



# Diagnostika narkolepsie

**Karel Šonka**

Department of Neurology, 1st Faculty of Medicine,  
Charles University,  
Prague



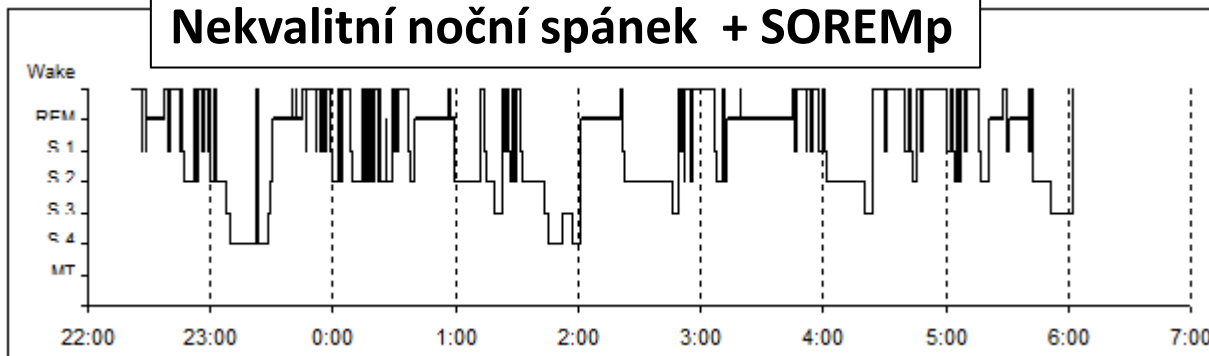
**EDS**

**Kataplexie**



**Hypnagogické halucinace**

**Nekvalitní noční spánek + SOREMP**



**Spánková obrna**

# Vývoj pohledu na narkolepsii

Narkolepsie (s kataplexií) – Westfall (1877) a Gélinau (1880)

„Independent narcolepsy“ (*Yoss & Daly 1957*)

SOREM (*Vogel 1960*)

Od 80.let: biologické markery

N+K: HLA DR2 (*Honda et al 1983, Langdon et al 1984*)

HLA DQB1\*06:02 (*Mignot et al 1994*)

Deficit hypokretinu (*Nishino et al 2000, Mignot et al 2002*)

NbezK: 0

ICSD2 2005: 2 nezávislé nosologické jednotky: N+K a NbezK

ICSD3: N s deficitem hypokretinu = N typ 1,

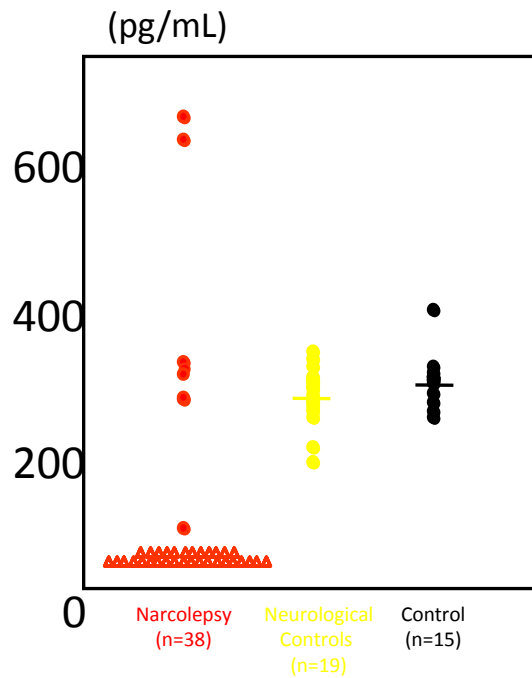
ostatní EDS s multi SOREMPs při MSLT = N typ 2

# Diagnostika narkolepsie

- Typická anamnéza  
(kataplexie rozděluje N+K a NbezK)
- Noční polysomnografie (SOREM a vyloučení jiné patologie)
- Test mnohočetné latence usnutí – MSLT  
Latence usnutí <8 min  
Počet SOREM (včetně předcházející noci)  $\geq 2$
- Hladina hypokretinu/orexinu v mozkomíšním moku  
(N+K: <110 pg/ml)
- HLA DQB1\*06:02

