

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

MUDr. Petra Kovalská

Narkolepsie

Patofyziologické souvislosti v různých věkových obdobích

Narcolepsy

Pathophysiological context at different ages

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 24.02.2024

PETRA KOVALSKÁ

Podpis

Identifikační záznam:

KOVALSKÁ, Petra. *Narkolepsie - Patofyziologické souvislosti v různých věkových obdobích* [*Narcolepsy - Pathophysiological context at different ages*]. Praha, 2024. 137, 5. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK. Vedoucí závěrečné práce prof. MUDr. Karel Šonka DrSc.

Poděkování

V první řadě s velkou úctou děkuji svému dokonale erudovanému a věčně dobře naladěnému školiteli profesoru Karlu Šonkovi za vynikající odborné vedení a významnou morální podporu v průběhu mého studia spánkové medicíny.

Děkuji všem spolupracovníkům a spoluautorům práce, jmenovitě paní profesorce Soně Nevšimalové za cenné odborné připomínky, a panu docentu Davidu Kemlinkovi za pomoc se statistickým zpracováním dat. Dále děkuji všem kolegyním a kolegům ze Spánkového centra Neurologické kliniky 1. LFUK a VFN, kteří i přes moji letitou nepřítomnost na mě nezanevřeli a byli mi k dispozici s užitečnými radami. Ráda bych ocenila jejich práci, kterou se mimo jiné podíleli i na vzniku této publikace.

V neposlední řadě děkuji celé svojí rodině, která přes všechny překážky dokáže držet pohromadě a vytvářet společné zázemí. Jmenovitě děkuji svému muži Pavlovi za jeho neutuchající lásku, prarodičům našich dětí Janě, Lídě, Tondovi, Tiborovi a Petrovi za neúnavnou péči a konečně děkuji i svým synům Pankrácovi, Karlovi a Kryštofovi za to, že mi připravují neustále nové výzvy.

Abstrakt

Úvod: Narkolepsie s kataplexií je doživotní onemocnění charakterizované nestabilitou spánku a bdění a kataplexiemi. Vzniká na podkladě deficitu hypokretinové transmise. Většina studií této nemoci se zabývá stavem v době stanovení diagnózy a jen minimum výzkumu se věnuje dlouhodobému vývoji a stavu ve stáří.

Cíle: Popsat symptomy a komorbidity dospělých nemocných s narkolepsií s kataplexií a jejich vývoj v dospělosti s ohledem na patofyziologické souvislosti se zvláštním zaměřením na stáří.

Metodika: Hlavní část disertační práce sestává ze třech samostatných studií pacientů s narkolepsií s kataplexií. V první a druhé studii byly výsledky nemocných srovnány s kontrolními věkově a pohlavně spárovanými osobami bez poruchy spánku. První zpracovává výsledky strukturovaného pohovoru o vývoji klinických symptomů narkolepsie a celkového zdravotního stavu pacientů starších 60 let, standardizované škály a dotazníky pro zhodnocení deprese, úzkostnosti, kognice, kvality života související se zdravím a test fyzické zdatnosti. Druhá studie je analýzou polysomnografických záznamů nemocných a kontrol věku nad 55 let. Ve třetí studii byly sledovány hypnagogické halucinace a spánková obrna a byly porovnávány výsledky nemocných v různých věkových skupinách.

Výsledky: Nebyla zjištěna tendence jednoznačného vývoje intenzity symptomů narkolepsie s kataplexií. Nalezen byl vyšší výskyt arteriální hypertenze a diabetu 2. typu u pacientů s narkolepsií s kataplexií proti kontrolám. U pacientů byla zjištěna horší fyzická zdatnost, častější kuřáctví, vyšší BMI a vyšší míra deprese dle Geriatrické škály deprese. Zjištěna byla i vyšší míra některých spánkových komorbidit - poruchy chování v REM spánku a periodické pohyby končetinami ve spánku. Pacienti s narkolepsií seniorského věku nezaostávali za svými vrstevníky v sociálních a volnočasových aktivitách. Jejich kognitivní výkon byl s kontrolami srovnatelný. Kvalitu svého života dle VAS EQ-5D přesto tyto nemocní hodnotili oproti kontrolám hůře.

Závěr: Symptomy narkolepsie s kataplexií, přidružená onemocnění a další obtíže známé již v mladším věku provázejí pacienty s narkolepsií i ve stáří, a to i přes zavedenou symptomatickou léčbu a mnohaletou adaptaci na tuto chorobu. Rozbor vývoje symptomů a spektra komorbidit a jejich stav ve stáří nevedl ke změně pohledu na patofyziologii narkolepsie s kataplexií.

Klíčová slova: narkolepsie - kataplexie - narkolepsie typ 1 - stáří - spánek - hypertenze - diabetes - deprese - BMI - kvalita života - fyzická zdatnost - polysomnografie - makrostruktura spánku - hypnagogické halucinace - spánková obrna

Abstract in English

Introduction: Narcolepsy with cataplexy is a lifelong disorder characterized by sleep-wake instability and cataplexy. The disease results from a hypocretin deficiency. Most studies of narcolepsy with cataplexy deal with the time of diagnosis, and only minimal research has been done on the long-term development and condition in old age.

Objective: To describe the symptoms and comorbidities of adult patients with narcolepsy with cataplexy, their development in adulthood with respect to the pathophysiological context and particular focus on old age.

Methodology: The main part of the dissertation consists of three separate studies on patients with narcolepsy with cataplexy. In the first and second studies the results were compared with age and sex matched controls without sleep disorder. The first compiled results of a structured interview on the development of clinical symptoms of narcolepsy patients over 60 years of age and their general health status, standardized scales and questionnaires to assess depression, anxiety, cognition, health-related quality of life, and a physical fitness test. The second study analyses polysomnographic records of patients and controls over the age of 55 years. The third study investigated hypnagogic hallucinations and sleep paralysis and compared the outcomes of patients in different age groups.

Results: There was no clear trend in the intensity of symptoms of narcolepsy with cataplexy. A higher incidence of arterial hypertension and type 2 diabetes was found in narcolepsy with cataplexy patients compared to controls. Patients were found to have poorer physical fitness, more frequent smoking, higher BMI and higher rates of depression according to the Geriatric Depression Scale. Higher rates of REM sleep behavior disorder and periodic limb movements in sleep were also found. Seniors with narcolepsy did not lag behind their peers in social and leisure activities. Their cognitive performance was comparable to controls. Nevertheless, these patients rated their quality of life according to the VAS EQ-5D worse than controls.

Conclusion: Symptoms of narcolepsy with cataplexy, comorbid diseases and other problems known at a younger age accompany narcolepsy patients even in advanced age, despite established symptomatic treatment and many years of adaptation. Analysis of the development of symptoms and the spectrum of comorbidities and their status in old age did not lead to a change in the understanding of pathophysiology of narcolepsy with cataplexy.

Keywords: narcolepsy - cataplexy - narcolepsy type 1 - old age - sleep - hypertension - diabetes - depression - BMI - quality of life - physical fitness - polysomnography - sleep macrostructure - hypnagogic hallucinations - sleep paralysis

Abecední seznam zkratk

ACE	Addenbrookský kognitivní test, Addenbrook Cognitive Examination
AHI	počet dechových událostí za hodinu spánku, Apnoe hypopnoe index
BDI	Beckova sebesuzovací škála deprese, Beck Depression Inventory
EDS	nadměrná denní spavost, excessive daytime sleepiness
EEG	elektroencefalogram
EMG	elektromyogram
EOG	elektrookulogram
EQ – 5D	Dotazník kvality života spojené se zdravím, Euro Quality of Life
ESS	Epworthská škála spavosti, Epworth Sleepiness Scale
GDS	Geriatrická škála deprese, Geriatric Depression Scale
HH	hypnagogické/hypnopompické halucinace
ICSD-2	Mezinárodní klasifikace spánkových onemocnění, druhé vydání z r. 2005
ICSD-3	Mezinárodní klasifikace spánkových onemocnění, třetí vydání z r. 2014
MSLT	test mnohočetné latence usnutí, mean sleep latency test
NK	narkolepsie s kataplexií
NREM 1	spánkové stádium non REM 1
NREM 2	spánkové stádium non REM 2
NREM 3	spánkové stádium non REM 3
NREM	non-REM spánek
ODI	počet desaturací za hodinu spánku, oxygen desaturation index
OSA	obstrukční spánková apnoe
PLMI	index periodických pohybů končetinami, počet za hodinu spánku
PLMS	periodické pohyby končetinami ve spánku, periodic limb movement in sleep
PSG	polysomnografie
PSQI	Pittsburghská škála kvality spánku, Pittsburgh Sleep Quality Index

RBD	porucha chování v REM spánku, REM sleep behaviour disorder
REM SL	latence REM spánku, REM sleep latency,
REM	spánkové stádium pojmenované z angl. rapid eye movement
RLS	syndrom neklidných nohou, restless leg syndrome
RWA	REM without atonia, REM s poruchou atonie
SE	spánková efektivita, sleep efficiency, TST/TRT v %
SF-36	dotazník kvality života, Short Form Health Survey
SL	latence usnutí, sleep latency
SOREM	sleep onset REM, nástup REM spánku do 15 minut po usnutí,
SP	spánková obrna, sleep paralysis
SPPB	Krátká baterie fyzické zdatnosti, Short Physical Performance Battery
STAI X-2	dotazník úzkostlivosti, State-Trait Anxiety Inventory X-2
SWS	pomalovnný spánek, stádium N3, slow wave sleep
T90	podíl doby spánku strávený v saturaci hemoglobinu kyslíkem pod devadesát procent
TRT	celková doba záznamu polysomnografie, total recording time
TST	celková doba spánku, total sleep time, součet všech fází spánku nikoliv bdělosti
VAS EQ-5D	Vizuální analogová škála z Euro Quality of Life, Visual analogue scale from Euro Quality of Life
WASO	bdělost po usnutí, wake after sleep onset,

Obsah

1. Úvod	13
1.1 Spánek.....	14
1.1.1 Spánek a jeho hodnocení	14
1.1.2 Změny spánku vzhledem k věku	16
1.2 Narkolepsie s kataplexií.....	19
1.2.1 Historie a výzkum.....	19
1.2.2 Základní příznaky, patofyziologie, diferenciální diagnostika	21
1.2.3 Vývoj onemocnění během života	26
1.2.4 Přidružená spánková onemocnění	28
1.2.5 Ostatní komorbidity, zdraví a fyzická kondice.....	31
1.2.6 Léčba.....	34
1.2.7 Kvalita života a socioekonomická situace	37
2. Cíle práce a hypotézy	40
2.1 Cíle.....	40
2.2 Hypotézy.....	41
3. Metodika	42
3.1 Klinická studie případů a kontrol.....	43
3.1.1 Studijní soubor	43
3.1.2 Klinická vyšetření, škály a dotazníky	44
3.1.3 Zpracování dat	47
3.2 Polysomnografická studie případů a kontrol	48
3.3 Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna během života.....	51
4. Výsledky	52
4.1 Klinická studie případů a kontrol.....	52
4.1.1 Symptomy narkolepsie a jejich časový vývoj.....	53
4.1.2 Komorbidity a další zdravotní aspekty	57
4.1.3 Duševní zdraví a kognice.....	62
4.1.4 Kvalita života a socioekonomické parametry	64
4.2 Polysomnografická studie případů a kontrol	66
4.2.1 Spánková makrostruktura	67
4.2.2 Spánkové komorbidity zjištěné polysomnografií	68
4.3 Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna během života.....	70
4.4 Ojedinelé případy narkolepsie v souvislosti s věkem.....	76
4.4.1 Velmi pozdní začátek onemocnění.....	76
4.4.2 Parkinsonova nemoc jako komorbidita narkolepsie s kataplexií.....	77

5. Diskuse.....	79
5.1 Klinická studie případů a kontrol.....	79
5.1.1 Symptomy narkolepsie a jejich vývoj.....	79
5.1.2 Komorbidity a zdraví.....	82
5.1.3 Duševní zdraví a kognice.....	87
5.1.4 Kvalita života a socioekonomická situace.....	90
5.2 Polysomnografická studie případů a kontrol.....	93
5.3 Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna během života.....	98
5.4 Ojedinelé případy narkolepsie v souvislosti s věkem.....	100
5.5 Limitace práce.....	104
6. Závěry a zhodnocení	105
6.1 Zhodnocení hypotéz.....	105
6.2 Závěr a zhodnocení cílů.....	107
7. Souhrn	109
8. Seznam literatury	111
9. Seznam publikací doktoranda.....	135

1. Úvod

Narkolepsie s kataplexií je celoživotní onemocnění s prevalencí 20–50 případů na 100 000 obyvatel (Longstreth, W. T et al., 2007). Onemocnění klinicky charakterizuje nadměrná denní spavost a stavy náhlé ztráty svalového tonu zvané kataplexie. Nestabilita spánku a bdění je dána poruchou hypokretinové transmise v mozku. Dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10, 2022) patří mezi poruchy spánku a dle Mezinárodní klasifikace spánkových poruch (ICSD-3) (American Academy of Sleep Medicine, 2014) mezi Centrální hypersomnie.

Cílem této disertační práce bylo vytvořit obraz celkového zdravotního stavu nemocných s narkolepsií s kataplexií, kvality života a psychosociální situace těchto pacientů v průběhu života se zvláštním zaměřením na stáří. Většina současných prací a výzkumu se zaměřuje na ranou fázi nemoci. Je tomu tak proto, že časně fáze onemocnění jsou spojeny s objasňováním patofyziologie a etiopatogeneze, se zlepšováním diagnostiky a s nastavováním optimální léčby. Narkolepsie však přetrvává po celý život a k poskytnutí co nejlepší péče nemocným je velmi důležité se zabývat i vývojem onemocnění a změnami, které jej eventuálně během života provázejí. Lze předpokládat, že u starších pacientů s narkolepsií jsou specifické problémy, symptomy a případně komorbidity, které si zaslouží zvláštní pozornost. Zmíněné aspekty nadále umocňuje fakt, že současná populace stárne. Tato oblast je v odborné literatuře velice nedostatečně pokryta. Nemnoho prací, které se tématu věnují, může být již neaktuálních. Sledování vývoje základních symptomů a přidružených onemocnění může posloužit jako vodítko k poodhalení patofyziologie této nemoci.

Tato disertační práce se věnuje pouze diagnóze narkolepsie s kataplexií. Historicky byla pod pojem narkolepsie zahrnuta veškerá onemocnění se stejným charakterem imperativní denní spavosti (Roth B., 1980). S objevem hypokretinové deficiencie u narkolepsie, která je provázená kataplexií (Nishino S. et al., 2000) se ukázalo, že narkolepsie s kataplexií a bez kataplexie jsou dvě různé choroby se stejným nebo podobným vzorcem denní spavosti (ICSD-2, American Academy of Sleep Medicine, 2005). V posledních letech se zdá, že jako narkolepsii bude vhodné nazývat jen narkolepsii s kataplexií. Narkolepsie bez kataplexie zřejmě není samostatný fenotyp, i podle nejnovějších poznatků patofyziologie není zcela

jasně prozkoumána (Lammers G. J. et al., 2020; Fronczek R. et al., 2020). Termín „narkolepsie s kataplexií“ byl aktuálními mezinárodními diagnostickými kritérii poruch spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014) nahrazen termínem „narkolepsie typ 1“, nicméně původní termín „narkolepsie s kataplexií“ je stále možné alternativně užívat. Termín narkolepsie s kataplexií byl v této disertační práci zvolen i vzhledem k době vzniku prezentovaných studií (v době platnosti diagnostických kritérií ICSD-2) a v souladu s většinou publikovaných prací (kromě nejnovějších).

1.1 Spánek

1.1.1 Spánek a jeho hodnocení

Spánek je základním fyziologickým stavem organismu a představuje jednu ze základních komponent našeho zdraví a kvality života. Behaviorálně jej charakterizuje snížená reaktivita na vnější podněty a snížená pohybová aktivita, přesto se jedná o aktivní a okamžitě reverzibilní děj. Spánek a bdělost se vyskytují periodicky v cirkadiánním rytmu. Na řízení usnutí a spánku se podílí dva mechanismy. Prvním je vnitřní cirkadiánní rytmus, řízený nucleus suprachiasmaticus v předním hypothalamu, a druhým homeostatická tendence spát daná předchozím trváním bdělosti. Spánek a cirkadiánní rytmus ovlivňují tělesné funkce a jsou nezbytným předpokladem správného fungování organismu. Ve spánku jsou sníženy srdeční frekvence a krevní tlak, je změněno řízení dechové aktivity, v souvislosti se spánkem se mění tělesná teplota, sekrece hormonů, i funkce trávicího a imunitního systému. Také je ve spánku udržován klidový svalový tonus. Spánek je nutný pro restauraci schopnosti mozku ke kognitivní činnosti, řízení organismu, konsolidaci paměti a učení, má význam pro mozkový energetický metabolismus, synaptickou plasticitu a odstraňování katabolitů. Reparační a regenerační procesy tkání se mají možnost uplatňovat během motorického klidu ve spánku (Nevšímalová S. & Šonka K., 2020).

Rozlišujeme dva typy spánku: non-REM (NREM) spánek a REM spánek (rapid eye movement), oba se běžně pro stejné behaviorální projevy označují pojmem spánek. NREM a REM spánek se od sebe vzájemně liší zejména aktivitou mozkové kůry a regulací svalového napětí. Během noci se tyto dva stavy střídají ve spánkových (nebo NREM/REM)

cyklech. NREM spánek tvoří zhruba 75-80% trvání spánku v dospělosti a dle neurofyziologických projevů se dělí do třech stádií: NREM 1, NREM 2 a NREM 3. REM spánek - neboli paradoxní spánek - se od NREM spánku svými elektrofyziologickými projevy nápadně liší. Jedná se o období intenzivní mozkové činnosti: metabolický obrat mozku je srovnatelný s bdělostí.

Spánková stádia lze pomocí elektroencefalografického (EEG) záznamu spolu s dalšími parametry sledovat metodou zvanou polysomnografie (PSG). PSG vyšetření standardně zahrnuje vedle EEG záznamu ještě souběžný záznam elektromyogramu (EMG) svalů brady a elektrookulogramu (EOG). Dále je monitorováno EMG dolních a případně horních končetin, dýchání, saturace hemoglobinu kyslíkem, poloha trupu, elektrokardiogram (EKG) a provedena videomonitorace. Pomocí záznamu EEG, EOG a EMG lze rozlišit jednotlivá spánková stádia a bdělost a s jeho pomocí spolu s dalšími registrovanými parametry posuzovat poruchy spánku.

Spánková stádia se konvenčně hodnotí po 30sekundových epochách. Jejich výsledné grafické znázornění v čase se nazývá hypnogram. Trvání jednotlivých stádií lze procentuálně vyjádřit. U dospělého zdravého člověka při osmihodinovém spánku stadium NREM 1 zaujímá přibližně 3-5%, stadium NREM 2 45-55%, stadium NREM 3 10-20%, REM spánek 20-25% a bdělost po usnutí (WASO) 1-5%. Z časového uspořádání jednotlivých spánkových stádií vyplývají parametry spánku, které lze shrnout pojmem makrostruktura spánku. Oproti tomu mikrostruktura spánku se konvenčně nehodnotí, jedná se o analýzu fázické aktivity záznamu. Základ kritérii skórování jednotlivých stádií spánku položili Rechtschaffen s Kalesem již v roce 1968 (Rechtschaffen A. & Kales A., 1968). Tato klasifikace byla později upravována a rozšiřována, zejména o instrukce, jak zaznamenávat a interpretovat ostatní signály důležité pro diagnostiku poruch spánku a bdění. V současné době se celosvětově používá aktuální upravená verze, kterou průběžně aktualizuje Americká akademie spánkové medicíny (AASM). Nejnovější je AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events verze 3, vydaná v únoru roku 2023. (<https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual>). V této disertační práci byla použita verze 2.2 z roku 2015 (Berry R. B. et al., 2015).

Nerelaxovaná bdělost vykazuje vysokou desynchronizaci EEG záznamu, nízkovoltážní aktivitu s frekvencí z pásma beta 18 Hz a více. Relaxovanou bdělost se zavřenými očima charakterizuje v EEG alfa aktivita. V záznamu EOG se mohou vyskytovat čtecí nebo rychlé sledovací pohyby či mrkání. Relativně vysoký svalový tonus je variabilní dle kolísání aktivace registrovaných svalů.

Při NREM spánku se korová neuronální aktivita postupně zpomaluje a synchronizuje, dochází ke snížení metabolického obratu a snížení svalového tonu. Stadium NREM 1 je mělkým úvodním stádiem, krátkým přechodem mezi bdělostí a spánkem. V EEG je charakterizován nepřítomností alfa vln ve většině epochy a četnými theta vlnami s nízkou amplitudou. NREM 2 je proporčně nejvíce zastoupeným stádiem, EEG aktivita theta vln nízké a střední amplitudy je doplněna o specifické EEG projevy – spánková vřetena a K-komplexy. Nejhlubším spánkem je stadium NREM 3 - pomalovlnný spánek (anglická literatura používá pojem slow wave sleep). Charakterizováno je obsahem delta vln. Vlny delta typické pro stadium NREM 3 mají frekvenci nižší než 4 Hz a amplitudu vyšší než 75 μ V. Navozené probuzení ze stadia NREM 3 vyžaduje větší energii pro podnět, než je třeba pro probuzení z ostatních spánkových stádií. Stadium NREM 3 je nejvíce obsažen v prvním spánkovém cyklu a postupem noci ho ubývá.

V REM spánku dochází dle EEG k desynchronizaci základní aktivity, mohou se vyskytovat vlny theta a alfa a EEG tak může připomínat stádium spánku NREM1 či bdělý stav. Typickým grafoelementem jsou pilovité vlny o frekvenci 2-4 Hz, vyskytující se v krátkých skupinách. EOG má velmi charakteristický obraz s nepravidelnými rychlými konjugovanými pohyby očními bulby všemi směry. EMG se za fyziologických podmínek od NREM spánku zřetelně liší absencí kontinuální tonické svalové aktivity, tedy svalovou atonií (Nevšímalová S. & Šonka K., 2020; Chokroverty S. & Ferini-Strambi L., 2017).

1.1.2 Změny spánku vzhledem k věku

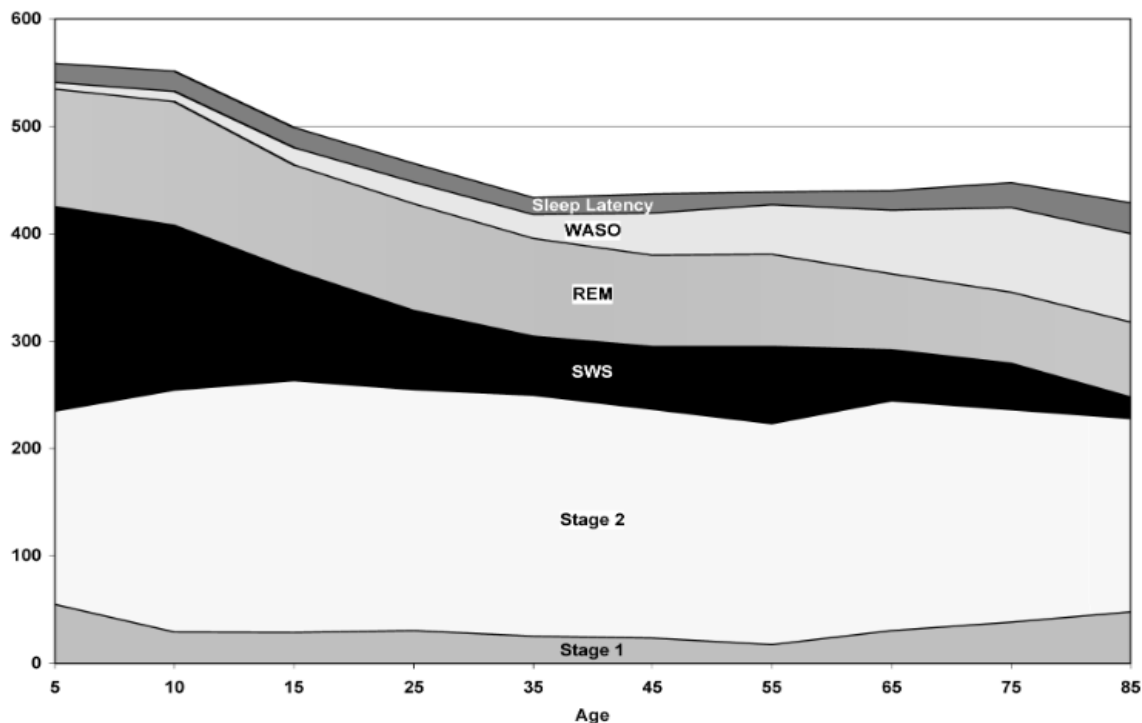
Stejně jako ostatní fyziologické děje se spánek v průběhu života vyvíjí. Mění se jeho trvání, poměr jednotlivých stádií, kontinuita i cirkadiánní rozložení. Pozdní věk je poznamenán nejen přirozeným zhoršováním parametrů, kterými hodnotíme kvalitu spánku, ale obvykle také vlivem behaviorálních a sociálních změn, onemocnění, duševních problémů a vnějších

vlivů včetně zvyšující se medikace. Odlišení fyziologické deteriorace spánku od projevů akcentovaného stárnutí spánku a projevů nemoci je někdy obtížné a hranice není dokonale jasná. Odlišení normality nebo abnormality spánku je obvykle méně zřetelné u starších než u mladých lidí. Velké populační vzorky, které jsou vodítkem pro hodnocení spánku v jednotlivých životních etapách, zahrnují často i nemocné, případně osoby, které jsou subjektivně asymptomatické, a přesto jejich spánek vykazuje jasné abnormality. Také je třeba vzít v úvahu, že osoby v těchto studiích se více či méně podvolují sociálním zvyklostem daného prostoru v dané době (Mander B. A. et al., 2017).

Stárnutí je běžně spojováno se sníženou schopností navodit a udržet spánek. Konkrétním změnám spánku s věkem se věnuje rozsáhlé spánkové studie s názvem HypnoLaus. U 1147 jedinců ve věku 40-80 let, u kterých byly polysomnograficky vyloučeny spánkové a anamnesticky jiné poruchy, byla ve věku nad 60 let polysomnograficky zjištěna zmnožená bdělost po usnutí a snížená spánková efektivita (podíl celkové doby spánku k celkové době registrace vyjádřený v procentech). Prodloužení latence usnutí bylo možno konstatovat pouze u žen věku nad 60 let. Klinicky byl v tomto souboru ještě zjištěn posun k rannímu chronotypu (tendence k dřívějšímu usínání a dřívějšímu vstávání) v pozdějším věku (Luca G. et al., 2015).

V roce 2004 byla provedena meta-analýza hodnocení kvantitativních parametrů spánkové makrostruktury u 3577 zdravých jedinců věku 5-102 let. Na základě těchto dat lze pozorovat během života postupné snižování proporce NREM3 stádia a REM spánku, a naopak prodlužování stádií NREM1 a NREM2. Tato změna se však neděje lineárně. Zatímco v dětství a adolescenci je tento trend poměrně strmý, v dospělosti je vývoj velice pozvolný a k mírně rychlejší změně zejména v zastoupení NREM spánku dochází až od věku kolem 55 let. Co se týče celkové doby spánku (součet trvání všech fází spánku nikoliv bdělosti), ta klesá od dětství do zhruba 35 let a nadále se již příliš nemění, k mírnému poklesu dochází až po 80. roce věku. Významným růstem se však vykazuje trvání bdělosti po usnutí (WASO). Tím pádem s věkem také významně klesá spánková efektivita. Latence usnutí se s věkem prodlužuje v průměru jen velice mírně. Vývoj makrostruktury spánku dle Ohayona et al. shrnuje Obrázek 1 (Ohayon M. M. et al., 2004).

Graf 1- Vývoj makrostruktury spánku s věkem



Legenda: svislá osa – jednotlivá spánková stadia v minutách, horizontální osa – věk; Stage 1 – N1; Stage 2 – N2; SWS – pomalovlnný spánek N3; REM; WASO - wake after sleep onset, bdělost po usnutí, sleep latency –latence usnutí. Převzato z Ohayon M. M. et al., 2004.

Výraznější změny zejména v pozdějším věku lze pozorovat ve spánkové mikrostruktuře. (Schwarz J. et al., 2017). V EEG záznamu ubývá K-komplexů a spánkových vřeten. Amplituda delta vln se postupně snižuje. Dle spektrální analýzy EEG dochází v pozdějším věku ke snižování výskytu velmi nízkých frekvencí (1-3 Hz a 4.25-5 Hz) a také vysokých frekvencí vřeten (14-15 Hz) v NREM i REM (Latta F. et al, 2005; Luca G. et al, 2015). To lze interpretovat tak, že kvalitativně dochází k postupnému zhoršení spánku. Tyto parametry spánku se však rutinně nesledují.

Objektivně zhoršená kvalita spánkové makrostruktury ve stáří nemusí korelovat se subjektivním vnímáním spánku a spavosti. Výsledky studie HypnoLaus ukázaly paradoxně nižší denní spavost, lepší kvalitu spánku a lepší denní fungování dle sebesposuzovacích škál (ESS a PSQI) u starších jedinců ve věku nad 70 let oproti mladším (Luca G. et al., 2015). Lze tedy předpokládat, že dochází k adaptaci i přes objektivně horší kvalitu spánku. Subjektivně snížené vnímání spavosti ve stáří může být také vysvětlitelné oslabením

vnímání příznaků, jak bylo popsáno u jiných symptomů například u bronchokonstrikce, hypoglykemie či infarktu myokardu (Connolly M. J. et al., 1992; Zammitt N. N. et al., 2005; Alexander K. P. et al., 2007). Stížnosti na zvýšenou denní spavost či krátká denní usnutí tedy i v pozdějším věku mohou poukazovat na přítomnost abnormality nočního spánku nebo jiné nemoci a mohou být znakem onemocnění, například chronické bolesti, deprese, spánkové poruchy či časté nykturie (Foley D. J. et al., 2007, Vitiello M. V. et al., 2009).

1.2 Narkolepsie s kataplexií

1.2.1 Historie a výzkum

První popisy narkolepsie pocházející z Německa a Francie od Westphala a Gelineau a spadají do druhé poloviny 19. století (Westphal C., 1877; Gelineau J. B. E., 1880). Název narkolepsie poprvé použil Gelineau v roce 1880 (Gelineau J. B. E., 1880). Pojem kataplexie zazněl poprvé roku 1902 od Loewenfelda (Loewenfeld L., 1902). K širšímu uznání (jasnému oddělení od epilepsie) a přesnějšímu popisu nejen klinických symptomů došlo až ve století dvacátém. Ve dvacátých letech díky epidemii letargické encefalidity, jejímž častým projevem byla extrémní spavost, popsal von Economo (Von Economo C., 1931) oblasti ventrálního a dorzálního hypothalamu důležité pro regulaci spánku. Jeho pozorování byla základem pro pozdější výzkumy řízení spánku a bdění a pátrání po patofyziologických mechanismech poruch spánku včetně narkolepsie. Von Economem popsaná oblast dorsolaterálního hypothalamu, jíž přisoudil roli v regulaci spánku a bdění, byla později identifikovaná jako místo výskytu hypokretinových neuronů. Dalším důležitým momentem pro výzkum spánku byl objev elektroencefalografie Hansem Bergerem (Berger H., 1929) v roce 1929. Objevem REM spánku pomocí EEG v 50. letech se narkolepsii otevřela možnost dalšího patofyziologického pochopení (Aserinski E. & Kleitman N., 1953). Bylo pozorováno, že u narkolepsie se brzy po usnutí typicky objevuje REM spánek, tzv. sleep onset REM (SOREM) (Vogl G., 1961).

Mezitím intenzivní prací evropských i amerických neurologů docházelo k detailnějším popisům klinických příznaků na větším počtu nemocných. Byla ustanovena tzv. „narkoleptická tetráda“: spavost, kataplexie, spánková obrna a hypnagogické

halucinace (Yoss R. E. & Daly D. D., 1960). Významným přínosem ve světovém výzkumu narkolepsie přispěl jeden z průkopníků spánkové medicíny československý neurolog doc. MUDr. Bedřich Roth, DrSc., který v 50. letech založil v Praze první spánkovou laboratoř ve střední a východní Evropě a který zde systematicky vyšetřoval nemocné s nadměrnou denní spavostí. Doc. Roth shromáždil v polovině 20. století největší soubor diagnostikovaných nemocných s narkolepsií na světě a své poznatky shrnul v ikonické monografii *Narcolepsy and Hypersomnia*, S. Karger, 1980 (Roth B., 1980). Z některých jeho dat v lékařské dokumentaci čerpám i v této práci.

V osmdesátých letech přišel převratný objev: asociace narkolepsie s některými HLA antigeny (Juji T. et al., 1980). V devadesátých letech byla popsána spojitost narkolepsie s kataplexií s přítomností HLA DQB1*0602, který je využíván jako nejpřesnější HLA marker narkolepsie s kataplexií dodnes (Matsuki K., 1992; Mignot E., 1994). Asociace s HLA podpořila předpoklad, že za vznikem narkolepsie stojí autoimunitně mediovaný proces, který je cílen na hypokretinové neurony. Pokusy o zachycení tohoto mechanismu však zatím nebyly zcela úspěšné (Mignot E., 1995; Black J. L. et al., 2002, Bassetti C. et al., 2019).

Na přelomu tisíciletí přišel s objevem neuromediátoru hypokretinu/orexinu velmi zásadní zvrat v poznání patofyziologie narkolepsie s kataplexií. Hypokretinové neurony se v mozku vyskytují pouze v laterálním hypothalamu, projikují však do nejrůznějších oblastí a hrají roli zejména v ovlivňování bdělosti. Narkolepsie s kataplexií byla tehdy poprvé spojena s nízkou hladinou hypokretinu v mozkomíšním moku (Peyron C. et al., 2000). Dnes je hladina hypokretinu v mozkomíšním moku zásadním diagnostickým markerem, který zároveň zřetelně odděluje diagnózu narkolepsie s kataplexií a narkolepsie bez kataplexie.

Dle prvního vydání Mezinárodní klasifikace spánkových poruch v roce 1990 (American Academy of Sleep Medicine, 1990) byl název „narkolepsie“ použit pro onemocnění s kataplexií i bez kataplexie. Ve vědecké i neurologické komunitě se předpokládalo, že narkolepsie bez kataplexie je abortivní forma téhož onemocnění pro obdobné klinické projevy.

Ve druhém vydání (ICSD-2), po objevu deficience hypokretinu u narkolepsie s kataplexií, byly na základě klinických a patofyziologických znaků odlišeny dvě diagnózy:

narkolepsie s kataplexií a narkolepsie bez kataplexie (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Dle třetího vydání Mezinárodní klasifikace spánkových poruch z roku 2014 (ICSD-3), se rozlišují dvě formy narkolepsie: narkolepsie typ 1 (alternativní název narkolepsie s kataplexií) a narkolepsie typ 2 (alternativní název narkolepsie bez kataplexie). Typ 1 je diagnosticky určen buď přítomností kataplexií nebo deficiencí hypokretinu v mozkomíšním moku. U typu 2 kataplexie a nízká hladina hypokretinu chybí (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Pochybnosti o tom, že se jedná o samostatnou diagnostickou jednotku přetrvávají (Lammers G. J. et al., 2020; Fronczek R. et al., 2020; Šonka K. et al., 2015; Procházková P. et al., 2023) Oproti ICSD-2 jsou v ICSD-3 pouze upřesněny definice, nicméně koncept se zásadně nezměnil a ICSD-2 zůstala jako alternativní klasifikace.

V Evropě vznikla v roce 2008 odborná skupina EU-NN, European Narcolepsy Network, která sdružuje pracoviště a odborníky věnující se narkolepsii a dalším centrálním hypersomniím v Evropě. EU-NN podporuje výzkum v této oblasti včetně udržování Evropské databáze narkolepsie a stará se o informovanost odborné i všeobecné veřejnosti v oblasti centrálních hypersomnií (www.eu-nn.com). K výzkumu narkolepsie v posledních desetiletích přispívají i vznikající patientská sdružení, nejvíce v USA.

