

# Polysomnografické nálezy mužů s narkolepsií typu 1 ve věku nad 55 let

## Polysomnographic findings in men over 55 years of age with narcolepsy type 1

### Souhrn

**Cíl:** Srovnání polysomnografických parametrů nočního spánku pacientů mužů s narkolepsií typu 1 ve věku nad 55 let s věkově spárovánými kontrolami. **Soubor a metodika:** Soubor tvořilo 17 mužů (průměrný věk  $66,1 \pm 8,3$  let) s narkolepsií typu 1, jejichž dříve získané záznamy polysomnografického vyšetření byly porovnány z hlediska základních parametrů makrostruktury spánku a jeho základních poruch s polysomnografickými záznamy věkově spárovaných mužů (průměr  $65,0 \pm 6,6$  let). **Výsledky:** Pacienti s narkolepsií typu 1 měli oproti kontrolám významně nižší procentuální zastoupení stádia NREM 3 (8 vs. 26%;  $p = 0,003$ ) a REM spánku (12 vs. 19%;  $p = 0,01$ ) a vyšší zastoupení stádia NREM 1 (17 vs. 10%;  $p = 0,01$ ). Zastoupení bdělosti (29 vs. 26%) a stádia NREM 2 (33 vs. 30%), průměrná latence usnutí, latence REM spánku, trvání spánku i spánková efektivita ( $67 \pm 14$  vs.  $72 \pm 17$  %) se mezi soubory nelišily. Výskyt obstrukčních spánkových apnoí byl srovnatelný (apnoe/hypopnoe index  $25 \pm 26$  vs.  $23 \pm 18$ ). Index periodických pohybů končetinami ve spánku byl v narkoleptické skupině výrazně vyšší ( $46 \pm 31$  vs.  $16 \pm 22$ ;  $p = 0,02$ ) a přítomnost poruchy atonie v REM spánku (47 vs. 8%;  $p = 0,002$ ) četnější. **Závěr:** Muži s narkolepsií typu 1 mají signifikantně méně zastoupena stádia NREM 3 a REM, a naopak více stádia NREM 1.

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to compare polysomnographic parameters of nocturnal sleep in male patients with narcolepsy type 1 aged over 55 years with age-matched controls. **Patients and methods:** The cohort consisted of 17 men (mean age  $66.1 \pm 8.3$  years) with narcolepsy type 1 whose previously obtained polysomnographic records were compared in terms of basic parameters of sleep macrostructure and its basic disorders with polysomnographic records of age-paired men (mean  $65.0 \pm 6.6$  years). **Results:** Compared to controls, males with narcolepsy type 1 had a significantly lower percentage of NREM 3 (8 vs. 26%;  $P = 0.003$ ) and REM sleep stages (12 vs. 19%;  $P = 0.01$ ) and a higher presentation of NREM 1 stages (17 vs. 10%;  $P = 0.01$ ). The representation of wakefulness (29 vs. 26%) and NREM 2 stages (33 vs. 30%), mean sleep latency, REM sleep latency, sleep duration, and sleep efficiency ( $67 \pm 14$  vs.  $72 \pm 17$  %) did not differ between groups. The incidence of obstructive sleep apneas was comparable (apnea-hypopnea index  $25 \pm 26$  vs.  $23 \pm 18$ ). The index of periodic limb movements during sleep was significantly higher ( $46 \pm 31$  vs.  $16 \pm 22$ ;  $P = 0.02$ ) and the presence of REM sleep without atonia (47 vs. 8%;  $P = 0.02$ ) was more frequent in the narcoleptic group. **Conclusion:** Men with narcolepsy type 1 have significantly less NREM 3 and REM stages and more NREM 1 stages.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Kováská, J. Nepožitek,  
D. Kemlink, S. Dostálková,  
P. Peřinová, K. Šonka

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

✉  
**MUDr. Petra Kováská**  
Neurologická klinika  
a Centrum klinických neurověd  
1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30  
128 21 Praha 2  
e-mail: kovalska.petra@gmail.com

Přijato k recenzi: 15. 6. 2023

Přijato do tisku: 23. 11. 2023

### Klíčová slova

polysomnografie – narkolepsie s kataplexií – makrostruktura spánku – spánkové poruchy – obstrukční spánková apnoe

### Key words

polysomnography – narcolepsy with cataplexy – sleep macrostructure – sleep disorders – obstructive sleep apnea

### Úvod

Narkolepsie typ 1 (NT1, starším názvem / alternativně narkolepsie s kataplexií) patří k centrálním hypersomniím [1]. NT1 je chronické onemocnění s obvyklým začátkem

v mládí a prevalencí zhruba 20–50/100 000. Patofiziologickým podkladem NT1 je ztráta funkce hypokretinových neuronů v laterálním hypotalamu pravděpodobně na autonunitním podkladě [2]. K původní charak-

teristické tetrádě příznaků, tedy nadměrné denní spavosti, kataplexií, hypnagogickým halucinacím a spánkové obrně [3], byl postupně přidáván ještě pátý symptom – fragmentovaný noční spánek [4].

