

ALEKSANDRA WIERZBICKA<sup>1</sup>, ADAM WICHNIAK<sup>2</sup>, WOJCIECH JERNAJCZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Neurofizjologii Klinicznej  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>2</sup>III Klinika Psychiatryczna  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie  
Sobieskiego 9 02-957 Warszawa, Polska  
Mail: wierzbic@ipin.edu.pl

## NARKOLEPSJA – CZY POZNALIŚMY WSZYSTKIE TAJEMNICE CHOROBY?

### WSTĘP

Narkolepsja jest chorobą należąca do hipersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Charakteryzuje się występowaniem nadmiernej senności w ciągu dnia, katapleksji oraz zaburzeń związanych ze snem REM (OVEREEM i współaut. 2001, ZAWILSKA i współaut. 2012). Choroba po raz pierwszy została opisana w 1877 r. przez Carla Friedricha Westphala, a francu-

ski lekarz Jean-Baptiste-Édouard Gélinau w 1880 r. nadał jej nazwę *narcolepsie*, od greckich terminów *narkē* (zamroczenie, osłupienie) i *lepsis* (atak, napad). Przez ponad 100 lat jej objawy zaskakiwały lekarzy, a możliwe teorie na temat patomechanizmu powstawania choroby spędzały sen z powiek naukowcom. Dopiero ostatnie dwie dekady przyniosły przełom w wiedzy na temat narkolepsji, a kolejne jej tajemnice są nadal odkrywane.

### OBJAWY KLINICZNE

Dominującą skargą pacjentów z narkolepsją jest napadowa nadmierna senność w ciągu dnia, często kończąca się zaśnięciem. Drzemki w narkolepsji występują najczęściej kilka razy w ciągu dnia, są krótkie (5–15-minutowe) i dają uczucie wypoczęcia na kolejne godziny, w odróżnieniu od innych typów hipersomnii, np. związanych z chorobami somatycznymi, zespołem obturacyjnego bezdechu sennego oraz hipersomnii idiopatycznej. W tych hipersomniach drzemki zazwyczaj trwają od kilkunastu minut do kilku godzin. Choremu trudno jest się z takiej drzemki wybudzić, a po obudzeniu nadal czuje się zmęczony. Czasami obserwuje się wtedy zachowania automatyczne, aż do upojenia przysennego włącznie (WIERZBICKA i współaut. 2006).

Objawem najbardziej charakterystycznym dla narkolepsji, obok nadmiernej senności, jest katapleksja, polegająca na nagłym obniżeniu napięcia mięśniowego mięśni posturalnych, wywołanego niespodziewaną sytuacją emocjonalną (np. śmiechem, zaskoczeniem, przestraszeniem się). Zazwyczaj katapleksja objawia się opadnięciem głowy, zuchwy, ugięciem kolan, rzadziej upadkiem. Epizody katapleksji trwają do kilku minut, mogą występować z różną częstością, od kilku w ciągu całego życia, do kilkunastu-kilkudziesięciu w ciągu dnia. Ważną cechą pozwalającą na różnicowanie katapleksji od omdleń i napadów pochodzenia padaczkowego jest w pełni zachowana świadomość podczas ataków kataplektycznych. U części pacjentów katapleksja pojawia się na początku choroby, u

innych po kilku miesiącach, a nawet po wielu latach od wystąpienia nadmiernej senności. U ok. 1/3 chorych ten objaw nie pojawi się nigdy (SASAI i współaut. 2009).

Do rzadszych objawów narkolepsji należą zaburzenia związane ze snem REM: halucynacje hipnagogiczne/hipnopompiczne i paraliż przysenny, występujące u ok. 25–30% chorych. Halucynacje hipnagogiczne (w czasie zasypiania) lub hipnopompiczne (w czasie budzenia się) są krótkimi, sennopodobnymi epizodami, trwającymi od kilku sekund do kilku minut. Halucynacje te często są bardzo żywe i powodują lęk, mimo krótkiego czasu trwania. Paraliż przysenny jest stanem, w którym atonia mięśniowa, w warunkach prawidłowych obecna tylko w czasie snu REM, występuje w okresie zasypiania lub budzenia się. Paraliż przysenny może być częściowy lub całkowity, często towarzyszy halucynacjom hipnagogicznym. Epizody takie trwają krótko, do kilku minut, ale powodują silny lęk u osoby nimi dotkniętej, zwłaszcza, gdy podczas epizodu występuje uczucie duszenia się lub obecne są halucynacje o przerażającym charakterze. Paraliż przysenny może być przerwany przez bodziec zewnętrzny, np. hałas lub dotyk.