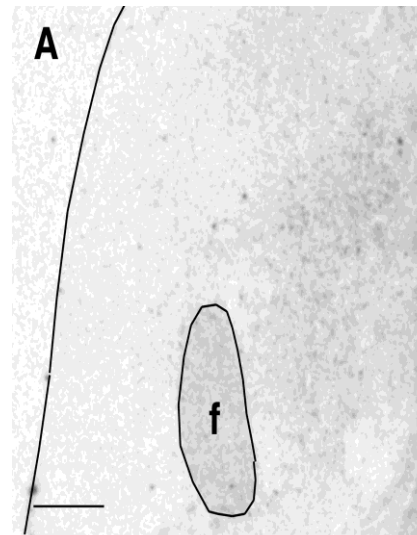
# Deficit hypokretinu

## Mozkomíšní mok



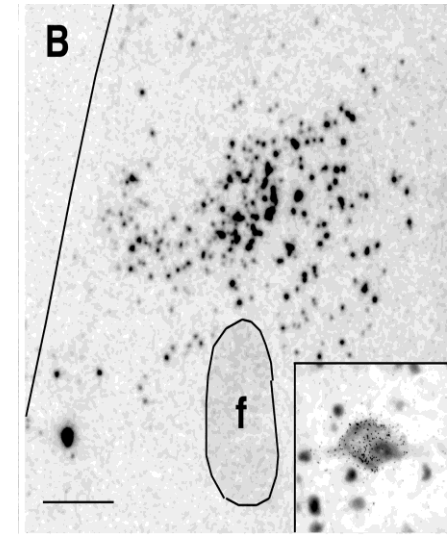
## Laterální hypothalamus

### Narkoleptik



1 cm

### Kontrola



1 cm

f; fornix

*Adapted from Nishino et al. Ann Neurol. 2001;50:381; Peyron et al. Nat Med. 2000;6:991.*

# Autoimunitní teorie

- Asociace s HLA  
(typická pro autoimunitní nemoci)  
HLA DR2 (*Honda et al 1983*)  
HLA DQB1\*06:02 + DQA1\*0102 (*Mignot et al 1994*)
- Určitá zlepšení po IVIG (*Lecendreux, 2003*)

Ale

- Žádné známky generalizované autoimunity
- Žádné oligoklonální proužky v likvoru
- Gliosa – není jistá
- Žádné známky změněné imunity v období vzniku

# Autoimunitní teorie

- T-cell receptor-alpha (TCR $\alpha$ ) locus / polymorfismus – genome-wide association study *(Hallmayer et al 2009)*.  
TCR $\alpha$  je exprimován T buňkami a reaguje s HLA včetně DQB1\*06:02 and DQA1\*01:02.
- Protilátky proti tribbles homolog 2 – Trib2 (protein částečně co-exprimovaný s hypokretinem) *(Cvetkovic-Lopes et al 2010)*

**Hypokretinové neurony jsou značené protilátkami proti Trib2.**

**TCR $\alpha$  reaguje s HLA a tím startuje autoimunitní destrukci hypokretinových neuronů.**

# Co iniciuje patologický proces, který vede k symptomům narkolepsie?

- Asociace s důležitými životními událostmi v roce před začátkem symptomů  
*(Orellana et al 1994)*
- Infekce streptokokem  
*(Aran et al 2009)*
- Sezonní chřipka  
*(Picchioni et al 2007)*
- Vakcinace proti chřipce A H1N1 - Pandemrix  
*(Nohynek et al 2012, Miller et al 2013)*

Všichni nemocní byli HLA DQB1\*06:02 pozitivní *(Partinen et al 2012)*

Mechanismus:

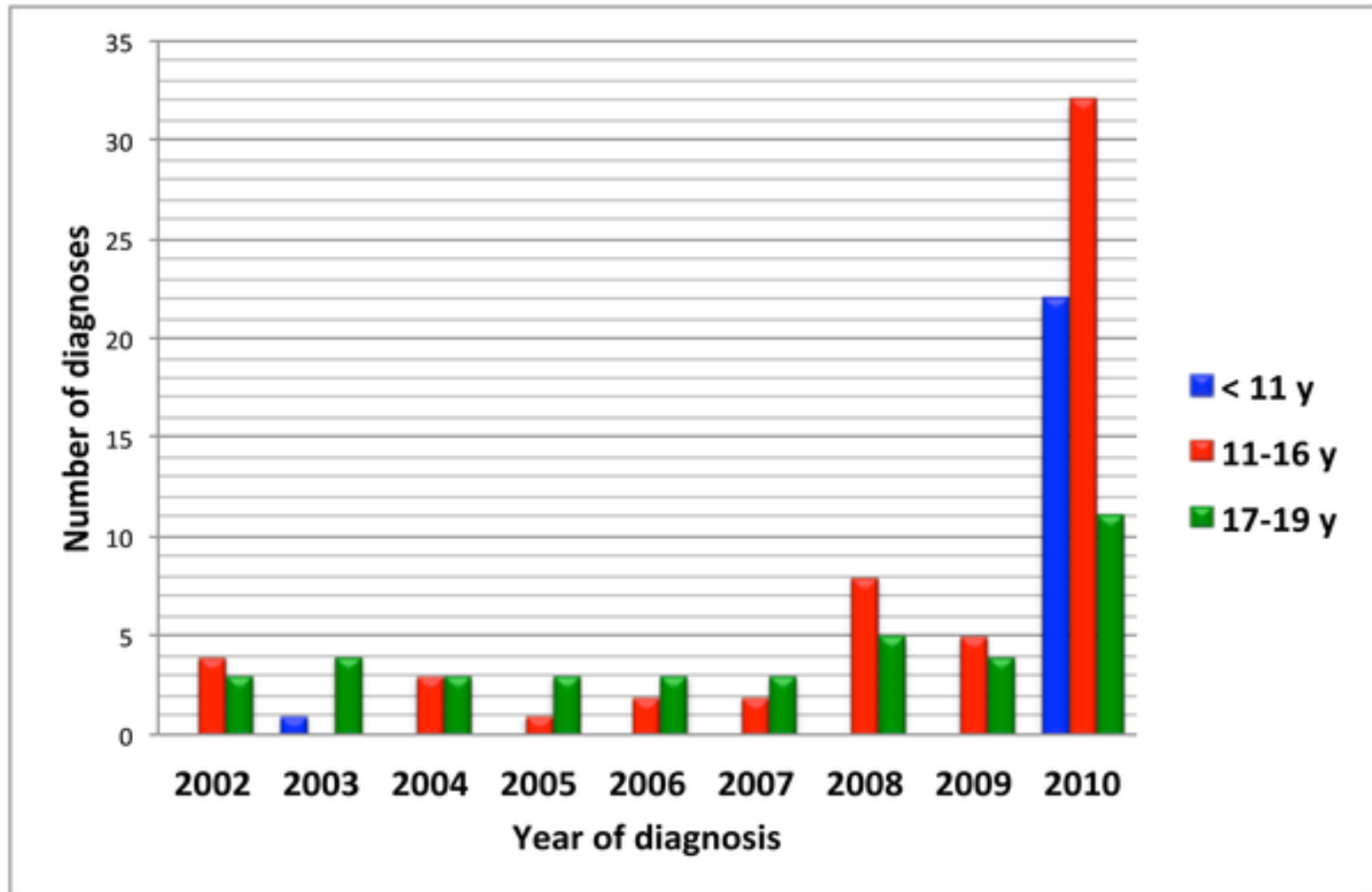
Nikoliv samotná vakcinace, nikoliv adjuvans ASO3 (obsahuje imunostimulans squalen), nikoliv virus.

