

Nadměrná spavost v kontextu neurologických a psychiatrických onemocnění

Mgr. et Bc. Roman Adamczyk, Ph.D.

Fakulta veřejných politik v Opavě

Nadměrná spavost (hypersomnolence) je relativně běžným stavem po spánkové deprivaci a také frekventovaným příznakem provázejícím řadu neurologických, psychiatrických a interních onemocnění, infekcí a traumat. Výskyt nadměrné spavosti u neurodegenerativních chorob, iktu, jakož i úrazů, tumorů a vybraných infekcí CNS představuje spolu s centrálními hypersomnolencemi významný klinický problém v neurologii. Zvýšený výskyt hypersomnolence je pozorován rovněž u psychiatrických diagnóz. S ohledem na dopady spavosti na kvalitu života a sociální fungování je problematika nadměrné spavosti nadále předmětem intenzivního výzkumu.

Klíčová slova: nadměrná spavost, hypersomnolence, neurologická onemocnění, psychiatrická onemocnění.

Excessive sleepiness in the context of neurological and mental disorders

Excessive sleepiness (hypersomnolence) is a relatively common occurrence following sleep deprivation and, similarly, a prevalent symptom accompanying a number of neurological, psychiatric and other medical disorders, infections and traumas. The presence of excessive sleepiness in neurodegenerative diseases, vascular cerebral accidents, as well as CNS injuries, tumours and infections, and the existence of central disorders of hypersomnolence represent a significant clinical challenge in neurology. Increased prevalence of hypersomnolence has also been observed in mental disorders. Considering the impact of hypersomnolence on social functioning and the quality of life, excessive sleepiness is currently subject to intense clinical research.

Key words: excessive sleepiness, hypersomnolence, neurological disorders, mental disorders.

Úvod do problematiky nadměrné spavosti – definice a klasifikace

Nadměrná spavost (excessive sleepiness) je definována jako neschopnost (snížená schopnost) udržet bdělost v průběhu hlavní bdělé fáze denního cyklu, vedoucí k epizodám nepotlačitelné potřeby spánku nebo k nechtěnému usínání či ospalosti (1). Tendence k usínání během světlé (diurnální) části dne je analogicky označována užším termínem nadměrná denní spavost (EDS, excessive daytime sleepiness). Dle Nevšímalové jde o zvýšenou pravděpodobnost usínání během dne (2). Nadměrná spavost se může manifestovat prodloužením noční periody spánku, denními zdřímnutími bez pocitu osvěžení, akut-

ními spánkovými atakami bez prodromů (zejména v případě narkolepsie), anebo zvýšenou subjektivně pocítovanou ospalostí. Objektivní zmnování doby spánku v cirkadiánním rytmu může dominovat, ale u některých forem spavosti převažuje celkový útlum prožívaný jedincem při běžných aktivitách a nevedoucí nutně k usnutí. Všechny tyto projevy jsou častým steskem v populacích pacientů přicházejících do ambulancí neurologů, psychiatrů i praktických lékařů.

Nadměrná spavost jako příznak je často synonymně označována pojmem hypersomnolence. Zahraniční literatura i internetová produkce je však v tomto směru nejednotná a v některých případech ztotožňuje nadměrnou spavost s hypersomnií. S ohledem na tyto termi-

nologické problémy je vhodné přidržet se definic formulovaných v aktuálních diagnostických příručkách (Mezinárodní klasifikace poruch spánku – ICSD-3 (1), Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – DSM-V (3), Mezinárodní klasifikace nemocí – MKN-10 (4), MKN-11 (5)), neboť diskrepance v označování spavosti komplikují diagnostiku i interpretaci dosavadního výzkumu v této oblasti. V tomto smyslu je nadměrná denní spavost (hypersomnolence) doprovodným symptomem řady různých onemocnění, zatímco hypersomnie je samostatným onemocněním – zejména klinickou jednotkou definovanou v DSM-V souborem explicitních kritérií (viz Tabulka 1). Zatímco anglická verze DSM-V používá označení hypersomnolence

disorder, v české verzi je použito jednoslovného termínu hypersomnie. Toto onemocnění je třeba odlišit od vzácně se vyskytující idiopatické hypersomnie, jak je definována v ICSD-3. Termín hypersomnie byl používán též obecně k označení prodloužené doby spánku během 24hodinového cyklu (zpravidla nad 10 hodin) – (6). V širším kontextu je žádoucí nadměrnou spavost konceptuálně oddělit od únavy, jejíž příčiny, diagnostika i terapie se mohou od EDS značně lišit, přestože pro pacienty je mnohdy obtížné oba příznaky explicitně pojmenovat (7).

Tab. 1. Diagnostická kritéria hypersomnie dle DSM-V (upraveno) (3)

A.	Nadměrná ospalost referovaná pacientem navzdory alespoň 7hodinovému trvání hlavní spánkové epizody a přítomnost alespoň jednoho z následujících symptomů:
1.	Opakované periody spánku nebo náhlá usnutí během dne.
2.	Neosvěžující prodloužená hlavní epizoda spánku v trvání více než 9 hodin.
3.	Problém plně se probudit při náhlém vzbuzení.
B.	Hypersomnie je přítomna alespoň třikrát týdně po dobu nejméně 3 měsíců.
C.	Je spojena s významnou nepohodou nebo narušením kognitivního, sociálního či pracovního fungování.
D.	Nelze ji lépe vysvětlit jinou spánkovou poruchou (narkolepsie, poruchy cirkadiálního rytmu a další).
E.	Není způsobena přímým fyziologickým účinkem léku či drogy.
F.	Nelze ji lépe vysvětlit souběžnou duševní či somatickou poruchou.
<i>Kód DSM 307.44. Hypersomnie může doprovázet duševní poruchu, somatické onemocnění nebo jinou spánkovou poruchu. Zahrnuje jak nadměrné množství spánku, tak zhoršenou kvalitu bdění. Dále se diferencuje na mírnou, středně těžkou a těžkou</i>	

Patofyziologie a prevalence

Spavost jako (pato)fyziologický stav spočívající v nutkání ke spánku může vycházet z neurologického substrátu v zásadě dvojím mechanismem – buď na základě ochabnutí procesů udržujících bdělost, nebo na základě zvýšené činnosti inhibičních center či tlumivých transmitterů. Do aktivačních a tlumivých procesů je zapojena řada anatomických struktur (hypothalamus, thalamus, retikulární aktivační systém aj.) i chemických činitelů (dopamin, adenosin, norepinefrin, NMDA, acetylcholin, histamin, substance P) – (8). V posledních letech je však největší pozornost věnována excitačnímu neu-

ropeptidu hypokretinu/orexinu a jeho deficitu, který zapříčiňuje některé poruchy s nadměrnou spavostí (9). Současné může být podkladem patologických změn v systému spánek-bdění řada metabolických změn, infekčních agens nebo respirační porucha (typicky u obstrukční spánkové apnoe).