**Tab. 1. Diagnostická kritéria NT1 dle Mezinárodní klasifikace poruch spánku, 3. vydání [1].****Kritéria diagnózy NT1 jsou naplněna při splnění A + B (1. nebo 2.) [1].**

- |    |   |
|----|---|
| A. | Pacient má denní neodolatelné periody somnolence nebo usínání v posledních alespoň 3 měsících.  |
| B. | 1. anamnéza kataplexie a v testu mnohočetné latence usnutí průměrná latence usnutí $\leq 8$ min a alespoň 2 SOREM (1 SOREM může být nahrazen SOREM při nočním spánku)<br>2. koncentrace hypokretinu v mozkomíšním moku je $\leq 110/\text{pg/ml}$ nebo $< 1/3$ normálních standardizovaných hodnot danou testovací metodou. |

NT1 – narkolepsie typ 1; SOREM – REM spánek v prvních 15 min po usnutí

Pacienti s NT1 obvykle popisují bohatou snovou aktivitu a noční spánek vnímají jako nekvalitní. V subjektivním vnímání zhoršené kvality spánku mohou hrát roli pro NT1 typické projevy disociace REM (rapid eye movement) spánku, tedy spánková obrna a hypnagogické halucinace. Spánek pacientů s NT1 bývá navíc rušen dalšími spánkovými komorbiditami, které nejsou pro NT1 specifické, ale vyskytují se u těchto pacientů pravděpodobně častěji než v běžné populaci. Jedná se zejména o chrápání, obstrukční spánkovou apnoi (OSA), syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetinami ve spánku (periodic limb movements in sleep; PLMS) a poruchu chování v REM spánku (rapid eye movement behavior disorder; RBD). Kvalitu spánku u NT1 v neposlední řadě mohou ovlivňovat psychoaktivní medikace užívaná k léčbě denní spavosti a kataplexií a zvýšený výskyt poruch nálady [2].

Polysomnografické studie spánku se shodují, že pro NT1 je příznačný časný nástup REM spánku (sleep onset REM; SOREM) – objevení se REM spánku v prvních 15 min po usnutí [5]. SOREM byl přítomen asi v 35 % nočních záznamů pacientů s NT1 [5], zatímco v záznamech zdravých lidí bez spánkové deprivace a bez deprese je zcela výjimečný [6]. Zaznamenání nejméně dvou SOREM v nočním spánku a během testu mnohočetné latence usnutí je součástí diagnostických kritérií NT1 [1].

Většina prací srovnávající makrostrukturu spánku u dospělých s NT1 oproti kontrolním subjektům došla k závěru, že bdělost po usnutí a spánkové stádium NREM 1 byly u NT1 více zastoupeny. Naopak podíly stádií spánku NREM 2 a NREM 3 jsou nižší. Podíl REM spánku nebyl signifikantně odlišný [7–12]. OSA je u NT1 přítomna až v 25 % [13]. Index periodických pohybů končetinami ve spánku (periodic leg movement index; PLMI)

vyšší než 5 byl zjištěn u 67 % pacientů s NT1 oproti 37 % kontrol, přičemž stoupající PLMI s rostoucím věkem byl zaznamenán jak u pacientů, tak u kontrol [14]. Polysomnografickým diagnostickým kritériem RBD je průkaz REM spánku bez svalové atonie [1,15]. Prevalence RBD v populaci s NT1 se různí dle metodiky, je však rádově vyšší než v běžné populaci – dle recentní metaanalyzy až v 50 % dle prací s polysomnografií (v klinických studiích dokonce až 70 %). Výskyt RBD u NT1 se věkem nemění [16]. Nutno zdůraznit, že většina objektivních studií spánku u narkolepsie byla provedena u nemocných v době stanovení diagnózy, tedy u mladých nemocných.

Stárnutí obecně je spojováno se sníženou schopností navodit a udržet spánek [17]. Spánek ve stáří je navíc negativně ovlivněn častějšími nemocemi a zvyšovanou medicací. V seniorním věku dochází k posunu cirkadiánní preference směrem k rannímu chronotypu – tendenci k dřívějšímu usínání a dřívějšímu vstávání [17].

U seniorů bez poruchy spánku byly polysomnograficky prokázány zhoršená kontinuita spánku, zmnožena bdělost po usnutí a snížená spánková efektivita (podíl celkové doby spánku k celkové době registrace polysomnografického záznamu vyjádřený v percentech). Latence usnutí byla v séniu prodloužená pouze u žen [17]. 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 proporci stádií NREM spánku dochází až přibližně od věku 55 let. [18] Celková doba spánku (součet trvání všech stádií spánku nikoli bdělosti) klesá od dětství do zhruba 35 let a následně se již příliš nemění, k mírnému poklesu

dochází až po 80. roce věku [18]. Prevalence OSA v obecné populaci ve věku nad 65 let je udávána v širokém rozmezí 8–50 % [19]. OSA je častější u mužů [20,21]. PLMS jsou vzácné do 40 let, v pozdějším věku však jejich výskyt stoupá. Ve věku nad 65 let se prevalence PLMS (PLMI > 5) odhaduje 45 % [1]. Výskyt RBD je odhadován kolem 2–5 % ve věku mezi 50 a 60 lety a 7–8 % u starších jedinců (zjištováno pomocí dotazníků). Ve studiích založených na polysomnografickém vyšetření byl podíl postižených nižší. V mladém věku je izolovaná RBD výjimečná [22].

