



Klinický výzkum spánku a jeho poruch

Karel Šonka

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Universita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Související rigorozní otázky

- Chronobiologie
- Spánek a bdění

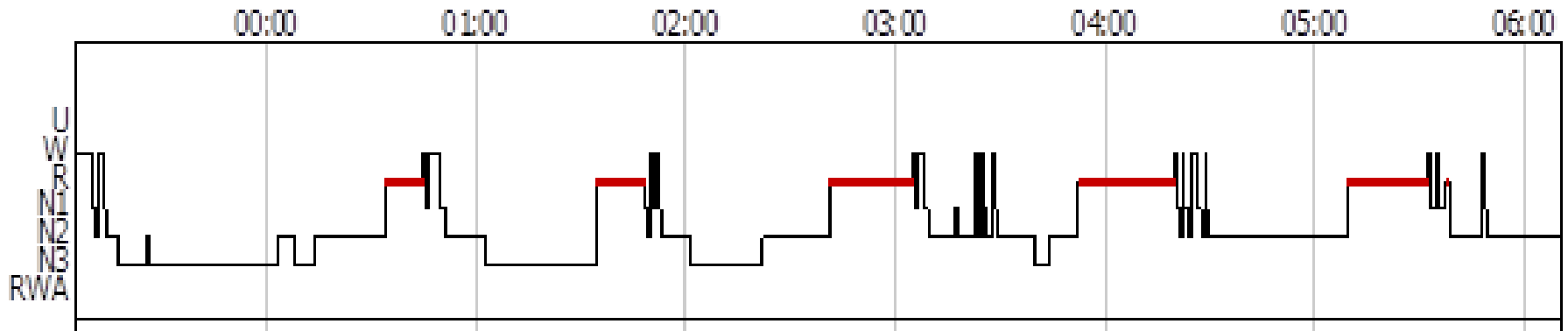
Základní charakteristiky spánku

- Snížení reaktivity na vnitřní a vnější podněty
(snížení reaktivity je selektivní - např. křik dítěte)
- Motorická inhibice
- Spánek se vyskytuje cyklicky
(24 hodinový cyklus)
- Spánek lze okamžitě ukončit
(na rozdíl od komatu, hibernace a estivace)

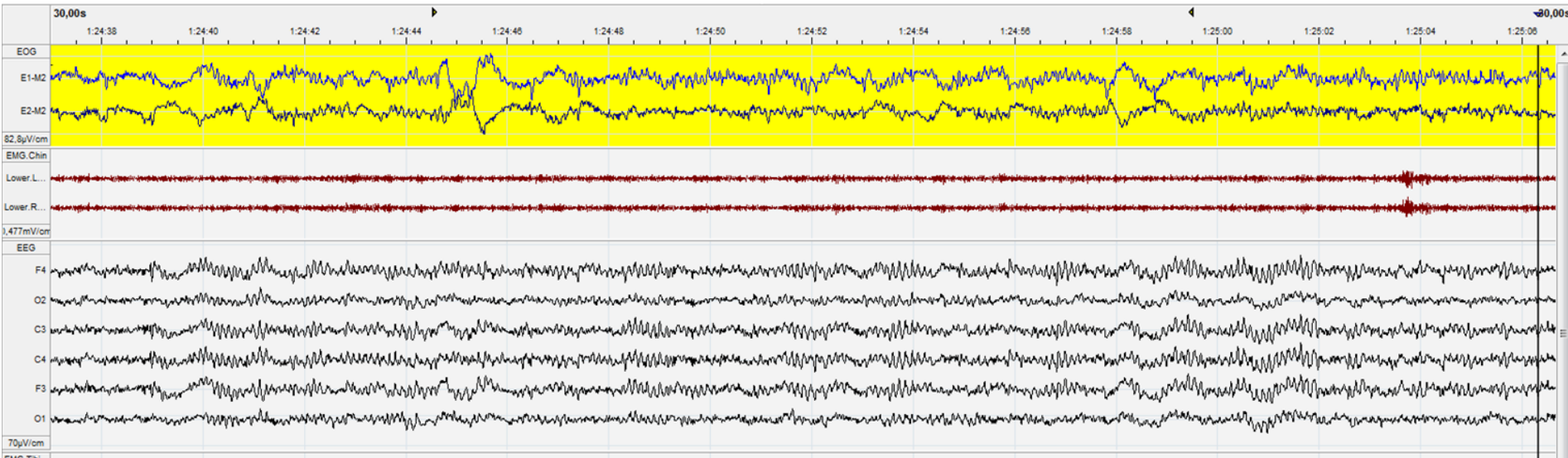
Základní funkční stavy mozku

- Bdění (W)
- NREM spánek
 stádia: N1, N2 a N3
- REM spánek (R)

Hypnogram

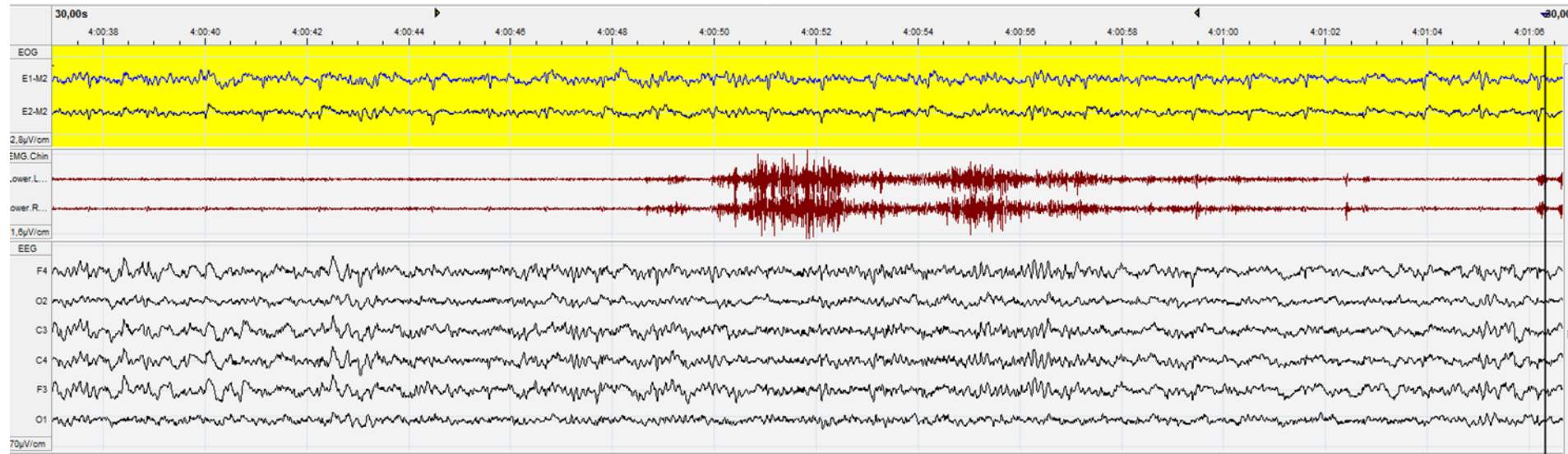


Bdění



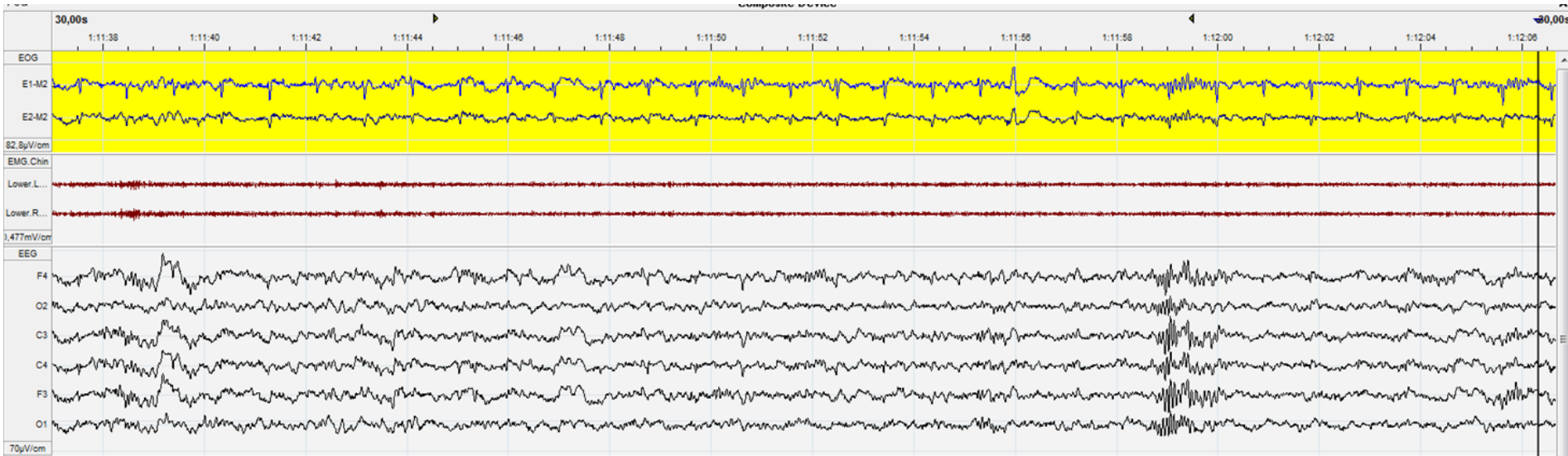
30 sec.

N1



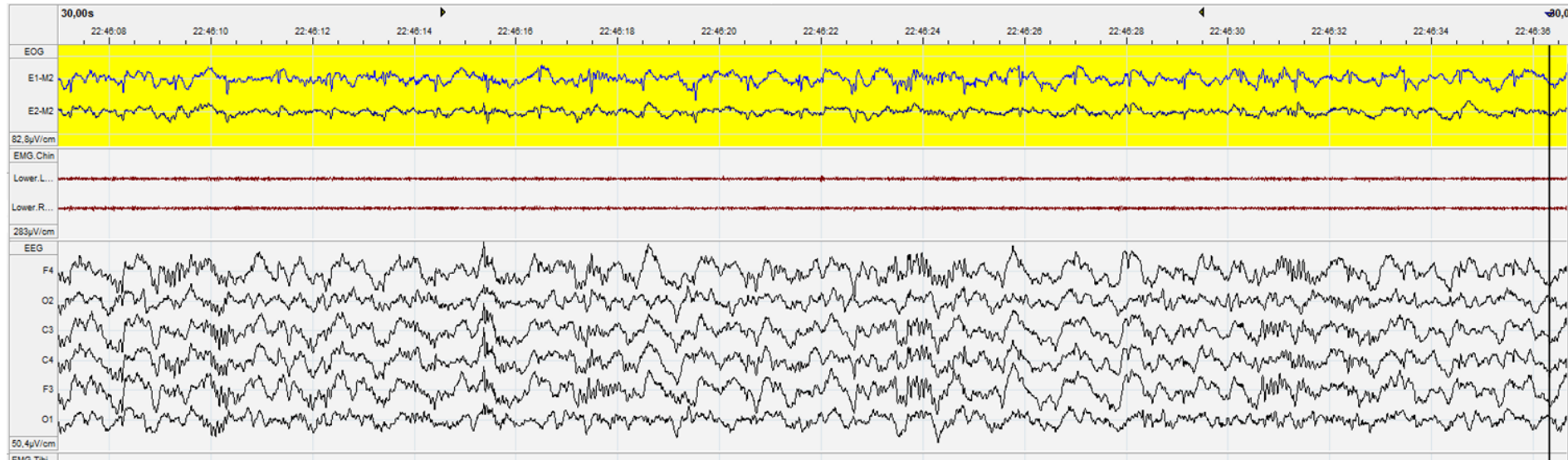
30 sec.

N2



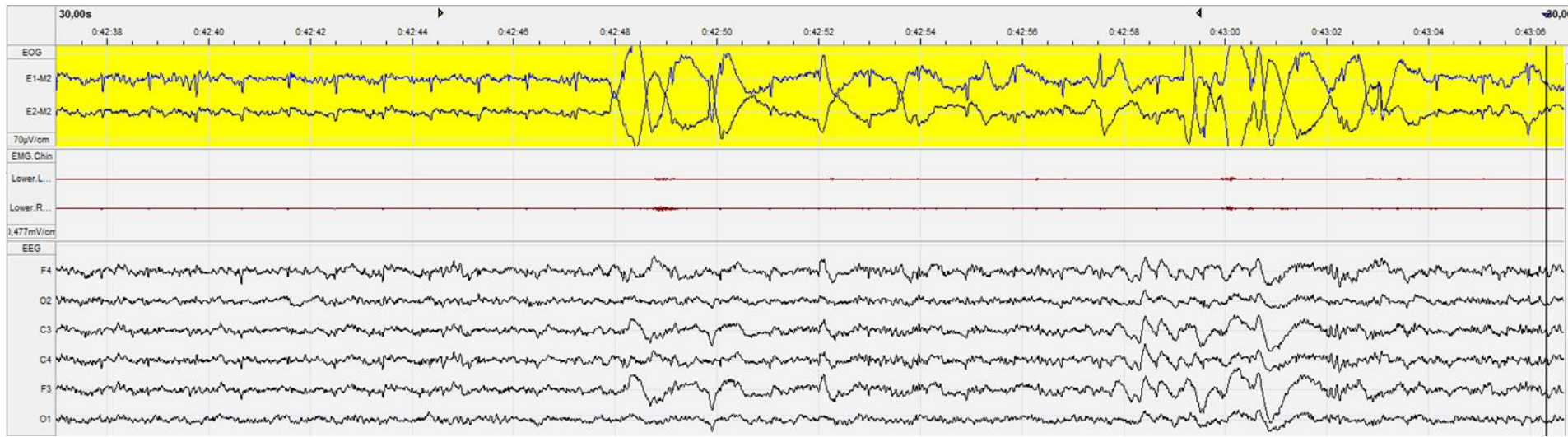
30 sec.

