

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



Imunologické a metabolické změny u poruch spánku

MUDr. Eszter Maurovich Horvat

Školitel: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Praha, 2014

DOKTORSKÉ STUDIJNÍ PROGRAMY V BIOMEDICÍNĚ

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc

Školící pracoviště: Neurologická klinika 1.LF UK a VFN

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	4
ABSTRACT	6
ÚVOD	8
HYPOTÉZY	10
STUDIE 1 – Test orální glukózové tolerance, osa hypothalamus- hypofýza-nadleviny, TNF- α u pacientů s narkolepsií	11
STUDIE 2 – Systém stresového hormonů u spánkových onemocnění	13
STUDIE 3 – Porucha glukózové tolerance u spánkových onemocnění	15
STUDIE 4 – Narkolepsie a těhotenství: retrospektivní studie mezi 249 Evropanek s narkolepsií	16
DISKUZE	19
ZÁVĚREČNÉ SHRNUÍ	25
SEZNAM LITERATURY	27
SEZNAM PUBLIKACÍ	31

ABSTRAKT

Epidemiologické a experimentální studie ukazují na vliv nedostatečného nebo nekvalitního spánku na metabolismus glukózy. Navíc spánek ovlivňuje osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HHN). Dopad nekvalitního nebo krátkého spánku při chronických nemocech spánku jako je insomnie, obstrukční spánková apnoe (OSA), syndrom neklidných nohou (RLS) a při narkolepsii, která sama k nekvalitnímu spánku (a spavosti) vede, nejsou dostatečně probádané. Stejně tak chybí informace o těhotenství v souvislosti s narkolepsií.

Ve třech prospektivních studiích jsme porovnávali parametry glukózového metabolismu a dynamiky osy HHN u 11 pacientů s narkolepsií a kataplexií s 11 párovanými kontrolními osobami, a u 25 pacientů s OSA, u 18 pacientů s RLS a u 21 pacientů s primární insomnií s 33 zdravými kontrolami. Pacienti absolvovali test orální glukózy tolerance (OGTT) a dexametazon inhibiční-CRH stimulační test. U pacientů s narkolepsií a kataplexií jsme v průběhu OGTT stanovili hladiny TNF- α jeho solubilních receptorů a hladinu IL-6. V retrospektivní kohortové studii provedené ve 12 evropských zemích se zúčastnilo 216 pacientek s narkolepsií a kataplexií a 33 pacientek s narkolepsií bez kataplexie. Patientky vyplnily strukturovaný dotazník týkající se těhotenství, porodu a novorozence.

V porovnání s kontrolami jsme nezjistili vyšší prevalenci poruch glukózového metabolismu u pacientů s narkolepsií a kataplexií, odpověď osy HHN na stimulaci CRH nebyla změněna, ale našli jsme mírně zvýšenou negativní zpětnou vazbu. Pozorované hladiny cytokinů byly lehce zvýšené. U pacientů s OSA a RLS, ale ne s primární insomnií, jsme našli signifikantně vyšší výskyt poruchy glukózy tolerance v porovnání s kontrolní skupinou. Dále byla zjištěna statisticky významná pozitivní korelace mezi hladinou glukózy dvě hodiny po glukózy zátěži s indexem vyjadřujícím počet probouzecích reakcí vázaných na dýchací událost za jednu hodinu spánku u pacientů s OSA a mezi indexem ukazující počet probouzecích reakcí v návaznosti na periodické pohyby dolními končetinami za jednu hodinu spánku u pacientů s RLS.

Nenašli jsme signifikantní rozdíly mezi patientskými skupinami a zdravou kontrolou v dexametazon supresním-CRH stimulačním testu.

Pacientky se symptomatickou narkolepsií během prvního těhotenství byly starší a měly vyšší BMI před těhotenstvím než pacientky, které byly během těhotenství asymptomatické. Příbytek na váze byl větší u pacientek s narkolepsií a kataplexií než u pacientek s narkolepsií bez kataplexie. Více pacientek s narkolepsií a kataplexií mělo během těhotenství poruchu metabolismu nebo anémie, než pacientky s narkolepsií bez kataplexie. Tři pacientky udávaly kataplektický záchvat během porodu. Císařský řez byl proveden častěji u pacientek s narkolepsií a kataplexií, a to v porovnání s pacientkami s narkolepsií bez kataplexie. Průměrná délka a váha novorozence byla v normě a statisticky se nelišila mezi skupinami. Péče o novorozence byla ztížena kvůli symptomům narkolepsie.

U narkolepsie s kataplexií jsme nepotvrdili poruchu metabolismu glukózy nebo změnu v dynamické odpovědi osy HHN (pouze negativní zpětná vazba po podání dexametazonu může být mírně zvýšena). U nemocných s narkolepsií a kataplexií je přítomná mírná dysregulace zánětlivých cytokinů.

U pacientů s RLS a OSA jsme našli v porovnání se zdravou kontrolní skupinou zvýšený výskyt poruchy glukózového metabolismu, což považujeme za důsledek fragmentace spánku při opakovaných probouzecích reakcích. Fungování osy HHN měřeno dexametazon inhibiční-CRH stimulačním testem je u pacientů s RLS, OSA nebo insomnií normální. Tak často pozorovaná abnormalita systému HHN u duševních onemocnění pravděpodobně není následek porušeného spánku.

Naše mezinárodní dotazníková studie naznačuje, že pacientky s narkolepsií mají výsledky těhotenství srovnatelné s běžnou populací, ale ženy s narkolepsií potřebují podporu a pomoc během péče o dítě.

ABSTRACT

Epidemiological and experimental studies have shown that insufficient or disturbed sleep can have a strong effect on glucose metabolism. In addition, sleep plays an important modulatory role in the hypothalamic-pituitary adrenal axis. The impact of disturbed or short sleep in chronic sleep disorders, such as insomnia, obstructive sleep apnoea (OSA), restless legs syndrome (RLS) and narcolepsy that alone results in poor quality of sleep and sleepiness, has not been sufficiently explored. Similarly, there is a lack of adequate research that examines the effect of narcolepsy on pregnancy.

In prospective study, we compared 11 patients with narcolepsy and cataplexy with 11 matched controls, and next we investigated three other patients groups (25 patients with OSA, 18 with RLS and 21 with primary insomnia) compared with 33 healthy controls. To examine the glucose metabolism and the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the patients underwent an oral glucose tolerance test and a dexamethasone suppression- CRH stimulation test. In addition, we measured the level of TNF-alpha and its soluble receptors and the level of IL-6 in patients with narcolepsy. In a retrospective cohort study conducted in 12 European countries, we collected 216 patients with narcolepsy and cataplexy and 33 patients with narcolepsy without cataplexy. The patients filled out structured questionnaires about narcolepsy, delivery and newborns.

In comparison to controls, we did not find a higher prevalence of impaired glucose metabolism in patients with narcolepsy and cataplexy. The response of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stimulation on CRH was not changed, and we found mildly enhanced negative feedback activity. The level of cytokines was slightly increased. In patients with OSA and RLS, but not with primary insomnia we found significantly higher prevalence of impaired glucose tolerance when compared to healthy controls. Further, there was a statistically significant positive correlation between 2 hours plasma glucose values and the apnea-arousal index in OSA and the periodic leg movement index in RLS. Furthermore, we did not find significant differences between patient groups and

healthy controls in dexamethasone suppression- CRH stimulation test.

Patients with symptomatic narcolepsy during the first pregnancy were older and had higher body mass index before pregnancy than patients who were asymptomatic before pregnancy. Weight gain during pregnancy was higher in patients with narcolepsy and cataplexy than in patients with narcolepsy without cataplexy. More patients with narcolepsy and cataplexy had impaired glucose tolerance or anaemia during pregnancy compared to patients with narcolepsy without cataplexy. Three patients had cataplexy episode during delivery. Caesarean section was performed more frequently in patients with narcolepsy and cataplexy. The main weight and height of newborn did not differ between groups. The care of newborn was more difficult because of narcolepsy symptoms.