Vzhledem k tomu, že téma chybí objektivní informace o nočním spánku nemocných s NT1 ve vyšším věku, rozhodli jsme se porovnat základní informace z noční polysomnografie spánku u pacientů s NT1 nad 55 let s věkově spárovanými kontrolami. Z důvodu zmíněných pohlavních rozdílů jsme se zaměřili pouze na spánek u mužů.

## Soubor a metodika

Do studie jsme zařadili dříve konsekutivně získané polysomnografické záznamy 17 mužů ve věku nad 55 let s diagnózou NT1 stanovenou na našem pracovišti. Jednalo se o pacienty, kteří již byli s diagnózou NT1 na pracovišti dlouhodobě sledováni. Hranice 55 let byla zvolena, protože v tomto věku dochází v běžné populaci k akcentaci změn spánkové makrostruktury, jak je popsáno v úvodu. Muži byli vybráni pro známé rozdíly v makrostrukturě spánku i výskytu spánkových komorbidit mezi muži a ženami, jak je popsáno v úvodu. Zahrnuty tedy byli všichni pacienti, kteří v letech 2012–2017 splňovali zvolená kritéria a kteří podstoupili kontrolní polysomnografické vyšetření. Při vyšetření bylo prověřeno, že nemocný v době stanovení diagnózy splnil diagnostická kritéria NT1 dle Mezinárodní klasifikace poruch spánku, 3. vydání (tab. 1) [1]. Hladina hypokretinu v likvoru stanovena nebyla, protože v době získání dat nebyla tato metoda na našem pracovišti k dispozici. Třináct pacientů bylo 14 dní před vyšetřením zcela bez léků ovlivňujících spánek (léčbu buď neužívali, nebo byla vysazena). U čtyř pacientů nebylo možné chronickou medikaci vysadit. Jeden pacient užíval stimulanciu (kombinaci modafinil a methylfenidát), dva modafinil a malé dávky antidepresiv (klomipramin, citalopram) a jeden pacient oxybát sodný v kombinaci s modafinilem.

Základní informace o subjektech ve studii shrnuje tab. 2. Kontrolní soubor tvořili dobrovolníci, kteří byli za čas strávený ve studii

finančně kompenzování. U žádného zdravého dobrovolníka nebyla anamnesticky zjištěna porucha spánku ani jiná nemoc, která může poruchu spánku vyvolat. U kontrolních subjektů byly stanoveny hodnoty lipide, urikemie, glykemie a hladina hormonů štítné žlázy – u všech s normálním výsledkem. Zdraví dobrovolníci byli zařazeni po neuropsychologickém vyloučení významné deprese či úzkosti a demence a po vyšetření magnetickou rezonancí vylučující strukturální lézi mozku. Všichni členové kontrolní skupiny alespoň 14 dní před vyšetřením neužívali medikaci ovlivňující spánek.

Polysomnografické záznamy pacientů s NT1 byly získány v rámci standardního protokolu zahrnujícího nejdříve noční polysomnografii a následující den Test mnohočetné latence usnutí. Kontrolní subjekty byly vyšetřeny stejným protokolem. Pacienti i zdravé kontroly podstoupili noční polysomnografii v monitorovací jednotce našeho pracoviště. Polysomnografický záznam byl pořízen přístroji RemLogic, verze 3.4.1 (Embla systems, Thornton, CO, USA) a NicoletOne EEG (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA, USA). Registrace sestávala ze dvou svodů elektrookulogramu (EOG), šesti svodů elektroencefalogramu (F3-M2, C3-M2, O1-M2, F4-M1, C4-M1, O2-M1), povrchové elektromyografie musculi mentales, flexores digitorum superficiales a tibiales anteriores, dále elektrokardiogramu, 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. Polysomnografické záznamy byly hodnoceny podle manuálu skórování spánku a spánkových událostí Americké akademie spánkové medicíny, verze 2.2 [15]. Spánková stádia byla standardně skórována ve 30s epochách. Z hlediska spánkové makrostruktury byly porovnávány následující parametry: latence usnutí (doba od začátku registrace – zhasnutí – do začátku prvního stádia spánku), celková doba spánku, latence REM spánku (doba od začátku spánku do začátku první epochy skórované jako REM spánek), spánková efektivita a procentuální zastoupení jednotlivých spánkových stádií a bdělosti po usnutí (wake after sleep onset; WASO).

Z ostatních parametrů, skórovaných také dle pravidel Americké akademie spánkové medicíny [15], byly do statistického zpracování zařazeny následující hodnoty tý-

**Tab. 2. Základní informace o subjektech ve studii.**

	NT1	Kontroly	p
počet	17	17	
věk (roky), průměr (SD)	66,1 ± 8,3	65,1 ± 6,6 let	n.s.
BMI, průměr (SD)	31,8 ± 5,3	28,0 ± 3,7	0,02
trvání onemocnění (roky), průměr (SD)	38,8 ± 17,9	N. A.	