N3 (slow-wave sleep, SWS)



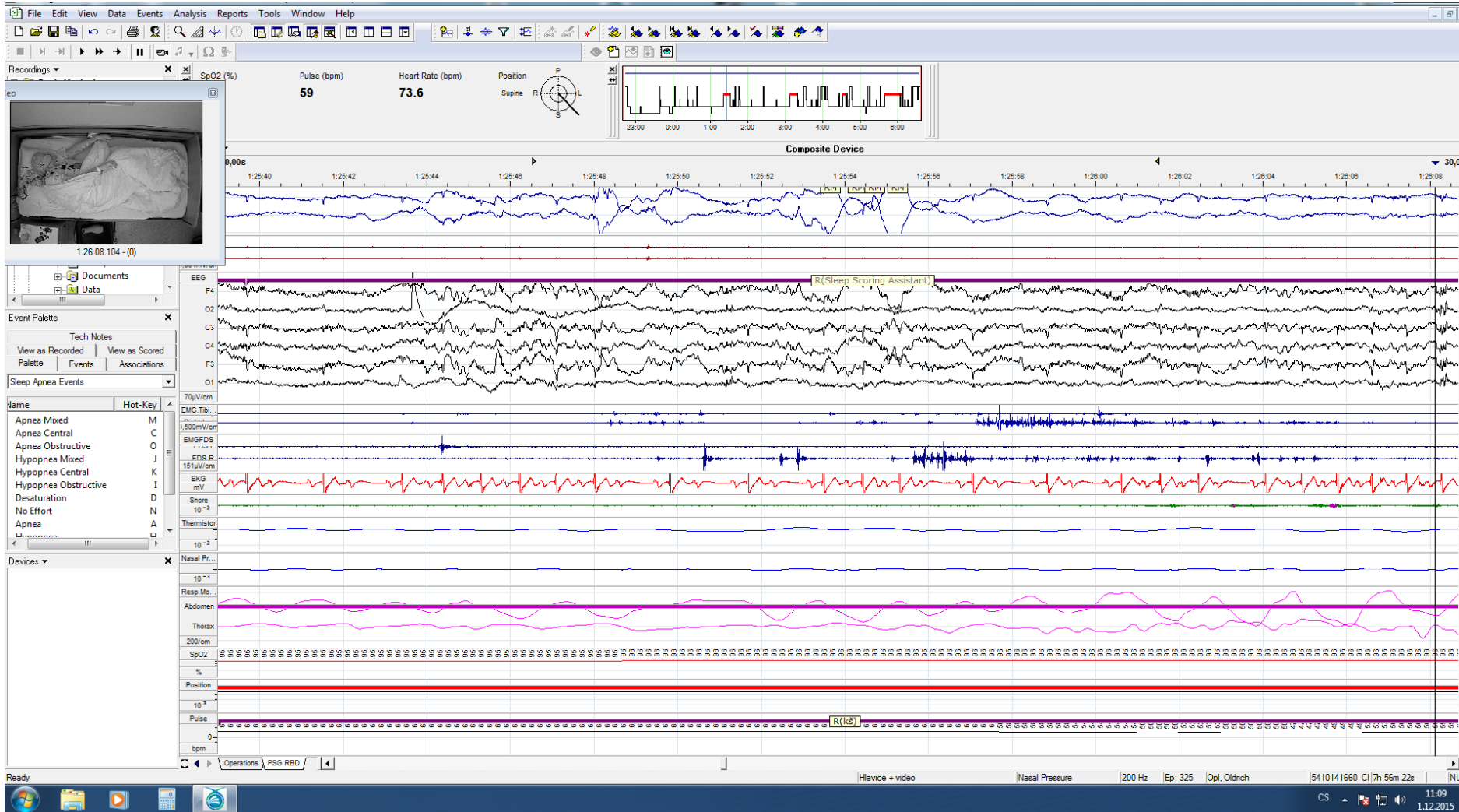
30 sec.

REM spánek (paradoxní spánek)



30 sec.

Polysomnografie (klinická)

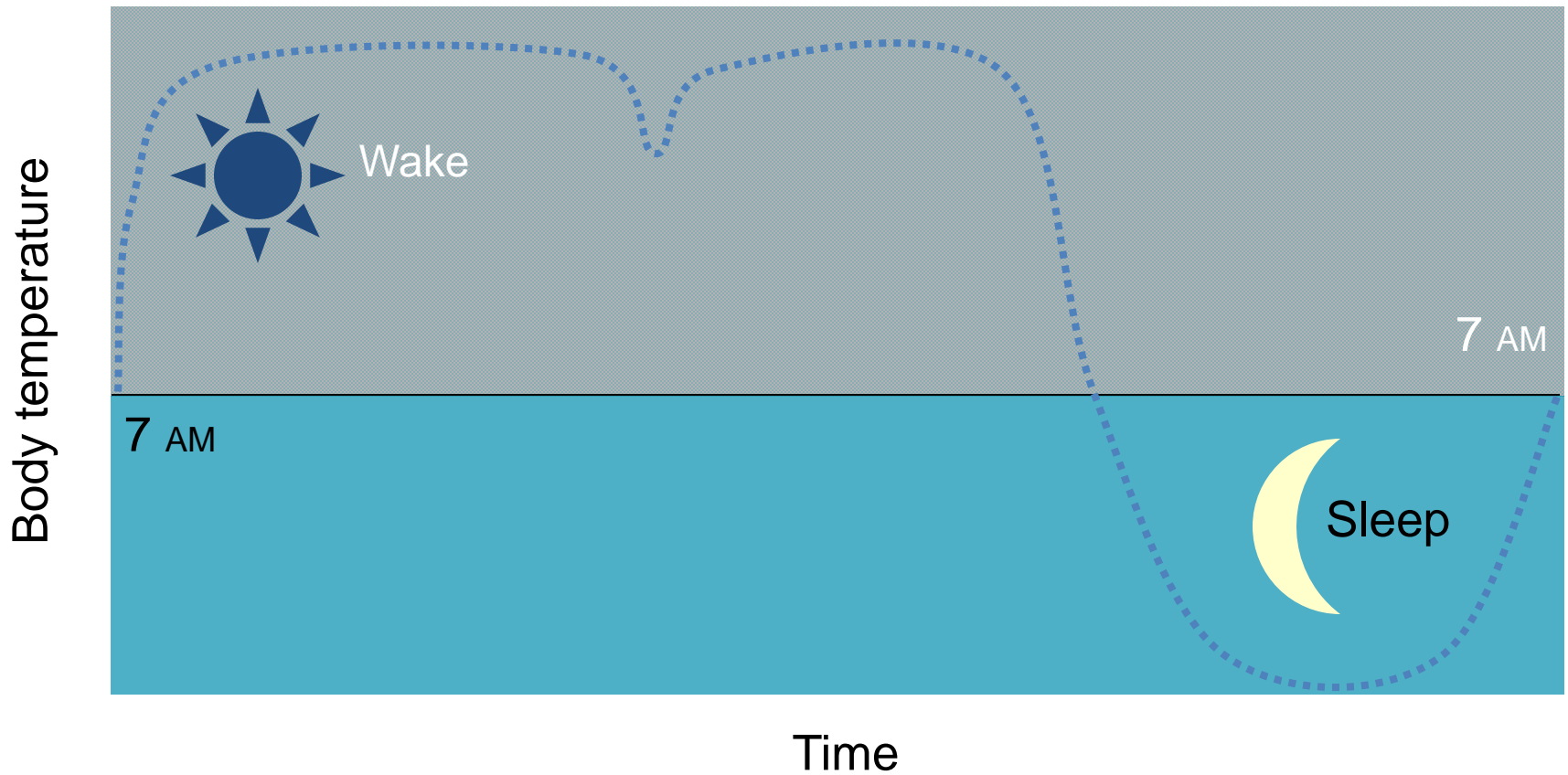


Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Řízení výskytu spánku a bdění během 24 hodin

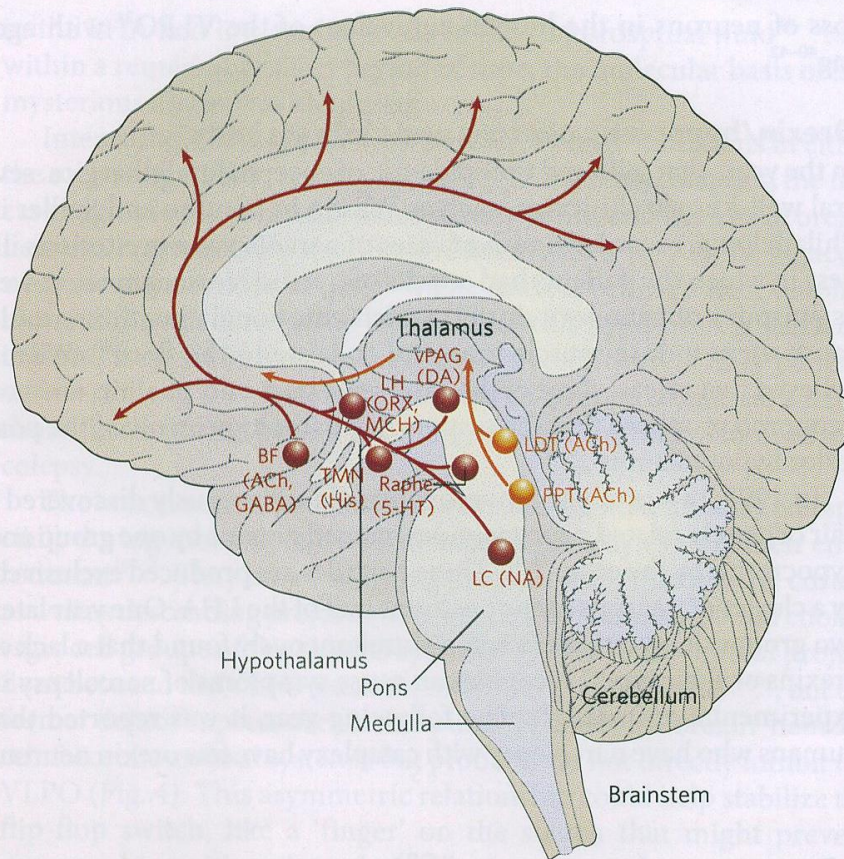
- Cirkadiánní
- Homeostatické (apetitové)

Cirkadiánní řízení spánku a bdění

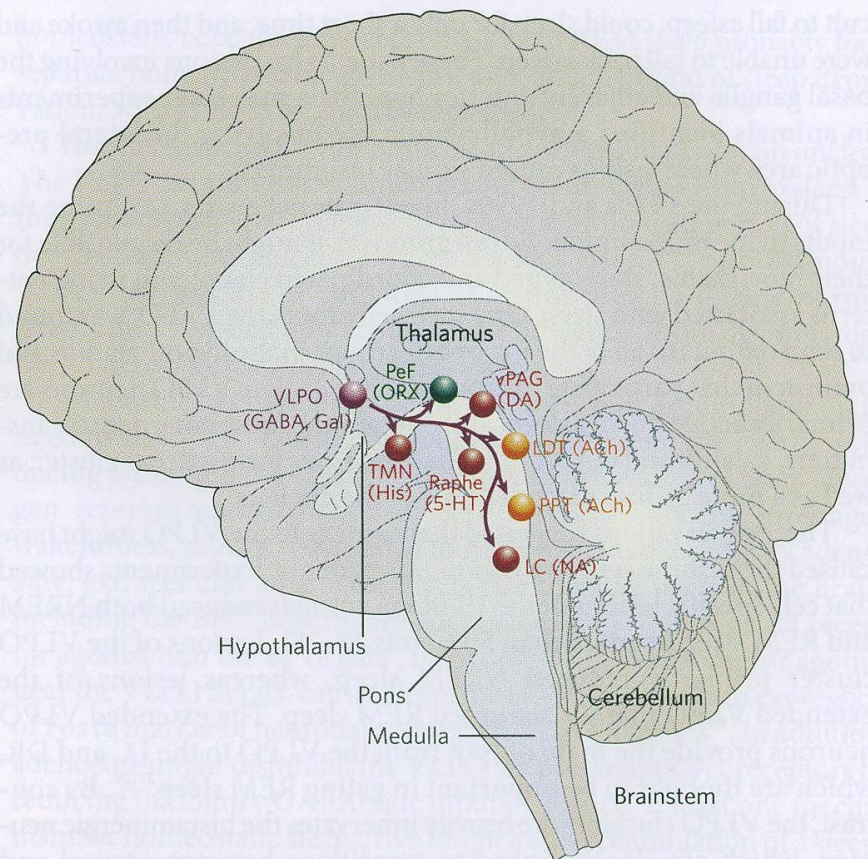


Kolísání hladiny melatoninu není jediný výstup cirkadiánního pacemakeru v hypothalamu.

Nc. suprachiasmaticus přímo ovlivňuje struktury iniciující spánek
nc. ventrolateralis supraopticus (VLPO)

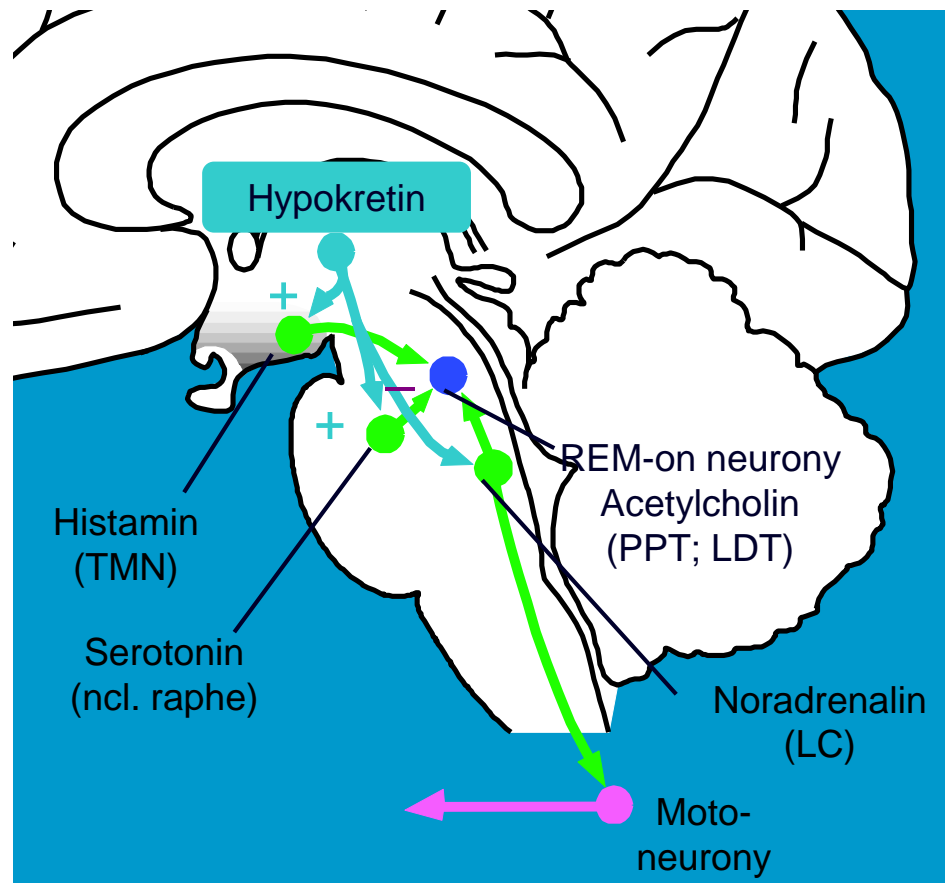


Bdění
(ARAS)