Objawami często towarzyszącymi narkolepsji są inne zaburzenia snu: zaburzenia oddychania w czasie snu oraz okresowe ruchy kończyn w czasie snu, które w narkolepsji obserwuje się częściej niż w populacji ogólnej. Na szczególną uwagę

zasługują zaburzenia zachowania w czasie snu REM (ang. REM sleep behaviour disorder, RBD), które jak się niedawno okazało, występują aż u ok. 30–40% chorych (dotychczas sądzono, że u 7–12%) (SCHENCK i MAHOWALD 1992, NIGHTINGALE i współaut. 2005, WIERZBICKA i współaut. 2009). RBD jest zaburzeniem snu, polegającym na zniesieniu atonii mięśniowej w czasie snu REM, która prawidłowo występuje u zdrowego człowieka. W czasie epizodów RBD pacjent wykonuje gwałtowne, silne ruchy rzekomo-celowe, często z towarzyszącymi wokalizacjami, krzykiem; ruchy te odzwierciedlają treść marzeń sennych, które u pacjentów z narkolepsją są często bardzo żywe, a często koszarne. Pacjent będąc uczestnikiem akcji rozgrywającej się w czasie takiego snu, wykonuje ruchy imitujące ucieczkę, bójkę, kłótnię lub inne emocjonujące czynności, np. grę w piłkę nożną (SCHENCK i MAHOWALD 2002). Epizody RBD są niekiedy na tyle gwałtowne, że przybierają charakter zagrażający zdrowiu pacjenta lub osoby śpiącej z nim w jednym łóżku; nierzadko epizody takie kończą się poważnym urazem, złamaniem kończyny, upadkiem z łóżka (CHIU i współaut. 2000). U osób z narkolepsją częściej występują zaburzenia metaboliczne, przejawiające się otyłością, cukrzycą, zaburzenia hormonalne, np. niedoczynność tarczycy oraz zaburzenia funkcji poznawczych związane głównie z sennością.

## EPIDEMIOLOGIA

Ogólna częstość występowania narkolepsji z katapleksją wynosi 0,02–0,18%, z pewnymi różnicami między określonymi populacjami (LAVIE i PELED 1987, HUBLIN i współaut. 1994). Częstość występowania narkolepsji w populacji ogólnej USA i większości państw europejskich ocenia się na ok. 50/100 tys. osób, szacunkowo na narkolepsję w Polsce choruje zatem 15–20 tys. osób

Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na wiek adolescencji (druga dekada życia). Prawdopodobnie nieco częściej występuje u mężczyzn, w porównaniu z kobietami (SILBER i współaut. 2002).

Większość przypadków narkolepsji występuje sporadycznie, przypadki narkolepsji występującej rodzinnie są rzadkie. Według danych epidemiologicznych ryzyko wystąpienia narkolepsji z katapleksją u krewnego pierwszego stopnia wynosi 1–2% (BILLIARD i współaut. 1994, MIGNOT 1998), chociaż pojawiają się doniesienia, że wśród członków rodzin chorych na narkolepsję częstość wystąpienia choroby może być wyższa lub może przybierać charakter łagodny, niepełnoobjawowy (WING i współaut. 2011).

## ROZPOZNANIE

Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi nowej Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ICSD-3), zaproponowanej w marcu 2014 r. rozpoznanie narkolepsji opiera się na obrazie klinicznym oraz badaniach dodatkowych, spośród których ważną rolę odgrywają badania neurofizjologiczne, takie jak badanie polisomnograficzne (PSG) i wielokrotny test latencji snu (ang. multiple sleep latency test, MSLT) oraz badanie poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Klasyfikacja zaburzeń snu rozróżnia dwa typy narkolepsji: typ I (narkolepsja z katapleksją lub narkolepsja bez katapleksji, ale z obniżonym poziomem hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym) oraz typ II (narkolepsja bez katapleksji z prawidłowym lub niepotwierdzonym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego poziomem hipokretyny) (AASM 2014).

Pełnoobjawowa narkolepsja z obecnością typowych epizodów kataplektycznych jest łatwa do rozpoznania już na podstawie samych objawów. Większe trudności sprawia nadmierna senność w ciągu dnia, bez towarzyszącej katapleksji. W takich przypadkach należy początkowo wykluczyć najczęstsze przyczyny nadmiernej senności (przewlekły niedobór snu, choroby metaboliczne, np. cukrzyca, endokrynologiczne, np. niedoczynność tarczycy, choroby neurologiczne, np. stwardnienie rozsiane, chorobę Parkinsona, w których przewlekłe zmęczenie i senność często są objawami towarzyszącymi, a także

zaburzenia psychiczne, głównie afektywne). Przyczyną mogą być również pierwotne zaburzenia snu, np. zaburzenia oddychania w czasie snu lub okresowe ruchy kończyn w czasie snu, które, skracając czas i zaburzając jakość snu nocnego, wtórnie powodują nadmierną senność w ciągu dnia.