BMI – body mass index; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota ( $p > 0,05$ ); N. A. – not applicable; NT1 – pacient s narkolepsií typu 1; SD – směrodatná odchylka

**Tab. 3. Makrostrukturální spánkové parametry.**

	NT1	Kontroly	p
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
celkové trvání spánku (min), průměr (± SD)	324 (± 70)	343 (± 80)	n.s.
spánková efektivita (%), průměr (± SD)	67,4 (± 14)	71,5 (± 17)	n. s.
WASO (min), průměr (± SD)	146 (± 68)	123 (± 74)	n.s.

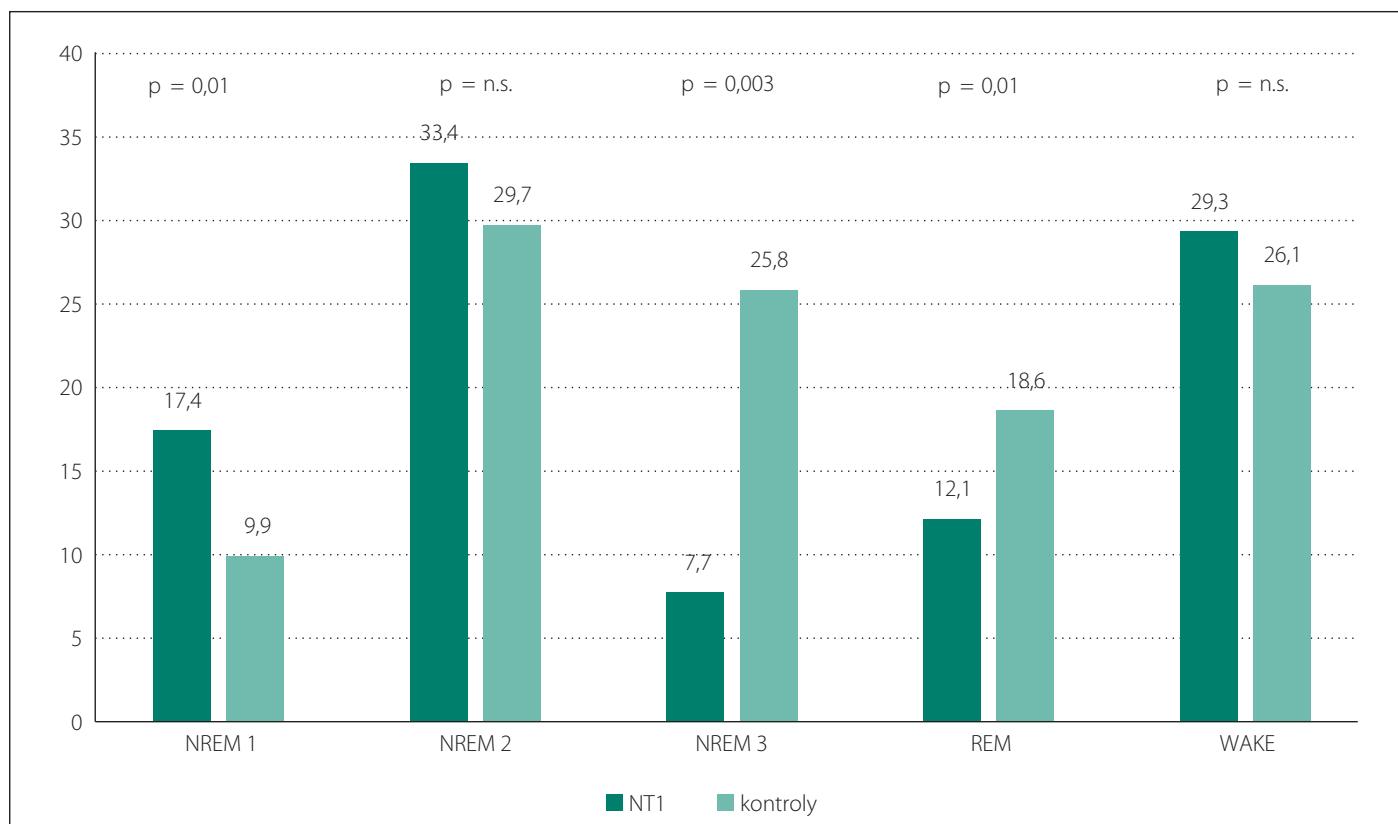
n. s. – statisticky nevýznamná hodnota ( $p > 0,05$ ); NT1 – pacient s narkolepsií typu 1; REM – rapid eye movement; SD – směrodatná odchylka; SOREM – REM spánek v prvních 15 min po usnutí; WASO – bdělost po usnutí

