

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Narkolepsie

Patofyziologické souvislosti v různých věkových obdobích

MUDr. Petra Kovalská

2024

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice

Školitel: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby
zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou
činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt (čj)	4
Abstract (aj)	5
1. Úvod	6
2. Cíle práce a hypotézy	7
3. Metodika a studijní soubory	8
4. Výsledky	9
5. Diskuse	13
6. Závěry.....	16
7. Použitá literatura	17
8. Seznam publikací	19

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 tito 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

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

1. Úvod

Narkolepsie s kataplexií (NK), onemocnění s prevalencí 20–50 případů na 100 000 obyvatel, je klinicky charakterizována nadměrnou denní spavostí a stavy náhlé ztráty svalového tonu zvané kataplexie. Nestabilita spánku a bdění je dána poruchou hypokretinové transmise v mozku, pravděpodobně na autoimunitním podkladě. Nadměrná denní spavost se projevuje periodami somnolence a usínání opakovaně během dne. Nemocný usíná nejčastěji krátce a v klidových situacích, může se ale objevit i imperativní spavost. Kataplexie jsou jediným specifickým příznakem. Jedná se o krátkou přechodnou ztrátu nebo snížení svalového tonu vyvolané emocionálním podnětem. K dalším projevům nemoci patří fragmentovaný noční spánek a projevy disociace REM spánku – hypnagogické halucinace (HH), spánková obrna (SP) a REM spánek krátce po usnutí (do 15 minut – tzv. SOREM). Diagnóza je potvrzena testem mnohočetné latence usnutí, průměrná latence usnutí v pěti denních testech je maximálně osm minut a jsou přítomny minimálně dva SOREM (včetně případného SOREM v nočním spánku předchozí noci), nebo sníženou hladinou hypokretinu v mozkomíšním moku. Makrostruktura spánku oproti zdravým dospělým je u pacientů s NK odlišná konkrétně ve zmožené bdělosti po usnutí, spánkové stadium NREM 1 je zastoupeno více, a naopak podíly stádií spánku NREM 2 a NREM 3 jsou nižší. Podíl REM spánku nebývá signifikantně odlišný. Přidruženými symptomy nemocných s NK bývá zvýšená míra nadváhy a obezity, depresivní ladění a porucha chování v REM spánku. NK vede k omezení profesního, osobního i společenského života. Kauzální léčba NK neexistuje, základem je léčba režimová. K potlačení denní spavosti a kataplexií se uplatňuje symptomatická léčba (Bassetti C. et al., 2019).

Stárnutí obecně je spojováno se sníženou schopností navodit a udržet spánek. Spánek ve stáří je navíc častěji ovlivněn nemocemi a narůstající medikací. Senioři bez anamnézy poruchy spánku mají proti mladším lidem horší kontinuitu spánku, zmožení bdělosti po usnutí a nižší spánkovou efektivitu. U žen se v senu prodlužuje latence usnutí (Luca G. et al., 2015). Během života dochází k postupnému snižování proporce stádia NREM 3 a REM spánku, a naopak prodlužování stádií NREM 1 a NREM 2. Tyto změny makrostruktury spánku jsou v dětství a adolescenci výrazné, v dospělosti je vývoj pozvolný. K další rychlejší změně v proporcích stádií NREM spánku dochází přibližně od věku 55 let. Celková doba spánku klesá od dětství do zhruba 35 let a dále se již příliš nemění, jen k mírnému poklesu dochází až po 80. roce věku. (Ohayon M. M. et al., 2004) Prevalence obstrukční spánkové apnoe, periodických pohybů končetinami ve spánku a poruchy atonie v REM spánku v obecné populaci ve věku nad 60 let stoupá.

Narkolepsie vzniká v dětství, v adolescenci a v prvních letech středního věku. Většina výzkumu NK se týká prvních let onemocnění, NK však přetrvává po celý život. Tíže symptomů NK a přidružené obtíže se mohou v průběhu života měnit. To je umocněno faktem, že současná populace stárne. Sledování vývoje základních symptomů a přidružených onemocnění může posloužit jako vodítko k podhalení patofyziologie této nemoci.