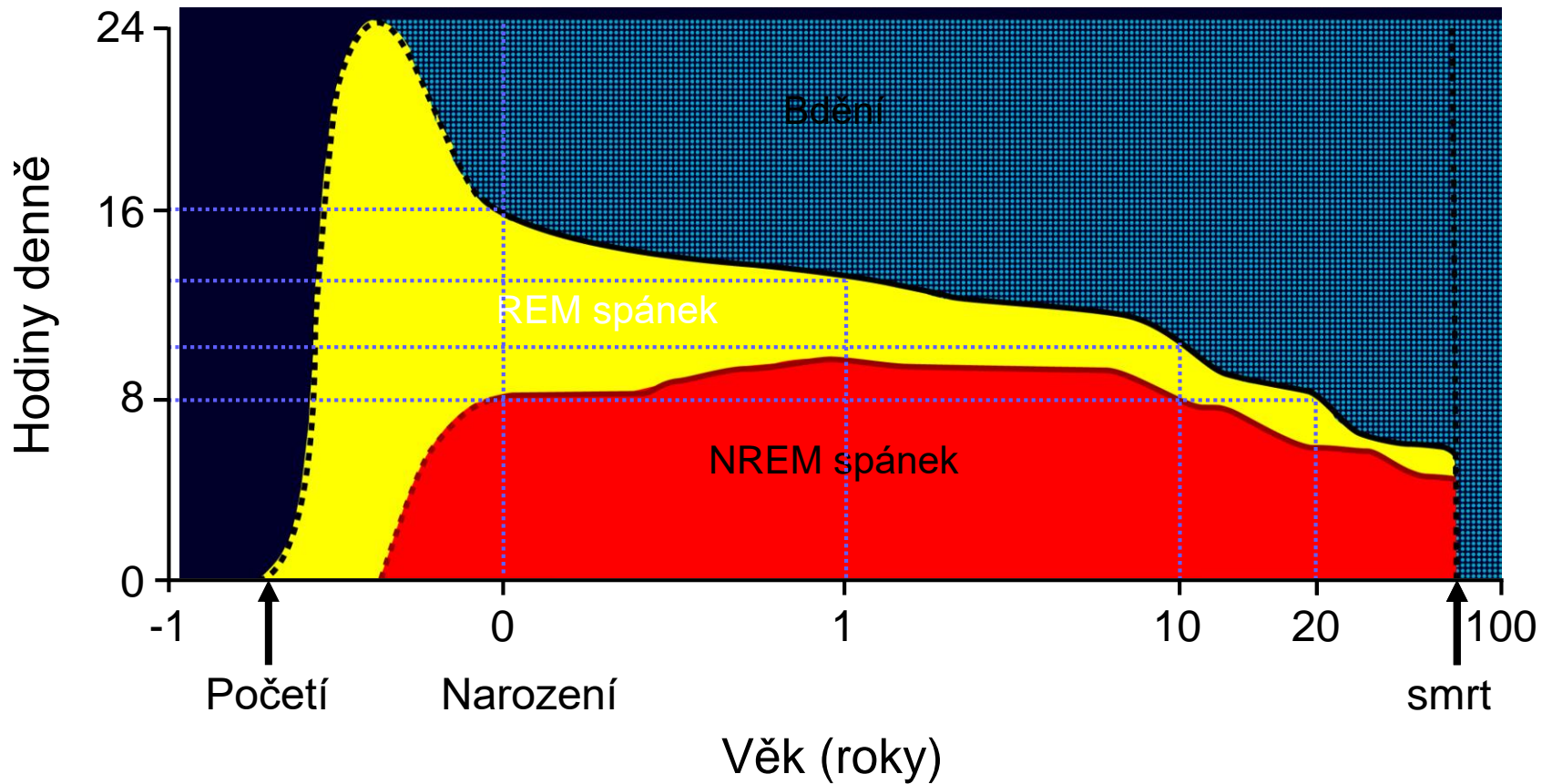
Spánek

Hypokretinové/orexinové neurony aktivují základní jádra ascendentní retikulární soustavy



TMN = tuberomammillární jádra; VTA = ventrální tegmentální oblast; LC = locus coeruleus; PPT = ncl. pedunculo pontinus; LDT = ncl. laterodorsal tegmenti.

Stárnutí a spánek



Spánek a mozek

„Brain is for sleep, sleep is for brain.“

Glymphatický systém – transport metabolických substrátů z/do mozku a od/do neuronů

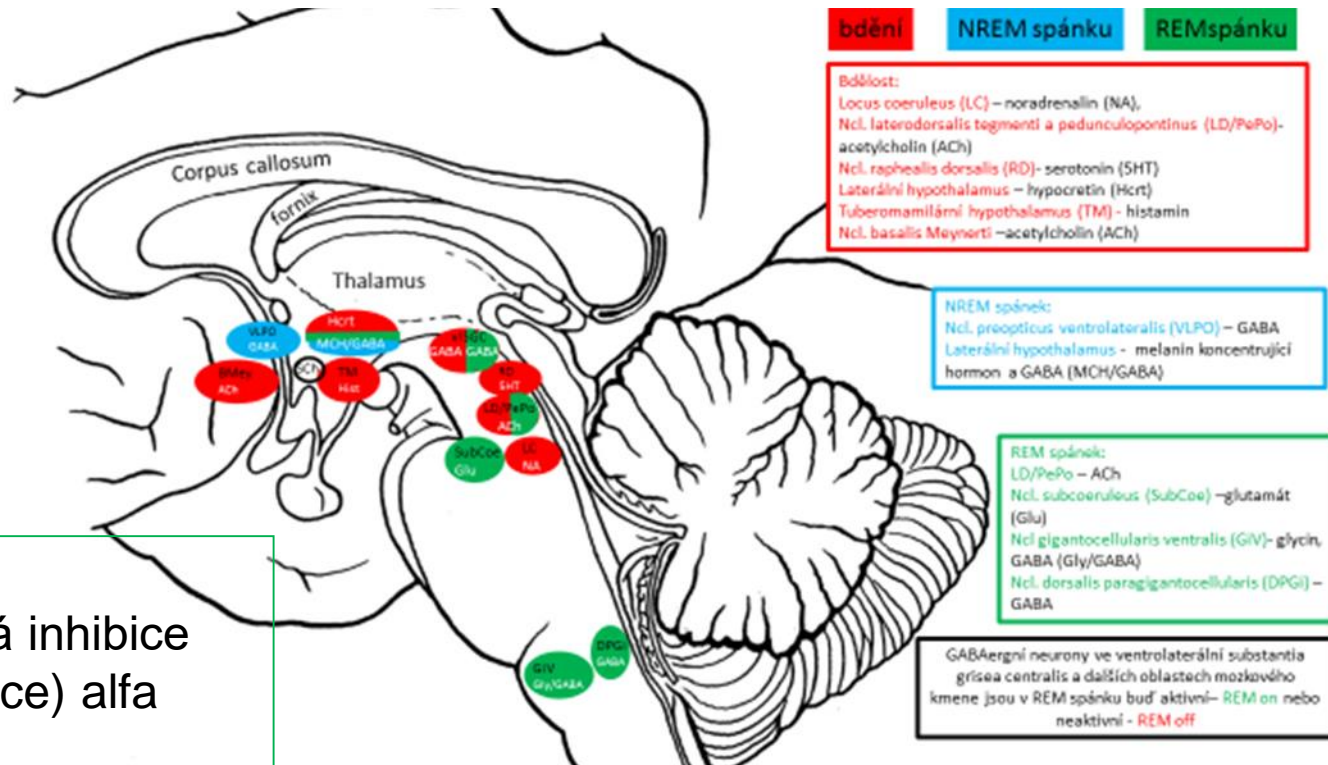
- Spánek zrychluje glymfaticé proudění
- Spánek snižuje koncentraci beta amyloidu

Spánek podporuje procesy spojené s mozkovou plasticitou (průkaz výkonnostními testy a zaznamenaným dendritickým pučením - sprouting)

Svalový tonus ve spánku

NREM spánek – mírné snížení

REM – úplná atonie (mimo bránice, svalů středouší a mm. cricoarytenoidales)



Porucha svalové atonie v REM spánku



Porucha svalové atonie v REM spánku

Symptom/projev: **Uskutečňování snu**

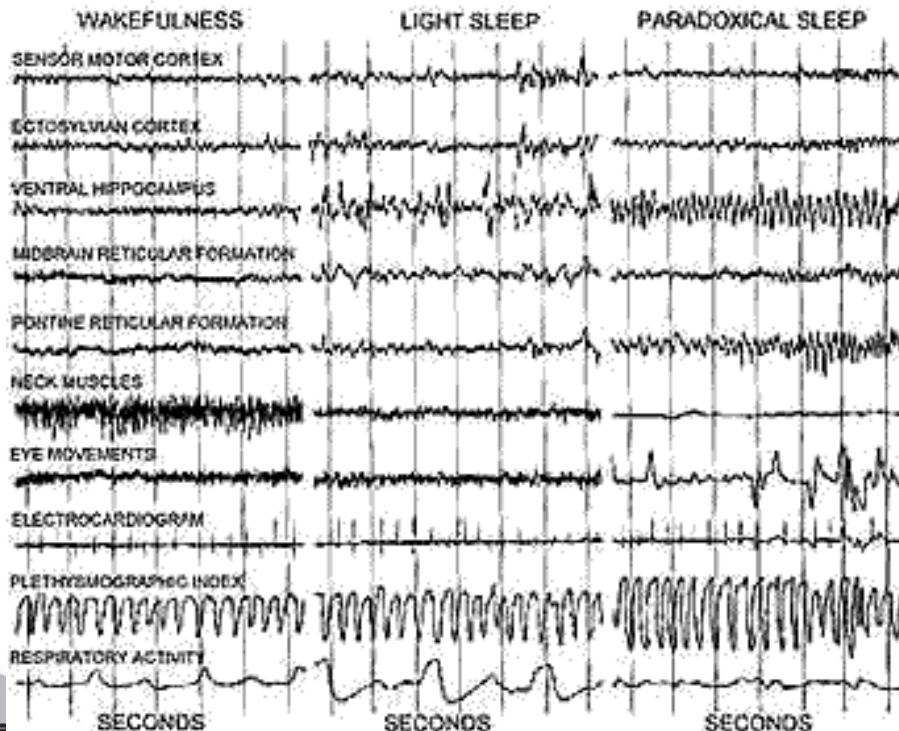
Zvířecí model: Jouvetova kočka

Abnormita mozku: Léze v oblasti nc. coeruleus (1965)
nc. sublaterodorsalis

Člověk (nemoc): Porucha chování v REM spánku –
REM sleep behavior disorder (RBD)

Abnormitamoszku: Difusní ztráta neuronů v kmeni mozkovém
(neurodegenerace)

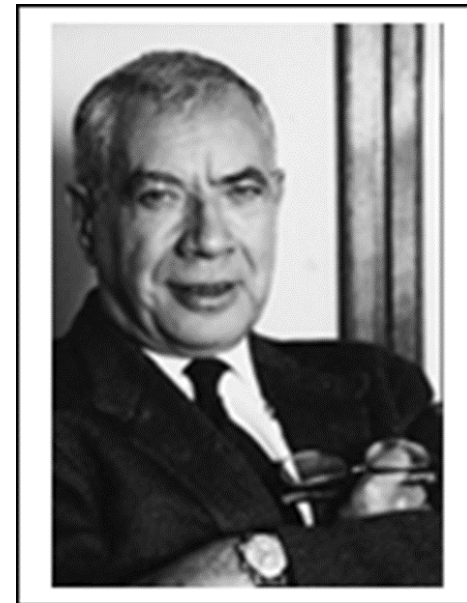
Paradoxní (REM) spánek



Spánek s REMs popsali Aserinski a Kleitman 1953, jako samostatný stav jej identifikoval M. Jouvet 1956

Kompletní atonie kosterního svalstva spojená paradoxně s aktivací kortexu a REMs

*Jouvet M, Michel F, Courjon J.
C R Seances Soc Biol Fil, 1959*



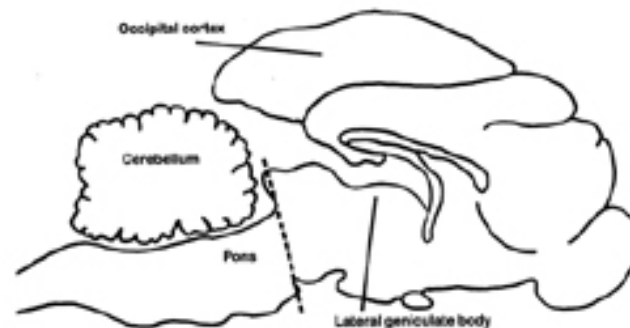
Zahájení a pokračování paradoxního spánku

Oblast mozku nezbytná pro zahájení a pokračování paradoxního spánku:

Kmen

Paradoxní spánek startuje u koček dorsální část nucleus pontis oralis et caudalis

Jouvet M. Arch Ital Biol 1962;100:125-206.



du potassium qui devrait être en corrélation étroite et négative avec l'augmentation de l'acidité, pourrait être masquée au début par le pic contemporain de l'initiation de la sécrétion gastrique.

(Unité de Recherches de Physiopathologie digestive, INSERM, Pavillon H, Hôpital Edouard-Herriot et Clinique Médicale A [Directeur : M. M. Levrat], Lyon).

CR Soc Biol 1965;159: 895-899

Neurophysiologie.

Locus coeruleus et sommeil paradoxal.

par M. JOUVET et F. DELORME.

La coagulation extensive d'une zone de la formation réticulée (F.R.) pontique, située au niveau de la partie postérieure du noyau *reticularis pontis oralis* (R.P.O.) et antérieure du noyau *reticularis pontis caudalis* (R.P.C.) supprime l'abolition périodique du tonus musculaire au cours du sommeil comportemental : il n'apparaît plus alors de périodes de sommeil paradoxal caractérisé par une activité rapide, alors que l'éveil et le sommeil sont normaux (1*). Les structures responsables cependant sont encore à délimiter avec plus de précision au moyen de coagulation limitée du tegmentum pontique. Les résultats que nous résumons ici ont été obtenus chez 35 chats chroniques. Ils aboutissent à la conclusion que les noyaux *locus coeruleus* semblent être responsables de l'inhibition totale du tonus musculaire au cours du sommeil paradoxal. Les animaux porteurs d'électrodes chronique-ment implantées étaient enregistrés de façon continue pendant une semaine avant l'intervention. Les coagulations étaient effectuées soit en un soit en deux temps sous anesthésie légère au nembutal. Les animaux étaient ensuite enregistrés de façon continue. Dans le cas où le sommeil paradoxal (S.P.) n'était pas rétabli, les enregistrements furent parfois effectués sans interruption pendant plus d'un mois. Les contrôles histologiques ont été effectués par les méthodes de Nissl et de Loyez.

