

Received: 2012.03.23
Accepted: 2012.08.20
Published: 2012.10.24

Narkolepsja: etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie*

Narcolepsy: etiology, clinical features, diagnosis and treatment

Jolanta B. Zawilska, Agata Woldan-Tambor, Anna Płocka, Katarzyna Kużajska, Jakub Wojcieszak

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Narkolepsja jest przewlekłą hipersomnią charakteryzującą się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną, do którego należą: nadmierna senność w ciągu dnia (EDS) oraz zaburzenia snu REM: katapleksja, porażenie przysenne i omamy przysenne. Przyczyny narkolepsji nie zostały w pełni wyjaśnione. W patogenezie choroby prawdopodobnie mają udział czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. Dotychczasowe dane wskazują, że u podłoża narkolepsji leży zanik neuronów podwzgórza wytwarzających hipokretyny, powstały prawdopodobnie w wyniku procesu autoimmunizacyjnego. U osób cierpiących na narkolepsję z katapleksją stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym drastycznie maleją. Podstawą do rozpoznania narkolepsji jest występowanie u pacjenta nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia w połączeniu z informacjami o przebytych napadach kataplektycznych. W przypadku nadmiernej senności w ciągu dnia, ale bez katapleksji diagnozę narkolepsji można postawić wówczas, gdy u pacjenta występują porażenia przysenne, omamy hipnagogiczne bądź zaburzenia ciągłości snu nocnego, a w wielokrotnym teście pomiaru czasu latencji snu stwierdzono latencję poniżej 8 min lub co najmniej dwukrotne wystąpienie fazy REM na początku snu. W diagnostyce narkolepsji wykorzystuje się także dwa markery biologiczne: niskie stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym i obecność genu *DQB1*0602*. W leczeniu narkolepsji stosuje się leki działające objawowo: w celu zmniejszenia EDS – związki psychostymulujące (pochodne amfetaminy, modafinil i armodafinil), w zapobieganiu napadom katapleksji – leki przeciwdepresyjne i kwas γ -hydroksymasłowy (GHB); w znoszeniu omamów i porażień przysennych oraz w celu uzyskania poprawy snu nocnego – GHB. Istotną rolę odgrywa przestrzeganie przez pacjenta higieny snu i unikanie silnych emocji. W fazie badań znajdują się leki, których mechanizm działania oparty jest na etiopatologii narkolepsji – terapia immunomodulująca i hipokretynowa terapia zastępcza.

Słowa kluczowe:

narkolepsja • katapleksja • zaburzenia snu REM • nadmierna senność w ciągu dnia • hipokretyny • oreksyny • HLA-DQB1*0602 • leczenie narkolepsji

Summary

Narcolepsy is a chronic hypersomnia characterized by excessive daytime sleepiness (EDS) and manifestations of disrupted rapid eye movement sleep stage (cataplexy, sleep paralysis, and hypnagogic/hypnopompic hallucinations). Mechanisms underlying narcolepsy are not fully understood. Experimental data indicate that the disease is caused by a loss of hypocretin neurons in the

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (no 503/3-011-01/503-01).

hypothalamus, likely due to an autoimmune process triggered by environmental factors in susceptible individuals. Most patients with narcolepsy and cataplexy have very low hypocretin-1 levels in the cerebrospinal fluid. An appropriate clinical history, polysomnogram, and multiple sleep latency test are necessary for diagnosis of the disease. Additionally, two biological markers, i.e., cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels and expression of the *DQB1*0602* gene, are used. The treatment of narcolepsy is aimed at the different symptoms that the patient manifests. Excessive daytime sleepiness is treated with psychostimulants (amphetamine-like, modafinil and armodafinil). Cataplexy is treated with sodium oxybate (GHB), tricyclic antidepressants, or selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. Sleep paralysis, hallucinations, and fragmented sleep may be treated with sodium oxybate. Patients with narcolepsy should follow proper sleep hygiene and avoid strong emotions.

Key words: narcolepsy • cataplexy • REM sleep disturbances • excessive daytime sleepiness • hypocretins • orexins • HLA-DQB1*0602 • treatment of narcolepsy

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1015529>

Word count: 6316

Tables: 2

Figures: 2

References: 184

Adres autorki: prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1, e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

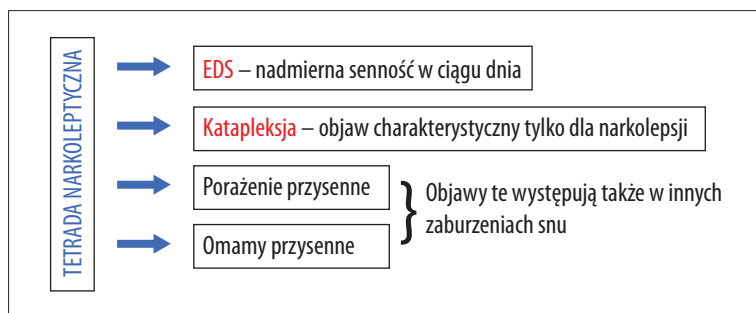
Wykaz skrótów: **5-HT** – 5-hydroksytryptamina, serotonina; **ARAS** – wstępujący układ siatkowaty wzbudzający (ascending reticular activating system); **ATP** – adenozyno-5'-trifosforan; **CRH** – kortykoliberyna; **DA** – dopamina; **DAT** – transporter dopaminy; **DR-MR** – jądra szwu (dorsal and medial raphe nuclei); **EDS** – nadmierna senność w ciągu dnia (excessive daytime sleepiness); **EEG** – elektroencefalografia; **GABA** – kwas γ -aminomasłowy; **GHB** – kwas γ -hydroksymasłowy; **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1); **H1N1** – podtyp wirusa grypy typu A; **Hcrtr-1 (OX₁R)** – receptor hipokretynowy typu 1; **Hcrtr-2 (OX₂R)** – receptor hipokretynowy typu 2; **HLA** – ludzki antygen leukocytny (human leukocyte antigen); **IGFBP** – wiążący białko insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor binding protein); **IGL** – listek ciała kolankowatego bocznego (intergeniculate leaflet); **LC** – miejsce sinawe (locus coeruleus); **LDT** – jądro grzbietowo-boczne nakrywki (laterodorsal tegmental nucleus); **MCH** – hormon zagęszczający melaninę (melanin concentrating hormone); **MHL** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MS** – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); **MSLT** – wielokrotny test latencji snu (multiple sleep latency time); **NA** – noradrenalina; **NAT** – transporter noradrenaliny; **NMDA** – kwas N-metylo-D-asparginowy; **NREM** – faza snu, w której nie występują szybkie ruchy gałek ocznych; sen wolnofalowy (non rapid eye movement); **PPT** – jądro konarowo-mostowe nakrywki (pedunculopontine tegmental nucleus); **REM** – faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych (rapid eye movement); **REM-off cells** – komórki wyłączające sen REM; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **SOREM** – występowanie fazy REM na początku snu (sleep onset REM); **TCR** – receptor limfocytów T (T-cell receptor); **TMN** – jądra guzowo-suteczkwate (tuberomammillary nuclei); **TRH** – hormon uwalniający tyreotropinę (thyrotropin-releasing hormone); **VLPO** – brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe (ventrolateral preoptic nucleus).

WSTĘP

W 1880 r. francuski lekarz Gélinau opisując przypadek pacjenta, który uskarżał się na nadmierną senność i napady snu w ciągu dnia oraz krótkotrwałe osłabienia napięcia mięśni szkieletowych pod wpływem emocji, wprowadził termin „narcolepsie”, od greckich słów: *narkē* (odrętwienie, stupor) i *lepsis* (napad). Mimo że pierwsze dane kliniczne dotyczące

narkolepsji zostały opublikowane ponad 130 lat temu, dopiero badania ostatnich kilkunastu lat pozwalają na częściowe zrozumienie neuroanatomicznych podstaw tej choroby.