2. Cíle práce a hypotézy

2.1 Cíle

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

Díličními 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 zdatnosti.
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 a studijní soubory

Disertační práce je složena ze třech samostatných studií na různých a jen částečně se překrývajících se souborech nemocných s NK sledovaných na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN. První dvě srovnávají patientské klinické a polysomnografické parametry s kontrolním souborem, třetí studie ukazuje výskyt HH a SP u pacientů podle věku a trvání onemocnění. Disertace obsahuje dále klinická pozorování dvou zcela výjimečných nemocných s NK vyššího věku, ale ta jsou v autoreferátu vynechána.

3.1 První studie zkoumá 42 pacientů s NK věku nad 60 let (průměr 72 let) a 46 věkově a pohlavně spárovaných kontrolních subjektů. Všichni účastníci byli prezenčně klinicky vyšetřeni včetně strukturovaného pohovoru. Pohovor byl zaměřen na detailní osobní, farmakologickou a spánkovou anamnézu. Dále byly zařazeny dotazy na socioekonomické aspekty, tj. dosažené vzdělání, počet manželství i dětí, trvání profesní aktivity, délka invalidního i starobního důchodu, volnočasové a společenské aktivity a čas jimi strávený. Pacienti byli navíc dotazováni na celoživotní vývoj denní spavosti, tíže a frekvence kataplexií a dalších příznaků NK. Nakonec byly s účastníky vyplněny standardizované škály a dotazníky - pro zhodnocení deprese Beckova škála deprese (BDI) a Geriatrická škála deprese (GDS), pro zhodnocení úzkostnosti State-Trait Anxiety Inventory – X2 (STAI X-2), dále Addenbrookský kognitivní test (ACE) a dotazník Euro Quality of Life (EQ-5D). Fyzická kondice byla hodnocena pomocí Krátké baterie fyzické zdatnosti (SPPB).

3.2 Druhá studie je analýzou polysomnografických záznamů pacientů a kontrol bez anamnézy poruchy spánku a bdění věku nad 55 let. Studijní soubor tvořilo 17 mužů s diagnózou NK (průměrný věk 66 let) a 17 věkově spárovaných anamnesticky zdravých mužů. Polysomnografický záznam byl získán ve standardním protokolu, 13 pacientů a všechny kontroly neužívali 14 dní před vyšetřením medikaci ovlivňující spánek. Kromě základních makrostrukturálních parametrů nočního spánku byl zjišťován apnoe/hypopne index (AHI), počet desaturací o 3 % a více za hodinu (ODI), počet periodických pohybů končetinami ve spánku za hodinu (PLMI) a přítomnost REM spánku s poruchou atonie (RWA). Hodnocení záznamu bylo provedeno vizuálně podle manuálu skórování spánku a spánkových událostí Americké akademie spánkové medicíny verze 2.2 (Berry R. B. et al., 2015).

3.3 Ve třetí studii byly sledovány HH a SP. Výskyt těchto dvou příznaků je porovnáván mezi pacienty s NK jednak po dekadách ve věkově rozdělených skupinách a dále ve skupinách dle trvání onemocnění, rovněž po dekadách. Porovnávaná data byla získána od 77 pacientů s NK. Věkový rozptyl zařazených pacientů činil 20-87 let.

4. Výsledky

4.1 Klinická studie případů a kontrol

Subjektivním retrospektivním hodnocením vývoje nadměrné denní spavosti bylo zjištěno u 10 (23,8 %) pacientů zhoršení a u 10 (23,8 %) pacientů zlepšení v poslední dekádě. 22 (53,4 %) pacientů hodnotilo denní spavost jako dlouhodobě stacionární. Závažnost i četnost kataplexie, HH a SP rovněž neměla při retrospektivním subjektivním hodnocení žádnou tendenci změny. Alespoň pětileté období nepřítomnosti kataplexie jsme zjistili u sedmi pacientů (16,7 %). U dvou z těchto sedmi pacientů však bylo zaznamenáno opětovné objevení kataplexie po více než deseti letech její nepřítomnosti. Trvání spánku za 24 hodin nebylo po dekádách věku rozdílné od kontrolní skupiny, kromě věku 60 – 70 let, kdy pacienti spali významně déle.