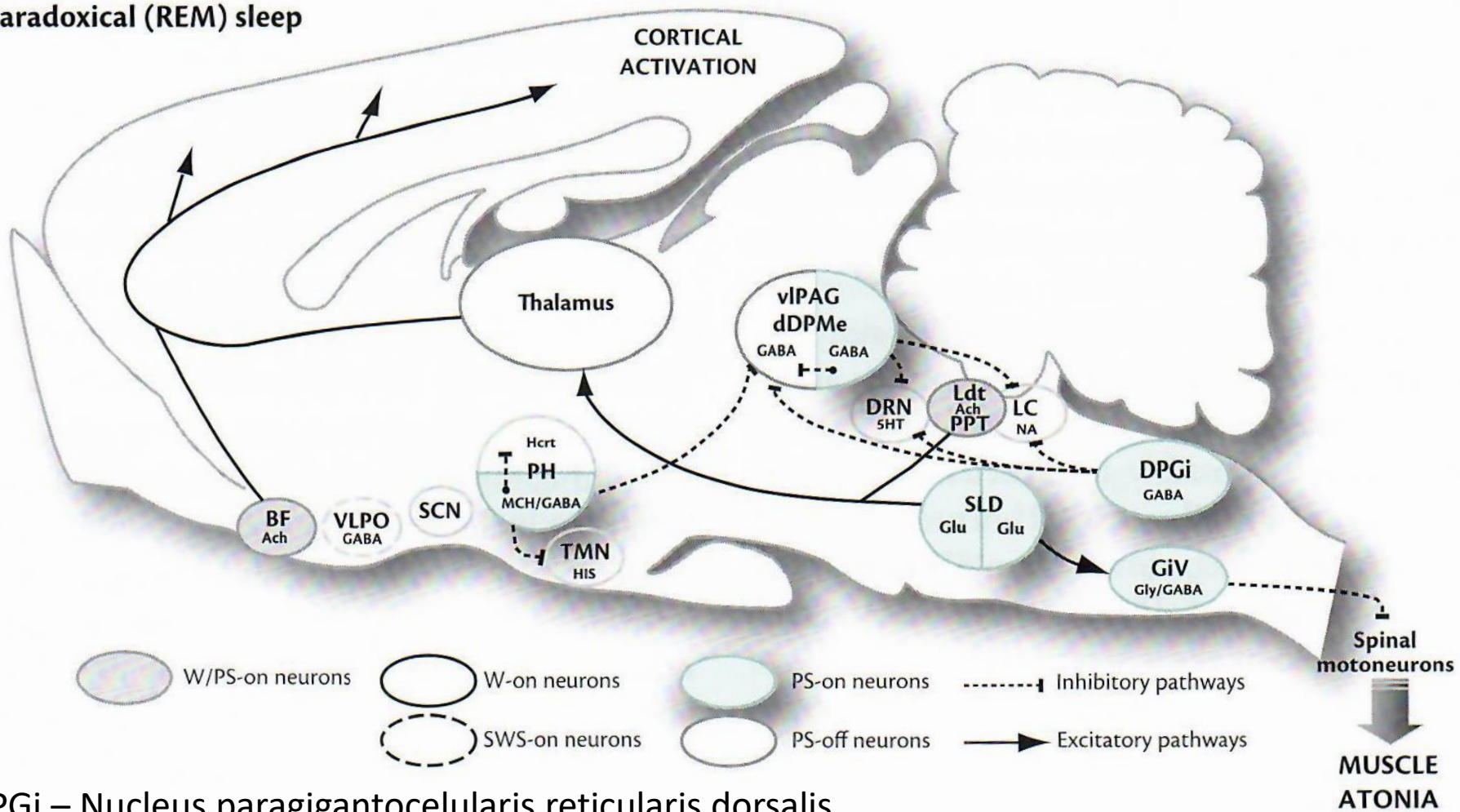
Résultats. — A. LÉSION SANS EFFET NOTABLE SUR LE SOMMEIL PARADOXAL. — L'ablation totale du cervelet, du lobe antérieur du cervelet, la coagulation des noyaux dentelés n'empêchent pas l'apparition du sommeil paradoxal.

La destruction des noyaux du raphé (*dorsalis* et *pontis*) des noyaux dorsal et ventral de Gudden, des deux tiers médians des noyaux R.P.O. et R.P.C. (jusqu'à une largeur de 2 mm de la ligne médiane), du noyau



(1*) M. Jouvét et D. Mounier, C. R. Soc. Biol., 1960, t. 154, p. 2301.

Paradoxical (REM) sleep



DPGi – Nucleus paragigantocellularis reticularis dorsalis

GiV – Nucleus gigantocellularis – Gly/GABA

LC – Locus coeruleus – NA

Ldt PPT – Nucleus laterodorsalis tegmenti et nucleus pendunculo-pontinus - Ach

PAG - Periaqueductální šed' – GABA

PH – Hypothalamus posterior – HRCT + MCH/GABA

SLD – Nucleus sublaterodorsalis (=subceruleus, periceruleus) – Glu

Luppi PH. 2017

Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep: A New Category of Parasomnia

Carlos H. Schenck, Scott R. Bundlie, Milton G. Ettinger, and
Mark W. Mahowald

*Minnesota Regional Sleep Disorders Center, Hennepin County Medical Center, University of
Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.*

Summary: Four men, aged 67–72 years, had 4-month to 6-year histories of injuring themselves or their spouses with aggressive behaviors during sleep, often during attempted dream enactment. A 60-year-old woman had disruptive though nonviolent sleep and dream behaviors. Polysomnography did not detect seizures but did document REM sleep pathology with variable loss of chin atonia, extraordinarily increased limb-twitch activity, and increased REM ocular activity and density. A broad range of REM sleep behaviors was recorded on videotape, including stereotypical hand motions, reaching and searching gestures, punches, kicks, and verified dream movements. Stage 3–4 slow wave sleep was elevated for age in all patients. NREM sleep was devoid of harmful behaviors, although three men had periodic myoclonus. There was no associated psychiatric disorder, whereas serious neurologic disorder was closely associated in four cases: olivo-ponto-cerebellar degeneration, Guillain-Barré syndrome, subarachnoid hemorrhage, and an atypical dementia. Two patients had immediate and lasting sleep behavioral suppression induced by clonazepam, and another patient had the same response with desipramine. All instances of drug discontinuation prompted immediate relapse. In four cases there was associated dream hyperactivity, which resolved with behavioral

Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Carlos H. Schenck, MD; Scott R. Bundlie, MD; and Mark W. Mahowald, MD

Article abstract—We report longitudinal data on a group of 29 male patients 50 years of age or older who were initially diagnosed as having idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) after extensive polysomnographic and neurologic evaluations. Thirty-eight percent (11/29) were eventually diagnosed as having a parkinsonian disorder (presumably Parkinson's disease) at a mean interval of 3.7 ± 1.4 (SD) years after the diagnosis of RBD, and at a mean interval of 12.7 ± 7.3 years after the onset of RBD. To date, only 7% (2/29) of patients have developed any other neurologic disorder. At the time of RBD diagnosis, data from the RBD group with eventual Parkinson's disease ($n = 11$) and the current idiopathic RBD group ($n = 16$) were indistinguishable, with two exceptions: the RBD–Parkinson's disease group had a significantly elevated hourly index of periodic limb movements of non-REM sleep and an elevated REM sleep percentage. RBD was fully or substantially controlled with nightly clonazepam treatment in 89% (24/27) of patients in both groups. Thus, RBD can be the heralding manifestation of Parkinson's disease in a substantial subgroup of older male RBD patients. However, a number of presumed Parkinson's disease patients may eventually be diagnosed with multiple system atrophy (striatonigral degeneration subtype). Our findings indicate the importance of serial neurologic evaluations after RBD is diagnosed and implicate the pedunculopontine nucleus as a likely site of pathology in combined RBD–Parkinson's disease, based on experimental and theoretical considerations rather than on autopsy data.

Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Carlos H. Schenck, MD; Scott R. Bundlie, MD; and Mark W. Mahowald, MD

Article abstract—We report longitudinal data on a group of 29 male patients 50 years of age or older who were initially

Idiopatická RBD – prodromální fáze synukleionopatií

Thus, RBD can be the heralding manifestation of Parkinson's disease in a substantial subgroup of older male RBD patients. However, a number of presumed Parkinson's disease patients may eventually be diagnosed with multiple system atrophy (striatonigral degeneration subtype). Our findings indicate the importance of serial neurologic evaluations after RBD is diagnosed and implicate the pedunculopontine nucleus as a likely site of pathology in combined RBD–Parkinson's disease, based on experimental and theoretical considerations rather than on autopsy data.

Porucha svalové atonie v REM spánku

Symptom/projev: **Uskutečňování snu**

Zvířecí model: Jouvetova kočka

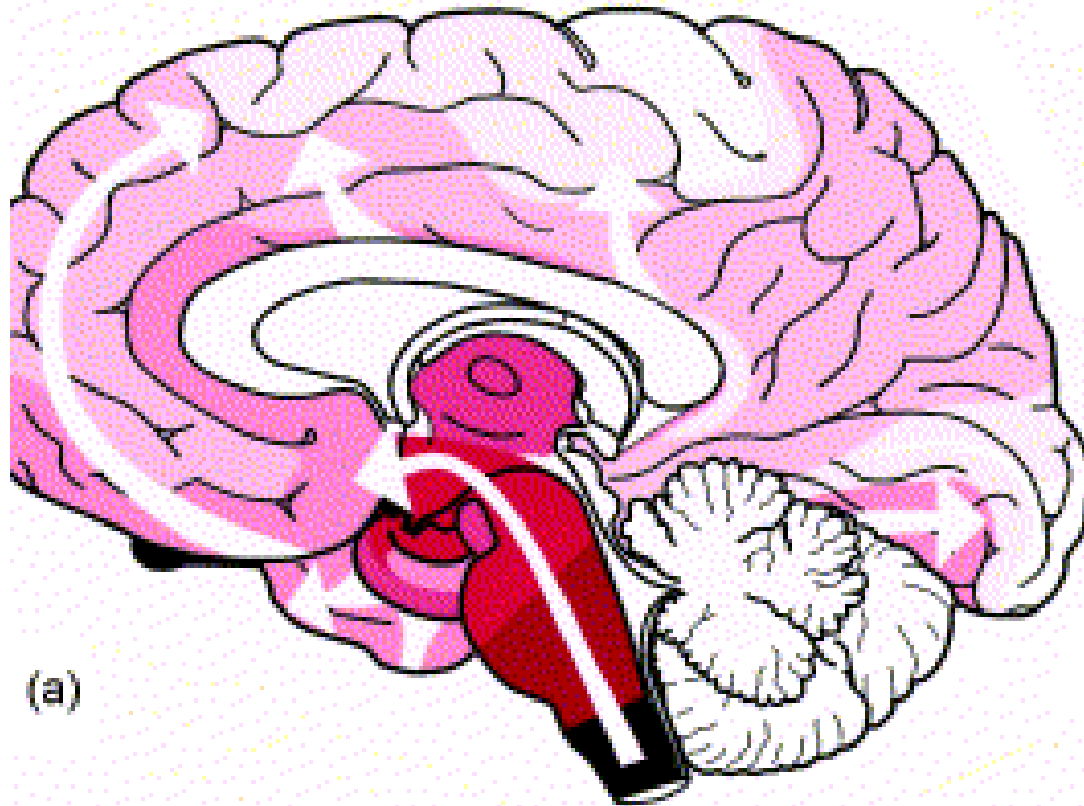
Abnormita mozku: Léze v oblasti nc. coeruleus (1965)
nc. sublaterodorsalis

Člověk (nemoc): Porucha chování v REM spánku –
REM sleep behavior disorder (RBD)

Abnormita mozku: Difusní ztráta neuronů v kmeni mozkovém
(neurodegenerace)

Postupné ukládání synukleinu v mozku u PN

(Braak 2002, 2003)



Dříve postižena svalová atonie v REM spánku a čich než hybnost a kognice.

Olfaction and Color Vision Identify Impending Neurodegeneration in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{1,2} Jean-François Gagnon, PhD,^{2,3} Mélanie Vendette, BSc,²
Catherine Desjardins, MSc,^{2,3} and Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD^{2,3}

Results: Out of 64 patients, 62 (97%) participated in annual follow-up. During follow-up, 21 developed disease, and 41 remained disease-free. Out of 21, 16 developed a combination of parkinsonism and dementia, 4 developed isolated parkinsonism (all with tremor), and 1 developed isolated dementia. Compared to those remaining disease-free, patients destined to develop disease had worse baseline olfaction (University of Pennsylvania Smell Identification Test [UPSIT] = $58.3 \pm 27.0\%$ age/sex-adjusted normal vs $80.2 \pm 26.3\%$; $p = 0.003$) and color vision (Farnsworth-Munsell 100-Hue color test [FM-100] errors $153.0 \pm 82.2\%$ normal vs $120.2 \pm 26.5\%$; $p = 0.022$). Kaplan-Meier 5-year-disease-free survival in those with normal olfaction was 86.0%, vs 35.4% with impaired olfaction ($p = 0.029$). Disease-free survival with normal color vision was 70.3%, vs 26.0% with impaired vision ($p = 0.009$). Both olfaction and color vision were reduced as much as 5 years before disease diagnosis, with only slight decline in preclinical stages.

Interpretation: Olfaction and color vision identify early-stage synuclein-mediated neurodegenerative diseases. In most cases, abnormalities are measurable at least 5 years before disease onset, and progress slowly in the preclinical stages.

ANN NEUROL 2011;69:811-818

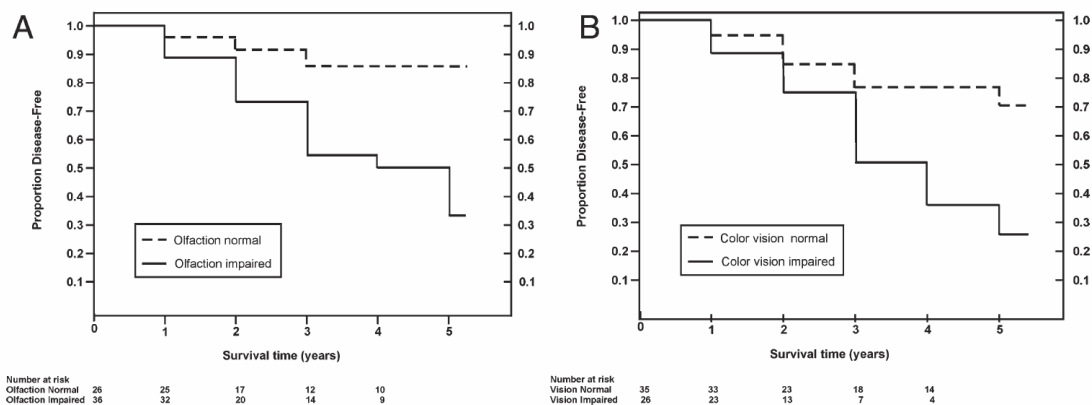


FIGURE 2: Kaplan-Meier plot of disease risk according to (A) baseline olfaction and (B) color vision testing. For illustration, values are dichotomized: olfaction is defined as abnormal if UPSIT scores are <80% expected for age and sex, and color vision is abnormal if total error score is >125% expected. For statistical analysis, baseline olfaction and color vision were tested as linear variables; olfaction and color vision scores were both significantly associated with risk of developing neurodegenerative disease (olfaction: $p = 0.029$; vision: $p = 0.009$; Cox regression).

Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case–control study

Luigi Ferini-Strambi · Wolfgang Oertel · Yves Dauvilliers · Ronald B. Postuma · Sara Marelli · Alex Iranzo · Isabelle Arnulf · Högl Birgit · Raffaele Manni · Tomoyuki Miyamoto · Maria-Livia Fantini · Monica Puligheddu · Poul Jennum · Karel Sonka · Joan Santamaria · Marco Zucconi · Paola M. V. Rancoita · Smeranda Leu-Semenescu · Birgit Frauscher · Michele Terzaghi · Masayuki Miyamoto · Marcus Unger · Karin Stiasny-Kolster · Alex Desautels · Christina Wolfson · Amélie Pelletier · Jacques Montplaisir

Received: 14 February 2014 / Revised: 14 March 2014 / Accepted: 17 March 2014 / Published online: 1 April 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract Patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) are at very high risk of developing neurodegenerative synucleinopathies, which are disorders with prominent autonomic dysfunction. Several studies have documented autonomic dysfunction in iRBD, but large-scale assessment of autonomic symptoms has never been systematically performed. Patients with polysomnography-confirmed iRBD (318 cases) and controls (137 healthy volunteers and 181 sleep center controls with sleep diagnoses other than RBD) were recruited from 13 neurological centers in 10 countries from 2008 to 2011. A validated scale to study the disorders of the autonomic nervous

system in Parkinson's disease (PD) patients, the SCOPA-AUT, was administered to all the patients and controls. The SCOPA-AUT consists of 25 items assessing the following domains: gastrointestinal, urinary, cardiovascular, thermoregulatory, pupillomotor, and sexual dysfunction. Our results show that compared to control subjects with a similar overall age and sex distribution, patients with iRBD experience significantly more problems with gastrointestinal, urinary, and cardiovascular functioning. The most prominent differences in severity of autonomic symptoms between our iRBD patients and controls emerged in the gastrointestinal domain. Interestingly, it has been reported that an altered gastrointestinal motility can predate the



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

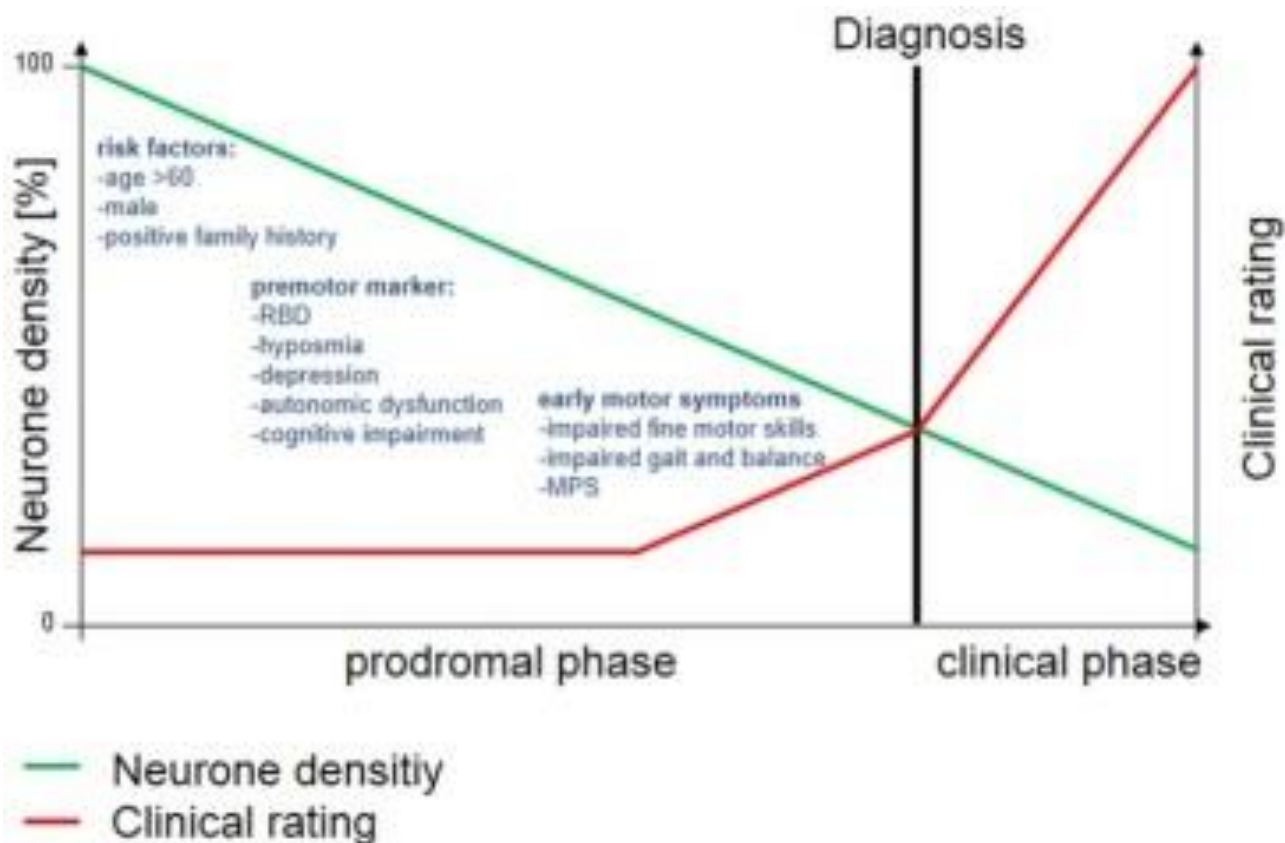


Original Article

Quantitative assessment of motor speech abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder

Jan Rusz ^{a,b,*}, Jan Hlavnička ^a, Tereza Tykalová ^a, Jitka Bušková ^{b,c}, Olga Ulmanová ^b,
Evžen Růžička ^b, Karel Šonka ^b

Vývoj synukleinopatie



Lerche, 2014

Konverze iRBD do synukleionopatie

Konverze iRBD do synukleionopatie

Postuma et al, Brain 2019

1280 pacientů

Věk: 66.3±8.4, 82.5% muži

Doba do konverze (median):
8.0 roků

Míra konverze:

5 let - 31.3%

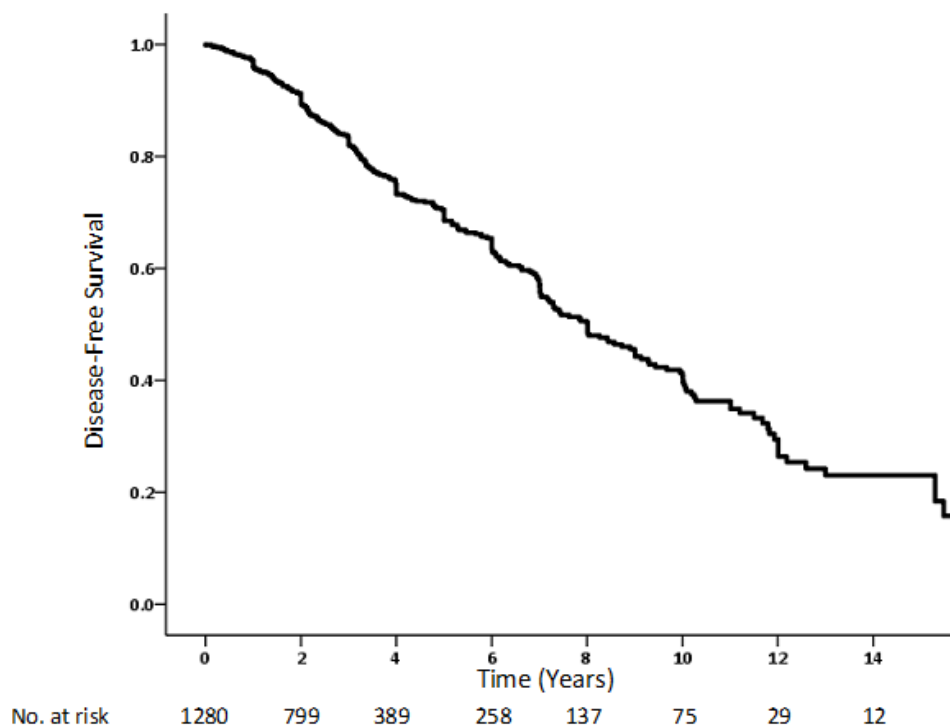
10 let - 60.2%

12 let - 73.5%

Roční míra konverze:

6.3%

Figure 1- Overall Outcome (Kaplan-Meier Survival Curve)



Prediktory konverze do PN, LBD a MSA

Postuma et al, Brain 2019

- 1) Kvantifikované testování pohybu (HR=3.16)**
- 2) Standardizované vyšetření pohybu - UPDRS (HR=3.03)
- 3) Čich (HR=2.62)
- 4) MCI – dle neuropsychologického vyšetření (HR=2.37)
- 5) Erektální dysfunkce (HR=2.13)
- 6) Anamnéza poruchy pohybu (HR=2.11)
- 7) DAT-SPECT (HR=1.98)
- 8) Neuropsychologické vyšetření + (nezávisle na subj. kognitivní situaci) (HR=1.89)
- 9) Barevné vidění (HR=1.69)
- 10) Zácpa (HR=1.67)
- 11) REM spánek bez atonie (HR=1.54)
- 12) Krátké kognitivní testování (MMSE/MoCA) (HR=1.55)
- 13) Věk (HR=1.54)

Porucha svalového tonusu při bdění

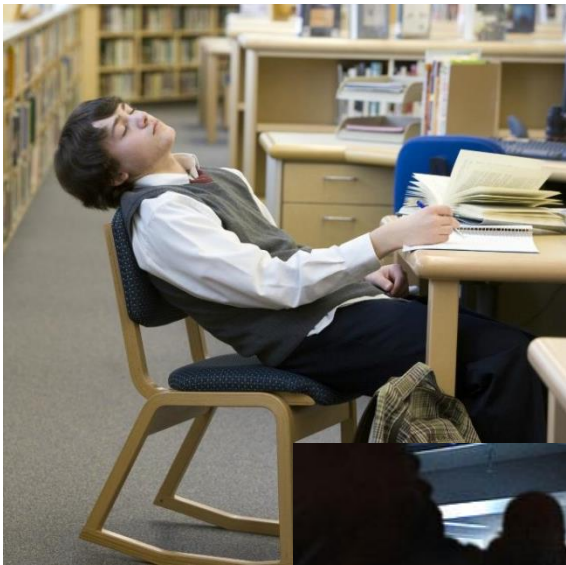
Symptom: Náhlá ztráta svalového tonusu/
kataplexie při bdění

Člověk - nemoc: narkolepsie

Abnormita mozku: chybějící hypokretinové neurony
v laterálním hypothalamu

Zvířecí nemoc (pes, kůň)/model (myš)

Abnormita mozku: abnormní receptor pro hypokretin 2(mutace)
Hcrt2 knockout model

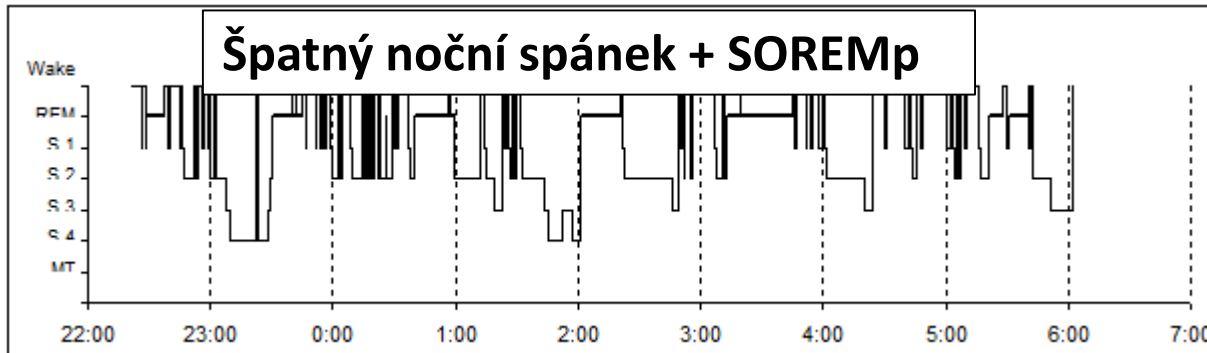


Spavost

Kataplexie



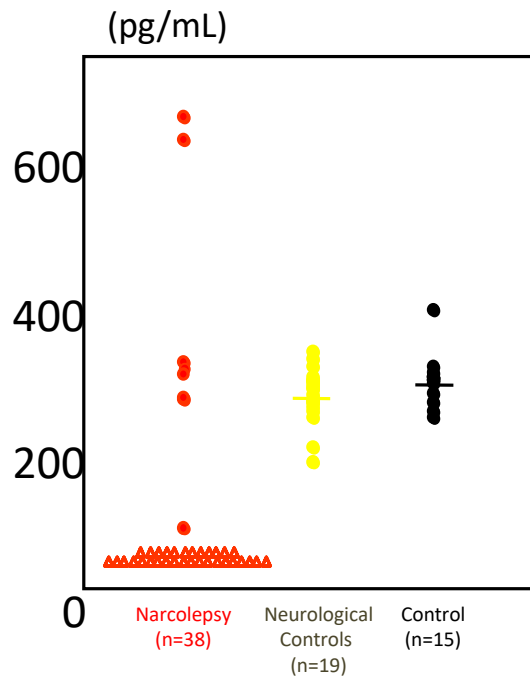
**Hypnagogická
hallucinace**



Spánková obrna

Hypocretin deficiency

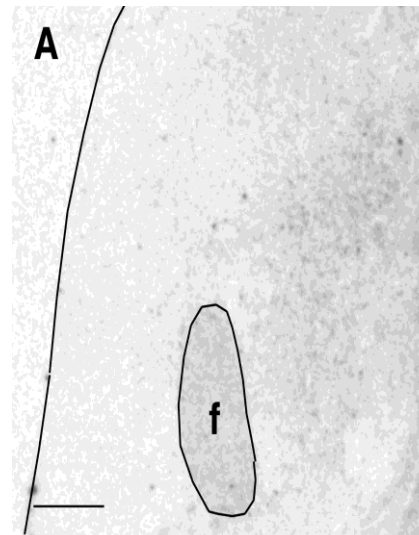
Cerebrospinal fluid



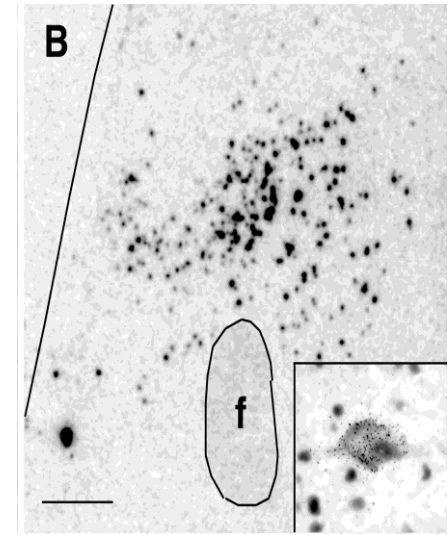
Lateral hypothalamic brain tissue

Narcoleptic

Control



1 cm



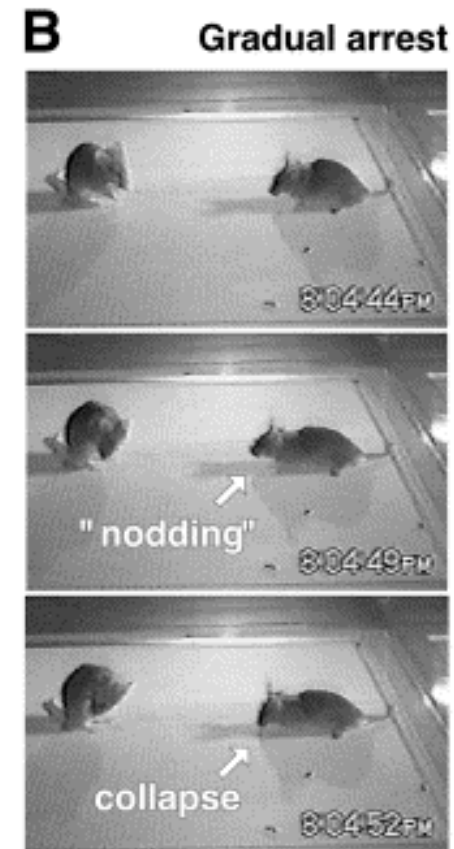
1 cm

f; fornix

Dvě formy zarázů v činnosti u *Hcrt2* knockoutované myši

Pokles hlavy s následným celkovým zhroucením

Postupný přechod do inaktivity/zárazu za nepřítomnosti stereotypní přípravy na spánek



Willie et al. *Neuron* 2003;38:715-730

Proč zmizí hypokretinové neurony?