Szacuje się, że w krajach europejskich na narkolepsję choruje 0,02–0,05% populacji ogólnej. Ze względu na trudności diagnostyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci, powyższe wskaźniki epidemiologiczne prawdopodobnie są



Ryc. 1. Podstawowe objawy narkolepsji, tzw. tetradą narkoleptyczną

zaniżone [2,72,118]. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą, która wpływając na większość aspektów życia pacjenta, w tym naukę, aktywność zawodową, uprawianie sportu, życie rodzinne i towarzyskie, prowadzi do wielopłaszczyznowej niepełnosprawności, utraty pracy, a często do wcześniejszego przejścia na emeryturę [25,26,48,52,119,128,129,166,167,174]. Niewiele wiemy na temat kosztów zdrowotnych narkolepsji. W niedawno opublikowanych danych koszty bezpośrednie (opieka medyczna, leki) i pośrednie (utrata efektywności lub zdolności do pracy) narkolepsji w Danii oszacowano na 11653 euro/rocznie/pacjenta, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosiły one 1350 euro [80].

Większość pacjentów cierpi na sporadyczną postać narkolepsji [16,121]. Rodzinna narkolepsja jest rzadka, a ryzyko wystąpienia narkolepsji z katapleksją u krewnego I stopnia wynosi 1–2%; jest ono 10–40 razy wyższe niż w populacji ogólnej [17,108,119]. Można jednak przypuszczać, że są to wyniki zaniżone, albowiem w najnowszych badaniach przeprowadzonych w Hongkongu wśród członków rodzin (rodzice, rodzeństwo, dzieci) 33 pacjentów z narkolepsją, u 12,3% zdiagnozowano narkolepsję a u 39,5% objawy, które występują w narkolepsji (skrócenie latencji snu i pojawienie się fazy REM po zaśnięciu) [177]. U bliźniąt jednojajowych tylko w 25–31% przypadków narkolepsja wystąpiła u obojga rodzeństwa. W oparciu o zgromadzone dotychczas dane uważa się, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w sporadycznej narkolepsji, ale nie są wystarczające do wywołania choroby [121]. Na narkolepsję chorują także zwierzęta. Dziedzicznie przenoszona narkolepsję z katapleksją stwierdzono u niektórych ras psów, głównie u labradorów i dobermanów [170].

OBRAZ KLINICZNY NARKOLEPSJI

Narkolepsja jest przewlekłą hipersomnią pochodzenia ośrodkowego, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną: nadmierną sennością w ciągu dnia (excessive daytime sleepiness – EDS), katapleksją, porażeniem przysennym i omanami przysennymi. Objawy narkolepsji można podzielić na dwie kategorie:

- Niemożność konsolidacji czuwania i snu – nadmierna senność w ciągu dnia, epizody snu w ciągu dnia, fragmentacja snu nocnego.
- Zaburzenia snu REM – wystąpienie fazy REM na początku snu (sleep onset REM – SOREM), katapleksja, omamy przysenne, porażenie przysenne [118,119,183].

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym należy podkreślić, że katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Pozostałe dwa objawy z tetradą narkoleptyczną mogą

się pojawiać także w innych zaburzeniach snu. Porażenie przysenne, jako odrębna jednostka chorobowa, występuje u 5–40% populacji ogólnej. Pojedyncze epizody porażenia przysennego występują przede wszystkim u dzieci i młodzieży oraz w wyniku deprywacji snu. Wszystkie objawy tetrady narkoleptycznej występują u około 15% pacjentów. W okresie początkowym choroba rozwija się powoli i zwykle od pierwszych objawów do wystąpienia pełnego obrazu klinicznego narkolepsji upływa długi okres. W przebiegu narkolepsji jako pierwsza najczęściej pojawia się nadmierna senność w ciągu dnia, następnie katapleksja, a później porażenia przysenne i omamy przysenne.

Nadmierna senność i epizody snu w ciągu dnia to najbardziej dokuczliwe objawy narkolepsji. Pacjenci opisują je jako stałe, przytłaczające odczucie senności w ciągu dnia oraz nieodpartą konieczność drzemki (sen przymusowy), która pojawia się nie tylko w sprzyjających warunkach (np. podczas wykonywania monotonnych czynności, jazdy samochodem czy oglądania telewizji), ale także - paradoksalnie - może zaskoczyć chorego w okresach wzmożonej aktywności, np. w czasie jazdy rowerem, konwersacji, czy spożywania posiłku. Epizody snu mogą poprzedzić objawy prodromalne: senność, pieczenie oczu, mroczki przed oczyma, podwójne widzenie. Epizody snu trwają zazwyczaj od kilku minut do pół godziny, a po przebudzeniu wrażenie wypoczynku i regeneracji organizmu szybko zanika. Często towarzyszą im trwające do 30 s mikroepizody snu, podczas których pacjenci nie odbierają bodźców ze środowiska i nieświadomie, automatycznie kontynuują wykonywaną czynność, np. pisanie lub mówienie. W badaniach polisomnograficznych pojawiają się zmiany charakterystyczne dla snu [119,121,125,135]. Nadmierna senność w ciągu dnia pociąga za sobą zmniejszenie koncentracji, osłabienie pamięci (przede wszystkim krótkotrwałej), co prowadzi do pogorszenia wyników uzyskiwanych w nauce i pracy, zachowania automatyczne, np. nieświadome prowadzenie samochodu; pacjenci skarżą się także na zaburzenia widzenia - zamazane lub podwójne widzenie [45,70].

Katapleksja jest to nagły, zwykle symetryczny, spadek napięcia mięśni szkieletowych, któremu nie towarzyszy utrata przytomności. Napady katapleksji wywoływane są przez silne emocje, głównie pozytywne (śmiesz), rzadziej negatywne (złość, frustracja). Sądzi się, że katapleksja może wynikać z nadmiernej aktywacji zstępujących szlaków hamujących napięcie mięśni; szlaki te są aktywne podczas snu REM oraz w czasie silnych emocji [159]. Fenotyp katapleksji jest bardzo złożony. Badania neurologiczne przeprowadzone w czasie napadu katapleksji wykazywały osłabienie odruchów kolanowych i czasami objaw Babińskiego. Napady pojawiają się podczas śmiania się,

któremu towarzyszy podniecenie, wypowiedanie ostrego dowcipnego komentarza, opowiadania lub słuchania dowcipu, zezłosczenia się, kiedy pacjent jest łaskotany lub łaskocze inną osobą, niespodziewanego spotkania dobrze znanej osoby. Katapleksja może wystąpić, kiedy pacjent jest zestresowany, czuje się zawstydzony, znajduje się w centrum uwagi, podczas jedzenia, a także w czasie orgazmu. Napad katapleksji trwa zwykle kilka-kilkanaście s, rzadko kilka minut. Zmniejszenie napięcia może obejmować wszystkie grupy mięśni poprzecznie prążkowanych (z wyjątkiem mięśni oddechowych i gałkoruchowych) lub tylko niektóre partie mięśni; częściej twarzy, żuchwy i szyi niż rąk i nóg. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane. Najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, żuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymany przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów. Oprócz najczęściej występujących siniaków i otarć skóry na kończynach, może dojść do powierzchownych ran głowy, wybitcia zębów, a nawet do wstrząśnienia mózgu. Opisywano także bardzo niebezpieczne sytuacje, w których napad katapleksji nastąpił w czasie pracy na dachu, podczas stania na drabinie, w trakcie pływania. Słabo nasilone napady katapleksji często odczuwane są przez pacjenta jako ogólne osłabienie mięśniowe i mogą pozostać niezauważalne dla otoczenia [119,126]. Chorzy mogą także doświadczać tzw. stanu kataplektycznego (*status cataplecticus*). W tej rzadko występującej postaci katapleksji subdromalne objawy utrzymują się przez kilka godzin dziennie zmuszając pacjenta do pozostania w łóżku. Stan kataplektyczny głównie pojawia się po odstawieniu leków przeciwkataplektycznych [119]. Ponad połowa pacjentów odczuwa objawy zwiastujące napad katapleksji, które opisują jako „dziwne czucie w głowie” i podejmuje działania mające na celu zapobieżenie napadu lub ograniczeniu jego skutków [126].

U ponad 90% osób cierpiących na narkolepsję z katapleksją stwierdza się niskie lub nawet niewykrywalne stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym [4,110]. Obniżone stężenia hipokretyny 1 rzadko występują w narkolepsji bez katapleksji oraz w innych hipersomniach (np. w idiopatycznej hipersomnii). Powyższe obserwacje stanowiły podstawę do wydzielenia narkolepsji z katapleksją jako odrębnego zaburzenia snu w Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu [4].