U NK byl zjištěn anamnesticky vyšší výskyt arteriální hypertenze (79 % vs 57 %, $p = 0,041$) a diabetu druhého typu (36 % vs. 15 %, $p=0,047$). Kontroly referovaly častěji diagnózu deprese (5 % vs. 22 %, $p=0,028$). Ve výskytu ostatních sledovaných chorob rozdíl nalezen nebyl. Aktuální průměrné BMI u pacientů bylo 31,5 a u kontrol 27,5 ($p=0,002$). BMI vypočtený dle retrospektivně uvedené hmotnosti v jednotlivých dekádách věku byl vyšší u pacientů ve všech dekádách kromě věku 40-49 let. Krátká baterie fyzické zdatnosti u NK vyšla průměrně 8,2 a ve skupině kontrolní 9,8 bodů ($p=0,005$), přičemž skóre pod 9 bodů je kategorie snížené fyzické zdatnosti. Celoživotně pacienti s NK déle kouřili a vykouřili celkem více cigaret, v průměru 34 let vs. 9 let kouření za život ($p < 0,0001$) a vykouřili v průměru 17 vs. 5 cigaret za den ($p < 0,0001$). Výsledky škál a dotazníků (Tab. 1) a sociálních parametrů (Tab. 2) shrnují tabulky.

Tabulka 1 - Dotazníky a Škály. Výsledky vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka.

	NK (n=42)	Kontroly (n=46)	Hodnota <i>p</i>
GDS (Geriatrická škála deprese)	4,8 (±3,7)	2,4 (±2,9)	0,0003
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.
Addenbrookský kognitivní test (ACE)	87,9 (±8,2)	89,8 (±8,1)	n. s.
CELKEM			
ACE – Pozornost	16,7 (±1,7)	17,4 (±0,8)	0,0240
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.
VAS EQ-5D	57,07 (±16,52)	74,50 (±16,62)	<0,0001
EQ-5D Celkem	7,30 (±1,54)	6,54 (±1,74)	n.s.

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

Tabulka 2 – Socioekonomické parametry. Výsledky vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka.

	NK (n=42)	Kontroly (n=46)	Hodnota p
Manželství (počet)	1,2 (±0,6)	1,2 (±0,4)	n. s.
Manželství (roky)	34,6 (±17,0)	36,0 (±13,8)	n. s.
Počet osob žijících v domácnosti	1,6 (±0,6)	1,8 (±1,0)	n. s.
Počet vlastních dětí	1,7 (±1,0)	1,8 (±0,9)	n. s.
Počet dětí, které vychovával/a	1,9 (±1,1)	1,9 (±0,8)	n. s.
Dokončení vzdělání (věk)	21,8 (±9,4)	21,4 (±5,4)	n. s.
Počet změn zaměstnání	2,7 (±2,5)	2,4 (±1,8)	n. s.
Trvání invalidního důchodu (roky)	13,1 (±10)	6 (±6,4)	n. s.
Trvání starobního důchodu (roky)	13,2 (±8,7)	12,7 (±7,7)	n. s.
Počet let profesionální aktivity po vstupu do starobního důchodu (roky)	2,1 (±4,7)	5,4 (±6,3)	0,0049
Míra profesionální aktivity ve starobním důchodu, hod/den	2,6 (±3,0)	6,6 (±3,3)	n. s.
Celoživotně ekonomicky neaktivní (roky)	18,6 (±10,4)	9,4 (±10,5)	<0,0001

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

4.2 Polysomnografická studie případů a kontrol

Parametry makrostruktury spánku a spánkových komorbidit shrnují tabulky (Tab. 3 a Tab. 4).

Tabulka 3 – Makrostrukturální spánkové parametry - Výsledky vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka.