1.2.2 Základní příznaky, patofyziologie, diferenciální diagnostika

Diagnostická kritéria narkolepsie s kataplexií dle ICSD-3 a pro srovnání dle ICSD-2 jsou shrnuta v Tabulce 1.

Tabulka 1

Diagnostická kritéria narkolepsie s kataplexií (narkolepsie typ 1) dle ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014) Jsou naplněna při splnění A + B

- A. Pacient má denní neodolatelné periody somnolence nebo usínání v posledních alespoň třech měsících.
- B. 1. přítomnost kataplexie + v testu mnohočetné latence usnutí průměrná latence usnutí ≤ 8 min a alespoň dva SOREM (jeden SOREM může být nahrazen SOREM při nočním spánku).

2. koncentrace hypokretinu v mozkomíšním moku je ≤ 110 /pg/ml nebo $<1/3$ normálních standardizovaných hodnot danou testovací metodou.

Diagnostická kritéria narkolepsie s kataplexií dle ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

- A. Pacient má denní neodolatelné periody somnolence v posledních alespoň třech měsících.
- B. Přítomnost kataplexie.
- C. Diagnóza by měla být potvrzena testem mnohočetné latence usnutí následující den po celonoční PSG (min. 6 hod spánku) - průměrná latence usnutí ≤ 8 min a alespoň dva SOREM nebo alternativně koncentrace hypokretinu v mozkomíšním moku je ≤ 110 /pg/ml nebo $<1/3$ normálních standardizovaných hodnot danou testovací metodou.
- D. Hypersomnii nelze lépe vysvětlit jinou příčinou.

Prevalence onemocnění narkolepsie s kataplexií je udávána v počtu 20–50 případů na 100 000 obyvatel ve Spojených státech amerických a západoevropských zemích (Silber M. H. et al., 2002; Hublin C. et al., 1994; Longstreth, W. T et al., 2007). Velmi mírná dominance byla nalezena u mužů (1: 1,6-1,8) (Dauvilliers Y. et al., 2001). Vyšší prevalence byla zjištěna v Japonsku (160 na 100 000) (Juji T. et al., 1988) a naopak nižší v Izraeli (0-4 na 100 000) (Wilner A. et. al., 1988). V těchto rozdílech pravděpodobně hrají roli genetické a environmentální faktory. Přes 90 % případů narkolepsie s kataplexií je sporadických, byl popsán však i familiární výskyt. Symptomy narkolepsie mohou výjimečně vzniknout i sekundárně při fokálních lézích hypotalamu či mozkového kmene (Bassetti C. et al., 2019).

Obvykle prvním a velmi omezujícím příznakem narkolepsie bývá nadměrná denní spavost. Každodenní periody somnolence vedou k usnutí zejména v příznivých situacích. Typická je také tzv. imperativní spavost, při které dochází k usnutí i během aktivity. Neschopnost udržet bdělost se často projevuje již v ranních nebo dopoledních hodinách. Denní spánky bývají u dospělých krátké (15-30 minut) a osvěživé, nicméně neodolatelná

potřeba usnutí se za různě dlouhou dobu a s různou frekvencí znovu vrací. Mnoho nemocných zažívá, kromě denních usnutí, stavy snížené bdělosti během dne. Při nich může docházet k automatickému jednání, tedy stereotypnímu a simplifikovanému opakování činnosti, která předcházela usnutí, a na jejíž konání si nemocný nepamatuje.

Kataplexie je jediným specifickým příznakem. Jedná se o náhlou přechodnou symetrickou částečnou, nebo úplnou ztrátu svalového tonu vyvolanou emocionálním podnětem při plné bdělosti. Vitální funkce včetně respirace zůstávají plně zachovány. Přechodně dochází k nevybavnosti šlachookosticových reflexů. Intenzita i frekvence kataplexií je individuálně velmi rozdílná. V případě mírné intenzity jde obvykle o projev hypotonie v obličeji. Od pocitu lehké slabosti při parciální atace tíže variuje až po generalizovanou ztrátu svalového napětí vedoucí v průběhu kataplexie k pádu. Kataplexie trvají od několika vteřin po několik minut (většinou však do půl minuty). Trvání ataky nad 5 minut je velmi vzácná a bývá důsledkem vysazení antikataplektické medikace. Frekvence kataplexií je variabilní od několika za rok po jednotky a vzácně až desítky denně (Bassetti C. et al., 2019; Dauvilliers et al., 2007).

Další příznaky, které velmi často doprovázejí onemocnění narkolepsie s kataplexií, nejsou specifické jen pro narkolepsii a nevyskytují se u všech nemocných. Jedná se o rušený noční spánek a projevy disociace REM spánku (hypnagogické halucinace a spánková obrna). Obtíže s udržením kontinuity spánku má 33-80 % nemocných. Spánek doprovází bohatá snová aktivita a je pacienty subjektivně vnímán jako nekvalitní. Spánek u nemocných s narkolepsií s kataplexií je častěji doprovázen dalšími poruchami spánku. Jedná se zejména o chrápání, obstrukční spánkovou apnoei (OSA), syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMS) a poruchu chování v REM spánku (RBD). Kvalita spánku pacientů s narkolepsií s kataplexií může být taktéž ovlivněna psychoaktivní medikací užívanou k léčbě denní spavosti a kataplexií a často přidruženými poruchami nálady (Bassetti C. et al., 2019). Většina prací srovnávajících makrostrukturu spánku u dospělých s narkolepsií s kataplexií s kontrolními subjekty, došla k závěru, že bdělost po usnutí a spánkové stadium NREM 1 jsou u narkolepsie s kataplexií více zastoupeny. Naopak podíly stadií spánku NREM 2 a NREM 3 jsou nižší. Podíl REM spánku nebyl signifikantně odlišný (Mukai J. et al., 2003; Dauvilliers Y. et al., 2007; Khatami R.,

et al. 2007; Khatami R., et al. 2008; Pizza F., et al. 2015; Walacik-Ufnal E., et al. 2017). Nutno zdůraznit, že většina objektivních studií spánku u narkolepsie byla provedena u nemocných v době stanovení diagnózy, tedy u mladých nemocných.

Doprovodným jevem narkolepsie může být spánková obrna, která se vyskytuje na pomezí spánku a bdění ve dne i v noci. Jedná se o stav nemožnosti jakéhokoliv volního pohybu. I přes to, že je pacient bdělý a vnímá okolí, není schopen promluvit, zavolat o pomoc nebo jinak signalizovat svůj stav. Obrna je doprovázena autonomní dysregulací s nepravidelnostmi dechové a tepové frekvence a bývá spojena s úzkostí, trvat může několik vteřin až minut. Narkolepsie s kataplexií bývá doprovázena i hypnagogickými halucinacemi, které jsou definovány jako živé šalebné vjemy při usínání (nebo probouzení, pak se nazývají hypnopompické), na jejichž nereálnost nemocný má nebo nemá náhled. Nejběžněji jde o izolovaný vjem sluchový, zrakový nebo i dotykový či pohybový, případně o vjemy kombinované, až scénického většinou nepříjemného charakteru (zloději v domě, požár, ubližování členům rodiny atp.). Oba tyto popsané projevy disociace REM spánku se vyskytují u nemocných narkolepsií výrazně častěji než v běžné populaci (u 40-80 % narkoleptiků), často se vyskytují zároveň a nemocnými bývají velmi afektivně prožívány (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Bassetti C. et al., 2019).

Klinický nález nadměrné denní spavosti je pro stanovení diagnózy nutno objektivizovat testem mnohočetné latence usnutí (MSLT). Při MSLT je pacient v pravidelný čas pětkrát ve dvouhodinových intervalech během dne uveden do klidné temné místnosti na lůžko a probíhá monitorace EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), EOG, EMG svalů brady a EKG. Ke standardizaci výsledku se MSLT provádí následující den po celonoční PSG. U obou typů narkolepsie MSLT dokumentuje objektivně nadměrnou denní spavost (průměrná latence usnutí ≤ 8 minut) a abnormitu řízení REM spánku. Ve dvou a více testech musí být přítomen REM spánek, přičemž časný nástup REM spánku, tzv. SOREM (sleep onset REM, objevení se REM spánku v prvních 15 minutách po usnutí), předchozí noci může jeden REM spánek nahradit. SOREM je v záznamu nočního spánku pomocí PSG pro narkolepsii s kataplexií příznačný (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Vyskytuje se zhruba v 35 % záznamů PSG u narkolepsie s kataplexií (Luca G. et al, 2013)

a podstatně méně u narkolepsie bez kataplexie a zcela výjimečně u zdravých lidí (Andauler O. et al., 2013).

Narkolepsie s kataplexií je vyvolána selektivní ztrátou funkce hypokretinových neuronů v laterálním hypothalamu. Ta nejspíše vzniká na autoimunitním podkladě u nositelů alely HLA DQB1*0602. Několik recentních prací popsalo nebo podpořilo hypotézu autoreaktivního procesu CD8+ a CD4+ T buněk u obou typů narkolepsie (Latorre D. et al., 2018; Lippert J. et al., 2019; Pedersen N. W. et al., 2019). Spouštěcím mechanismem u nositelů alely mohou být různé vnější faktory, například infekce, a další pro organismus stresující události (Bassetti C. et al., 2019). Takovým spouštěčem byla v minulosti identifikována vakcína proti chřipce H1N1 Pandemrix, resp. jedna její šarže, která po očkování v zimě 2009-2010 vyvolala masivní nárůst onemocnění u dětí ve Skandinávii, ve Velké Británii a Francii (Partinen M. et al., 2014).

Přítomnost nadměrné denní spavosti, jak byla popsána výše, je typická pro narkolepsii, avšak může se vyskytnout i z jiných příčin. Nadměrná denní spavost bývá způsobena spánkovou deprivací, prací ve směnném provozu nebo užíváním sedativ, hypnotik, abusem alkoholu nebo drog nebo abstinencí stimulantů. Po vyloučení těchto příčin jsou nejbližší ostatní diagnózy z kategorie centrálních hypersomnií, tedy narkolepsie bez kataplexie (narkolepsie typ 2) a idiopatická hypersomnie. Podobně intenzivní spavost mohou vytvořit i poruchy dýchání ve spánku, zejména obstrukční spánková apnoe a hypoventilační syndrom při obezitě (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Méně často lze diagnózu narkolepsie pro nadměrnou denní spavost nebo náhlé ataky spánku zaměnit také s onemocněními z řad psychiatrických (depresivní porucha, porucha pozornosti), neurologických (epilepsie, Parkinsonova nemoc) a vzácněji také za synkopu nebo krátkou ztrátu vědomí. S poruchami nálad se může narkolepsie i částečně překrývat. Nežádka bývají poruchy nálad s narkolepsií komorbidní (Kryger M. H. et al., 2002).

Kataplexií podobná mírná slabost při výrazném smíchu se může objevovat u 5-10 % zdravých lidí, tato slabost však nebývá ostatním viditelná, nebývá v obličeji, ale zejména v dolních končetinách. Kataplexie s pádem lze zaměnit za transientní ztrátu vědomí, synkopy, a další záchvatovité stavy (Bassetti C. et al., 2019). Vzácněji byly popsány případy schizofrenie s klinickým projevem nejprve diagnostikovaným jako kataplexie (Krahn L. E.

et al, 2005). Spánková obrna a hypnagogické halucinace se mohou několikrát za život vyskytovat u zdravých lidí, mohou být přítomny u dalších spánkových, psychiatrických i neurologických poruch (Bassetti C. et al., 2019).

1.2.3 Vývoj onemocnění během života

Neexistuje dostatek prací věnujících se vývoji onemocnění narkolepsií v průběhu života. Několik málo studií, které se problematice vývoje jednotlivých symptomů v průběhu pozdních let věnují, neposkytuje dostatek podrobností. Tyto práce navíc srovnávají pouze věkové skupiny nemocných mezi sebou. Dle jejich výsledků není možno jednoznačný závěr vyvodit ani ze subjektivních hodnocení pacienty ani z objektivně zjištěných parametrů.

Narkolepsie začíná nejčastěji v dětství, adolescenci nebo mládí, symptomy však přetrvávají po celý život. Věk začátku onemocnění se pohybuje od dětství do období kolem šedesáti let, nejčastěji narkolepsie propuká ve věku 15 - 20 let a druhým menším vrcholem vzniku je věk mezi 35 a 40 lety (Dauvilliers Y. et al., 2001; Silber M. H. et al., 2002; Wing Y. K. et al., 2008). U mnohých pacientů je latence stanovení diagnózy od počátku onemocnění dlouhá i přes 10 let, v závislosti na povědomí odborné i laické veřejnosti v daném místě (Morrish E. et al., 2004; Zhang Z. et al., 2022). Mnoho narkoleptiků pravděpodobně zůstává nediodagnostikovaných, zvláště těch s mírným průběhem nemoci. Rozvoj dvou hlavních symptomů, tj. nadměrné denní spavosti a kataplexie, je do značné míry individuální a rozdíl vzniku se pohybuje od obvyklých týdnů a měsíců vzácně i k desítkám let. Dle Mayera a kolegů se při raném vzniku nadměrné denní spavosti kataplexie objevují s delší latencí. Při pozdějším nástupu nadměrné denní spavosti kataplexie přichází dříve a výjimečně (při velmi pozdním počátku) může kataplexie vzniku nadměrné denní spavosti i předcházet (Mayer G. et al., 2002).

V průběhu života narkoleptického pacienta může docházet ke změně intenzity denní spavosti. Některé starší práce popisují na svých souborech její neměnnost (Kales A. et al., 1982; Merlotti L. et al. 1987, Young D. et al, 1986; Roth B. 1980), další připouští určité zlepšení (Billiard M. et al, 1973; Ohta T. et al., 1979). Tyto spíše již historické studie byly prováděny ještě pro narkolepsii s i bez kataplexie dohromady. Rozdíl v subjektivní míře denní spavosti měřené Epworthskou škálou spavosti (Nevšimalová S. et al., 2013) a pomocí

Ullanlinna Narcolepsy Scale (Furuta H. et al., 2001) mezi různými věkovými kategoriemi nemocných nebyl významný. V obou případech však byla opět zahrnuta i narkolepsie bez kataplexie. U narkolepsie s kataplexií po 60. roce byl sledován případný věk zmírnění denní spavosti na dvou souborech z Montpellier (27 nemocných) a z Prahy (20 nemocných) (Šonka K., 1994). V Montpellier 24 pacientů udalo snížení denní spavosti nejvíce ve věku kolem 60 let, pouze u jedné pacientky spavost zcela odezněla. V pražské části studie byl výsledek obdobný, 14 nemocných uvedlo přesný věk zlepšení denní spavosti, nejvíce ve věkové kategorii 60-65 let, u žádného pacienta spavost zcela nevytlačila. Příznivý účinek penzionování na denní spavost byl naznačen již dříve Rothem a potvrzen touto prací (Šonka K., 1994; Roth B. 1980).

Dosud převládá názor založený však pouze na několika studiích, že v průběhu života pacienta s narkolepsií dochází ke snižování frekvence a tíže kataplexií (Furuta H. et al., 2001; Dauvilliers Y. et al., 2004; Šonka K., 1994, Billiard M. et al., 1973; Ohta T. et al., 1979). U 50 pacientů starších 65 let a 34 pacientů mladších 65 let s byla kataplexie hodnocena pomocí Ullanlinna Narcolepsy Scale. Tato škála hodnotí denní a noční spánek a kataplexie v 11 položkách. Všechny čtyři položky týkající se četnosti kataplektických projevů měly významně nižší skóre ve skupině nad 65 let (Furuta H. et al., 2001). V jiném souboru 383 jedinců s narkolepsií s kataplexií, rozděleném do čtyř věkových kategorií: pod 21 let (58 pacientů), 21-35 let (65 pacientů), 36-50 let (127 pacientů), 51-65 let (101 pacientů) a nad 65 let (32 pacientů), byl nalezen patrný pokles frekvence kataplexie v závislosti na věku (Dauvilliers Y. et al., 2004). Výjimečně bylo zaznamenáno u některých pacientů dokonce vymizení kataplexií. U dvou pacientů z 20 zkoumaných v Praze takto odezněla ve věku 53 a 55 let (kritériem bylo nepřítomnost alespoň pět let) (Šonka K., 1994).

U spánkové obrny a hypnagogických halucinací nebyla v různých věkových kategoriích zaznamenána rozdílná míra výskytu (Nevšimalová S. et al., 2013). Dauvilliers se spolupracovníky na 383 pacientech s narkolepsií s kataplexií zhodnotili, že s narůstajícím věkem klesá výskyt spánkové obrny nikoli však hypnagogických halucinací (Dauvilliers Y. et al., 2004).

Kvalitativní parametry spánku a jeho trvání dokumentované pomocí PSG a případně MSLT byly také studovány několika autory s různými výsledky (Šonka et al. 1993,

Dauvilliers Y et al., 2004; Nevšimalová S. et al., 2013). Studie porovnávající 24hodinové polysomnografické záznamy 14 středněvěkových (39-51 let) a 11 starších (60-72 let) pacientů s narkolepsií s kataplexií neukázala významné rozdíly v trvání nočního spánku, latencích REM spánku, ani v podílu trvání jednotlivých spánkových stadií. U skupiny starších pacientů se pouze objevilo více denních usnutí (Šonka et al., 1993).

Postupné zvyšování latence usnutí v MSLT a snižování počtu SOREM v průběhu let zaznamenal Dauvilliers mezi jednotlivými věkovými kohortami (Dauvilliers Y. et al. 2004). Na našem pražském pracovišti byl proveden rozbor skupiny 148 pacientů s narkolepsií s kataplexií (109 s kataplexií, 39 bez kataplexie), kteří byli rozděleni do 4 skupin dle věku – pod 19 let (31 pacientů), 20-39 (51 pacientů), 40-59 (28 pacientů) a nad 60 let (38 pacientů). Změny v MSLT v závislosti na věkové kategorii potvrzeny nebyly, ukázalo se však jasné zhoršení nočního spánku s věkem – krácení celkového trvání nočního spánku a nižší proporce hlubokého spánku NREM a vyšší počet nočních probuzení (Nevšimalová S. et al., 2013).

1.2.4 Přidružená spánková onemocnění

Přidružená onemocnění často významně ovlivňují klinický stav nemocných nejen v pozdním věku. Zejména spánkové komorbidity jsou u narkolepsie časté a symptomatiku nemocných mohou významně zhoršovat. Nejčastěji diagnostikovanými spánkovými komorbiditami jsou obstrukční spánková apnoe (OSA), parasomnie (noční děsy, noční můry, porucha chování v REM spánku – RBD), periodický pohyb končetinami ve spánku (PLMS) a syndrom neklidných nohou (RLS). U OSA, RBD, PLMS i RLS byl zjištěn významný nárůst s věkem v běžné populaci (Miner B. & Kryger M. H., 2016) a naznačen i v narkoleptické populaci (Nevšimalová S. et al., 2013).

OSA je jednou z nejčastějších chronických poruch spánku vůbec a je rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních a metabolických onemocnění, předčasné demence a dřívějšího úmrtí. OSA charakterizují opakované uzávěry horních cest dýchacích během spánku, což vede k rušení spánku (Patel S., 2019). Výskyt OSA byl reportován u 3-7 % mužů a 2-7 % žen (Punjabi N. M. et al, 2008). Bez ohledu na věk byla OSA u narkolepsie přítomna až v 25 % (Pataka A. D. et al., 2012). Takto zvýšený výskyt by mohl

pravděpodobně souviset s obezitou, která se u narkoleptiků často objevuje, ale také se systematickým zkoumáním nočního spánku u narkolepsie oproti běžné populaci. V obecné populaci riziko OSA stoupá s věkem, nad 65 let se pohybuje v rozmezí 8–50 % dle výsledků prací shrnutých meta-analýzou (Punjabi N. M., 2008). Dle některých studií nastává ve věku kolem 60 let plateau výskytu OSA a riziko vzniku se dále nezvyšuje (Young T. et al., 2002; Duran J. et al., 2001). U 42 anamnesticky bezpříznakových jedinců z české populace věku nad 50 let se středně těžká nebo těžká OSA (AHI >15) vyskytla u 50 % z nich (Dostálová S. et al., 2020).

K častým komorbiditám narkolepsie s kataplexií patří také RBD. (Schenck Ch. et al., 1992; Mayer G. et al., 1993; Nithingale S. et al., 2005). RBD je parasomnie charakterizovaná nepřítomností fyziologické atonie v REM spánku a chováním vyjadřujícím obsah snu během REM spánku. RBD se vyskytuje buď samostatně (potom ji označujeme jako idiopatickou/izolovanou RBD) nebo jako sekundární porucha přidružená nejčastěji s neurodegenerativními onemocněními z řady alfa synukleinopatií (Parkinsonovou nemocí, demencí s Lewyho tělísky a multisystémovou atrofií), ale také s narkolepsií. (Dauvilliers Y. et al., 2018) U pacientů s idiopatickou RBD je velké riziko pozdějšího rozvoje alfa synukleinopatií a pokud začíná po 50. roce věku je dnes považována za jejich prodromální stadium. (Högl B. et al., 2017; Postuma R. B. et al., 2019). Hyposmie toto riziko přibližuje (Fantini M. L. et al., 2006). V běžné populaci je výskyt idiopatické RBD odhadován kolem 2-5 % ve věku mezi 50 a 60 lety a 7-8 % u starších jedinců (zjišťováno pomocí dotazníků), při polysomnografickém vyšetření je podíl nižší. Naopak ve věku mladším je výskyt RBD v populaci velmi výjimečný (Kang S. H. et al., 2013; Haba-Rubio J. et al., 2018).

Na rozdíl od idiopatických případů se RBD u narkolepsie vyskytuje již v dřívějším věku (7-40 let vs. 50 let) (Antelmi E. et al., 2019). Může být výjimečně prvním příznakem narkolepsie (Nevšimalová S. et al., 2007). V narkoleptické populaci se prevalence různí dle metodiky a počtu/charakteru zkoumaných jedinců, je však řádově vyšší než v populaci běžné. Prevalence je u narkolepsie s kataplexií udávána 60-70 % u dotazníkových studií a 2-50 % u prací s polysomnografií, a to u dětí i dospělých v podobné míře, dle italské meta-analýzy (Antelmi E. et al., 2019). RBD u narkoleptiků má mírnější, méně komplexní a méně

násilnický charakter (Cipolli C. et al., 2001). Antelmi a spolupracovníci srovnávali RBD u narkolepsie s kataplexií a idiopatické RBD a došli k závěrům, že RBD u narkolepsie s kataplexií se vyskytuje stejnou měrou u žen i mužů, mívá mírnější doprovodné symptomy jako jsou hyposmie, konstipace, autonomní dysfunkce, deprese, kognitivní dysfunkce, vyskytuje se i v první polovině noci, bývá mírnější a méně frekventní a není spojena se ztrátou dopaminergních buněk (Antelmi E. et al., 2019). Porucha čichu, zahrnující zvýšený čichový práh a narušené rozlišovací a identifikační čichové schopnosti, není přítomna jen u idiopatické RBD, ale v určité míře u narkolepsie (Bušková J. et al., 2010). U pacientů s narkolepsií nebyla však čichová porucha ani RBD asociovány s pozdějším výskytem parkinsonského syndromu, demence ani jiných příznaků synukleionopatie (Stiasny-Kolster K., 2007).

Syndrom neklidných nohou – Willis-Ekbomova nemoc (RLS) se projevuje potřebou pohybovat většinou dolními končetinami zpravidla ve spojení s nepříjemným pocitem té samé končetiny. Obtíže se zhoršují v klidu a při únavě. V populaci je prevalence klinicky významného RLS udávána kolem 2-3 %. Může být spojen s rodinným výskytem (genetická zátěž) nebo dalšími faktory jako deficitem železa v séru, anemií. Často bývá komorbidně asociováno s dalšími onemocněními jako renálním onemocněním, hypertenzí, polyneuropatií, Parkinsonovu nemocí, roztroušenou sklerózou nebo zánětlivými onemocněními či těhotenstvím (Trenkwalder C. et al., 2016) a funkčními poruchami pohybu (Serranová T. et al., 2019). Asociace RLS a narkolepsie s kataplexií byla popsána v 15 % oproti 3 % u kontrol ve studii zahrnující 185 pacientů a 235 věkově spárovaných kontrol. RLS asociovaný s narkolepsií popisován frekventněji u žen. Méně často dochází k familiárnímu výskytu a často je průběh mírnější. Prediktivním faktorem RLS u narkolepsie s kataplexií, podobně jako v obecné populaci, byl popsán starší věk, vyšší hladiny feritinu v krvi a spánková obrna (Plazzi G. et al., 2010).

Periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMS) jsou repetiční, stereotypní pohyby končetinami (zejména dolními, ojedinele i horními, nebo i trupem), vyskytující se ve spánku. Index PLM (PLMI) udává průměrný počet periodických pohybů za hodinu spánku. Výskyt PLMS je vzácný v mládí do 40 let, s věkem však rapidně stoupá, ve věku nad 65 let se prevalence odhaduje na 45 % (PLMI >5) (American Academy of Sleep

Medicine, 2014). U narkolepsie byl sledován jejich výskyt již od 80. let minulého století. (Wittig R. et al., 1983) Později, v prvním větším provedeném srovnání byl výskyt PLMS u narkolepsie oproti kontrolám jasně vyšší (Dauvilliers Y. et al., 2007). Toto srovnání bylo provedeno na 169 narkoleptických pacientech s narkolepsií s kataplexií a 116 zdravých kontrolách. PLMI vyšší než 5 a vyšší než 10 byl zjištěn u většího podílu narkoleptiků než u kontrol (67 % proti 37 % a 53 % proti 21 %). Signifikantní nárůst PLMS byl zaznamenán s rostoucím věkem u obou skupin. Pacienti s vyšším PLMI měli větší podíl N1 spánku, menší podíl REM spánku a kratší latenci usnutí v MSLT (Dauvilliers Y. et al., 2007). Závěry z dalších dvou patientských kohort, které se věnují pouze narkolepsii s kataplexií, jsou provedeny na malém počtu nemocných (Ferri R. et al., 2006, Pizza F. et al., 2013). Prevalence PLMS u narkolepsie s kataplexií je vyšší v porovnání s kontrolami bez ohledu na věk (Ferri R. et al., 2006). PLMS se vyskytují u 40 % pacientů, je vyšší u starších oproti mladším na vzorku 35 pacientů bez kontrol (Pizza F. et al., 2013). Ve větším japonském souboru mladých dosud neléčených pacientů s průměrným věkem kolem 28 let autoři porovnali 158 pacientů s kataplexií s 295 pacienty s narkolepsií bez kataplexie a 395 pacienty s idiopatickou hypersomnií. Nevyšší zastoupení PLMS se ukázalo u pacientů s narkolepsií s kataplexií (Sasai-Sakuma T. et al., 2015).

1.2.5 Ostatní komorbidity, zdraví a fyzická kondice

Rozbor přidružených onemocnění narkolepsie byl v rozsáhlé míře proveden ve Spojených státech amerických a Dánsku dle národních zdravotnických databází, které dovolují srovnávat lékařská data obyvatelstva. Protože se v nich kód diagnózy narkolepsie s a bez kataplexie nerozlišuje, byly tyto analýzy prováděny pro narkolepsii obou typů dohromady (Black J. et al., 2017, Jennum P. et al., 2017). Pro diagnostickou jednotku narkolepsie s kataplexií jsou ke sledování nejčastějších komorbidit k dispozici pouze menší studie případů a kontrol.

Narkolepsie, ač původně popsána jako organické onemocnění, byla během 20. století považována některými odborníky za onemocnění psychiatrické (Bladin P. F. et al., 2000). Spojení narkolepsie s psychiatrickými onemocněními zůstává nadále úzké. Depresivní a/nebo (méně) úzkostnou poruchou trpí 20-30 % pacientů s narkolepsií (s i bez

kataplexie) (Roth B. & Nevšimalová S., 1975; Ruoff C. M. et al., 2017; Ohayon M. M. et al., 2013; Fortuyn H. A. et al., 2011). Dle zatím nejrozsáhlejší databázové studie ve Spojených státech amerických z roku 2017, která srovnávala 9 312 pacientů s narkolepsií obou typů s 46 559 dle věku, pohlaví, místa bydliště a způsobu pojištění s párovanými kontrolami, byla zjištěna signifikantně vyšší prevalence sledovaných psychiatrických diagnóz (depresivní a úzkostné poruchy) u narkoleptiků. Depresivní porucha navíc u narkoleptických pacientů začínala v mladším věku. (Ruoff C. M. et al., 2017) Porovnání 60 pacientů s narkolepsií s kataplexií a 120 kontrol nezjistilo větší míru formálně diagnostikovaných poruch nálady u pacientů s narkolepsií s kataplexií oproti kontrolám. V této studii však byly přítomny stížnosti na poruchu nálady u třetiny pacientů, panické či úzkostné ataky dokonce u poloviny pacientů a úzkostnou poruchu (nejčastěji sociální fobii) u 35 % pacientů. Tyto obtíže neměly souvislost s věkem, pohlavím, trváním onemocnění nebo užíváním medikace (Fortuyn H. A. et al., 2009). Otázkou zůstává, zda se jedná o doprovodné sekundární projevy k chronickým obtížím nebo zda se jedná o primární obtíže spojené s onemocněním. Z patofyziologického pohledu tato klinická pozorování pacientů podporují experimenty na zvířecích modelech i humánních pozorováních, které ukazují roli hypokretinu v dopaminergní transmisi s dopadem na chování v oblasti motivace, odměny i závislosti (Ponz A. et al., 2009).

K častým subjektivním steskům u pacientů s narkolepsií patří poruchy soustředění, pozornosti a kognice. Studie zabývající se těmito tématy se shodují na poruchách pozornosti a soustředění zejména při delší činnosti, a na prodlouženém reakčním čase (Filardi M., 2017; Bayard S. et al., 2012; Rieger M. et al. 2003). Uvedené obtíže patrně souvisí s kolísající bdělostí. Dle Bayardové et al. tíže nepozornosti a spavosti spolu přímo korelovala jak u pacientů s kataplexií, tak u pacientů bez kataplexie (Bayard S. et al., 2012). Oproti subjektivně vnímaným obtížím s pamětí, byly poruchy kognice dle standardních testů u pacientů s narkolepsií ve srovnání s kontrolami jen minimální nebo žádné (Aguire M. et al., 1985; Rieger M. et al, 2003; Naumann A. et al., 2006; Zamarian L. et al., 2015). Zdá se, že za subjektivně vnímaným kognitivním deficitem je spíše kolísající vigilita a vyšší míra deprese.

Podle klinické zkušenosti jsou neurodegenerativní choroby obvyklé v senu u narkolepsie málo časté. Možným vysvětlením je, že se nemocný v případě demence nebo parkinsonského syndromu přestává léčit pro narkolepsii. Podrobné studie na toto téma ale chybí. Nezvýšené riziko rozvoje alfa synukleinopatií při výskytu poruchy chování v REM spánku je již zmíněno v rámci spánkových komorbidit. Nepřímou podporou pro hypotézu o nižším výskytu neurodegenerativních chorob s patologickým ukládáním amyloidu beta u narkolepsie je zjištění, že hypokretin zvyšuje hladiny amyloidu beta, a naopak antagonist hypokretinu hladiny amyloidu beta snižuje (Kang J. E. et al., 2009). Dle francouzské studie srovnávající 23 pacientů s narkolepsií prvního typu s kontrolami pomocí 18F-florbetapir PET se zdá, že zátěž amyloidem beta v mozku u narkolepsie s kataplexií je nižší (Gabelle A. et al., 2019). Existují však případové studie, které výskyt Alzheimerovy nemoci (Scammell T. E. et al., 2012) i Parkinsonovy nemoci (Fialová et al., 2015 – použito v této práci) komorbidní s narkolepsií s kataplexií popisují.

Mimo neurologické a psychiatrické spektrum jsou systematická data týkající se přidružených onemocnění omezená. Dvě rozsáhlé studie čerpající z Dánského národního registru pacientů zkoumaly zdravotní data pacientů s narkolepsií obou typů (Jennum P. et al., 2013; Jennum P. et al. 2017). První se týkala všech nemocných bez ohledu na věk v porovnání s kontrolami, druhá srovnávala pacienty ve dvou věkových skupinách 20-59 a starší 60 let s kontrolami. Obě práce si všimly dalších diagnóz, které nemocný měl 3 roky před a 3 roky po stanovení diagnózy narkolepsie. V první studii bylo zkoumáno 757 pacientů s narkolepsií obou typů a je srovnáváno s 3 013 věkově, pohlavně a geograficky spárovanými jedinci. Druhá práce zahrnovala celkem 339 pacientů s narkolepsií obou typů starších 60 let. V době před stanovením diagnózy (nikoliv vzniku symptomů) měli tito starší narkoleptici významně více endokrinních a metabolických, neurologických, kardiovaskulárních, respiračních, muskuloskeletálních, urogenitálních onemocnění a zranění. Tři roky po stanovení diagnózy se k těmto ještě přidaly infekční onemocnění. V obou zjišťovaných obdobích měli nemocní s narkolepsií obecně více onemocnění v daných skupinách (dle WHO) a více kontaktů se zdravotnickým zařízením oproti kontrolám. U narkoleptiků v této a ještě jedné starší kohortě byla zjištěna vyšší mortalita (Jennum P. et al., 2017; Ohayon M. M. et al., 2014). K podobným závěrům ohledně zdravotnických dat došla i analýza BOND ze Spojených států amerických, která srovnávala

onemocnění dle skupin u celkem 9 312 subjektů s narkolepsií obou typů s 46 559 kontrolními jedinci. Pacienti s narkolepsií trpěli statisticky významně více onemocněními ze všech skupin kromě pre- a perinatálních onemocnění. Největší rozdíl byl zjištěn u onemocnění psychiatrických, neurologických a onemocnění trávicího traktu (Black J. et al.; 2017).

Vysoká míra nadváhy/obezity u narkolepsie byla zaznamenána již ve 20. letech 20. století. Později byla spojena pouze s narkolepsií s kataplexií, nikoliv bez kataplexie (Šonka K. et al., 2010). Tento fakt je podpořen zjištěním, že hypokretin hraje roli nejen v regulaci spánku a bdění, ale i v regulaci příjmu potravy a metabolismu (Chabas D. et al. 2007; Tsujino N. et al. 2013; Tsuneki H. et al., 2011; Kuwaki T. et al., 2011). U pacientů s narkolepsií s kataplexií lze předpokládat méně fyzické aktivity, neboť nadměrná denní spavost spolu s kataplexiemi omezuje nemocné ve sportování. Nižší fyzická aktivita byla opakovaně popisována (Matoulek M. et al, 2017; Broughton R. et al., 1983; Daniels E. et al, 2001, Texeira V. G. et al. 2004) a to i při léčbě stimulancii (Bruck D. et al., 2005). Na zvířecích modelech hypokretin-deficientní myši iniciovaly běh stejně často jako normální myši, ale trvání aktivity bylo kratší a bylo přerušováno kataplexiemi a spánky (Mochizuki T. et al., 2004; Kotz C. M. et al., 2006; Espana R. A. et al., 2007). Vyšší výskyt obezity implikuje předpoklad k větší míře metabolických onemocnění. Snížená tolerance k fyzické aktivitě je silným prognostickým markerem chronických kardiovaskulárních onemocnění, obezity i nádorových onemocnění (Blair S. N. et al., 1989).