Porażenia przysenne (przysenne porażenia mięśni) występują u 20–50% chorych na narkolepsję; często towarzyszą im omamy hipnagogiczne. Porażenie przysenne odczuwane jest jako niemożność wykonania ruchów (poruszenia się, zmiany pozycji ciała, poruszania kończynami, otwarcia oczu, a nawet podniesienia palca) podczas zasypiania lub po obudzeniu się w nocy albo rano. Zachowana jest pamięć napadu oraz pełna świadomość, chociaż mogą się pojawić omamy. Powyższym objawom często towarzyszy silny lęk, zwłaszcza na początku napadu. Porażenie przysenne może się utrzymywać przez kilka minut, ustępuje samoistnie lub pod wpływem bodźca zewnętrznego, np. przez dotknięcie pacjenta lub zawołanie go po imieniu. Przypuszcza się, że zaburzenie to jest wynikiem spadku napięcia mięśni szkieletowych i współwystępowania stanu czuwania z fazą snu REM [45,104,135,172]. Porażenie przysenne może także występować samoistnie. W przeciwieństwie do przysennego

porażenia narkoleptycznego, które dotyczy głównie okresu zasypiania lub budzenia, porażenie samoistne występuje przede wszystkim w środku nocy [150].

Omamy (halucynacje) przysenne występują u ponad połowy pacjentów z narkolepsją i katapleksją i prawie u 30% pacjentów z narkolepsją bez katapleksji, co sugeruje istotną rolę deficytu hipokretyny 1 w tym zaburzeniu. Pojawiają się podczas zasypiania (około 55% przypadków) – tzw. omamy hipnagogiczne, budzenia się (<5%) – omamy hipnopompiczne oraz zasypiania/budzenia się (około 40% przypadków) [93,135]. Są to krótkotrwałe nieprzyjemne omamy, głównie wzrokowe i słuchowe, znacznie rzadziej dotykowe, którym towarzyszy lęk i poczucie zagrożenia. Chorzy odnoszą się do nich krytycznie i zdają sobie sprawę z ich nierzeczywistego charakteru. Zaburzenia te mają zatem charakter parahalucynacji. Omamy przysenne najczęściej występują w fazie snu REM. Współwystępowanie omamów hipnagogicznych z porażeniem przysennym pogłębia odczucie niebezpieczeństwa i bezradności pacjenta. Poniżej wymieniono przykłady omamów doświadczanych przez pacjentów z narkolepsją opisane przez Leu-Semenescu i wsp. [93]:

- Wzrokowe – przezroczyste ciała, osoba stojąca w drzwiach, abstrakcyjne twarze (jak z obrazów Picassa), poruszające się głowy, wampiry, zwłoki leżące w łóżku, odcięte głowy, pająki, węże, niedźwiedzie, abstrakcyjne zwierzęta (dinozaury, niebieskie koty, metaliczny słoń).
- Słuchowe – odgłos otwieranych drzwi, odgłosy kroków i ludzkich głosów, dźwięk pozytywki, śpiew ptaków, wystrzał z broni palnej, dźwięk dzwonów; pacjent słyszy swoje imię wypowiedane przez kogoś (częste).
- Dotykowe – powiew powietrza, delikatne dotknięcie ręką ramienia, krople wody na skórze, palące ciało, ukąszenie przez pająka lub węża, duszenie przez wrogów, akty przemocy seksualnej.
- Kinetyczne – opuszczenie ciała, wessanie przez łóżko, fruwanie w powietrzu jak orzeł, wrażenie trzęsienia ziemi, lewitacja.

Co piętnasty pacjent z narkolepsją skarżył się na marzenia sennie o przerażającej treści, np. zabicie współmałżonka, uczestnictwo w tragicznym wypadku samochodowym, bycie torturowanym, ucieczka z miejsca walki na zakrwawionych kikutach rąk i nóg, przejechanie przez samochód lub pojazd wojskowy [93].

U pacjentów cierpiących na narkolepsję występują zaburzenia snu nocnego z licznymi wybudzeniami. Pacjent na ogół łatwo zasypia, by po krótkim czasie obudzić się i nie móc ponownie zasnąć przez np. godzinę. Ze względu na współwystępowanie napadów snu w ciągu dnia i częstych wybudzeń w nocy łączna długość snu w ciągu doby nie odbiega od normy dla danego wieku [119].

Narkolepsji towarzyszą inne zaburzenia snu (okresowe ruchy kończyn we śnie, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia zachowania związane z fazą REM, obturacyjny bezdech senny, nocne zaburzenia jedzenia), a także przytłaczające uczucie zmęczenia, dystymia, depresja, zaburzenia lękowe (głównie pod postacią napadów lęku i fobii społecznej) i zaburzenia węchowe (głównie słabsze rozpoznawanie zapachów) [1,11,41,49,57,132,135,142,143,146]. Pacjenci z narkolepsją są często otyli, cierpią na cukrzycę insulinooporną, mają niskie ciśnienie tętnicze krwi

[11,119,144,148]. Przyrost masy ciała pojawia się na początku choroby (co czwarty pacjent pediatryczny jest otyły) i najprawdopodobniej jest wynikiem zmniejszenia podstawowego metabolizmu organizmu. Może być dodatkowo pogłębiony przez współwystępowanie nocnych zaburzeń jedzenia [28,58,119,135,148].

Oprócz narkolepsji samoistnej (idiopatycznej), która w większości przypadków przebiega z katapleksją i jest związana z niedoborem hipokretyn, występuje narkolepsja wtórna (symptomatyczna), z katapleksją lub bez (mówimy wówczas o EDS bez katapleksji). U podłoża narkolepsji wtórnej najczęściej leżą zaburzenia wrodzone, nowotwory (zwykle zlokalizowane w podwzgórzu) i urazy głowy; rzadziej stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis* – MS), zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zmiany naczyniowe w mózgu [36,83,115,119,141,149,173]. Wtórna narkolepsja z katapleksją występuje częściej u pacjentów pediatrycznych (20–30%) niż u dorosłych, a u jej podłoża leżą przede wszystkim nowotwory (najczęściej guz przysadki) oraz zespoły wrodzone (głównie choroba Niemann-Picka typu C i zespół Pradera-Williego) [100,119].

UDZIAŁ ZABURZEŃ UKŁADU HIPOKRETYNOWEGO W MÓZGU W PATOGENEZIE NARKOLEPSJI

Zgromadzone dotychczas dane wskazują, że u podłoża narkolepsji, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, leżą zaburzenia w układzie hipokretynowym w mózgu. Odkrycie hipokretyn, a następnie poznanie ich roli w kontroli ośrodkowej transmisji monoaminergicznej, cholinergicznej, GABAergicznej i glutaminergicznej stanowiło istotny przełom w zrozumieniu mechanizmów regulacji snu i czuwania oraz stworzyło naukowe podstawy do wyjaśnienia neuropatologii narkolepsji [14,121,158].

Hipokretyny i receptory hipokretynowe w ośrodkowym układzie nerwowym

Hipokretyny (hipokretyna 1 i 2), nazywane również oreksynami (oreksyna A i B) odkryto w 1998 r. [46,156]. Peptydy te są zbudowane z 33 (hipokretyna 1) i 28 (hipokretyna 2) reszt aminokwasowych i powstają ze wspólnego 130–131-aminokwasowego białka prekursorowego, preprohipokretyny. Ze względu na swoją budowę hipokretyna 1 jest bardziej stabilna od hipokretyny 2 i można ją wykrywać w płynie mózgowo-rdzeniowym [110]. Hipokretyny wywierają działania biologiczne poprzez dwa typy receptorów błonowych: typu 1, Hcrtr-1 (OX₁R) i typu 2, Hcrtr-2 (OX₂R). U ludzi geny kodujące receptory hipokretynowe są umiejscowione na chromosomie 1 (Hcrtr-1) i 6 (Hcrtr-2), a białka receptorowe zbudowane są odpowiednio z 425 (Hcrtr-1) i 444 (Hcrtr-2) reszt aminokwasowych tworzących siedem domen transbłonowych, co pozwala przyporządkować je do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkami G – grupa β receptorów rodopsynowych. Stopień homologii ludzkich i szczurzych receptorów Hcrtr-1 i Hcrtr-2 wynosi odpowiednio 94 i 95%. Obie hipokretyny wykazują zbliżone powinowactwo do receptora Hcrtr-2, natomiast receptor Hcrtr-1 jest pobudzany przez hipokretynę 1 w stężeniach nanomolowych, a hipokretynę 2 w stężeniach o 2–3 rzędy wielkości wyższych [5,15,46].