Okamžitá prevalence nadměrné denní spavosti z jakýchkoli příčin, včetně spavosti způsobené spánkovým deficitem a environmentálními faktory, v obecných populačních studiích západoevropských zemí, Japonska, Mexika, Austrálie a dalších oblastí činí přibližně 7,7–21,5 % s tendencí narůstat ve starším věku (10). Chronická hypersomnie, vymezená jako hypersomnie libovolného původu trvající déle než tři po sobě jdoucí měsíce, podle epidemiologických odhadů postihuje až 4–6 % populace (11). Celková prevalence hypersomnií z centrálních příčin je odhadována na 1–3 % populace (12). Řádově nižší jsou výskyty primárních centrálních poruch s hypersomnolencí, jak je definuje ICSD-3. Prevalence idiopatické (esenciální) hypersomnie dle definic ICSD činí dle recentního systematického přehledu 143 odborných článků cca 0,002 %–0,01 % (13). U narkolepsie je prevalence uváděna mezi 0,002 % (Izrael), 0,05 % (USA) a 0,16 % obyvatel (Japonsko) – (14).

Intenzita spavosti v klinické praxi kolísá od mírné, s malým dopadem na každodenní aktivity jedince, až po výraznou, která vážně narušuje sociální fungování. Průběh může být jak perzistující, tak intermitentní a trvání kolísá od několika hodin nebo dnů až po celoživotní chronické hypersomnolence. Vysoké procento (asi 50 %) pacientů s nadměrnou spavostí uvádí zkušenost s nehodami a úrazy, včetně pracovních, a v některých případech je hypersomnie či hypersomnolence různého původu důvodem ztráty zaměstnání (15). Její přítomnost též může rezultovat v depresivní náladě a zvýšenou iritabilitu v souvislosti s pocitem dysfunkce v běžném denním životě či pracovním procesu (16).

Nadměrná spavost jako příznak (hypersomnolence) může provázet řadu primárních onemocnění neurologické, psychiatrické, interní, traumatické a infekční povahy. Může být také vedlejším účinkem užívané medikace či abúzu látek, ale i projevem odnětí stimulantů. Velmi často je (krátkodobým) důsledkem spánkového deficitu (syndrom insuficientního spánku v důsledku porušené spánkové hygieny

a působení faktorů prostředí), provází poruchy cirkadiální rytmicity a fyziologicky bývá popisována v období menstruace. Mezi známé příčiny sekundárních hypersomnolencí v interní oblasti patří diabetické hypoglykemie, další metabolické poruchy (metabolické myopatie nebo fenylketonurie a poruchy s deficitem karnitinu), hypotyreózy, chronické ledvinové, nadledvinové a pankreatické insuficience (až polovina dialyzovaných pacientů trpí spavostí, mj. ve spojitosti s uremickou encefalopatií, zvýšenou incidencí spánkové apnoe a změnami hladin cytokinů) – (17).

S hypersomnolencí se setkávají také lékaři pacientů s dědičnými chorobami, jako je myotonická dystrofie, Praderův-Williho syndrom, syndrom fragilního chromozómu X a Niemann-Pickova choroba typu C. Přes relativní vzácnost uvedených onemocnění je v ICSD-3 v souvislosti se sekundárními hypersomnolencemi věnována samostatná podkapitola i této problematice (1). Z hlediska infekologie je možné pozorovat zvýšenou incidenci nadměrné spavosti především u neuroinfekcí (viz níže) a horečnatých stavů provázejících respirační a další zánětlivá onemocnění, u kterých dochází k celkovému vyčerpání organismu (18).

Diagnostika a terapie

Diagnostika nadměrné spavosti a centrálních poruch s hypersomnolencí je založena na komplexním anamnestickém a klinickém zhodnocení, využití testu mnohočetné spánkové latence (Multiple Sleep Latency Test – MSLT), aktigrafii, hodnocení spánkových deníků a distribuci sebesposuzovacích škál (Epworthská škála spavosti/Epworth Sleepiness Scale – ESS publikovaná v roce 1991 Johnsem (19), zřídka Stanfordská škála spavosti nebo Karolinská škála spavosti). Při posouzení subjektivní spavosti pomocí ESS je za rozmezí patologické (nadměrné) spavosti považován skóre 10–24, zatímco skóre 0–9 jsou považovány za normální. Objektivizující měření pomocí MSLT nebo kombinace polysomnografie a MSLT počítá s hodnotou průměrné spánkové latence kratší než 8 minut jako jedním z kritérií svědčících pro diagnózu vybraných centrálních poruch s hypersomnolencí (narkolepsie, idiopatická hypersomnie). V případě narkolepsie mají navíc diagnostický a diferenciálně diagnostický význam odběry likvoru k detekci hladiny hypokretinu/orexinu, typizace HLA-DQB1*06:02 (22) a výskyt SOREMP (Sleep-Onset REM Period,

přítomnost REM spánku v prvních 15 minutách od usnutí) – (20). V současnosti je zdůrazňován multidimenzionální přístup k diagnostice nadměrné spavosti, který zahrnuje vedle hodnocení hypersomnolence též baterie afektivních testů a posouzení únavy (21).