kající se dýchání ve spánku: apnoe/hypopnoe index (AHI – počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku), počet desaturací za hodinu spánku – oxygen desaturation index (ODI), kdy jsme jako desaturace určovali poklesy saturace hemoglobinu kyslíkem o 3 % a více, podíl doby spánku se saturací krve kyslíkem nižší než 90 % (T90). Dále byl hodnocen PLMI, počet periodických pohybů končetinami ve spánku za 1 h spánku. Pohyb byl určován podle povrchové elektromyografie nad musculi tibiales anteriores oboustranně. Pro zařazení pohybu mezi periodické pohyby končetinami musela být splněna následující kritéria v povrchových elektromyografických svodech nad musculi tibiales anteriores (jednom nebo oběma): zvýšení amplitudy o minimálně 8 µV a trvání 0,5–10 s při minimálním počtu 4 opakujících se pohybů s intervaly 5–90 s. Epocha REM spánku byla označena jako epoха REM spánek bez atonie bud' v přítomnosti setrvalé (tonické) aktivita ve svodech brady (alespoň 50 % epochy vyšší než v NREM), nebo přechodně zvýšené (fázické) aktivity v EMG brady či končetin (alespoň 50 % 3s miniepoch v rámci epochy obsahuje 0,1–5 s výboje alespoň 4x zvýšené amplitudy oproti pozadí) [15].

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí software STATISTICA verze 12 (StatSoft). 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, protože počet případů v jednotlivých podskupinách byl dostatečně vysoký. U spojitych proměnných byl použit neparametrický Mann-Whitneyho U test, neboť rozdělení parametrů získaných při polysomnografii z principu není normální a počet vyšetřených v jednotlivých skupinách není dostatečný pro asymptotní předpoklad normality nutný pro použití parametrického t-testu. Za kritickou hodnotu pravděpodobnosti chyby prvního druhu jsme považovali hladinu významnosti  $p < 0,05$ .

## Výsledky

Sledované parametry spánkové makrostruktury udává tab. 3. Mezi skupinami nemocných s NT1 a kontrolními osobami nebyl nalezen významný rozdíl latence usnutí, latence REM spánku, celkového trvání spánku ani spánkové efektivity. SOREM se nevyskytl

**Obr. 1. Procentuální zastoupení spánkových stadií a bdělosti během spánku.**

NREM – non-rapid eye movement; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota ( $p > 0,05$ ); NT1 – narkolepsie typ 1; REM – rapid eye movement; WAKE – bdělost

**Fig. 1. Percentage representation of sleep stages and wakefulness during sleep.**

NREM – non-rapid eye movement; n. s. – statistically insignificant value ( $p > 0.05$ ); NT1 – narcolepsy type 1; REM – rapid eye movement; WAKE – wakefulness

**Tab. 4. Výsledky AHI, ODI, T90 a PLMI.**

	NT1	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)	<b>0,02</b>

Hodnoty zaokrouhleny na jedno desetinné místo.

AHI – apnoe hypopnoe index; Kontroly – kontrolní subjekty; n. s. – statisticky nevýznamná hodnota ( $p > 0,05$ ); NT1 – pacienti s narkolepsií typu 1; ODI – oxygen desaturation index; PLMI – periodic limb movement index; SD – směrodatná odchylka; T90 – doba strávená v saturaci < 90 % (hodnota uvedena v procentech)

u žádného kontrolního subjektu, ale byl přítomen u čtyř pacientů.

Procentuální zastoupení spánkových stadií ilustruje obr. 1. Obě skupiny mají podobnou proporcii stadií W a NREM 2. U NT1 je významně kratší stádium NREM 3 a REM spánku a delší stádium NREM 1.

Bыло обнаружено значительное количество апноэ и гипопноэ в обеих группах.

šetřovaných. 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 apnoi (AHI > 15) překročilo 10 pacientů a stejný počet kontrol (58,8 %). Průměrné AHI, ODI a T90 se významně nelišily (tab. 4).

Ve skupině s NT1 byl zjištěn vyšší PLMI (tab. 4). PLMI > 5 mělo 13 (76 %) sub-

jektů s NT1 a 9 (53 %) kontrol (p = 0,16), a PLMI > 15 mělo 11 (65 %) subjektů s NT1 a 5 (29 %) kontrol (p = 0,036).

REM spánek bez atonie byl zachycen u jedné kontroly (6 %) oproti 8 (47 %) pacientům s NT1 (p = 0,002).

## Diskuze

Tato studie se jako první zaměřuje izolovaně na srovnání polysomnografických parametrů nočního spánku mužů s NT1 a spánku kontrolních subjektů v séniu. Z pohledu spánkové makrostruktury měli pacienti s NT1 oproti kontrolám významně nižší procentuální zastoupení stadií NREM 3 a REM spánku a vyšší proporce stadia NREM1. Průměrná latence usnutí, latence REM spánku, trvání spánku, zastoupení bdělosti po usnutí i spánková efektivita se mezi soubory neliší. Výskyt OSA byl v obou skupinách srovnatelný. PLMI byl v NT1 skupině výrazně vyšší a přítomnost REM spánku bez atonie byla u NT1 četnější.