Our study confirms that narcolepsy with cataplexy by itself is not associated with disturbance of glucose metabolism, but goes along with a subtle dysregulation of inflammatory cytokine production. We also found that dynamic hypothalamic-pituitary-adrenalin system response is not altered, whereas negative feedback to dexamethasone might be slightly enhanced. In patients with RLS and OSA we found higher prevalence of impaired glucose metabolism in comparison to healthy controls, which we consider as the effect of sleep fragmentation after repeated arousals. The function of hypothalamo-pituitary-adrenal axis tested by dexamethasone suppression-CRH stimulation test in patients with RLS, OSA or insomnia is normal. It suggests that the frequently observed abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in psychiatric disorders are unlikely to be a consequence of altered sleep. Our international retrospective study suggests that women with narcolepsy have pregnancy outcomes comparable to women in the general population, but may require more psychological and practical childcare support from families during the postpartum period.

Key words:

Narcolepsy – Metabolism - Hypothalamo-pituitary - adrenal axis – Pregnancy

ÚVOD

Dobrý spánek hraje důležitou úlohu v regulaci nálady, zachování kognitivní bystrosti, tak jako fyziologické rovnováhy organismu. V posledních 50 letech došlo k postupnému zkrácení spánku; suboptimální délka spánku a jeho špatná kvalita se staly rozšířenými v moderní společnosti. Paralelně se zkrácením spánku byl zjištěn postupný nárůst obezity, kardiovaskulárních onemocnění a diabetu 2. typu, tak hledání kauzálního účinku délky spánku na vznik metabolických onemocnění se stalo předmětem zájmu mnoha studií. Doposud však nebyly provedené srovnávací studie u chronických onemocnění spánku týkající se metabolismu glukózy a osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HHN).

Vyšší prevalence diabetu u pacientů s narkolepsií byla potvrzena v některých studiích (Honda et al., 1986), v jiných se nenašel žádný signifikantní rozdíl (Beitinger et al., 2012). Zvýšená míra poruchy glukózy a diabetu je dobře dokumentovaná u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) (Tasali et al., 2008b), zatímco u pacientů s primárním syndromem neklidných nohou (RLS) byla provedena pouze jedna studie s nálezem vyšší glukozové tolerance (RLS) (Bosco et al., 2009). Studie u pacientek s chronickou insomnií poruchy metabolismu glukózy nepotvrdila (Seelig et al., 2013).

Dobře známy jsou reciproční interakce mezi spánkem a regulací osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HHN) (Steiger, 2007). Spánek má inhibiční vliv na uvolňování kortizolu (Weitzman et al., 1983) a spánková restrikce způsobuje jeho zvýšenou plasmatickou hladinu (von Treuer et al., 1996;). Noční probouzení je spojené s pulzním vylučováním kortizolu a s následným přechodným utlumením sekrece kortizolu.

Výsledky studií osy HHN u pacientů s onemocněním spánku jsou nejednoznačné. Jedna studie ukázala poruchu sekrece ACTH u pacientů s narkolepsií (Kok et al., 2003), zatímco historické studie referovaly normální sekreci kortizolu. U pacientů s OSA některé studie ukazovaly zvýšenou sekreci kortizolu (Schmoller et al., 2009), zatímco při dalších se nenašly žádné změny v aktivitě osy HHN (Dadoun et al.,

2007; Meston et al., 2003). Pacienti trpící insomnií mají zvýšenou 24hodinovou hladinu adrenokortikotropního hormonu a kortizolu (Rodenbeck et al., 2002), a to s největším vzestupem večer a v první polovině noci (Vgontzas et al., 2001). Wetter a Garcia-Borreguero se spolupracovníky ukázali normální hladinu kortizolu u pacientů s RLS (Garcia-Borreguero et al., 2004; Wetter et al., 2002), a studie od Schillinga a spolupracovníků ukázala zvýšenou noční sekreci kortizolu u pacientů s RLS: (Schilling et al., 2010).

Imunita je z hlediska spánku a jeho poruch zajímavá z mnoha hledisek. Jednak ji spánková deprivace ovlivňuje (Bryant et al., 2004) a některé cytokiny mají hypnotické působení (Pollmacher et al., 2000). Experimentální studie spánkové restrikce popisují aktivaci imunitních dějů (Irwin et al., 2006; Vgontzas et al., 2004). Přitom dlouhodobá aktivace zánětlivých markerů je spojená s chronickými onemocněními včetně kardiovaskulárních a diabetu (Mullington et al., 2010).

V mé disertační práci jsem se zaměřila na několik cílů spojených s nevyřešenými aspekty metabolismu a osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny u pacientů s insomnií, OSA, RLS a narkolepsií. Narkolepsie, na rozdíl od ostatních zkoumaných poruch, je unikátní onemocnění, a to kvůli její patofyziologii, ve které hraje roli úbytek hypokretinových neuronů v laterálním hypothalamu na podkladě autoimunitního mechanismu. Hypokretinové neurony kromě jejich funkce v regulaci spánku a bdění jsou zapojené do celé řady dalších fyziologických funkcí jako regulace apetitu, energetická homeostáza a neuro-endokrinní regulace.

Vzhledem k tomu, že v těhotenství dochází ke složitým neuroendokrinním změnám, provedli jsme u pacientek s narkolepsií retrospektivní studii, která byla zaměřena na eventuální metabolické aspekty v těhotenství. Studie byla širěji pojata, aby přinesla i obecnější informace z této málo prozkoumané oblasti.

HYPOTÉZY STUDIE:

Studie č. 1

1. Prevalence poruchy glukózového metabolismu u pacientů s narkolepsií a kataplexií je vyšší v porovnání s kontrolní skupinou se stejnou BMI.
2. Pacienti s narkolepsií a kataplexií po inhibici osy HHN dexametazonem mají vyšší koncentraci kortizolu.
3. Pacienti s narkolepsií a kataplexií mají zvýšenou hladinu TNF- α , jeho solubilních receptorů a cytokinu IL-6.

Studie č. 2

Nekvalitní spánek vede nezávisle na obezitě k poruše glukózové tolerance u vybraných spánkových onemocnění jako je OSA, RLS nebo insomnie.

Studie č. 3

Porucha spánku vede ke změnám fungování osy HHN u vybraných spánkových onemocnění - OSA, RLS nebo insomnie – měřeno DEX/CRH testem.

Studie č. 4.

1. Prevalence poruchy glukózové tolerance nebo diabetu 2. typu je vyšší u pacientek s narkolepsií během těhotenství.
2. Porody pacientek se komplikují kataplektickými záchvaty.
3. Péče o novorozence a kojence je ztížena symptomy narkolepsie u matky.

STUDIE Č. 1

Účastníci studie a metodika

Studie se zúčastnilo 11 pacientů s narkolepsií a kataplexií a 11 zdravých kontrol. Účastníci byli nejdříve podrobně vyšetřeni a vyplnili dotazníky jako je Beckova škála deprese (BDI) Hamiltonova škála deprese (HAMD), Hamiltonova škála úzkosti (HAMA). Navíc kvalita spánku byla posouzena Pittsburgskou škálou kvality spánku (PSQI) a spavost Epworthskou škálou spavosti (ESS).