Terapie nadměrné spavosti je v současné době založena především na prodloužení doby spánku (v případě, že příčinou je spánkový deficit), na léčbě vyvolávajícího onemocnění (v případě sekundárních hypersomnolentních stavů u jiných onemocnění, včetně psychiatrických), nebo na podávání psychostimulancií, dříve zejména methylfenidátu, a dalších farmak podporujících bdělost (u narkolepsie a idiopatické hypersomnie), nejčastěji modafinilu nebo armodafinilu (22). V indikaci narkolepsie je aplikován též oxybát sodný, popřípadě experimentální transkraniální elektrická stimulace (23), fototerapie a sada režimových (chronoterapeutických) opatření. Experimentálně je při nadměrné denní spavosti podáván rovněž klarithromycin pro svůj modulační účinek na GABA-A receptory, a transdermální/sublingvální flumazenil, u něhož až 62,8 % pacientů s refrakterní centrální poruchou s hypersomnolencí udává zlepšení (24). Aktuálně je v EU registrován a do klinické praxe zaváděn pitolisant (inverzní agonista H3 histaminových receptorů) pro léčbu narkolepsie (je testován též v indikaci nadměrné denní spavosti) a probíhají studie oxybátu sodného v indikaci idiopatické hypersomnie (25).

Hypersomnolence a neurologická onemocnění

Úzký vztah mezi nadměrnou spavostí a neurologickými onemocněními je doložen řadou studií a je považován za komplexní a potenciálně reciproční, zprostředkovaný imunitními, neurohormonálními, respiračními a dalšími mechanismy (26). Přestože častým problémem pacientů s neurologickými poruchami je nespavost, nadměrná spavost se podílí na symptomatologii neurodegenerativních onemocnění, onkologických a závažných onemocnění CNS, stavů po cévních mozkových příhodách, i posttraumatických stavů, a to samostatně nebo v kombinaci s insomnií. V některých případech je spavost jedním ze spektra příznaků probíhající choroby, jindy má iatrogenní povahu a je vedlejším účinkem preskribované medikace, v neposlední řadě pak může být pouhou koincidencí bez kauzálního vztahu k základnímu onemocnění.

Tab. 2. Přehled taxonomií poruch hypersomnického spektra (1, 3, 4, 5)

ICD-10 – MKN-10	ICD-11 – MKN-11*	ICSD-3	DSM-V
Poruchy spánku	Poruchy spánku a bdění	Centrální poruchy s hypersomnolencí	Poruchy schématu spánku-bdění
	(Poruchy s hypersomnolencí)	(Primární hypersomnie)	
G47.1 Poruchy nadměrné spavosti (hypersomnie – organické)	7A20 Narkolepsie typ 1, 2	Narkolepsie typ 1, 2	307.44 Hypersomnie 347.00-347.11 Narkolepsie
G47.4 Narkolepsie a katalepsie	7A21 Idiopatická hypersomnie	Idiopatická hypersomnie	Možný souběh s duševní poruchou, se somatickým onemocněním, jinou spánkovou poruchou. Akutní do 1 měsíce, subakutní 1–3 měsíce, přetrvávající nad 3 měsíce
G47.8 Jiné poruchy spánku: Kleineho-Levinův syndrom	7A22 Kleineho-Levinův syndrom	Kleineho-Levinův syndrom	
	7A23 Hypersomnie způsobená somatickou nemocí	(Sekundární hypersomnie)	
F51.1 Neorganická hypersomnie (obvykle spojená s duševní poruchou, popřípadě primární, příčinou není nedostatek spánku)	7A24 Hypersomnie způsobená lékem nebo chemickou látkou	Hypersomnie způsobená somatickou nemocí	
	7A25 Hypersomnie spojená s psychiatrickou nemocí	Hypersomnie způsobená lékem nebo chemickou látkou	
	7A26 Syndrom insuficientního spánku	Hypersomnie spojená s psychiatrickou nemocí	
	7A2Y Jiná specifikovaná porucha s hypersomnolencí	Syndrom insuficientního spánku	
	7A2Z Porucha s hypersomnolencí, nespecifikovaná	Izolované symptomy: Prodloužená doba spánku	

*MKN-11 má nabýt účinnosti 1. 1. 2022. Anglická verze byla dokončena v roce 2018. V oblasti poruch spánku a bdění kopíruje systém ICSD-3.

Tab. 3. Přítomnost nadměrné spavosti v diagnostických kritériích poruch spánku a bdění v ICSD-3 (1)

A. Nadměrná spavost jako obligatorní kritérium	B. Nadměrná spavost jako fakultativní kritérium
Narkolepsie typ 1, 2 Idiopatická hypersomnie Kleineho-Levinův syndrom** Hypersomnie způsobená somatickou nemocí Hypersomnie způsobená lékem nebo chemickou látkou Hypersomnie spojená s psychiatrickou nemocí Syndrom insuficientního spánku	Chronická insomnie Krátkodobá insomnie Obstrukční spánková apnoe Obstrukční spánková apnoe v pediatrii Centrální spánkové apnoe vyvolané jiným onemocněním, medikací nebo nadmořskou výškou Primární centrální spánková apnoe
**Rekurentní forma hypersomnie s kognitivními a behaviorálními abnormalitami (kognitivní dysfunkce, změny percepce, anorexie/hyperfagie, desinhibice chování)	Pozn.: U syndromu neklidných nohou a hypoventilačního syndromu u obezity figuruje EDS jako součást sémiologické deskripce (běžný příznak)

Centrální poruchy s hypersomnolencí dle ICSD-3 (Tabulka 2), jako je idiopatická hypersomnie, narkolepsie a Kleineho-Levinův syndrom, lze považovat za primárně neurologická onemocnění, jejichž dominantním příznakem je hypersomnolence, ale u kterých se mohou manifestovat též stavy spánkové inerce (spánkové netečnosti až 'opilsti'), tedy obtížného a protrahovaného probouzení, spánkové paralýzy, neobčerstvující spánek nebo příznaky dysfunkce autonomní nervové soustavy (pocit teplotní dysregulace a Raynaudův fenomén,

ortostatická hypotenze, nadměrné pocení) či bolesti hlavy (13).¹ Epidemiologicky jsou tyto poruchy vzhledem k nízké prevalenci zodpovědné jen za malé procento případů nadměrné spavosti. Vedle těchto primárně neurologických onemocnění figurují v ICSD-3 sekundární hypersomnie, které nasedají na některá psychiatrická a somatická onemocnění nebo jsou důsledkem užívání tlumivých

1. O jejich popis se historicky zasloužil mimo jiné český neurolog Bedřich Roth (1919–1989).

látek (v Tabulce 2 pod přerušovanou čarou). Specifické místo mezi poruchami s hypersomnolencí zaujímá syndrom insuficientního spánku jako sekundární porucha vyvolaná u jinak zdravých jedinců zkrácením obvyklé doby strávené spánkem. U řady poruch spadajících v ICSD-3 mimo kategorii centrálních poruch s hypersomnolencí, včetně spánkové apnoe, je nadměrná spavost součástí klinického obrazu (viz Tabulka 3).