1.2.6 Léčba

Základem péče o narkoleptického pacienta je symptomatická léčba, neboť kauzální léčba neexistuje. Z pohledu denní spavosti je nejdůležitějším režimovým opatřením zavedení plánovaných denních spánků, které snižují ospalost a snižují riziko neplánovaných usnutí. Ve studii Mullingtonové & Broughtona byly porovnávány dvě skupiny dospělých narkoleptiků s odlišným programem denních spánků. První skupina spala jednou denně po delší dobu, druhá pětkrát denně po kratší časový úsek. Časově byl jeden delší spánek umístěn do poloviny mezi ranním vstáváním a večerním uléháním, kratší spánky byly rozmístěny pravidelně během dne. Obě skupiny testovaných pacientů se zlepšily v reakčním

čase, rozdíl mezi oběma skupinami nebyl (Mullington J. & Broughton R., 1993). Toto zjištění potvrzuje dobrý terapeutický vliv denních spánků a naznačuje fakt, že jejich načasování a rozvrstvení lze přizpůsobit konkrétním potřebám a možnostem pacienta. U starších narkoleptiků se oproti pacientům v produktivním věku snáze aplikuje toto behaviorální ovlivnění spavosti. Pacienti v důchodu si díky větší časové flexibilitě obvykle mohou - na rozdíl od pacientů pracujících nebo pečujících o malé děti - spánky během dne dovolit (Billiard M., 2010).

Nejnověji je postup léčby narkolepsie shrnut v evropských doporučeních Bassetti C. et al., 2021. Materiál k této disertaci však vznikl ještě v době platnosti doporučených postupů Evropské federace neurologických společností (EFNS): Billiard M. et al., 2006 a české verze doporučených postupů Šonka K. & Nevšímalová S., 2012.

Lékem první volby v evropských zemích v léčbě denní spavosti je modafinil, který inhibuje GABA-ergní neurony ve ventrolaterálním jádře hypothalamu a blokuje přenašeče zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Modafinil byl poprvé použit v individuální péči ve Francii v osmdesátých letech 20. století (Bastuji H. & Jouvet M., 1988), studie a schválení použití však probíhaly až v letech devadesátých (Šonka K. et al., 2014). Modafinil nemění parametry normálního spánku ani možnost odpoledního spánku a po vysazení nevyvolává rebound fenomén spavosti. Ve srovnání s ostatními stimulanty má modafinil malý potenciál vyvolat závislost, interakce s jinými léčivými jsou zanedbatelné a nežádoucí účinky málo časté (Šonka K. & Šusta M., 2012). Druhým dnes již méně používaným i méně doporučeným stimulantem je metylfenydát, který stimuluje dopaminergní přenos. Díky krátkému poločasu je vhodný k užití dle potřeby. Novějším používaným lékem je oxybát sodný, který působí na dopaminergní přenos prostřednictvím GABA-B receptorů. Tato látka snižuje denní spavost, počet kataplexií, potlačuje hypnagogické halucinace a spánkovou obrnu a zlepšuje noční spánek (Boscolo-Berto R. et al., 2012, Bassetti C. et al., 2021).

V posledních několika letech jsou k dispozici nové látky (oxybát sodný s nízkým obsahem sodíku, pitolisant a solriamfetol), které nebyly v době sbírání materiálu této disertace v České republice k dispozici, a tedy účastníci studií nebyli takto léčeni. Oxybát sodný s nízkým obsahem sodíku má stejný efekt a bezpečnost. Pitolisant je lékem

k potlačení denní spavosti, který posiluje histaminergní transmissi v mozku. Solriamfetol je selektivní inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (Bassetti C. et al., 2021).

Důležité pro výzkum narkolepsie ve stáří je zejména to, že v minulosti byla řada let podávána k léčbě denní spavosti stimulancia, která pro svůj potenciál ke vzniku závislosti a své nežádoucí účinky byla později zakázána (Šonka K. et al, 2014). Prvním stimulanciem, které se v léčbě spavosti u narkolepsie úspěšně používalo od 30. let 20. století, byl efedrin (Janota O., 1930; Doyle J. B. & Daniels L. E., 1931), jehož efekt byl mírný a měl vedlejší účinky jako palpitace, tachykardie, bolesti hlavy a hypertenze. O něco později byl představen amfetamin (Printzmetal M. & Bloomerg W., 1935). Amfetaminy jsou v léčbě spavosti velmi účinné, ale mají vedlejší účinky jako anorexie, palpitace, tachykardie, zvýšená iritabilita a psychózy a vysoký potenciál ke vzniku závislosti. V České republice nejsou k dispozici od začátku devadesátých let, ale někteří nemocní v prezentované studii jimi byli léčeni dlouhá léta. Fenmetrazin a dexfenmetrazin byly používány od 60. let do začátku 90. let a byly to hlavní léky proti spavosti na našem území. Jejich efektivita v léčbě denní spavosti byla srovnatelná s amfetaminy (Roth B. & Broughton R., 1980) Posledním stimulanciem, pro řadu nežádoucích účinků v České republice již nepoužívaným, je mazindol (Parkes J. D. & Schachter M., 1979). Dodnes využívaným derivátem amfetaminu je methylfenidát, který se používá od roku 1959 (Yoss R. E: & Daly D., 1959) a je zmiňován výše.

Ke zvládnutí kataplexií jsou s dobrým terapeutickým účinkem využívána antidepresiva. Od 60. let jsou podávána tricyklická antidepresiva, nyní zejména klomipramin, jenž působí již od malé dávky a efekt se na rozdíl od léčby deprese dostavuje bezprostředně. Klomipramin je považován za nejsilnější antikataleptikum. Nová antidepresiva s mechanismem inhibice zpětného vychytávání serotoninu nebo serotoninu a noradrenalinu mají dobrý efekt a méně nežádoucích účinků, nicméně se některá musí podávat ve velkých dávkách. Z těchto je nejčastěji doporučovaným lékem venlafaxin, případně další antidepresiva, která nemají tlumivý vliv. Po náhlém vysazení antidepresiv (zejména tricyklick) se může objevit dramatické zhoršení kataplexií až status cataplecticus. Po vysazení klomipraminu i v případě, že zhoršení není excesivní, bývá patrný několikátýdenní

rebound kataplexií. Antidepresiva jsou podávána na základě klinických zkušeností, bez dat z větších patientských kohort, a jsou užívána s výjimkou klomipraminu off-label (Mignot E. J. M., 2012). Pokud není farmakologická léčba kataplexií dokonale účinná, snaží se někteří nemocní eliminovat situace, kdy se kataplexie může objevit. Tito nemocní se tak straní lidí a sociálních aktivit (Bassetti C. et al., 2021).

Spánková obrna a hypnagogické halucinace se mohou zlepšovat trváním onemocnění a adaptací na příznaky. Případně obvykle dochází ke zlepšení s farmakologickou léčbou ostatních příznaků, zejména oxybátem sodným a antidepresivy (Kallweit U. & Bassetti C. L., 2017; Bassetti C. et al., 2019).

1.2.7 Kvalita života a socioekonomická situace

Narkolepsie s kataplexií je onemocnění, které ovlivňuje každodenní fungování postiženého a může být i zcela invalidizující. Míra zhoršení kvality života, a to nejen subjektivně hodnocené, přímo souvisí s tíží onemocnění. Pacienti kvůli obtížím s udržením bdělosti nemohou řídit motorová vozidla, jsou ohroženi zvýšeným rizikem úrazů a nehod, a jejich pracovní i studijní výkonnost bývá snížena až zcela znemožněna. Tyto důsledky vedou k prohloubení psychosociálních dopadů vyvolaných onemocněním a mají ekonomické konsekvence (Dauvilliers Y. et al., 2007). Kvalita života související se zdravím stojí v popředí zájmu současné medicíny a nejen v neurologii se stává častějším kritériem pro posuzování výsledků diagnosticko-léčebných postupů. Koncept vychází ze subjektivně vnímaného stavu kvality jedincova žití ve vztahu k osobnímu očekávání (The WHOQOL Group, 1998). Dle různých ukazatelů lze tedy měřit sníženou kvalitu života i u pacientů s diagnózou narkolepsie s kataplexií. Za většinu problémů spojených s poklesem kvality života zodpovídá nadměrná denní spavost (Dodel 2007; Vignatelli L. et al., 2004; David A. et al., 2012; Broughton R. et al., 1981).

První rozsáhlou studii kvality života u narkoleptiků provedl začátkem osmdesátých let Broughton s kolektivem. 180 narkoleptiků po 60 jedincích z 3 kontinentů – Evropy (Praha), Severní Ameriky (Ottawa) a Asie (Osaka) bylo srovnáváno s věkově a pohlavně spárovanými kontrolami ve věkovém rozptylu 15-71 let (průměr 42 let). Autoři, včetně doc.

Rotha a prof. Nevšimalové z našeho pražského pracoviště, se dotazovali na nejrůznější životní aspekty – zaměstnání, vzdělání, řízení motorových vozidel, nehody (kromě autonehod), odpočinek, osobnostní rysy a interpersonální vztahy. Ve všech těchto oblastech byly zaznamenány u nemocných narkolepsií značně horší výsledky oproti kontrolám. Hodnoty byly tím horší, čím více nemocní trpěli nadměrnou denní spavostí. Pacienti referovali významně častěji snížený pracovní výkon (78 % pacientů vs. 9 % kontrol), polovina pacientů se obávala ztráty zaměstnání (oproti 0 % kontrolní skupiny), téměř polovina také uvedla snížený výdělek a nižší šanci karierního postupu (oproti 1 % kontrolní skupiny). Dle této studie referovali nemocní nadměrnou denní spavost jako překážku volnočasových a sociálních aktivit, zejména kvůli usínání případně kataplexiím. Nemocní zdůrazňovali nepochopení těchto příznaků ze strany ostatních a někteří určili narkolepsii s kataplexií příčinou svého rozvodu. Statisticky významně více nemocných trpělo depresi a podstupovalo psychoterapii (51 % vs. 29 % a pro psychoterapii 24 % vs. 9 %) (Broughton R. et al., 1981).

Od osmdesátých let zaznamenala léčba i veřejné povědomí o narkolepsii významný pokrok. Přes tento posun ani dnes nedosahuje kvalita života nemocných narkolepsií uspokojivých výsledků. Soudobá hodnocení využívají standardizovaných sebesposuzovacích škál a dotazníků. Recentně byly publikovány dvě meta-analýzy, které se věnují rozborům ukazatelů kvality života u nemocných s narkolepsií (Tadrous R. et al., 2021; Raggi A. et al., 2019). Nejčastěji užívaným dotazníkem k posouzení kvality života související se zdravím je 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). SF-36 obsahuje 36 otázek z osmi oblastí: fyzické fungování, fyzická omezení, tělesná bolest, všeobecné zdraví, vitalita, sociální fungování, emoční problémy, duševní zdraví. Ve všech oblastech bylo u pacientů s narkolepsií s kataplexií zhodnoceno horší skóre ve srovnání s populačními normami v Americe i Evropě, nejhůře v oblasti vitality a fyzického omezení a dále sociálního fungování a emočních obtíží. Nejméně ovlivněny byly kategorie fyzické fungování a tělesná bolest (Tadrous R. et al., 2021). Narkoleptičtí pacienti však hodnotili kvalitu svého života jako významně horší i ve srovnání s nemocnými některými běžnými závažnými onemocněními – diabetem (Ribu L. et al., 2007), hypertenzí (Kusek J. W. et al., 2002) a dokonce epilepsií (Hermann B. P. et al., 1996). V některých oblastech (kromě fyzického fungování, fyzického omezení a vitality) dokonce bylo hodnoceno u narkolepsie

s kataplexií nižší skóre ve srovnání s nemocnými s roztroušenou sklerózou (Hermann B. P. et al., 1996).

Zajímavým zjištěním studie Vignatelliho a spolupracovníků bylo, že kvalita života se zlepšovala s trváním onemocnění. Jde zřejmě o adaptaci na obtíže v průběhu života. Hodnoty byly konsistentní i po pětiletém sledování (Vignatelli L. et al., 2004, 2011). Toto zjištění podpořila i studie s portugalskými nemocnými (David A. et al., 2012).

Socioekonomické dopady narkolepsie byly nejnověji rozebírány Jennumem a spolupracovníky, kteří využili data z dánského národního zdravotního registru (Jennum P. et al., 2012). 816 narkoleptiků (s i bez kataplexie) a jejich partneři byli srovnáváni s 3 254 náhodně vybranými jedinci spárovanými věkem, pohlavím, a geografickým umístěním. Pacienti s narkolepsií vykazovali vyšší počet kontaktů s lékařskými zařízeními již 10 let před i 10 let po stanovení diagnózy a několikrát vyšší v období stanovení diagnózy. Pacienti s narkolepsií čerpali vyšší výdaje ze zdravotního a sociálního pojištění, užívali více medikace a sociální podpory, a to bez ohledu na věk. Byli navíc méně zaměstnaní a měli nižší příjem, zejména v produktivním věku mezi 30 a 60 lety. Po vstupu do důchodu už nebyl rozdíl takový.

2. Cíle práce a hypotézy

2.1 Cíle

Cílem této práce bylo popsat zdravotní stav dospělých nemocných s narkolepsií s kataplexií s ohledem na možné patofyziologické souvislosti tohoto onemocnění, dále popsat jeho vývoj zejména ve stáří a srovnat vybrané parametry s kontrolním souborem.

Dílčími cíli bylo popsání vývoje onemocnění se zvláštním zaměřením na

1. intenzitu základních příznaků.
2. vývoj hypnagogických halucinací a spánkové obrny.
3. výskyt přidružených onemocnění.
4. fyzickou zdatností.
5. duševní zdraví a kognici.
6. kvalitu života související se zdravotním stavem.
7. socioekonomickou situaci.
8. makrostrukturu spánku.

2.2 Hypotézy

1. Intenzita denní spavosti a kataplexií se v průběhu života zmírňuje.
2. Frekvence hypnagogických/hypnopompických halucinací a spánkové obrny v průběhu života pacientů s narkolepsií s kataplexií klesá.
3. U narkolepsie s kataplexií se ve stáří vyskytuje více kardiovaskulárních a metabolických onemocnění v porovnání se stejně starými lidmi bez narkolepsie.
4. Narkolepsie s kataplexií je asociována s horší fyzickou zdatností ve stáří ve srovnání s vrstevníky bez narkolepsie.
5. Narkolepsie s kataplexií je ve stáří asociována s vyšším výskytem duševních onemocnění oproti vrstevníkům.
6. Narkolepsie s kataplexií není ani ve stáří asociována s horším kognitivním výkonem v porovnání s vrstevníky bez narkolepsie.
7. Pacienti s narkolepsií s kataplexií vnímají i ve stáří kvalitu svého života jako horší než stejně staré kontrolní subjekty.
8. Narkolepsie s kataplexií je spojena se sociálním znevýhodněním vzhledem k vrstevníkům bez narkolepsie i ve stáří.
9. Narkolepsie s kataplexií je spojena s nižší ekonomickou produktivitou vzhledem k vrstevníkům bez narkolepsie i ve stáří.
10. Pacienti s narkolepsií s kataplexií mají ve stáří nižší zastoupení stadia NREM 3 oproti stejně starým kontrolním subjektům bez poruchy spánku.

3. Metodika

Ke zpracování této disertační práce posloužily tři studie s rozdílnými zkoumanými soubory. První dvě – klinické sledování a popis makrostruktury spánku – byly již publikovány v odborných časopisech a konferencích. Publikace jsou přiloženy. V této disertační práci jsou první dvě studie zpracovány podrobněji a jsou doplněna ještě další relevantní data, která nebylo možné do publikací včlenit. První, nejrozsáhlejší klinická klinická zkoumá pomocí strukturovaného rozhovoru a dotazníků zdravotní i psychosociální situaci nemocných s narkolepsií nad 60 let věku. Druhá studie se věnuje polysomnografickým parametrům souboru mužů s narkolepsií a kataplexií ve věku nad 55 let. Skupiny pacientů jsou srovnávány s věkově a pohlavně spárovanými kontrolami.

Třetí studie se zaměřuje na studium souboru tvořeného výhradně pacienty. Práce je zaměřena na sledování hypnagogických/hypnopompických halucinací a spánkové obrny u dospělých nemocných s narkolepsií s kataplexií v různých věkových obdobích a srovnává je mezi sebou. Výsledky této studie byly prezentovány na odborné konferenci.

Dále jsou v této disertační práci popsána klinická pozorování dvou zcela výjimečných nemocných s narkolepsií s kataplexií vyššího věku, která byla taktéž již publikována.

Zahrnuti byli pouze pacienti s diagnózou narkolepsie s kataplexií, a nikoliv nemocní s narkolepsií bez kataplexie. Pouze narkolepsie s kataplexií má diagnostická kritéria s robustními biomarkery, stabilitou diagnózy v čase a jasnější patofyziologický podklad. U narkolepsie bez kataplexie tomu tak není, v posledních letech dokonce vznikla pochybnost, zda netvoří společnou diagnózu s idiopatickou hypersomnií (Lammers G. J. et al., 2020; Fronczek R. et al., 2020).

Protože jsou výsledky z článků zmíněny v disertaci v celém rozsahu, na vlastní práce se neodkazují. Pacienti zařazení do jednotlivých studií se částečně překrývají.

3.1 Klinická studie případů a kontrol

Studie se uskutečnila v letech 2012-2015 v Centru pro poruchy spánku a bdění neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Pracoviště poskytuje desítky let dlouhodobou péči pacientům s narkolepsií, má rozsáhlou databázi nemocných s touto chorobou, dispenzarizovaní nemocní jsou všech věkových kategorií a někteří jsou v péči mnoho desítek let. Naší snahou bylo ke studii přizvat všechny pacienty s diagnózou narkolepsie starší 60 let. Studie byly zčásti připravena v rámci řešení grantu IGA MZ ČR 13238 Narkolepsie – klinika, patofyziologie, stárnutí, komorbidity a pohybový režim, hlavní řešitel prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc. řešeného v letech 2012 – 2015.

3.1.1 Studijní soubor

V databázi Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN jsem našla dokumentaci 73 jedinců s dříve diagnostikovanou narkolepsií s kataplexií splňujících věkové kritérium nad 60 let. Dvacet devět z nich navštěvovalo kliniku pravidelně alespoň jednou ročně, pět docházelo ke kontrole sporadicky. Ti všichni byli do studie zahrnuti. Ze zbývajících 39 pacientů jsem úspěšně kontaktovala 24, ale do studie z nich bylo zařazeno pouze osm. Deset kontaktovaných pacientů účast odmítlo z důvodu celkově nepříznivého zdravotního stavu a kondice a/nebo nepřiměřené vzdálenosti bydliště. Šest pacientů již nebylo naživu.

Celkem se tedy vyšetření za účelem sběru dat zúčastnilo 42 pacientů, kteří splňovali kritéria pro diagnózu narkolepsie s kataplexií dle druhého vydání mezinárodní klasifikace spánkových nemocí ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005) a věk nad 60 let. V případě stanovení diagnózy ještě před rokem 2005, kdy byla ICSD-2 vydaná, byla kompatibilita klinického obrazu s diagnostickými kritérii narkolepsie s kataplexií v době stanovení diagnózy prověřena. U 41 pacientů byla vyšetřena alela HLA DQB1*0602, u všech byla přítomná. Jeden nemocný nebyl z hlediska HLA vyšetřován.

V případě, že bylo absolvováno na našem pracovišti více vyšetření PSG a MSLT bez medikace ovlivňující spánek, byly do studie zahrnuty výsledky poslední z nich.

Spánkové komorbidity – jednalo se především o OSA, RLS, PLMS a RBD – byly diagnostikovány také dle ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Kontrolní subjekty byly získávány z centra volnočasových aktivit pro seniory v Gerontologickém centru v Praze 8, Univerzity třetího věku (Karlova Univerzita, 1. lékařská fakulta) a z okolí zpracovatelů studie. Všichni jedinci byli podrobeni stejnému protokolu. Kontrolní účastníci museli splňovat kritéria věku nad 60 let, pohlaví a částečně i demografickou podobnost s nemocnými a nesměli trpět velmi závažným chronickým onemocněním. Jako kompenzaci za účast na studii obdrželi malou finanční odměnu.

Tabulka vlastností studijního souboru je pro přehlednost umístěna v oddílu výsledků.

3.1.2 Klinická vyšetření, škály a dotazníky

Všichni účastníci byli vyšetřeni prezenčně na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN. Informace o vývoji narkolepsie, celkovém zdravotním stavu a hodnoty z PSG byla získána strukturovaným rozhovorem s nemocným a doplněna ze zdravotnické dokumentace vedené nemocnicí. Dohledaným historickým informacím v dokumentaci (např. rok vzniku nemoci) byla dáвана přednost před aktuální retrospektivní informací od nemocného. Vyšetřovací protokol je k disertační práci přiložen. Vyšetření trvalo zhruba dvě hodiny a sestávalo z následujících částí:

- Strukturovaný pohovor týkající se aktuálního stavu nemoci a jejího vývoje během života včetně pečlivého popisu aktuálního stavu nemoci se všemi symptomy a jejich dřívějších projevů trvání spánku, intenzity symptomů choroby v průběhu jejího trvání v jednotlivých dekadách věku. Pohovor obsahoval následující položky:
 - věk vzniku nadměrné denní spavosti a kataplexie
 - věk stanovení diagnózy onemocnění
 - subjektivní odhad intenzity nadměrné denní spavosti po dekadách od vzniku nemoci na stupnici 0-3 (vůbec ne – lehká – střední – těžká)

- subjektivní odhad tíže a četnost kataplexie po dekádách od vzniku nemoci - tíže na stupnici 0-4 (vůbec ne – prakticky nepostřehnutelné pro okolí – mírné poklesnutí brady, rukou – znatelné poklesnutí v kolenou – pád) a četnost na stupnici 0-5 (vůbec ne – <1 ročně- 1-11krát ročně – 1-3x měsíčně – 1-6x týdně - ≥ 1 denně)
- subjektivní odhad tíže a četnosti hypnagogických halucinací po dekádách na stupnici 0-5 (vůbec ne – <1 ročně- 1-11krát ročně – 1-3x měsíčně – 1-6x týdně - ≥ 1 denně)
- subjektivní odhad tíže spánkové obrny a četnost po dekádách na stupnici 0-5 (vůbec ne – <1 ročně - 1-11krát ročně – 1-3x měsíčně – 1-6x týdně - ≥ 1 denně).
- přítomnost automatického jednání za život
- subjektivní odhad trvání spánku za 24 hodin po dekádách života od 20 let nezávisle na věku vzniku nemoci.

Rozhovor týkající se symptomů narkolepsie s kataplexií byl proveden s výjimkou zpětného odhadu trvání spánku za 24 hodin jen u nemocných s narkolepsií, a nikoliv u kontrol.

- Strukturovaný anamnestický rozhovor týkající se celkového zdravotního stavu v současnosti a minulosti se zaměřením na nejčastější nemoci, jejich průběh a léčbu, včetně vývoje hmotnosti (implicitně bylo zaznamenáno BMI) a kouření. Onemocnění byla určena co nejpřesněji, ale zařazena byla za účelem zpracování dat skupinově: onemocnění kardiovaskulární, neurologická, endokrinní a metabolická, onkologická, psychiatrická, gastrointestinální, urologická, respirační, revmatologická, ortopedická a stavy po úrazech a spánková. Vzhledem k již dříve zjištěnému vyššímu výskytu metabolických a kardiovaskulárních nemocí bylo porovnání provedeno pro vybraná definovaná onemocnění z těchto okruhů samostatně. Ostatní onemocnění měla tak malá zastoupení, že ani jejich sloučení do dalších skupin nepřinášelo při tak malém počtu zkoumaných osob výsledky. U žen byla zjišťována gynekologická anamnéza.
- Strukturované interview o sociálních aspektech života a jeho kvality včetně informací o manželství, o absolvovaných školách, počtu dětí, o zaměstnání. Dále byli účastníci dotazováni na aktuální trávení volného času včetně sportovních a sociálních aktivit.

- Vyplnění českých verzí dotazníků a škál:
 - Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale, ESS) – norma u všeobecné populace ≤ 10 (Johns M. W., 1991)
 - Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory, BDI) - zkrácená 13 položková verze – hranice normy u všeobecné populace je 9 (Beck A. T. et al., 1961; Beck A. T. & Beck R. W., 1972).
 - Geriatrická škála deprese (Geriatric Depression Scale, GDS) – u všeobecné populace odpovídá 0–5 bodů normální nálada (afekt) bez deprese, 6-10 bodů mírná deprese, nad 10 bodů manifestní deprese vyžadující podrobné vyšetření (Sheikh J. I & Yesavage J. A. 1986; Topinková E. & Neuwirth J., 1995),
 - Dotazník úzkostlivosti (State-Trait Anxiety Inventory, STAI X-2) – u všeobecné populace odpovídá hodnota 20-29 žádné nebo mírné anxiety, 30-44 střední anxiety, 45-55 intenzivní anxiety, 56-60 extrémně intenzivní anxiety (Spielberger C. D. et al, 1970),
 - Euro Quality of Life a Vizuální analogová škála z Euro Quality of Life (EQ-5D, Visual analogue scale, VAS) EQ-D – subjektivní hodnocení v pěti oddílech pohyblivosti, sebeobsluhy, obvyklých činnostech, bolesti a úzkostnosti/depresivity; VAS – subjekt hodnotí aktuální zdravotní stav na úsečce 0-100, kde 0 je nejhorší a 100 nejlepší představitelný zdravotní stav (EQoL group, 1990),
 - Addenbrookský kognitivní test (Addenbrook Cognitive Examination, ACE) česká revidovaná verze z roku 2010, hodnocení kognice v okruzích: pozornost a orientace, paměť, slovní produkce, jazyk, zrakově-prostorové schopnosti. Hodnota ≤ 88 je pro všeobecnou populaci ve věku 70–75 let hranice rizika přítomnosti kognitivního deficitu s pravděpodobností 95 %. (Mioshi E. et al., 2006; Bartoš A. et al., 2011)
- Krátká baterie fyzické zdatnosti (Short Physical Performance Battery, SPPB) sestává z testu rovnováhy (stoj spojný, stoj v semitandemové pozici a v tandemové pozici), testu rychlosti chůze a testu vstávání ze židle. Hodnoty 10-12 znamenají dobrou fyzickou

zdatnost, hodnoty 7-9 sníženou fyzickou zdatnost („pre-frailty“) a indikaci klinického hodnocení a další péče, a hodnoty ≤ 6 jsou známkou tzv. křehkého seniora s vysokým rizikem nesoběstačnosti (Guralnik J. M. et al., 1994, Topinková E. et al., 2010).

- V případě pacientů klinické neurologické objektivní vyšetření.

Studie byla schválena etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a všechny zúčastněné subjekty byly podrobně seznámeny s průběhem studie a udělily písemný souhlas s účastí podpisem informovaného souhlasu.

3.1.3 Zpracování dat

Výsledky byly v první řadě srovnávány s věkově a pohlavně spárovanými kontrolami a případně porovnávány (v několika málo parametrech) i s dostupnými normativními daty. Data z obou skupin byla statisticky porovnávána s použitím programu STATISTICA 12. Kategorická data byla testována pomocí chi-kvadrátu, ordinální data pomocí Mann-Whitneyova testu a normálně distribuované spojité proměnné byly porovnány pomocí Studentova t-testu nebo ANCOVA (Analysis of covariance).

3.2 Polysomnografická studie případů a kontrol

Studijní soubor druhé studie tvořilo 17 mužů s diagnózou narkolepsie s kataplexií (průměrný věk $66,1 \pm 8,3$ let) v průměru $38,9 \pm 17,9$ let po začátku onemocnění. Ti byli srovnáváni se souborem 17 věkově spárovaných anamnesticky zdravých mužů (průměrný věk $65,0 \pm 6,6$ let). Studie byla zaměřena pouze na mužské pohlaví, protože mezi spánkem mužů a žen existují rozdíly (popsáno v úvodu disertace), zejména vzhledem k věku. Tabulka základních parametrů studijních souborů je pro přehlednost uvedena ve výsledcích.

Do studie byli zařazeni všichni mužští pacienti, kteří splnili diagnostická a věková kritéria a podstoupili kontrolní PSG vyšetření v rámci periodické kontroly. V době vyšetření bylo prověřeno, že nemocný v době stanovení diagnózy splnil diagnostická kritéria ICSD-2. Třináct pacientů bylo 14 dní před vyšetřením zcela bez medikace ovlivňující spánek. U čtyř pacientů nebylo možné chronickou medikaci vysadit. Jeden pacient užíval stimulancia (kombinaci modafinil a methylfenidát), dva modafinil a malé dávky antidepresiva (klomipramin, citalopram) a jeden pacient oxybát sodný v kombinaci s modafinilem.

Kontrolní soubor tvořili věkově spárovaní dobrovolníci, kteří byli za ztrátu času ve studii finančně kompenzováni. U žádného člena kontrolní skupiny nebyly anamnesticky zjištěny poruchy spánku, ani nemoci, které mohou poruchy spánku vyvolat, ani symptomy naznačující nějakou nedokonalost spánku vzhledem k věku. U kontrolních subjektů byla stanovena hodnota lipidemie, urikemie, glykemie a hladina hormonů štítné žlázy – u všech s normálním výsledkem. Byli neuropsychologicky vyšetřeni k vyloučení významné deprese či úzkosti a demence. Do souboru nebyli zařazeni jedinci se strukturální lézí mozku dle MR. Všichni členové kontrolní skupiny nejméně 14 dní před vyšetřením neužívali medikaci ovlivňující spánek.

PSG záznam byl proveden pomocí digitálních PSG systémů RemiLogic, verze 3.4.1 (Embla systems, Thornton, CO, USA) a NicoletOne EEG Natus Medical Inc., (Pleasanton, CA, USA). Registrace se sestávala ze dvou svodů elektrookulogramu (EOG), šesti svodů EEG (F3-M2, C3-M2, O1-M2 O1-M2, F4-M1, C4-M1, O2-M1), povrchové EMG musculi mentales, flexores digitorum superficiales a tibiales anteriores, dále EKG, intranazálního

tlaku, proudu vzduchu před nosem, dechového úsilí hrudníku a břicha, saturace hemoglobinu kyslíkem, zvukových projevů pacienta a digitálně synchronizovaného videa. Monitorování probíhalo v samostatném pokoji od 22.00 do 6.00 hodin. Hodnocení PSG záznamu bylo provedeno podle manuálu skórování spánku a spánkových událostí Americké akademie spánkové medicíny verze 2.2 (Berry R. B. et al., 2015).

Spánková stádia byla standardně skórována ve 30sekundových epochách. Z hlediska spánkové makrostruktury byly porovnávány následující parametry: Latence usnutí (doba od začátku registrace – zhasnutím – a prvním stádiem spánku), celková doba spánku, latence REM spánku (doba od začátku spánku do první epochy skórované jako REM spánek), spánková efektivita a procentuální zastoupení jednotlivých spánkových stadií a bdělosti po usnutí (WASO – wake after sleep onset).

Z ostatních parametrů, definovaných taktéž dle pravidel Americké akademie spánkové medicíny (Berry R. B. et al., 2015), byly do statistického zpracování zařazeny následující: apnoe/hypopnoe index (AHI) (počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku), počet desaturací za hodinu spánku (oxygen desaturation index, ODI), jako desaturace jsme určovali poklesy saturace hemoglobinu kyslíkem o 3% a více, podíl doby spánku se saturací nižší než 90 % (T90). Dále byl hodnocen PLMI, počet periodických pohybů končetinami ve spánku za 1 hodinu spánku. Tyto pohyby splňovaly následující kritéria v povrchovém EMG svodu nad musculi tibiales anteriores (jednom nebo oběmi) zvýšení amplitudy o minimálně 8 μ V a trvá 0,5-10s. Periodickými tyto pohyby nazýváme při minimálním počtu 4 opakující se s intervaly 5–90 s. Epocha REM spánku byla označena jako epocha REM spánek bez atonie buď v přítomnosti setrvalé (tonické) aktivity ve svodech brady (alespoň 50 % epochy vyšší než v NREM) nebo přechodně zvýšené (fázické) aktivity v EMG brady či končetin (alespoň 50 % třisekundových miniePOCH v rámci epochy obsahuje 0,1-5 s výboje alespoň 4x zvýšené amplitudy oproti pozadí) (Berry R. B. et al., 2015).

Studie byla schválena etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice. Účastníci podepsali před vstupem do studie informovaný souhlas.

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí software STATISTICA verze 12 (Statsoft INC, 2013, www.statsoft.com). Zdrojový datový soubor obsahoval nominální, ordinální i škálové proměnné s různými statistickými vlastnostmi, od kterých se odvíjela

volba metod použitých pro testování hypotéz. U nominálních proměnných byl použit Pearsonův chí-kvadrát, u spojitých Mann-Whitneyho U test. Za kritickou hodnotu pravděpodobnosti chyby prvního druhu jsme považovali hladinu významnosti $p < 0,05$.

3.3 Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna během života

Porovnávaná data byla získána od 77 pacientů s narkolepsií s kataplexií. Věkový rozptyl zařazených pacientů činil 20-87 let.

Studie byla připravena v rámci řešení grantu IGA MZ ČR 13238 Narkolepsie – klinika, patofyziologie, stárnutí, komorbidita a pohybový režim, hlavní řešitel prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc. řešeného v letech 2012 – 2015. Dotazník byl zvláště připraven pouze za výzkumným účelem a odsouhlasen odborným vedením. S 87 % pacientů byl stanovený protokol vyplněn telefonicky. Osobně při pravidelné návštěvě ambulance vyplnilo dotazník 13 % účastníků. Souhlas s účastí ve studii byl podepsán při následné periodické kontrole, neboť se jednalo o sledované pacienty. Všichni pacienti souhlasili s účastí ve studii.

V rámci zmíněného dotazníku byli účastníci dotazováni jednak na celoživotní zkušenost s hypnagogickými halucinacemi a spánkovou obrnou a jednak na výskyt těchto symptomů za poslední rok. Dále byli tázáni na užívanou medikaci a její subjektivně vnímaný vliv na daný příznak, na délku trvání a frekvenci daných příznaků. U spánkové obrny byli pacienti dotázáni na spojení s pocitem úzkosti a u hypnagogických/hypnopompických halucinací na charakter halucinace – zrakový, sluchový, taktilní, pohybový a případný děsivý charakter. U obou příznaků byla vyplněna doba výskytu – během večerního uléhání, ranního probuzení, během denního spánku a během nočního probuzení. Dotazník je k disertační práci přiložen.

Pro analýzu dat jsme nemocné rozdělili po dekádách jednak do sedmi skupin podle věku a jednak do osmi skupin dle trvání onemocnění. Pro zhodnocení rozdílu mezi pacienty trpícími hypnagogickými/hypnopompickými halucinacemi nebo spánkovou obrnou a pacienty bez těchto symptomů byly provedeny Chi kvadrát a T-test. Pro testování efektu více věkových skupin byla použita mnohonásobná regrese.

4. Výsledky

Tato práce se věnuje stárnutí s onemocněním narkolepsie s kataplexií. Rozebírám zde více aspektů nemoci: průběh a symptomatiku v užším slova smyslu a dále přidružené zdravotní, psychosociální i ekonomické dopady na život nemocných. Následuje oddíl, který se věnuje polysomnograficky hodnoceným parametrům spánku a oddíl sledující výskyt hypnagogických halucinací a spánkové obrny vzhledem k věku nemocných. Popisuji dále ojedinělý případ pozdního vzniku onemocnění a také vzácnou kazuistiku Parkinsonovy nemoci komorbidní s narkolepsií s kataplexií.

4.1 Klinická studie případů a kontrol

Výsledky v této sekci vychází z dat získaných prezenčním klinickým vyšetřením a strukturovaným pohovorem, která jsou doplněna o relevantní informace z chorobopisu a hodnotami ze standardizovaných dotazníků a škál, které pacienti v rámci sezení vyplnili. Charakteristika souborů je shrnuta v Tabulce 2.