	NK (n=17 mužů)	Kontroly (n=17 mužů)	Hodnota <i>p</i>
Trvání záznamu (min)	480	480	n. s.
Celkové trvání spánku (min)	324 (±70)	343 (±80)	n. s.
Latence usnutí (min)	10, 8 (±20)	13, 4 (±11)	n. s.
Latence REM (min)	116, 0 (±89)	83, 4 (±56)	n. s.
Počet záznamů se SOREM (%)	4 (24 %)	0	0,040
WASO (min)	146 (±68)	123 (±74)	n. s.
Spánková efektivita (%)	67, 4 (±14)	71,5 (±17)	n. s.
NREM 1 (%)	17,4 (±9,8)	9,9 (± 6,0)	0,01
NREM 2 (%)	33,4 (±14,3)	29,7 (± 8,7)	n. s.
NREM 3 (%)	7,7 (±7,0)	25,8 (± 29,0)	0,003
REM (%)	12,1 (±6,0)	18,6 (± 7,9)	0,010
Bdělost (%)	29,3 (±13,7)	26,1 (16,1)	n. s.

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

Tabulka 4 - Výsledky AHI, ODI, T90 a PLMI

	NK (n=17 mužů)	Kontroly (n=17 mužů)	Hodnota <i>p</i>
AHI průměr (± SD)	25,0 (±26,0)	22,7 (±18,4)	n. s.
ODI průměr (± SD)	24,0 (±26,2)	21,2 (±15,8)	n. s.
T90 průměr (± SD)	7,7 (±10,7)	4,6 (±7,1)	n. s.
PLMI průměr (± SD)	46,0 (±31,3)	15,6 (±22,3)	0, 020
RWA počet (%)	8 (47 %)	1 (6 %)	0,002

Legenda: NK – pacienti s narkolepsií a kataplexií; Kontroly – kontrolní subjekty; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota $p > 0,05$; AHI – apnoe hypopnoe index; ODI – oxygen desaturation index; T90 – doba strávená v saturaci <90% (hodnota uvedena v procentech); PLMI – periodic limb movement index, RWA – REM spánek s poruchou atonie (REM without atonia)

4.3 Hypnagogické halucinace a spánková obrna během života

Z celkem 77 zkoumaných dospělých pacientů s diagnózou NK mělo celoživotní zkušenost s HH 45 (58 %) pacientů a se SP 37 (48 %) pacientů. Za poslední rok 33 jedinců zaznamenalo HH a 27 jedinců SP. V jednotlivých dekádách dle věku a trvání onemocnění se různou měrou referovaný výskyt snižoval za poslední rok, avšak zcela nepravidelně bez závislosti na věku / trvání onemocnění. Výskyt HH a SP nekoreloval ani s jinými zjišťovanými parametry, s výjimkou korelace léčby antidepresivy a SP v anamnéze.

5. Diskuse

5.1 Klinická studie případů a kontrol

Nadměrná denní spavost dle našich výsledků přetrvává u pacientů s NK až do pozdního věku. Jednoznačný jednotný vývoj nadměrné denní spavosti tyto výsledky neukázaly. To je v souladu s předchozími zjištěními. Starší práce však porovnávaly pacienty různého věku a zahrnovaly i případy narkolepsie bez kataplexie (Furuta H. et al., 2001; Nevšimalová S. et al., 2013). Předpokládané zlepšení, případně stabilní stav, závažnosti i frekvence kataplexií byly i vzhledem k medikaci v našich výsledcích zaznamenány. Nicméně zjištěno bylo i neojedinělé zhoršení kataplexií, a to i při dlouhodobé farmakoterapii. Jiné práce nastiňují pokles intenzity i frekvence kataplexie s postupujícím věkem (Furuta H. et al., 2001; Dauvilliers Y. et al., 2004), avšak návrat kataplexií po mnohaletém vymizení, který nastal u dvou našich pacientů, zmiňován nebyl. Jednotný vývoj nebyl v našich výsledcích zaznamenán ani u HH a SP. Zlepšení i vymizení HH a SP ve věku nad 60 let bylo zjištěno u některých pacientů. Shledali jsme ale i zhoršení těchto příznaků, a to i přes zavedenou medikaci, což jiné práce nepopisují. Kvalita nočního spánku pacientů s narkolepsií, která je proti zdravým jedincům zhoršená od počátku onemocnění, se s věkem dále dle našich výsledků i dle literatury snižuje (Nevšimalová S. et al., 2013). Celkové subjektivně vnímané trvání spánku za 24 hodin se během života mezi našimi pacienty a kontrolami nelišilo, což je v souladu s literaturou. Rozdíl jsme zjistili pouze v období mezi 60-70 lety, kterého se již ostatní práce nedotýkají. Naše mapování subjektivního vývoje symptomů NK tedy ukázalo, že přes zavedenou medikaci, důchodový režim a mnohaletou adaptaci na onemocnění, dochází v pokročilém věku ke vnímanému zhoršení příznaků v 24 % pro nadměrnou denní spavost, v 11-14 % pro kataplexie a 15-22 % pro HH a SP. K akcentaci onemocnění může dojít i po mnohaletém vymizení kataplexií, HH a SP. Neidentifikovali jsme rizikové faktory tohoto zhoršení ani důvody jiného průběhu intenzity symptomů.