Z pohledu neurologie je diskutována, ale dosud ne zcela objasněna souvislost mezi epilepsií a EDS. Celková prevalence EDS u epileptiků, která dosahuje v různých studiích hodnot 10–47,5 %, se zdá být složena z několika heterogenních skupin pacientů. Denní ospalost a exacerbace kognitivních symptomů mohou vyplývat jednak z častých záchvatů a fragmentace nočního spánku, jednak z medikace (valproát) či z komorbidit (obstrukční spánková apnoe, syndrom neklidných nohou a další). Zdá se, že u epileptiků jsou důsledky EDS závažnější než u obecné populace (27).

Dle recentního systematického přehledu je nadměrná denní spavost častým steskem pacientů s Parkinsonovou chorobou (28). Prevalence nadměrné spavosti u Parkinsonovy choroby se pohybuje mezi 20–60 %. Dle některých výzkumů existují důvody pro domněnku, že nadměrná denní spavost není jen častým průvodním jevem Parkinsonovy choroby, ale také jejím prediktivním faktorem. Podle prospektivní studie Lengové et al. (29) je denní zdřímnutí u starších mužů v délce více než 1 hodiny denně možným preklinickým markerem rozvoje Parkinsonovy choroby a souvisí snad s postupující degenerací oblastí mozku spojených s regulací cirkadiánních rytmů. Nadměrná denní spavost u Parkinsonovy choroby přitom vykazuje určitou korelaci s vyšším věkem pacienta, vyššími dávkami medikace a vyšší závažností choroby. Subjektivní spavost je častěji uváděna pacienty – muži ve srovnání s pacientkami – ženami. Pacienti s demencí při Parkinsonově chorobě mohou být ohroženi denní spavostí více než pacienti bez demence. Podávání agonistů dopaminu negativně ovlivňuje subjektivní spavost u části pacientů, objektivní měření spavosti pomocí testu mnohočetné spánkové latence však při uvedené medikaci zpravidla nevykazuje významné změny. Diskrepance mezi subjektivním prožíváním spavosti a diagnostickými technikami usilujícími o objektivizaci je jen jedním

z komplexních problémů hodnocení spavosti u neurodegenerativních chorob (30). Nadměrná spavost u Parkinsonovy nemoci může souviset s nedostatkem hypokretinové transmise.

Přítomnost nadměrné spavosti u skupiny japonských pacientů s neuromyelitis optica a roztroušenou sklerózou studovali Kanbayashi et al. (31). Dle jejich závěrů a výsledků dalších prací může být patogenetický mechanismus nadměrné spavosti a narkolepsie u pacientů s demyelinizačním onemocněním založen na autoimunním napadení anti-aquaporinu 4 v souvislosti s poškozením hypothalamu a deficitem hypokretinu. Dle výsledků retrospektivní studie Braga et al. (32) pacienti se sclerosis multiplex různých forem (relabující-remitující, primárně progresivní, sekundárně progresivní) zhruba ve 13 % případů uvádějí mezi svými subjektivními potížemi nadměrnou spavost. Tento údaj se zásadně neliší od prevalence v obecné populaci. Největší dostupná studie spavosti a poruch spánku u roztroušené sklerózy ((33), 2810 respondentů) však konstatuje třicetiprocentní výskyt nadměrné spavosti.

Metodický problém při výzkumu EDS u sclerosis multiplex představuje odlišení pocitu únavy od subjektivní spavosti. Popp et al. (34) poukazují na to, že termíny „únava“ a „spavost“ bývají u pacientů s roztroušenou sklerózou užívány zaměnitelně. Toto zmatení v označování symptomů je však zřejmě generalizovatelné pro řadu dalších onemocnění. Autoři analyzovali 48 studií využívajících Epworthskou škálu spavosti u sclerosis multiplex a identifikovali jen mírnou korelaci se škálami cílenými na měření únavy. Na základě svých zjištění doporučují věnovat v klinické praxi pozornost nejen fenoménu únavy, který je u roztroušené sklerózy vysoce prevalentní, ale také denní spavosti a poruchám spánku, které mohou k únavě přispívat jako zřejmě klinicky odlišitelné, ale provázané jevy. Dle Poppa et al. (34) a obdobně Brasse et al. (33) je výskyt hypersomnolence a řady komorbidních poruch spánku a bdění u roztroušené sklerózy podhodnocen a měla by mu být věnována zvýšená pozornost.

Specifickou oblast představuje problematika nadměrné spavosti po traumatech a inzultech CNS. Projevy hypersomnolence jsou v některých případech součástí komplexní patologie po poranění hlavy/kontuzi, zejména v případě traumat zasahujících třetí komoru, zadní část hypothalamu či oblast fossa cranii posterior (35). Zpravidla

ustupují během týdnů až měsíců po traumatu. Významný dopad na již tak poškozenou kvalitu života má případný rozvoj chronické spavosti. U některých případů traumatického poškození mozku bývá s odstupem 6–18 měsíců po inzultu popisována prolongovaná spavost (navýšení celkové doby spánku ze 7,1 na 8,1 hodin a výskyt EDS, objektivizovaný pomocí MSLT, u 67 % pacientů vs. 19 % kontrolních osob) – (36). Po traumatu mozkových struktur a po iktu, zejména hemoragickém, se nadměrná denní spavost jeví jako relativně častý jev s dopady na komfort a soběstačnost pacienta, i směřování terapie či možnosti neurorehabilitace. Známa je spojitost EDS s ranými fázemi hydrocefalu.

Opakované studie (37) udávají incidenci nadměrné spavosti po cévních mozkových příhodách ve výši okolo 20 %. Studie nadměrné spavosti po traumatech mozku svědčí o jejím výskytu u 25 až 50 % probandů v závislosti na zvolené populaci a kritériích spavosti (zahrnutí vs. vyloučení jiných poruch než posttraumatické hypersomie, subjektivní reporty pomocí Epworthské škály spavosti vs. MSLT (38)). Imbach (39) poukazuje také na lékařskoprávní implikace posttraumatické poruchy bdělosti, která zůstává často nerozpoznána.