Autoimunitní teorie vzniku narkolepsie

- Asociace s HLA
(typical association for autoimmune diseases)
HLA DR2 (*Honda et al 1983*)
HLA DQB1*0602 + DQA1*0102 (*Mignot et al 1994*)
HLA DQB1*06:03 – protective (*Tafti et al. 2012*)
- Zlepšení po IVIG – několik nemocných (*Lecendreux, 2003*)

Ale

- Žádné celkové známky autoimunity
- Žádné oligoclonální pružky v likvoru
- Glióza spíše není

Asociace s HLA DQB1*06:02

Arch. Immunol. Ther. Exp. (2016) 64 (Suppl 1):S89–S98
DOI 10.1007/s00005-016-0435-5



ORIGINAL ARTICLE

Distribution of HLA-DQB1 in Czech Patients with Central Hypersomnias

Milena Vrana¹ · Vera Siffnerova¹ · Pavla Pecherkova¹ · Eva Ratajova¹ · Karel Sonka^{1,2}

Received: 1 August 2016 / Accepted: 18 November 2016 / Published online: 12 January 2017
© L. Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław, Poland 2016

Abstract The aim of our study was to analyze the distribution of HLA-DQB1 in Czech patients with central hypersomnias and differences between diagnostic groups of narcolepsy type 1 (NT1), type 2 (NT2), idiopathic hypersomnia (IH) and no central hypersomnia subjects (no-CH). Statistical analysis of DQB1 genotyping was performed on the cohort of 716 patients (375 men, 341 women) with reported excessive daytime sleepiness. DQB1*06:02 allele was present in 94% of the NT1 patients. The decrease of DQB1*06:03 allele was also confirmed. No other DQB1*06 allele nor any other DQB1 allele group was differently distributed in the NT1. In the cohort of NT2 patients DQB1*06:02 allele was present in 43%. Allele group DQB*05 was detected with a significantly higher frequency in this diagnostic unit. Any differences in presence of DQB1*05 alleles in NT2 patients were not reported so far. The cohort of patients with IH did not show any difference in allele distribution of DQB1 alleles/allele groups comparing to healthy controls. DQB1*06:02 allele was significantly increased in the no hypersomnia group. No other DQB1 allele/allele group had any difference in distribution in patients comparing to healthy controls. The different distribution of DQB1*06:02 and other DQB1 alleles/allele groups was detected in analyzed diagnostic groups. These results indicate that

DQB1 contributes to the genetic predisposition to NT1, NT2, IH and no-CH in different manners.

Keywords Narcolepsy · Idiopathic hypersomnia · Central hypersomnias · HLA-DQB1

Introduction

Central hypersomnias (CH) are neurological sleep disorders, characterized by periods of excessive daytime sleepiness (EDS). CH encompasses three main diagnoses: narcolepsy type 1, narcolepsy type 2, and idiopathic hypersomnia (IH). Narcolepsy with cataplexy (NC; new term Narcolepsy type 1: NT1) and narcolepsy without cataplexy (NwoC; new term Narcolepsy type 2: NT2) are chronic neurological diseases characterized by EDS which are divided into two independent entities based on different etiologies. Narcolepsy itself is a chronic neurological disease characterized by EDS, and is divided into narcolepsy with cataplexy (NC; new term Narcolepsy type 1: NT1) and narcolepsy without cataplexy (NwoC; new term Narcolepsy type 2: NT2) based on different etiologies [international classification of sleep disorders 3rd edition—ICSD3 (American Academy of Sleep Medicine 2014)]. NT1 occurs as a result of the loss of hypocretin (orexin) neurons in the lateral hypothalamus (Boonen et al. 2000)

Autoimunitní teorie vzniku narkolepsie

Hypocretinové neurony označují protilátky proti Trib2 (tribbles homologue 2, protein exprimovaný hypocretinovými neurony)

(Cvetkovic-Lopes et al 2010)

Polymorfismus T-cell receptor-alpha (TCR α) locusu.

TCR α je exprimován T buňkami a interaguje s HLA včetně DQB1*0602.

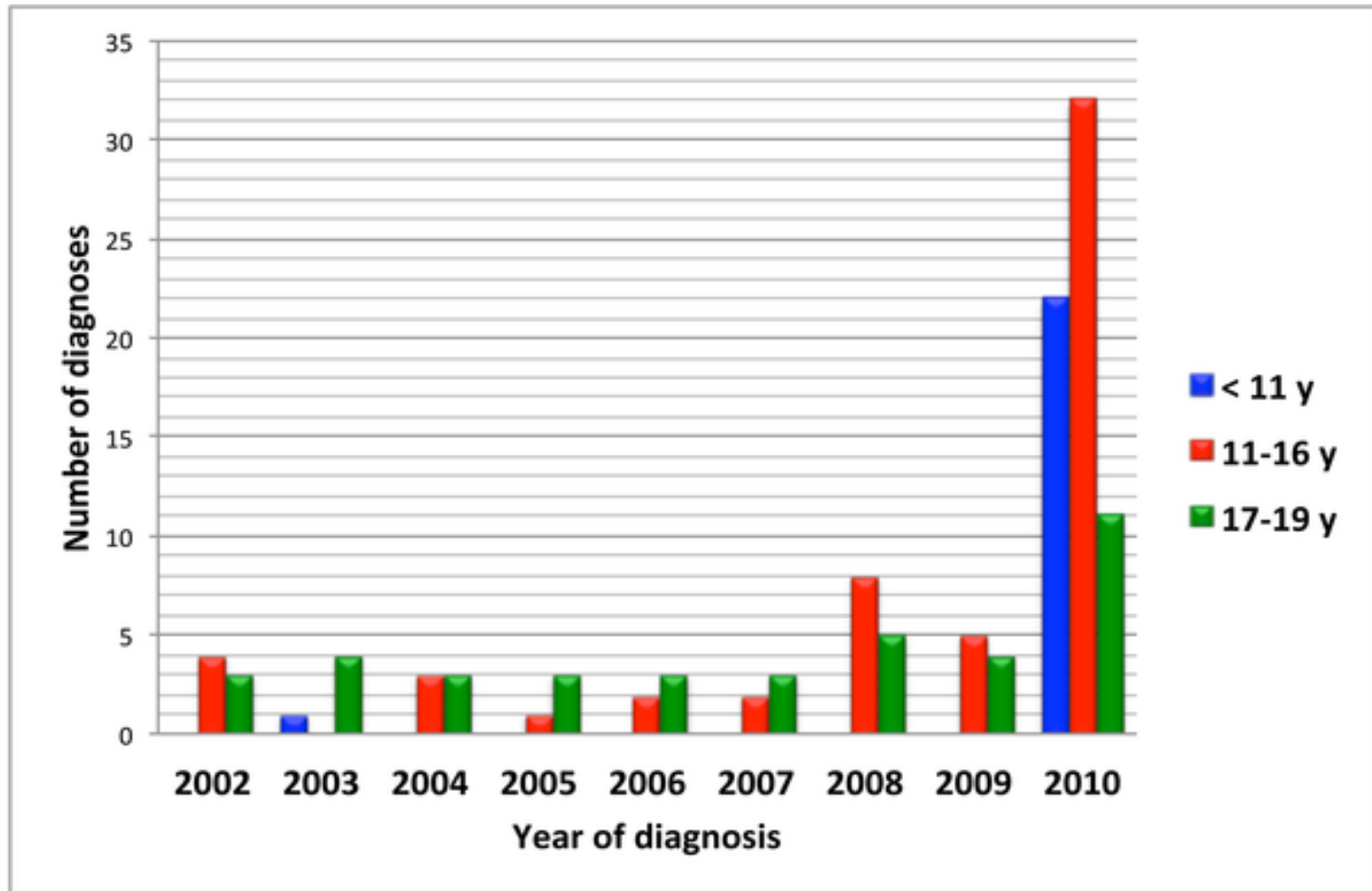
(Hallmayer et al 2009)

Autoimunitní teorie vzniku narkolepsie

Asociace s infekcí nebo očkováním

- Streptococcus pyogenes *(Aran et al 2009)*
- Sezonní chřipka *(Picchioni et al 2007)*
- Chřipka H1N1 a vakcinace proti H1N1 vakcinou Pandemrix (všichni byli HLA DQB1*06:02 +)
(Nohynek et al 2012, Partinen et al 2012, Miller et al 2013)

Number of new diagnoses of narcolepsy among children and adolescents by year of diagnosis in Finland.



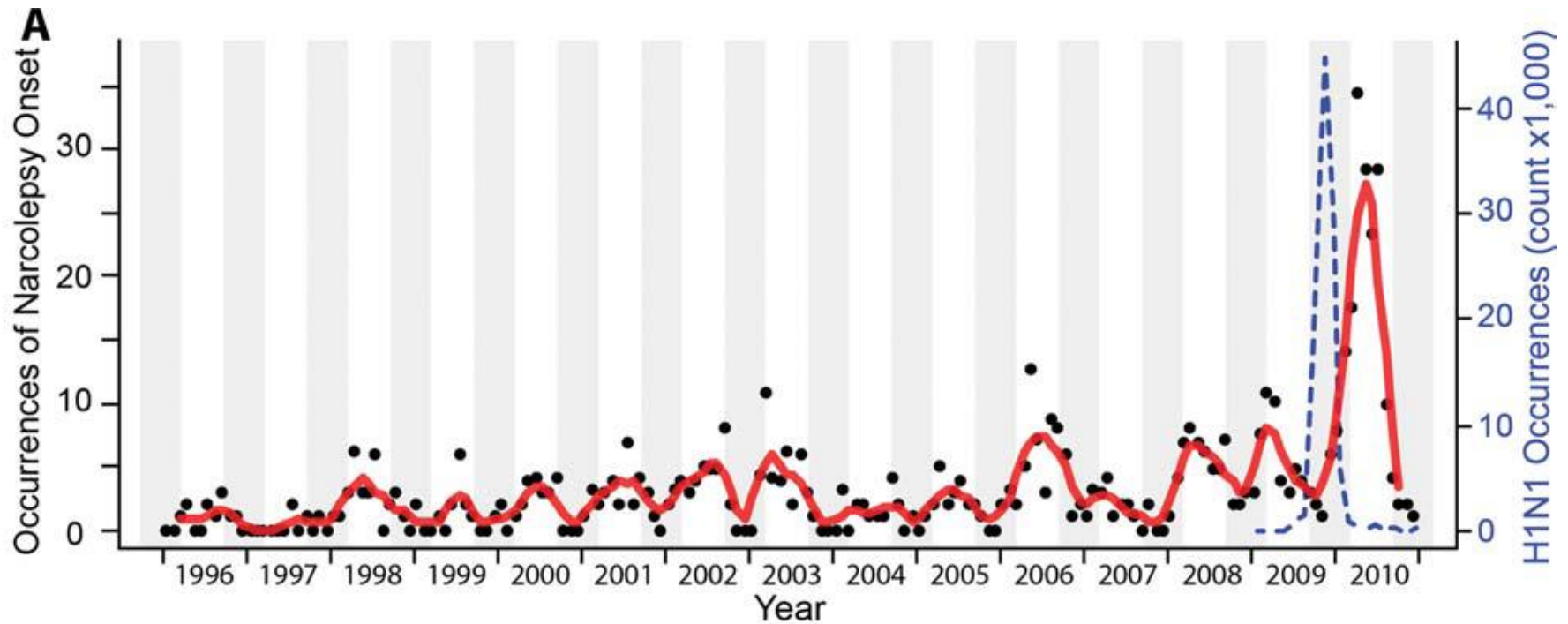
Partinen et al 2012

Čína:

Sezonní profil začátků narkolepsie s deficitem hypokretinu.

Výjimečný úpík po zimní chřipce H1N1 zpožděný o 6 měsíců.

(Očkováno jen 5,6%)



(Han et al 2011)

Autoimunitní teorie vzniku narkolepsie



Article | Published: 19 September 2018

T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons

Daniela Latorre, Ulf Kallweit, Eric Armentani, Mathilde Foglierini, Federico Mele, Antonino Cassotta, Sandra Jovic, David Jarrossay, Johannes Mathis, Francesco Zellini, Burkhard Becher, Antonio Lanzavecchia, Ramin Khatami, Mauro Manconi, Mehdi Tafti, Claudio L. Bassetti & Federica Sallusto

Nature 562, 63–68 (2018) | [Download Citation](#)

Abstract

Narcolepsy is a chronic sleep disorder caused by the loss of neurons that produce hypocretin. The close association with HLA-DQB1*06:02, evidence for immune dysregulation and increased incidence upon influenza vaccination together suggest that this disorder has an autoimmune origin. However, there is little evidence of autoreactive lymphocytes in patients with narcolepsy. Here we used sensitive cellular screens and detected hypocretin-specific CD4⁺ T cells in all 19 patients that we tested; T cells specific for tribbles homologue 2—another self-antigen of hypocretin neurons—were found in 8 out of 13 patients. Autoreactive CD4⁺ T cells were polyclonal, targeted multiple epitopes, were restricted primarily by HLA-DR and did not cross-react with influenza antigens. Hypocretin-specific CD8⁺ T cells were also detected in the blood and cerebrospinal fluid of several patients with narcolepsy. Autoreactive clonotypes were serially detected in the blood of the same—and even of different—patients, but not in healthy control individuals. These findings solidify the autoimmune aetiology of narcolepsy and provide a basis for rapid diagnosis and treatment of this disease.

- CD4⁺ T buňky specifické pro hypocretin u všech testovaných pacientů
- T buňky specifické pro tribbles homologue 2 (jiný antigen hypocretinových neuronů) u 8/13 pacientů.
- CD8⁺ T buňky specifické pro hypocretin – v krvi a likvoru části pacientů.

Vznik narkolepsie

- Genetický faktor HLA DQB1*06:02
- Vliv prostředí: Infekce, event. jiná zátěžová situace
- V.s. autoimunitní mechanismus

Teplota

- Cirkadiánní kolísání – noční minimum
- V REM spánku – reaktivita na změny vnější teploty snižena („poikilothermie“)
REM spánek trvá krátce, proto organizmu nevadí

Krevní tlak

Normální pokles TK ve spánku (sleep dip) 10 - 20%

REM spánek – kolísání TK spolu s kolísáním tonu sympatiku

Poměr TK noc / den	kategorie:
0,8-0,9	dipper (normální)
0,9 - 1	nondipper
>1	reversal dipper, riser
<0,8	extreme dipper

Frekvence srdeční

Snížená ve spánku.

