

TULBURĂRILE DE SOMN POST TRAUMATISM CRANIOCEREBRAL**SLEEP DISORDERS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY**

Dr. *Ștefania Diaconu*¹, dr. *Radu Mircea*², *Bogdan Cârlan*³, șef lucr.dr. *Oana Falup-Pecurariu*³, dr. *Monica Moarcăș*¹, șef lucr.dr. *Cristian Falup-Pecurariu*^{1,3}

¹Secția Clinică Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

²Secția Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

³Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: Cristian Falup-Pecurariu, email

crisfp100@yahoo.co.uk

Abstract:

Traumatic brain injury is a frequent medical condition that major affects the patient's quality of life. Sleep disorders represent important consequences of traumatic brain injuries, both in the acute or chronic phase following the trauma. Posttraumatic sleep disturbances include hypersomnia, insomnia, narcolepsy, sleep apnoea and circadian sleep-wake disorders. The aim of this study is to review the clinical aspects and the epidemiology of these particular sleep disorders, the most important assessment tools (subjective methods like scales or objective measurements like polysomnography) and their management.

Key-words: *traumatic brain injury, sleep disorders, polysomnography*

Traumatismele craniocerebrale reprezintă o patologie frecventă cu consecințe directe asupra vieții și activității pacientului și a familiei sale [37].

Tulburările de somn reprezintă o problemă frecvent întâlnită la pacienții care au suferit un traumatism cranio-cerebral (TCC) [20]. Makley și colab. au sugerat că aproximativ 70% din pacienții care au suferit un traumatism cranian închis moderat spre sever au prezentat tulburări de somn [20].

Din punct de vedere clinic, severitatea TCC poate fi clasificată în funcție de starea de conștiență, ca fiind ușoară (o perturbare temporară a conștienței) sau severă (cu extinderea perioadei de inconștiență sau a amneziei post-traumatice) [10].

Severitatea TCC poate fi de asemenea evaluată prin scorul Glasgow după traumă (13 – 15: ușoară, 9-12: moderată, 3-8: severă) [10] sau prin computer tomografie, utilizând criteriile Marshall (I: fără patologie intracraniană vizibilă, II – IV: deplasarea liniei mediene; V: efect de masă) [6].

Tulburările de somn frecvente care pot rezulta în urma TCC sunt: insomnia, perturbările ritmului circadian, tulburările de mișcare periodică a picioarelor, apneea obstructivă de

somn, narcolepsia și hipersomnia posttraumatică [1].

Tulburările de somn pot surveni atât în faza acută și cea subacută a TCC, cât și în orice etapă a recuperării – chiar și după 6 luni posttraumatic la 46% din pacienți [9]. Astfel, tulburările de somn descrise în acest studiu au cuprins apnee obstructivă de somn în 23% din cazuri, 11% somnolență diurnă excesivă, 6% cu narcolepsie și 7% cu mișcări periodice în timpul somnului [9]. În acest context, spectrul tulburărilor de somn este variat, acești pacienți putând avea insomnie de inițiere și menținere, somnolență diurnă excesivă (SDE), tulburări ale respirației în timpul somnului [20, 9]. În general dificultățile în inițierea și menținerea somnului debutează în faza acută după traumatism, pe când somnolența diurnă excesivă se poate regăsi după luni, chiar ani în fazele de recuperare [22]. Unul dintre aspectele importante este faptul că pacienții cu SDE nu percep această modificare, chiar în cazul în care aceasta a fost obiectivată pe MSLT. SDE cu durata sub 10 minute a fost prezentă în 47% din lotul de studiu, cea severă cu latența sub 5 minute fiind prezentă în 18,3% [9]. Conform unui studiu efectuat de Verma, la 50% din pacienții aflați în stadiul cronic după TCC (perioada definită arbitrar ca 3 luni - 2 ani

post injurie) s-a observat somnolență diurnă excesivă și în 25% din cazuri insomnie [41]. Factorii implicați în somnolența diurnă excesivă au fost apneea de somn, narcolepsia, tulburările de mișcare periodice a picioarelor [41].