K posouzení pravidelnosti cyklu spánek – bdění byla u osob v kontrolní skupině používána osmidenní aktigrafie. K vyloučení dalších onemocnění spánku pacienti absolvovali noční polysomnografii. Kromě monitorování elektroencefalogramu, elektrookulogramu a povrchového elektromyogramu (mm. mentales, mm. tibiales anteriores na obou dolních končetinách) byl zaznamenáván elektrokardiogram dvěma hrudními svody, dýchací pohyby hrudníku a břicha, proudění vzduchu před nosem a ústy, saturace krve kyslíkem pulsním oxymetrem oxymetrem. Pacienti po této první noci podstoupili čtyřhodinový test orální glukózové tolerance (OGTT). Test začínal v osm hodin ráno. První odběry k měření hladiny glukózy (FPG), inzulínu (FPI), TNF- α , sTNF-R p55, sTNF-R p75 a IL-6 byly získány na začátku testu. Po standardním vypití 75 g glukózy proběhly další odběry po 30, 60, 120, 180 a 240 minutách od začátku testu. Podle Americké diabetické asociace (ADA, 2003) jsme definovali normální glukózové tolerance (NGT), jak dvouhodinovou koncentraci glukózy v plasmě pod 7,8 mmol/l a poruchu glukózové tolerance jako 2h PG >7,8 mmol/l a diabetes mellitus jako 2h-PG \geq 11,0 mmol/l. Celková plocha pod křivkou pro glukózu (AUC_G) a pro inzulín (AUC_I) byla vypočítána použitím trapezoidálního pravidla (Wolever and Jenkins, 1986). Inzulinová rezistence byla hodnocena použitím homeostatického modelu (HOMA-IR) původně popsaného Matthews a spol. (Matthews et al., 1985). HOMA IR byl vypočítán dle rovnice HOMA-IR (mg/dl x μ U/ml) = FPG mg/dl x FPI μ U/ml/405). Inzulinová senzitivita se počítala dle modelu Matsudy et al: ISI= 10 000/ $\sqrt{}$ (FPG x FPI) x (průměrná hladina glukózy x průměrná hladina inzulínu) (Matsuda and DeFronzo, 1999). Plazma k měření

hladiny IL-6, sTNF-R p55 and sTNF-R p75 byla okamžitě centrifugována a zmražená na -20°C. Druhý den testované osoby absolvovaly DEX-CRH test. Večer ve 23 hodin před tímto testem – tedy den před testem, účastníci dostali perorálně 1,5 mg dexametazonu. Test začínal v 15 hodin, kdy byly odebrány první vzorky reprezentující tlumivý vliv dexametazonu. Pokud hladina kortizolu byla 40 ng/ml nebo vyšší účastník byl považován za nonsupresora. V 15:02 byla během 30 sekund aplikována 100 µg humánní CRH v 1ml. Po aplikaci hCRH byly odebrány čtyři krevní vzorky, a to v 15:30; 15:45; 16:00 a v 16:15. Mezi odběry byla pacientům podávána infuze fyziologického roztoku s rychlostí 50 ml/hod. Odebrané vzorky byly ihned centrifugovány a zmrazeny na -20 °C. Po aplikaci hCRH byla odpověď kortizolu a ACTH vypočítaná jako plocha pod časovou křivkou (AUC). Plocha korigovaná na bazální hladinu byla označena jako AUC net, bez korekce na bazální hladinu AUC total. Adrenokortikální odpověď na ACTH byla hodnocena vypočítáním poměru hormonů hypofýzy/nadledviny (pituitary adrenal ratio- PAR): $PAR\ total = AUC_{total}\ ACTH / AUC_{total}\ kortizol$ $PAR\ net = AUC_{net}\ ACTH / AUC_{net}\ kortizol$.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena používáním programu Statistica. Normalita byla testována použitím testu Shapiro – Wilks W test. Meziskupinová porovnávání abnormálně rozdělených parametrů (HOMA, ESS, PSQI, BDI, HAMA a HAMD) byly provedené testem Mann-Whitney U-test, ostatní parametry byly testovány nepárovým t-testem nebo analýzou kovariance, s BMI jako kovarianta.

Výsledky

Kromě zvýšené spavosti, která byla omezena na patientskou skupinu, jsme nenašli žádné signifikantní rozdíly mezi nemocnými a kontrolami ve věku, BMI, poměru délky pasu a boku, PSQI, BDI, HAMA a HAMD. Výsledky testu OGTT ukazují, že dva pacienti s narkolepsií a jedna kontrolní osoba měli poruchu glukózové tolerance. Nenašli jsme žádný signifikantní rozdíly mezi skupinami v hodnotách FPG, FPI, 2h-PG, 2h-

PI, HOMA-IR, ISI po přizpůsobení dle BMI. Výsledky testu DEX/CRH neukazovaly žádný signifikantní rozdíl v počtech supresorů (bazální hladina kortizolu < 40 ng/ml); a nonsupresorů (bazální hladina kortizolu > 40 ng/ml). Hladina kortizolu, ale nikoliv hladina ACTH po tlumení osy HHN dexametazonem, byla signifikantně nižší u pacientů s narkolepsií v porovnání s kontrolní skupinou. Množství kortizolu a ACTH a uvolnění po aplikaci hCRH byly podobné v obou skupinách. Dále jsme nenašli žádný signifikantní rozdíl mezi dvěma skupinami v peak, delta, AUC net a AUC total hladinách kortizolu a ACTH.

Pacienti trpící narkolepsií měli signifikantně vyšší hladinu TNF- α , sTNF-R p55, sTNF-R p75 po úpravě na BMI.

STUDIE Č. 2

Účastníci studie a metodika

Ze zkoumaných 97 dospělých lidí, byla u 25 dříve diagnostikovaná OSA, u 21 primární insomnie, 18 trpělo RLS a 33 lidí patřilo do kontrolní skupiny.

Pacienti a kontrolní osoby podstoupili detailní vyšetření a vyplnili dotazníky ohledně spánku jako je PSQI a ESS. Každý pacient absolvoval standardní polysomnografické vyšetření ve dvou následujících dnech. Spánková stadia probouzecí reakce, periodické pohyby dolními končetinami a apnoe a hypopnoe byly manuálně hodnoceny. K posouzení pravidelnosti cyklu spánek – bdění byla u osob v kontrolní skupině používána osmidenní aktigrafie.

Pacienti po první noci podstoupili čtyřhodinový test OGTT. Podrobně viz metodika studie č. 1. Kombinace zvýšeného HbA1c (>5,5%) a zvýšené hladiny glukózy na lačno (FPG >5,6 mmol/l) byla hodnocena jako další riziko vzniku diabetu 2. typu.

Statistická analýza

Statistická analýza byla spočítána programem SPSS pro Windows 16.0. Pomocí testu ANOVA byly porovnané BMI, PSQI a ESS mezi skupinami. U parametrů HbA1c, FPG, 2h-PG, FPI, AUCi byla provedena z-transformace. U metabolických parametrů byla provedena analýza kovariance ANOVA s BMI jako kovarianta. Chi-kvadrát test byl použit k vypočítání incidence IGT a/nebo kombinace zvýšené hladiny HbA1c a FPG hodnot mezi skupinami. Po vytvoření 2 x 2 kontingenční tabulky byl vypočítaný poměr rizik (odds ratio – OR).

Výsledky

Skupiny se nelišily ve věku. Dle očekávání pacienti s OSA měli signifikantně zvýšenou hodnotu BMI, zatímco BMI u pacientů s RLS nebo insomnií se nelišil od kontrolní skupiny. Výsledky testu OGTT ukazují, že čtyři pacienti s OSA a jeden s RLS měli diabetes. 12 % kontrolních osob mělo zvýšenou hladinu glukózy dvě hodiny po glukózové zátěži, což naznačuje poruchu glukózové tolerance. Tato hodnota byla signifikantně zvýšená u pacientů s OSA (40%, OR 4,9) a RLS (39%, OR 4,7), ale ne u insomnie (18%, OR 4,7). Hodnoty HbA1c byly ve fyziologickém rozmezí (pod 5,8 %), ale lišily se signifikantně po úpravě dle BMI. V skupině OSA a RLS měli pacienti signifikantně vyšší hodnoty HbA1c a FPG. Tudiž 56 % pacientů s OSA (OR 20,0) a 35 % s RLS (OR 8,5) patřilo do skupiny s vysokým rizikem vzniku diabetu. Na rozdíl od toho pouze 5 % pacientů s insomnií (OR 0,82) a 6 % kontrol ukázalo zvýšený hodnot HbA1c a hladiny FPG. Denní spavost byla signifikantně vyšší u OSA, ale u pacientů s RLS a insomnie v porovnání s kontrolní skupinou se statisticky významný rozdíl nenašel. Noční spánek byl subjektivně narušený ve všech skupinách pacientů v porovnání s kontrolní skupinou. Pacienti se nelišili signifikantně v celkové době spánku a spánkové efektivitě dle polysomnografie. Délka bdělosti po usnutí byla podobná u všech skupin. K zjištění eventuální poruchy glukózové tolerance v návaznosti na probouzecí reakce, byly korelovány hodnoty 2h-PG s indexem, vyjadřujícím počet probouzecích reakcí v návaznosti na dýchací události za hodinu spánku (apnea-arousal index, AAI), s počtem desaturací za hodinu