*(Melén et al 2013)*

- Pandemická chřipka A H1N1 *(Han et al 2011)*



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



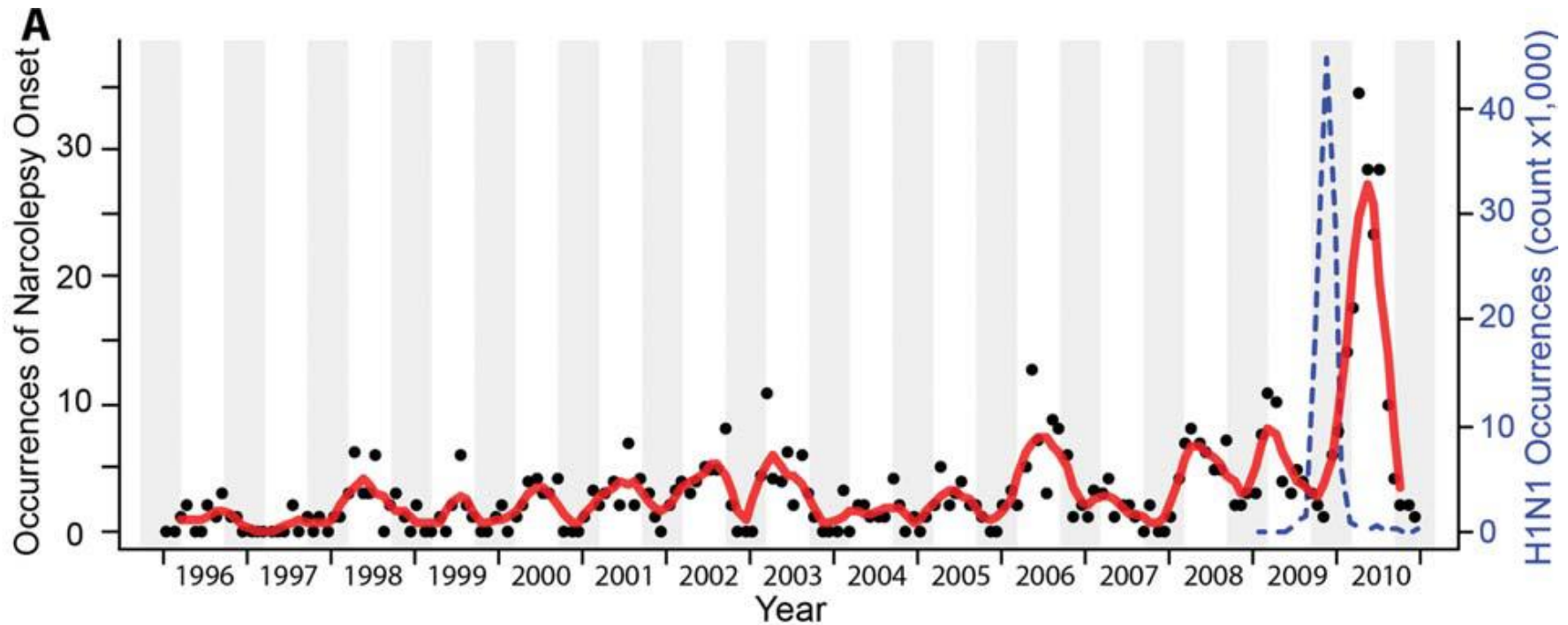
*Partinen et al 2012*

# Co iniciuje patologický proces, který vede k symptomům narkolepsie?

- Asociace s důležitými životními událostmi v roce před začátkem symptomů  
*(Orellana et al 1994)*
  - Infekce streptokokem  
*(Aran et al 2009)*
  - Sezonní chřipka  
*(Picchioni et al 2007)*
  - Vakcinace proti chřipce A H1N1 - Pandemrix  
*(Nohynek et al 2012, Miller et al 2013)*
- Všichni nemocní byli HLA DQB1\*06:02 pozitivní *(Partinen et al 2012)*
- Mechanismus:  
Nikoliv samotná vakcinace, nikoliv adjuvans ASO3 (obsahuje imunostimulans squalen), nikoliv virus.  
*(Melén et al 2013)*
- Pandemická chřipka A H1N1 *(Han et al 2011)*

Peking, Čína:

1. Sezonní kolísání počtu nových případů narkolepsie s deficitem hypokretinu.
2. Výjimečný pík po zimních infekcích H1N1 zpožděný o 6 měsíců.  
(očkováno jen 5,6%)



(Han et al 2011)

# Jaká je etiopatogenese NbezK?



HLA DQB1\*06:02 pozitivní ve 40% (běžná populace – 20%)