Latence usnutí zdravých mužů věku 50–80 let je dle rozsáhlé populacní studie

( $15,3 \pm 17$  min) [17] blízká hodnotám našich zdravých kontrol ( $13,4 \pm 11$  min). Dle této práce se latence usnutí u mužů s věkem příliš nemění. Latence usnutí našich pacientů s NT1 ( $10,8 \pm 20$  min) je velmi podobná latenci usnutí mužů s NT1 průměrného věku 37 let z Evropské databáze narkolepsie (EU-NN databáze) ( $11,9 \pm 28$  min) [5]. Naše výsledky jsou v souladu s nálezem u běžné populace, tedy že se latence usnutí u mužů s věkem výrazně nemění. V práci italských autorů, kteří prezentovali polysomnografické výsledky nemocných s NT1 ve věkových skupinách 0–10, 11–18, 19–44, 45–64, > 64 roků po zhruba 20 neléčených pacientech, byl průměr latence usnutí pacientů s NT1 > 64 let  $7,4 \pm 6,6$  min. To je méně než v naší studii. Přitom se dle této studie latence usnutí u narkolepsie s věkem prodlužovala (jednalo se však o muže i ženy) [23]. Latence usnutí a jiné makrostrukturální parametry jsou ovlivněny podmínkami registrace, takže srovnání s cízimi výsledky je pouze orientační.

SOREM se vyskytl u čtyř (24 %) našich pacientů s NT1 a průměrná latence REM spánku našich pacientů byla  $116,0 \pm 89,1$  min, což je blízké hodnotám zdravé populace. Dle EU-NN databáze je latence REM spánku u dospělých mužů s NT1  $55,0 \pm 67,4$  min a SOREM v nočním spánku pacientů s NT1 se vyskytl u 35 % [5]. Lze uvažovat o vlivu medikace, ale významný vliv farmak v našich dotech nenacházíme. Ze třech pacientů užívajících stimulancia měli dva pacienti SOREM (jeden z nich užíval navíc oxybát sodný). Dva pacienti, kteří užívali antidepresiva, SOREM neměli, latence jejich REM spánku byla 74,5, a 67,5 min. Dle našich výsledků by bylo možné usuzovat, že v pozdějším věku se latence REM spánku u NT1 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 NT1 neodhalila [23].

Naši pacienti s NT1 mají oproti kontrolám nižší procentuální zastoupení stádia NREM 3 (8 vs. 26 %) a REM spánku (12 vs. 19 %) a vyšší zastoupení stádia NREM 1 (17 vs. 10 %). Některí autoři nacházejí nižší podíl stádia NREM 3 při srovnání se zdravými mladšími subjekty s NT1 obou pohlaví [7,11,12], v ostatních pracích není rozdíl signifikantní [8–10]. Podíl NREM 3 klesá s věkem i u zdravé populace [17,18]. Vyšší podíl stádia NREM 1 u NT1 obecně byl zaznamenán množstvím prací [7,9–12] a v současnosti je považován za typický, byť velmi nespecifický pro NT1.

Dle našich výsledků toto můžeme potvrdit i u mužů s NT1 v sériu. Prodlužování stádia NREM 1 je však fenomén typický také pro stárnutí spánku zdravých lidí. Kratší trvání spánku REM u pacientů s NT1 oproti kontrolním subjektům, jak je tomu v naší studii, neukázala žádná jiná práce s mladšími pacienty [7–12].

Téměř všechny studie, které nezohledňují věk nemocných, se shodují na vyšší proporce bdělosti po usnutí u NT1 oproti kontrolám [7,9–12], což z našeho srovnání u starších mužů nevychází, protože i naše kontrolní subjekty mají zvýšenou proporcí WASO. WASO se prodlužuje s věkem i u zdravých lidí. Zdá se tedy, že ve stáří se u běžné populace zhoršením kontinuity spánku podíl WASO může s NT1 vyrovnat. Spánková efektivita se v našich souborech podobně jako WASO oproti srovnání na mladších jedincích významně nelíší [8–10]. Průměr spánkové efektivity u obou našich souborech je významně pod orientační hranicí normální hodnoty (< 85 %) pro celý dospělý věk [24]. Podobně jako WASO se spánková efektivita zdravých lidí s věkem snižuje. Celková doba spánku je v obou našich souborech taktéž srovnatelná, což ovšem popisují i některá porovnání mladších pacientů s NT1 s kontrolami [7,8,11,12]. Všechny známky zhoršené spánkové makrostruktury lze částečně vysvětlit vysokou mírou OSA u obou našich vyšetřovaných skupin.

Podíly spánkových stádií u našich 17 mužů s NT1 lze konfrontovat s výsledky mužů s NT1 v rozsáhlé Evropské narkoleptické databázi (EU-NN) ve věku  $36,9 \pm 17,1$  let [5]. Podíl stádia NREM 1 17,4 % u našich pacientů se téměř shoduje s výsledky v EU-NN, kde hodnota dosahuje 16,5 %. Podíl stádia NREM 2 je u našich nemocných v průměru o 10 % kratší (33,4 vs. 43,0 %), čemuž nelze příkladat velký význam. Podíl stádia NREM 3 je však v podstatě poloviční oproti průměru EU-NN (7,7 vs. 16,4 %) a také stádium REM je v našem souboru kratší (12,1 vs. 19,3 %) [5]. Srovnání hodnot našich pacientů s NT1 s výsledky EU-NN by se dalo vyvodit prodloužení podílu bdělosti po usnutí a redukce všech spánkových stádií pacientů s NT1 ve stáří. Redukci REM spánku a stádia NREM 2 ve věku nad 64 let nalezli i autoři italské studie [23]. Podíl stádia NREM 3 a stádia NREM 1 u starších pacientů však v této italské studii roste. Nárůst podílu stádia NREM 1 je v souladu s našimi výsledky a je vysvětlitelný také jako obecný fenomén stárnutí spánku [18]. Zvýšená proporce spánku NREM 3 u nej-

starší skupiny pacientů věku > 64 let v italské studii [23] je obtížně vysvětlitelná, protože nemá teoretické vysvětlení a nepodporuje ji klinická zkušenost.