spánku (oxygen desaturation index, ODI) u pacientů s OSA a s PLMS-arousal indexem (počet probouzecích reakcí v návaznosti na periodické pohyby dolními končetinami za hodinu spánku) u pacientů s RLS. Korelace 2h-PG byla pozitivní s AAI ($r=0,56$, $p < 0,05$) a ODI ($r=0,59$, $p < 0,05$) u pacientů s OSA, a rovněž s PLMS –arousal index ($r=0,56$, $p < 0,05$) u RLS. HbA1c korelovalo pozitivně s AAI ($r=0,50$, $p < 0,05$) u OSA, to ale neplatilo na korelaci s ODI ($r=0,46$, $p > 0,05$) anebo PLMS – probouzecí reakce index ($r=0,20$, $p > 0,05$)

STUDIE Č. 3

Účastníci studie a metodika

Účastníci studie – viz studie č. 2.

Deset dnů před plánovaným PSG vyšetřením probandi podstoupili dexametazon supresní – CRH stimulační test. Večer ve 23 hodin před tímto testem – tedy den před testem, probandi dostali perorálně 1,5 mg dexametazonu. Následující den začínal test v 15 hodin, a byly odebrané první vzorky. V 15:02 byla aplikována během 30 vteřin 100 μ g humánní CRH v 1ml. Po aplikaci hCRH byly odebrány čtyři krevní vzorky v 15:30, 15:45, 16:00 a v 16:15. Odebrané vzorky byly ihned centrifugovány a zmrazeny na -20 °C. Po aplikaci hCRH byla odpověď kortizolu a adrenokortikotropního hormonu vypočítaná jako AUC net a AUC total. Adrenokortikální odpověď na ACTH byla hodnocena vypočítáním poměru hormonů hypofýzy/nadledviny (pituitary adrenal ratio-PAR): Viz podrobněji metodika Studie 1.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena programem SPSS pro Windows 16.0. Základní parametry jako věk, BMI, PSQI, ESS, HAMD, HAMA a rovněž hodnoty testu byly vypočítané analýzou kovariance. U parametrů HAMD a HAMA byla provedena z-transformace. U metabolických parametrů byla provedena analýza kovariance s BMI jako kovarianta. Chi-kvadrát test byl mezi skupinami použitý k porovnání supresorů a nonsupresorů.

Výsledky

Pacienti s OSA měli signifikantně vyšší BMI. Všechny tři skupiny ukázaly vyšší skóre v dotaznících PSQI, ESS, BDI, HAMD a HAMA. Výsledky dexametazon supresní-CRH stimulačního testu neukazovaly žádné signifikantní rozdíly v počtech supresorů a nonsupresorů. Zvýšenou bazální hladinu kortizolu měli 4 % pacientů ze skupiny OSA, 12 % pacientů z RLS a 9 % z kontrolní skupiny. U pacientů s RLS byla hladina ACTH po supresi osy HHN signifikantně nižší v porovnání se zdravou kontrolou.

Množství kortizolu a ACTH a uvolnění po aplikaci hCRH byly podobné ve všech skupinách. Nenašli jsme žádný signifikantní rozdíl mezi skupinami v peak-, delta, AUC net AUC total hladinách kortizolu a ACTH.

STUDIE Č. 4

Účastníci studie a metodika

Studie byla provedena v 16 evropských spánkových centrech v České republice, Dánsku, Francii, Německu, Itálii, Nizozemí, Polsku, Rakousku, Slovensku, Španělsku, Švýcarsku a Spojeném království.

Pro tuto studii byl sestavený dotazník v angličtině zaměřený na informace o těhotenství (jedno nebo více), která u nemocných proběhla. Zúčastněná spánková centra následně dle potřeby dotazník přeložila do lokálních jazyků a rozeslala ho pacientkám poštou nebo jej pacientky vyplnily během rutinní ambulantní návštěvy. Informace byla potom anonymizována, případně doplněna ošetřujícím lékařem dle lékařských záznamů, odeslána do Prahy a centrálně zpracována.

Práce byla sice zaměřena na výskyt změn a komplikací, ale byla také provedena dvě srovnání: 1) nemocné s narkolepsií versus narkolepsie bez kataplexie a 2) těhotenství v asymptomatickém a v symptomatickém období.

Celkem bylo ze spánkových center rozesláno/aplikováno 458 dotazníků pacientkám, které měly těhotenství v anamnéze, z kterých bylo navráceno celkem 310 (68 % míra odpovědi). Z těchto dotazníků, 61 bylo vyplněno neúplně, zůstalo tedy 249 dotazníků k závěrečné analýze.

Statistická analýza

K porovnávání kontinuálních a normálně rozložených parametrů jsme používali Studentův t-test, pro abnormálně rozložené Mann–Whitney U-test. Normální distribuce byla testována testem Shapiro Wilk. Chi-kvadrát a Fisherův exaktní test byly používány k porovnání diskretních proměnných. Statistika kontrolující věk byla provedena analýzou kovariance (věk jako kovarianta). Statistická signifikace byla brána jako $p < 0,05$.

Výsledky

Průměrný věk respondentek byl $49,1 \pm 14,9$ roků. Narkolepsií a kataplexií trpělo 216 pacientek a 33 pacientek narkolepsií bez kataplexie. Pacientky hlásily celkem 421 těhotenství a 426 dětí včetně pěti párů dvojčat. Nenašli jsme žádný signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientek s narkolepsií a kataplexií a narkolepsií bez kataplexie, co se týče věku prvního těhotenství, věku při začátku symptomů narkolepsie, času mezi prvním těhotenstvím a objevením prvních symptomů, času mezi prvním těhotenstvím a účastí ve studii.

Těhotenství

Nebyl žádný signifikantní rozdíl mezi skupinami v podílu zastoupení pacientek s potratem v anamnéze. Pacientky těhotné v období po vzniku symptomů měly vyšší BMI před těhotenstvím, před porodem a rok po porodu, než asymptomatické pacientky během těhotenství. Příbytek na váze byl signifikantně vyšší u pacientek s narkolepsií a kataplexií než ve skupině pacientek bez kataplexie. Méně pacientek

kouřilo během těhotenství v symptomatické než v asymptomatické skupině. Medikace proti symptomům narkolepsie byla alespoň po část doby těhotenství užívána během 29 těhotenství u pacientek s narkolepsií a kataplexií (11,9 %) a během 2 těhotenství u pacientek s narkolepsií bez kataplexie (7,7 %). Nebyl žádný signifikantní rozdíl v počtech komplikací mezi skupinou užívající a neužívající léky proti symptomům narkolepsie, ale počty nemocných s medikací byly malé. U symptomatických pacientek s narkolepsií a kataplexií bylo signifikantně víc těhotenství s komplikacemi v porovnání s asymptomatickými pacientkami, ale komplikace nebyly závažné. Prevalence anémie během těhotenství byla signifikantně vyšší v skupině narkolepsie a kataplexie než ve skupině narkolepsie bez kataplexie a u symptomatických než u asymptomatických pacientek. Porucha glukozové tolerance během těhotenství (gestační diabetes mellitus nebo porucha glukozové tolerance) byla častější u symptomatických pacientek s narkolepsií a kataplexií. Žádná pacientka nehlásila diabetes mellitus 1, nebo 2. typu během nebo před těhotenství. Většina pacientek neudávala žádnou změnu v závažnosti spánkových atak během celého těhotenství.