Zvýšený výskyt arteriální hypertenze a diabetu druhého typu, zjištěný u našich pacientů s NK ve srovnání s kontrolami i populační normou srovnatelného věku (Cífková R. et al., 2011), na velkých souborech narkoleptiků dříve popisován nebyl (Ohayon M. M. et al., 2013, Jennum P. et al., 2017). Jednalo se však o mladší pacienty s NK a také o pacienty s narkolepsií obou typů (Jennum P. et al., 2017). Vznik hypertenze lze u NK vysvětlovat nekvalitním nočním spánkem, OSA, PLMS, a také dlouhodobou léčbou psychostimulancii (Bosco A. et al., 2018). Nalezeny byly také další faktory rizikové pro vznik hypertenze a diabetu. Pacienti s NK měli více obezity i nadváhy, která byla u NK opakovaně popisována. Zvýšený BMI u NK má pravděpodobně souvislost s narušením hypokretinové transmise, která má vliv kromě regulace spánku a bdění i na metabolismus (Tsujino N. et al. 2013) a je tedy v konečném důsledku možné, že vede k vyššímu energetickému příjmu a přispívá i k nižší fyzické aktivitě. Horší fyzická zdatnost našeho souboru s NK byla taktéž potvrzena. Kardiovaskulární riziko je u NK dále zvyšováno vyšší mírou kuřáctví, jehož souvislost s poruchou hypokretinové transmise však není zcela jasná. Vzhledem ke zmíněným nálezům,

může s věkem narůstat u pacientů s NK arteriální hypertenze a diabetes mellitus druhého typu, jak ukazují naše výsledky.

V obecné populaci s „podzimem života“ míra deprese vzrůstá. Na škále GDS naši pacienti skórovali v pásmu mírné deprese ve 26 %, 10 % pacientů dokonce v pásmu manifestní deprese oproti 11 % a 4 % u kontrolní skupiny. Z těchto výsledků je zřejmé, že příznaky deprese doprovází onemocnění NK i během stáří. Naše zjištění, že jen 4,8 % pacientů s NK mělo diagnostikovanou depresi, se liší od jiných studií s NK i narkolepsie bez kataplexie, dle kterých je 15-30 % narkoleptiků postiženo depresivní poruchou během života (Ruoff C. M. et al., 2017). Naši pacienti nebyli zřejmě během života speciálně vyšetřováni a léčeni psychiatrem, ale jejich případná porucha nálady byla zaznamenána a léčena ošetřujícím neurologem.

Poruchy spánku a bdění 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 NK, jsou v u zdravých jedinců ve stáří asociovány s kognitivním poklesem (Dauvilliers Y., 2021). Propojení a mechanismus vzniku těchto obtíží může být u běžné populace spojeno s hypokretinovou transmisí i kumulací amyloidu beta a tau (Dauvilliers Y., 2021). U nemocných s NK dochází k častým stížnostem na problémy s pamětí, schopností koncentrace a udržení pozornosti (Zamarian L. et al., 2015). Naše výsledky přinášejí hodnoty z Addenbrookského kognitivního testu, které byly v souhrnném hodnocení srovnatelné v obou skupinkách testovaných a výsledky byly kolem hranice normy. U pacientů bylo zjištěno pouze nižší skóre v okruhu pozornosti, což je vzhledem k povaze nemoci zcela očekávané. Tyto výsledky jsou v souladu s jinými autory, kteří prováděli podrobnější neuropsychologické testování u věkově nespécifických pacientů a kognitivní deficit nezaznamenali (Rieger M. et al., 2003; Zamarian L. et al., 2015), tedy na rozdíl od běžné populace není asociace poruchy spánku spojována s negativním dopadem na kognitivní funkce. Zároveň se shodujeme na přítomnosti snížené pozornosti, zaznamenané jinými studiemi u mladších pacientů s NK, která bývá připisována kolísající bdělosti a může stát za subjektivními stesky na poruchy kognice (Bayard S. et al., 2012; Rieger M. et al., 2003).