Obstrukční spánková apnoe je hojně zastoupena u obou skupin vyšetřovaných mužů, našich pacientů i kontrolních, a to i přes to, že muži v kontrolní skupině neměli subjektivní obtíže se spánkem a měli nižší body mass indexu (BMI). Hodnoty AHI našich pacientů s NT1 jsou vyšší než u jiných prací, ve kterých ale byli zařazeni mladší nemocní a byly zapojeny i ženy. Dle Sasai-Sakuma et al. byl AHI  $\geq 5$  přitomen u 14,4 % nemocných s NT1 a průměrným věkem  $28,2 \pm 10,9$  let [25], a dle Pizza et al. AHI  $\geq 5$  u 31 % nemocných NT1 s průměrným věkem  $40,0 \pm 16,0$  let [26]. V souboru 20 neléčených pacientů s NT1 > 64 let věku (BMI > 25 u 90 %) byla hodnota AHI  $17,2 \pm 16,8$ , což je také méně než v našem souboru [23]. Nicméně literatura a naše výsledky naznačují, že i u narkolepsie prevalence OSA s vyšším věkem roste jako u běžné populace. Lze usuzovat, že vyšší podíl OSA u pacientů s NT1 oproti běžné populaci je přitomný v nižších věkových kategoriích. Důvodem by mohl být zvýšený BMI u NT1 v mladším věku [27] a fakt, že později se rozdíl BMI u NT1 oproti populaci nezvyšuje [28].

Zjistili jsme významně vyšší PLMI u pacientů s NT1 proti kontrolám, což je v souladu s předchozími publikacemi u nemocných a kontrol dospělého věku, jejichž výsledky jsou shrnutý metaanalyzou [29]. U skupiny dvacetí neléčených pacientů s NT1 > 64 let byl PLMI  $26,2 \pm 18,1$  [23], což je méně než námi zjištěná průměrná hodnota. Dle EU-NN databáze byl podíl nemocných s PLMI  $> 5$  49,4 % a podíl nemocných PLMI  $> 15$  30,4 % [5]. Je tedy možné předpokládat, že ve stáří tento podíl stoupá, neboť PLMI  $> 5$  mělo 76 % našich pacientů s NT1 a PLMI  $> 15$  mělo 53 % našich subjektů s NT1. To je v souladu s výsledky z Francie, dle kterých PLMI u NT1 stoupá s věkem, zejména ve věku nad 50 let [14]. 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 [30].

Frekvence RBD je u dospělých s NT1 oproti zdravé populaci poměrně vysoká [16]. Dle dat EU-NN databáze je výskyt RBD u mužů s NT1 mírně nižší (46 % u mužů s NT1 vs. 54 % u žen s NT1) [5]. Náš výsledek 47 % pacientů s polysomnograficky potvrzeným REM spánkem s poruchou atonie je podobný průměru

u mladších nemocných s NT1. To se shoduje s již publikovaným názorem, že podíl nemocných s RBD se u NT1 v seniorském věku dále nezvyšuje [31] na rozdíl od běžné populace [22]. Výskyt epoch REM spánku s poruchou atonie je nicméně i ve věku nad 55 let u nemocných s NT1 oproti zdravým kontrolám výrazně četnější.

K nedostatkům této práce patří malý počet zkoumaných subjektů a zařazení čtyř nemocných na medikaci. Výsledky porovnávající soubor NT1 bez medikovaných nemocných však nebyly odlišné. Do studie mohly být zařazeny jen celkově zdravější a motivovanější osoby, a tedy studie nepoštihuje nemocné nebo kontroly, kteří se ze zdravotních nebo technických důvodů nemohli zúčastnit. To je však neodstranitelný problém všech studií týkajících se osob v pokročilém věku, které se uskutečňují mimo domov zkoumaného subjektu. Hojný výskyt OSA u kontrol i u nemocných zkresluje změny spánku přímo související se základní patofyziologií NT1.

## Závěr

Makrostrukturální charakteristiky kvality spánku u mužů s NT1 ve věku nad 55 let jsou oproti kontrolní skupině horší jen částečně, zatímco dle publikovaných studií týkajících se mladších nemocných je rozdíl podstatnější. To naznačuje, že spánek se u NT1 zhoršuje skokově v prvních letech nemoci, zatímco u zdravých lidí se spánek s věkem zhoršuje kontinuálně. Tuto studii lze zároveň považovat za potvrzení anamnestických studií, že i v séniu nemocných s NT1 je noční spánek horší než u běžné populace.