Porod a novorozenci

Průměrná doba těhotenství byla v normě pro všechny skupiny. Nenašli jsme žádné rozdíly v prevalenci indukovaného porodu. Nejčastějším důvodem pro indukci porodu bylo přenášení (33 těhotenství), nebo asfyxie plodu (11 těhotenství).

Ve třech případech byl porod indukovaný kvůli diagnóze narkolepsie (nebylo dále specifikováno), v jednom případě byla důvodem obava z kataplektického záchvatu.

Ve skupině pacientek s narkolepsií a kataplexií podstoupilo císařský řez signifikantně víc pacientek než ve skupině pacientek s narkolepsií bez kataplexie. Diagnóza narkolepsie byla důvodem císařského řezu ve dvou případech a v pěti anticipace kataplektického záchvatu. Kataplexii během porodu nahlásily tři pacientky (0,9 % těhotenství ve skupině pacientek s narkolepsií a kataplexií). Ve všech případech porod začínal spontánně. V jednom případě byl následně porod dokončen kleštěmi a ve druhém došlo na císařský

řez. V počtech komplikací nebyly na straně matky zaznamenány signifikantní rozdíly mezi skupinami a to během nebo po porodu nebo v případě komplikací týkajících se novorozence. Nejčastější příčinou resuscitace (23 případů) byla asfyxie plodu (8 případů).

Váha a délka dítěte byly normální a nelišily se mezi skupinami. Dle pohlaví, 55 % bylo chlapců a 45 % dívek. Nejčastější novorozeneckou komplikací byla žloutenka.

Šestinedělí

Větší podíl matek v symptomatické skupině kojilo než v asymptomatické skupině a více dětí matek s narkolepsií a kataplexií než matek s narkolepsií bez kataplexie bylo kojené déle než jeden rok. Signifikantně více symptomatických matek potřebovalo psychologickou terapii, ale tento výsledek má limitovanou hodnotu kvůli nízkému počtu respondentů. Pět žen (čtyři v symptomatické skupině a jedna v asymptomatické skupině) trpělo depresí před těhotenstvím. Péče o novorozence byla ovlivněna aspoň jedním symptomem narkolepsie u 60,1 % v symptomatické skupině. Na nadměrnou denní spavost si stěžovalo i 14,1 % žen v asymptomatické skupině.

Ženy v symptomatické skupině nejvíc trápily problémy spojené s nadměrnou denní spavostí (46,9 %), dále to byly ataky spánku během krmení nebo kojení (33,9 %), strach z některého ze symptomů narkolepsie (14 %), kataplexie s dítětem v náručí (12 % a 14 %) a automatické jednání během krmení nebo procházky (6 %).

DISKUZE

V první studii jsme porovnávali pacienty s narkolepsií a kataplexií se zdravými dobrovolníky s ohledem na glukozový metabolismus, dynamiku osy HHN a hladinu cytokinů. Použili jsme široký experimentální model, protože metabolismus glukózy, stresová osa a produkce cytokinů jsou úzce spojené a přibývajících důkazy ukazující, že narkolepsie je komplexní neuroendokrinní porucha (Pollmacher, 2011).

Ke zjištění informace o glukózovém metabolismu a fungování osy HHN u chronických onemocnění spánku, jako je OSA, RLS a insomnie (Studie č. 2 a 3), jsme použili podobně jako v první studii orální glukózový toleranční test a dexametazon supresní - CRH stimulační test. V porovnání se zdravou kontrolou jsme našli zvýšený výskyt poruchy glukózového metabolismu u pacientů s RLS a s OSA, ale ne u pacientů trpících narkolepsií s kataplexií nebo primární insomnií. Pacienti s RLS a s OSA měli téměř pětkrát větší pravděpodobnost poruchy glukózové tolerance než zdravé kontroly. Navíc jsme zjistili, že průměrná hladina HbA1c byla zvýšená v u pacientů s RLS a OSA v porovnání s kontrolou. Zvýšené hladina HbA1c a glukózy nalačno naznačují zvýšené riziko vzniku diabetu u pacientů s RLS (9x zvýšené) a s OSA (20x zvýšené).

Porucha glukózové tolerance a zvýšená míra diabetu byla pozorována u pacientů s OSA i jinými studii (Tasali et al., 2008b) a může velkou mírou souviset se zvýšením BMI, což bylo dokumentováno i v této studii. Nicméně některé studie ukazují, že OSA souvisí s diabetem 2. typu nezávisle na obezitě (Reichmuth et al., 2005). Důvodem mohou být opakovaná přerušení dýchání během spánku ovlivňující metabolismus přes opakované desaturace nebo porucha spánku per se. Pozitivní korelace mezi kvantitativně vyjádřenou fragmentací spánku v návaznosti na AHI u pacientů s OSA a v návaznosti na PLMI u pacientů s RLS s hladinou glukózy 2h po glukózové zátěži potvrzuje, že opakované probouzení je možným společným mechanismem vzniku porušené glukózové tolerance u obou sledovaných onemocnění. Nicméně opakované probouzení reakce mohou mít také přímý vliv na glukózový metabolismus aktivací sympatického nervového systému. Naše výsledky jsou ve shodě s výsledkem další studie od Tasaliho, který vyvolal poruchu glukózové tolerance u zdravých dobrovolníků rušením spánku akustickými stimulacemi bez ovlivnění jeho trvání (Tasali et al., 2008a). Naše výsledky teorii o vlivu opakovaných probouzení reakcí potvrzují, jelikož pacienti s insomnií měli normální glukózovou toleranci a srovnatelné trvání spánku s nemocnými s OSA a RLS, ale netrpěli opakovanými probouzeními jako pacienti s RLS a OSA.

Co se týče pacientů s narkolepsií a kataplexií, nenašli jsme žádný signifikantní rozdíl mezi pacienty a kontrolní skupinou v testu OGTT. Naše výsledky jsou ve shodě se studií Beitingera a kolektivu (Beitinger et al., 2012) a údaji o insulinové senzitivě od Engela a spolupracovníků (Engel et al., 2011). To naznačuje, že narkolepsie s kataplexií není přímo spojená s poruchou glukózového metabolismu, ale vyšší prevalence DM je pravděpodobně sekundární vyššímu BMI. Podobně jako je to u pacientů s insomnií, ani pacienti s narkolepsií a kataplexií netrpěli opakovanými probouzecími reakcemi. Na druhou stranu, Honda a spoluautoři zaznamenali signifikantně zvýšenou prevalenci diabetes mellitus u pacientů s narkolepsií aniž by byl rozdíl mezi obézními a neobézními pacienty (Honda et al., 1986).

Protože jsme omezili polysomnografické vyšetření pouze na patientské skupiny, naše studie přímo nepřispívá k odpovědi na otázku, jestli trvání spánku nebo další kvantitativní aspekty nočního spánku, nezávisle na podnětech vedoucích k probouzecím reakcím, ovlivní glukózový metabolismus. Nepřímo z toho plyne, kvůli podobnému trvání spánku kolem 5,5 hodin ve všech patientských skupinách včetně pacientů s primární insomnií, že jenom výraznější redukce spánku může mít bezprostřední negativní efekt na uhlohydrátový metabolismus. Příkladem může být omezení spánku na čtyři hodiny na několik dnů, které vedlo k poruše glukózového metabolismu i u zdravých lidí.

V porovnání se zdravými dobrovolníky jsme našli signifikantně nižší bazální hladinu kortizolu u pacientů s narkolepsií a kataplexií po potlačení dexametazonem a před aplikaci CRH, ale nebyl zde žádný rozdíl mezi nemocnými a kontrolami v odpovědi kortizolu nebo ACTH na CRH. Toto zjištění, v souladu se studií od Kok a spol. (Kok et al., 2002) naznačuje nepatrnou bazální „podregulaci“ a/nebo lehce zvýšenou negativní zpětnou vazbu hlavního endokrinního systému u narkolepsie s kataplexií.