Ciała neuronów wytwarzających hipokretyny znajdują się głównie w obszarze podwzgórza: części bocznej (*lateral*

Tabela 1. Związki wpływające na aktywność neuronów hipokretynowych

Pobudzenie	Hamowanie
Acetylocholina	adenozyna
ATP	dopamina
Cholecystokinina	enkefalina
CRF	GABA
Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1)	glukoza
Glutaminian	leptyna
Grelina	noradrenalina
Oksytocyna	serotonina
Wazopresyna	
Tyreoliberyna (TRF)	

hypothalamus), tylnej (*posterior hypothalamus*), grzbietowo-przyśrodkowej (*dorsomedial hypothalamus*) i okołosklepieniowej (*perifornical hypothalamus*). Liczbę neuronów hipokretynowych w podwzgórzu człowieka szacuje się na 50 000–80 000, a w podwzgórzu szczura na około 1200. Obecność nielicznych skupisk neuronów hipokretynowych stwierdzono w jądrach podwzgórza (*subthalamic nuclei*), w strefie niepewnej (*zona incerta*), wyniosłości pośredkowej (*median eminence*) i jądrze łukowatym (*arcuate nucleus*) [31,39,138,156].

Badania immunohistochemiczne wykazały, że w neuronach hipokretynowych występują także dynorfina, galanina, glutaminian, sekrecyjne białko Narp (neuron activity-regulated pentraxin) i wiążący białko insulinopodobny czynnik wzrostu typu 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP) [22,33,71,151,155]. W tylnym podwzgórzu oprócz neuronów hipokretynowych znajdują się neurony wytwarzające hormon zagęszczający melaninę (melanin concentrating hormone – MCH) [13,24]. Tabela 1 przedstawia wykaz związków, które pobudzają lub hamują aktywność neuronów hipokretynowych [180].

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że ekspresja preprohipokretyny i stężenie hipokretyny 1 oraz aktywność neuronów hipokretynowych rytmicznie zmieniają się w ciągu doby: są najwyższe podczas czuwania (w okresach wzmożonej aktywności ruchowej), ulegają obniżeniu wraz ze spadkiem aktywności zwierzęcia i zanikają podczas snu, zarówno NREM jak i REM [53,165,181].

Aksony neuronów hipokretynowych tworzą gęstą sieć unerwiająca nie tylko podwzgórze, ale również liczne struktury mózgowia (m.in. wzgórze, przegrodę, korę mózgową, opuszki węchowe, jądra migdałowe, pole brzuszne narkrywki, gałkę bładą oraz jądra serotonergiczne, noradrenergiczne i cholinergiczne pnia mózgu) i siatkówkę, a uwolnione z nich hipokretyny przeważnie pobudzają komórki postsynaptyczne [12,50,78,96,99,117,133,138,179,180]. Istotne jest unerwienie przez neurony hipokretynowe struktur zaangażowanych w kontrolę czuwania i snu oraz rytmikę okołodobową:

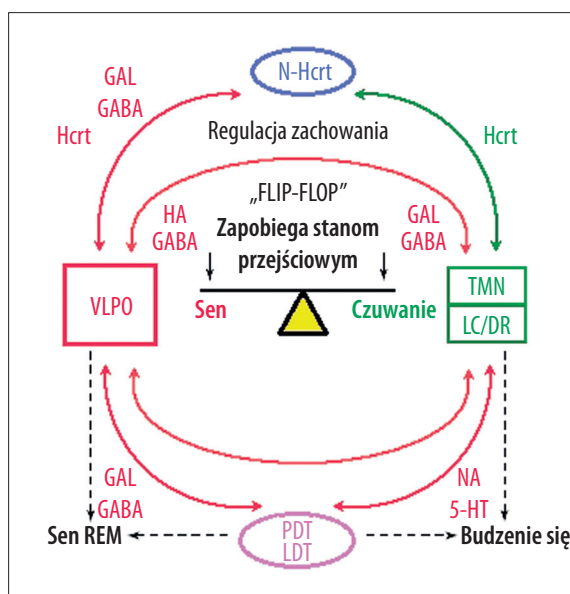
- Noradrenergicznego miejsca sinawego (*locus coeruleus* – LC).
- Serotonergicznych jąder szwu (*dorsal and medial raphe nuclei* – DR-MR).
- Histaminergicznych jąder guzowo-suteczkatych (*tuberomammillary nuclei* – TMN).
- Cholinergicznych jąder nakrywki – konarowo-mostowego i grzbietowo-bocznego (*pedunculopontine tegmental nucleus* – PPT, *laterodorsal tegmental nucleus* – LDT).
- Brzuszo-bocznego jądra przedwzrokowego (*ventrolateral preoptic nucleus* – VLPO).
- Siatkówki.
- Listka ciała kolankowatego bocznego (*intergeniculate leaflet* – IGL).

Rozmieszczenie receptorów pokrywa się z mapą unerwienia hipokretynowego. Dużą gęstość receptorów Hcrt-1 stwierdzono w podwzgórzu oraz w grzbietowym jądrze szwu, przykomorowym jądrze wzgórza, nawlecze szarej, obszarze CA1 i CA2 hipokampa, korze zakrętu obręczy, miejscu sinawym, przegrodzie i przysadce mózgowej. Natomiast receptory Hcrt-2 poza podwzgórzem występują głównie w guzku węchowym i warstwie VI kory mózgowej, a także w jądrze półleżącym przegrody, jądrach wzgórza przykomorowym i środkowo-przyśrodkowym, jądrach niskowzgórza, przegrodzie, przednim jądrze przedpokrywowym, obszarze CA3 hipokampa, grzbietowym jądrze szwu, mózdzku i przysadce mózgowej [101].

Neuroanatomiczne podstawy regulacji czuwania i snu

Miejsce sinawe, jądra szwu, jądra konarowo-mostowe i grzbietowo-boczne nakrywki oraz jądra guzowo-suteczkatowe podwzgórza należą do wstępującego siatkowatego układu wzбудzającego mózgowia (*ascending reticular activating system* – ARAS), którego stymulacja prowadzi do wzbudzenia organizmu. Neurony miejsca sinawego, jąder guzowo-suteczkatych i jąder szwu wykazują szybkie wyładowania elektryczne w stanie czuwania; ich aktywność jest wolniejsza podczas fazy NREM. W czasie fazy REM są one nieaktywne, dlatego nazwano je komórkami wyłączającymi REM (*REM-off cells*) [131,157]. Aktywność jąder konarowo-mostowego i grzbietowo-bocznego nakrywki jest duża w stanie wzbudzenia, w fazie NREM snu aktywna jest tylko niewielka liczba neuronów, natomiast podczas fazy REM aktywność neuronów jąder PPT-LDT przypomina stan czuwania [51,102,162,167]. Do jąder układu wzbudzającego docierają i tworzą z nimi liczne połączenia synaptyczne aksony neuronów brzuszno-bocznego jądra przedwzrokowego (*ventrolateral preoptic nucleus* – VLPO), które wykazują aktywność elektryczną głównie w czasie snu; jest ona wówczas dwukrotnie większa niż podczas czuwania [32,61,164]. Neurony VLPO zawierają dwa neuroprzebieźniki o działaniu hamującym, kwas γ -aminomasłowy (GABA) i galaninę odpowiedzialne za hamowanie aktywności tych struktur mózgu, które są zaangażowane w wytwarzanie i utrzymywanie stanu czuwania [61,63,114].