Větší variabilita v REM spánku.

Dýchání ve spánku

Metabolické řízení – oblongáta

N1 – nové hranice homeostázy – přechodně se mohou vyskytnou centrální apnoe

N3 – stabilizace dýchání, nižší frekvence, nižší dechový objem, nižší citlivost na hyperkapnii a hypoxii

REM spánek – kromě metabolického řízení se mohou uplatnit fyzické projevy kortexu

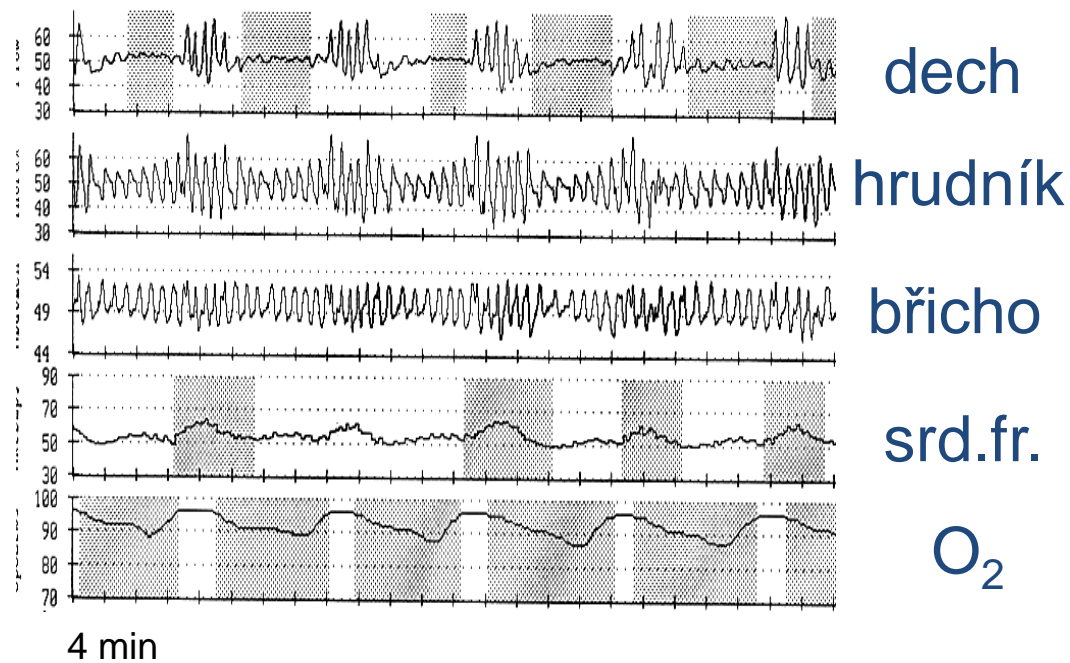
Probuzení, probouzecí reakce

Život zachraňující reakce

Okamžitý přechod ze spánku do plného bdění (mozek) a schopnosti akce k řešení situace, která probuzení navodila (mozek a zbytek těla)

Zprostředkovaná sympatikem

Obstrukční spánková apnoe - OSA



Patogeneze

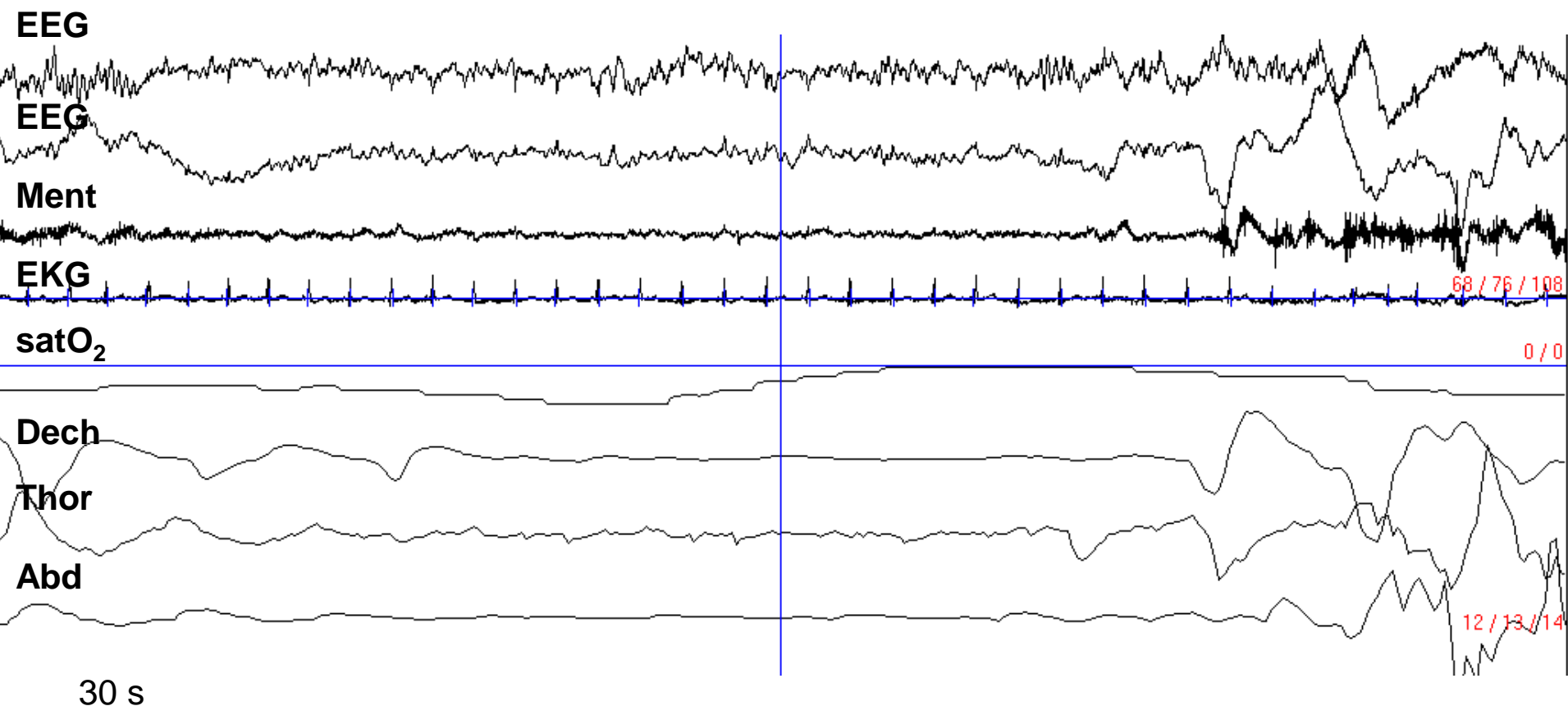
Anatomické zúžení HCD

+ Centrální porucha
suhry svalů při inspiriu

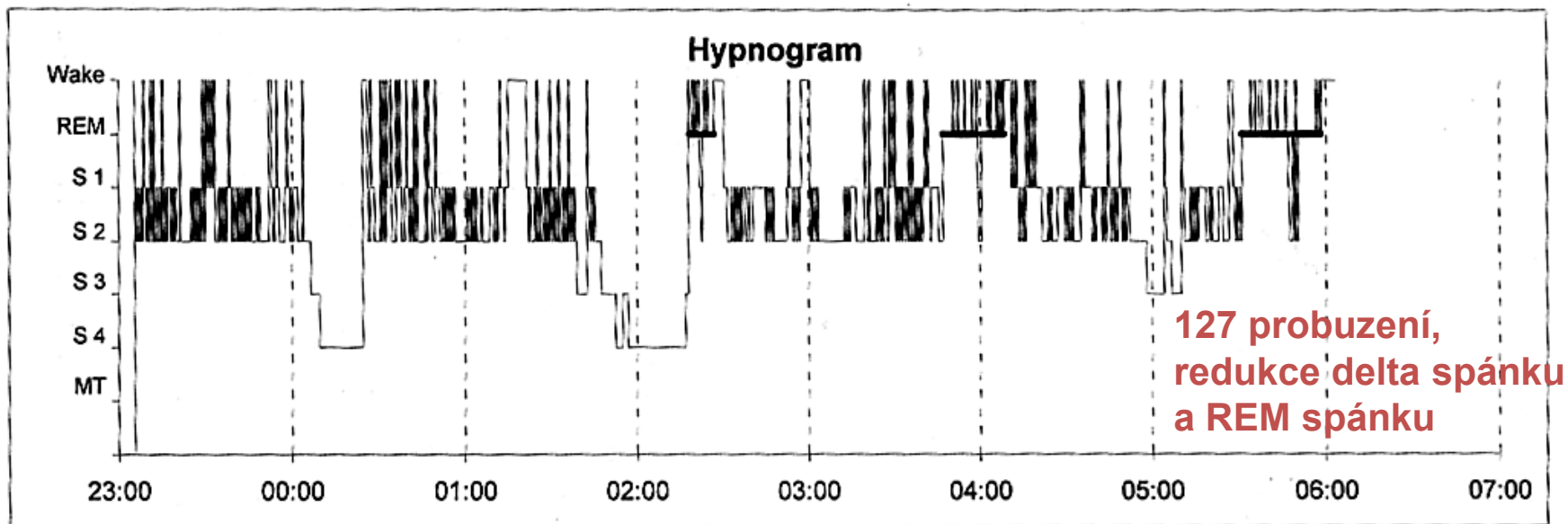
Ukončení apnoe

probouzečí reakce s aktivací sympatiku

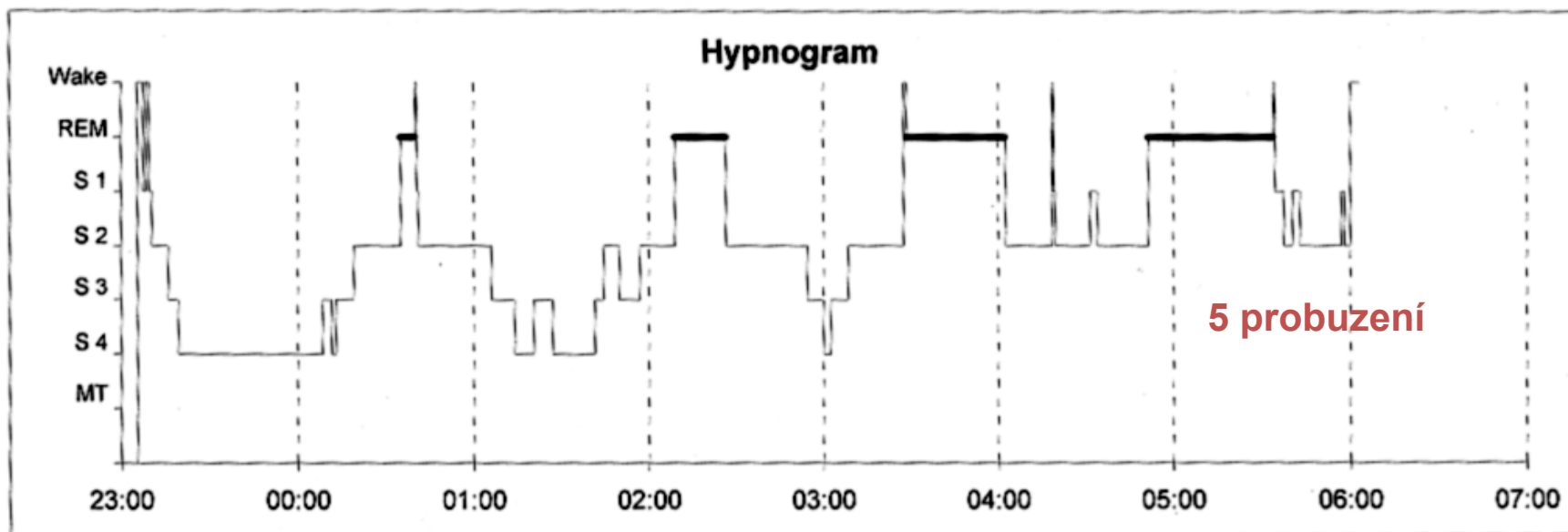
(tachykardie, vzestup TK, vzestupu tonusu svalů, atd.)



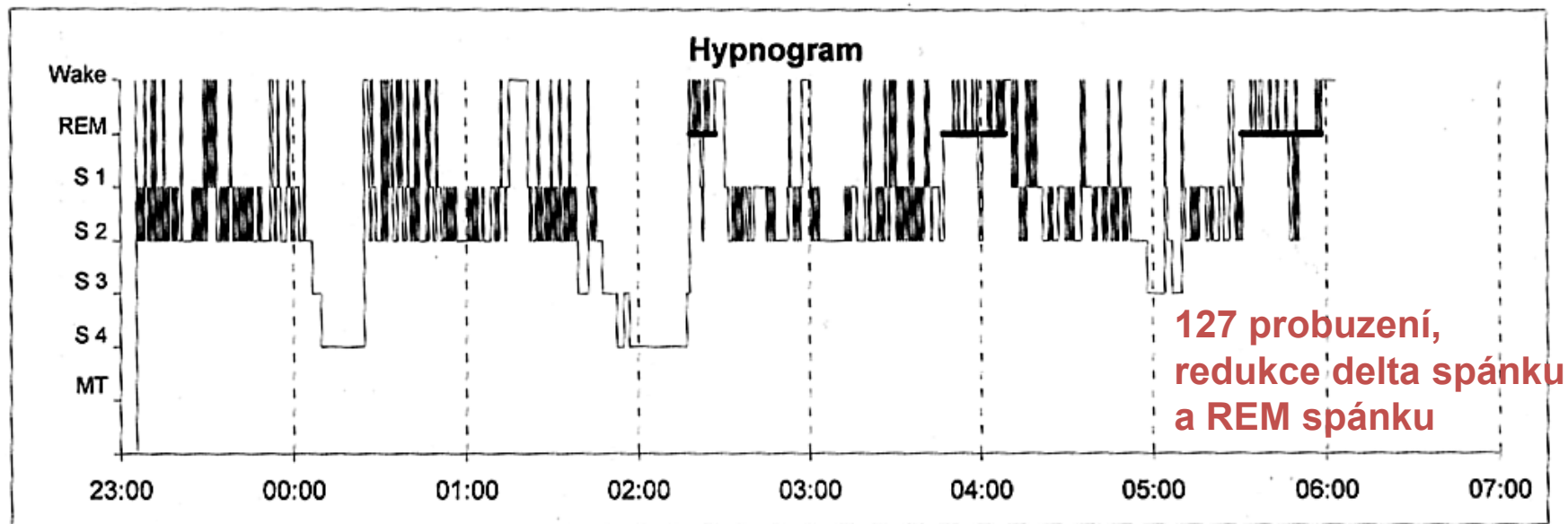
OSA: fragmentovaný spánek a sekundární nadměrná denní spavost



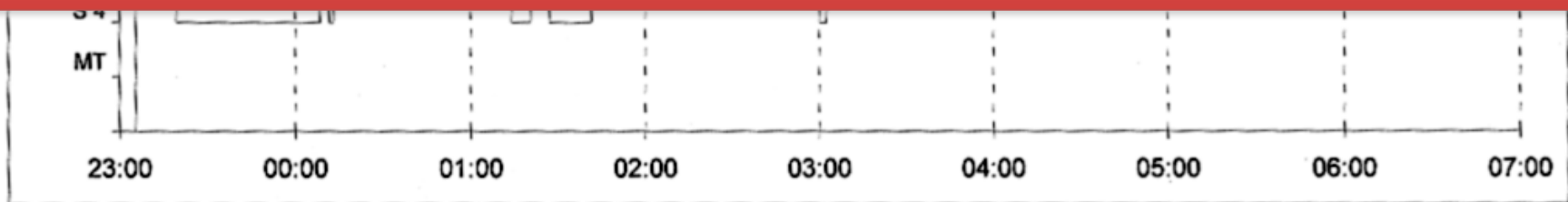
NORMA



OSA: fragmentovaný spánek a sekundární nadměrná denní spavost



Důsledek:
Nadměrná denní spavost!