Dynamická odpověď systému HHN, zkoumaná poprvé u pacientů s narkolepsií, nebyla odlišná od kontrol. To napovídá, že odpověď hlavního endokrinního systému na stimulaci není změněná v porovnání se zdravými dobrovolníky. Abnormalitu v hladinách

ACTH nebo kortizolu v odpovědi na stimulaci CRH po předchozím ztlumení osy HHN dexametazonem nevykazovali ani pacienti s OSA ani pacienti s RLS nebo s insomnií.

Naše výsledky ukazují, že pacienti, kteří byli pečlivě vybráni, aby netrpěli poruchou nálady nebo jiným psychiatrickým onemocněním, měli v podstatě dle standardního dexametazon supresní-CRH stimulačního testu normální funkci osy HHN. Na druhé straně, Hori a spolupracovníci (Hori et al., 2011) našli zvýšenou hladinu kortizolu během dexametazon supresní-CRH stimulačního testu u osob udávajících zhoršenou kvalitu spánku dle Pittsburské škály kvality. Na rozdíl od naší studie, deprese v této studii nebyla systematicky vyřazena; v literatuře je přitom opakovaně prokázána porucha osy HHN u psychiatrických chorob (von Bardeleben and Holsboer, 1991). Dle našeho pozorování se lze domnívat, že porucha osy HHN u psychiatrických onemocnění není důsledkem často se spolu vyskytující poruchy spánku. To potvrzuje i výsledek od Steigera a spolupracovníků, ukazující normalizaci hladinu kortizolu u depresivních pacientů po remisi s přetrvávající poruchou spánku (Steiger et al., 1989).

Naše výsledky týkající se pacientů s RLS jsou ve shodě s literaturou. Výsledky fungování osy HHN u pacientů s OSA jiných prací nejsou jednoznačné: několik studií ukazuje normální sekreci kortizolu (Dadoun et al., 2007), zatímco ostatní popisují zvýšenou aktivitu osy HHN (Schmoller et al., 2009; Vgontzaset al., 2007). Kortizol v těchto studiích byl měřen v jednom časovém bodě a navíc u většiny těchto studií nebyla zkoumaná eventuelní psychiatrická komorbidita. Studie ukázaly, že chronická primární insomnie je spojená se zvýšenou večerní a noční hladinou kortizolu ukazující na poruchu rytmu kortizolu (Rodenbecket al., 2002; Vgontzaset al., 2001). Naše výsledky ukazují, že není postižená negativní zpětnovazebná senzitivita opakovanými probouzecími reakcemi ani u pacientů s RLS, insomnie nebo OSA. Tento výsledek je v souladu s prací publikovanou skupinou Spath-Schalbe, která referovala o rychlém návky systému HHN na opakované probouzecí reakce (Spath-Schwalbe et al., 1991).

Našli jsme vyšší hladinu TNF- α , sTNF-R p55, sTNF-R p75, IL-6 u pacientů s narkolepsií a kataplexií v porovnání se zdravou kontrolní skupinou. Z hlediska TNF- α a IL-6 jsou naše data shodná s předchozími nálezy Okuna a Vgontzase s jejich kolektivy (Okun et al., 2004; Vgontzas et al., 2007). Nicméně, dvě další studie (Himmerich et al., 2006; Hinze-Selch et al., 1998) nenašly signifikantní zvýšenou hladinu TNF- α . Himmerich a spolupracovníci popsali zvýšenou hladinu sTNF-R p75, ale hladina sTNF-R p55 v jejich studii zvýšená nebyla. Nejpravděpodobnější příčinou rozporuplnosti mezi studii jsou subtilní změny a nízký počet pacientů. Aktivace systému HPA, konkrétně kortizolu, může potlačit sekreci cytokinu (Straub et al., 2011). Proto zjištěné subtilní snížení basální hladiny kortizolu může vést ke zvýšené produkci zánětlivých cytokinů. Mírné změny v sekreci cytokinů, zejména TNF- α , mohou souviset s polymorfismem TNF promotoru, který byl zjištěn u narkolepsie s kataplexií (Wieczorek et al., 2003). Rovněž mírně zvýšená hladina cirkulujících cytokinů a cytokinového receptoru může odrážet předpokládanou imunologickou příčinu (Fontana et al., 2010). K lepšímu objasnění by pacienti měli být studováni dlouhodobě a na počátku onemocnění.

V naší mezinárodní studii týkající se těhotenství, porodu a narkolepsie jsme nepotvrdili vyšší míru spontánních potratů. Spontánní potrat se vyskytuje v 10 – 15 % potvrzených těhotenství, a je známo, že ženy s autoimunitním onemocněním potrácejí častěji než ženy zdravé (Faussett and Branch, 2000). Pacientky v symptomatické skupině měly vyšší BMI před těhotenstvím a před porodem a rok po porodu v porovnání s asymptomatickou skupinou. Tato pozorování jsou v souladu s dřívějšími pracemi, ukazující vyšší BMI u pacientů s narkolepsií, pokud bychom brali asymptomatickou skupinu jako kontrolní (Schuld et al., 2002). Procentuální příbytek na váze během těhotenství byl signifikantně vyšší v skupině pacientek s narkolepsií a kataplexií než ve skupině narkolepsií bez kataplexie, ale BMI před těhotenstvím nebo rok po porodu se mezi dvěma skupinami signifikantně nelišily.

Většina žen neužívala medikaci proti narkolepsii během těhotenství. Ani pacientky v naší studii, ani lékaři v další studii nehlásili nežádoucí účinky léků užívaných během

těhotenství. Tuto informaci bereme s rezervovaností vzhledem k malému počtu našich pacientek a k retrospektivnímu charakteru naší studie a studie od Thorpyho a kolektivu.

Co se týče komplikací během těhotenství, pacientky s narkolepsií a kataplexií v symptomatické skupině měly vyšší prevalenci anémie a porušené glukózové tolerance, v porovnání s asymptomatickými pacientkami s narkolepsií a kataplexií.

Vyšší výskyt porušené glukózové tolerance u matek s narkolepsií a kataplexií v symptomatické skupině byl pravděpodobně spojený s vyšším BMI.

Světová zdravotnická organizace odhaduje, že 18 % žen ve vyspělých státech má během těhotenství anémii (WHO, 1992). Příčina vyšší prevalence u pacientek s narkolepsií a kataplexií v porovnání s pacientkami s narkolepsií bez kataplexie, a ve symptomatických skupinách v porovnání s asymptomatickými není jasná.

Co se týče symptomů narkolepsie během těhotenství, většina žen neužívající žádné léky referovala pouze malou změnu v závažnosti atak spánku. Závažnost symptomu zřejmě nesouvisí se stadií těhotenství, ale údaje z dotazníků neumožňují žádnou jednoznačnou generalizaci, vzhledem k možné fluktuaci symptomu během těhotenství a retrospektivnímu charakteru studie. Pouze u třech pacientek se vyskytla kataplexie během porodu. V naší studii postoupily ženy s narkolepsií a kataplexií signifikantně víc císařských řezů než ženy bez kataplexie. Vyšší počet elektivních císařských řezů u žen s narkolepsií a kataplexií může být důsledkem vyšší ostražitosti porodníků, což považujeme také za velice důležitý faktor.

Novorozenci matek s narkolepsií a kataplexií a s narkolepsií bez kataplexie neměli vyšší počet komplikací vyžadující resuscitaci během porodu. Jejich hmotnost a délka byly v mezích normy.