Výsledky dvou meta-analýz zaměřených na kvalitu života s onemocněním NK ukazují změněnou kvalitu života vzhledem ke zdraví vlivem NK (Raggi A. et al., 2019; Tadrous R. et al., 2021). Naše práce je jediná, která se cíleně zabývala kvalitou života pacientů s NK v seniorském věku. Dle VAS EQ-5D vnímali naši pacienti kvalitu svého života spojenou se zdravotním stavem velmi nízko. Výsledky odpovídají německé studii, ve které použili stejný instrument a rozdělili pacienty dle věku, avšak zahrnuti byli i nemocní bez kataplexie (Dodel R. et al., 2017). Dle jiné práce se mezi narkoleptickou a běžnou populací rozdíl v kvalitě života s trváním onemocnění zmenšoval nezávisle na věku nemocného (Vignatelli L. et al., 2004). To našimi výsledky potvrdit nelze. Naše výsledky neukázaly rozdíly v dosaženém stupni vzdělání, počtu manželství a dětí ani počtu změn

zaměstnání, což jsou aspekty, které dle jiných prací bývají u NK uváděny jako zhoršené (Raggi A et al., 2019).

5.2 Polysomnografická studie případů a kontrol

Zkoumané soubory 17 NK mužů a 17 kontrolních mužů se v latenci usnutí, latenci REM spánku, bdělosti po usnutí ani spánkové efektivitě nelišily. Latence usnutí našich pacientů s NK je velmi podobná latenci usnutí mužů s NK průměrného věku 37 let dle analýzy dat Evropské databáze narkolepsie (EU-NN databáze) (Luca G. et al., 2013). Latence usnutí se s věkem dle populační studie prodlužovala pouze u žen, což vysvětluje stejnou latenci usnutí našich pacientů jako u mladších NK mužů (Luca G. et al., 2015). SOREM, typický pro NK, se vyskytl pouze u čtyř našich (24 %) pacientů a průměrná latence REM spánku byla 116 minut, což je blízké hodnotám zdravé populace. Dle EU-NN databáze je průměrná latence REM spánku u dospělých mužů s NK 55 minut a SOREM se vyskytl u 35 % z nich, čemuž hodnoty našich pacientů neodpovídají. Prodloužená proporce NREM1, zjištěná u našich pacientů, je příznačná jak pro NK, tak pro běžné stárnutí. U pacientů s NK jsme zjistili významně kratší stádium NREM 3 a REM. Kratší stádium NREM 3 zaznamenali u NK jen některé studie, u starší jedinců v populaci však ke zkrácení proporce NREM 3 dochází (Luca G. et al., 2015, Roth T. et al., 2013). Studie, které nezohledňují věk nemocných, se shodují na vyšší proporcii bdělosti po usnutí a snížené spánkové efektivitě u pacientů s NK oproti kontrolám (Roth T. et al., 2021), což z našeho srovnání starších mužů nevychází, protože i naše kontrolní subjekty mají zvýšenou proporcii bdělosti po usnutí a sníženou spánkovou efektivitu. Bdělost po usnutí se prodlužuje s věkem i u zdravých lidí. Zdá se tedy, že ve stáří se zhoršená kontinua spánku vyrovnává s běžnou populací. Roli však hraje i vysoká míra nálezu spánkové apnoe u kontrol. Ve ventilačních parametrech se soubory nelišily. NK pacienti měli vyšší PLMI a podíl RWA. U mladších pacientů s NK je vzhledem k populaci zvýšený výskyt spánkových poruch popisován (Pizza F. et al., 2013, Luca G. et al., 2013, Zhang Y. et al., 2021). Musíme konstatovat, že dle našich výsledků je zvýšený i ve stáří, avšak rozdíl oproti populaci již není tak výrazný.