Nadměrná spavost je průvodním symptomem u řady pacientů s nádorovým onemocněním mozku a v mnoha případech je asociována s účinky radioterapie v oblasti hlavy (40). V souvislosti s nádory hypofýzy a hypothalamu, případně s příslušnými neurochirurgickými zásahy, je v některých případech steskem pacientů těžká únava a hypersomnolence, která bývá občasně zmiňována v literatuře (41). Při nádorech epifýzy se sekretorní aktivitou je příležitostně dokladována hypermelatoninemie a narkolepsie, popřípadě subjektivně uváděná nadměrná spavost, která však může souviset s extenzí tumoru do oblasti hypothalamu (42). Podobné projevy jsou dokladovány u některých případů bilaterálních mezo-diencefalických infarktů a tumorů třetí komory. Interpretace průvodní narkolepsie či hypersomie je problematická, neboť může jít o pouhou koincidenci, pravou symptomatickou hypersomnii/narkolepsii i spuštění patologie bdělosti u predisponovaného jedince při akutní neurologické zátěži (43).

Dalším z neurologicky významných onemocnění asociovaných s hypersomnolencí je migréna. Jak dokládá prospektivní studie Giffin et al. (44), v postdromálním období migrény si řada pacientů stěžuje na únavu a slabost,

cca 29 % na spavost, u 15 % se objevuje zívání. Většina postdromů však odeznívá do 24 hodin a nepředstavuje tedy při epizodickém výskytu migrén tak dlouhotrvající zátěž, jakou je nadměrná dlouhodobá spavost u jiných onemocnění.

Nadměrná spavost či somnolence ve smyslu kvantitativní poruchy vědomí bývají součástí komplexu symptomů provázejících jaterní encefalopatie, klíšťové encefalitidy a tuberkulózní meningitidy. Montagnese, Turco a Amodio (45) upozorňují na novější výzkum spojitosti jaterní encefalopatie s poruchami spánku a bdění, který poukazuje na vazbu mezi uvedeným typem encefalopatie a nadměrnou spavostí. Nová interpretace bdělostní patologie u jaterní encefalopatie, která nahrazuje dřívější dominantní spojení s insomnií, tak vede k přehodnocení dopadů tohoto onemocnění v oblasti rizika úrazů a nehod (cf. (46)).

Hypersomnolence při klíšťové encefalitidě je průběžně popisována jak tuzemskými, tak zahraničními autory (47). Krbková, Štroblová a Bednářová (48) v novějších výsledcích zkoumání české pediatrické populace uvádějí výskyt nadměrné spavosti u 10 pacientů ze zkoumaného vzorku (celkem 170 probandů s diagnózou klíšťové encefalitidy nebo meningoencefalitidy), tedy prevalenci okolo 6 %. Jiná z neuroinfekcí, tuberkulózní meningitida, bývá spojována jak s denní spavostí, tak s inverzí cirkadiálních rytmů, a to s prodlouženým časem spánku během dne i vyšším počtem epizod denního spánku ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty (49). Nadměrná spavost je opakovaně doložena nejen u zmiňovaných neuroinfekcí, ale i dalších infekčních onemocnění, z nichž notoricky známa je trypanozomiáza (spavá nemoc), jejíž dominantní příznak vychází z meningoencefalomyelitického poškození a může se objevit s velkou latencí po akutní lymfadenopatické fázi (50), a infekční mononukleóza, u níž byla spavost s chronifikací dokumentována například v longitudinální studii Guilleminaulta a Mondiniové (51) a nověji ve studii Macsweenové et al. (52). Předpokládá se, že na rozvoji spavosti po infekční mononukleóze se mohou podílet zánětlivé či imunologické procesy zasahující CNS.

Hypersomnolence a psychiatrická onemocnění

Nadměrná spavost je dokladována u širokého spektra pacientů s psychiatrickými diagnózami a cca 5–7 % všech případů hypersomnolence bý-

vá vázáno na některou psychiatrickou poruchu (1). Přestože frekventovaným jevem u poruch nálady, úzkostných poruch a schizofrenie je nespavost, která se vyskytuje výrazně častěji než u populace bez uvedených základních diagnóz (53), podílí se symptom hypersomnolence, respektive zmnožení spánku v denním cyklu na klinickém obrazu nemoci u řady pacientů s poruchami nálady, úzkostnými a psychotickými poruchami.

Vandeputteová a de Weerd (54) na základě sledování 917 pacientů s širokým spektrem poruch spánku a bdění na nizozemské spánkové klinice pomocí Beckova inventáře deprese dospěli k prevalenci mírné až závažné deprese přesahující 50 %. Úzká souvislost poruch spánku a bdění s vyššími skóry deprese je v klinické praxi zřejmá, u hypersomnie a hypersomnolence je však obtížně interpretovatelná, neboť depresivní porucha může být teoreticky příčinou nadměrné spavosti (zvýšená spavost je uvedena jako jedno z diagnostických kritérií depresivní poruchy v intencích její symptomatologie v DSM-V (3)), ale též nadměrná spavost jako handicapující individuální a sociální faktor, který dopadá na kvalitu života a funkční kapacitu a je obtížně medicínsky uchopitelný, může logicky iniciovat depresivní ideaci a rozvoj sociální izolace a klinické deprese.

Dystymie (perzistentní depresivní porucha), definovaná v DSM-V pod kódem 300.4 časovým kritériem (depresivní nálada v trvání nejméně dva roky), vylučovacími kritérii a řadou somatických a psychologických příznaků, které fakultativně zahrnují hypersomnolenci, byla již od devadesátých let minulého století sporadicky zkoumána z hlediska anergie a nadměrné spavosti. Pacienti s dystymií vykazují v mnoha případech subjektivně udávanou (Epworthská škála spavosti) hypersomnolenci, nebo též zkrácené latence usnutí v MSLT, avšak tyto výsledky nejsou pro danou skupinu nijak specifické (55).