Tabulka 2 – Studijní soubor

	NK	Kontrolní subjekty
celkem	42	46
Muži (%)	18 (42,9 %)	19 (41,3 %)
Ženy (%)	24 (57,1 %)	27 (58,7 %)
Věk průměr (SD)	71,9 (±7,5)	72,2 (±7,0)
Věk 60+	20 (47,6 %)	22 (47,8 %)
Věk 70+	11 (26,2 %)	17 (37 %)
Věk 80+	11 (26,2 %)	7 (15,2 %)

4.1.1 Symptomy narkolepsie a jejich časový vývoj

Začátek onemocnění

Průměrný věk začátku onemocnění našich 42 sledovaných pacientů byl 26,6 let ($\pm 7,5$) a průměrný věk stanovení diagnózy 40,1 let ($\pm 14,9$). Interval mezi začátkem onemocnění a stanovením diagnózy tedy byl 13,1 let ($\pm 14,8$). 18 pacientů si vybavilo významný stresový faktor bezprostředně předcházející rozvoji onemocnění, zejména závažná infekce (2x chřipka, 1x spálová angina, 1x borelióza, 1x žloutenka, 1x meningitida) nebo stresová či traumatizující rodinná událost (2x rozvod, 2x porod, 2x úmrtí v rodině).

Třicet šest pacientů uvedlo jako první příznak zvýšenou denní spavost, druhým byla obvykle kataplexie, která následovala u jednoho až po 30 letech, u jednoho pacienta po 20 letech a jednoho po 10 letech. U ostatních se objevila kataplexie dříve. Tři pacienti uvedli kataplexii jako první příznak a pouze tři uvedli, že se oba příznaky objevily současně.

Vývoj příznaků s věkem

Vývoj subjektivně retrospektivně hodnocených příznaků shrnuje Tabulka 3. Popis okolností včetně medikace a další data jsou rozvedena dále v textu.

Tabulka 3 – Vývoj příznaků narkolepsie s kataplexií s věkem nemocných

Příznak	Zlepšení	Zhoršení	Stacionární stav	Nehodnotilo /bez příznaku
Denní spavost	10 (23,8 %)	10 (23,8 %)	22 (53,4 %)	0
Kataplexie tíže	14 (33,3 %)	6 (14,3 %)	17 (40,5 %)	5 (11,2 %)
Kataplexie četnost	17 (40,5 %)	5 (11,2 %)	17 (40,5 %)	3 (7,1 %)
Hypnagogické halucinace	10 (23,8 %)	3 (7,1 %)	6 (14,3 %)	23 (54,8 %)
Spánková obrna	13 (30,1 %)	4 (9,5 %)	2 (4,8 %)	23 (54,8 %)
Kontinuita nočního spánku	2 (4,8 %)	15 (35,7 %)	17 (40,5 %)	8 (19,0 %)

Legenda: Hodnoty jsou uvedeny v počtu jedinců s procentuálním zastoupením z celku, tedy 42 pacientů. Poslední sloupec udává počet jedinců, kteří nebyli schopni vývoj denní spavosti, kataplexií a kontinuity nočního spánku zhodnotit; u hypnagogických halucinací a spánkové obrny se jednalo o jedince, u kterých se příznak nikdy nevyskytoval.

Denní spavost

Aktuální přítomnost denní spavosti měřená Epworthskou škálou spavosti byla u nemocných oproti kontrolám výraznější. Hodnoty ukazuje Tabulka 4.

Tabulka 4 - Epworthská škála spavosti

ESS	NK	Kontroly	Hodnota <i>p</i>
Průměr (SD)	17,85 (±4,53)	4,43 (±2,74)	<0,00001
ESS ≥10	40 (95,2 %)	1 (2,2 %)	<0,00001

Legenda: NK – narkolepsie s kataplexií, Kontroly – kontrolní subjekty, SD – standardní odchylka

29 pacientů (69,0 %) referovalo automatické chování. To se během života neobjevilo u žádné kontroly.

Subjektivně retrospektivně hodnocený vývoj nadměrné denní spavosti u nemocných narkolepsií s kataplexií vyhodnotilo 10 (23,8 %) pacientů jako zhoršený v poslední dekádě. Šest z nich přitom bylo na dlouhodobé léčbě stimulancii, jeden pacient byl na léčbě oxybátem sodným, tři pacienti byli dlouhodobě bez stimulační léčby.

Zlepšení denní spavosti v poslední dekádě hodnotilo také 10 (23,8 %) pacientů. Pět z nich užívalo stimulancia, oxybát sodný neužíval žádný.

Zbýlých 22 (53,4 %) pacientů subjektivně hodnotilo denní spavost jako dlouhodobě stacionární. Stimulancia užívalo dlouhodobě 15 z nich a jeden pacient byl léčen oxybátem sodným.

Kataplexie

Závažnost i četnost kataplexie neměla při retrospektivním subjektivním hodnocení žádnou obecnou tendenci změny.

Alespoň pětiletou nepřítomnost kataplexie jsme zjistili u sedmi pacientů (16,7 %). Žádný z nich nežíval před vymizením kataplexií žádnou antikataplektickou ani stimulační léčbu. U dvou z těchto sedmi pacientů však byla zaznamenána opětovná přítomnost kataplektických záchvatů po více než deseti letech jejich nepřítomnosti. U prvního pacienta se kataplexie znovu objevily po cca 30 letech v o něco větší míře i četnosti, než si je pamatoval dříve. U druhého pacienta kataplexie zcela odezněly na cca 10 let a poté se znovu objevily také v o něco větší míře i četnosti. V obou případech došlo k návratu kataplexií až ve věku nad 80 let.

Zlepšení tíže kataplexií v průběhu let uvedlo 14 (33,3 %) a jejich stacionární stav 17 (40,5 %) pacientů. Z 31 pacientů referujících zlepšení nebo stacionární stav bylo 15 léčenou antikataplektickou medikací. Znatelné zhoršení zaznamenalo šest pacientů (14,3 %), dva z nich postupné zhoršování, čtyři zhoršení po již lepším stavu při farmakologickém zaléčení. Pět z těchto šesti pacientů referujících zlepšení užívalo dlouhodobě antikataplektickou medikaci.

Snížení četnosti kataplexií uvedlo 17 (40,5 %) pacientů a stacionární stav také 17 (40,5 %) pacientů. Zvýšení četnosti kataplexií udalo pět (11,2 %) pacientů. Čtyři z těchto pěti užívali dlouhodobě antidepresiva i stimulantia, jedna pacientka byla zcela bez medikace.

Hypnagogické halucinace a spánková obrna

Celoživotní zkušenost s hypnagogickými/ hypnopompickými halucinacemi byla referována 19 (45,2 %) pacienty a se spánkovou obrnou rovněž 19 pacienty. Dvanáct (28,6 %) pacientů udalo, že se u nich vyskytly hypnagogické halucinace i spánková obrna zároveň.

Vývoj příznaků ve věku nad 60 let v souvislosti s medikací je shrnut v Tabulce 5. Jeden pacient, který byl léčen oxybátem sodným, referoval zlepšení hypnagogických halucinací. Spánkovou obrnu nikdy neměl. Druhý pacient léčený oxybátem sodným udával stacionární stav obou příznaků. Nebyl nalezen žádný pacient, u kterého by se příznak znovu objevil po mnohaletém vymizení.

Tabulka 5 - Hypnagogické halucinace a spánková obrna – vývoj příznaků a medikace

Příznak	Vymizení min. 5 let	Zlepšení ve věku 60+	Zhoršení ve věku 60+	Stacionární stav ve věku 60+
Hypnagogické halucinace n=19	6 (31,6 %)	10 (52,6 %)	3 (15,8 %)	6 (31,6 %)
Z toho léčeno antidepresivy	3 (50 %)	8 (80 %)	2 (66,7 %)	2 (33,3 %)
Z toho léčeno stimulancii	5 (83,3 %)	6 (60 %)	1 (33,3 %)	1 (16,7 %)
Spánková obrna n=19	5 (26,3 %)	13 (68,4 %)	4 (21,1 %)	2 (10,5 %)
Z toho léčeno antidepresivy	4 (80 %)	9 (69 %)	3 (75 %)	1 (50 %)
Z toho léčeno stimulancii	2 (40 %)	5 (38,5 %)	0 (0 %)	1 (50 %)

Legenda: Procentuální zastoupení z těch, u kterých se příznak vyskytl, n=19 pro hypnagogické halucinace i spánkovou obrnu; u léků procenta představují podíl z počtu pacientů dané kategorie, n= tučné číslo

Porucha kontinuity nočního spánku

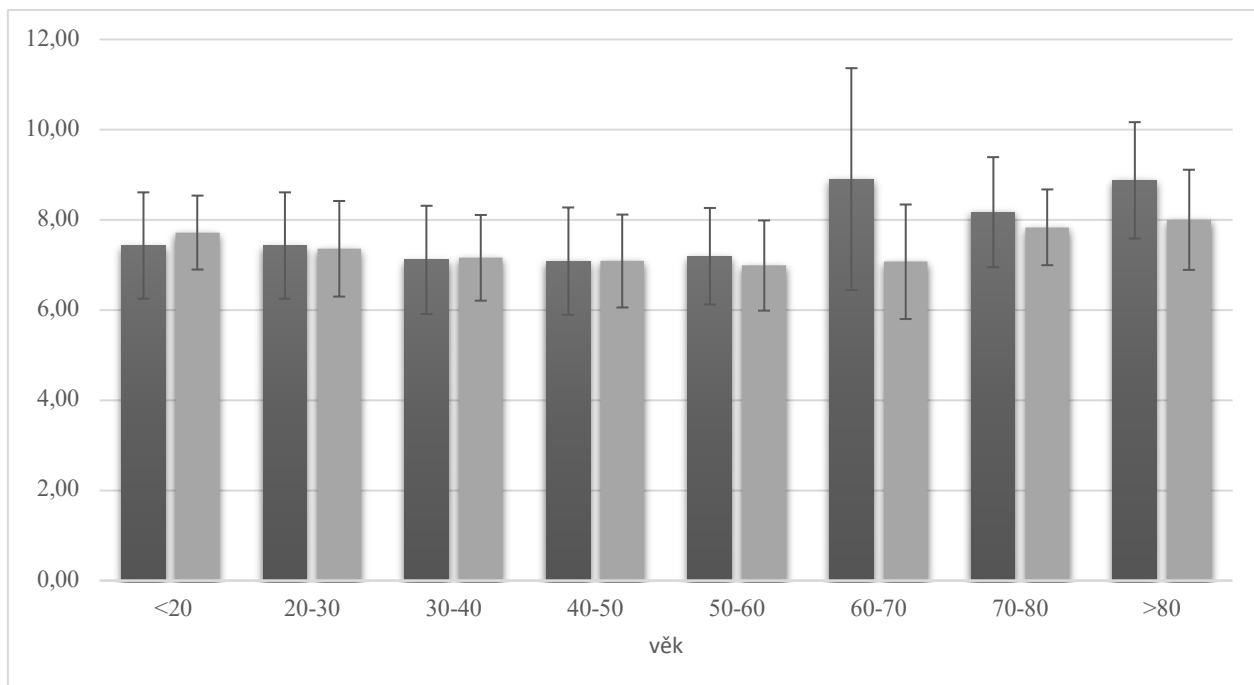
Subjektivní významně obtěžující poruchu kontinuity nočního spánku během života referovalo 35 (83 %) pacientů oproti 18 (39 %) kontrolním subjektům. Maximum poruchy kontinuity spánku po 60. roce věku uvedlo 15 (35,7 %) nemocných a 11 (23,9 %) kontrol.

Nejčastějším rušivým faktorem spánku u nemocných s narkolepsií s kataplexií byly děsivé/živé sny (u 14 pacientů versus u dvou kontrol). V posledních deseti letech před provedením studie přibyly u 5 nemocných rušivé pohyby během noci. U dvou pacientů se objevila spánková opilost. U kontrolních subjektů se kromě dvou, u kterých se objevily děsivé nebo živé sny, jednalo o nespecifické narušení kontinuity spánku, které nebylo vysvětleno konkrétní příčinou nebo symptomem.

Trvání spánku za 24 hodin

Celkové udávané trvání spánku během 24 hodin (tedy součet trvání všech epizod spánku) ukazuje Graf 2. Zatímco ve věku do 60 let a nad 70 let se údaje obou skupin statisticky neliší, ve věku 60-70 je rozdíl významný ($p < 0,001$).

Graf 2 - Trvání spánku dle věku po dekádách



Legenda: vodorovná osa – věk pacientů po dekádách, svislá osa – délka spánku v hodinách, tmavé sloupce – pacienti s narkolepsií s kataplexií, světlé sloupce – kontroly

4.1.2 Komorbidity a další zdravotní aspekty

Spánkové komorbidity

Anamnesticky byly poruchy spánku zjišťovány u obou zkoumaných skupin. V kontrolní skupině nebyla anamnesticky zjištěna přítomnost spánkové poruchy, u žádného nebylo v minulosti indikováno PSG vyšetření.

U pacientů s narkolepsií s kataplexií byly k přesnějšímu zhodnocení spánkových poruch využita data z vyšetření noční PSG a MSLT dle dokumentace. Průměrný věk našich pacientů při provedení poslední noční PSG a MSLT monitorace byl 62,0 let ($\pm 12,2$). Průměrná latence usnutí v MSLT provedeném následující den po PSG činila 2,7 minut ($\pm 2,1$) a počtem SOREM 2,8 ($\pm 1,5$).

Přítomnost obstrukční spánkové apnoe ($AHI \geq 5$) byla stanovena u 22 pacientů (52,4 %). Kritéria pro centrální spánkovou apnoei nesplňoval žádný vyšetřovaný. Porucha atonie v REM spánku nebo porucha chování v REM spánku byla diagnostikována devíti pacientům (21,4 %). Devět pacientů mělo diagnostikovaný syndrom neklidných nohou (21,4 %) a devět periodické pohyby končetinami ve spánku (21,4 %).

Ostatní komorbidity

Počet přidružených onemocnění zařazených do kategorií u obou zkoumaných skupin shrnuje Tabulka 6.

Tabulka 6 – Vybraná onemocnění v jednotlivých kategoriích

	NK n = 42 (100 %)	Kontroly n = 46 (100 %)	Hodnota p
Kardiovaskulární *	33 (78,6 %)	37 (80,4 %)	n. s.
- Arteriální hypertenze	33 (78,6 %)	26 (56,6 %)	0,041
- Ischemická choroba srdeční	8 (19,0 %)	5 (10,9 %)	n. s.
- Infarkt myokardu	3 (7,1 %)	3 (6,5 %)	n. s.
Endokrinologické a metabolické	27 (64,3 %)	24 (52,1 %)	n. s.
- Diabetes typ 2	15 (35,7 %)	7 (15,2 %)	0,047
- Hypothyreóza	14 (33,3 %)	13 (28,3 %)	n. s.
Gastrointestinální	17 (40,5 %)	18 (39,1 %)	n. s.

Urologické	7 (16,7 %)	5 (10,9 %)	n. s.
Respirační	7 (16,7 %)	5 (10,9 %)	n. s.
Revmatologické	5 (11,9 %)	3 (6,5 %)	n. s.
Onkologické	12 (28,6 %)	9 (19,6 %)	n. s.
Oftalmologické	5 (11,9 %)	4 (8,7 %)	n. s.
Ortopedické a traumata	20 (47,6 %)	19 (41,3 %)	n. s.
Neurologické***	17 (40,5 %)	15 (32,6 %)	n. s.
Cévní mozková příhoda vč. TIA	6 (14,6 %)	1 (2,2 %)	n. s.
Psychiatrické****	3 (7,1 %)	11 (23,9 %)	0,021
Deprese na medikaci	2 (4,8 %)	10 (21,7 %)	0,028

Legenda: NK –pacienti s narkolepsií s kataplexií, n – počet, n. s. – nesignifikantní hodnota $p>0,05$,

TIA – transientní ischemická ataka

* včetně hypertenze a ischemické choroby srdeční

** včetně diabetu a thyreopatie

*** včetně cévní mozkové příhody

**** včetně poruch nálad

Četnější výskyt arteriální hypertenze a diabetu druhého typu u pacientů s narkolepsií s kataplexií koreluje se zvýšeným BMI.

Z neurodegenerativních onemocnění byla jedna pacientka (87 let) nově léčena pro Alzheimerovu chorobu a u jedné pacientky (86 let) byla diagnostikována Parkinsonovou choroba (viz oddíl kazuistiky 4.4.2).

BMI

Aktuální průměrné BMI u obou vyšetřovaných skupin a podíl jedinců v pásmu normálního BMI, nadváhy a obezity je shrnuto v Tabulce 7.

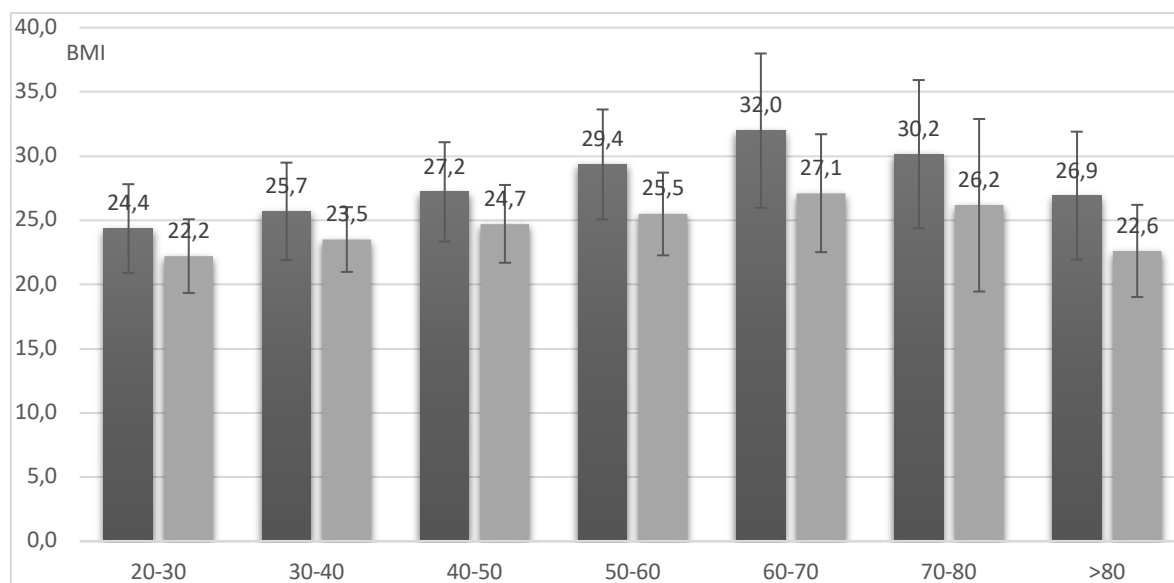
Tabulka 7 – Body mass index

	BMI	≤25	25-30	>30
NK	31,7 (±5,3)	6 (14,3 %)	10 (23,8 %)	26 (61,9 %)
Kontroly	27,0 (±4,7)	12 (26,1 %)	26 (56,5 %)	8 (17,4 %)

Legenda: NK – narkoleptičtí pacienti, BMI – body mass index (kg/m^2)

Vývoj hmotnosti v čase podle subjektivního retrospektivního hodnocení hmotnosti po dekádách věku, ukazuje Graf 3. Signifikantně rozdílné byly průměry BMI v dekádách 20-29 let ($p=0,01$), 30-39 let ($p=0,006$), 50-59 let ($p<0,001$), 60-69 let ($p<0,001$).

Graf 3 – Vývoj BMI s věkem



Legenda: vodorovná osa – věk po dekádách, svislá osa – průměrná hodnota BMI, tmavé sloupce – pacienti s narkolepsií s kataplexií, světlé sloupce – kontrolní subjekty, BMI – body mass index (kg/m^2).

Fyzická zdatnost

Průměrná fyzická zdatnost hodnocená pomocí SPPB byla u narkoleptické skupiny 8,18 ($\pm 2,5$) a ve skupině kontrolní 9,8 ($\pm 2,7$), $p=0,0054$. Průměry obou skupin byly situovány blízko hranice normy, ale zatímco průměr kontrolní skupiny se nacházel v normálních hodnotách, průměr narkoleptických pacientů v pásmu snížené fyzické zdatnosti (7-9 bodů). V této kategorii snížené fyzické zdatnosti skórovalo podle SPPB 38,8 % nemocných

s narkolepsií s kataplexií a 17,4 % kontrol. Do nejzávažnějšího pásma, tzv. křehkého seniora s velkým rizikem nesoběstačnosti, připadlo 11 (25,6 %) narkoleptických pacientů a pět (10,9 %) kontrol. V kontrolní skupině nebyl v tomto pásmu nikdo ve věku pod 70 let, avšak ve skupině nemocných s narkolepsií s kataplexií se v pásmu křehkého seniora vyskytli čtyři jedinci mladší 70 let.

Kouření, alkohol a káva

Celoživotní prevalence kouření byla v souboru narkolepsie s kataplexií 83 % a v kontrolním souboru 34 %. Pacienti ve studii kouřili tabákové výrobky významně déle a vykouřili významně více cigaret ve srovnání s kontrolami (průměrně 33,8 let versus 9,3 let, $p < 0,001$; 17,2 versus 4,9 cigaret průměrně za den, $p < 0,001$). Rozdíl v množství cigaret je tak významný, že jsme se rozhodli věnovat této problematice ještě v další dotazníkové studii (Peřinová P. et al., 2016; Peřinová P. et al., 2017).

V abusu alkoholu, návykových látek a kávy byly rozdíly mezi zkoumanými skupinami zanedbatelné. Alkohol konzumovali nemocní v době studie v nesignifikantně menším množství než kontrolní osoby – 14,7 ($\pm 29,5$) versus 22,3 ($\pm 37,44$) jednotek alkoholu (0,2 l vína, 0,5 l piva, 0,04 l destilátu) měsíčně. Kávy pili pacienti s narkolepsií s kataplexií v době studie nesignifikantně více; 1,7 versus 1,3 šálky u kontrol za den.

Gynekologická anamnéza u žen

Věk menopauzy byl u žen s narkolepsií s kataplexií v průměru 51,3 let versus 48,6 let u kontrol. Počet porozených dětí na ženu byl 1,6 dítěte u narkolepsie s kataplexií oproti 1,8 dítěte u kontrol, spontánních abortů 0,2 u pacientek versus u 0,3 kontrol a indukovaných abortů 0,9 u pacientek versus u 0,4 kontrol v průměru ($p = 0,079$). Průměrná doba na mateřské/rodičovské dovolené byla 32,9 měsíců u žen s narkolepsií s kataplexií a 33,4 u kontrolních žen. Žádný z těchto údajů nedosáhl statistické významnosti.

Léčba

Celkem 37 (88,1 %) pacientů bylo v době studie léčeno farmaky ovlivňující příznaky narkolepsie s kataplexií. 26 (61,9 %) pacientů užívalo stimulantia (modafinil 21, metylfenidát 9), 21 (50,0 %) užívalo antidepresiva (klomipramin 8, escitalopram 6, tianeptin 4, venlafaxin 1, citalopram 1, imipramin 1), 15 (35,7 %) pacientů užívalo kombinaci stimulantia a antidepresiva. 2 (4,8 %) pacienti byli léčeni oxybátem sodným.

Dva pacienti uvedli snížení dávky stimulační léčby s přechodem do důchodu. Ostatní pacienti, ať už před vstupem do důchodu dlouhodobě užívali farmakologickou stimulační léčbu nebo praktikovali léčbu behaviorální, byli léčeni bez změny. Navýšení medikace v období vstupu do důchodu neudával žádný pacient.

Pacienti, kteří byli farmakologicky léčeni již před rokem 1990, subjektivně hodnotili fenmetrazin jako lék s nejlepším účinkem na denní spavost. V řádu mnoha let ho užívalo celkem 22 pacientů. Šest pacientů v minulosti užívalo efedrin, jeden pacient mazindol a jeden amfetaminil.

4.1.3 Duševní zdraví a kognice

U obou zkoumaných skupin byla pomocí standardizovaných škál a dotazníků testována deprese, úzkostnost a kognitivní schopnosti. Výsledky shrnují Tabulky 8 a 9.

Průměrné skóre BDI bylo u obou skupin v normě, stejně tak u GDS. Průměrná hodnota STAI X-2 byla v obou skupinách prakticky identická v úrovni střední úzkostnosti.

Tabulka 8 – Dotazníky deprese a úzkostnosti – GDS a BDI

	NK	Kontroly	Hodnota <i>p</i>
GDS (Geriatrická škála deprese) - průměr (SD)	4,8 (±3,7)	2,4 (±2,9)	0,00027
GDS – skóre – normální hodnota počet (procent)	27 (64,3 %)	39 (87,0 %)	-

GDS – skóre – mírná deprese počet (procent)	11 (26,2 %)	5 (10,9 %)	-
GDS – skóre – manifestní deprese počet (procent)	4 (9,5 %)	2 (4,3 %)	-
BDI (Beckova škála deprese)	5,4 (±5,2)	5,1 (±3,5)	n. s.
STAI X-2 (State – Trait Anxiety Inventory)	39,9 (±10,2)	39,89 (±7,8)	n. s.

Legenda: NK – narkolepsie s kataplexií, Kontroly – kontrolní subjekty, SD – standardní odchylka, n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$

Průměrný výsledek ACE v narkoleptické skupině byl těsně pod hranicí normy, ale nelišil se statisticky od průměru kontrol. V narkoleptické skupině mělo výsledek rovno nebo nižší než 88 bodů 42 % testovaných a ve skupině kontrolní 30,4% (hodnota ≤ 88 je pro všeobecnou populaci ve věku 70–75 let hranice rizika přítomnosti kognitivního deficitu s pravděpodobností 95 %). Rozděleno na jednotlivé okruhy testu, v narkoleptické skupině byl zaznamenán významně horší výsledek v okruhu pozornosti.

Tabulka 9 - Kognice – Addenbrookský kognitivní test

	NK průměr (SD)	Kontroly průměr (SD)	Hodnota <i>p</i>
Addenbrookský kognitivní test (ACE) CELKEM	87,9 (±8,2)	89,8 (±8,1)	n. s.
ACE – Pozornost	16,7 (±1,7)	17,4 (±0,8)	0,024
ACE – Paměť	20,3 (±5,2)	21,0 (±4,3)	n. s.
ACE – Slovní produkce	10,3 (±2,60)	10,9 (±2,4)	n. s.
ACE – Jazyk	25,5 (±0,94)	25,0 (±1,6)	n. s.

ACE – Zrakově prostorové schopnosti	15,3 (±1,44)	15,0 (±1,7)	n. s.
--	--------------	-------------	-------

Legenda: NK – pacienti s narkolepsií s kataplexií, Kontroly- kontrolní subjekty, SD – standardní odchylka, n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$

4.1.4 Kvalita života a socioekonomické parametry

Kvalita života související se zdravím a socioekonomické parametry, na které se prezentovaná studie taktéž zaměřuje, byly v obou hodnocených skupinách zjišťovány pomocí sebeposuzovací škály EQ-5D a pomocí strukturovaného pohovoru.

Dle vizuální analogové sebehodnotící stupnice EQ-5D se pacienti s narkolepsií s kataplexií hodnotili statisticky o mnoho níže než kontroly. Ve zbývajících položkách dotazníku byl významný rozdíl pouze v první otázce týkající se pohyblivosti. Pacienti s narkolepsií s kataplexií se hodnotili v průměru jako méně pohybliví. V otázkách dalších, tedy týkajících se sebeobsluhy, obvyklých činností, bolesti a úzkostnosti/depresivity není rozdíl statisticky významný. Hodnoty shrnuje Tabulka 10.

Tabulka 10 – Kvalita života – škála Euro Quality of Life (EQ-5D)

	NK	Kontroly	Hodnota p
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	
VAS EQ-5D	57,07 (±16,52)	74,50 (±16,62)	<0,00001
EQ-5D Celkem	7,30 (±1,54)	6,54 (±1,74)	n.s.
EQ-5D 1	1,69 (±0,47)	1,33 (±0,47)	0,00049
EQ-5D 2	1,21 (±0,42)	1,09 (±0,35)	n.s.
EQ-5D 3	1,42 (±0,50)	1,30 (±0,51)	n.s.
EQ-5D 4	1,71 (±0,46)	1,54 (±0,55)	n.s.
EQ-5D 5	1,31(±0,47)	1,28 (±0,50)	n.s.

Legenda: EQ-5D - Euro Quality of Life, VAS EQ-D - vizuální analogová škála z Euro Quality of Life, NK - narkolepsie s kataplexií, SD – směrodatná odchylka, n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$

Hodnocené socioekonomické parametry, které se týkají průběhu celého života, jsou shrnuty v Tabulce 11.

Všichni účastníci studie, pacienti i zdravé kontroly, byli v době jejího provedení již ve starobním důchodu. Někteří však ještě aktivně pracovali na částečný úvazek. Profesní aktivita v rámci starobního důchodu se ukázala významně nižší u skupiny narkolepsie s kataplexií. Profesní aktivita byla ve skupině pacientů nižší také v průběhu produktivních let. V invalidním důchodu bylo v minulosti během života 22 pacientů (53,7 %) a jen šest jedinců z kontrolní skupiny (13 %). Délka trvání invalidního důchodu byla v průměru u kontrolní skupiny poloviční. Konkrétní hodnoty zobrazuje Tabulka 11.

Tabulka 11 – Socioekonomické parametry

	NK průměr (SD)	Kontroly průměr (SD)	Hodnota p
Manželství (počet)	1,2 ($\pm 0,6$)	1,2 ($\pm 0,4$)	n. s.
Manželství (roky)	34,6 ($\pm 17,0$)	36,0 ($\pm 13,8$)	n. s.
Počet osob žijících v domácnosti	1,6 ($\pm 0,6$)	1,8 ($\pm 1,0$)	n. s.
Počet vlastních dětí	1,7 ($\pm 1,0$)	1,8 ($\pm 0,9$)	n. s.
Počet dětí, které vychovával/a	1,9 ($\pm 1,1$)	1,9 ($\pm 0,8$)	n. s.
Dokončení vzdělání (věk)	21,8 ($\pm 9,4$)	21,4 ($\pm 5,4$)	n. s.
Počet změn zaměstnání	2,7 ($\pm 2,5$)	2,4 ($\pm 1,8$)	n. s.
Trvání invalidního důchodu (roky)	13,1 (± 10)	6 ($\pm 6,4$)	n. s.
Trvání starobního důchodu (roky)	13,2 ($\pm 8,7$)	12,7 ($\pm 7,7$)	n. s.

Počet let profesionální aktivity po vstupu do starobního důchodu * (roky)	2,1 ($\pm 4,7$)	5,4 ($\pm 6,3$)	0, 0049
Míra profesionální aktivity ve starobním důchodu *, ** hod/den	2,6 ($\pm 3,0$)	6,6 ($\pm 3,3$)	n. s.
Celoživotně ekonomicky neaktivní (roky)	18,6 ($\pm 10,4$)	9,4 ($\pm 10,5$)	0, 000012

Legenda: NK – pacienti s narkolepsií s kataplexií, Kontroly – kontrolní subjekty, SD – standardní odchylka, n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$,

*Jenom ti, kteří v důchodu nějakou práci vykonávali

** v době, kdy byla vykonávána,

Aktuální frekvence setkávání se s rodinou, přáteli, věnování se nějakému koníčku nebo sportu jsou srovnatelné u obou testovaných skupin.

4.2 Polysomnografická studie případů a kontrol

Spánková makrostruktura a nejčastější spánkové poruchy byly hodnoceny v rámci druhé prezentované studie. Výsledky získané PSG vyšetřením byly srovnány mezi dvěma skupinami mužů. Základní informace o studijních souborech shrnuje Tabulka 12.

Tabulka 12 – Základní informace o subjektech ve studii.

	NK	Kontroly	Hodnota <i>p</i>
Počet	17	17	-
Věk, průměr (SD)	66,1 \pm 8,3	65,1 \pm 6,6 let	n.s.
BMI, průměr (SD)	31,8 \pm 5,3	28,0 \pm 3,7	0,02

Trvání onemocnění (roky), průměr (SD)	38,8 ±17,9	N. A.	-
--	------------	-------	---

Legenda: NK – pacienti s narkolepsií a kataplexií; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$; SD – směrodatná odchylka; N. A. not applicable

4.2.1 Spánková makrostruktura

Mezi oběma skupinami nebyl nalezen významný rozdíl latence usnutí, latence REM spánku, celkovém trvání spánku ani spánkové efektivity. SOREM byl zjištěn u čtyř pacientů, u kontrolních subjektů nebyl zjištěn ani v jednom případě. Sledované parametry spánkové makrostruktury udává Tabulka 13.

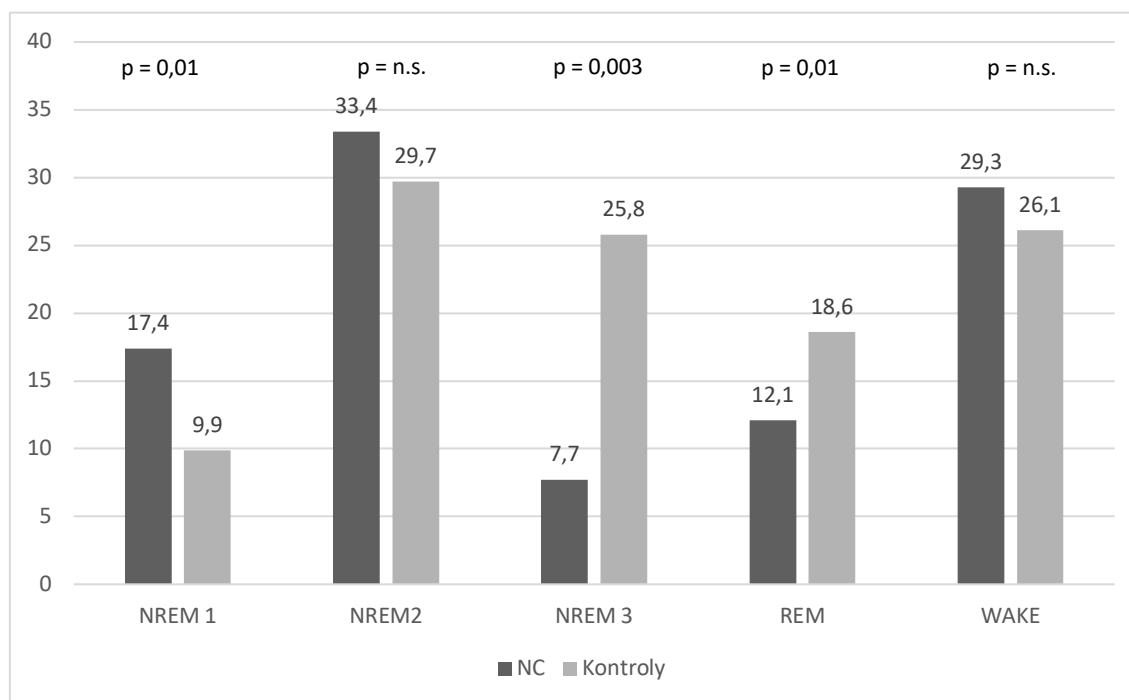
Tabulka 13 – Makrostrukturální spánkové parametry

	NK	Kontroly	Hodnota p
Délka monitorace (min)	480	480	n. s.
Celkové trvání spánku (min), průměr (± SD)	324 (±70)	343 (±80)	n. s.
Latence usnutí (min), průměr (± SD)	10, 8 (±20)	13, 4 (±11)	n. s.
Latence REM (min), průměr (± SD)	116, 0 (± 89)	83, 4 (±56)	n. s.
Počet záznamů se SOREM (%)	4 (24%)	0	0,04
WASO (min), průměr (± SD)	146 (±68)	123 (±74)	n. s.
Spánková efektivita (%), průměr (± SD)	67, 4 (±14)	71,5 (±17)	n. s.