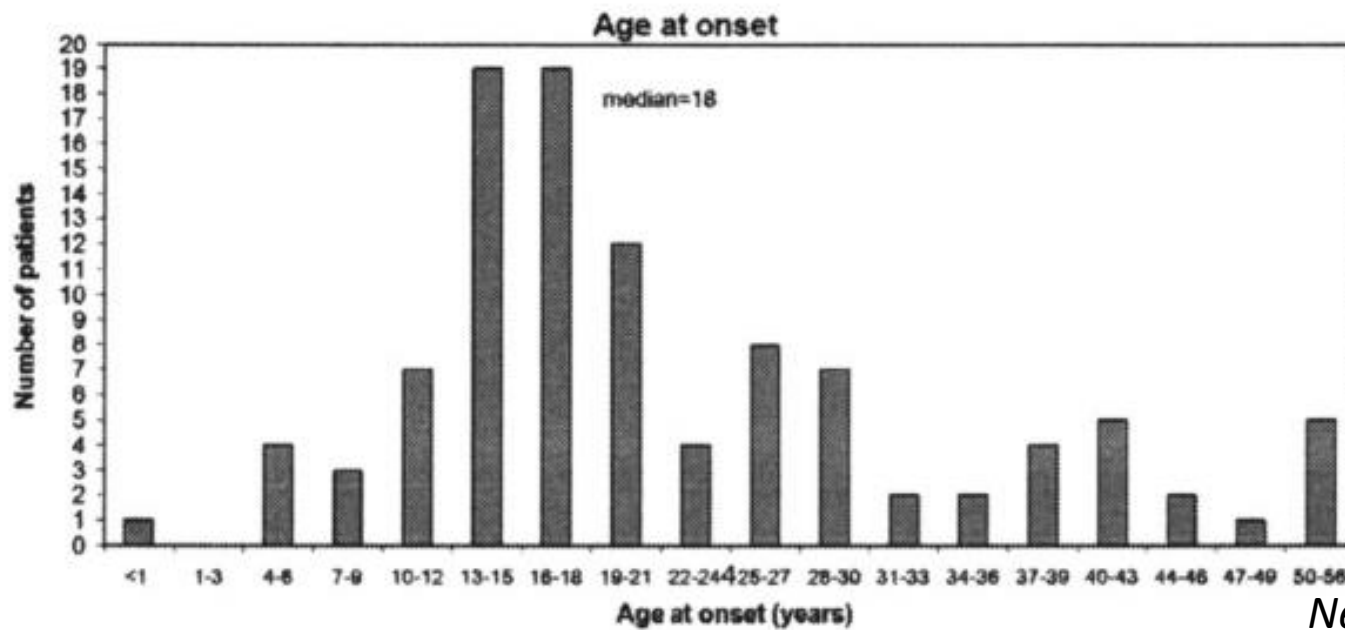
Hypokretin v likvoru – norm

Hypokretinové neurony v laterálním hypothalamu – mírná redukce

Nejsou komorbidity typické pro N+K

Nejsou další symptomy vyskytující se častěji u N+K

# Vývoj narkolepsie



*Nevšimalová et al 2009*

*Plazzi et al 2011, 2013:*

Děti:

Velká závažnost u dětí brzy po vzniku symptomů.

Zvláštní forma kataplexie patrná v obličeji a mosaikovými pohybovými abnormitami.

Časté komorbidity.