Ve spektru poruch nálady byla v minulosti prokázána vysoká prevalence subjektivně udávané nadměrné spavosti rovněž u pacientů s bipolární poruchou, a to až ve 23–78 % případů (56). Novější dánská studie 563 pacientů s bipolární poruchou dospěla k prevalenci 29 % za použití zjednodušeného kritéria hypersomnie dle dotazníku IDS-C (Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician-rated) – (57). Kaplanová et al. (58) na základě faktorové analýzy u poruch bipolárního spektra identifikovali dva podtypy nadměrné spavosti – s nadměrným

množstvím spánku a s nadměrnou denní ospalostí, což ve značné míře odpovídá dříve užívanému konceptuálnímu rozlišení hypersomnie ve smyslu faktického zmnožení spánku na straně jedné, a hypersomnolence jako subjektivního pocitu spavosti na straně druhé. Nadměrná spavost mnohdy přetrvává i mimo depresivní epizody bipolární poruchy. Ukazuje se také, že změny ve schématu spánku a bdění mohou mít prognostický význam ve vztahu k nástupu dalších depresivních či manických epizod.

Diferenciálně diagnosticky byl pro odlišení hypersomnolence související s psychiatrickou diagnózou od idiopatické hypersomnie některými autory doporučován jako pomocný indikátor test mnohočetné latence usnutí (MSLT), kde v prvním případě byly očekávány zkrácené časy usnutí, zatímco ve druhém případě časy normální (23). Prvá metaanalýza objektivizované nadměrné spavosti u psychiatrických poruch však naznačuje, že MSLT má zřejmě omezenou validitu pro odlišení idiopatické hypersomnie od sekundárních poruch s hypersomnolencí, které doprovázejí psychiatrická onemocnění (59).

Korelace hypersomnolencí/hypersomnií s psychiatrickými diagnózami je významná nejen u poruch nálady, ale též úzkostných poruch. Dle populačních studií 27 až 42 % pacientů s hypersomnií trpí úzkostnými příznaky (60). Relativně vysoký výskyt hypersomnií i insomnií je dřívějšími studiemi doložen zejména u generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy, specifických fobií a v menší míře u obsedantně-kompulzivní poruchy, která byla dle DSM-IV řazena mezi úzkostné poruchy, ale nyní figuruje jako samostatná kategorie DSM-V (3). Významné pro interpretaci těchto poznatků jsou zejména časové údaje o pořadí vzniku příznaků, které mohou naznačovat kauzální spojitost psychiatrických poruch a poruch spánku a bdění. Ohayon a Roth (61) identifikovali ve čtyřech zemích chronologické údaje v reprezentativním vzorku 14 915 osob, v němž 19,1 % trpělo chronickou insomnií a případně souběžnou denní spavostí se závěrem, že insomnie u pacientů s psychiatrickou diagnózou časově předcházela úzkostnou poruchu v 18 % případů, manifestovala se přibližně ve stejnou dobu v 38,6 % případů a následovala s určitým odstupem po nástupu úzkosti ve 43,5 % případů. Jelikož je EDS fakultativním kritériem při diagnóze insomnie, mohla by další analýza tohoto vztahu přinést hlubší pochopení patogenetických me-

chanismů. Na rozdíl od výzkumu recipročního vztahu mezi depresí a projevy nadměrné spavosti a mezi úzkostnými poruchami a insomnií však novější studie k tématu vazby mezi úzkostnými poruchami a hypersomnolencí dosud chybí.

Insomnie jako korelát dominuje nad hypersomnií či hypersomnolencí u panické poruchy, což je logické zejména v souvislosti s vyšší mírou aktivity u pacientů s touto poruchou a s provázaností jednoho z podtypů panické poruchy se somnifobií, kde sehrávají roli takové faktory jako strach ze ztráty kontroly (podobně jako u běžného strachu z celkové anestezie) – (62). Vedle poruch nálady a úzkostných poruch je nověji studována nadměrná denní spavost u schizofrenie. Prevalence nadměrné denní spavosti u tohoto onemocnění dosahuje až 32 %, a to i po vyloučení pacientů léčených benzodiazepiny (63). Příčiny nadměrné spavosti u schizofrenie jsou pravděpodobně heterogenní – neurobiologické změny dané základním onemocněním, narušená kvalita nočního spánku či působení medikace.

Specifickou oblastí, ve které se manifestuje souvislost psychiatrických diagnóz s některými formami nadměrné spavosti, jsou po-

ruchy příjmu potravy a závislosti. Pokračující výzkum hypokretin/orexinových mechanismů u narkolepsie, závislosti a kompulzivního přejídání postupně odhaluje souvislost mezi chováním zaměřeným na získávání potravy, behaviorálním systémem odměn a homeostatickými systémy spánku a bdění. Výsledky výzkumu prevalence poruch příjmu potravy u narkolepsie jakožto formy centrální poruchy s hypersomnolencí jsou zatím rozporuplné. Fortuyn et al. (64) konstatují neobvykle vysoký výskyt poruch příjmu potravy u pacientů s narkolepsií, přičemž dominujícím rysem těchto poruch se jeví nadměrná chuť k jídlu a nárazové přejídání. Ve studii Dahmena et al. (65) však komparací 116 narkoleptických pacientů s 80 kontrolními osobami žádná diference ve výskytu záchvatovitě (psychogenního) přejídání, mentální bulimie a mentální anorexie (dle DSM-IV) zjištěna nebyla. Dahmenův tým spekuluje o jiných mechanismech vzniku obezity u osob s narkolepsií, než je údajná zvýšená prevalence poruch příjmu potravy u této subpopulace, a navrhuje zvážit další faktory, včetně životního stylu a změn

energetického metabolismu (65). Na možné souvislosti regulace spánku a příjmu potravy na základě hypokretinových mechanismů poukazuje i přítomnost syndromu nočního přejídání v kategorii jiných specifikovaných poruch příjmu potravy v DSM-V (3). Barateau et al. (66) nepotvrdili v humánní průřezové studii 450 dospělých s centrálními poruchami s nadměrnou spavostí závěry plynoucí ze zviřecích modelů, které předpokládaly protektivní účinek nízké hladiny hypokretinu proti vzniku drogové závislosti. Novější výzkum středoevropské populace ukazuje naopak na pozitivní korelaci hypokretin-deficientní formy narkolepsie (narkolepsie 1) jakožto jedné z centrálních poruch s hypersomnolencí dle ICD-3 vůči závislosti na tabáku. Mezi pacienty s narkolepsií typu 1 identifikoval český tým až dvojnásobnou prevalenci kouření ve srovnání s obecnou populací, respektive s pacienty trpícími idiopatickou hypersomnií nebo hypokretin-nedeficientní narkolepsií (narkolepsie 2) – (67). Současný vývoj tak naznačuje, že poruchy s nadměrnou spavostí mohou mít přesah i do oblasti adiktologie.