Według zaleceń ICSD-3, u pacjenta z podejrzeniem narkolepsji należy wykonać badanie PSG, na podstawie którego ocenia się długość snu nocnego, jego strukturę oraz obecność zaburzeń, mogących powodować hipersomnię (np. bezdechu sennego). W dniu następującym po badaniu PSG zaleca się wykonanie badania MSLT, w czasie którego na podstawie pięciokrotnego zapisu ocenia się średnią latencję snu oraz występowanie zaśnięcia stadium REM (ang. sleep onset REM period, SOREMP). Kryteria diagnostyczne narkolepsji są spełnione, gdy średnia latencja snu jest krótsza niż 8 min, a w co najmniej dwóch testach wystąpi SOREMP. W przypadku narkolepsji z katapleksją badanie MSLT może być zastąpione badaniem poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w przypadkach narkolepsji bez katapleksji oznaczenie poziomu hipokretyny jest traktowane jako różnicujące typ I narkolepsji od typu II. Ponadto, powszechnie w diagnostyce wykorzystuje się oznaczenie antygenu zgodności tkankowej HLA-DQB1\*0602, mimo że wynik pozytywny badania nie jest uznawany za kryterium diagnostyczne.

## ETIOLOGIA

Pomimo dobrze zdefiniowanych objawów klinicznych choroby, przyczyny narkolepsji długo pozostawały tajemnicą. Największy przełom w wiedzy na temat patogenezы schorzenia przyniosło odkrycie układu hipokretynowego w ośrodkowym układzie nerwowym. W 1998 r. dwie niezależne grupy badawcze odkryły neuropeptydy nazwane hipokretyna-1 i -2 (lub oreksyna-A i -B) oraz ich receptory: Hcrtr-1 i Hcrtr-2 (odpowiednio OX1R i OX2R) (DE LECEA i współaut. 1998, SAKURAI i współaut. 1998). Neurony produkujące hipokretyny zlokalizowane są głównie w bocznej i tylnej części podwzgórza, unerwiają liczne obszary mózgu, w tym odpowiedzialne za utrzymanie stanu czuwania i snu oraz rytmu okołodobowego, m.in. miejsce sinawe, jądra

szwu, konarowo-mostowe i grzbietowo-boczne jądra nakrywki, guzowo-suteczkowate jądra podwzgórza o charakterze pobudzającym oraz brzuszno-boczne jądro przedwzrostkowe (VLPO) o charakterze hamującym. Hipokretyna-1 jest bardziej stabilna biologicznie od hipokretyny-2, dzięki czemu ta forma jest wykrywana w płynie mózgowo-rdzeniowym (MIGNOT i współaut. 2002). Rola hipokretyn polega na utrzymaniu stanu czuwania oraz regulacji przechodzenia ze stanu czuwania w sen i odwrotnie. Układ hipokretynowy odgrywa również istotną rolę w regulacji apetytu, utrzymaniu homeostazy neurohormonalnej oraz regulacji układu autonomicznego (BONNAVION i DE 2010). Rok 1999 przyniósł kolejne dwa fascynujące odkrycia, dowodzą-

ce, że narkolepsja związana jest ze spadkiem przekazywania hipokretynowego. Yaganisawa i współpracownicy stworzyli modele myszy z defektem genu hipokretyny, które prezentowały objawy zbliżone do ludzkiej narkolepsji (CHEMELLI i współprac. 1999). W tym samym czasie grupa badaczy z ośrodka uniwersyteckiego w Stanford przedstawiła dane dowodzące, że narkolepsja u psów wywołana jest mutacją genu dla receptora hipokretyny (LIN i współprac. 1999). Zwieńczeniem tych odkryć było udowodnienie, że narkolepsja u ludzi wiąże się z niedoborem hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym i podwzgórzu (NISHINO i współprac. 2000, PEYRON i współprac. 2000, THANNICKAL i współprac. 2000). W kolejnych badaniach stwierdzono, że w narkolepsji z katapleksją uszkodzonych jest około 90% komórek produkujących hipokretynę (BLOUIN i współprac. 2005). Zagadnieniem, które nadal oczekuje na wyjaśnienie jest fakt, że znacznie obniżony poziom hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się u ponad 90% pacjentów z katapleksją i tylko w ok. 25% przypadków narkolepsji bez katapleksji. Naukowcy zajmujący się narkolepsją zastanawiają się nad patogenezą narkolepsji z katapleksją u osób z prawidłowym poziomem hipokretyny oraz przyczynami narkolepsji bez katapleksji. Obecność katapleksji u pacjentów bez obniżonego poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym można tłumaczyć nieprawidłowym funkcjonowaniem receptorów hipokretynowych Hcrtr-1 i Hcrtr-2. Jedną z teorii na temat narkolepsji bez katapleksji mówi, że ta postać choroby jest związana z mniejszą utratą komórek hipokretynowych, powodującą tylko senność w ciągu dnia, bez towarzyszącego istotnego spadku poziomu hipokretyny w płynie mózgowo-rdzeniowym (MIGNOT i współprac. 2002, THANNICKAL i współprac. 2009). Teorię tę w pewnym stopniu popierają badania wskazujące, że nieznaczne lub umiarkowane uszkodzenie komórek hipokretynowych w chorobie Parkinsona (FRONCZEK i współprac. 2008) oraz pourazowym uszkodzeniu mózgu (BAUMANN i współprac. 2009) związane jest z częstym występowaniem w obu tych stanach chorobowych nadmiernej senności w ciągu dnia, natomiast nie jest obserwowana katapleksja.