# Vývoj narkolepsie

Persistence příznaků do pozdního stáří

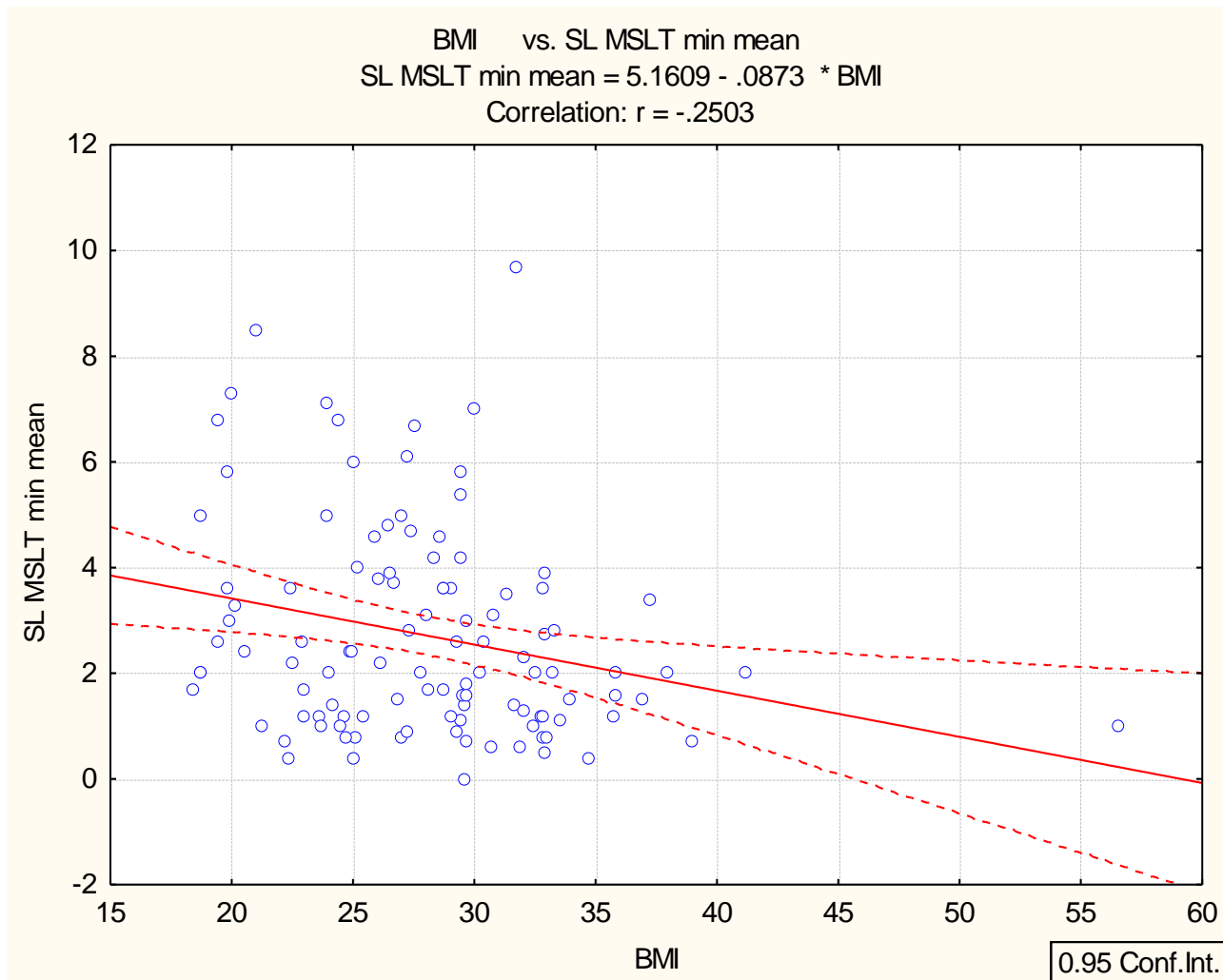
*(Kovalská et al 2016).*

Progresivní pokles počtu SOREMP a prodlužování průměrné latence usnutí při MSLT s věkem.

*(Dauvilliers et al 2004).*

# Obezita provází N+C a nikoliv NbezC

(Šonka et al, 2010)





# Komorbidity narkolepsie

Ostatní neurologické nemoci:

**Parkinsonova nemoc:** jen 6 dokumentovaných případů

**Demence** – nejasná data

**RLS and PLMS** – častý výskyt

**RBD** – časté - 24% (žádný vztah k synucleionopatiím)

*(Bušková et al 2015, Kovalská et al 2016)*

**Kardiovasculární zdatnost nepřímo koreluje se spavostí a je nižší ež v české populaci.**

*(Matoulek et al 2016)*

# Terapie

## **Spavost:**

Modafinil

Methylfenidát

Oxybát sodný

## **Kataplexie a další REMové projevy:**

Antidepresiva

Oxybát sodný

**Žádná kauzální léčba**

# Poděkování spolupracovníkům