LITERATURA

1. AASM. American Academy of Sleep Medicine. ICD-3. The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine 2014.
2. Nevšimálová S. Disorders associated with increased sleepiness. In: Nevšimálová S, Bruni O, eds. Sleep Disorders in Children. 1st ed. Cham: Springer 2017: 281–304.
3. APA. DSM-V. Diagnostický a statistický manuál duševních poruch DSM-5. 5. vydání. Praha: Hogrefe – Testcentrum 2015.
4. ÚZIS. MKN 10. Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů. Desátá revize. Obsahová aktualizace k 1. 1. 2018. Tabulární část. (online). Dostupné z URL: https://www.uzis.cz/system/files/mkn-tabelarni-cast_1-1-2018.pdf.
5. WHO. MKN-11 beta. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. Eleventh Revision. Updated April 2019. (online). Dostupné z URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
6. Overeem S, Reading P. Sleep Disorders in Neurology. A Practical Approach. 2nd ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2018.
7. Neu D, Linkowski P, Le Bon O. Clinical complaints of daytime sleepiness and fatigue: How to distinguish and treat them, especially when they become 'excessive' or 'chronic'? Acta Neurol Belg 2010 Mar; 110 (1): 15–25.
8. Guilleminault C, Brooks SN. Excessive daytime sleepiness: A challenge for the practising neurologist. Brain 2001; 124 (8): 1482–1491. doi: 10.1093/brain/124.8.1482.
9. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. Front Endocrinol (Lausanne) 2013; 4: 18. doi: 10.3389/fendo.2013.00018.
10. Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepiness: What we know and still need to know. Sleep Med Rev 2008 Apr; 12 (2): 129–141. doi: 10.1016/j.smrv.2008.01.001.
11. Dauvilliers Y. Differential diagnosis in hypersomnia. Curr

- Neurol Neurosci Rep 2006 Mar; 6 (2): 156–162.
12. Buysse DJ, Oldham JM. Sleep Disorders and Psychiatry. 1st ed. Arlington: American Psychiatric Publishing 2005.
13. Sowa NA. Idiopathic hypersomnia and hypersomnolence disorder: A systematic review of the literature. Psychosomatics 2016 Mar-Apr; 57 (2): 152–64. doi: 10.1016/j.psych.2015.12.006.
14. Khan Z, Trotti LM. Central disorders of hypersomnolence. Focus on the narcolepsies and idiopathic hypersomnia. Chest 2015 Jul; 148 (1): 262–273. doi: 10.1378/chest.14-1304.
15. Roehrs T, Carskadon MA, Dement W, et al. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger H, Roth T, Dement W, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Amsterdam: Elsevier 2017: 42–51.
16. Bassetti CL. Primary and secondary neurogenic hypersomnias. Sleep Med Clin 2012 Jun; 7 (2): 249–261.
17. Maung SC, El Sara A, Chapman C, et al. Sleep disorders and chronic kidney disease. World J Nephrol 2016; 5 (3): 224–232. doi: 10.5527/wjn.v5i3.224.
18. Gildea D. Neuroinfections. 1st ed. Oxford: Oxford University Press 2013.
19. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1991; 14 (6): 540–545.
20. Šonka K. Narkolepsie, idiopatická hypersomnie a další centrální nemoci s hypersomnolencí. Revue České lékařské akademie 2015; 11: 16–19.
21. Smith S, Rosedale J, Jerry Y, et al. Multiple dimensions of excessive daytime sleepiness. J Thorac Dis 2018; 10(Suppl 1): S170–S176. doi:10.21037/jtd.2017.11.32.
22. Chokroverty S, Provini F. Kleine-Levin. In: Chokroverty S, ed. Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects. 4th ed. New York: Springer-Verlag 2017: 787–890.
23. Saini P, Rye DB. Hypersomnia: Evaluation, treatment, and social and economic aspects. In: Krieger A, ed. Social and Economic Dimensions of Sleep Disorders, An Issue of

- Sleep Medicine Clinics, Volume 12-1. 1st ed. New York: Elsevier 2017: 47–60.
24. Trotti LM, Saini P, Koola C, et al. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: Clinical experience with 153 patients. J Clin Sleep Med 2016 Oct; 12 (10): 1389–1394. doi: 10.5664/jcs.m.6196.
25. Evangelista E, Lopez R, Dauvilliers Y. Update on treatment for idiopathic hypersomnia. Expert Opin Investig Drugs 2018 Feb; 27 (2): 187–192. doi: 10.1080/13543784.2018.1417385.
26. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. J Thorac Dis 2012; 4 (6): 608–616. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07.
27. Giorelli AS, Passos P, Carnal T, et al. Excessive daytime sleepiness and epilepsy: A systematic review. Epilepsy Res Treat 2013; 2013: 629469. doi: 10.1155/2013/629469.
28. Chahine L, Amara A, Videnovic A. A Systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005–2015. Sleep Med Rev 2017 Oct; 35: 35–50. doi: 10.1016/j.smrv.2016.08.001.
29. Leng Y, Goldman SM, Cawthon PM, et al. Excessive daytime sleepiness, objective napping and 11-year risk of Parkinson's disease in older men. Int J Epidemiol 2018 Oct; 47 (5): 1679–1686. doi: 10.1093/ije/dyy098.
30. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2016 Mar; 24: 34–40. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2016.01.020.
31. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. New neurochemical and immunological implications. Arch Neurol 2009 Dec; 66 (12): 1563–1566. doi: 10.1001/archneurol.2009.264.
32. Braga DM, Prado GF, Bichueti DB, et al. Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arq

Neuropsychiatr 2016 Jun; 74 (6): 433–438. doi: 10.1590/0004-282X20160069.