5.3 Hypnagogické halucinace a spánková obrna během života

Zkušenosti s HH mělo během života 58 % dotazovaných a se SP 48 % ze 77 dotazovaných věkově nezařazených pacientů, což koresponduje s literaturou. Odeznění HH a SP jsme u některých pacientů zaznamenali, neboť necelá třetina pacientů již tento příznak v posledním roce před uskutečněním studie nezažila. Nepodařilo se ovšem nalézt souvislost vymizení příznaku s pokročilostí věku pacientů či trváním onemocnění, ani v souvislosti s jinými okolnostmi. Pokles výskytu SP s věkem nebyl zjištěn ani na větším vzorku pacientů, avšak touto studií byl zaznamenán mírný pokles HH (Dauvilliers Y. et al., 2004). Obecný pokles HH a SP ve stáří nebyl zaznamenán ani naší studií věnované klinickým projevům NK ve věku nad 60 let.

6. Závěry

Retrospektivní subjektivní hodnocení příznaků NK neukázalo očekávané zmírnění v pokročilém věku. U pacientů s NK 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. Hodnoceno pomocí GDS měli pacienti s NK větší sklony k depresivní poruše, dle VAS EQ-5D vnímali kvalitu svého života hůře ve srovnání s kontrolami. Celoživotně byli pacienti méně ekonomicky aktivní, včetně práce v důchodu oproti kontrolám. Zkoumaní pacienti s NK nedosahovali horších výsledků v testu kognitivních funkcí. Z pohledu sociálních a volnočasových aktivit však nezaostávali pacienti s NK 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 NK 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 zastoupení spánkové apnoe bylo srovnatelné.

Hypotézy číslo 3, 4, 6, 7, 9 a 10 byly potvrzeny, hypotézy číslo 1, 2, 5 a 8 potvrzeny nebyly. Rozbor vývoje symptomů a spektra komorbidit nepřispívá ke změně pohledu na patofyziologii NK, naše zjištění však doplňuje dosud chybějící informace, které mohou přispívat ke zlepšení péče o pacienty s NK v pokročilém věku.

7. Seznam literatury

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed: Diagnostic and Coding Manual. Darien, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004; 62: 46-50.
7. Dauvilliers Y. Altered sleep-related blood pressure profile in hypocretin-deficient narcoleptic patients. *Sleep* 2012;35:453.
8. Dauvilliers Y. Hypocretin/Orexin, Sleep and Alzheimer's Disease. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:139-149.
9. 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.
10. Furuta H, Thorpy M J, Temple HM. Comparison in symptoms between aged and younger patients with narcolepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:241-42.
11. 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.
12. Krahn LE. Understanding the needs of older patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2016;26:85.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
 16. Ohayon MM, Black J, Lai C, Eller M, Guinta D, Bhattacharyya A. Increased mortality in narcolepsy. *Sleep.* 2014;37(3):439-44.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Rieger M, Mayer G, Gauggel S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep.* 2003;26(1):36-43.
 21. Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, Montplaisir J, Paul J, Swick T, Zee P. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med.* 2013 Sep 15;9(9):955-65.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:28.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.

Seznam publikací doktoranda s IF

1. Publikace, které jsou podkladem disertace:

Kovalská P, Kemlink D, Topinková E, Nevšimalová 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, Nevšimalová 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

2. 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, Nevšimalová 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: 0

3. Publikace 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, Rusz 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

Seznam publikací bez IF

1. Souborný referát:

Kovalská P, Šonka K. **Narkolepsie ve stáří: vývoj onemocnění v pozdním věku, komorbidity a specifika léčby.**
Neurológia 2014; 9 (3): 145-147

2. Publikace k tématu disertace:

Peřinová P, Feketeová E, Kemlink D, Kovalská P, Chlebušová K, Nepožitek J, Ibarburu V, Králíková E, Nevšimalová S, Šonka K. **Smoking Prevalence and Its Clinical Correlations in Patients with Narcolepsy-cataplexy.**
Prague Med Rep. 2016;117(2-3):81-89.