Uważa się, że za utratę komórek produkujących hipokretynę w narkolepsji odpowiada reakcja autoimmunologiczna. Znany jest fakt, że układ antygenów zgodności tkankowej (HLA) wiąże się z wieloma chorobami

o podłożu autoimmunologicznym. W latach 90. XX w. Mignot i współpracownicy stwierdzili silny związek występowania allelu *HLA DQB1\*0602* z narkolepsją. Okazuje się, że ponad 90% pacjentów z narkolepsją i katapleksją posiada ten allel, a jego obecność u osoby zdrowej zwiększa ryzyko zachorowania na narkolepsję 200-krotnie (MIGNOT i współprac. 1993, 1994), przy czym w populacji ogólnej nosicielami allelu *DQB1\*0602* jest około 20% ludzi. Teorię o autoimmunologicznym podłożu choroby podtrzymuje kilka obserwacji, m.in. związek narkolepsji z polimorfizmem genu kodującego łańcuch receptora limfocytów T (TCR) (HALLMAYER i współprac. 2009). Argumentem przemawiającym za teorią autoimmunologiczną jest częsty związek początku choroby z zakażeniem paciorkowcowym lub inną infekcją oraz podwyższonym poziomem antystreptolizyny O (ASO). W pierwszych miesiącach od zachorowania na narkolepsję z katapleksją w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się podwyższony poziom miana autoprzeciwciał przeciwko białku Trib2, które występuje w wielu typach komórek, również w neuronach hipokretynowych (CVETKOVIC-LOPES i współprac. 2010, KAWASHIMA i współprac. 2010). Eksperymentalnie dowiedziono, że przeciwciała anty-Trib2 wiążą się z komórkami hipokretynowymi w podwzgórzu myszy (CVETKOVIC-LOPES i współprac. 2010). Teorię autoimmunologiczną umocniły również wydarzenia po masowych szczepieniach przeciwko grypie H1N1 w krajach skandynawskich. W latach 2009-2010 w krajach tych stwierdzono istotny wzrost (6-9-krotny) zachorowań na narkolepsję z katapleksją w populacji dzieci szczepionych (PARTINEN i współprac. 2012, WIJNANS i współprac. 2013). Ponadto, doniesienia naukowców z Chin wskazują, że samo zakażenie grypą H1N1 poprzedzało zachorowanie na narkolepsję (HAN i współprac. 2011). Powyższe dane sugerują, że niektóre limfocyty T, aktywowane przez epitopy wirusa H1N1, mogą prowadzić do destrukcji neuronów produkujących hipokretynę.

Z drugiej strony, hipoteza autoimmunologiczna narkolepsji posiada nadal pewne słabe punkty. Przede wszystkim nie zidentyfikowano dotychczas specyficznej reakcji humoralnej ani komórkowej, która niszczyłaby selektywnie neurony hipokretynowe. W badaniach neuroobrazowych, jak również w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego czy badaniach autopsyjnych nie stwierdzono do-

wodów na reakcję zapalną mózgu (ARAN i współaut. 2009, FONTANA i współaut. 2010). Początkowo obiecujące podawanie immunoglobulin we wczesnej fazie choroby (DAU-

VILLIERS i współaut. 2004, PLAZZI i współaut. 2008), w dalszych seriach przypadków często okazywało się nieskuteczne (VALKO i współaut. 2008, KNUDSEN i współaut. 2012).

### JAKOŚĆ ŻYCIA W NARKOLEPSJI

Objawy choroby wpływają nie tylko na codzienne funkcjonowanie w szkole lub w pracy, ale również zaburzają kontakty interpersonalne, powodują kłopoty rodzinne, nie rzadko prowadzą do rozpadu związków małżeńskich. Chorzy z hipersomnią często tracą pracę z powodu niskiej wydajności, a kiedy objawy stają się widoczne dla otoczenia, są odsuwani od stanowisk pracy, gdzie mają kontakt z innymi ludźmi (np. nauczyciele, prawnicy, pracownicy działów obsługi klientów). Ponadto, pacjenci z hipersomnią nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać

urządzeń mechanicznych z powodu zagrożenia bezpieczeństwa zarówno własnego, jak i innych osób. Fakt ten dodatkowo ogranicza funkcjonowanie zawodowe i aktywność codzienną chorych z hipersomnią. Objawy znacznie zakłócające codzienną aktywność wpływają również na zdrowie psychiczne pacjentów, u których często dochodzi do reakcji depresyjnych. Pogorszenie jakości życia w narkolepsji jest większe lub porównywalne z tym stwierdzanym w innych chorobach neurologicznych, np. padaczce (WIERZBICKA i współaut. 2007).