Afectarea calității somnului poate fi un simptom care apare după TCC, dar posibil datorat și unor condiții preexistente psihiatrice, medicale sau neurologice [20, 41].

Afectarea structurilor nervoase implicate în menținerea ciclului somn-veghe: trunchiul cerebral, cortexul frontal, hipotalamusul, sistemul frontal-subcortical pot explica apariția tulburărilor de somn la un anumit interval de timp după TCC [30].

În afară de leziunile cerebrale, mai pot contribui și leziunile colaterale ale gâtului sau spatelui care provoacă durere ce interferă cu somnul și calitatea acestuia. Datele actuale sugerează posibilitatea câștigului ponderal datorat traumei craniene sau medicamentelor folosite în tratamentul anxietății sau depresiei [33].

Tulburările anxioase post-TCC reprezintă de asemenea un factor de risc semnificativ care contribuie la agravarea tulburărilor de somn [33]. Parcell și colab. [29] au demonstrat în cadrul unui studiu comparativ că pacienții cu TCC moderat/sever au resimțit diminuarea calității somnului datorită unui grad ridicat al anxietății și depresiei, comparativ cu grupul control. Înregistrările polisomnografice au demonstrat că pacienții cu TCC au avut o creștere a somnului cu unde lente, reducerea fazei REM a somnului și o mai mare fragmentare a somnului [29]. Alterarea somnului post TCC a fost raportată în 80% din aceste cazuri comparativ cu 23% în lotul de control [28]. Unul dintre subiectele dificile este diferențierea între fatigabilitate și SDE. Tulburările de somn post TCC pot accentua fatigabilitatea. Tulburările de somn și fatigabilitatea post TCC sunt influențate de depresie, anxietate și durere [31].

Mecanismul fiziopatologic

Leziunea directă la nivelul creierului se definește prin injurie axonală difuză, caracterizată prin degenerescența difuză a substanței albe. Substratul biochimic este reprezentat de mecanisme citotoxice, inflamatorii, hiperglicemice [1]. Tulburările de somn sunt așadar

consecința lezării structurilor implicate în reglarea ciclului somn-veghe. Diferite sisteme neurochimice sunt implicate în reglarea fazelor somn-veghe. Starea de veghe este susținută de trunchiul cerebral și neuronii hipotalamici. Aceștia produc hipocretină (orexină), care este un neuropeptid cu rol în inițierea stării de veghe, dar și alți neurotransmițători precum norepinefrina, acetilcolina, dopamina. Un mecanism în apariția tulburărilor de somn după TCC severe este reprezentat de pierderea neuronilor producători de hipocretină [11]. În narcolepsie există pierderi selective ale neuronilor ce sintetizează hipocretină în 90% din cazuri [38]. Baumann și colab. [5] au demonstrat că nivelul scăzut de hipocretină este responsabil de somnolența persistentă post-TCC. La acești pacienți s-a evidențiat prin metode imunohistochemice că neuronii secretanți de hipocretină sunt mici și picnotici, iar densitatea fibrelor de hipocretină este redusă [5]. Cantitatea scăzută a acestui peptid în faza acută a TCC poate fi tranzitorie, iar revenirea la parametrii normali a hipocretinei după un interval de timp poate fi explicată prin creșterea capacității de sinteză a hipocretinei de către neuronii hipotalamici neafecțați [14].

Metode de evaluare

În evaluarea tulburărilor de somn post TCC avem la dispoziție două tipuri de metode de evaluare: cel al pacientului și cel obiectiv al neurologului. În continuare vom detalia aceste metode.

Jurnalul de somn

Este o metodă subiectivă ce presupune înregistrarea pe parcursul a minimum o săptămână a numărului total de ore de somn per noapte, frecvența întreruperii somnului, ora de trezire, durata și calitatea somnului [25].