## Etičké aspekty

Práce byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarací z roku 1975 a jejími revizemi v letech 2004 a 2008. Studie byla schválena Etičkou komisí Všeobecné fakultní nemocnice (datum schválení: 18. 9. 2014, číslo schválení 1812/14 IS a 85/21 Grant GIP). Účastníci podepsali před vstupem do studie informovaný souhlas.

## Grantová podpora

Studie byla podpořena grantem MZČR AZV NU20-04-00088, Interním grantem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze GIP-21-SL-04-212 a grantem Karlovy University Cooperatio Neuroscience

## Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

## Literatura

1. Sateria MJ. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146(5): 1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
2. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D et al. Narcolepsy – clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(9): 519–539. doi: 10.1038/s41582-019-0226-9.
3. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. *Med Clin North Am* 1960; 44: 953–968. doi: 10.1016/s0025-7125(16)33982-7.
4. Roth B. Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1976; 119(1): 31–41.
5. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013; 22(5): 482–495. doi: 10.1111/j.1365-2869.2013.00331.x.
6. Andlauer O, Moore H, Jouhier L et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol* 2013; 70(7): 891–902. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1589.
7. Mukai J, Uchida S, Miyazaki S et al. Spectral analysis of all-night human sleep EEG in narcoleptic patients and normal subjects. *J Sleep Res* 2003; 12(1): 63–71. doi: 10.1046/j.1365-2869.2003.00331.x.
8. Dauvilliers Y, Rompre S, Gagnon JF et al. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007; 30(7): 844–849. doi: 10.1093/sleep/30.7.844.
9. Khatami R, Landolt HP, Achermann P et al. Insufficient non-REM sleep intensity in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2007; 30(8): 980–989. doi: 10.1093/sleep/30.8.980.
10. Khatami R, Landolt HP, Achermann P et al. Challenging sleep homeostasis in narcolepsy-cataplexy: implications for non-REM and REM sleep regulation. *Sleep* 2008; 31(6): 859–867. doi: 10.1093/sleep/31.6.859.
11. Pizza F, Vandi S, Ilti M et al. Nocturnal sleep dynamics identify narcolepsy type 1. *Sleep* 2015; 38(8): 1277–1284. doi: 10.5665/sleep.4908.
12. Walacik-Ufnal E, Piotrowska AJ, Wolyncky-Gmaj D et al. 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. doi: 10.21307/ane-2017-047.
13. Pataki AD, Frangulyan RR, Mackay TW et al. Narcolepsy and sleep-disordered breathing. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 696–702. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03610.x.
14. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D et al. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 2007; 16(3): 333–339. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00601.x.
15. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. [online]. Available from: <https://aasm.org/resources/pdf/scoring-manual-preface.pdf>.
16. Antelmi E, Pizza F, Franceschini C et al. REM sleep behavior disorder in narcolepsy: a secondary form or an intrinsic feature? *Sleep Med Rev* 2020; 50: 101254. doi: 10.1016/j.smrv.2019.101254.
17. Luca G, Haba Rubio J, Andries D et al. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Ann Med* 2015; 47(6): 482–491. doi: 10.3109/07853890.2015.1074271.
18. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C et al. 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. doi: 10.1093/sleep/27.7.1255.
19. Punjabi NM, Newman AB, Young TB et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(10): 1150–1155. doi: 10.1164/rccm.200712-1884OC.
20. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9): 1217–1239. doi: 10.1164/rccm.2109080.
21. Duran J, Esnaola S, Rubio R et al. 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(3 Pt 1): 685–689. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
22. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep* 2018; 41(2): zsx197. doi: 10.1093/sleep/zsx197.
23. Lividini A, Pizza F, Filardi M et al. Narcolepsy type 1 features across the life span: age impact on clinical and polysomnographic phenotype. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(7): 1363–1370. doi: 10.5664/jcsm.9198.
24. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier 2017.
25. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0136988.
26. Pizza F, Tartarotti S, Poryazova R et al. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in narcolepsy with cataplexy: a systematic analysis of 35 consecutive patients. *Eur Neurol* 2013; 70(1–2): 22–26. doi: 10.1159/000348719.
27. Wang Z, Wu H, Stone WS et al. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study. *Sleep Med* 2016; 25: 139–144. doi: 10.1016/j.sleep.2016.06.019.
28. Koválska P, Kemlink D, Topinkova E et al. Higher body mass index in narcolepsy with cataplexy: lifelong experience. *Sleep Med* 2017; 32: 277. doi: 10.1016/j.sleep.2016.11.010.
29. Zhang Y, Ren R, Yang L et al. Polysomnographic nighttime features of narcolepsy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021; 58: 101488. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101488.
30. Vaz Fragoso CA, Van Ness PH, Araujo KL et al. Age-related differences in sleep-wake symptoms of adults undergoing polysomnography. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(9): 1845–1851. doi: 10.1111/jgs.13632.
31. Nevsimalova S, Pisko J, Buskova J et al. Narcolepsy: clinical differences and association with other sleep disorders in different age groups. *J Neurol* 2013; 260(3): 767–775. doi: 10.1007/s00415-012-6702-4.