### LECZENIE

Podobnie jak w przypadku innych hipersomnii, ważną rolę odgrywa terapia behawioralna. Polega ona na przestrzeganiu, aby odpowiednio długi był czas snu nocnego (przynajmniej 7 godzin) oraz robieniu krótkich, ok. 10–15-minutowych, planowanych drzemek w ciągu dnia, np. 2–3 razy dziennie.

Leczenie farmakologiczne stosowane jest zgodnie z nasileniem i rodzajem objawów, może obejmować zarówno wpływ na nadmierną senność, jak inne objawy narkolepsji, czyli katapleksję, zaburzenia snu nocnego, zaburzenia związane ze snem REM. W 2006 r. opublikowano zalecenia European Federation of Neurological Societies (EFNS) dotyczące leczenia farmakologicznego. Lekiem pierwszego wyboru w łagodzeniu nadmiernej senności jest modafinil, pobudzający receptory adrenergiczne alfa-1 oraz hamujący wychwyt zwrotny dopaminy, prawdopodobnie działający również na mechanizmy serotonergiczne i GABA-ergiczne. Lekiem drugiego wyboru jest metylofenidat, lek stymulujący wyrzut dopaminy. Coraz większą rolę w leczeniu nadmiernej senności w USA oraz krajach Europy Zachodniej odgrywa hydroxymaślan sodu, który w badaniach klinicznych wykazuje wysoką skuteczność we wszystkich objawach osiowych narkolepsji (BOSCOLO-BERTO i współaut. 2012, MIGNOT

2012). Hydroxymaślan sodu jest substancją opartą na kwasie gamma-aminomasłowym, będącym naturalnym neuroprzekaźnikiem i neuromodulatorem, działającym na własne receptory oraz poprzez stymulację receptorów GABA-ergicznych. Głównym jego działaniem może być „wyciszenie” neuronów dopaminergicznych. Pierwsze próby jego stosowania w narkolepsji podejmowano na przełomie lat 70. i 80. XX w., natomiast wyniki pierwszego badania klinicznego z jego zastosowaniem opublikowano w 1989 r. (SCRIMA i współaut. 1989). Obecnie hydroxymaślan sodu jest jedynym lekiem zarejestrowanym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w leczeniu katapleksji. Lekami kolejnego wyboru działającymi przeciwkataplektycznie są leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza trójpierścieniowe (klomipramina). Zastosowanie mają również inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny i serotoniny, selektywne inhibitory wychwyty noradrenaliny. Prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem odwrotnych agonistów/antagonistów receptora H3, zarówno w leczeniu nadmiernej senności, jak i katapleksji (INOCENTE i współaut. 2012, DAUVILLIERS i współaut. 2013).

## CO PRZYNIESIE PRZYSZŁOŚĆ?

Osiągnięcia ostatnich lat w badaniach nad narkolepsją mobilizują naukowców do dalszych poszukiwań istoty choroby oraz skutecznych metod terapeutycznych. Ponieważ teoria autoimmunologiczna powstawania narkolepsji wciąż ma słabe punkty, warto zgromadzić więcej dowodów potwierdzających tę hipotezę.

Praca nad nowymi strategiami leczniczymi obejmuje próby ograniczenia procesu degeneracji komórek hipokretynowych oraz pobudzenie przekąźnictwa hipokretynowego w mózgu. Dotychczasowe próby leczenia immunomodulującego z zastosowaniem immunoglobulin, plazmaferezy i steroidów dawały wyniki rozbieżne co do ich skutecz-

ności. Jednak w świetle doniesień na temat udziału limfocytów T w patogenezie choroby, warto podjąć próby zastosowania leków hamujących reakcję T-komórkową, np. natalizumabu (MIGNOT 2012). Nadzieją dla pacjentów byłaby hipokretynowa terapia zastępcza, jednak problem stanowi niemożność przechodzenia peptydu hipokretyny przez barierę krew-mózg. Lepszym wyborem w tej sytuacji byłoby opracowanie ośrodkowo działającego agonisty receptora hipokretynowego. Rozwój nauk medycznych może zaowocować bardziej złożonymi procedurami terapeutycznymi, m.in. wszczepieniem do mózgu komórek produkujących hipokretynę lub terapią genową.