Scale

Indexul de calitate a somnului Pittsburgh (PSQI) a fost validat ca metodă de screening pentru evaluarea insomniei la pacienții cu TCC în faza acută [12]. Sensibilitatea și specificitatea acestei scale pentru diagnosticul de insomnie a fost de 93% și respectiv 100% pentru un scor PSQI global peste 8. Atunci când au fost folosite exclusiv variabilele de somn derivate

din PSQI, acești parametrii au fost de 83% și respectiv 100% [12]. Scala de somnolență Stanford (SSS) evaluează simptomele pe care le resimte pacientul la un moment specific, folosind 7 categorii, de la 1 (starea de alertă) la 7 (instalarea curând a somnului) [39]. Scala de somnolență Epworth (ESS) reprezintă una dintre cele mai uzuale scale pentru cuantificarea stării de somn, pacientului fiindu-i prezentate 8 situații pe care trebuie să le noteze de la 0 la 3, cu un scor maxim de 24 puncte [39]. Pacienții cu TCC prezintă SDE în special în situații pasive, notate pe Scala Epworth [39]. În vederea obiectivării depresiei posttraumatice se poate folosi Inventarul Depresiei Beck (BDI) sau Scala de Anxietate și Depresie Hamilton (HADS) [43]. Tulburările de somn se corelează cu anxietatea și depresia [33].

Polisomnografia

Este un test standard de măsurare a tulburărilor de somn (apnee de somn, parasomnii etc.) prin înregistrări electroencefalografice, electromiografice, electrooculografice, electrocardiografice, monitorizarea mișcărilor globilor oculari și a fluxului respirator [21]. Este cea mai bună metodă pentru caracterizarea tulburărilor de somn. Oferă informații complete despre parametrii somnului. Cu toate acestea, necesită aparatură complexă și este o metodă cronofagă [21].

MSLT (testul de latență multiplă a somnului)

Este folosit în principal pentru evaluarea narcolepsiei și hipersomniei idiopatice, prin înregistrări polisomnografice. Constă în 5 oportunități de somn la interval de 2-3 ore în cursul unei zile, fiind calculat timpul necesar pentru a adormi, latența medie a somnului și tipul de somn. Pentru rezultate corecte, este necesară o bună calitate a somnului înainte cu o săptămână de efectuarea testului [21, 13]. Inițial se efectuează polisomnografia și apoi MSLT. Mediul în care se efectuează această examinare este unul care facilitează somnul.

Actigrafia

Presupune înregistrarea printr-un senzor a activităților motorii din cursul zilei. Este folosită pentru diagnosticarea tulburărilor ritmului circadian, insomniei, sau în estimarea timpului

total al somnului la pacienții cu apnee de somn, în cazul în care polisomnografia nu se poate aplica [18]. Este o metodă mai rapidă și mai ieftină, dar oferă informații mai limitate comparativ cu polisomnografia [21].

Insomnia

Este un simptom frecvent întâlnit la pacienții care au suferit TCC [5, 43, 26]. Insomnia se definește prin dificultatea de a adormi sau de a menține somnul pe o durată suficientă, sau prin senzația de somn neodihnit, având impact negativ asupra activităților din timpul zilei (fatigabilitate, iritabilitate, amețală, cefalee, tinitus, toleranță diminuată la zgomot sau lumină puternică, distractibilitate) [2]. Cauzele insomniei post-TCC pot fi relaționate cu durerea nocturnă (45% din pacienții cu traumă craniană sau cervicală), apneea de somn, dar și cu anxietatea și depresia [41]. În general insomnia se remite spontan în cazul TCC minore în decurs de câteva săptămâni sau luni [40]. Oullet și colab. [26] au evaluat prezența insomniei într-o cohortă de 452 pacienți cu diferite grade de TCC. Prevalența generală a simptomelor de insomnie a fost de 50,2%. Un procent de 29,4% a avut criteriile de diagnostic pentru insomnie. Urmărirea în timp a demonstrat că 60% din pacienții cu insomnie au fost netratați [26]. Alte studii demonstrează persistența insomniei la adolescenți la 3 ani de la trauma craniană minoră [16]. Kaufmann și colab. au demonstrat polisomnografic comparativ cu un lot de control că la acești pacienți scade eficiența somnului, cu un timp crescut de stare de veghe, și prezența mai multor treziri nocturne [16]. Managementul insomniei post-traumatice rămâne în mod convențional medicația hipnotică, în pofida reacțiilor adverse, dar o metodă nouă de abordare este reprezentată de intervențiile psihologice, precum terapia cognitivă comportamentală [27]. Quinto și colab. [32] au descris un pacient cu sindrom de întârziere a fazelor de somn post TCC.