Sądzi się, że w regulacji rytmu sen-czuwanie główną rolę odgrywa układ ujemnego sprzężenia zwrotnego między działającymi pobudzającymi układami cholinergicznym (PPT-LDT) i monoaminergicznym (LC/DR-MR/TMN) a działającym hamującym VLPO przedstawiony schematycznie



Ryc. 2. Układy sprzężenia zwrotnego między strukturami mózgu biorącymi udział w regulacji rytmu sen-czuwanie. Zielone linie – przekazywanie pobudzające, czerwone – hamujące. Hcrt – przekazywanie hipokretynowe, GABA – przekazywanie GABA-ergiczne, NA – przekazywanie noradrenergiczne, 5-HT – przekazywanie serotonergiczne, GAL – przekazywanie galanergiczne, HA – przekazywanie histaminergiczne, N-Hcrt – neurony hipokretynowe w podwzgórzu, PPT – jądro konarowo-mostowe nakrywki, LDT – jądro grzbietowo-boczne nakrywki, VLPO – brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe, TMN – jądra guzowo-suteczkatowe, LC – miejsce sinawe, DR – jądra szwu. Szczegółowy opis w tekście (wg [157], zmodyfikowano)

na ryc. 2. Aktywne podczas snu neurony VLPO hamują neurony monoaminergiczne, zmniejszając ich pobudzające działanie na korę mózgową. Dodatkowo uwalniają się spod ich hamującego wpływu nasilając swoją własną aktywność. Z kolei w stanie czuwania neurony monoaminergiczne hamują aktywność VLPO, uwalniając się jednocześnie spod ich hamującego wpływu. W warunkach fizjologicznych opisana pętla funkcjonuje tylko w jednym z dwóch stanów – aktywny jest tylko układ pobudzający (czuwanie) albo tylko układ hamujący (sen), natomiast nie występują stany pośrednie. W technice tego rodzaju układ określa się jako obwód typu „flip-flop”. Wykluczenie stanów pośrednich między snem a czuwaniem zapobiega niebezpiecznej dla zwierzęcia sytuacji, w której znalazłoby się ono poza kryjówką będąc nie w pełni rozbudzone [157]. Do prawidłowego funkcjonowania układu typu „flip-flop” niezwykle istotna jest równowaga między jego elementami. Sądzi się, że u ssaków hipokretyna pełni rolę czynnika podtrzymującego stan czuwania i zapobiegającego niekontrolowanym przejściom stanu czuwania w sen. Wzrost stężenia hipokretyn pozwala objąć przewagę czuwaniu, natomiast spadek – przewagę snu [14].

Zwierzęce modele narkolepsji a zaburzenia ośrodkowej transmisji hipokretynowej

Jak wspomniano wcześniej, narkolepsja z katapleksją występuje także u niektórych ras psów, przede wszystkim u labradorów i dobermanów, a rzadziej u owczarków colie, beagli, foksterierów, jamników i pudli [9,79]. U psów,

podobnie jak u ludzi, napady katapleksji (opadnięcie głowy, ugięcie kończyn przednich i tylnych, upadek i krótkotrwałe zniecieruchomienie, drżenia mięśniowe, powtarzające się mimowolne ruchy łap) wywoływane są przez emocje pozytywne (widok bądź zapach ulubionego jedzenia, zabawa). W początkowej fazie napadu pies jest przytomny. Jeżeli napad trwa dłużej niż 1–2 min zwierzę może zasnąć, przy czym najczęściej ze stanu czuwania bezpośrednio przechodzi w fazę REM. U psów z narkolepsją występujące kolejno po sobie okresy czuwania i snu są znacznie krótsze niż u zwierząt zdrowych, znacznemu skróceniu ulega ponadto latencja snu i czas od zaśnięcia do wystąpienia fazy REM [119,121,170]. Narkolepsja u psów jest autosomalną, recesywną chorobą dziedziczną, u podłoża której leży mutacja w rejonie genu pierwotnie nazwanego *canarc-1* (od canine narcolepsy), a później zidentyfikowanego jako gen kodujący syntezę receptora Hcrtr-2. W wyniku mutacji powstaje receptor pozbawiony końcowego fragmentu wewnątrzkomórkowego, który nie jest aktywny biologicznie [79,95].

Kolejnych dowodów na związek między zaburzeniami w ośrodkowym układzie hipokretynowym a narkolepsją z katapleksją dostarczyły wyniki badań przeprowadzonych na genetycznie zmodyfikowanych myszach. Myszy pozbawione genu kodującego syntezę preprohipokretyny charakteryzowały się bardzo dużą sennością i zaburzeniami zachowania przypominającymi napady katapleksji [30]. Analizowano także zmiany zachowania myszy pozbawionych genu kodującego receptor Hcrtr-1 lub Hcrtr-2 [176]. U obydwu grup zwierząt obserwowano nadmierną senność i epizody snu w okresie wzmożonej aktywności ruchowej, fragmentację snu, występowanie fazy REM w krótkim czasie po zaśnięciu oraz objawy przypominające katapleksję u człowieka. Wymienione zaburzenia były bardziej nasilone u myszy pozbawionych receptorów Hcrtr-2. Nasilenie objawów narkolepsji z katapleksją u myszy z knockoutem genu preprohipokretyny było porównywalne z zaburzeniami obserwowanymi u myszy z knockoutem genów receptorów hipokretynowych [82]. Objawy narkolepsji z katapleksją występowały także u myszy transgenicznnych, u których w wyniku manipulacji genetycznych (wprowadzenie do neuronów hipokretynowych ataksyny 3) doszło do postępującego pourodzeniowego zaniku neuronów hipokretynowych [69].

Zanik neuronów hipokretynowych w mózgu jako przyczyna narkolepsji u człowieka

Przedstawione wyżej wyniki badań na zwierzętach stanowiły podstawę do postawienia hipotezy o roli zaburzeń w ośrodkowej transmisji hipokretynowej w patogenezie narkolepsji. Jednak u ludzi, w przeciwieństwie do zwierząt, przypadki dziedzicznej narkolepsji są rzadkie i jak dotąd nie ma danych wskazujących na związek między narkolepsją a mutacjami genów kodujących syntezę preprohipokretyny bądź receptorów hipokretynowych. Przełom w badaniach nad przyczyną narkolepsji u ludzi nastąpił w 2000 r., kiedy to grupa kierowana przez Emanuela Mignota wykazała, że stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym pobranym od pacjentów cierpiących na narkolepsję są niskie i nie przekraczają 1/3 wartości uzyskanych dla osób zdrowych [122], a następnie w badaniach *post mortem* stwierdziła brak hipokretyn w mózgu osób, które

chorowały na narkolepsję [137]. Patologicznie niskie stężenia hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się u około 90% pacjentów z narkolepsją i katapleksją oraz u mniej niż 25% pacjentów z narkolepsją bez katapleksji [83,119,183]. Wyniki ostatnich badań wskazują na związek między nadmierną sennością w ciągu dnia i skłonnością do pojawiania się fazy REM w ciągu dnia a niewielkimi stężeniami hipokretyny 1 [116]. W kolejnych pracach wykazano, że deficyt hipokretyn nie wynika z zaburzeń w wytwarzaniu tych neuropeptydów, a jest następstwem zaniku neuronów hipokretynowych w podwzgórzu. Spadkowi stężenia hipokretyn towarzyszył bowiem brak innych markerów tych neuronów (dynorfiny, pentaksyny, IGFBP) oraz postępująca glejoza. Natomiast neurony wytwarzające MCH, które w podwzgórzu towarzyszą neuronom hipokretynowym, pozostały nienaruszone [38,137,168]. Przypuszcza się, że degeneracja neuronów hipokretynowych postępuje powoli, początkowo nie dając żadnych objawów klinicznych. Dopiero, gdy liczba neuronów spadnie poniżej krytycznej wartości, pojawia się nadmierna senność w ciągu dnia, a następnie stopniowo inne objawy narkolepsji [10,116,153].

NARKOLEPSJA – CHOROBA AUTOIMMUNOLOGICZNA?

Przyczyny zaniku neuronów hipokretynowych, które prowadzą do powstania narkolepsji idiopatycznej, a zwłaszcza narkolepsji z katapleksją, nadal pozostają w sferze hipotez. Jedną z nich zakłada, że narkolepsja może być chorobą autoimmunologiczną, a w jej rozwoju istotną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne (głównie różnice genotypów na poziomie genów kodujących białka zgodności tkankowej odpowiedzialne za prezentację antygenów leukocytom; human leukocyte antigen – HLA), hormony i czynniki środowiska zewnętrznego. Powszechna hipoteza opiera się na następujących obserwacjach:

- Pierwsze objawy choroby najczęściej pojawiają się w młodym wieku [44].
- Niektórym przypadkom narkolepsji towarzyszyło zaburzone, przedwczesne dojrzewanie płciowe [145].
- U ponad 90% pacjentów z narkolepsją i katapleksją występuje gen kodujący białko DQB1*0602 z klasy II DQ HLA, podczas gdy obecność tego genu stwierdzono u 12–38% populacji ogólnej [81,103,108,109,154]. U pacjentów z narkolepsją nie wykazano dotychczas mutacji w regionie chromosomu, który koduje białka HLA klasy II oraz w regionach sąsiadujących z nim. Przypuszcza się zatem, że haplotyp DBQ*0602 jest czynnikiem ryzyka rozwoju narkolepsji. Białka HLA klasy II występują w limfocytach B, komórkach dendrytycznych i zaktywowanych limfocytach T. Odpowiadają za rozpoznawanie własnych białek organizmu, a zatem odgrywają główną rolę w odpowiedzi na infekcje i reakcje odrzucenia przeszczepu. Jednak zaburzenia ich funkcji mogą prowadzić do patologii układu immunologicznego. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane, choroba Behçeta to przykłady chorób autoimmunologicznych związanych z białkami HLA [34,37,60,75]. U osób będących homozygotycznymi nosicielami allelu DQB1*0602 ryzyko wystąpienia narkolepsji jest 2–4-krotnie wyższe niż u heterozygot [134]. Wykazano związek między liczbą alleli DQB1*0602 a nasileniem objawów klinicznych narkolepsji [175].