Legenda: NK – pacienti s narkolepsií a kataplexií; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$; SD – směrodatná odchylka; min – minuty, % - procento, WASO – bdělost po usnutí, SOREM – sleep onset REM (přítomnost REM spánku do 15 minut po usnutí)

Procentuální zastoupení spánkových stádií ilustruje Graf 4. Obě skupiny mají podobnou proporci bdělosti a stadia NREM 2. U pacientů s narkolepsií s kataplexií je významně kratší stadium NREM 3 a REM a delší stadium NREM 1

Graf 4 – Zastoupení spánkových stádií a bdělosti během spánku



Legenda: vodorovná osa – spánková stadia NREM a REM, WAKE – bdělost; svislá osa – podíl času stráveného v daném spánkovém stadiu vzhledem k době po usnutí v procentech; NC (tmavá) – pacienti s narkolepsií s kataplexií; Kontrola (světlá) – kontrolní subjekty

4.2.2 Spánkové komorbidity zjištěné polysomnografií

V obou vyšetřovaných skupinách bylo nalezeno významné množství apnoí a hypopnoí. Obvykle používanou hranici OSA AHI > 5 přesáhlo 16 (94,1 %) pacientů a 14 (82,3 %) kontrolních subjektů ($p = 0,56$). Hranici pro středně těžkou spánkovou apnoí (AHI > 15) překročilo 10 pacientů a stejný počet kontrol (58,8 %). Průměrné AHI, ODI a T90 se významně nelišily (Tabulka 14).

Ve skupině narkolepsie s kataplexií byl zjištěn významně vyšší PLMI (Tabulka 14). PLMI > 5 mělo 13 (76%) subjektů s narkolepsií s kataplexií a devět (53%) kontrol ($p = 0,16$), a

PLMI > 15 mělo 11 (65 %) subjektů s narkolepsií s kataplexií a pět (29 %) kontrol ($p = 0,036$).

Tabulka 14 – Výsledky AHI, ODI, T90 a PLMI

	NK	Kontroly	Hodnota p
AHI průměr (\pm SD)	25,0 (\pm 26,0)	22,7 (\pm 18,4)	n. s.
ODI průměr (\pm SD)	24,0 (\pm 26,2)	21,2 (\pm 15,8)	n. s.
T90 průměr (\pm SD)	7,7 (\pm 10,7)	4,6 (\pm 7,1)	n. s.
PLMI průměr (\pm SD)	46,0 (\pm 31,3)	15,6 (\pm 22,3)	0, 02

Legenda: NK – pacienti s narkolepsií a kataplexií; Kontroly – kontrolní subjekty; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$; SD – směrodatná odchylka; AHI – apnoe hypopnoe index; ODI – oxygen desaturation index; T90 – doba strávená v saturaci <90% (hodnota uvedena v procentech); PLMI – periodic limb movement index.

REM spánek s poruchou atonie (RWA) byl zachycen u osmi (47 %) pacientů s narkolepsií s kataplexií a jedné kontroly (6 %), ($p=0,002$). Behaviorální pohyby nebyly v rámci studie zaznamenány.

Jiné abnormity ve spánku nebyly hodnoceny ani u kontrol ani u pacientů.

4.3 Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna během života

Třetí prezentovaná studie srovnává výskyt hypnagogických / hypnopompických halucinací a spánkové obrny mezi pacienty s narkolepsií s kataplexií různého věku a trvání onemocnění.

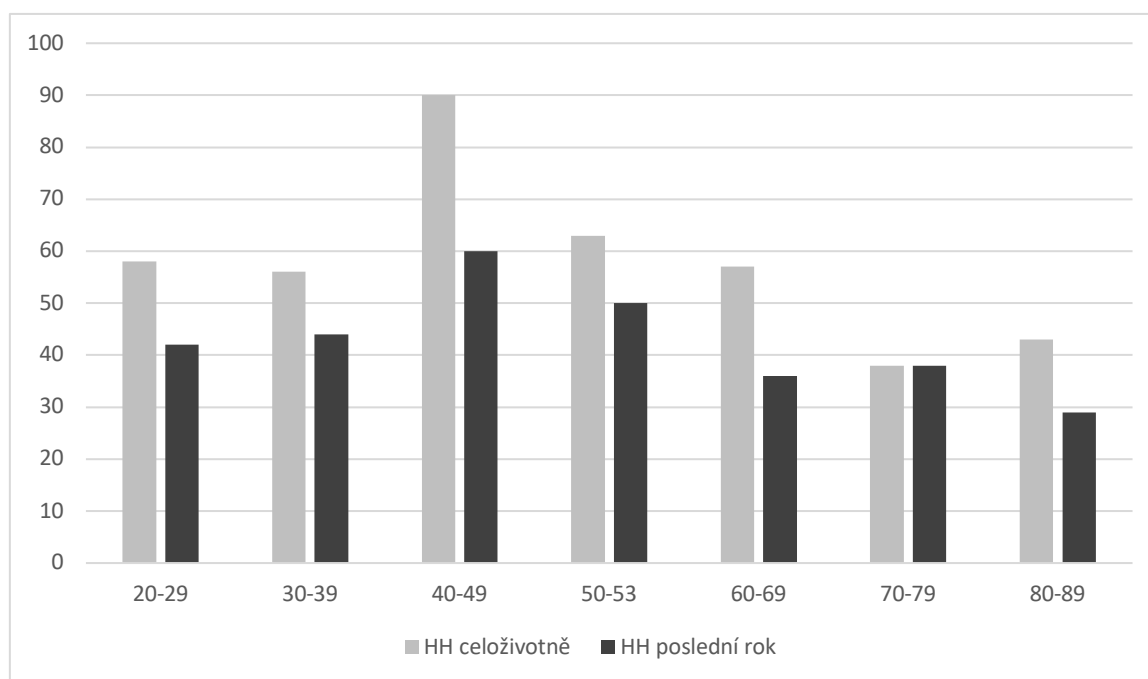
Z celkem 77 zkoumaných dospělých pacientů s diagnózou narkolepsie s kataplexií mělo celoživotní zkušenost s hypnagogickými/hypnopompickými halucinacemi 45 (58 %) pacientů a se spánkovou obrnou 37 (48 %) pacientů. Za poslední rok 33 jedinců zaznamenalo hypnagogické/hypnopompické halucinace a 27 jedinců spánkovou obrnu. Tedy přítomnost příznaku za poslední rok se snížila o 26,7 % pro hypnagogické/hypnopompické halucinace a 27,0 % pro spánkovou obrnu.

Počet pacientů v jednotlivých dekáдах věku shrnuje Tabulka číslo 15. Srovnání přítomnosti příznaků po jednotlivých sedmi dekáдах věku ukazují Grafy 5 a 6. Rozdíl u hypnagogických/hypnopompických halucinací v dekáдах 40-49 let je 30 % a 60-69 let je 21 %. Rozdíl u spánkové obrny v dekáдах 50-59 je 50 %, 30-39 je 22 %.

Tabulka 15 - Počet pacientů v jednotlivých kategoriích dle věku

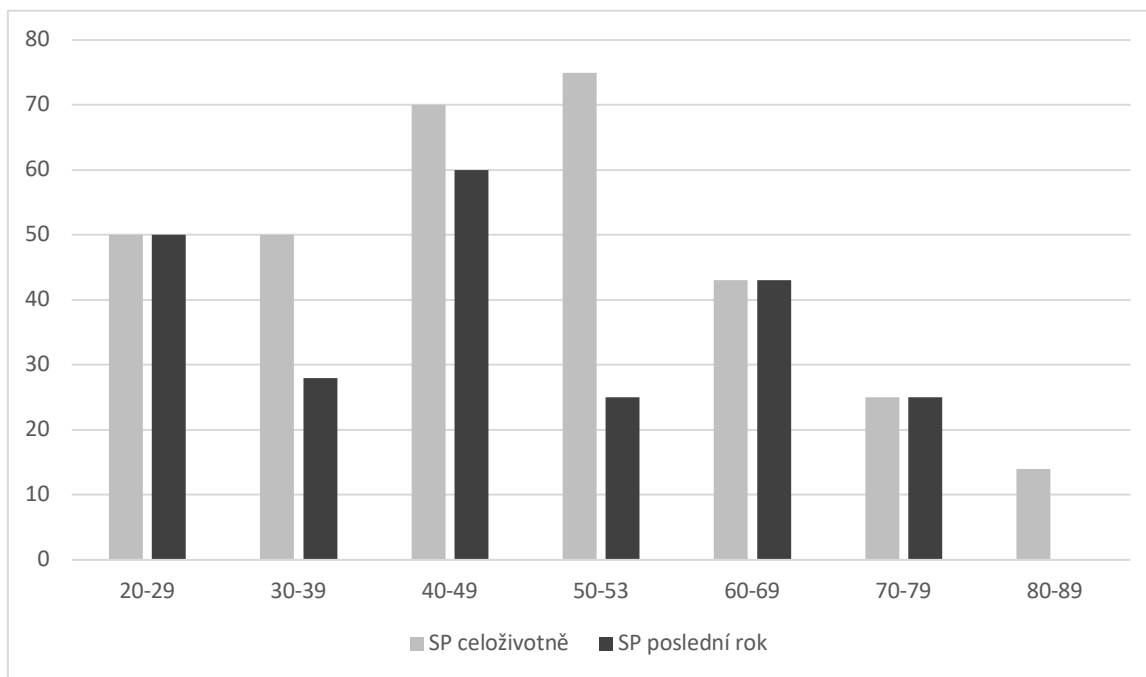
Věk	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Počet	12	18	10	8	14	8	7

Graf 5 – Hypnagogické/hypnopompické halucinace po jednotlivých dekádách věku pacientů



Legenda: Svislá osa: procentuální poměr výskytu daného příznaku; Horizontální osa: věkové kategorie po dekádách. HH – hypnagogické/hypnopompické halucinace.

Graf 6 – Spánková obrna po jednotlivých dekádách věku pacientů



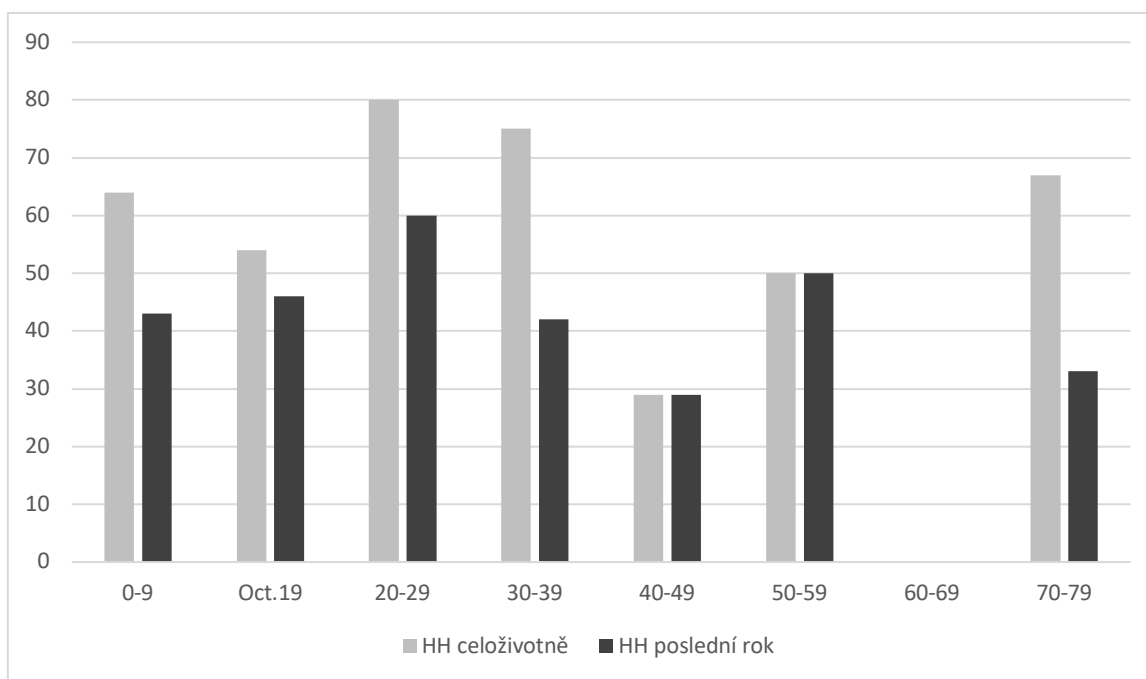
Legenda: Svislá osa: procentuální poměr výskytu daného příznaku; Horizontální osa: věkové kategorie po dekádách. SP – spánková obrna.

77 vyšetřených pacientů bylo dále rozděleno do osmi kategorií dle trvání onemocnění, opět po dekádách. Počet pacientů v jednotlivých kategoriích shrnuje Tabulka 16. Srovnání vymizení příznaků po jednotlivých osmi dekádách ukazují Grafy 7 a 8. Rozdíl u hypnagogických/hypnopompických halucinací v dekádách 30-39 let je 33 % a 70-79 let je 34 %. Rozdíl u spánkové obrny ve dekádách 20-29 je 30 % a 60-69 je 33 %.

Tabulka 16 - Počet pacientů v jednotlivých kategoriích dle trvání onemocnění.

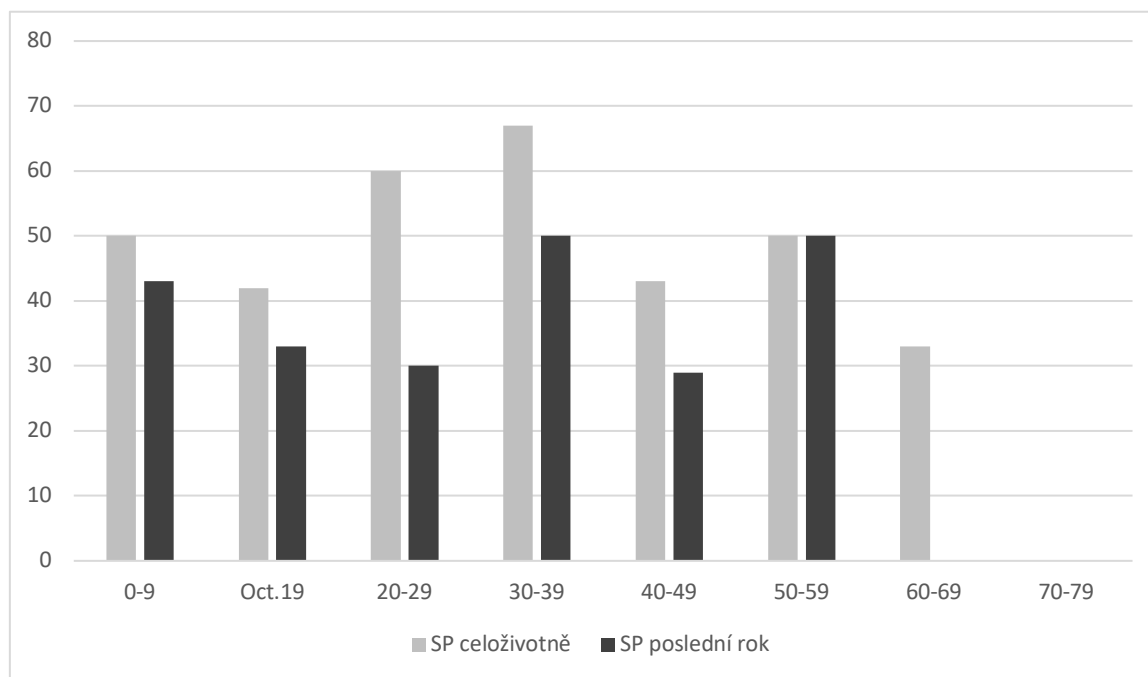
Trvání let	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Počet	14	24	10	12	7	4	3	3

Graf 7 - Hypnagogické/hypnopompické halucinace po jednotlivých dekádách trvání onemocnění



Legenda: Svislá osa: procentuální poměr výskytu daného příznaku; Horizontální osa: kategorie trvání onemocnění po dekádách. HH – hypnagogické/ hypnopompické halucinace.

Graf 8 - Spánková obrna po jednotlivých dekádách trvání onemocnění



Legenda: Svislá osa: procentuální poměr výskytu daného příznaku; Horizontální osa: kategorie trvání onemocnění po dekádách. SP – spánková obrna.

Z dotazovaných pacientů bylo 13 dlouhodobě bez medikace. Stimulancia užívalo 54 pacientů, antidepresiva 32 a oxybát sodný 9 pacientů. Subjektivně ovlivnění léčbou pocítilo 14 pacientů u spánkové obrny a jen 12 u hypnagogických halucinací. Pacienti, kteří byli léčeni antidepresivy, měli statisticky významně častější výskyt spánkové obrny v anamnéze, $p=0,032$. Jiná souvislost s léčbou se neukázala.

Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna se nejčastěji vyskytovaly během denního spánku (69 % pro HH a 55 % pro SP u nemocných s pozitivní anamnézou příznaku) a při večerním uléhání (45 % s HH a 48 % se SP), méně při probuzení během noci (27 % s HH a 28 % se SP), nebo ráno (36 % s HH a 17 % se SP). U 60 % pacientů s hypnagogickými/hypnopompickými halucinacemi byly halucinace vnímány jako děsivé. Nejčastějším druhem halucinací se ukázaly vjemy sluchové (32 %) a zrakové (29 %), dále vjemy dotykové (19 %) a nejméně bylo vjemů pohybových (9 %). V průměru ve dvou třetinách pacientů (66 %) s výskytem spánkové obrny byla spánková obrna spojována s úzkostným pocitem. Trvání jednotlivých spánkových obrn bylo udáváno rozličně, od

několika málo sekund po dvaceti minutovou spánkovou obrnu jednoho nemocného. Průměr trvání hypnagogických/hypnopompických halucinací byl 261,56 ($\pm 323,4$) s a spánkové obrny 239,36 ($\pm 342,0$) s.

4.4 Ojedinělé případy narkolepsie v souvislosti s věkem

4.4.1 Velmi pozdní začátek onemocnění

Zde prezentuji výjimečnou kazuistiku pacienta s narkolepsií s kataplexií, jehož onemocnění mělo netypicky velmi pozdní začátek. I přes klinicky typický obraz narkolepsie s kataplexií a průkazná pomocná vyšetření, byla vzhledem k pacientovu věku pečlivě vylučována sekundarita onemocnění byly provedeny i nestandardní vyšetření.

Náhle vzniklá denní spavost se u pacienta objevila v 69 letech. Po třech měsících se přidaly kataplexie. Pacient udával několik 5-10 minut dlouhých osvěžujících usnutí během dne při monotónních klidových aktivitách jako četba, používání tabletu a sledování televize. Během fyzické aktivity však neusínal. Kataplexie byly v mírnější podobě zaznamenány několikrát denně (i během vyšetření lékařem), závažnější kataplexie popisoval pacient například během rybaření při zdařilém úlovku, kdy i upadl na zem. Pacient byl již ve starobním důchodu, v minulosti se živil jako obkladač. V době vyšetření byl farmakologicky léčen pro arteriální hypertenzi, chronickou obstrukční bronchopulmonální nemoc, hypercholesterolémii a hyperurikémii, byl mnoholetým kuřákem cigaret. Pacient za poslední rok přibral 10 kg (údajně beze změny stravovacích návyků) a jeho BMI dosáhlo 35,2 kg/m².

Noční PSG odhalila poruchu chování v REM spánku i s behaviorálním doprovodem dle vidomonitorace (gestikulace, somnilokvie, komplexní pohyby končetinami) a středně těžkou obstrukční spánkovou apnoei (AHI 25,8). SOREM nebyl přítomen. Spánek byl fragmentovaný, spánková efektivita byla snížena na 73 %. V MSLT byl zachycen REM spánek ve třech testech, průměrná latence usnutí byla 2,1 minuty. Pacientovi byla zjištěna alela HLA DQB1*0602 a hypokretin v mozkomíšním moku měl neměřitelně nízkou hodnotu. Výsledky standardních odběrů z mozkomíšního moku a krevního séra byly v rámci normálního rozpětí. Antineurální protilátky IgLON5-IgG v mozkomíšním moku nebyly přítomny. MR mozku a krční páteře neprokázala žádné abnormality vzhledem k věku.

Pro zvládnutí kataplexií bylo nasazeno 50 mg klomipraminu ráno s dokonalým efektem. K zmírnění RBD bylo použito 0,25 mg klonazepamu, což subjektivně obtížilo

zlepšilo. Následně byla zahájena terapie OSA trvalým přetlakem v dýchacích cestách, která měla dobrou compliance, a odstranila spánkové apnoe a hypopnoe. Vliv trvalého přetlaku, který byl dobře nastaven a používán, na denní spavost však byl i při výborné kompenzaci dechových událostí ve spánku minimální. Po domluvě s pacientem, byla nadměrná denní spavost uspokojivě kompenzována plánovanými denními spánky. Pro pacienta, který byl již ve starobním důchodu a mohl si v úpravě denního režimu vyhovět, nebyla denní spavost (kromě ztráty řidičského oprávnění) subjektivně omezující.

4.4.2 Parkinsonova nemoc jako komorbidita narkolepsie s kataplexií

Druhou prezentovanou kazuistikou je případ narkolepsie s kataplexií komorbidní s Parkinsonovou chorobou, což je dle našich i literárních informací výjimečné.

Narkolepsie s kataplexií byla 86leté pacientce diagnostikována ve věku 55 let na neurologické klinice 1. LF UK a VFN. V minulosti, prvních 13 let po stanovení diagnózy, pacientka užívala k léčbě denní spavosti fenmetrazin a k léčbě kataplexie tricyklická antidepresiva. Po odchodu do důchodu symptomy narkolepsie s kataplexií přestaly být obtěžující a léčba narkolepsie byla postupně v 68 letech opuštěna. Pacientka nikdy nekouřila cigarety ani běžně nekonzumovala alkohol. Rodinná anamnéza byla stran spánkových a neurologických onemocnění negativní. V minulosti se nemocná léčila pro morbus Scheuermann, prodělala hysterektomii a cholecystektomii. Pacientka dále prodělala infarkt myokardu v 73 letech a trpěla lehkou dilatační kardiomyopatií a dušností (NYHA II), byla léčena pro mírnou hypotyreózu a chronickou bronchitidu. V 84 letech byl pacientce nalezen kolorektální karcinom, který byl spojen s progresivní ztrátou hmotnosti. Tumor nebyl vzhledem k věku a celkovému zdravotnímu stavu řešen operativně.

Ve věku 83 let se u této pacientky rozvinul hypokineticko-rigidní syndrom a v 86 letech jí byla ambulantním neurologem diagnostikována Parkinsonova choroba, projevující se rigiditou a hypokinezi horních končetin a nestabilitou chůze. Obtíže se zlepšily po nasazení 0,7 mg pramipexolu. Ve stejnou dobu však začala pacientku obtěžovat denní spavost a náhlé pády. Ty nebyly spojeny s emočním podnětem a ambulantním neurologem bylo předpokládáno, že souvisí s nestabilitou. Pacientka byla následně přijata na naše pracoviště k celkovému přešetření a nastavení léčby pro dekompenzaci stavu. Klinicky

vykazovala známky hypomimie, mírné hypofonie, lehce asymetrické bradykinese a rigidity horních i dolních končetin s levostrannou dominancí a nejistou chůzí s občasným freezingem. Třes nebyl přítomen. Na škále UPDRS-III bylo v motorické části dosaženo 28 bodů, v Mini-Mental State Exam 26 bodů, což odpovídá lehkému kognitivnímu deficitu. Mimo parkinsonské příznaky, lehkou kognitivní dysfunkci a lehce zpomalené psychomotorické tempo, měla pacientka ještě mírnou polyneuropatii a syndrom neklidných nohou.

Noční PSG byl registrován SOREM a velmi fragmentovaný spánek se spánkovou efektivitou 65 %. Dále byly registrovány periodické pohyby dolními končetinami ve spánku těžké intenzity (PLMI 122), těžká obstrukční spánková apnoe (AHI 43, ODI 38) a periody Cheyne-Stokesova dýchání. Záznam videomonitorace ukázal poruchu chování v REM spánku projevující se gestikulací, somnilokvií a mimikou v obličeji. V MSLT byl registrován REM spánek ve dvou testech a průměrná latence usnutí 0,2 minuty. REM spánek bez atonie s behaviorálními projevy RBD byl taktéž zaznamenán během MSLT. Byla zjištěna alela HLA DQB1*0602. Magnetická rezonance mozku ukázala kortikální a subkortikální atrofii střední tíže, hyperintenzní léze pravděpodobně vaskulárního původu na T2-váženém obraze periventrikulárně a v bílé hmotě. Dle CT byly přítomny kalcifikace v globus pallidum.

Pacientce byla změněna medikace Parkinsonovy nemoci z pramipexolu na levodopa/carbidopa 250/50 mg $\frac{3}{4}$ tablety třikrát denně (tj. 562,5 mg levodopy) z důvodu zvýšení denní spavosti po nasazení pramipexolu. Po domluvě s nemocnou a její rodinou nebyla zahájena terapie spánkové apnoe. Při kontrole po dvoutýdenní léčbě se subjektivně denní spavost zlepšila (i dle ESS z původních 14 na 11). Subjektivně se zlepšila i stabilita chůze a došlo k redukci pádů. Skóre UPDRS-III se snížilo o jeden bod. Neurologický stav nemocné se následující dva roky nezměnil.

5. Diskuse

5.1 Klinická studie případů a kontrol

5.1.1 Symptomy narkolepsie a jejich vývoj

Soubor našich pacientů se v okolnostech a věku vzniku onemocnění a latenci stanovení diagnózy shodoval s velkými studovanými soubory nemocných (Dauvilliers Y. et al., 2001; Mayer G. et al., 2002; Luca G. et al., 2013). Pozorovali jsme aktuálně významně zvýšenou nadměrnou denní spavost měřenou pomocí ESS ve srovnání s kontrolní skupinou. Většina pacientů (s výjimkou dvou) překročila arbitrární hranici pro zvýšenou denní spavost, zatímco tuto hranici přesáhl pouze jeden kontrolní subjekt. Tento náleznaznačuje, že nadměrná denní spavost se u pacientů udržuje až do pozdního věku. Na základě našich výsledků i v souvislosti s dalšími studiemi nelze však jednoznačně předvídat vývoj nadměrné denní spavosti v průběhu stárnutí s narkolepsií. Subjektivně hodnotilo 53 % našich pacientů denní spavost jako dlouhodobě stacionární, 24 % pacientů uvedlo zmírnění a 24 % zhoršení, aniž by tato změna souvisela s užívanou medikací (kterou měla téměř polovina pacientů). Neprokázali jsme žádnou souvislost s dalšími parametry. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími zjištěními, které porovnávaly pacienty různého věku. Ty naznačovaly, že intenzita nadměrné denní spavosti (měřené subjektivně) se v průběhu stárnutí významně nemění (Furuta H. et al., 2001; Nevšimalová S. et al., 2013). Nicméně, obě studie zahrnovaly i případy narkolepsie bez kataplexie.

Recentní zhodnocení u neléčených pacientů s narkolepsií s kataplexií v italské kohortě ukázalo jasný vzestup závažnosti denní spavosti podle ESS se stárnutím. Jednalo se o porovnání skupin pacientů rozdělených dle věku (po zhruba 20 pacientech). Objektivní měření pomocí MSLT však v této práci zhoršení tendence usínat neprokázalo (Lividini A. et al., 2021). Starší měření denní spavosti pomocí MSLT dokonce ukázalo, že latence usnutí se zvyšuje s věkem, což naznačuje zlepšení denní spavosti u pacientů s narkolepsií s kataplexií (Dauvilliers Y. et al., 2004). Je třeba dodat, že subjektivní vnímání denní spavosti hodnocené našimi daty nemusí korelovat s objektivním stavem. Rozdíly v tomto vnímání se navíc mohou lišit v závislosti na věku, jak naznačují výsledky populační studie

HypnoLaus (Luca G et. al., 2015). Bylo zjištěno, že starší lidé méně často uvádějí problémy s denní spavostí ve srovnání s mladšími jedinci, i když objektivní polysomnografické měření prokázalo nižší efektivitu jejich nočního spánku (Luca G et. al., 2015). Ve výše zmiňované italské studii naopak narkoleptičtí pacienti s věkem hodnotili svůj spánek hůře, než vycházelo dle MSLT (Lividini A. et al., 2021). Jednalo se o neléčené, a tedy pravděpodobně zčásti nové pacienty, kteří se zatím nemuseli na obtíže spojené s onemocněním adaptovat. Navíc jejich počet byl poměrně malý.

Předpokládané zlepšení, případně stabilní stav, závažnosti i frekvence kataplexií byly i vzhledem k medikaci zaznamenány v našich výsledcích častěji. Nicméně výsledky ukázaly i neojedinělé zhoršení kataplexií, a to i při dlouhodobé farmakoterapii. Studie popsané v úvodu této disertace nastiňují pokles intenzity i frekvence kataplexie s postupujícím věkem (Furuta H. et al., 2001; Šonka K., 1994; Dauvilliers Y. et al., 2004). Práce Furuty a kolegů a Dauvilliera a kolegů srovnávaly nemocné různých věkových kategorií, Šonka a jeho kolegové použili subjektivní retrospektivní hodnocení, jako v případě této studie. V naší kohortě seniorů s narkolepsií s kataplexií byl trend poklesu v pokročilém věku nalezen u 17 (40 %) pacientů. Polovina našich pacientů dlouhodobě užívala medikaci potlačující kataplexie. Z 21 pacientů užívajících antidepressiva proti kataplexii sedm uvedlo stacionární stav a 10 zlepšení ve stáří. Z těchto deseti pacientů pět (12 %) nemělo kataplexie dlouhodobě (tj. praktické vymizení). Podobný výsledek byl zaznamenán i ve studii z Montpellier před mnoha lety, kde kataplexie přestala být přítomna déle než 5 let u dvou z 20 pacientů (Šonka K., 1994). V našem souboru byli nalezeni dva pacienti, u kterých se kataplexie po více jak desetileté pauze vrátily ve věku přibližně 80 let. Tento jev doposud v literatuře nebyl popsán. Možným důvodem je, že minulé studie nezahrnovaly pacienty ve stejně pokročilém věku jako naše práce. Se stárnutím populace je možné, že se budeme v budoucnu setkávat s akcentací onemocnění častěji.

Hypnagogické halucinace a spánková obrna se vytratily u zhruba třetiny pacientů, nebo se alespoň zlepšily u mírně nadpoloviční většiny. K poklesu intenzity těchto symptomů v některých případech (zjištěno retrospektivním subjektivním hodnocením) tedy došlo. Často se však jednalo o pacienty s dlouholetou medikací, která tyto symptomy potlačuje. Naopak u části pacientů (16 % a 21 %) se po šedesátém roce věku hypnagogické

halucinace a spánková obrna zhoršily. Snížení spánkové obrny nikoli však hypnagogických halucinací s věkem bylo jednou publikovanou prací na větším souboru již popsáno (Dauvilliers Y. et al., 2004).

Kvalita nočního spánku pacientů s narkolepsií, která je proti zdravým jedincům zhoršená od počátku onemocnění, se s věkem dále dle literatury snižuje. Děje se tak nezávisle na vývoji ostatních symptomů této choroby a lze to dokladovat i polysomnografickým vyšetřením (Nevšimalová S. et al., 2013, Young D. et al., 1986; Lamphere J. et al., 1989). Naši pacienti si subjektivně stěžovali na poruchy kontinuity nočního spánku v 83 % případů. Maximum zhoršení kontinuity spánku po šedesátém roce věku uvedlo 36 % pacientů. Spánek pacientů s narkolepsií je fragmentován per se, ale může být rušen ještě některými často přidruženými poruchami spánku (Bassetti C. et al., 2019). Nejčastěji zmiňovaným rušivým faktorem u našich pacientů byly děsivé nebo živé sny, avšak v pokročilejším věku se přidaly u šesti pacientů „rušivé pohyby“ během noci. Jednalo se o RBD nebo PLMS/RLS; obě tyto poruchy se u narkoleptických pacientů vyskytují častěji než v populaci (Bassetti C. et al., 2019). Skutečnost, že se tyto projevy objevily až v pozdějším věku, by mohlo naznačovat určitou akcentaci onemocnění. Na zhoršenou kvalitu nočního spánku v pozdějším věku si stěžovalo také 24 % kontrolních subjektů, ti však nejmenovali žádný z možných uvedených rušivých faktorů, pouze vnímali, že spánek je více přerušovaný než dříve. To ostatně v běžné populaci předpokládáme (Ohayon M. M. et al., 2004).

Porovnáním celkového retrospektivního subjektivního hodnocení trvání spánku během 24 hodin u pacientů a kontrolní skupiny v desetiletých věkových kategoriích bylo zjištěno, že trvání spánku ve středním věku se výrazně neliší. To je v souladu s meta-analýzou sledující noční spánek narkoleptiků v porovnání s kontrolami objektivně. Tato meta-analýza zahrnuje 53 prací, které srovnávají polysomnografické parametry zhruba 1000 pacientů s narkolepsií s kontrolními subjekty (Zhang Y. et al., 2021). Naše výsledky ukazují prodloužení spánku u pacientů ve věkovém období mezi 60-70 lety. Toto nikde v literatuře popsáno nebylo. Věrohodnost našeho výsledku lze podpořit zjištěním, že v běžné populaci starší jedinci odhadují trvání svého spánku lépe, než jedinci v produktivním věku (Luca G. et al., 2015). Prodloužení spánku pacientů s narkolepsií

s kataplexií ve věku 60-70 let se ukazuje nejen vůči kontrolám, ale i vůči populačním vzorkům téhož věku. Průměrná délka spánku v období kolem 60-70 let zůstává v běžné populaci zhruba neměnná (Ohayon M. M. et al, 2004). Náš výsledek by se dal vysvětlit rozdílným pracovním nasazením srovnávaných skupin v tomto věkovém období. Kontrolní subjekty udávaly výrazně vyšší a déle trvající profesní aktivitu oproti pacientům s narkolepsií. Pacienti naopak v období běžném pro útlum profesní aktivity mohli využít získané volno k prodloužení doby spánku/denních spánků.

5.1.2 Komorbidity a zdraví

U našich pacientů se vyskytuje významně více diabetu 2. typu a arteriální hypertenze ve srovnání s kontrolními subjekty. V ostatních kategoriích onemocnění, kromě psychiatrických, nebyl rozdíl významný. Zjistili jsme dále výrazně vyšší BMI, nižší fyzickou zdatnost a častější kuřáctví u našich pacientů ve srovnání s kontrolami. V neposlední řadě byl u pacientů s narkolepsií s kataplexií zjištěn nemalý výskyt spánkových onemocnění (OSA, PLMS). Všechny tyto faktory mohou přispívat ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku.

Podle epidemiologické studie v České republice nazvané „post-Monica“ z let 2006-2009 (Cífková R. et al., 2011), která sledovala rizikové kardiovaskulární faktory včetně hypertenze v populaci do věku 64, byl průměrný výskyt diabetu druhého typu ve věku 55 – 64 let 17,6 % u mužů a 9,2 % u žen. Četnost diabetu druhého typu narůstala s věkem. (Cífková R. et al., 2011) V naší kohortě byl diabetes druhého typu zjištěn u více než dvojnásobné proporce pacientů, tedy u 36 % (a pouze u 15 % kontrol). Zvýšený výskyt endokrinních, nutričních a metabolických onemocnění tři roky před a tři roky po stanovení diagnózy narkolepsie (s kataplexií i bez kataplexie) byl zjištěn také ve studii analyzující informace z dánského národního registru pacientů (339 pacientů nad 60 let) v porovnání s běžnou populací (Jennum P. et al., 2017). Naopak ve Stanfordské studii s 320 pacienty s narkolepsií obou typů (průměrný věk 40,3 ±14,7) srovnávanými s kontrolami se vyšší zastoupení diabetu 2. typu u pacientů s narkolepsií s kataplexií nepotvrdilo (Ohayon M. M. et al., 2013). Jednalo se však o v průměru mladší nemocné než v naší kohortě. Také je pravděpodobné, že k diagnostikování vzácné choroby, jakou narkolepsie je, vede

důkladnější proces vyšetřování pacienta, což může vést k odhalení dalších onemocnění, která by jinak diagnostikována nebyla. Informace o komorbiditách spojených skupin narkolepsie s kataplexií a narkolepsie bez kataplexie má omezenou hodnotu, protože tyto nemoci nemají stejnou etiopatogenezi. U narkolepsie bez kataplexie chybí deficit hypokretinu, který hraje roli v regulaci příjmu potravy a metabolismu (Nixon J. et al., 2015). U narkolepsie bez kataplexie také není popisována obezita na rozdíl od narkolepsie s kataplexií (Šonka K., et al. 2010).