Zvýšená mortalita u OSA

Kumulativní pravděpodobnost 8letého dožití

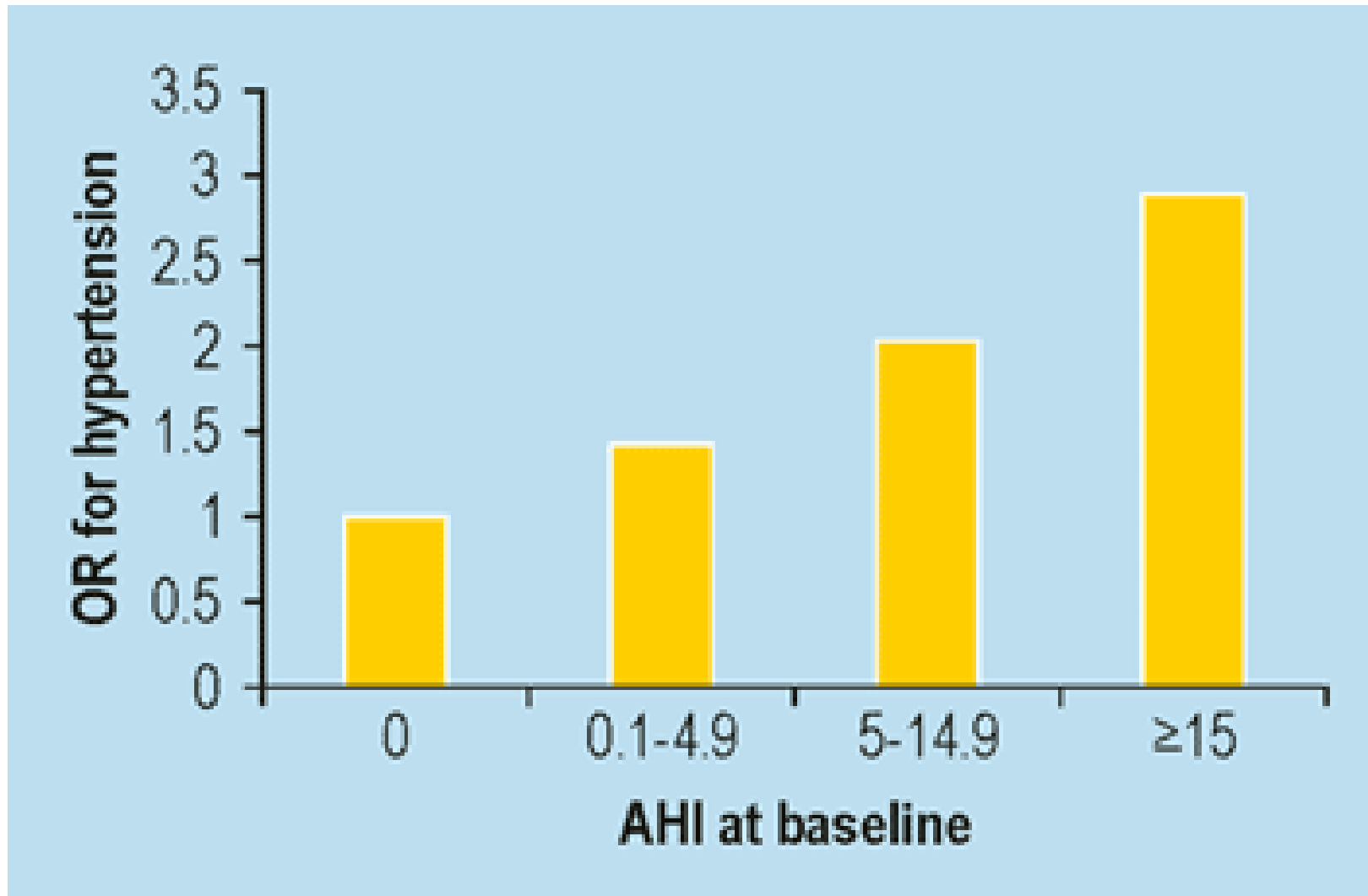
AI<20: 0.96 \pm 0.02 (SE)

AI>20: 0.63 \pm 0.17 (p <0.05)

Při léčbě (po tracheostomii a při CPAP) jako u AI<20

He et al. 1988

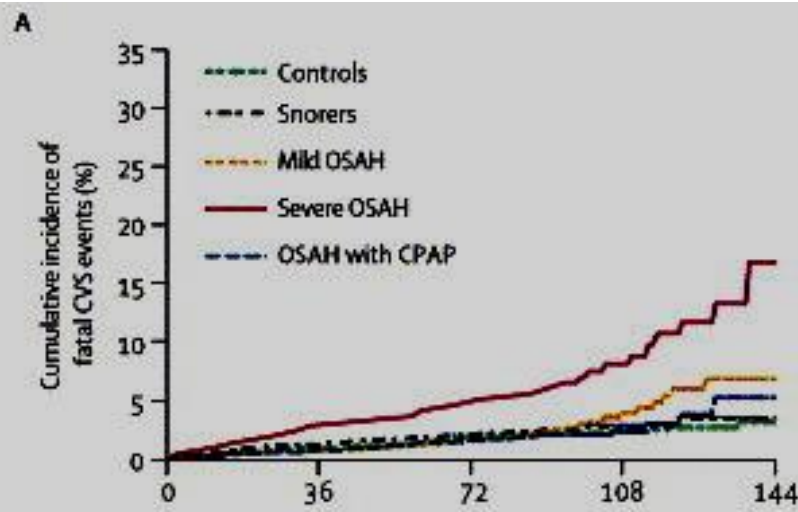
OSA a hypertense



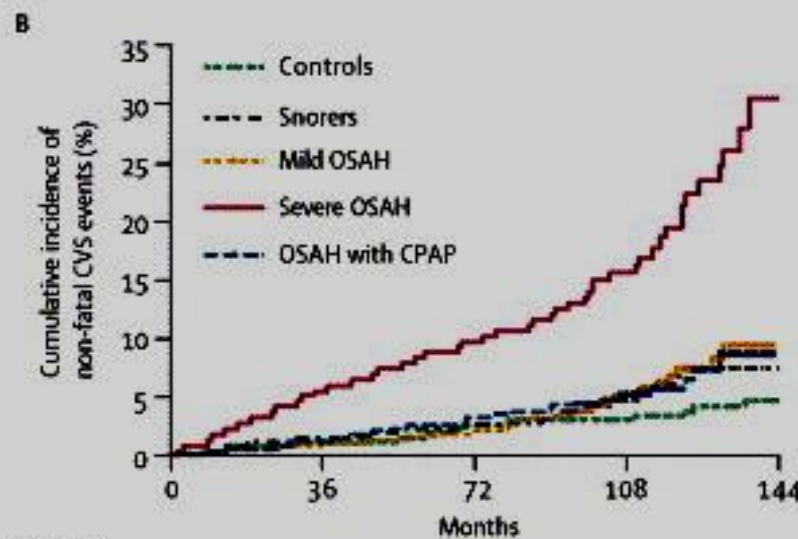
Wisconsin Sleep Cohort Study

>10 let

Smrtelné KV příhody



Překonané KV příhody



Numbers at risk

Controls	264	262	259	258
Snorers	377	372	361	232
Mild OSAH	403	401	392	264
Severe OSAH	235	229	221	167
OSAHS with CPAP	372	364	361	229

Marin et al, Lancet 2005

Yaggi et al, NEJM 2005:

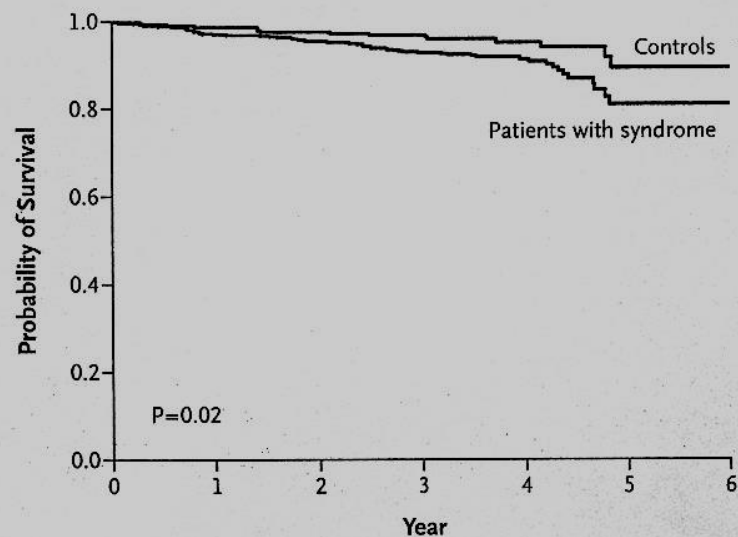
1022 vyšetřených: 697 OSA (AHI \geq 5); 325 kontrol

CMP nebo úmrtí

adjustovaná pravděpodobnost

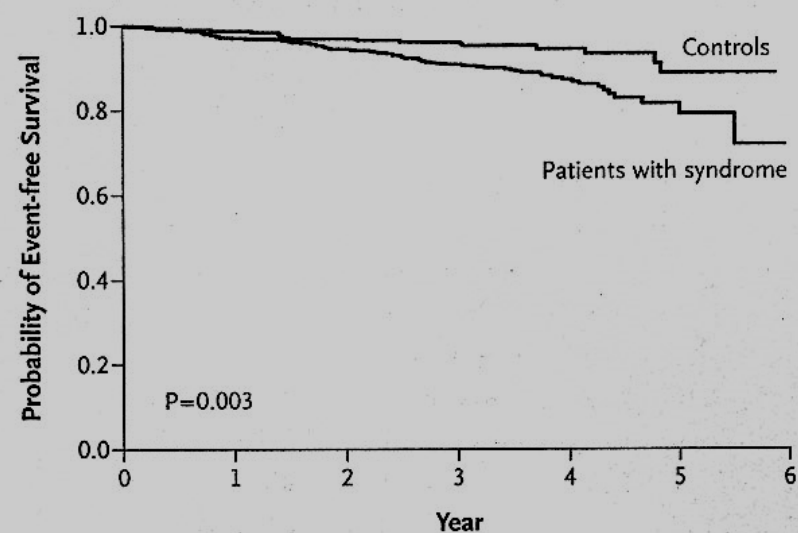
1.97 (95% interval 1.12-3.48, P=0.01)

úmrtí



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Controls	325	266	262	228	89	23	1
Patients with syndrome	697	562	552	465	179	33	3

CMP



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Controls	325	266	260	227	88	23	1
Patients with syndrome	697	559	543	452	173	33	3

Porucha dýchání ve spánku je nezávisle asociována s intolerancí glukózy a s inzulinovou resistencí a vede k DM II

N=2656

Dýchání ve spánku	Intolerance glukózy Odds ratios 95% konfidenční interval
Normální	1
Mírná OSA RDI 5-15	1.27 0.98, 1.64
Střední a těžká OSA RDI 15 a více	1.46 1.09, 1.97

Sleep Heart Health Study

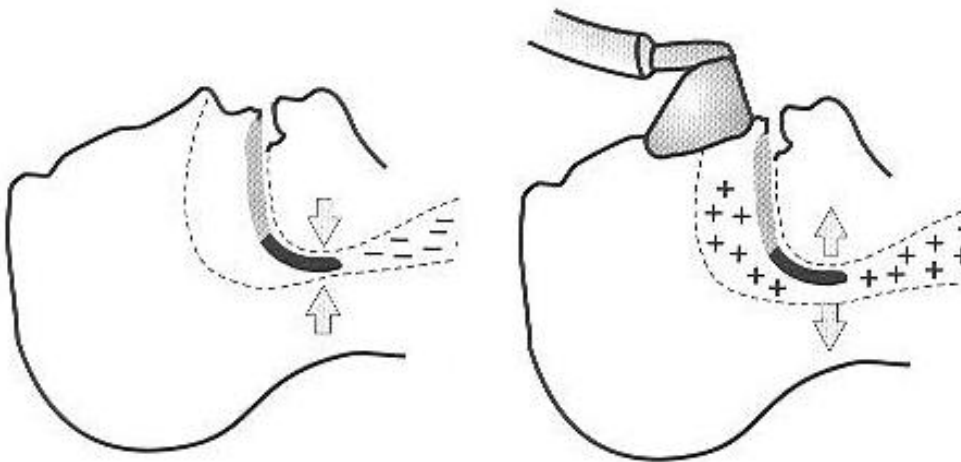
(Punjabi et al, Am J Epidemiol 2004)

Důsledky obstrukční spánkové apnoe

- Fragmentace spánku, nadměrná denní spavost, kognitivní deficit
- Zvýšená mortalita
- Větší riziko hypertenze, arytmií, ICHS a CMP
- Větší riziko metabolických nemocí (DM, ateroskleróza)
- Větší riziko demence

Léčba obstrukčních apnoí

- Redukce hmotnosti
- Spánek na boku
- Pravidelný režim a dostatek spánku
- Ortodontická protrakce mandibuly
- Chirurgická léčba – jen když je co operovat, nemocný bez komorbidit!!!
 - Uvulopalatopharyngoplastika
 - Tonsilektomie-děti
 - mandibulomaxilární advancement
 - Septoplastika
- **CPAP** – trvalý přetlak v dýchacích cestách ve spánku



Poruchy spánku a bdění – skupiny chorob

- Insomnie
- Poruchy dýchání související se spánkem
- Hypersomnie (centrální příčiny)
- Poruchy cirkadiánního rytmu
- Parasomnie
- Poruchy pohybu související se spánkem

- Poruchy spánku u jiných nemocí

Směry výzkumu spánku

- Klasická neurofyzologie
- Imunologie
- Genetika
- Farmakologie
- Popis symptomů, vývoje nemoci, diagnostické postupy, biomarkery
- Zobrazování
- Epidemiologie, kvalita života
- Léčba, prevence (dostatek spánku a v přiměřenou dobu)

Spavost - individuální a sociální riziko a zátěž



Děkuji za pozornost



ksonka@lf1.cuni.cz