- Wykazano związek między polimorfizmem genu kodującego łańcuch α receptora limfocytów T (T-cell receptor – TCR) – TCRA rs1154155C a ryzykiem zachorowania na narkolepsję. Receptor TCR odgrywa główną rolę w wiązaniu białek HLA klasy I przez cytotoksyczne limfocyty T oraz klasy II (w tym białek DQ0602) przez pomocnicze limfocyty T [67].
- W surowicy pacjentów z narkolepsją-katapleksją wykryto kompleksy immunologiczne zawierające auto-przeciwciała skierowane przeciwko hipokretynie 1 [47].
- W surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów cierpiących na narkolepsję z katapleksją stwierdzono podwyższone miana autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białku Trib2; poziom przeciwciał korelował z nasileniem katapleksji i nadmiernej senności w ciągu dnia [40,85]. Wykazano także, że przeciwciała anty-Trib2 wiązały się do neuronów hipokretynowych podwzgórza myszy [40]. Trib2 został zidentyfikowany jako autoantigen w autoimmunologicznym zapaleniu jągdówki [184]. Białko Trib2 występuje nie tylko w neuronach hipokretynowych, ale także w wielu innych neuronach oraz komórkach układu immunologicznego. Wydaje się zatem mało prawdopodobne, aby przeciwciała anty-Trib2 wybiórczo niszczyły tylko neurony hipokretynowe. Pojawienie się tych przeciwciał u pacjentów z narkolepsją może być zjawiskiem wtórnym do degeneracji neuronów hipokretynowych [94].
- W surowicy pacjentów z narkolepsją stwierdzono podwyższony poziom rozpuszczalnego receptora 2 dla czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor – TNF) [73]. Podobne zmiany występują w innych stanach zapalnych, np. RZS [65]. Co więcej, wykazano, że polimorfizm genów *Tnf* i *Tnf receptor 2* jest powiązany z występowaniem narkolepsji [76,77].

Koronnym dowodem potwierdzającym słuszność autoimmunologicznej teorii narkolepsji byłoby znalezienie auto-przeciwciał skierowanych wybiórczo przeciwko neuronom hipokretynowym. Niestety, wszystkie dotychczasowe próby poszukiwania tych przeciwciał zakończyły się niepowodzeniem [19,21,86,127]. Biorąc pod uwagę czas jaki upływa od pojawiania się pierwszych objawów choroby do jej zdiagnozowania oraz coraz liczniejsze dane wskazujące na istotną rolę zakażeń górnych dróg oddechowych w patofizjologii chorób autoimmunologicznych przypuszcza się, że przynajmniej u części pacjentów, zwłaszcza u tych z genetycznych grup ryzyka, po przejściu infekcji wirusowej lub bakteryjnej doszło do okresowego wytwarzania przeciwciał, które zniszczyły nie tylko patogenne drobnoustroje, ale także neurony hipokretynowe podwzgórza [88]. Wyniki ostatnich badań wskazują na związek między narkolepsją a infekcjami górnych dróg oddechowych wywołanymi przez paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*) i wirusy grypy (H1N1) [6,68,87,89]. U 65% pacjentów z narkolepsją przebadanych w ciągu roku od wystąpienia objawów choroby, stwierdzono obecność immunologicznych markerów infekcji paciorkowcowej, β -hemolizyny (ASO) i anty-DNazy B (ACB 1), podczas gdy markery te wykryto u 26% osób kontrolnych w tym samym wieku [6]. Ponadto, badania epidemiologiczne dowodzą, że u osób, które przeszły paciorkowcowe zapalenie gardła i w dzieciństwie były biernymi palaczami ryzyko zachorowania na narkolepsję wzrasta ponad 5-krotnie [87]. Wyniki badań przeprowadzonych w Szwecji w grupie osób poniżej

19 roku życia poddanych szczepieniom przeciwko wirusowi H1N1 (Pandemrix) wskazują na prawie 4-krotny wzrost wystąpienia narkolepsji [54,89].

W literaturze przedmiotu można także spotkać argumenty, które przemawiają przeciwko autoimmunologicznemu patomechanizmowi narkolepsji.

1. U osób z narkolepsją nie wykazano dotychczas charakterystycznych objawów zaangażowania limfocytów T w reakcję autoimmunologiczną: obecności limfocytów T uwrażliwionych na autoantygeny, niskiego poziomu limfocytów T regulatorowych, obecności limfocytów T z rozregulowaną glikoproteiną CD4⁺ oraz występowania stanu zapalnego w miejscu rozwoju choroby [56].
2. Występowanie danej choroby autoimmunologicznej jest związane z częstszym występowaniem innych reakcji autoimmunologicznych u pacjenta lub osób z nim spokrewnionych. U osób chorych na narkolepsję i członków ich rodzin nie odnotowano większej zapadalności na klasyczne choroby autoimmunologiczne, takie jak stwardnienie rozsiane, RZS czy toczeń rumieniowaty [8,130,182].
3. Tylko w nielicznych przypadkach narkolepsji stwierdzono wzrost poziomu immunoglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów [59].
4. W badaniu *post mortem* chorych na narkolepsję nie zaobserwowano akumulacji limfocytów T i B w płynie mózgowo-rdzeniowym, napływu monocytów z krwi, aktywacji mikrogleju, zwiększonej ekspresji białek HLA klasy II w podwzgórzu [56].
5. U osób z narkolepsją nie stwierdzono podniesionego poziomu ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego, np. białka C-reaktywnego [6].
6. W narkolepsji obserwuje się selektywną utratę neuronów hipokretynowych bez zmniejszenia liczby sąsiednich neuronów wytwarzających MCH [22,169]. Dotąd nie udało się wykryć przeciwciał wiążącego się z antygenem występującym tylko na neuronach hipokretynowych.

Należy jednakże podkreślić, że u chorych na narkolepsję brak markerów zapalenia i oznak udziału limfocytów może być spowodowany długim odstępem czasu między początkiem choroby a wykonaniem badania. Narkolepsja jest jedną z najtrudniej rozpoznawanych chorób. Niejednokrotnie trafna diagnoza została postawiona kilka lub nawet kilkanaście lat od zniszczenia neuronów hipokretynowych. W takiej sytuacji reakcja immunologiczna, leżąca u podstawy rozwoju choroby, mogła zakończyć się na wiele lat przed poszukiwaniem jej markerów.

Hipotetyczne mechanizmy odpowiedzialne za zanik neuronów hipokretynowych w mózgu

Ponieważ neurony zawierają niewielkie ilości białek HLA klasy I i II wydaje się mało prawdopodobne aby zanik neuronów hipokretynowych w podwzgórzu wynikał z ich niszczenia przez limfocyty T, zaktywowane w wyniku reakcji antygen-przeciwciała. Sugeruje się, że śmierć neuronów może być wywołana pośrednio przez limfocyty T CD8⁺. Mechanizm takiej pośredniej neurotoksyczności został opisany przez Ritchera i wsp. [152] w oparciu o wyniki doświadczeń przeprowadzonych na myszach z użyciem Bornavirusa. Limfocyty CD8⁺ atakują astrocyty prezentujące wirusową nukleoproteinę, co prowadzi do upośledzenia usuwania potencjalnie

Tabela 2. Diagnostyka narkolepsji

Narkolepsja z katapleksją

Nadmierna senność w ciągu dnia, występująca prawie codziennie przez co najmniej 3 miesiące

W wywiadzie informacje o przebytych napadach katapleptycznych

Diagnoza powinna być potwierdzona przez:

- badanie polisomnograficzne i wielokrotny test pomiaru czasu latencji snu (multiple sleep latency time – MSLT):
średni czas latencji snu ≤ 8 min, co najmniej dwukrotne wystąpienie fazy REM na początku snu (sleep onset REM SOREM) **lub**
 - niskie stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym: ≤ 110 pg/ml lub 1/3 średniej wartości osób zdrowych
- Hipersomnii nie można wytłumaczyć inną chorobą lub działaniem leków

Narkolepsja bez katapleksji

Nadmierna senność w ciągu dnia, występująca prawie codziennie przez co najmniej 3 miesiące

Diagnoza powinna być potwierdzona przez badanie polisomnograficzne i wielokrotny test pomiaru czasu latencji snu (MSLT):

średni czas latencji snu ≤ 8 min, co najmniej dwukrotne wystąpienie fazy REM na początku snu (sleep onset REM; SOREM)

Hipersomnii nie można wytłumaczyć inną chorobą lub działaniem leków

neurotoksycznych związków lub zmniejszenia wytwarzania czynników neurotropowych przez astrocyty. Limfocyt T CD8⁺ może się połączyć za pośrednictwem białka MHC klasy I z astrocytem zawierającym białko obcego pochodzenia bądź autoantigen. W podobny sposób limfocyty T CD8⁺ mogą niszczyć oligodendrocyty prezentujące białka wirusa [105]. Neurotoksyczność limfocytów T CD4⁺ może wynikać z uwalniania przez te komórki interferonu- γ , TNF i limfotoksyny α , bądź ze stymulacji przez limfocyty wydzielania przez komórki mikrogleju wymienionych wyżej cytokin, reaktywnych form tlenu, tlenu azotu, glutaminianu i kwasu chinolinowego [139]. Kwas chinolinowy, którego ważnym źródłem są komórki mikrogleju i monocytu/makrofagi, jest agonistą receptorów glutaminergicznych typu NMDA. Związek ten jest zdolny do selektywnego niszczenia neuronów hipokretynowych [161]. Ponadto przypuszcza się, że duża podatność neuronów hipokretynowych na działanie czynników neurotoksycznych może wynikać z ektopowej ekspresji receptorów TNF lub Fas na powierzchni tych neuronów lub ze zwiększonej ich wrażliwości na sygnały proapoptotyczne [124].

Patogeny obecne w podwzgórze mogą zawierać superantygeny mostkujące receptor TCR na powierzchni limfocytów T z białkiem HLA klasy II występującym m.in. w komórkach mikrogleju. Po przyłączeniu superantygeny, aktywowany mikroglej spełnia zadanie komórki prezentującej antygen (antigen presenting cell – APC). Dochodzi wówczas do aktywacji i wiązania przez TCR wielu limfocytów T i w konsekwencji – do nasilonego uwalniania cytokin [111]. Jak wcześniej wspomniano, istnieje związek między występowaniem polimorfizmu łańcucha α receptora TCR a narkolepsją. Co więcej, u większości osób z narkolepsją wykrywa się markery przebytej infekcji paciorkowcowej. Można zatem przypuszczać, że zakażenie spowodowane paciorkowcami lub przez dany szczep wirusa grypy u osoby z mutacją receptora TCR prowadzi do reakcji z udziałem superantygeny, skutkującej zniszczeniem neuronów hipokretynowych.

DIAGNOSTYKA NARKOLEPSJI

Podstawą do rozpoznania narkolepsji jest występowanie u pacjenta nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia, codziennie przez co najmniej 3 miesiące (a według niektórych badaczy 6 miesięcy) w połączeniu z informacjami o przebytych napadach katapleptycznych. W przypadku

nadmiernej senności w ciągu dnia, ale bez katapleksji diagnozę narkolepsji można postawić wówczas, gdy u pacjenta występują dodatkowo zaburzenia snu, takie jak porażenia przysenne, omamy hipnagogiczne bądź zaburzenia ciągłości snu nocnego, a w wielokrotnym teście pomiaru czasu latencji snu (multiple sleep latency time – MSLT) stwierdzono latencję poniżej 8 min lub co najmniej dwukrotne wystąpienie fazy REM na początku snu, w ciągu 15 min po zaśnięciu (sleep onset REM – SOREM). W badaniu polisomnograficznym należy wykluczyć inne przyczyny nadmiernej senności w ciągu dnia, takie jak zespół okresowych ruchów kończyn i obturacyjny bezdech seny. Dodatkowo w rozpoznaniu narkolepsji wykorzystuje się dwa markery biologiczne: niskie stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (<110 pg/ml lub 1/3 średniej wartości u osób zdrowych) i obecność genu kodującego białko DQB1*0602 (tab. 2) [88,125].

W diagnostyce różnicowej narkolepsji należy przede wszystkim wziąć pod uwagę: hipersomnię idiopatyczną, hipersomnię nawracającą (zespół Kleinego-Levina), egzogeny niedobór snu, okresowe ruchy kończyn w czasie snu, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia rytmu sen-czuwanie, padaczkę, zespół Pradera-Willego, hipoglikemię, organiczne uszkodzenia mózgu, choroby neurodegeneracyjne, udar mózgu, choroby afektywne (depresję, schizofrenię). Ponadto nadmierna senność w ciągu dnia oraz zaburzenia snu nocnego z częstymi wybudzeniami i niemożnością utrzymania ciągłości snu często występują w chorobach układu krążenia (np. zastoinowej niewydolności serca), oddechowego (np. dychawicy oskrzelowej, przewlekłych zespołach bezdechów obturacyjnych), przewlekłej niewydolności wątroby i nerek, chorobach reumatycznych (np. RZS) [2,55,163].

Trudności w zdiagnozowaniu narkolepsji u dzieci

Wyniki badań retrospektywnych wskazują, że prawie u połowy pacjentów z narkolepsją pierwsze objawy choroby wystąpiły w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym. Do niedawna narkolepsję z katapleksją na ogół diagnozowano po upływie 10–15 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Większość zdiagnozowanych przypadków dotyczyła zatem osób dorosłych, u których rozwinęły się neurobiologiczne procesy adaptacyjne [112,123,136]. Uważa się, że postawienie diagnozy w początkowym okresie choroby

może nie tylko odegrać ważną rolę w terapii, ale także przyczynić się do wyjaśnienia procesów leżących u jej podłoża.

Narkolepsja wieku dziecięcego zaliczana jest do jednych z najśląbiej diagnozowanych chorób. U dzieci nie zawsze stwierdza się współwystępowanie katapleksji, porażenia przysennego i omamów przysennych, a nawet jeżeli występują, to ze względu na nietypową symptomatologię są trudne do zdiagnozowania [118,136,163].

Krótkotrwałe napady katapleksji są mylone z upadkami często występującymi w tej grupie wiekowej lub mioklonicznymi napadami padaczkowymi. Plazzi i wsp. [146] opisali złożone zaburzenia ruchowe u dzieci w początkowym stadium narkolepsji z katapleksją, które podzielili na negatywne (opadanie głowy, opadanie powiek, opadnięcie żuchwy z wysunięciem języka, hipotonia twarzy, uogólniona hipotonia z niestabilnym chodem) i pozytywne (unoszenie brwi, ruchy języka, lizanie lub przygryzanie warg, grymasy twarzy pod postacią asymetrycznego skurczu mięśni twarzy, asymetrycznego skurczu ust, powtarzanego wysuwania języka, kołysanie głową lub tułowiem, ruchy dyskinezyjno-dystoniczne, ruchy stereotypowe). Oprócz wymienionych zaobserwowali także szybkie, płasawicze ruchy tułowia i kończyn, podczas których dziecko poruszało się jak kukielka. Niektóre dzieci w czasie oglądania kreskówek lub filmów miały wyciągnięte szyje, opadnięte powieki i uniesione brwi. Są to pierwsze badania, w których udokumentowano występowanie w narkolepsji z katapleksją zaburzeń ruchowych o charakterze dyskinezyjno-dystonicznym, grymasów twarzy i stereotypii. Stwierdzono odwrotną zależność między nasileniem objawów negatywnych a wiekiem pacjenta, w którym pojawiły się pierwsze objawy narkolepsji oraz między nasileniem objawów zarówno negatywnych jak i pozytywnych a czasem trwania choroby. Większość z wymienionych wyżej zaburzeń ruchowych na ogół nie występuje u osób dorosłych.