## NARKOLEPSJA – CZY POZNALIŚMY WSZYSTKIE TAJEMNICE CHOROBY?

## Streszczenie

Narkolepsja jest przewlekłą chorobą neurologiczną, charakteryzującą się nadmierną sennością w ciągu dnia, katapleksją oraz zaburzeniami snu REM. Związana jest z niedoborem hipokretyny w ośrodkowym układzie nerwowym. Za przyczynę utraty komórek hipokretynowych odpowiada prawdopo-

dobnie reakcja autoimmunologiczna, czego dowodzą prowadzone w ostatnich latach badania. Niniejszy artykuł przedstawia charakterystykę kliniczną choroby, metody diagnostyczne i terapeutyczne oraz najnowsze doniesienia na temat etiologii choroby.

## NARCOLEPSY – HAVE WE FOUND ALL MYSTERIES OF THE ILLNESS?

## Summary

Narcolepsy is a chronic neurological disorder, characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy and disorders of REM sleep. Narcolepsy is linked with hypocretin deficiency in central nervous system. There is ongoing evidence that loss of

hypocretin neurons is caused most probably by autoimmune process. This paper presents clinical characteristics of narcolepsy, diagnostic and therapeutic management in narcolepsy, as well as the most recent data on etiology of the disorder.

## LITERATURA

- AASM (American Academy of Sleep Medicine), 2014. *Central disorders of hypersomnolence*. [W:] *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*. Darien, IL, 146-161.
- ARAN A., LIN L., NEVSIMALOVA S., PLAZZI G., HONG S. C., WEINER K., ZEITZER J., MIGNOT E., 2009. *Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset*. *Sleep* 32, 979-983.
- BAUMANN C. R., BASSETTI C. L., VALKO P. O., HAYBAECK J., KELLER M., CLARK E., STOCKER R., TOLNAY M., SCAMMELL T. E., 2009. *Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury*. *Ann. Neurol.* 66, 555-559.
- BILLIARD M., PASQUIE-MAGNETTO V., HECKMAN M., CARLANDER B., BESSET A., ZACHARIEV Z., ELIAOU J. F., MALAFOSSE A., 1994. *Family studies in narcolepsy*. *Sleep* 17, S54-S59.
- BLOUIN A. M., THANNICKAL T. C., WORLEY P. F., BARABAN J. M., RETI I. M., SIEGEL J. M., 2005. *Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons: loss in narcolepsy*. *Neurology* 65, 1189-1192.
- BONNAVIN P., DE L. L., 2010. *Hypocretins in the control of sleep and wakefulness*. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 10, 174-179.
- BOSCOLO-BERTO R., VIEL G., MONTAGNESE S., RADUAZZO D. I., FERRARA S. D., DAUVILLIERS Y., 2012. *Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Sleep Med. Rev.* 16, 431-443.
- CHEMELLI R. M., WILLIE J. T., SINTON C. M., ELMQUIST J. K., SCAMMELL T., LEE C., RICHARDSON J. A., WILLIAMS S. C., XIONG Y., KISANUKI Y., FITCH T. E., NAKAZATO M., HAMMER R. E., SAPER C. B., YANAG-