Hipersomnia

Unul dintre cele mai dizabilante simptome este reprezentat de hipersomnie [15]. Aceasta reprezintă creșterea necesarului de somn pe 24 de ore atunci când se exclud alte cauze cum ar fi deprivarea de somn, apneea de somn sau mișcările periodice ale picioarelor

[17]. Creșterea necesarului cu mai mult de 2 ore față de statusul anterior producerii TCC definește hipersomnia [8]. Cei mai mulți pacienți nu realizează această problemă decât dacă aceasta interferă cu activitățile zilnice. De aceea este foarte important în practica clinică să întrebăm pacientul cu atenție dacă există o modificare a necesarului de somn. Mecanismul care stă la baza apariției hipersomniei posttraumatice poate fi explicat prin pierderile celulelor care sintetizează hipocretina de la nivelul nucleilor laterali hipotalamici [4].

Există mai multe metode de evaluare a hipersomniei. Metoda cea mai importantă este polisomnografia, urmată de testul de latență a somnului (multiple sleep latency test MSLT), tipizare HLA (în special HLA-DQB1*0602). Pacientul poate să își evalueze hipersomnia prin completarea chestionarelor de somn (Scala Epworth, Scala de narcolepsie Stanford) [19]. Narcolepsia este definită printr-o medie a scorurilor MSLT mai mici de 5 minute și 2 sau mai multe perioade REM apărute în oportunitățile de somn în timpul MSLT. Hipersomnia posttraumatică este definită printr-un scor MSLT mai scurt de 10 minute, cu mai puțin de 2 perioade REM la începutul somnului. Pacienții care au un scor de peste 10 puncte la Scala Epworth se consideră că au somnolență diurnă excesivă [8].

Narcolepsia se caracterizează prin somnolență diurnă excesivă la care se pot asocia halucinațiile hipnagogice, cataplexia (pierdere bruscă și bilaterală a tonusului muscular postural la apariția unui stress emoțional), paralizia în somn [23]. Atacurile de cataplexie, care reprezintă un fenomen unic în biologie, sunt cel mai frecvent declanșate de emoțiile pozitive, precum râsul, dar și de cele negative. Durata este de câteva secunde sau cel mult 10 minute, starea de conștiență rămânând păstrată de cele mai multe ori [35]. Baumann și colab. au diagnosticat hipersomnia la 22% din pacienții cu TCC [6]. Nu s-a putut stabili asociații între severitatea sau localizarea TCC și somnolența diurnă excesivă [6].

Perturbări ale ritmului circadian

Somnul și starea de veghe sunt influențate de două procese importante, ritmicitatea circadiană endogenă (C) și homeostazia somnului (S) [36]. Ritmicitatea circadiană este

generată de integrarea stimulilor luminoși din mediu la nivelul nucleului suprachiasmatic al hipotalamusului anterior [36].

Temperatura corpului influențează cele două procese de mai sus. În plus, activitatea fizică, melatonina, consumul de cafeină și medicamente influențează aceste procese [36].

Un traumatism craniocerebral poate afecta nucleul suprachiasmatic și conduce subsecvent la dereglări ale ritmului somn-veghe. Un studiu recent a demonstrat că 36% dintre cei care au suferit un traumatism cranian minor au prezentat tulburări ale ritmului circadian [3]. S-au individualizat două tipuri de alterări ale ritmului circadian după traumatisme craniene minore: sindromul de întârziere a fazelor somnului și patern iregular de somn-veghe [3]. Boivin și colab. [7] au raportat un caz cu ritm circadian "cu durata mai mare de 24 de ore". Pacienta a avut tendința de a iniția somnul între 3 și 5 dimineața și trezirea la miezul zilei.