Dle našich údajů, ani kataplexie ani nadměrná denní spavost nejsou limitujícím faktorem pro kojení, i když se stále se doporučuje pacientkám, které se chtějí vrátit k užívání medikaci proti symptomům narkolepsie, aby přestaly kojít. V naší symptomatické skupině,

signifikantně víc pacientek potřebovalo psychologickou terapii než v asymptomatické skupině. To je velice zajímavé, protože deprese je přítomná v signifikantně větší míře u pacientů s narkolepsií, než u lidí bez narkolepsie (Dauvilliers et al., 2009; Jara et al., 2011). Protože však naše studie neobsahovala podrobnější dotazy týkající se poporodní deprese, nemůžeme určit prevalenci subklinické a klinické deprese.

Jedno z nejrelevantnějších zjištění ve studii bylo omezení péče o novorozence kvůli symptomům narkolepsie. V symptomatické skupině víc než polovina pacientek hlásila komplikace během péče o dítě. Dle předpokladu, nejvíc omezující byla nadměrná denní spavost, následně ataky spánku během krmení nebo kojení. Limitace dotazníkové studie se týkají především možnost ovlivnění informace při zpětném vybavování. Na druhou stranu těhotenství a porod jsou velmi významné události v životě každé ženy, proto přesné vybavování vzpomínek je pravděpodobné. Studii vlivu těhotenství u vzácné nemoci jako je narkolepsie s rozsahem podobným naší studií nebylo reálné uspořádat v prospektivním formátu, a pokud je nám známo, ani se podobná studie neplánuje.

ZÁVĚREČNÉ SHRNUÍ

Tři prospektivní a jedna retrospektivní studie, které jsou podkladem této dizertace byly provedeny s cílem nalézt metabolické a imunologické souvislosti nekvalitního spánku při častých onemocnění spánku (insomnie, RLS, OSA) a souvislosti narkolepsie s kataplexií, která má sama autoimunitní příčinu a vyznačuje se nekvalitním nočním spánkem a nedostatečnou bdělostí s abnormálním řízením REM spánku.

První studie byly cílené na glukozový metabolismus, dynamiku osy HHN a hladinu cytokinů u pacientů s narkolepsií a kataplexií a zdravých dobrovolníků. Naše výsledky ukázaly, že narkolepsie sama o sobě není spojená s poruchou glukózového metabolismu. Nenašli jsme změněnou odpověď osy HHN, ale zjistili jsme, že negativní zpětná vazba po podání dexametazonu může být mírně zvýšená. Současně byla přítomná u pacientů s narkolepsií a kataplexií jemná dysregulace produkce zánětlivých cytokinů.

V dalších prospektivních studiích jsme se zaměřili na porovnání parametrů metabolismu glukózy a fungování osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny mezi OSA, RLS a insomnií. V porovnání se zdravou kontrolní skupinou jsme našli zvýšený výskyt poruchy glukózového metabolismu u pacientů s RLS a s OSA, což považujeme za důsledek fragmentace spánku opakovanými probouzecími reakcemi. Dále můžeme shrnout, že porucha spánku per se neměla velký vliv na fungování osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny měřené dynamickým dexametazon supresním-CRH stimulačním testem a pacientů s OSA, RLS a insomnie. Vzhledem k podrobnému prospektivnímu formátu našich studií, předpokládáme větší jistotu našich výsledků v případě rozporu s jinými studii.

Naše retrospektivní práce o těhotenství u narkolepsie nepřinesla výsledky, které by významně ukazovaly na metabolické nebo autoimunitní procesy v těhotenství u narkolepsie. Tato studie však přinesla první informace o průběhu těhotenství, porodu a šestinedělí u narkolepsie založené na větší kohortě nemocných, a tak ukázala, že pacientky s narkolepsií by neměly být odrazovány od těhotenství.

SEZNAM LITERATURY

Beitinger, P. A., Fulda, S., Dalal, M. A., et al. Glucose tolerance in patients with narcolepsy. *Sleep*. 2012, 35: 231-236.

Bosco, D., Plastino, M., Fava, A., et al. Role of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in the idiopathic restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2009, 287: 60-63.

Bratel, T., Wennlund, A. and Carlstrom, K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med*. 1999, 93: 1-7.

Bryant, P. A., Trinder, J. and Curtis, N. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2004, 4: 457-467.

Dadoun, F., Darmon, P., Achard, V., et al. Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007, 293: E466-474.

Dauvilliers, Y., Paquereau, J., Bastuji, H., Drouot, X., Weil, J. S. and Viot-Blanc, V. Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009, 80: 636-641.

Engel, A., Helfrich, J., Manderscheid, N., et al. Investigation of insulin resistance in narcoleptic patients: dependent or independent of body mass index? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011, 7: 351-356.

Entzian, P., Linnemann, K., Schlaak, M. and Zabel, P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996, 153: 1080-1086.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003, 3160-3167.

Faussett, M. B. and Branch, D. W. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2000, 18: 379-392.

Fontana, A., Gast, H., Reith, W., Recher, M., Birchler, T. and Bassetti, C. L. Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? *Brain*. 2010, 133: 1300-1311.

Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., Granizo, J. J., de la Llave, Y. and Hening, W. A. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep*. 2004, 27: 669-673.

Grunstein, R. R., Handelsman, D. J., Lawrence, S. J., Blackwell, C., Caterson, I. D. and Sullivan, C. E. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989, 68: 352-358.

Himmerich, H., Beitinger, P. A., Fulda, S., et al. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in patients with narcolepsy. *Arch Intern Med.* 2006, 166: 1739-1743.

Hinze-Selch, D., Wetter, T. C., Zhang, Y., et al. In vivo and in vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLA-DR2 matched controls. *Neurology.* 1998, 50: 1149-1152.

Honda, Y., Doi, Y., Ninomiya, R. and Ninomiya, C. Increased frequency of non-insulin-dependent diabetes mellitus among narcoleptic patients. *Sleep.* 1986, 9: 254-259.

Hori, H., Teraishi, T., Sasayama, D., et al. Poor sleep is associated with exaggerated cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test in a non-clinical population. *J Psychiatr Res.* 2011, 45: 1257-1263.

Hornyak, M., Rupp, A., Riemann, D., Feige, B., Berger, M. and Voderholzer, U. Low-dose hydrocortisone in the evening modulates symptom severity in restless legs syndrome. *Neurology.* 2008, 70: 1620-1622.

Irwin, M. R., Wang, M., Campomayor, C. O., Collado-Hidalgo, A. and Cole, S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006, 166: 1756-1762.

Jara, C. O., Popp, R., Zulley, J., Hajak, G. and Geisler, P. Determinants of depressive symptoms in narcoleptic patients with and without cataplexy. *J Nerv Ment Dis.* 2011, 199: 329-334.

Kok, S. W., Overeem, S., Visscher, T. L., et al. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obes Res.* 2003, 11: 1147-1154.

Kok, S. W., Roelfsema, F., Overeem, S., et al. Dynamics of the pituitary-adrenal ensemble in hypocretin-deficient narcoleptic humans: blunted basal adrenocorticotropin release and evidence for normal time-keeping by the master pacemaker. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87: 5085-5091.

Matsuda, M. and DeFronzo, R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 1999, 22: 1462-1470.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985, 28: 412-419.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003, 3160-3167.

Meston, N., Davies, R. J., Mullins, R., Jenkinson, C., Wass, J. A. and Stradling, J. R. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Intern Med*. 2003, 254: 447-454.

Mullington, J. M., Simpson, N. S., Meier-Ewert, H. K. and Haack, M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010, 24: 775-784.

Narkiewicz, K. and Somers, V. K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003, 177: 385-390.

Okun, M. L., Giese, S., Lin, L., Einen, M., Mignot, E. and Coussons-Read, M. E. Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain Behav Immun*. 2004, 18: 326-332.

Pollmacher, T., Keckeis, M., Schuld, A. Endocrine Abnormalities in Narcolepsy. In B. C. L. Baumann C.R., Scammell T.E. (Ed.), *Narcolepsy. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment* (pp. 217-225). Springer, 2011.