- ISAWA M., 1999. *Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation*. Cell 98, 437-451.
- CHIU H. F., WING Y. K., LAM L. C., LI S. W., LUM C. M., LEUNG T., HO C. K., 2000. *Sleep-related injury in the elderly – an epidemiological study in Hong Kong*. Sleep 23, 513-517.
- CVETKOVIC-LOPES V., BAYER L., DORSAZ S., MARET S., PRADERVAND S., DAUVILLIERS Y., LECENDREUX M., LAMMERS G. J., DONJACOUR C. E., DU PASQUIER R. A., PFISTER C., PETIT B., HOR H., MUHLETHALER M., TAFTI M., 2010. *Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients*. J. Clin. Invest. 120, 713-719.
- DAUVILLIERS Y., CARLANDER B., RIVIER F., TOUCHON J., TAFTI M., 2004. *Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset*. Ann. Neurol. 56, 905-908.
- DAUVILLIERS Y., BASSETTI C., LAMMERS G. J., ARNOLF I., MAYER G., RODENBECK A., LEHERT P., DING C. L., LECOMTE J. M., SCHWARTZ J. C., 2013. *Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial*. Lancet Neurol. 12, 1068-1075.
- DE LECEA L., KILDUFF T. S., PEYRON C., GAO X., FOYE P. E., DANIELSON P. E., FUKUHARA C., BATTENBERG E. L., GAUTVIK V. T., BARTLETT F. S., FRANKEL W. N., VAN DEN POL A. N., BLOOM F. E., GAUTVIK K. M., SUTCLIFFE J. G., 1998. *The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 322-327.
- FONTANA A., GAST H., REITH W., RECHER M., BIRCHLER T., BASSETTI C. L., 2010. *Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss?* Brain 133, 1300-1311.
- FRONCZEK R., OVEREEM S., LEE S. Y., HEGEMAN I. M., VAN P. J., VAN DUINEN S. G., LAMMERS G. J., SWAAB D. F., 2008. *Hypocretin (orexin) loss and sleep disturbances in Parkinson's Disease*. Brain 131, e88.
- HALLMAYER J., FARACO J., LIN L., HESSELSON S., WINKELMANN J., KAWASHIMA M., MAYER G., PLAZZI G., NEVSIMALOVA S., BOURGIN P., HONG S. C., HONDA Y., HONDA M., HOGL B., LONGSTRETH W. T., JR. i współaut., 2009. *Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus*. Nat. Genet. 41, 708-711.
- HAN F., LIN L., WARBY S. C., FARACO J., LI J., DONG S. X., AN P., ZHAO L., WANG L. H., LI Q. Y., YAN H., GAO Z. C., YUAN Y., STROHL K. P., MIGNOT E., 2011. *Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China*. Ann. Neurol. 70, 410-417.
- HUBLIN C., PARTINEN M., KAPRIO J., KOSKENVUO M., GUILLEMINAULT C., 1994. *Epidemiology of narcolepsy*. Sleep 17, S7-S12.
- INOCENTE C., ARNOLF I., BASTUJI H., THIBAUT-STOLL A., RAOUX A., REIMAO R., LIN J. S., FRANCO P., 2012. *Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness*. Clin. Neuropharmacol. 35, 55-60.
- KAWASHIMA M., LIN L., TANAKA S., JENNUM P., KNUDSEN S., NEVSIMALOVA S., PLAZZI G., MIGNOT E., 2010. *Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy*. Sleep 33, 869-874.
- KNUDSEN S., BIERING-SORENSEN B., KORNUM B. R., PETERSEN E. R., IBSEN J. D., GAMMELTOFT S., MIGNOT E., JENNUM P. J., 2012. *Early IVIg treatment has no effect on post-H1N1 narcolepsy phenotype or hypocretin deficiency*. Neurology 79, 102-103.
- LAVIE P., PELED R., 1987. *Narcolepsy is a rare disease in Israel*. Sleep 10, 608-609.
- LIN L., FARACO J., LI R., KADOTANI H., ROGERS W., LIN X., QIU X., DE JONG P. J., NISHINO S., MIGNOT E., 1998. *Genetic and familial aspects of narcolepsy*. Neurology 50, S16-S22.
- MIGNOT E., 1999. *The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene*. Cell 98, 365-376.
- MIGNOT E. J., 2012. *A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes*. Neurotherapeutics 9, 739-752.
- MIGNOT E., LIN X., HESLA P. E., DEMENT W. C., GUILLEMINAULT C., GRUMET F. C., 1993. *A novel HLA DR17,DQ1 (DQA1\*0102/DQB1\*0602 positive) haplotype predisposing to narcolepsy in Caucasians*. Sleep 16, 764-765.
- MIGNOT E., LIN X., ARRIGONI J., MACAUBAS C., OLIVE F., HALLMAYER J., UNDERHILL P., GUILLEMINAULT C., DEMENT W. C., GRUMET F. C., 1994. *DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans*. Sleep 17, S60-S67.
- MIGNOT E., LAMMERS G. J., RIPLEY B., OKUN M., NEVSIMALOVA S., OVEREEM S., VANKOVA J., BLACK J., HARSH J., BASSETTI C., SCHRADER H., NISHINO S., 2002. *The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias*. Arch. Neurol. 59, 1553-1562.
- NIGHTINGALE S., ORGILL J. C., EBRAHIM I. O., DE LACY S. F., AGRAWAL S., WILLIAMS A. J., 2005. *The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD)*. Sleep Med. 6, 253-258.
- NISHINO S., RIPLEY B., OVEREEM S., LAMMERS G. J., MIGNOT E., 2000. *Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy*. Lancet 355, 39-40.
- OVEREEM S., MIGNOT E., VAN DIJK J. G., LAMMERS G. J., 2001. *Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives*. J. Clin. Neurophysiol. 18, 78-105.
- PARTINEN M., SAARENPAA-HEIKKILA O., ILVESKOSKI I., HUBLIN C., LINNA M., OLSEN P., NOKELAINEN P., ALEN R., WALLDEN T., ESPO M., RUSANEN H., OLME J., SATILA H., ARIKKA H., KAIPAINEN P., JULKUNEN I., KIRJAVAINEN T., 2012. *Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland*. PLoS One 7, e33723.
- PEYRON C., FARACO J., ROGERS W., RIPLEY B., OVEREEM S., CHARNAY Y., NEVSIMALOVA S., ALDRICH M., REYNOLDS D., ALBIN R., LI R., HUNGS M., PEDRAZZOLI M., PADIGARU M., KUCHERLAPATI M., FAN J., MAKI R., LAMMERS G. J., BOURAS C., KUCHERLAPATI R., NISHINO S., MIGNOT E., 2000. *A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains*. Nat. Med. 6, 991-997.
- PLAZZI G., POLI F., FRANCESCHINI C., PARMEGGIANI A., PIRAZZOLI P., BERNARDI F., MIGNOT E., CICOGNANI A., MONTAGNA P., 2008. *Intravenous high-dose immunoglobulin treatment in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy*. J. Neurol. 255, 1549-1554.
- SAKURAI T., AMEMIYA A., ISHII M., MATSUZAKI I., CHEMELLI R. M., TANAKA H., WILLIAMS S. C., RICHARDSON J. A., KOZLOWSKI G. P., WILSON S., ARCH J. R., BUCKINGHAM R. E., HAYNES A. C., CARR S. A., ANNAN R. S., MCNULTY D. E., LIU W. S., TERRETT J. A., ELSHOURBAGY N. A., BERGSMAN D. J., YANAGISAWA M., 1998. *Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior*. Cell 92, 573-585.
- SASAI T., INOUE Y., KOMADA Y., SUGIURA T., MATSUSHIMA E., 2009. *Comparison of clinical characteristics among narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia without*