33. Brass SD, Li C-S, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10 (9): 1025–1031. doi: 10.5664/jcsm.4044.

34. Popp RF, Fierlbeck AK, Knüttel H, et al. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Med Rev* 2017 Apr; 32: 95–108. doi: 10.1016/j.smrv.2016. 03. 004.

35. Sommerauer M, Valko PO, Werth E, et al. Excessive sleep need following traumatic brain injury: A case-control study of 36 patients. *J Sleep Res* 2013 Dec; 22 (6): 634–639. doi: 10.1111/jsr.12068.

36. Imbach LL, Büchele F, Valko PO, et al. Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology* 2016 May; 86 (21): 1945–1949. doi: 10.1212/WNL.0000000000002697.

37. Bassetti CL, Valko P. Poststroke hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2006 Mar; 1 (1): 139–155. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2005. 11. 012>.

38. Lucke-Wold BP, Smith KE, Nguyen L, et al. Sleep disruption and the sequelae associated with traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 Aug; 55: 68–77. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015. 04. 010.

39. Imbach LL, Valko PO, Li T, et al. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain* 2015 Mar; 138 (Pt 3): 726–735. doi: 10.1093/brain/awu391.

40. Armstrong TS, Shade MY, Breton G, et al. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro-Oncology* 2017 Mar; 19 (3): 323–335. doi: 10.1093/neuonc/now119.

41. Snow A, Gozal E, Malhotra A, Tiosano D, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: Clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002 Dec; 110 (6): e74.

42. Rousselle C, des Portes V, Berlier P, et al. Pineal region tumors: Clinical symptoms and syndromes. *Neurochirurgie* 2015 Apr-Jun; 61 (2–3): 106–112. doi: 10.1016/j.neuchi.2013. 08. 009.

43. Autret A, Lucas B, Mondon K, et al. Sleep and brain lesions: a critical review of the literature and additional new cases. *Neurophysiol Clin* 2001 Dec; 31 (6): 356–375.

44. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, et al. The migraine postdrome. An electronic diary study. *Neurology* 2016 Jul 19; 87 (3): 309–313. doi: 10.1212/WNL.0000000000002789.

45. Montagnese S, Turco M, Amodio P. Hepatic encephalopathy and sleepiness: An interesting connection? *J Clin Exp Hepatol* 2015 Mar; 5 (Suppl 1): S49–S53. doi: 10.1016/j.jceh.2014. 06. 006.

46. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, et al. Minimal hepatic encephalopathy: A vehicle for accidents and traffic violations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 1903–1909. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01424.x.

47. Singh SK, Růžek D. *Neuroviral Infections: RNA viruses and retroviruses*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press 2013.

48. Krbková L, Štroblová H, Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *Eur J Pediatr* 2015; 174 (4): 449–458. doi:10.1007/s00431-014-2401-8.

49. Pardasani V, Shukla G, Singh S, et al. Abnormal sleep-wake cycles in patients with tuberculous meningitis: A case-control study. *J Neurol Sci* 2008 Jun 15; 269 (1–2): 126–132. doi: 10.1016/j.jns.2008. 01. 003.

50. Pollak C, Thorpy MJ, Yager J. *The Encyclopedia of Sleep and Sleep Disorders*. 3rd ed. New York: Facts on File 2010.

51. Guilleminault C, Mondini S. Mononucleosis and chronic daytime sleepiness. A long-term follow-up study. *Arch Intern Med* 1986; 146 (7): 1333–1335. doi: 10.1001/archinte.1986.00360190107014.

52. Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, et al. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: Evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis* 2010 Mar; 50 (5): 699–706. doi: 10.1086/650456.

53. Soehner AM, Harvey AG. Prevalence and functional consequences of severe insomnia symptoms in mood and anxiety disorders: Results from a nationally representative sample. *Sleep* 2012 Oct; 35 (10): 1367–1375. doi: 10.5665/sleep.2116.

54. Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: A global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med* 2003 Jul; 4 (4): 343–345.

55. Plante DT. Hypersomnia in mood disorders: A rapidly changing landscape. *Curr Sleep Med Rep* 2015 Jun; 1 (2): 122–130. doi: 10.1007/s40675-015-0017-9.

56. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation.

Am J Psychiatry 2008; 165 (7): 820–829. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08010098.

57. Steinan MK, Scott J, Lagerberg TV, et al. Sleep problems in bipolar disorders: More than just insomnia. *Acta Psychiatrica Scand* 2016 May; 133 (5): 368–377. doi: 10.1111/acps.12523.

58. Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, et al. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2015 Jun; 45 (8): 1751–1763. doi: 10.1017/S0033291714002918.

59. Plante DT. Sleep propensity in psychiatric hypersomnolence: A systematic review and meta-analysis of multiple sleep latency test findings. *Sleep Med Rev* 2017 Feb; 31: 48–57. doi: 10.1016/j.smrv.2016. 01. 004.

60. Staner L. Sleep and anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003 Sep; 5 (3): 249–258.

61. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatric Res* 2003; 37 (1): 9–15.

62. Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the general population: Implications for DSM-5 nosology. *Arch Gen Psychiatry* 2012 Jan; 69 (1): 71–79. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1240.

63. Sharma P, Dikshit R, Shah N, et al. Excessive daytime sleepiness in schizophrenia: A naturalistic clinical study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (10): VC06–VC08. doi: 10.7860/JCDR/2016/21272.8627.

64. Fortuyn HD, Swinkels S, Buitelaar J, et al. High prevalence of eating disorders in narcolepsy with cataplexy: A case-control study. *Sleep* 2008 Mar; 31 (3): 335–341.

65. Dahmen N, Becht J, Engel A, et al. Prevalence of eating disorders and eating attacks in narcolepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Feb; 4 (1): 257–261.

66. Barateau L, Jausent I, Lopez R, et al. Smoking, alcohol, drug use, abuse and dependence in narcolepsy and idiopathic hypersomnia: A case-control study. *Sleep* 2016 Mar; 39 (3): 573–580. doi: 10.5665/sleep.5530.

67. Peřinová P, Wierzbicka A, Feketeová E, et al. Prevalence kouření u středoevropských pacientů s narkolepsií s kataplexií, narkolepsií bez kataplexie a idiopatickou hypersomnií. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113 (5): 561–563. doi: 10.14735/amcsnn2017561.