Pollmacher, T., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Hinze-Selch, D. and Mullington, J. Experimental immunomodulation, sleep, and sleepiness in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2000, 917: 488-499.

Reichmuth, K. J., Austin, D., Skatrud, J. B. and Young, T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, 172: 1590-1595.

Rodenbeck, A., Huether, G., Ruther, E. and Hajak, G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett*. 2002, 324: 159-163.

Seelig, E., Keller, U., Klarhofer, M., et al. Neuroendocrine regulation and metabolism of glucose and lipids in primary chronic insomnia: a prospective case-control study. *PLoS One*. 2013, 8: e61780.

Schilling, C., Schredl, M., Strobl, P. and Deuschle, M. Restless legs syndrome: evidence for nocturnal hypothalamic-pituitary-adrenal system activation. *Mov Disord*. 2010, 25: 1047-1052.

Schmoller, A., Eberhardt, F., Jauch-Chara, K., et al. Continuous positive airway pressure therapy decreases evening cortisol concentrations in patients with severe obstructive sleep apnea. *Metabolism*. 2009, 58: 848-853.

Schuld, A., Beitinger, P. A., Dalal, M., et al. Increased body mass index (BMI) in male narcoleptic patients, but not in HLA-DR2-positive healthy male volunteers. *Sleep Med.* 2002, 3: 335-339.

Spath-Schwalbe, E., Gofferje, M., Kern, W., Born, J. and Fehm, H. L. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry.* 1991, 29: 575-584.

Spiegel, K., Leproult, R. and Van Cauter, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999, 354: 1435-1439.

Steiger, A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res.* 2007, 41: 537-552.

Steiger, A., von Bardeleben, U., Herth, T. and Holsboer, F. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. *J Affect Disord.* 1989, 16: 189-195.

Straub, R. H., Buttgereit, F. and Cutolo, M. Alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in systemic immune diseases - a role for misguided energy regulation. *Clin Exp Rheumatol.* 2011, 29: S23-31.

Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. A. and Van Cauter, E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008a, 105: 1044-1049.

Tasali, E., Mokhlesi, B. and Van Cauter, E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest.* 2008b, 133: 496-506.

Thorpy, M., Zhao, C. G. and Dauvilliers, Y. Management of narcolepsy during pregnancy. *Sleep Med.* 2011, 14: 367-376.

Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Lin, H. M., et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86: 3787-3794.

Vgontzas, A. N., Pejovic, S., Zoumakis, E., et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese men with and without sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92: 4199-4207.

Vgontzas, A. N., Zoumakis, E., Bixler, E. O., et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89: 2119-2126.

von Bardeleben, U. and Holsboer, F. Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry.* 1991, 29: 1042-1050.

von Treuer, K., Norman, T. R. and Armstrong, S. M. Overnight human plasma melatonin, cortisol, prolactin, TSH, under conditions of normal sleep, sleep deprivation, and sleep recovery. *J Pineal Res.* 1996, 20: 7-14.

Walters, A. S., LeBrocq, C., Dhar, A., et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003, 4: 121-132.

Walters, A. S. and Rye, D. B. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep.* 2009, 32: 589-597.

Weibel, L., Follenius, M., Spiegel, K., Ehrhart, J. and Brandenberger, G. Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. *Sleep.* 1995, 18: 549-556.

Weitzman, E. D., Zimmerman, J. C., Czeisler, C. A. and Ronda, J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983, 56: 352-358.

Wetter, T. C., Collado-Seidel, V., Oertel, H., Uhr, M., Yassouridis, A. and Trenkwalder, C. Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 2002, 249: 146-151.

WHO. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. Ed. World Health Organization, Geneva, 1992.

Wieczorek, S., Gencik, M., Rujescu, D., et al. TNFA promoter polymorphisms and narcolepsy. *Tissue Antigens.* 2003, 61: 437-442.

Williams, S. F., Alvarez, J. R., Pedro, H. F. and Apuzzio, J. J. Glutaric aciduria type II and narcolepsy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008, 111: 522-524.

Wolever, T. M. and Jenkins, D. J. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr.* 1986, 43: 167-172.

SEZNAM PUBLIKACÍ

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Maurovich-Horvat, E., Keckeis, M., Lattová, Z., Kemlink, D., Wetter, TC., Schuld, A., Sonka, K., Pollmächer, T. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis, glucose metabolism

and TNF- α in narcolepsy.

J Sleep Res. 2014 (přijato k publikaci) IF (2012): 3,043

Maurovich-Horvat, E., Kemlink, D., Högl, B., Frauscher, B., Ehrmann, L., Geisler, P., Ettenhuber, K., Mayer, G., Peraita-Adrados, R., Calvo, E., Lammers, G. J., Van der Heide, A., Ferini-Strambi, L., Plazzi, G., Poli, F., Dauvilliers, Y., Jennum, P., Leonthin, H., Mathis, J., Wierzbicka, A., Puertas, F. J., Beitinger, P. A., Arnulf, I., Riha, R. L., Tormášiová, M., Slonková, J., Nevšimalová, S., Sonka, K.; European Narcolepsy Network. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. J Sleep Res. 2013, 22: 496-512. IF:3,043

Lattova, Z., Keckeis, M., Maurovich-Horvat, E., Wetter, T. C., Wilde-Frenz, J., Schuld, A., Pollmächer, T. The stress hormone system in various sleep disorders. J.Psychiatr Res. 2011, 45: 1223-1228. IF 4,544

Keckeis, M., Lattova, Z., Maurovich-Horvat, E., Beitinger, P. A., Birkmann, S., Lauer C. J., Wetter, T.C., Wilde-Frenz, J., Pollmächer, T. Impaired glucose tolerance in sleep disorders. PLoS One. 2010, 5: e9444. IF:4,351

Maurovich-Horvat, E., Tormášiová, M., Slonková, J., Kemlink, D., Maurovich-Horvat, L., Nevšimalová, S., Pretl, M., Sonka, K. Assessment of pregnancy outcomes in Czech and Slovak women with narcolepsy. Med Sci Monit. 2010, 16: SR35-40. IF:1,699

2. publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace

a) s IF

Šonka, K., Pazderová, L., Bušková, J., Pretl, M., Dostálová, S., Vorlová, T., Piško, J., Maurovich-Horvat, E., Plchová, I., Volná, J., Příhodová, I., Suchá, D., Nevšimalová, S., Kemlink, D. Přínos opakování nepotvrzujícího testu mnohočetné latence usnutí (MSLT) pro stanovení diagnózy narkolepsie. Cesk Slov Neurol N 2014; (přijato k publikaci) IF (2012): 0,366

Sonka, K., Kemlink, D., Busková, J., Pretl, M., Srůtková, Z., Maurovich Horvat, E., Vodicka, P., Poláková, V., Nevšimalová, S. Obesity accompanies narcolepsy with cataplexy but not narcolepsy without cataplexy. Neuro Endocrinol Lett. 2010, 31: 631-634. IF:1,621

b) bez IF

Šonka, K., Fiksa, J., Horváth, E., Kemlink, D., Sussová, J., Bohm, J., Šebesta, V., Volná, J., Nevšimalová, S. Sleep and fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis. Somnologie. 2004; 8:25-30

Kapitoly a souborné články

Maurovich Horvat, E., Šonka, K. Experience taken from sleep laboratory measurement of excessive daytime sleepiness. M.Novák: In: Neuroinformatic databases and mininf of knowledge of them. ČR, Praha, 2007, s. 140-149. 1.vydání, Neural Network World –Monografie, Czech Technical University 978-80-87136-010

Maurovich-Horvat, E., Pollmacher T. Sonka K. The effects of sleep and sleep deprivation on metabolic, endocrine and immune parameters. Prague Med Rep. 2008, 109: 275-285

Maurovich Horvat E., Šonka K. Kouření a poruchy spánku. In: Králíková E, ed. Závislost na tabáku, epidemiologie, prevence a léčba. Adamira, Břeclav 2013, 322-323