Naši pacienti měli oproti kontrolním subjektům významně častěji arteriální hypertenzi (79 % vs 57 %). V české populaci dle „post-MONICA“ mělo v kategorii 55-64 let hypertenzi 72 % u mužů a 65 % žen. U našich pacientů (mírná převaha žen – 57 %) s průměrným věkem 72 let byla hypertenze tedy (bez statistického porovnání) častější, naopak u kontrolních subjektů byla relativně nízká. Podle dostupných zdrojů nebyl dosud popsán zvýšený výskyt hypertenze u pacientů s narkolepsií s kataplexií (nezávisle na věku) ve srovnání s běžnou populací, ačkoli u nich byla zjištěna ztráta nočního poklesu krevního tlaku (Dauvilliers Y. et al., 2012). Ztráta poklesu nočního krevního tlaku je jedním ze silných prediktivních faktorů rozvoje hypertenze a kardiovaskulárního onemocnění (Ohkubo T. et al., 2002) Grimaldi s kolektivem (Grimaldi D. et al., 2012) zjistili zvýšení nočního systolického krevního tlaku během REM spánku u narkolepsie s kataplexií (věk pacientů 38 ± 12 let). Vznik hypertenze u narkolepsie s kataplexií podporuje navíc dlouhodobá léčba psychostimulancii (Leonard B. E. et al., 2004; Solanto M. V., 1998; Bosco A. et al., 2018). Obzvláště dříve užívané a dnes již nedoporučované nebo dokonce zakázané preparáty (zejm. efedrin a fenmetrazin), kterým byla většina našich starších nemocných exponována, mají negativní dopad na autonomní a kardiovaskulární systémy (Mladěnka P. et al., 2018). Časté PLMS a OSA vedou u běžné populace k většímu riziku zvýšeného krevního tlaku (Penestri M. H., 2007; Peppard P. E. et al., 2000). Všechny tyto faktory podporují pravděpodobný vznik hypertenze u narkolepsie s kataplexií, což naše výsledky ukázaly. Z našich výsledků ovšem nevyplývá žádný rozdíl v četnosti výskytu infarktu myokardu. Zde je třeba brát v úvahu možný zkreslený výsledek způsobený tím, že pacienti, kteří zemřeli nebo byli ve špatné fyzické kondici, již nebyli k dispozici pro další sledování, jakkoliv bylo naší snahou přizvat do studie i tyto nemocné.

Průměrný BMI publikovaných skupin nemocných s narkolepsií s kataplexií byl vyšší než u běžné populace i než u narkolepsie bez kataplexie (Dahmen N. et al., 2001; Šonka K. et al., 2010). Námi retrospektivně zjišťovaný BMI byl vyšší u narkoleptické skupiny než u kontrol včetně věku nad 60 let, s výjimkou věku 40-49 let a věku nad sedmdesát let. Pacienti si od mládí dlouhodobě udržovali podobný rozdíl BMI oproti zdravým kontrolám (jak je patrné z grafu 4). To potvrzuje zjištění jiných autorů, že k nárůstu hmotnosti dochází v období vzniku onemocnění a dále se hmotnost vyvíjí podobným tempem jako u běžné populace (Wang Z. et al., 2016). Hypokretinové receptory jsou exprimovány nejen v mozku, ale byly nalezeny i v periferních tkáních, zejména gastrointestinálního traktu, pankreatu a nadledvin (Heionen M. V. et al., 2008) a vliv hypokretinu na regulaci glukozového metabolismu i metabolismu tuků, příjmu potravy a autonomního nervového systému byl mnohými autory popisován (Chabas D. et al. 2007; Tsujino N. et al. 2013; Tsuneki H. et al., 2011; Kuwaki T. et al., 2011). Zvýšený BMI zvyšuje riziko metabolického syndromu, diabetu 2. typu a potažmo tedy kardiovaskulární riziko. Na druhou stranu, nejstarší nemocní s narkolepsií s kataplexií věku nad 80 let si v průměru udrželi BMI spojený v epidemiologických studiích s lepším přežitím pro tuto věkovou kategorii (optimum pro přežití BMI 26-29), zatímco kontrolní subjekty se dostávají již k BMI pod 23, což je rizikové z hlediska malnutrice (Kalvach Z. et al, 2004). Tento výsledek je však významně limitován malým počtem subjektů v nejstarší věkové kategorii.

Pacienti studovaného souboru trpěli významně horší fyzickou zdatností ve srovnání se zdravými kontrolami. U 39 % nemocných s narkolepsií s kataplexií bylo možné nízkou fyzickou zdatnost považovat za klinicky významnou s rizikem vzniku rozvoje nesoběstačnosti v blízké budoucnosti (Singh D. K. et al., 2015). Zda nižší fyzická zdatnost starších narkoleptických pacientů souvisí pouze s nižší celkovou fyzickou aktivitou během života nelze z naší studie usuzovat. U pacientů s narkolepsií s kataplexií byla nižší fyzická aktivita opakovaně popisována (Matoulek M. et al, 2017; Broughton R. et al., 1983; Daniels E. et al, 2001; Teixeira V. G. et al., 2004) a to i při léčbě stimulancii (Bruck D. et al., 2005). Nižší fyzickou aktivitu lze pravděpodobně připisovat denní spavosti, kataplexiím, vyšší míře obezity (Mochizuki T. et al., 2004; Matoulek M. et al, 2017; Teixeira V. G. et al. 2004). Menší fyzická aktivita souvisí také s častějšími poruchami nálady a spíše menšímu

sociálnímu kontaktu. Souvislost nižší fyzické aktivity a těchto parametrů naše práce nesledovala, ale není důvod se domnívat, že ve starším věku neplatí. Náš výsledek je tedy upozorněním, že bychom měli zdůrazňovat nutnost pravidelné fyzické aktivity u nemocných s narkolepsií s kataplexií ve všech věkových kategoriích.

Významný rozdíl mezi zkoumanými skupinami jsme našli v míře kouření cigaret. Dle obou zjišťovaných údajů, tj. množství vykouřených cigaret za den a počet let kuřáctví, jsou pacienti s narkolepsií a kataplexií častějšími kuřáky, než je průměr v populaci. Celoživotní prevalence kuřáctví v České republice dosahovalo v době studie hodnoty 41,3 % (Sovinová H. et al., 2015), což je poloviční hodnota oproti naší narkoleptické skupině. Náš výsledek vyššího výskytu kuřáctví u narkolepsie je ve shodě s francouzskou multicentrickou studií (Barateau L. et al., 2016) a zdá se tedy, že není ovlivněn kulturními nebo etnickými rozdíly v přístupu ke kouření. Zjištění lze vysvětlit stimulačním efektem nikotinu, prokázaným i u narkoleptických pacientů (Krahn L. E. et al., 2009; Thanh G. N. et al., 2009; Ebben M. R. et al., 2012). Souvislost závislosti na nikotinu a narkolepsií s kataplexií by mohla být vysvětlena sníženou hypokretinovou transmisí, protože u narkolepsie bez kataplexie a idiopatické hypersomnie, tedy u nemocí s podobnou spavostí, vyšší podíl kuřáků nalezen nebyl (Peřinová P. et al., 2017). Nicméně role hypokretinu při vzniku závislosti je však stále dle dostupné literatury nejasná. Studie uvádějí vyšší míru impulzivity a vyhledávání smyslové zkušenosti u narkolepsie s kataplexií, což může vysvětlovat vyšší tendenci kouřit (Dimitrova A. et al., 2011). V protikladu stojí výsledky pokusů na zvířatech, které naznačují, že stav nedostatku hypokretinu představuje spíše protektivní faktor vzniku závislosti (Goltz von der, C. et al 2010, Kenny P. J. et al., 2011, Plaza-Zabala A. et al., 2013) a také klinické zkušenosti, které říkají, že u narkolepsie s kataplexií nevzniká závislost na stimulantech (Boutrel B. et al., 2013, Bayard S. et al., 2013). Nikotinismus by tedy u pacientů s narkolepsií s kataplexií nemusel být častý pro vyšší tendenci ke vzniku závislosti, ale pro stimulační efekt nikotinu.

Věk menopauzy u našich pacientek ve studii nebyl odlišný od kontrolních žen. Doba menopauzy nebyla tedy pravděpodobně ovlivněna hypokretinovým deficitem, jako to bylo popsáno u vzniku puberty (Poli F. et al., 2013). Srovnatelný počet narozených i vychovaných dětí a počet indukovaných potratů u žen s narkolepsií s kataplexií proti

kontrolám ukazuje stejnou gestační schopnost žen s narkolepsií a kataplexií. Naše výsledky ukazují, že ženy s narkolepsií s kataplexií, přes potíže s komplikacemi v péči o novorozence a kojence zjištěné ve studii Maurovich Horvat, byly schopny a ochotny vychovat stejné množství dětí (Maurovich Horvat E. et al., 2013).

Diskuse ke spánkovým komorbiditám je kromě RLS rozvedena až v části polysomnografického vyšetření, kde je jiný vyšetřovaný soubor srovnáván s kontrolními subjekty. Pacienti toho základního souboru mohou být srovnáni pouze s populačními normami, neboť jejich kontrolám nebylo polysomnografické vyšetření provedeno. Lze shrnout, že naši pacienti mají oproti jedincům srovnatelného věku vyšší výskyt OSA, RBD, PLMS i RLS (Punjabi N. M., 2008; Haba-Rubio J. et al., 2018; American Academy of Sleep Medicine, 2014; Hornyak M. & Trenkwalder C., 2004), i když rozdíl oproti běžné populaci není tak výrazný, jako ve studiích u mladších jedinců.

RLS byl zjištěn u 21,4 % pacientů první studie souboru 42 pacientů s narkolepsií s kataplexií. V běžné populaci je prevalence RLS udávána zhruba 2–3 %, s tím, že s věkem prevalence ale i intenzita obtíží narůstá, dle některých studií až ke 20 % (Hornyak M. & Trenkwalder C., 2004). U narkolepsie s kataplexií byl výskyt RLS popsán u 15 % nemocných oproti 3 % u kontrol ve studii zahrnující 185 pacientů a 235 věkově spárovaných kontrol (Plazzi G. et al., 2010). Tato práce zmiňuje mírně více RLS u starších nemocných. Zdá se tedy, že četnost RLS u narkolepsie s kataplexií již ve stáří nenarůstá takovou měrou jako ve zdravé populaci, což je v souladu s naším zjištěním.

Lze shrnout, že častá nadváha a obezita u pacientů s narkolepsií kataplexií, která je opakovaně popisována a vzniká již v časně fázi onemocnění, ohrožuje nemocné s touto chorobou po celý život. Zvýšený BMI má pravděpodobně souvislost s narušením hypokretinové transmise, která má vliv kromě regulace spánku a bdění i na metabolismus a je tedy v konečném důsledku pravděpodobné, že může vést ke zvýšenému příjmu potravy a nižší fyzické aktivitě. S věkem tím pádem může narůstat u pacientů s narkolepsií s kataplexií kardiovaskulární riziko. Kardiovaskulární riziko je navíc zvýšeno dalšími rizikovými faktory - vyšším výskytem spánkových komorbidit, zejména OSA, u které zvýšené kardiovaskulární riziko bylo již dokázáno (Shahar E. et al., 2001), mnohaletou léčbou stimulancii a v neposlední řadě naší studií potvrzenou vyšší mírou kuřáctví. Tyto

faktory pak logicky vedou v pozdějším věku k rozvoji arteriální hypertenze a diabetu druhého typu, jak potvrdily naše výsledky.

5.1.3 Duševní zdraví a kognice

V obecné populaci s „podzimem života“ míra deprese vzrůstá, logicky se tak děje kvůli nárůstu jiných zdravotních obtíží, nepříznivých rodinných a pracovních podmínek a biologickým změnám v mozku doprovázejícím běžné stáří (Alexopoulos G. et al., 2005). Obtíže spojené se stárnutím a stářím se nevyhýbají ani pacientům s onemocněním narkolepsií, takže nárůst deprese, která bývá častá i v mladší věkové kategorii, lze předpokládat. Naše výsledky však tento předpoklad naplňují pouze částečně. V našich souborech totiž referovaly kontrolní subjekty léčenou depresi významně častěji, než nemocní s narkolepsií. Na druhou stranu však pacienti s narkolepsií na škále GDS skórovali významně více depresivních příznaků v době vyšetření než kontroly. Naše zjištění, že jen 4,8 % pacientů s narkolepsií s kataplexií bylo za život léčeno pro depresi, se dost zásadně liší od jiných studií s narkolepsií s kataplexií i bez kataplexie, kde 15-30 % narkoleptiků je postiženo depresivní poruchou během života (Ruoff C. M. et al., 2017; Ohayon M. M. et al., 2013; Fortuyn H. A. et al., 2011). Můžeme pouze spekulovat nad příčinami tohoto rozdílu. Snad celkově celoživotně laděná subdepresivní nálada u narkoleptiků v kombinaci s použitím antidepresiv pro kompenzaci kataplexií vedla v konečném důsledku k méně častým atakám plně rozvinuté depresivní poruchy než u kontrol. Denní spavost a kataplexie, jakožto závažnější příznaky, mohou symptomy deprese poněkud zakrývat, a tedy nemusí vést k explicitní diagnostice a léčbě deprese. (Ruoff C. M. et al., 2017).

Ke zjištění míry deprese byly v rozsáhlejších studiích, zahrnujících dominantně pacienty s narkolepsií s kataplexií mladšího a středního věku, nejčastěji použity sebehodnotící dotazníky, nejhojněji BDI. Výsledky těchto prací ukazují zvýšenou míru deprese u pacientů s narkolepsií s kataplexií (Dauvilliers Y. et al., 2009; Daniels E. et al., 2001; Vandeputte M. et al., 2003). My jsme pro naši práci zvolili jednak často používanou škálu BDI, jednak GDS určenou pro hodnocení míry deprese u seniorů, s odlišnými výsledky. Naši pacienti na GDS skórovali v pásmu mírné deprese ve 26 % a 10 % pacientů dokonce v pásmu manifestní deprese oproti 11 % a 4 % u kontrolní skupiny. V populaci je

ve věku 55-85 let v pásmu mírné deprese kolem 12-15 % respondentů a manifestní deprese 2 % respondentů dle výsledků nizozemské meta-analýzy, která však využívá různých instrumentů (Beekman A.T. et al., 1995) a 19 % a 4 % dle amerických dat u respondentů starších 60 let dle GDS (Blazer D. et al., 1987). Ze srovnání našich výsledků s těmito populačními hodnotami i s našimi kontrolami je zřejmé, že příznaky deprese doprovází onemocnění narkolepsií i během stáří. Oproti výsledkům GDS, skórovali subjekty obou našich zkoumaných skupin na BDI srovnatelně. To by se dalo vysvětlit větší vhodností GDS u seniorů, neboť tato škála je přizpůsobena jiným projevům deprese ve stáří (Sheikh J. I & Yesavage J. A. 1986; Topinková E. & Neuwirth J., 1995). BDI nebylo ani dle jiné studie u strašších pacientů s narkolepsií s kataplexií vyšší proti kontrolám (Shneerson J. et al, 2010), a to i přes to, že některé položky BDI patří zároveň k symptomům narkolepsie (únava, zhoršený noční spánek, zhoršená schopnost koncentrace, přírůstek hmotnosti). Nicméně lze najít i práce s mladšími pacienty, kde byla kritéria upravena a prvky vztahující se k narkolepsii s kataplexií vyřazeny, a přesto byla zjištěna pouze zvýšená prevalence některých symptomů, ale nebyla potvrzena vyšší míra deprese (Fortuyn D. et al. 2010; Vourdas A. et al., 2002).

Naše výsledky neukazují větší míru úzkostnosti u pacientů s narkolepsií s kataplexií oproti kontrolám dle dotazníku STAI X-2 a na úzkostnou poruchu v anamnéze si nemocní nestěžovali. Nicméně hodnoty škály jsou pro obě skupiny v pásmu střední úzkosti dle normativních hodnot všeobecné populace (Spielberger C. D. et al, 1970). Zvýšená úzkost obecně u narkoleptiků nebyla popisována, a tedy výzkum úzkosti u narkolepsie byl zdaleka méně rozsáhlý než výzkum zaměřený na náladu. U pacientů s narkolepsií ve srovnání s kontrolním souborem bylo popsáno pouze zvýšené množství specifických úzkostných stavů: konkrétně sociální fobie, kterou trpělo téměř 20 % pacientů s narkolepsií, ať již s kataplexií či bez ní (Ohayon M. M. et al., 2013) a úzkostné stavy spojené s hypnagogickými halucinacemi a spánkovou obrnou (Fortuyn D. et al., 2010). Naše práce se na tyto konkrétní projevy taktéž v jiné své části zaměřovala. Z námi zjištěného srovnatelného množství sociálního kontaktu obou zkoumaných skupin, lze spekulovat, že případnou sociální fobii přítomnou v mladším věku je pravděpodobně možné překonat, adaptovat se, či se s ní vyrovnávat během života, takže už v pokročilém věku nepředstavuje takový problém jako v počátečním období onemocnění.

Poruchy spánku ve smyslu nižší spánkové efektivity, zmnožení bdělosti po usnutí, zkrácení či prodloužení délky spánku, denní spavost, spánková apnoe atd., které jsou mimo jiné typické pro narkolepsii, jsou v senu u zdravých jedinců asociovány s kognitivním poklesem (Dauvilliers Y., 2021). Propojení a mechanismus vzniku těchto obtíží nejsou dosud dobře objasněny. Mohou však být v obecné populaci na molekulární úrovni spojeny s hypokretinovou transmisí i kumulací amyloidu beta a tau, jak popisuje v souborné práci na toto téma Dauvilliers (Dauvilliers Y., 2021). U nemocných s narkolepsií s kataplexií dochází k častým stížnostem na problémy s pamětí, schopností koncentrace a udržením pozornosti (Broughton R. et al., 1981; Zamarian L. et al., 2015). Naše výsledky přinášejí hodnoty z Addenbrookského kognitivního testu, které byly v souhrnném hodnocení srovnatelné v obou skupinkách testovaných. Průměr výsledných hodnot se pohyboval kolem hranice normy. Lehký kognitivní pokles byl vyhodnocen u 40 % narkoleptiků a 30 % kontrol. Při rozboru jednotlivých tematických okruhů testu bylo zjištěno u pacientů nižší skóre v okruhu pozornosti. Tyto výsledky jsou v souladu s jinými autory, kteří prováděli podrobnější neuropsychologické testování u věkově nezařazených pacientů a kognitivní deficit nezaznamenali, nebo jen pouze velmi mírný (Aguire M. et al., 1985; Rieger M. et al., 2003; Naumann A. et al., 2006; Zamarian L. et al., 2015). Zároveň se shodujeme s dalšími studii na přítomnosti snížené pozornosti, zaznamenané u mladších pacientů s narkolepsií s kataplexií, která bývá připisována kolísající bdělosti a může stát za subjektivními stesky na poruchy kognice (Filardi M., 2017; Bayard S. et al., 2012; Rieger M. et al. 2003).

Pacientka s diagnostikovanou Alzheimerovou nemocí v našem studovaném souboru si zaslouží zvláštní pozornost, i když ve věkovém období zkoumaných subjektů není v populaci Alzheimerova nemoc zvláštností. Předpokládalo se totiž, že narkolepsie s kataplexií může představovat protektivní faktor proti Alzheimerově nemoci. Hypokretin u zvířecích modelů zvyšuje hladiny amyloidu beta, a naopak jeho antagonisté snižují hladiny amyloidu beta v mozkomíšním moku (Kang J. E. et al., 2009). V kontrolním souboru byl stejně starý jedinec, který byl také pro Alzheimerovu chorobu léčen. Oběma byla tato choroba diagnostikována ve věku 86 let. Prevalence Alzheimerovy demence v západní Evropě u jedinců starších 60 let je 5,4 % a přibývajícím věkem se incidence exponenciálně zvyšuje (Reitz C. et al., 2011). Náš poměrně malý soubor tedy nedokáže ani potvrdit ani vyvrátit hypoteticky zvažovaný nižší výskyt onemocnění s patologickým

ukládáním amyloidu beta u pacientů s narkolepsií s kataplexií. Je třeba poznamenat, že pacienti s vážnými problémy v oblasti motoriky, kognice a řeči pravděpodobně přeruší kontakt s lékařem, který je sledoval z hlediska narkolepsie. Předpoklad o protektivním faktoru proti Alzheimerově nemoci navíc již byl v literatuře zpochybněn (Scammell T.E. et al., 2012)

5.1.4 Kvalita života a socioekonomická situace

Kvalita života je dle různých ukazatelů u narkoleptických pacientů snížena. Dvě recentní meta-analýzy (Raggi A. et al., 2019; Tadrous R. et al., 2021) zaměřené na kvalitu života u narkoleptiků (s i bez kataplexie) zahrnují přes 30 jednotlivých studií, což naznačuje velký odborný zájem v této oblasti. Naše výsledky, uváděné v této disertaci, které již byly publikovány, jsou součástí obou těchto meta-analýz a jsou unikátní nejen pokročilým věkem nemocných, ale i konzistentním a definovaným kontrolním souborem. Všechny meta-analyzované práce ukazují změněnou kvalitu života vzhledem ke zdraví vlivem narkolepsie. Žádná, mimo naši studii, však nemapuje tyto zdravotní a psychosociální dopady na kvalitu života narkoleptiků seniorského věku.

V EQ-5D hodnotícím kvalitu života spojenou se zdravím naše výsledky ukázaly výrazně nižší skóre v části VAS EQ-5D oproti kontrolám. Celkové skóre v dotazníkové části EQ-5D bylo u obou zkoumaných skupin srovnatelné. V jednotlivých okruzích taktéž rozdíl mezi soubory nebyl, kromě okruhu pohyblivosti, kde skórovali naši pacienti s narkolepsií s kataplexií hůře než kontroly. Autoři Dodel a spol. referovali na stejné škále u pacientů s narkolepsií s kataplexií zhoršení v oblastech běžných aktivit, bolesti/diskomfortu a úzkosti/deprese, nikoliv v oblasti pohyblivosti (Dodel R. et al., 2007). Nejjednodušším instrumentem mezi ukazateli kvality života spojeným se zdravím se jeví VAS EQ-5D. Náš průměrný výsledek na škále VAS EQ-5D ($57,1 \pm 16,52$) je velice podobný výsledku německých autorů (VAS EQ-5D = $60,7 \pm 16,5$). Jednalo se však o průměrný výsledek 75 pacientů s průměrným věkem 49 let (± 15 let), pouze 54 z těchto narkoleptických pacientů mělo i kataplexie. Ve věku nad 65 let měli tito němečtí pacienti v průměru ještě nižší skóre naznačující horší kvalitu života (dle spojitého grafu zhruba 50) (Dodel R. et al., 2007). Aktuální evropská norma získaná z dat zhruba 50 tisíc jedinců

průměrného věku 65 let udává hodnotu VAS EQ-5D 72 (Buchholz I. & Janssen M. F., 2023). Naše kontrolní subjekty se hodnotily ve srovnání s touto populační normou srovnatelného věku podobně (75). Výrazný rozdíl mezi zdravými a pacienty s narkolepsií je v souladu se zmíněnými studiemi (Dodel R. et al., 2007, Buchholz I. & Janssen M. F., 2023). EQ-5D je v posledních letech rozšířený, nicméně u narkolepsie s kataplexií dle literatury zřídka užívaný nástroj hodnocení kvality života. Častěji použitým byl dotazník SF-36 (Tadrous R. et al., 2021; Raggi A. et al., 2019), který jsme se nakonec rozhodli do našeho šetření nezařadit, neboť je ve srovnání s EQ-5D rozsáhlý a komplikovaný a nebylo tedy možné administrovat jej v rámci jednoho rozsáhlého vyšetření. Dle dotazníku SF-36 mezi narkoleptickou a běžnou populací rozdíl v kvalitě života s trváním onemocnění zmenšoval nezávisle na věku nemocného (Vignatelli L. et al., 2004; David A. et al., 2012). Srovnávat výsledky získané rozdílnou metodou lze však jen obtížně.

Nemocní narkolepsií s kataplexií často referují problémy se studiem, navazováním sociálních kontaktů a pracovním uplatněním (Raggi A. et al., 2019). Naše výsledky však rozdílly v dosaženém stupni vzdělání, počtu manželství a dětí ani počtu změn zaměstnání narkoleptických pacientů neukázaly, podobně jako starší česká práce provedená u věkově nelimitované dospělé skupiny narkolepsie a kontrol (Nevšimalová S. et al., 2002). Lze se domnívat, že nemocní s narkolepsií svůj hendikep mohli kompenzovat zvýšeným úsilím, a proto za populací ve sledovaných parametrech nezaostávali. Sledované položky ovšem nepostihují všechny sociální aspekty. Také volnočasových aktivit se narkoleptičtí pacienti účastnili v menší míře, než bylo pro zdravé jedince obvyklé (Broughton R. et al., 1981; Daniels E. et al., 2001). V účasti na volnočasových aktivitách jim bránily obtíže přímo související s narkolepsií s kataplexií, tedy především denní spavost (Daniels E. et al., 2001). V našem souboru nemocných nad 60 let se ukázalo, že subjektivně udávaná míra volnočasových aktivit (sport, hobby, setkávání se s přáteli a rodinou) je stejná jako u kontrol, tedy sociální integrace ve stáří je srovnatelná se stavem u běžné populace. Toto je příznivé zjištění, které by mohlo souviset s adaptací na onemocnění a dalo by se podpořit závěry zmíněných autorů, že s trváním narkolepsie se kvalita života zlepšuje (Vignatelli L. et al., 2004, 2011; David A. et al., 2012).

Ekonomická produktivita našich pacientů byla v období provedení studie výrazně nižší oproti kontrolní skupině. Naši pacienti strávili celkově významně kratší dobu v zaměstnání během života a odcházeli do penze významně dříve. Zatímco zdravé kontroly často zůstávaly profesně aktivní i po překročení věku vstupu do starobního důchodu, u narkoleptické skupiny jsme zaznamenali tento jev v omezené míře. Výši příjmu nemocných bohužel naše ani naprostá většina jiných studií hodnotit neumožňuje. Dle dánských dat pacienti s narkolepsií čerpali vyšších výdajů ze zdravotního a sociálního pojištění, užívali více medikace a sociální podpory, a to bez ohledu na věk. Byli navíc méně zaměstnaní a měli nižší příjem, ovšem zejména v produktivním věku mezi 30 a 60 lety. Po vstupu do penze již v Dánsku nebyl rozdíl v ekonomické produktivitě významný, což neodpovídá našim výsledkům (Jennum P. et al., 2012).

Horší kvalita života spojená se zdravím u narkolepsie s kataplexií ve stáří nepochybně přetrvává. Pohlédneme-li však na některé ukazatele (sociální integrace, volnočasové aktivity), zjistili jsme i určité zmírnění s pokročilým věkem vzhledem k populaci. V důchodovém věku již není kladen důraz na produktivitu, a naopak celá populace začíná být postupně omezována překážkami, z nichž některé jsou významnější než symptomy narkolepsie. Předpokládá se také, že s trváním chronického onemocnění pravděpodobně dochází k adaptaci na jeho projevy. Roli mohou hrát i modernější léky zlepšující situaci nemocných s narkolepsií proti stavu před 20 a 40 lety, takže i díky lepší léčbě mohou pacienti cítit lepší kvalitu života. Na druhou stranu v ekonomické produktivitě pacienti s narkolepsií s kataplexií za svými vrstevníky zaostávají i v pokročilém věku.

5.2 Polysomnografická studie případů a kontrol

Tato část studie se zaměřuje izolovaně na srovnání polysomnografických parametrů nočního spánku mužů s narkolepsií s kataplexií a spánku kontrolních subjektů v senu. Z pohledu spánkové makrostruktury měli naši pacienti oproti kontrolám významně nižší procentuální zastoupení stadií NREM 3 a REM spánku a vyšší proporci stadia NREM1. Průměrná latence usnutí, latence REM spánku, trvání spánku, zastoupení bdělosti po usnutí i spánková efektivita se mezi soubory nelišily. Výskyt OSA byl v obou skupinách srovnatelný. PLMI byl v narkoleptické skupině výrazně vyšší a přítomnost REM spánku bez atonie byla u narkoleptické skupiny četnější.

Latence usnutí našich pacientů s narkolepsií s kataplexií je velmi podobná latenci usnutí mužů s narkolepsií s kataplexií průměrného věku 37 let z Evropské databáze narkolepsie (EU-NN databáze) (Luca G. et al., 2013). Ve studii italských autorů prezentujících polysomnografické výsledky neléčených nemocných s narkolepsií s kataplexií ve věkových skupinách 0 - 10, 10 -18, 19 - 44, 45 - 64 a >64 roků byl průměr latence usnutí ve věku nad 64 let $7,4 \pm 6,6$ min, což je kratší než u našich pacientů. Přitom se dle této studie latence usnutí u narkolepsie s věkem prodlužovala. (Lividini A. et al., 2021). Jednalo se však o muže i ženy, čímž by se prodloužení latence usnutí dalo zčásti vysvětlit, neboť u zdravých žen se s věkem prodlužuje (Luca G. et al., 2015). Latence usnutí našich zdravých kontrol je blízká hodnotám zdravých mužů věku 50-80 let zmíněné populační studie (Luca G. et al., 2015). Latence usnutí i další parametry jsou ovlivněny podmínkami registrace, takže srovnání s cizími výsledky je pouze orientační.

SOREM se vyskytl u pouze čtyř našich (24 %) pacientů a průměrná latence REM spánku byla 116,0 ($\pm 89,1$) minut, což je blízké hodnotám u zdravé populace. Dle EU-NN databáze je průměrná latence REM spánku u dospělých mužů s narkolepsií s kataplexií 55,0 ($\pm 67,4$) minut a SOREM v nočním spánku se vyskytl u 35 % (Luca G. et al., 2013). Při hledání důvodu rozdílu latence REM spánku narkoleptické populace a našich pacientů lze uvažovat o vlivu medikace, ale významný vliv farmak v našich datech nenacházíme. Ze třech pacientů užívajících stimulantia měli dva pacienti SOREM (jeden z nich užíval navíc oxybát sodný). Dva pacienti, kteří užívali antidepresiva (která nástup REM spánku

zkracují), SOREM neměli. Latence jejich REM spánku byla 74,5, a 67,5 minut. Dle našich výsledků by bylo možné usuzovat, že v pozdějším věku se latence REM spánku u narkolepsie prodlužuje, a tedy přibližuje běžné populaci. Počet našich zkoumaných je ovšem malý. Italská studie významný rozdíl latence REM spánku v jednotlivých věkových skupinách nemocných s narkolepsií s kataplexií neodhalila (Lividini A. et al., 2021).

Naši pacienti mají oproti kontrolám nižší procentuální zastoupení stadia NREM 3 a REM spánku a vyšší zastoupení stadia NREM 1. Nižší podíl stadia NREM 3 nachází při srovnání se zdravými mladšími subjekty s narkolepsií s kataplexií obou pohlaví někteří autoři (Pizza F. et al., 2015; Walacik-Ufnal E. et al., 2017; Mukai J. et al., 2003), v ostatních pracích není rozdíl signifikantní (Dauvilliers Y., Rompre S. et al., 2007; Khatami R. et al., 2007; Khatami R. et al., 2008). Podíl NREM 3 klesá s věkem i u zdravé populace (Ohayon M. M. et al., 2004; Luca G. et al., 2015). Vyšší podíl stadia NREM 1 u narkolepsie s kataplexií byl zaznamenán množstvím prací (Mukai J. et al., 2003; Khatami R. et al., 2008; Walacik-Ufnal E. et al., 2017; Pizza F. et al. 2015; Khatami R. et al. 2007) a v současnosti se považuje za typický, byť velmi nespecifický pro narkolepsii s kataplexií. Dle našich výsledků toto můžeme potvrdit i u mužů s narkolepsií s kataplexií v séniu. Prodlužování stadia NREM 1 je však také typický fenomén stárnutí spánku zdravých lidí. Kratší trvání spánku REM u pacientů s narkolepsií s kataplexií oproti kontrolním subjektům, jak je tomu v naší studii, však neukázala žádná jiná práce s mladšími pacienty (Dauvilliers Y., Rompre S. et al., 2007; Khatami R. et al., 2008; Khatami R. et al., 2007; Walacik-Ufnal E. et al., 2017; Pizza F. et al., 2015; Mukai J. et al., 2003).

Téměř všechny studie, které nezohledňují věk nemocných, se shodují na vyšší proporcii bdělosti po usnutí u pacientů s narkolepsií s kataplexií oproti kontrolám (Mukai J. et al., 2003; Khatami R. et al., 2007; Khatami R. et al., 2008; Walacik-Ufnal E. et al., 2017; Pizza F. et al., 2015), což z našeho srovnání u starších mužů nevychází, protože i naše kontrolní subjekty mají zvýšenou proporcii WASO. WASO se totiž prodlužuje s věkem i u zdravých lidí. Zdá se tedy, že ve stáří se u běžné populace zhoršením kontinuity spánku podíl WASO může s nemocnými narkolepsií s kataplexií vyrovnávat. Spánková efektivita se v našich souborech podobně jako WASO oproti srovnáním na mladších jedincích významně neliší (Dauvilliers Y., Rompre S., et al., 2007; Khatami R. et al., 2008; Khatami

R. et al., 2007). Průměr spánkové efektivity u obou polysomnografické vyšetřovaných souborů je výrazně pod orientační hranicí normální hodnoty (<85%) pro celý dospělý věk (Kryger M. et al., 2017). Podobně jako WASO se spánková efektivita zdravých lidí s věkem snižuje. Celková doba spánku je v obou našich souborech také srovnatelná, což ovšem popisují i některá porovnání mladších pacientů s narkolepsií s kataplexií s kontrolami (Pizza F. et al., 2015; Dauvilliers Y., Rompre S., et al., 2007; Mukai J. et al., 2003; Walacik-Ufnal E. et al., 2017). Všechny známky zhoršené spánkové makrostruktury lze částečně vysvětlit vysokou mírou OSA u obou našich vyšetřovaných skupin.

Podíly spánkových stadií u našich 17 mužů s narkolepsií s kataplexií lze konfrontovat s výsledky mužů s narkolepsií s kataplexií v rozsáhlé Evropské narkoleptické databázi (EU-NN) ve věku $36,9 \pm 17,1$ let (Luca G. et al., 2013). Podíl stadia NREM 1 u našich pacientů se téměř shoduje s výsledky v EU-NN. Podíl stadia NREM 2 je u našich nemocných v průměru o 10 % kratší, čemuž nelze přiřkládat velký význam. Podíl stadia NREM 3 je však v podstatě poloviční oproti průměru EU-NN (7,7 % versus 16,4 %) a také stadium REM je v našem souboru kratší (12,1 % versus 19,3 %). (Luca G. et al., 2013) Srovnáním hodnot našich pacientů s výsledky EU-NN by se dalo vyvodit prodloužení podílu bdělosti po usnutí a redukci všech spánkových stadií pacientů s narkolepsií s kataplexií ve stáří. Redukci REM spánku a stadia NREM 2 ve věku nad 64 let potvrdili i autoři italské studie (Lividini A. et al., 2021). Podíl stadia NREM 1 u starších pacientů v této italské studii roste. Nárůst podílu stadia NREM 1 v italské studii Lividini a kolegů je v soulase s našimi výsledky a je vysvětlitelný také jako obecný fenomén stárnutí spánku (Ohayon M. M. et al., 2004).