Tulburări de respirație

Tulburările respiratorii din timpul somnului sunt reprezentate de apneea obstructivă de somn, apneea de tip central, apneea mixtă și sindromul de rezistență al căilor respiratorii superioare. Consecința principală este fragmentarea somnului, cu un somn neodihnit, somnolență diurnă excesivă, iritabilitate, fatigabilitate, tulburări de memorie [2].

Standardul de aur în diagnosticul paraclinic al tulburărilor de somn este reprezentat de polisomnografie [24]. Dezvoltarea apneei de somn după un TCC se explică prin leziuni ale centrilor respirației [42] sau prin obstrucție nazală simplă sau datorată tamponamentului nazal folosit în tratamentul afectării tractului respirator superior asociat TCC [34].

Conform studiului lui Guilleminaut și colab. apneea de somn/hipopneea a fost diagnosticată la 8 din 20 de pacienți care au prezentat somnolență diurnă excesivă la un interval de 1 – 9 luni post-TCC [15]. În plus, 5 pacienți au prezentat tulburări ale respirației în timpul somnului, 9 pacienți au prezentat somnolență diurnă [15]. Masel și colab. au demonstrat că 47% din pacienții cu traumatism craniocerebral au prezentat apnee de somn în perioada acută de reabilitare [22]. La examinarea pacienților prin polisomnografie urmată de MSLT s-a observat fenomenul de

apnee de somn și sindromul de mișcare periodică a picioarelor [8]. Conform unui alt studiu, 10 din 28 pacienți (36%) au avut index de apnee-hipopnee IAH >5 și au fost diagnosticați cu apnee de somn [42]. Studiul condus de Verma a demonstrat că 20% din pacienții investigați au prezentat pauze respiratorii, 30% au avut IAH > 10/h, iar apneea și hipopneea au fost predominant de cauză obstructivă la 74% din cazuri [41]. Metoda cea mai utilizată de tratament pentru apneea de somn este cu CPAP (presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii) [44].

Concluzii

1. Datele din literatură sugerează că tulburările de somn se pot instala imediat după TCC sau pot apărea după un interval de timp. Acestea pot fi temporare sau permanente.

2. Leziunile cerebrale structurale sunt responsabile de fiziopatologia acestor tulburări.

3. Folosirea metodelor de screening și înregistrarea polisomnografică pot identifica pacienții cu tulburări de somn.

Bibliografie:

- [1] Ashley, MJ. Traumatic Brain Injury: Rehabilitation, Treatment, and Case Management. CRC Press, 2003, 277.
- [2] Avidan AY, Zee PC. Handbook of sleep medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 31-35.
- [3] Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, et al. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*. 2007 Apr 3;68(14):1136-40.
- [4] Bassetti C, Gugger M, Bischof M, et al. The narcoleptic borderland: a multimodal diagnostic approach including cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A). *Sleep Med*. 2003 Jan;4(1):7-12.
- [5] Baumann CR, Bassetti CL, Valko PO, et al. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):555-9.
- [6] Baumann CR, Werth E, Stocker R, et al. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1873-83.
- [7] Boivin DB, Caliyurt O, James FO, et al. Association between delayed sleep phase and hypernyctohemeral syndromes: a case study. *Sleep*. 2004 May 1;27(3):417-21.
- [8] Castriotta RJ, Murthy JN. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review. *CNS Drugs*. 2011 Mar;25(3):175-85.
- [9] Castriotta RJ, Wilde MC, Lai JM, et al. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4):349-356.
- [10] Ernst A, Herzog M, Seidl RO.(eds) Head and Neck Trauma: An Interdisciplinary Approach. New York: Thieme, 2006, 39.
- [11] Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*. 2004 Jun; 27(4):811-820.
- [12] Fictenberg NL, Putnam SH, Mann NR, et al. Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001 May;80(5):339-45.
- [13] Frank-Stromborg M, Olsen SJ. Instruments for Clinical Health-care Research. London: Jones & Bartlett Publishers, 2004. 298 - 299.
- [14] Gerashchenko D, Murillo-Rodriguez E, Lin L. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol*. 2003 Dec;184(2):1010-6.
- [15] Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, et al. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology*. 2000 Feb 8; 54(3):653-9
- [16] Kaufman Y, Tzischinsky O, Epstein R, et al. Long-term sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr Neurol*. 2001 Feb;24(2):129-34.
- [17] Kirsch, D. Sleep Medicine in Neurology. Oxford: John Wiley & Sons, 2013. 51 - 54, 160-162
- [18] Kryger MH, Roth T, Dement W. Principle and practice of sleep medicine.Elsevier, 2010. 1670 - 1671.
- [19] Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 2007 Jan;30(1):13-26.
- [20] Makley MJ, English JB, Drubach DA, et al. Prevalence of sleep disturbance in closed head injury patients in a rehabilitation unit. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jul-Aug;22(4):341-7
- [21] Marshall H, Marshall B, Robertson B, et al. Polysomnography for the Sleep Technologist: Instrumentation, Monitoring, and Related Procedures. Elsevier, 2013. 10-12
- [22] Masel BE, Scheibel RS, Kimbark T, Kuna ST. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Nov; 82(11):1526-32.

