, Smith I, Shneerson JM. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 10: 75–81, 2001.
- Giltay EJ, Geleijnse JM, Zitman, FG et al. Dispositional optimism and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort of elderly Dutch men and women. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1126–1135, 2004.
- Ising H, Kruppa B. Animal studies. WHO Technical Meeting on NNG, Geneve, December 6–7, 2004.
- Kripke, DF, Garfinkel, L, Wingard, DL. et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*, 99: 131–136, 2002.
- Lavie P, Pillar G, Malhozta A. (eds.): *Sleep Disorders: Diagnosis, Management and Treatment. A handbook for clinicians*. London, Martin Dunitz, 2002.
- Mahowald MW, Ettinger MG. Circadian rhythm disorder. In: *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. S. Chokroverty (ed), Boston, Butterworth Heinemann 1999, pp. 619–634.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *JACC* 43: 678–683, 2004.
- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 1: 163–167, 2000.
- Moore T, Franklin KA, Holmstrom K et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1910–1913, 2001.
- Nevšimalová S, Šonka K, Špačková N et al. Nadměrná denní spavost a její psychosociální důsledky. *Sb Lek* 103: 51–57, 2002.
- Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep* 27: 440–444, 2004.
- Roth B. (ed). *Narcolepsy and hypersomnia*. Basel, Karger 1980.
- Saareanta T, Polo O. Does leptin link sleep loss and breathing disturbances with major public diseases? *Ann Med* 36: 172–183, 2004.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354: 1435–1439, 1999.
- Terzano MG, Parrino L, Ciringotta F et al. Studio Morfeo: insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 5: 67–75, 2004.
- Zorick FJ, Walsh JK. Evaluation and management of insomnia: An overview. In: *Principled and Practice of Sleep Medicine*, MH. Kryger T. Roth, W. C. Dement (eds), Philadelphia, WB. SaundersCo, 2000, pp. 615–623.