Obstrukční spánková apnoe je hojně zastoupena u obou skupin vyšetřovaných mužů, a to i přes to, že kontrolní muži neměli subjektivní obtíže se spánkem a měli nižší BMI. Hodnoty AHI našich pacientů jsou vyšší než u jiných prací, ve kterých ale byli zařazeni mladší nemocní a byly zařazeny i ženy. Dle Sasai-Sakuma a kolegů byl AHI ≥ 5 přítomen ve 14,4 % nemocných s narkolepsií s kataplexií a průměrným věkem 28,2 let (Sasai-Sakuma T. et al., 2015), a dle Pizza a kolegů AHI ≥ 5 u 31% u nemocných narkolepsií s kataplexií s průměrným věkem 40,0 let ($\pm 16,0$) (Pizza F. et al., 2013). V souboru 20 neléčených pacientů s narkolepsií s kataplexií nad 64 let věku (BMI > 25 u 90%) byla průměrná hodnota

AHI 17,2 což je také méně než v našem souboru. (Lividini A. et al., 2021). Literatura i naše výsledky tedy naznačují, že i u narkolepsie prevalence OSA s vyšším věkem roste obdobně jako u běžné populace. Lze usuzovat, že vyšší podíl OSA u pacientů s narkolepsií s kataplexií oproti běžné populaci je přítomný již v nižších věkových kategoriích. Důvodem by mohl být zvýšený BMI u narkoleptiků v mladším věku (Wang Z. et al., 2016) a fakt, že později se rozdíl BMI u narkolepsie s kataplexií oproti populaci nezvyšuje, jak ukázaly naše výsledky prezentované v předchozích kapitolách. Hojný výskyt OSA u kontrol i u nemocných zkresluje významnost změny spánku přímo související se základní patofyziologií narkolepsie s kataplexií.

Hodnoty PLMI jsme zjistili významně vyšší u pacientů než u kontrol, což je v soulase s předchozími publikacemi u nemocných a kontrol dospělého věku, jejichž výsledky jsou shrnuty meta-analýzou (Zhang Y. et al., 2021). U skupiny dvaceti neléčených pacientů s narkolepsií s kataplexií nad 64 let byl PLMI $26,2 \pm 18,1$ (Lividini A. et al., 2021), což je méně než zjištěná průměrná hodnota. Dle EU-NN databáze byl podíl nemocných s PLMI > 5 49,4 % a podíl nemocných PLMI > 15 30,4 % (Luca G. et al., 2013). Je tedy možné předpokládat, že ve stáří tento podíl stoupá, neboť PLMI > 5 mělo 76% našich pacientů a PLMI > 15 53 % našich pacientů. To je v souladu s výsledky z Francie, dle kterých PLMI u narkolepsie s kataplexií stoupá s věkem, zejména ve věku nad 50 let (Dauvilliers Y., Pennestri D. et al., 2007). V obecné populaci nad 60 let je výskyt PLM častý, náš výsledek PLMI > 15 u 29 % kontrol se neodlišuje od nálezů jiných větších populací u jinak zdravých lidí (Vaz Fragoso C. A. et al., 2015).

Frekvence RBD je u dospělých s narkolepsií s kataplexií oproti zdravé populaci vysoká (Antelmi E. et al., 2020). Dle dat EU-NN databáze je výskyt RBD u narkoleptických mužů mírně nižší než u žen (46 % u mužů s narkolepsií s kataplexií versus 54 % u žen s narkolepsií s kataplexií) (Luca G. et al., 2013). Náš výsledek 47 % pacientů s polysomnograficky potvrzeným REM spánkem s poruchou atonie je podobný průměru u mladších nemocných s narkolepsií s kataplexií. To je v soulasu s již publikovaným názorem, že podíl nemocných s RBD se u narkolepsie s kataplexií v seniorském věku dále nezvyšuje (Nevšímalová S. et al., 2013) na rozdíl od běžné populace (Haba-Rubio J. et al.,

2018). Nicméně počet epoch REM spánku s poruchou atonie je i ve věku nad 55 let u nemocných narkolepsií s kataplexií oproti kontrolám výrazně četnější.

5.3 Hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna během života

Průřezová část šetření zahrnovala 77 dospělých pacientů s narkolepsií s kataplexií obou pohlaví. Zaměřena byla na kvantitativní a kvalitativní výskyt hypnagogických/hypnopompických halucinací a spánkové obrny, což jsou časté symptomy u narkolepsie s kataplexií. Pro nízkou specifitu symptomů při onemocnění narkolepsií není těmto příznakům obvykle věnována hojná odborná pozornost. Cílem práce bylo zjistit výskyt těchto příznaků vzhledem k věku a trvání onemocnění, proto byli pacienti s těmito příznaky porovnáváni mezi sebou v několika věkových kategoriích a několika kategoriích trvání nemoci.

Zkušenosti s hypnagogickými halucinacemi mělo během života 58 % dotazovaných a se spánkovou obrnou 48 % dotazovaných pacientů, což koresponduje s údaji v diagnostických kritériích (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Odeznění hypnagogických halucinací a spánkové obrny jsme zaznamenali, neboť necelá třetina pacientů již tento příznak v posledním roce nezažila. Nepodařilo se nicméně potvrdit ani vyvrátit souvislost vymizení příznaku s pokročilostí věku pacientů či trváním onemocnění nebo jinými okolnostmi. Pokles výskytu spánkové obrny s věkem se nepodařilo nezjistit ani na větším vzorku francouzských pacientů, avšak touto studií byl zaznamenán mírný pokles hypnagogických halucinací (Dauvilliers Y. et al., 2004). Práce na jiném vzorku pacientů z našeho pracoviště (byly zahrnuty i subjekty bez kataplexie, byly zahrnuty děti, celkem 148 jedinců) změnu ve výskytu těchto symptomů taktéž nezaznamenala (Nevšímalová S. et al., 2013).

Při hledání souvislosti s medikací byla z našich dat zjištěna korelace léčby antidepressivy a výskytu spánkové obrny v anamnéze, nikoliv však v posledním roce před provedením studie. Antidepressiva jsou podávána k potlačení kataplexií, proto by mohl být pravděpodobný vyšší výskyt spánkové obrny se závažnější kataplexií. Zároveň lze vyvozovat, že léčba kataplexií může vést i ke zmírnění spánkové obrny. To je v souladu s předchozími poznatky (Kallweit U. & Bassetti C., 2017).

Kvalitativní rozbor příznaků nepřinesl žádné výsledky, které by nebyly v souladu s literaturou. Hypnagogické halucinace i spánková obrna se nejčastěji vyskytovaly při denních usnutích a večerním uléhání, méně při ranním probuzení a při buzení během noci. U dvou třetin vyšetřovaných byly spojeny s úzkostným pocitem. Halucinace byly nejčastěji sluchové, zrakové, méně dotykové a nejméně pohybové. Jeden nemocný popsal dvacetiminutovou spánkovou obrnu, což je dle literatury neobvyklé (D'Agostino A. & Limosani I., 2010).

Limitací této práce je příliš malý počet pacientů v jednotlivých kategoriích. Dalším nedostatkem studie je zpětné hodnocení příznaků, které nejsou tolik závažné jako kataplexie, a tak si je nemocný nemusí dobře pamatovat. V neposlední řadě je výsledek ovlivněn léčbou, subjektivní ovlivnění příznaku medikací pocítilo 16 % pacientů u hypnagogických/hypnopompických halucinací a 18 % pacientů u spánkové obrny. Medikace nemusí být primárně podávána pro hypnagogické halucinace a spánkovou obrnu a nemocní si tedy nemusí uvědomit její vliv na daný příznak. Pro jasnější určení bylo ve studii zjišťováno pouze vymizení příznaku, nikoliv zmírnění. Nutno však dodat, že u závažnějších forem hypnagogických / hypnopompických halucinací a spánkové obrny může docházet ke zmírnění obtíží anebo adaptaci na ně, takže nejsou zdaleka tolik obtěžující a úzkostně prožívané jako zpočátku, i když zcela nevymizí.

5.4 Ojedinéle případy narkolepsie v souvislosti s věkem

Pacient s pozdním začátkem onemocnění

Pozdní manifestace narkolepsie s kataplexií, kterou jsme popsali u pacienta ve věku 69 let, je dle klinické zkušenosti unikátní a takto pozdní vznik dosud v literatuře nefiguruje. Vzhledem k předpokladu autoimunitního původu onemocnění, je pozdní věk začátku méně pravděpodobný. Proto byly důsledně vyloučeny sekundární příčiny narkolepsie, které se mohou projevit i abnormálním MSLT nebo sníženou hladinou hypokretinu v mozkomíšním moku (Attarian H. & Goswami M., 2010). Nicméně vzhledem ke zcela typickému klinickému nálezu, normálnímu nálezu na MR mozku, typickému nálezu v likvoru a stabilnímu průběhu onemocnění, byly sekundární příčiny vyloučeny. Recentně popsána nemoc s přítomností anti-IgLON5, která je progredující tauopatií postihující predominantně hypothalamus a mozkový kmen, má obdobné klinické (nadměrná denní spavost, pády) a polysomnografické projevy (SOREM, RBD, OSA) jako narkolepsie (Gaig C. et al., 2018). Proto i přítomnost protilátek anti-IgLON5 byla v séru a mozkomíšním moku vyloučena.

Pomocí MSLT a MWT byla objektivizována významná denní spavost, přestože si pacient na denní usínání příliš nestěžoval. U mladších nemocných by to bylo neobvyklé a lze to přičítat důchodovému věku. V jiných symptomech se však tento pacient od nemocných s dřívějším začátkem onemocnění nelišil.

Několik publikovaných případů s pozdním nástupem onemocnění bylo dlouho vedeno jako odlišná diagnóza. Například v případě z roku 1987 byl 72letý pacient 15 let léčen s diagnózou sekundární epilepsie, než se podařilo určit, že se jedná právě o narkolepsii s kataplexií. Později byly publikovány případy, které byly vedeny jako psychomotorické záchvaty – 57letý muž a 60letá žena (Panda S. et al.; Chen W. et al., 2005), a dále byla zmiňována žena se začátkem narkolepsie s kataplexií v 74 letech, ta však nesplnila kritéria MSLT (Quick A.D. et al., 2006). Jediným reportovaným klinicky jasným případem byl muž s nástupem onemocnění v 59 letech (Krishnamurthy V. M. et al., 2014).

Je tedy zřejmé, že narkolepsie s kataplexií může začít i ve velmi pokročilém věku, avšak není to časté. Příznaky mohou být skryty mezi obtížemi patřícími k běžným

stařeckým chorobám a také v klidovém životním stylu penzionovaných seniorů. Zvážíme-li potenciál onemocnění k zhoršenému běžnému fungování a riziko úrazu při pádu, včasná diagnóza a odpovídající léčba mohou zlepšit kvalitu života i u starších narkoleptických pacientů.

Pacientka s komorbidní narkolepsií s kataplexií a Parkinsonovou chorobou

Druhým unikátním popsáním případem je narkolepsie s kataplexií komorbidní s Parkinsonovou nemocí. U této pacientky se po zhruba 30 letech od diagnózy narkolepsie s kataplexií, která již svou tíží nevyžadovala klinické sledování, rozvinul hypokineticko-rigidní syndrom a byla diagnostikována Parkinsonova choroba. Při nasazení antiparkinsonské léčby se však znovu objevila závažná denní spavost a denní pády. Polysomnografickým a klinickým vyšetřením byly odhaleny těžké PLMS, těžká OSA, RBD a RLS.

V literatuře byly v době publikace této kazuistiky popsány jen tři případy komorbidní narkolepsie s kataplexií a Parkinsonovy choroby (Gaig C. et al, 2010; Economou N. T. et al., 2012; Christine C. W. et al., 2012). Nadměrná denní spavost může být jedním ze symptomů Parkinsonovy choroby, i pokud není léčena agonisty dopaminu (Arnulf I. et al., 2002; Roth T. et al., 2003). Nicméně tyto léky navíc denní spavost zhoršují (Frucht S. et al., 1999), jak tomu bylo zprvu i u naší pacientky. Dalšími společnými znaky obou onemocnění jsou: PLMS, OSA, RBD i RLS jsou považovány za běžné komorbidity jak u narkolepsie, tak u Parkinsonovy choroby. Poruchy nočního spánku jsou u obou diagnostických jednotek považovány za nezávislé na těchto spánkových komorbiditách. SOREM i během denních spánků se u Parkinsonovy choroby může taktéž vyskytovat, stejně jako u narkolepsie s kataplexií. (Monaca C. et al., 2006; Roth T. et al., 2003; Bliwise D. L. et al., 2013). U 9,3 % pacientů léčených pro Parkinsonovu nemoc byly zjištěny příznaky typické pro narkolepsii (Ullanlinna Narcolepsy Scale ≥ 14 ; ESS ≥ 11) (Ylikoski A. et al., 2015). Dle Ylikoskiho a kolegů bylo zvýšené skóre Ullanlinna Narcolepsy Scale a ESS u Parkinsoniků asociováno s výskytem RBD, halucinací, EDS, ospalostí, nespavostí a živými sny (Ylikoski A. et al., 2015). Dalším společným patofyziologickým elementem obou onemocnění je ztráta hypokretinových neuronů v hypothalamu. Denní spavost tedy může souviset se

sníženou hypokretinovou transmisí (Drouot X. et al. 2003; Thannickal T. C. et al. 2007; Fronczek R. et al. 2008), i když lze nalézt i zdroj, který s touto hypotézou nesouhlasí (Baumann C. et al., 2005).

Všechna výše popsaná fakta naznačují v jistém ohledu blízký vztah narkolepsie a Parkinsonovy choroby. Při pozdním nástupu narkolepsie by bylo obtížné diagnózu narkolepsie u pacienta s parkinsonským syndromem vůbec stanovit. Rozlišit Parkinsonovu chorobu provázenou extrémní spavostí od narkolepsie bez kataplexie by bylo zvláště obtížné. Zvýšená spavost při Parkinsonově chorobě nebo sekundární narkolepsie k Parkinsonově chorobě by se v tomto případě nabízelo být diferenciálně diagnostickou možností. Klinicky obraz byl však zcela typický pro narkolepsii s kataplexií a nebylo pochyb ani o diagnóze Parkinsonovy nemoci dle v té době platných diagnostických kritérií. Zároveň mohou být výše uvedené podobnosti až zaměnitelnost mnohých příznaků možným vysvětlením, proč se narkolepsie s kataplexií a Parkinsonova nemoc onemocnění komorbidně vyskytují tak vzácně.

Odlišnosti podobných projevů Parkinsonovy choroby a narkolepsie s kataplexií však lze také sledovat. Důkazy o odlišnosti patofyziologie RBD u narkolepsie a Parkinsonovy nemoci byly již v této práci výše popsány. RBD je považován za prodromální stadium Parkinsonovy choroby (Postuma R. B. et al., 2019). RBD u Parkinsonovy choroby bývá s věkem a trváním onemocnění zhoršováno (Postuma R. B. et al., 2019; Wienecke M. et al. 2012) a bývá spojováno s větší pravděpodobností nemotorických projevů (Neikrug A. B. et al., 2014) a kognitivního deficitu (Anang J. B. et al., 2014). RBD se vyskytuje zhruba u třetiny pacientů s narkolepsií s kataplexií bez ohledu na věk, mívá poněkud odlišné projevy a není spojován se zhoršením nemoci. (Nevšimalová S. et al., 2013). Podrobněji je RBD u narkolepsie popsáno v oddíle 1.2.4. Roli v koincidenci Parkinsonovy choroby a narkolepsie může hrát i léčba amfetaminy, protože ty mohou poškodit dopaminergní axony. Zvýšená incidence užívání amfetaminů oproti kontrolám byla u nemocných s Parkinsonovou chorobou popsána (Garwood E. R. et al., 2006). Není překvapivé, že všechny tři zmiňované případy koexistence narkolepsie s Parkinsonovou chorobou užívaly léky na bázi amfetaminu, neboť to byly svého času jediné užívané léky k léčbě narkolepsie. Neexistuje

nicméně žádný jasný důkaz, že dlouhodobé užívání amfetaminů vede ke vzniku Parkinsonovy choroby.

5.5 Limitace práce

Studie, které jsou podkladem této disertace, mají několik nedostatků. Společným limitem pro všechny studované soubory je jejich velikost. Narkolepsie je vzácné onemocnění (Bassetti C. et al., 2019) a přestože výzkum probíhal na pracovišti, které sleduje nejvíce nemocných s narkolepsií s kataplexií v České republice, jsou počty účastníků ve zkoumané věkové kategorii omezené. Výběr byl založen na motivaci a zároveň schopnosti participace ve studii. Tato limitace, která vyřazuje velmi nemocné, nesamostatné a vzdálené účastníky, se vztahuje na pacienty podobně jako na kontroly. U nemocných sledovaných na pracovišti však lze předpokládat vyšší motivaci podstoupit vyšetření než u zdravého člověka, který se zkoumající institucí nemá nic společného. Specifická limitace pacientů s narkolepsií je větší pravděpodobnost ospalosti a nepozornosti během dlouhého pohovoru. Anamnestické údaje kontrolních subjektů byly získávány převážně pouze od nich samotných, nikoli z lékařských záznamů. Vývoj onemocnění byl v prvních dvou částech práce zkoumán retrospektivně, ověřovány byly pouze údaje dostupné z lékařské dokumentace. V neposlední řadě, do studie byli zařazeni nemocní bez léčby i s léčbou. Všechny tyto nedostatky vyžadují obezřetnost vzhledem k relevanci výsledků. Studií narkolepsie s kataplexií v pozdním věku je však velmi málo a prospektivní studie týkající se tohoto věku chybí zcela, a tak považujeme naše výsledky i se všemi výhradami za přínos v poznání tohoto vzácného onemocnění.

6. Závěry a zhodnocení

6.1 Zhodnocení hypotéz

1. Intenzita denní spavosti a kataplexií se v průběhu života zmírňuje.

- Naše výsledky nepotvrdily obecné subjektivní zlepšení denní spavosti ani tíže či četnosti kataplexií se stářím pacienta. Denní spavost a kataplexie se v průběhu života u některých pacientů zmírňovala, v jiných případech však byla stacionární nebo naopak zhoršená. Naše práce odhalila jednotlivé případy akcentace onemocnění po předchozím zlepšení, a to v pozdním věku nad 80 let.

2. Frekvence hypnagogických/hypnopompických halucinací a spánkové obrny v průběhu života pacientů s narkolepsií s kataplexií postupně klesá.

- Naše výsledky nepotvrdily jednoznačný trend klesající frekvence hypnagogických/hypnopompických halucinací ani spánkové obrny s věkem pacienta ani s trváním onemocnění. Přestože k poklesu či vymizení v posledním roce došlo u zhruba třetiny pacientů, u kterých byl daný příznak v životě přítomen, stalo se tak nezávisle na trvání onemocnění nebo věku.

3. U narkolepsie s kataplexií se ve stáří vyskytuje více kardiovaskulárních a metabolických onemocnění v porovnání se stejně starými lidmi bez narkolepsie.

- Dle našich výsledků byl anamnesticky vyšší výskyt arteriální hypertenze a diabetu druhého typu u pacientů s narkolepsií s kataplexií nad 60 let oproti stejně starým kontrolám. Jiná metabolická a kardiovaskulární onemocnění nebyla oproti kontrolám zaznamenána ve zvýšené míře.

4. Narkolepsie s kataplexií je asociována s horší fyzickou zdatností ve stáří ve srovnání s vrstevníky bez narkolepsie.

- Výsledky škály SPPB potvrdily nižší fyzickou zdatnost pacientů s narkolepsií s kataplexií ve srovnání s vrstevníky. Fyzická zdatnost pacientů byla nižší průměrem výsledných hodnot. Počet jedinců v kategoriích snížené fyzické zdatnosti a pásnu křehkého

seniora byl vyšší u pacientů. Ti se do těchto kategorií dostali v mladším věku ve srovnání s kontrolami.

5. Narkolepsie s kataplexií je ve stáří asociována s vyšším výskytem duševních onemocnění v porovnání s vrstevníky bez narkolepsie.

- Dle dotazníku GDS měli pacienti s narkolepsií s kataplexií v průměru vyšší sklon k depresi, více pacientů bylo dle této škály v pásmu mírné deprese i manifestní deprese. Výsledky dotazníků BDI a STAI X-2 byly u obou skupin srovnatelné. Anamnesticky však nebyla zaznamenána vyšší přítomnost duševních onemocnění u pacientů, naopak byl zjištěn nižší výskyt depresivní poruchy u pacientů s narkolepsií s kataplexií než u kontrol.

6. Narkolepsie s kataplexií není ani ve stáří asociována s horším kognitivním výkonem v porovnání s vrstevníky.

- Průměrné hodnoty Addenbrookského kognitivního testu byly srovnatelné u obou zkoumaných skupin, pouze v oddílu pozornosti skórovali pacienti s narkolepsií s kataplexií hůře než kontroly. Výsledky tedy potvrzují srovnatelný kognitivní výkon pacientů a kontrol.

7. Pacienti s narkolepsií s kataplexií vnímají i ve stáří kvalitu svého života jako horší než stejně staré kontrolní subjekty.

- Dle VAS EQ-5D vnímají pacienti s narkolepsií s kataplexií kvalitu svého života o mnoho hůře než kontroly. V jednotlivých položkách dotazníku EQ-5D se pacienti hodnotili jako méně pohybliví, v ostatních aspektech rozdíl nebyl.

8. Narkolepsie s kataplexií vede k sociálnímu znevýhodnění vzhledem k vrstevníkům bez narkolepsie i ve stáří.

- Výsledky nepotvrdily sociální znevýhodnění pacientů ve stáří. Aktuální frekvence setkávání se s rodinou a přáteli a věnování se nějakému koníčku nebo sportu byla srovnatelná u obou testovaných skupin. Rovněž v počtu a délce manželství, vychovaných dětí a dosaženém vzdělání se skupiny nelišily.

9. Narkolepsie s kataplexií je spojena s nižší ekonomickou produktivitou vzhledem k vrstevníkům bez narkolepsie i ve stáří.

- Potvrzeno. Pacienti s narkolepsií s kataplexií významně zaostávali v počtu ekonomicky aktivních let během života. Tento rozdíl byl nadále prohlubován vstupem do starobního důchodu.

10. Pacienti s narkolepsií s kataplexií mají ve stáří nižší zastoupení stadia NREM 3 oproti vrstevníkům bez poruchy spánku.

- Potvrdilo se, že u mužů s narkolepsií s kataplexií nad 55 let je kratší trvání spánkového stadia NREM 3 oproti kontrolám.

6.2 Závěr a zhodnocení cílů

Cílem této práce bylo popsat zdravotní stav dospělých nemocných s narkolepsií s kataplexií s ohledem na možné patofyziologické souvislosti tohoto onemocnění, dále popsat jeho vývoj zejména ve stáří a srovnat vybrané parametry s kontrolním souborem. Jedná se o jedny z mála studií, které cíleně mapují zdravotní a sociální situaci u narkolepsie s kataplexií v seniorském věku. Rozbor vývoje symptomů a spektra komorbidit nepřispívá k zásadní změně pohledu na patofyziologii narkolepsie s kataplexií, naše zjištění však doplňuje dosud chybějící informace, která mohou přispívat ke zlepšení péče o pacienty s narkolepsií s kataplexií v pokročilém věku.

Pacienti s narkolepsií s kataplexií starší 60 let mají v porovnání s věkově spárovanými kontrolami horší fyzickou zdatnost, vyšší BMI, vyšší výskyt diabetu druhého typu a hypertenze. Pacienti v porovnání s kontrolami vnímají svoji kvalitu života hůře dle VAS EQ-5D a dle GDS mají větší sklony k depresivní poruše. Retrospektivní subjektivní hodnocení neukázalo očekávané zmírnění příznaků nemoci v pokročilém věku, vývoj intenzity symptomů byl rozmanitý.

Makrostrukturální charakteristiky spánku u mužů s narkolepsií s kataplexií ve věku nad 55 let byly oproti kontrolním vrstevníkům bez anamnézy poruchy spánku horší, ale rozdíl byl méně významný než publikovaná srovnání pacientů a kontrol mladšího věku. To naznačuje, že spánek se u narkolepsie s kataplexií zhoršuje zejména v prvních letech nemoci, zatímco u zdravých lidí se spánek s věkem zhoršuje kontinuálně.

Nemocní narkolepsií s kataplexií nevykazovali horší výsledky v testu kognitivních funkcí, a z pohledu sociálních a volnočasových aktivit nezaostávali za svými vrstevníky. Obtíže se vzděláváním, a celoživotně kratší doba strávená zaměstnáním se neodrazily v dosaženém stupni vzdělání, počtu dětí, či trvání manželství, což vypovídá o mimořádném úsilí a schopnostech nemocných s narkolepsií s kataplexií překonat obtíže, které reálně jejich nemoc představuje.

Tomuto pozitivně laděnému závěru naší studie klinického vývoje narkolepsie s kataplexií ve stáří byl věnován editorial s názvem „Porozumění potřebám starších pacientů s narkolepsií“ (Understanding the needs of older patients with narcolepsy, Krahn L. E., 2016) v čísle časopisu Sleep Medicine, kde byla naše studie v roce 2016 publikována. Námi zjištěné informace byly shledány užitečnými zejména pro nemocné a jejich rodiny, ale i pro jejich lékaře.

7. Souhrn

Tato disertační práce zahrnuje dvě studie případů a kontrol narkolepsie s kataplexií zaměřené na starší nemocné. Jedná se o jedny z mála prací, které cíleně mapují zdravotní a sociální situaci u narkolepsie s kataplexií v seniorském věku. Třetí studie je zaměřena na vývoj méně častých příznaků narkolepsie s kataplexií: hypnagogické halucinace a spánkovou obrnu. Disertace obsahuje i dvě samostatně reportované kazuistiky, které byly publikovány pro svoji výjimečnost.

Retrospektivní subjektivní hodnocení příznaků narkolepsie s kataplexií neukázalo očekávané všeobecné zmírňování v pokročilém věku. U pacientů s narkolepsií s kataplexií starších 60 let byl oproti stejně starým kontrolním subjektům zjištěn vyšší výskyt arteriální hypertenze a diabetu druhého typu, horší fyzická zdatnost, vyšší BMI a celoživotní vyšší míra kuřáctví. Pacienti s narkolepsií kataplexií měli větší sklony k depresivní poruše dle škály GDS a vnímali kvalitu svého života hůře ve srovnání s kontrolami dle VAS EQ-5D. Celoživotně byli pacienti méně ekonomicky aktivní oproti kontrolám, včetně práce v důchodu. Zkoumaní pacienti s narkolepsií s kataplexií nedosahovali horších výsledků v testu kognitivních funkcí. Z pohledu sociálních a volnočasových aktivit nezaostávali pacienti s narkolepsií s kataplexií za svými vrstevníky. Obtíže se vzděláváním a celoživotně kratší doba strávená v zaměstnání se neodrazily v dosaženém stupni vzdělání, počtu dětí, či trvání manželství. Makrostrukturální charakteristiky spánku u mužů s narkolepsií s kataplexií ve věku nad 55 let byly oproti kontrolní skupině horší jen v některých parametrech, rozdíl byl navíc méně významný než publikovaná srovnání pacientů a kontrol mladšího věku. Ze spánkových onemocnění měli pacienti více PLMS a RWA, ale přítomnost spánkových apnoí rozdílná nebyla.

Rozbor vývoje symptomů a spektra komorbidit nepřispívá k zásadní změně pohledu na patofyziologii narkolepsie s kataplexií, naše zjištění však doplňuje dosud chybějící informace, které mohou přispívat ke zlepšení péče o pacienty s narkolepsií s kataplexií v pokročilém věku.

Summary

This dissertation includes two case-control studies of narcolepsy with cataplexy focusing on elderly patients. These are among the few studies that specifically map the health and social situation in narcolepsy with cataplexy in the elderly. The third study focuses on the development of less common symptoms of narcolepsy with cataplexy: hypnagogic hallucinations and sleep paralysis. The dissertation also includes two case reports that have been published for their uniqueness.

Retrospective subjective assessment of narcolepsy with cataplexy symptoms did not show the expected alleviation in advanced age. Narcolepsy with cataplexy patients older than 60 years had a higher prevalence of arterial hypertension and type 2 diabetes, poorer physical fitness, higher BMI, and a lifetime higher rate of smoking compared with similarly aged control subjects. Patients with narcolepsy with cataplexy were more prone to depressive disorder assessed by the GDS and perceived their quality of life worse compared to controls according to the VAS EQ-5D. Over their lifetime, patients were less economically active, including working in retirement compared to controls. Patients with narcolepsy with cataplexy did not score worse on the cognitive function test. In terms of social and leisure activities, narcolepsy with cataplexy patients did not lag behind their peers. Difficulties with education, and shorter time spent working during lifetime were not reflected in educational attainment, number of children, or duration of marriage. Macrostructural characteristics of sleep in men with narcolepsy with cataplexy aged over 55 years were worse than in the control group in only some parameters; moreover, the difference was less significant than published comparisons of patients and controls of younger age. Among sleep disorders, patients had more PLMS and RWA, but the representation of sleep apnea parameters were comparable.

The analysis of the development of symptoms and the spectrum of comorbidities does not contribute to a major change in the view of the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy, but our findings add information that has been lacking to date and may contribute to improving the care of patients with narcolepsy with cataplexy in advanced age.

8. Seznam literatury

1. Alexander KP, Newby LK, Canno CP et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115(19): 2549–2569.
2. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475):1961-70.
3. American Academy of Sleep Medicine, Diagnostic classification Steering Committee. Thorpy MJC. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association; 1990.
4. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed: Diagnostic and Coding Manual. Darien, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd edn 2005. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
6. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014, 83: 1253–1260.
7. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486–495.
8. Andlauer, O., et al., Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol*, 2013. 70(7): p. 891-902.
9. Andreas-Zietz A, Keller E, Scholz S, Albert ED, Roth B, Nevsimalova S, Sonka K, Docekal P, Ivaskova E, Schulz H, et al. DR2-negative narcolepsy. *Lancet*. 1986;2(8508):684-5.
10. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002. 58: 1019–1024.
11. Aserinski E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118:273–4.

12. Attarian H in Goswami M et al. (eds.) *Narcolepsy: A Clinical Guide*, Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, 2010.
13. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010, 122(2):191-225.
14. Barateau L, Chenini S, Lotierzo M, Rassa AL, Evangelista E, Lopez R, Gorce Dupuy AM, Jaussent I, Dauvilliers Y. CSF and serum ferritin levels in narcolepsy type 1 comorbid with restless legs syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(6):924-931.
15. Barateau L, Jaussent I, Lopez R, et al. Smoking, alcohol, drug use, abuse and dependence in narcolepsy and idiopathic hypersomnia: a case-control study. *Sleep* 2016;39(3):573– 80.
16. Bartoš A, Raisová M, Kopeček M. Novelizace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ). *Ces Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 681-684.
17. Bassetti C, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, Khatami R, Koning F, Kornum BR, Lammers GJ, Liblau RS, Luppi PH, Mayer G, Pollmächer T, Sakurai T, Sallusto F, Scammell TE, Tafti M, Dauvilliers Y. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):519-539.
18. Bassetti C, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, Dolenc-Groselj L, Jennum P, Khatami R, Manconi M, Mayer G, Partinen M, Pollmächer T, Reading P, Santamaria J, Sonka K, Dauvilliers Y, Lammers GJ. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*. 2021, 28(9):2815-2830.
19. Bastuji H, Jouv et M. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1988, 12: 695–700.
20. Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, Werth E, Bassetti CL. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness. *J Neurol*. 2005, 252: 139–145.

21. Bayard S, Croisier Langenier M, Cochen De Cock V, Scholz S, Dauvilliers Y. Executive control of attention in narcolepsy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33525.
22. Bayard S, Dauvilliers Y. Reward-based behaviors and emotional processing in human with narcolepsy-cataplexy. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:50.
23. Beck, Aaron T.; Beck, Roy W. Screening Depressed Patients in Family Practice. *Postgraduate Medicine*, 1972, 52(6), 81–85.
24. Beekman ATF, Deeg DJH, van Tilburg T et al. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affective Disorders*.1995; 36: 65–75.
25. Berger H. Über das Elektroenkephalogram des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1929;87:527e70.
26. Berry, R.B.; Brooks, R.; Gamaldo, C.E.; Harding, S.M.; Lloyd, R.M.; Marcus, C.L.; Vaughn, B.V. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2*; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2015.
27. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, Sonka K. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*. 2006;13:1035-1048.
28. Billiard M, Besset A, Cadhilac J: the clinical and polygraphic development of narcolepsy. In: Guilleminault C., Lugaresi E (eds): *Sleep/Wake disorders: Natural history, epidemiology and long-term evolution*. New York, Raven Press, 1983. s. 171-185.
29. Billiard M. Narcolepsy in the elderly in Pandi-Perumal SR, Monti JM, Monjan AA: *Principles and Practice of Geriatric Sleep Medicine*. Cambridge University Press, 2010.
30. Black J, Reaven NL, Funk SE, McGaughey K, Ohayon MM, Guilleminault C, Ruoff C. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med*. 2017;33:13-18.
31. Black JL 3rd, Krahn LE, Pankratz VS, Silber M. Search for neuron-specific and nonneuron-specific antibodies in narcoleptic patients with and without HLA DQB1*0602. *Sleep*. 2002;25(7):719-23.
32. Bladin PF. Narcolepsy -- cataplexy and psychoanalytic theory of sleep and dreams. *J Hist Neurosci*. 2000;9(2):203-17.

33. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical Fitness and All-Cause Mortality: A Prospective Study of Healthy Men and Women. *JAMA*. 1989;262(17):2395–2401.
34. Blazer D, Hughes DC, Georg LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27: 281–287
35. Bliwise DL, Trotti LM, Juncos JJ, Factor SA, Freeman A, Rye DB. Daytime REM sleep in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013, 19: 101–103.
36. Bogan RK, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, Partinen M, Del Rio Villegas R, Foldvary-Schaefer N, Skowronski R, Tang L, Skobieranda F, Šonka K. Efficacy and safety of calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates (lower-sodium oxybate [LXB]; JZP-258) in a placebo-controlled, double-blind, randomized withdrawal study in adults with narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2020 Oct 14:206.
37. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol* 2012;71:49e56.
38. Bosco A, Lopez R, Barateau L, Chenini S, Pesenti C, Pépin JL, Jaussent I, Dauvilliers Y. Effect of psychostimulants on blood pressure profile and endothelial function in narcolepsy. *Neurology*. 2018;90(6):e479-e491.
39. Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, Raduazzo DI, Ferrara SD, Dauvilliers Y. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2012;16(5):431-43.
40. Boutrel B, Steiner N, Halfon O. The hypocretins and the reward function: what have we learned so far? *Front Behav Neurosci* 2013;7:59.
41. Broughton R, Ghanem Q, Hishikawa Y, Sugita Y, Nevsimalova S, Roth B. Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe Compared to matched Controls. *Canad J Neurol Sci* 1981;8:299-304.
42. Bruck D, Kennedy GA, Cooper A, et al. Diurnal actigraphy and stimulant efficacy in narcolepsy. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:105e13.
43. Buchholz I, Janssen MF. EQ-5D-3L Norms for the European Older Population: Country-Specific Norms for 15 European Countries Based on the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Value Health*. 2023;26(5):721-732.

44. Bušková J, Kemlink D, Ibarburu V, Nevšimalová S, Šonka K. Antidepressants substantially affect basic REM sleep characteristics in narcolepsy-cataplexy patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(5):430-3.
45. Cipolli C, Franceschini C, Mattarozzi K et al. Overnight distribution and motor characteristics of REM sleep behaviour disorders episodes in patients with narcolepsy-cataplexy. *Sleep Medicine* 2001; 12: 635-640.
46. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfart P, Krajčoviechová A, Petržílková Z, Poledne R, Stávek P, Lánská V. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2006-2009. Studie Czech post-MONICA. *Cor et Vasa.* 2011,53(4):220-229.
47. Clegg A, Young J, Iliff S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–62.
48. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB et al. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 1992; 47(6): 410–413.
49. D'Agostino A. & Limosani I. in Goswami M et al. (eds.) *Narcolepsy: A Clinical Guide*, Humana Press, a part of Springer Science + Business Media. 2010.
50. Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(2):85-9.
51. Daniels E, King MA, Smith IE, et al. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001;10:75e81.
52. Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001;10:75–81.
53. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
54. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004; 62: 46-50.
55. Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Med.* 2013;14(8):775-81
56. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029–33.

57. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V. Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:636–41.
58. Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon JF, Vendette M, Petit M, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30:844–9.
59. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, Montplaisir J, Boeve B. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 30;4(1):19.
60. Dauvilliers Y. Altered sleep-related blood pressure profile in hypocretin-deficient narcoleptic patients. *Sleep* 2012;35:453.
61. Dauvilliers Y. Hypocretin/Orexin, Sleep and Alzheimer's Disease. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:139-149.
62. Dauvilliers, Y., M. H. Pennestri, D. Petit, T. Dang-Vu, G. Lavigne, and J. Montplaisir. 'Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy', *J Sleep Res*, 2007,16: 333-9.
63. David A, Constantino F, dos Santos JM, Paiva T. Health-related quality of life in Portuguese patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2012;13(3):273-7.
64. Dimitrova A, Fronczek R, Van der Ploeg J, et al. Rewardseeking behaviour in human narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2011;7(3):293– 300.
65. Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, Walbert T, Kesper K, Becker HF, Mayer G. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8(7-8):733-41.
66. Dostálová S, Šusta M, Nepožitek J, Peřinová P, Příhodová I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Dall`Antonia I, Bezdíček O, Nikolai T, Šonka K. Polysomnografické nálezy u osob nad 50 let bez subjektivních příznaků poruch spánku. (Polysomnographic findings in individuals over 50 years of age lacking subjective signs of sleep disturbance). *Cesk Slov Neurol N*. 2020; 83(1):57-63
67. Doyle JB, Daniels LE. Symptomatic treatment for narcolepsy. *J Amer Med Ass* 1931,9: 1370–1372.
68. Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, Lefaucheur JP, Creange A, Remy P. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology*. 2003, 61: 540–543.

69. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 685–689.
70. Economo Von C. *Encephalitis Lethargica*. London: Oxford Medical Publications, Humphrey Milford, Oxford University Press; 1931.
71. Economou NT, Manconi M, Ghika J, Raimondi M, Bassetti CA. Development of Parkinson and Alzheimer diseases in two cases of narcolepsy-cataplexy. *Eur Neurol*. 2012;67: 48–50.
72. Espana RA, McCormack SL, Mochizuki T, et al. Running promotes wakefulness and increases cataplexy in orexin knockout mice. *Sleep* 2007;30:1417e25
73. EuroQoL Group. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199–208.
74. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J et al. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Research Bulletin* 2006; 70: 386-390.
75. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, Montagna P, Mignot E, Plazzi G. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*. 2006;29(12):1587-94.
76. Filardi M, Pizza F, Tonetti L, Antelmi E, Natale V, Plazzi G. Attention impairments and ADHD symptoms in adult narcoleptic patients with and without hypocretin deficiency. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182085.
77. Foley, D.J., Vitiello, M.V., Bliwise, D.L., Ancoli-Israel, S., Monjan, A.A., and Walsh, J.K. (2007). Frequent napping is associated with excessive daytime sleepiness, depression, pain, and nocturia in older adults: findings from the National Sleep Foundation ‘2003 Sleep in America’ Poll. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 344–350.
78. Fortuyn HA, Lappenschaar MA, Furer JW et al. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:49–56.
79. Fortuyn HA, Mulders PC, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S. Narcolepsy and psychiatry: an evolving association of increasing interest. *Sleep Med*. 2011,12(7):714-9.
80. Fronczek R, Arnulf I, Baumann CR, Maski K, Pizza F, Trotti LM. To split or to lump? Classifying the central disorders of hypersomnolence. *Sleep*. 2020, ;43(8):zsaa044.

81. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG. Hypocretin (orexin) loss and sleep disturbances in Parkinson's Disease. *Brain*. 2008, 131: e88.
82. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S (1999). Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 52: 1908–1908.
83. Furuta H, Thorpy M J, Temple HM. Comparison in symptoms between aged and younger patients with narcolepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:241-42.
84. Gabelle A, Jaussent I, Bouallègue FB, Lehmann S, Lopez R, Barateau L, Grasselli C, Pesenti C, de Verbizier D, Béziat S, Mariano-Goulart D, Carlander B, Dauvilliers Y; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Multi-Domain Intervention Alzheimer's Prevention Trial study groups. Reduced brain amyloid burden in elderly patients with narcolepsy type 1. *Ann Neurol*. 2019 ;85(1):74-83.
85. Gaig C, Santamaria J, Iranzo A, Marti F. Coincidental Parkinson's disease in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol*. 2010,257: 0111.
86. Gaig C., Iranzo A., Santamaria J., Graus F. The Sleep Disorder in Anti-IgLON5 Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018, 18(7), 41.
87. Garwood ER, Bekele W, McCulloch CE, Christine CW. Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2006, 27: 1003–1006.
88. Gelineau JBE. De la narcolepsie. *Gazette des hôpitaux*. 1880;53: 626–8.
89. Goltz von der C, Koopmann A, Dinter C, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(4):570– 7.
90. Grimaldi D, Calandra-Buonaura G, Provini F et al. Abnormal sleep-cardiovascular system interaction in narcolepsy with cataplexy: effects of hypocretin deficiency in humans. *Sleep* 2012;35:519.
91. Guilleminault C, Dement WC, Passouant P. *Narcolepsy*. 1975. Spectrum Publications, inc., New York
92. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49(2):M85-94.

93. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, Toriel J, Tobback N, Andries D, Preisig M, Vollenweider P, Postuma R, Heinzer R. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*. 2018;41(2):197.
94. Heinonen MV, Purhonen AK, Makela KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol (Oxf)* 2008;192:471–85
95. Hermann, B. P., Vickrey, B., Hays, R. D., Cramer, J., Devinsky, O., Meador, K., Ellison, G. W. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Research*, 1996, 25(2), 113–118.
96. Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(1):40-55.
97. Honda Y, Juji T, Matsuki K, Naohara T, Satake M, Inoko H, Someya T, Harada S, Doi Y. HLA-DR2 and Dw2 in narcolepsy and in other disorders of excessive somnolence without cataplexy. *Sleep*. 1986;9(2):133-42.
98. Hublin, C., Partinen, M., Kaprio, J., Koskenvuo, M. & Guilleminault, C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 1994, 17, S7–S12.
99. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, et al. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007;30:1267e73.
100. Chakravorty SS, Rye DB. Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2003;20(5):361-76.
101. Chen W, Black J, Call P, et al. Late-onset narcolepsy presenting as rapidly progressing muscle weakness: response to plasmapheresis. *Ann Neurol*. 2005;58(3): 489-90.
102. Chokroverty S, Ferini-Strambi L eds. *Oxford textbook of Sleep Disorders*, Oxford University Press 2017.
103. Christine CW, Marks Jr WJ, Ostrem JL. Development of Parkinson’s disease in patients with Narcolepsy. *J Neural Transm*. 2012, 119: 697–699.
104. Janota O (1930). Discussion of a paper by Pelnář: Narcolepsie avec cataplexie. *Rev neurol* 47: 427–428.
105. Jennum P, Eva Wiberg Thorstensen, Line Pickering, Rikke Ibsen, Jakob Kjellberg, Morbidity and mortality of middle-aged and elderly narcoleptics, *Sleep Medicine*, 2017, 36, 23-28.

106. Jennum P, Ibsen R, Knudsen, Kjellberg J. Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep* 2013;36:835-40.
107. Jennum P, Ibsen R, Petersen ER, Knudsen S, Kjellberg J. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Med.* 2012 Sep;13(8):1086-93.
108. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–45.
109. Juji T, Maeda H, Honda Y, et al. An analysis of I region associated human B lymphocyte antigens other than HLA-DR locus, and HLA typings in narcolepsy and SLE. In: Watanabe I, ed. 1980 annual report of Research Committee on Host Factors of Intractable Diseases (chapter 23). Tokyo: Ministry of Health and Welfare, 1981 :141-7 (Japanese).
110. Juji T, Matsuki K, Tokunaga K, Naohara T, Honda Y. Narcolepsy and HLA in the Japanese. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;540:106-14.
111. Kales A, Cadieux RJ, Soldatos CR, Bixler EO, Schweitzer PK, Prey WT, Vela-Bueno A. Narcolepsy-cataplexy. I. Clinical and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol.* 1982 Mar;39(3):164-8.
112. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(8):809-817.
113. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, Zavázslóvá H. Sucharda P a kolektiv: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 861 s.
114. Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep* 2013;36:1147e52.
115. Kang, JE, Lim MM, Bateman RJ et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009, 326, 1005–1007.
116. Kelly JF, Lowe DC, Taggart HM. Narcolepsy in the elderly: a forgotten diagnosis. *Age and Ageing.* 1987;16:405-408.
117. Kenny PJ. Tobacco dependence, the insular cortex and the hypocretin connection. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;97(4):700– 7.

118. Khatami R, Landolt HP, Achermann P, Rétey JV, Werth E, Mathis J, Bassetti CL. Insufficient non-REM sleep intensity in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 2007;30(8):980-9.
119. Knudsen S, Gammeltoft S, Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency. *Brain* 2010; 133: 568-579.
120. Kornum, B. R., Knudsen, S., Ollila, H. M., Pizza, F., Jennum, P. J., Dauvilliers, Y., & Overeem, S. Narcolepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3, 16100.
121. Kotz CM, Wang C, Teske JA, et al. Orexin A mediation of time spent moving in rats: neural mechanisms. *Neuroscience* 2006;142:29e36.
122. Krahn LE, Martin KA, Silber MH. Narcoleptic Patients' Perceptions of Nicotine. *J Clin Sleep Med* 2009;5:390.
123. Krahn LE. Reevaluating spells initially identified as cataplexy. *Sleep Med*. 2005;6(6):537-42.
124. Krahn LE. Understanding the needs of older patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2016;26:85.
125. Krishnamurthy VB, Nallamothe V, Singareddy R. An Interesting Case of Late Age at Onset of Narcolepsy with Cataplexy. *J Clin Sleep Med*. 2014;10 (2):203-205.
126. Kryger MH, Walid R, Manfreda J. Diagnoses received by narcolepsy patients in the year prior to diagnosis by a sleep specialist. *Sleep*. 2002;25(1):36-41.
127. Kusek, J. W., Greene, P., Wang, S.-R., Beck, G., West, D., Jamerson, K., Level, B. Cross-sectional study of health-related quality of life in African Americans with chronic renal insufficiency: The African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002. 39(3), 513–524.
128. Kuwaki T. Orexin links emotional stress to autonomic functions. *Auton Neurosci* 2011;161:20–7.
129. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R, Lecendreux M, Manconi M, Mayer G, Partinen M, Plazzi G, Reading PJ, Santamaria J, Sonka K, Dauvilliers Y. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev*. 2020 23;52:101306.
130. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R, Lecendreux M, Manconi M, Mayer G, Partinen M, Plazzi G, Reading PJ, Santamaria J,

Sonka K, Dauvilliers Y. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev.* 2020;52:101306..

131. Lamphere, J., Young, D., Roehrs, T., Wittig, R. M., Zorick, F., & Roth, T. Fragmented Sleep, Daytime Somnolence and Age in Narcolepsy. *Clinical Electroencephalography*, 1989,20(1), 49–54.

132. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, Jovic S, Jarrossay D, Mathis J, Zellini F, Becher B, Lanzavecchia A, Khatami R, Manconi M, Tafti M, Bassetti CL, Sallusto F. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature.* 2018 ;562(7725):63-68.

133. Latta, Federica; Leproult, Rachel; Tasali, Esra; Hofmann, Elisa; Van Cauter, Eve. Sex Differences in Delta and Alpha EEG Activities in Healthy Older Adults. *Sleep*, 2005, 28(12), 1525–1534.

134. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19:151–80.

135. Lippert J, Young P, Gross C, Meuth SG, Dräger B, Schirmacher A, Heidbreder A. Specific T-cell activation in peripheral blood and cerebrospinal fluid in central disorders of hypersomnolence. *Sleep.* 2019;42(2).

136. Lividini A, Pizza F, Filardi M, Vandi S, Ingravallo F, Antelmi E, Bruni O, Cosentino FII, Ferri R, Guarnieri B, Marelli S, Ferini-Strambi L, Romigi A, Bonanni E, Maestri M, Terzaghi M, Manni R, Plazzi G. Narcolepsy type 1 features across the life span: age impact on clinical and polysomnographic phenotype. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(7):1363-1370.

137. Loewenfeld L. Uber Narkolepsie. *Munch Med Wochenschr.* 1902;49:1041–5.

138. Longstreth, W. T., Jr, Koepsell, T. D., Ton, T. G., Hendrickson, A. F. and van Belle, G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*, 2007, 30: 13–26.

139. Luca G, Haba Rubio J, Andries D, Tobback N, Vollenweider P, Waeber G, Marques Vidal P, Preisig M, Heinzer R, Tafti M. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Ann Med.* 2015;47(6):482-91.

140. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, Mayer G, Javidi S, Iranzo A, Santamaria J, Peraita-Adrados R, Hor H, Kutalik Z, Plazzi G, Poli F, Pizza F, Arnulf I, Lecendreux M, Bassetti C, Mathis J, Heinzer R, Jennum P,

- Knudsen S, Geisler P, Wierzbicka A, Feketeova E, Pfister C, Khatami R, Baumann C, Tafti M; European Narcolepsy Network. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res.* 2013;22(5):482-95.
141. Maeda T, Nagata K, Kondo H, Kanbayashi T. Parkinson's disease comorbid with narcolepsy presenting low CSF hypocretin/orexin level. *Sleep Med.* 2006;7: 662.
142. Mahlkecht P, Seppi K, Frauscher B, Kiechl S, Willeit J, Stockner H, et al. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: a population-based study. *Mov Disord* 2015;30:1417e21.
143. Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. Sleep and Human Aging. *Neuron*, 2017, 94(1), 19–36.
144. Matoulek M, Tuka V, Fialová M, Nevšimalová S, Šonka K. Cardiovascular fitness in narcolepsy is inversely related to sleepiness and the number of cataplexy episodes. *Sleep Med.* 2017;34:7-12.
145. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Gelb M, Guilleminault C, Dement WC, et al. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet.* 1992;339(8800):1052.
146. Maurovich-Horvat E, Kemlink D, Högl B, Frauscher B, Ehrmann L, Geisler P, Ettenhuber K, Mayer G, Peraita-Adrados R, Calvo E, Lammers GJ, Van der Heide A, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Poli F, Dauvilliers Y, Jennum P, Leonthin H, Mathis J, Wierzbicka A, Puertas FJ, Beitinger PA, Arnulf I, Riha RL, Tormášiová M, Slonková J, Nevšimalová S, Šonka K; European Narcolepsy Network. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. *J Sleep Res.* 2013;22(5):496-512. Erratum in: *J Sleep Res.* 2014 Apr;23(2):239.
147. Mayer G, Kesper K, Ploch T et al. The implications of gender and age at onset of first symptoms in narcoleptic patients in Germany: results from retrospective evaluation of hospital records. *Somnologie* 2002;6:13-18.
148. Mayer G, Meier-Ewert K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *J Sleep Res* 1993;2:143–8.
149. Merlotti E, Young D, Roehrs T, Fortier J, Zwyghuizen Doorenbos A, Roth T: Sleepiness related daytime behaviors in narcoleptics as a function of age. *Sleep Res*, 1987, 16, s. 392.

150. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012–20.
151. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy–cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):686–699.
152. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep.* 1994;17:S60–S67.
153. Mignot E, Tafti M, Dement WC, Grumet FC. Narcolepsy and immunity. *Adv Neuroimmunol.* 1995;5(1):23-37
154. Mignot EJ. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics.* 2012;9(4):739-52.
155. Mignot EJ. History of narcolepsy at Stanford University [published correction appears in *Immunol Res.* 2015 Jun;62(2):253]. *Immunol Res.* 2014;58(2-3):315-339.
156. Miner B, Kryger MH. Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin.* 2017;12(1):31-38.
157. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078–85.
158. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, Mladěnka A, Karlíčková J, Jahodář L, Vopršalová M, Varner KJ, Štěrba M; TOX-OER and CARDIOTOX Hradec Králové Researchers and Collaborators. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018;38(4):1332-1403.
159. Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, et al. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *J Neurosci* 2004;24:6291e300.
160. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, Ozsancak C, Destée A, Guieu JD, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med.* 2006, 7: 448–453.
161. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5: 37–41.

162. Mukai J, Uchida S, Miyazaki S, Nishihara K, Honda Y. Spectral analysis of all-night human sleep EEG in narcoleptic patients and normal subjects. *J Sleep Res.* 2003;12(1):63-71
163. Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy cataplexy. *Sleep* 1993; 16: 444-56.
164. Naumann A, Bellebaum C, Daum I. Cognitive deficits in narcolepsy. *J Sleep Res* 2006;15:329–338.
165. Neikrug AB, Avanzino JA, Liu L, Maglione JE, Natarajan L, Corey- Bloom J. Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms. *Sleep Med.* 2014, 15: 959–966.
166. Nevšimalová S & Šonka K. Poruchy spánku a bdění, třetí doplněné a přepracované vydání. Galén, 2020. ISBN 978-80-7492-478-1
167. Nevšimalová S, Piško J, Bušková J et al. Narcolepsy: clinical differences and association with other sleep disorders in different age groups. *J Neurol* 2013;260:767–75.
168. Nevšimalová S, Šonka K, Špačková M, Pretl M, Hofmannová R. Nadměrná denní spavost a její psychosociální důsledky. *Prague Med report* 2002;1:51-57.
169. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000;355(9197):39–40.
170. Nithingale S, Orgill JC, Ebrahim IO et al. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med* 2005; 6: 253-8.
171. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev.* 2015;20:63-73.
172. Ohayon MM, Black J, Lai C, Eller M, Guinta D, Bhattacharyya A. Increased mortality in narcolepsy. *Sleep.* 2014;37(3):439-44.
173. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello, MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep,* 2004, 27(7), 1255–1273.
174. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826–33.

175. Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med* 2013;14:488-492.
176. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline blood pressure in individuals with and without high 24h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
177. Ohta T, Honda Y, Kameyama T, Kurita H, Takahashi Y. A long-term prognosis of narcolepsy. *Sleep Res*, 1979, 8, 206.
178. Panda S. Status cataplecticus as initial presentation of late onset narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2014, 10(2), 207-209.
179. Pandi-Perumal SR, Monti JM, Monjan AA (eds). *Geriatric sleep medicine*. Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
180. Parkes JD, Schachter M. Mazindol in the treatment of narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 1979, 60: 250-254.
181. Partinen M, Kornum BR, Plazzi, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014.13:600-13.
182. Pataka AD, Frangulyan RR, Mackay TW, Douglas NJ, Riha RL. Narcolepsy and sleep-disordered breathing. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):696-702.
183. Patel, Sanjay R. Obstructive Sleep Apnea. *Annals of Internal Medicine*, 2019, 171(11).
184. Pedersen NW, Holm A, Kristensen NP, Bjerregaard AM, Bentzen AK, Marquard AM, Tamhane T, Burgdorf KS, Ullum H, Jennum P, Knudsen S, Hadrup SR, Kornum BR. CD8+ T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens. *Nat Commun*. 2019 ;10(1):837.
185. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007 10;68(15):1213-8.
186. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 11;342(19):1378-84.

187. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;6(9):991–7.
188. Pizza F, Tartarotti S, Poryazova R, Baumann CR, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in narcolepsy with cataplexy: a systematic analysis of 35 consecutive patients. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):22-6.
189. Pizza F, Vandi S, Iloti M, Franceschini C, Liguori R, Mignot E, Plazzi G. Nocturnal Sleep Dynamics Identify Narcolepsy Type 1. *Sleep*. 2015;38(8):1277-84.
190. Plaza-Zabala A, Flores Á, Martín-García E, et al. A role for hypocretin/ orexin receptor-1 in cue-induced reinstatement of nicotine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(9):1724– 36.
191. Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, Bayard S, Franceschini C, Cosentino FI, Abril B, Spruyt K, Provini F, Montagna P, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep*. 2010;33(5):689-94.
192. Poli F, Pizza F, Mignot E, Ferri R, Pagotto U, Taheri S, Finotti E, Bernardi F, Pirazzoli P, Cicognani A, Balsamo A, Nobili L, Bruni O, Plazzi G. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2013;36(2):175-81.
193. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidbreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlknecht P, Holzknecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759.
194. Kryger M, Roth T, William C. Principles and practice of sleep medicine. 2017. Elsevier: Philadelphia.
195. Prinzmetal M, Bloomberg W. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *J Am Med Assoc* 1935, 105: 2051–2054.

196. Prochazkova P, Sonka K, Roubalova R, Jezkova J, Nevsimalova S, Buskova J, Merkova R, Dvorakova T, Prihodova I, Dostalova S, Tlaskalova-Hogenova H. Investigation of anti-neuronal antibodies and disparity in central hypersomnias *Sleep Med.* 2023 Nov 30;113:220-231.
197. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
198. Punjabi, N. M., A. B. Newman, T. B. Young, H. E. Resnick, and M. H. Sanders. 2008. 'Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas', *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 1150-5.
199. Raggi A, Plazzi G, Ferri R. Health-Related Quality of Life in Patients With Narcolepsy: A Review of the Literature. *J Nerv Ment Dis.* 2019;207(2):84-99.
200. Rechtschaffen A, Dement W. Studies on the relation of narcolepsy, cataplexy and sleep with low voltage random EEG activity. In: Kety S, Evarts E, Williams H, editors. *Sleep and altered states of consciousness.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1967. 488–505.
201. Rechtschaffen, A., & Kales, A. A manual of standardised terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. . In. Los Angeles: Brain Information Service - Brain Research Institute, UCLA.1968.
202. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(3):137-52.
203. Ribu, L., Hanestad, B. R., Moum, T., Birkeland, K., & Rustoen, T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Quality of Life Research*, 2007,16(2), 179–189.
204. Rieger M, Mayer G, Gauggel S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep.* 2003;26(1):36-43.
205. Roth B, Nevsimalova S. Depression in narcolepsy and hypersomnia. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr.* 1975;116(2):291-300.
206. Roth B. Narkolepsie a Hypersomnie s hlediska fyziologie spanku (Narcolepsy and Hypersomnia from the aspect of physiology of sleep). Praha: Statni Zdravotnicke Nakladatelstvi; 1957.

207. Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, Montplaisir J, Paul J, Swick T, Zee P. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2019;9(9):955-65.
208. Roth T, Rye DB, Borchert LD, Bartlett C, Bliwise DL, Cantor C. Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med*. 2003, 4: 275–280.
209. Roth, B. Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases, *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*, 1976, 119: 31-41.
210. Roth, B. Narcolepsy and hypersomnia. Karger, Basel; 1980.
211. Roth, Bedrich. Narkolepsie a hypersomnie s hlediska fyziologie spánku. Státní zdravotnické nakl., 1957.
212. Ruoff CM, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Ohayon MM, Guilleminault C, Black J. High Rates of Psychiatric Comorbidity in Narcolepsy: Findings From the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) Study of 9,312 Patients in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(2):171-176.
213. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Medicine* 2010; 11: 93-95.
214. Sasai-Sakuma T, Kinoshita A, Inoue Y. Polysomnographic Assessment of Sleep Comorbidities in Drug-Naïve Narcolepsy-Spectrum Disorders—A Japanese Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 2015, 10(8): e0136988.
215. Scammell TE, Matheson JK, Honda M et al. Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(7): 1318-9.
216. Scammell TE, Matheson JK, Honda M, Thannickal TC, Siegel JM. Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1318-9.
217. Serranová T, Slovák M, Kemlink D, Šonka K, Hallett M, Růžička E. Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024236.
218. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.

219. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro C (Eds). STOP, THAT and one hundred other sleep scales. 2012, Springer, New York.
220. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric depression scale. *Clin Gerontol* 5, 1986, 165-72.
221. Schenck Ch, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eyemovement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 1992;32:3–10.
222. Schwarz, J., Åkerstedt, T., Lindberg, E., Gruber, G., Fischer, H., Theorell-Haglöw, J. Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *Journal of sleep research*, 2017, 26(3), 277–287.
223. Silber, M. H., Krahn, L. E., Olson, E. J. & Pankratz, V. S. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002, 25, 197–202.
224. Singh DK, Pillai SG, Tan S et al. Association between physiological falls risk and physical performance tests among community dwelling older adults. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10:1319—1326.
225. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011, 77: 1048–1054.
226. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94:127–152.
227. Sovinová H, Csémy L. Užívání tabáku a alkoholu v České republice v roce 2015. Státní zdravotní ústav, Praha. Dostupné z URL: http://www.szu.cz/uploads/documents/czsp/zavislosti/Uzivani_tabaku_2015.pdf.
228. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press 1970.
229. Stiasny-Kolster K, Clever SC et al. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. *Brain* 2007; 130: 442-9.
230. Syed, YY. Pitolisant: First Global Approval. *Drugs* 2016, 76, 1313–1318.
231. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverenova I, Krylov S, Jankovic S, Sonka K, Lehert P, Lecomte I, Lecomte JM, Schwartz JC; HARMONY-CTP study group. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 16(3):200-207.

232. Šonka K, Kemlink D, Bušková J, Pretl M, Šrutková Z, Maurovich Horvat E, Vodička P, Poláková V, Nevšimalová S. Obesity accompanies narcolepsy with cataplexy but not narcolepsy without cataplexy. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31(5): 631-634.
233. Šonka K, Sós P, Šusta M. Past and present in drug treatment of sleep disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(3):186-97.
234. Šonka K, Šusta M. Diagnosis and management of central hypersomnias. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(5):297-305
235. Šonka K, Nevšimalová S. 60 Years of Sleep Medicine at the Department of Neurology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague. *Prague Medical Report* 2011;112:236-243.
236. Šonka K, Nevšimalová S. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu narkolepsie. In: Suchý M, Bednařík J, eds. *Klinické doporučené postupy v neurologii I.* Univerzita Palackého v Olomouci, 2012: 77-107.
237. Šonka K, Tafti M, Billiard M: Polysomnografické nálezy u narkoleptiků středního a vyššího věku. *Sbor. lék.*, 1993, 94, č. 4, s. 333 - 344.
238. Šonka K. Narkolepsie ve třetím věku. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie* 1994; 57/90: 22-25.
239. Tadrous R, O'Rourke D, Mockler D, Broderick J. Health-related quality of life in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2021 Dec;30(6):e13383.
240. Teixeira VG, Faccenda JF, Douglas NJ. Functional status in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:477e83.
241. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469–74.
242. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15(5):502-7.
243. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy [published correction appears in *Ann Neurol.* 2020 Jan;87(1):157]. *Ann Neurol.* 2019;85(3):359-370.
244. Topinková E, Geriatrická klinika I.LFUK a VFN Praha, Český překlad a validace Krátké baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů, 2010.
245. Topinková E, Neuwirth J. *Geriatric pro praktického lékaře.* Grada, Praha 1995.

246. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*. 2016;86(14):1336-1343.
247. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:28.
248. Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. *Endocr J*. 2011;59:365–74.
249. Vandeputte M, Weerd de AW. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med*. 2003;4:343–5.
250. Vaz Fragoso CA, Van Ness PH, Araujo KL, Iannone LP, Yaggi HK. Age-Related Differences in Sleep-Wake Symptoms of Adults Undergoing Polysomnography, *J Am Geriatr Soc*. 2015, 63: 1845-51.
251. Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P et al. Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Med*. 2004;5:467–75.
252. Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2011;12(1):19-23.
253. Vitiello MV. Recent advances in understanding sleep and sleep disturbances in older adults: growing older does not mean sleeping poorly. *Curr. Dir. Psychol. Sci*. 2009, 18, 316–320.
254. Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry*. 1960;3:421–8.
255. Vourdas A, Shneerson JM, Gregory CA et al. Narcolepsy and psychopathology: Is there an association? *Sleep Med*. 2002;3:353–60.
256. Wakai M, Kanbayashi T. Narcolepsy due to Parkinson's disease with a decrease in cerebrospinal-fluid orexin: a case report. *Sleep Biol Rhythms*. 2011, 9: 127–129.
257. Walacik-Ufnal E, Piotrowska AJ, Wołyńczyk-Gmaj D, Januszko P, Gmaj B, Ufnal M, Kabat M, Wojnar M. Narcolepsy type 1 and hypersomnia associated with a psychiatric disorder show different slow wave activity dynamics. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2017;77(2):147-156.

258. Wang Z, Wu H, Stone WS, Zhuang J, Qiu L, Xu X, Wang Y, Zhao Z, Han F, Zhao Z. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study. *Sleep Med.* 2016;25:139-144.
259. Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiat.* 1877;7:631–5.
260. WHOQOL Group, the. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Development and psychometric properties. *Soc Sci Med* 1998;46:1569-1585.
261. Wienecke M, Werth E, Poryazova R, Baumann-Vogel H, Bassetti CL, Weller M. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *J Sleep Res.* 2012, 21: 710–717.
262. Wilner A, Steinman L, Lavie P, Peled R, Friedmann A, Brautbar C. Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level. *Hum Immunol.* 1988;21(1):15-22.
263. Wing YK, Chen L, Fong SY, Ng MH, Ho CK, Cheng SH, Tang NL, Li AM. Narcolepsy in Southern Chinese patients: clinical characteristics, HLA typing and seasonality of birth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1262-7.
264. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging 1: Sleep disorders commonly found in older people. *Can Med Assoc J.* 2007; 176: 1299-1304.
265. Ylikoski A, Martikainen K, Tomi S, Partinen M. Parkinson's disease and narcolepsy like symptoms. *Sleep Med.* 2005, 16: 540–544.
266. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. *Arch Intern Med.* 1960;106(2):168–171.
267. Yoss RE, Daly DD. Treatment of narcolepsy with ritalin. *Neurology* 1959, 9: 171–173.
268. Young D, Zoerick F, Lamphere J, Roehrs T, Wittig R, Roth T. Fragmented sleep, daytime somnolence and age in narcolepsy. *Sleep Res,* 1986, 15, s. 186.
269. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893–900.
270. Zamarian L, Hogl B, Delazer M et al. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2015;16:45–51.

271. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2948–2961.
272. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Sanford LD, Tang X. Polysomnographic nighttime features of narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101488.
273. Zhang Z, Dauvilliers Y, Plazzi G, Mayer G, Lammers GJ, Santamaria J, Partinen M, Overeem S, Del Rio Villegas R, Sonka K, Peraita-Adrados R, Heinzer R, Wierzbicka A, Högl B, Manconi M, Feketeova E, da Silva AM, Bušková J, Bassetti CLA, Barateau L, Pizza F, Antelmi E, Gool JK, Fronczek R, Gaig C, Khatami R. Idling for Decades: A European Study on Risk Factors Associated with the Delay Before a Narcolepsy Diagnosis. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:1031-1047.

9. Seznam publikací doktoranda

Přiložené publikace, které jsou podkladem disertační práce:

Kovalská P, Kemlink D, Topinková E, Nevšímalová S, Horvat EM, Jarolímová E, Šonka K. **Narcolepsy with cataplexy in patients aged over 60 years: a case-control study.**

Sleep Med. 2016;26:79-84.

IF: 4,6; Citováno k 1.1.2024: 27x

Kovalská P, Kemlink D, Topinková E, Nevšímalová S, Horvat EM, Šonka K. **Higher body mass index in narcolepsy with cataplexy: lifelong experience.**

Sleep Med. 2017;32:277.

IF: 4,6; Citováno k 1.1.2024: 12x

Kovalská P, Dostálová S, Machová H, Nytrová P, Maurovich Horvat E, Šonka K: **Rare Case of Late-Onset Narcolepsy Type 1.**

Case Rep Neurol 2020;12:428-432.

IF: 0,7; Citováno k 1.1.2024: 2x

Fialová M, Dvořák P, Dušek P, Kovalská P, Šonka K. **Narcolepsy with cataplexy and Parkinson's disease.** Case Report.

Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(3):226-30.

IF: 0,9; Citováno k 1.1.2024: 4x

Kovalská P, Nepožitek J, Kemlink D, Dostálová S, Peřinová P, Šonka K.

Polysomnografické nálezy mužů s narkolepsií s kataplexií věku nad 55 let.

Ces Slov Neurol a Neurochir, 2024,86(6)397-402.

IF: 0,3; Citováno k 1.1.2024: 0x

Publikace, které souvisí s tématem práce, ale nejsou jejím podkladem

Peřinová P, Feketeová E, Kemlink D, Kovalská P, Chlebušová K, Nepožitek J, Ibarburu V, Králíková E, Nevšímalová S, Šonka K. Smoking Prevalence in Group of Central-European Patients with Narcolepsy-cataplexy, Narcolepsy without Cataplexy and Idiopathic Hypersomnia. Ces Slov Neurol a Neurochir. 2017,80, 5;561-563.

IF: 0,3; Citováno k 1.1.2024: 0x

Krpešová J., Kemlink D., Ibarburu Lorenzo Y, Losada V., Dostálová S., Bušková J., Piško J., Kovalská P., Příhodová I., Šonka K. Periodické pohyby končetinami ve spánku jsou závažnější u narkolepsie s kataplexií než u narkolepsie bez kataplexie.

Ces Slov Neurol a Neurochir,2017,80, 70-74.

IF: 0,3; Citováno k 1.1.2024: 0x

Publikace doktoranda bez vztahu k tématu disertace

Dušek P, Ibarburu VLYL, Bezdicek O, Dall'Antonia I, Dostálová S, Kovalská P, Krupička R, Nepožitek J, Nikolai T, Novotný M, Peřinová P, Ruzs J, Serranová T, Tykalová T, Ulmanová O, Mecková Z, Ptáčník V, Trnka J, Zogala D, Růžička E, Šonka K. Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder.

Sci Rep. 2019;9(1):15463.

IF: 4,9; Citováno k 1.1.2024: 29x

Publikace bez IF

Peřinová P, Feketeová E, Kemlink D, Kovalská P, Chlebušová K, Nepožitek J, Ibarburu V, Králíková E, Nevšímalová S, Šonka K. **Smoking Prevalence and Its Clinical Correlations in Patients with Narcolepsy-cataplexy.**

Prague Med Rep. 2016;117(2-3):81-89.

Kovalská P, Šonka K. **Narkolepsie ve stáří: vývoj onemocnění v pozdním věku, komorbidity a specifika léčby.**

Neurológia 2014; 9 (3): 145-147

Kongresové příspěvky

Český a Česko-Slovenský sjezd spánkové medicíny, Mikulov, 2018

Přednáška: Body mass index u pacientů s narkolepsií s kataplexií

Český a Česko-Slovenský sjezd spánkové medicíny, Liberec, 2016

Poster: Narkolepsie ve stáří: studie případů a kontrol

Český a Česko-Slovenský sjezd spánkové medicíny, Praha, 2014:

Přednáška: Výskyt hypnagogických halucinací a spánkových obrn u narkolepsie s kataplexií

European Narcolepsy Network (EU-NN) Meeting, Montpellier, 2018

Přednáška: Case – report: Rare case of late onset narcolepsy type 1

World Sleep Congress Praha, 2017

Poster: Polysomnography differences in narcolepsy with cataplexy and healthy men aged over 55

European Sleep Research Society Congress Bologna, 2016

Poster: Body Mass Index In Narcolepsy With Cataplexy Patients Aged Over 60 Years

World Sleep 2015, Istanbul, 2015

Poster: Narcolepsy in elderly: case–control study

European Sleep Research Society Congress, Tallinn, 2014

Poster presentation: The occurrence of hypnagogic hallucinations and sleep paralysis at narcolepsy with cataplexy in different age and disease duration groups of patients