- [23] Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, et al. Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med.* 2008 May;9(4):425-33.
- [24] Montagna P, Chokroverty S. *Sleep Disorders Part I: Handbook of Clinical Neurology.* London: Elsevier, 2012.383 - 386.
- [25] Morin, CM. *Insomnia: A Clinician's Guide to Assessment and Treatment.* New York: Springer, 2003. 30 - 31.
- [26] Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil.* 2006 May-Jun;21(3):199-212
- [27] Overeem S, Reading P. *Sleep Disorders in Neurology: A Practical Approach.* Wiley - Blackwell, 2010. 207 - 215.
- [28] Parcell DL, Ponsford JL, Rajaratnam SM, Redman JR. Self-reported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 Feb;87(2):278-85.
- [29] Parcell DL, Ponsford JL, Redman JR, Rajaratnam SM. Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after traumatic brain injury: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 May; 89(5): 843-50.
- [30] Parmeggiani PL, Velluti RA. *The Physiologic Nature of Sleep.* London: Imperial College Press, 2005. 247-250
- [31] Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury – their nature, causes, and potential treatments, *J Head Trauma Rehabil* 2012 May - Jun; 27(3):224-33
- [32] Quinto C, Gellido C, Chokroverty S, et al. Posttraumatic delayed sleep phase syndrome. *Neurology.* 2000 Jan 11;54(1): 250-2.
- [33] Rao V, Spiro J, Vaishnavi S, et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2008 May;22(5):381-6.
- [34] Regli A, von Ungern-Sternberg BS, Strobel WM, et al. The impact of postoperative nasal packing on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesth Analg.* 2006 Feb;102(2):615-20.
- [35] Schwartz S, Ponz A, Poryazova R, et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain.* 2008 Feb;131 (Pt 2):514-22.
- [36] Silber MH, Krahn LE, Morgenthaler TI. *Sleep Medicine in Clinical Practice.* London: Informa Healthcare, 2010. 213 - 214.
- [37] Stocchetti N. Traumatic brain injury: problems and opportunities, *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):14-6.
- [38] Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron.* 2000; 27(3):469-474.
- [39] Thorpy MJ, Billiard M. *Sleepiness: Causes, Consequences and Treatment.* New York: Cambridge University Press, 2011.63 – 65.
- [40] Tyerman A, King NS. *Psychological Approaches to Rehabilitation after Traumatic Brain Injury.* Wiley-Blackwell, 2009., 33-34.
- [41] Verma A, Anand V, Verma NP. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med.* 2007 Jun 15;3(4):357-62.
- [42] Webster JB, Bell KR, Hussey JD, et al. Sleep apnea in adults with traumatic brain injury: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Mar;82(3):316-21.
- [43] Whelan-Goodinson R, Ponsford J, Schönberger M. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale to assess depression and anxiety following traumatic brain injury as compared with the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *J Affect Disord.* 2009 Apr;114(1-3):94-102.
- [44] Zasler N, Katz D, Zafonte RD. *Brain Injury Medicine: Principles and Practice.* New York: Demos Medical Publishing, 2007. 557-559