- long sleep time, focusing on HLA-DRB1( \*)1501/DQB1( \*)0602 finding.* Sleep Med. 10, 961-966.
- SCHENCK C. H., MAHOWALD M. W., 1992. *Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder.* Ann. Neurol. 32, 3-10.
- SCHENCK C. H., MAHOWALD M. W., 2002. *REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP.* Sleep 25, 120-138.
- SCRIMA L., HARTMAN P. G., JOHNSON F. H., JR., HILLER F. C., 1989. *Efficacy of gamma-hydroxybutyrate versus placebo in treating narcolepsy-cataplexy: double-blind subjective measures.* Biol. Psychiat. 26, 331-343.
- SILBER M. H., KRAHN L. E., OLSON E. J., PANKRATZ V. S., 2002. *The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study.* Sleep 25, 197-202.
- THANNICKAL T. C., MOORE R. Y., NIENHUIS R., RAMANATHAN L., GULYANI S., ALDRICH M., CORNFORD M., SIEGEL J. M., 2000. *Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy.* Neuron 27, 469-474.
- THANNICKAL T. C., NIENHUIS R., SIEGEL J. M., 2009. *Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy.* Sleep 32, 993-998.
- VALKO P. O., KHATAMI R., BAUMANN C. R., BASSETTI C. L., 2008. *No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy.* J. Neurol. 255, 1900-1903.
- WIERZBICKA A., WICHNIAK A., SZATKOWSKA E., MUSIŃSKA I., CZASAK K., WALINIOWSKA E., JAKUBCZYK T., JERNAJCZYK W., 2006. *Różnicowanie narkolepsji z innymi hipersomniami na podstawie obrazu klinicznego i badań neurofizjologicznych.* Sen 2, 47-53.
- WIERZBICKA A., WICHNIAK A., WALINIOWSKA E., SZATKOWSKA E., CZASAK K., MUSIŃSKA I., JERNAJCZYK W., 2007. *Ocena nasilenia objawów klinicznych, stopnia niepełnosprawności oraz jakości życia w narkolepsji i innych hipersomniach.* Sen 7, 88-93.
- WIERZBICKA A., WICHNIAK A., WALINIOWSKA E., CZASAK K., MUSIŃSKA I., SZATKOWSKA E., RYGLEWICZ D., JERNAJCZYK W., 2009. *REM sleep behaviour disorder in narcolepsy.* Neurol. Neurochir. Pol. 43, 421-427.
- WIJNANS L., LECOMTE C., DE V. C., WEIBEL D., SAMMON C., HVIID A., SVANSTROM H., MOLGAARD-NIELSEN D., HEIJBEL H., DAHLSTROM L. A., HALLGREN J., SPAREN P., JENNUM P., MOSSEVELD M. i współprac., 2013. *The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns.* Vaccine 31, 1246-1254.
- WING Y. K., CHEN L., LAM S. P., LI A. M., TANG N. L., NG M. H., CHENG S. H., HO C. K., MOK V., LEUNG H. W., LAU A., CHAN M. H., CHAN H. S., CHAN P. S., 2011. *Familial aggregation of narcolepsy.* Sleep Med. 12, 947-951.
- ZAWILSKA J. B., WOLDAN-TAMBOR A., PLOCKA A., KUZAJSKA K., WOJCIESZAK J., 2012. *[Narcolepsy: etiology, clinical features, diagnosis and treatment].* Pos. Hig. Med. Dosw. 66, 771-786.