Zaburzenia snu nocnego u dzieci, porażenia i omamy przysenne, ocenia się jako występujące w tym wieku parasomnie: koszmary i lęki nocne. Rodzice małych dzieci często nie przywiązują wagi do nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia, traktując je jako wyraz naturalnych potrzeb dziecka. Podobnie nie niepokoi ich długi sen nocny dziecka i trudności w wybudzeniu go rano. Nadmierna senność może być maskowana zachowaniem dziecka: drażliwością, agresywnością, wycofaniem lub nadmierną nieśmiałością. Mali pacjenci cierpiący z powodu nadmiernej senności w ciągu dnia są krzywdząco oceniani jako dzieci leniwe, z deficytem uwagi i mające trudności z nauką z powodu obniżonego potencjału intelektualnego. U nastolatków nadmierna senność w ciągu dnia może być objawem zespołu opóźnionej fazy snu lub braku higieny snu i deprywacji snu. Nietypowe omamy hipnagogiczne mogą być zinterpretowane jako objaw schizofrenii, a apatia i obniżenie nastroju – jako depresja endogenna [118,136,163].

TERAPIA NARKOLEPSJI

Istnieją dwa kierunki badań i dwie strategie zwalczania narkolepsji. Pierwszą z nich jest stosowane obecnie objawowe leczenie narkolepsji oparte na farmakoterapii lekami wpływającymi na ośrodkową transmisję monoaminergiczną. Druga strategia – znajdująca się w fazie badań

– to leczenie przyczynowe oparte o patomechanizm narkolepsji i polegające na zapobieganiu ubytkowi neuronów hipokretynowych, a także zmniejszaniu deficytu ligandów hipokretynowych.

W niefarmakologicznym leczeniu wspomagającym zaleca się pacjentom unikanie monotonnych czynności oraz sytuacji wywołujących silne emocje, prowadzenie regularnego trybu życia, dbanie o higienę snu oraz planowanie drzemek w ciągu dnia [29,120].

Leki stosowane w terapii nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia

W leczeniu EDS i epizodów snu w ciągu dnia wykorzystuje się związki psychostymulujące: **pochodne amfetaminy** (mieszaninę racemiczną amfetaminy, dekstroamfetaminę, metylofenidat), **modafinil i armodafinil**.

Mechanizm działania amfetaminy i jej pochodnych polega na nasileniu uwalniania amin katecholowych, noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) oraz zmniejszaniu ich wychwyty zwrotnego z przestrzeni synaptycznej poprzez hamowanie swoistych białek nośnikowych (DAT – transporter DA i NAT – transporter NA). Małe dawki amfetaminy mogą również powodować odwrotny kierunek działania DAT i NAT, co prowadzi do wyciekania neuroprzekazników z cytoplazmy neuronów do szczeliny synaptycznej. W wyższych dawkach amfetamina i jej pochodne hamują także pęcherzykowe białka transporterowe, które są odpowiedzialne za przemieszczanie monoamin w cytoplazmy neuronów do pęcherzyków synaptycznych. Taki zróżnicowany mechanizm działania pochodnych amfetaminy prowadzi do nasilenia transmisji dopaminergicznej (jest to główne działanie) i noradrenergicznej (działanie dodatkowe) w ośrodkowym układzie nerwowym. Z wymienionych związków najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu narkolepsji jest metylofenidat [29,74,120,178]. W Polsce pochodne amfetaminy nie są dopuszczone do lecznictwa.

Modafinil, w Polsce dostępny jako preparat Vigil®, jest stosowany w leczeniu narkolepsji od 1986 r. Mechanizm działania modafinilu jest wciąż niewyjaśniony, ale przyjmuje się, że działa on poprzez nasilenie transmisji dopaminergicznej w wyniku hamowania wychwyty zwrotnego DA. Modafinil stosowany jest w postaci mieszaniny racemicznej lub jako izomer prawoskrętny (armodafinil), który ma dłuższy okres biologicznego półtrwania. Związek ten uważany jest obecnie za lek pierwszego rzutu w leczeniu EDS związanej z narkolepsją, pracą zmianową i zespołem bezdechów obturacyjnych. Działanie terapeutyczne modafinilu jest słabsze od pochodnych amfetaminy. Zaletą leku jest mniejsza liczba działań niepożądanych (te, które występują to przede wszystkim bóle głowy, niepokój, nudności, suchota w jamie ustnej, biegunki, astenia i bezsenność) i dużo niższy w porównaniu z pochodnymi amfetaminy potencjał uzależniający [18,62,64,66,91,178].

Leki antykataplektyczne

W leczeniu katapleksji stosuje się leki przeciwdepresyjne [29,113,120,160,178]:

- Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne – imipraminę, dezypiraminę, klomipraminę. Związki te hamują wychwyty

zwrotny NA i serotoniny (5-HT). Ponadto są antagonistami różnych klas receptorów, co odpowiada za liczne działania niepożądane, m.in. tachykardię, uporczywe zaparcia, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, spadek ciśnienia tętniczego krwi, przyrost masy ciała, senność, zaburzenia koncentracji.

- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego 5-HT – fluoksetynę i escitalopram. W porównaniu z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi mają słabsze działanie przeciwkateplekcyjne, ale bardziej korzystny profil działań niepożądanych. Leki te mogą indukować anoreksję, co jest korzystne w przypadku pacjentów z narkolepsją, u których często występuje nadwaga lub otyłość. Fluoksetynę i escitalopramu nie należy stosować z innymi lekami zwiększającymi stężenie 5-HT ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.
- Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego NA – reboksetynę. Stosowana w dawce 10 mg zmniejsza senność i działa przeciwkateplektycznie.
- Inhibitory wychwytu zwrotnego 5-HT i NA – wenlafaksynę i duloksetynę.

Mechanizm działania przeciwkateplektycznych leków przeciwdepresyjnych nie został w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że u jego podłoża leży, przynajmniej częściowo, hamowanie fazy REM [119].

Kwas γ -hydroksymasłowy (GHB)

W leczeniu narkolepsji stosuje się sól sodową kwasu γ -hydroksymasłowego w dawkach 4,5–9 g/noc. Lek ten jest dostępny w Polsce jako preparat Xyrem®. GHB występuje fizjologicznie w organizmie człowieka – jest metabolitem GABA, ma krótki okres biologicznego półtrwania i jest szybko rozkładany do dwutlenku węgla i wody. Mechanizm działania GHB prawdopodobnie polega na pobudzeniu dwóch typów receptorów: w niższych dawkach receptora dla GHB, a w wyższych – receptora GABA_B. GHB stabilizuje fazę snu REM, wydłuża sen wolnofalowy (NREM), wydłuża latencję snu i zmniejsza liczbę epizodów snu REM podczas zasypiania [27]. Działania terapeutyczne GHB w narkolepsji są wielokierunkowe: poprawia architekturę snu nocnego, skraca fazę 1 a wydłuża fazę 3 i 4 snu, zmniejsza liczbę wybudzeń w nocy, zmniejsza częstotliwość napadów katepleksji oraz zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia. Może także zapobiegać występowaniu porażenia przysennego i omamów hipnagogicznych [3,20,23,90,149,178]. O ile poprawa snu nocnego pojawia się relatywnie szybko, to efekty antykateplektyczne uwiadcniają się po 1–2 tygodniach stosowania

GHB. Należy podkreślić, że wykorzystanie GHB w leczeniu narkolepsji jest ograniczone ze względu na to, że jest to lek o niskim indeksie terapeutycznym (musi być podawany pod ścisłą kontrolą lekarza) i ma wiele działań niepożądanych, m.in. bóle i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, nudności, wymioty, senność, nietrzymanie moczu; u około 4% pacjentów wywołuje somnambulizm. W wyniku przedawkowania GHB mogą wystąpić drgawki, bradykardia i depresja ośrodka oddechowego, a nawet zgon, zwłaszcza w przypadkach łącznego stosowania GHB i etanolu. Ponadto, GHB jest stosowany w celach niemedycznych jako związek, w zależności od dawki, o działaniu euforyzującym lub wywołujący uspokojenie po środkach psychoaktywnych oraz przez przestępców, jako tzw. „tabletkę gwałtu” [92,178].

Nowe koncepcje leczenia narkolepsji

Nowe koncepcje leczenia narkolepsji oparte są na patofizjologii tej choroby i ich zadaniem jest z jednej strony ograniczenie procesu degeneracji neuronów hipokretynowych w mózgu (terapia immunomodulująca), a z drugiej – nasilenie natężenia ośrodkowej transmisji hipokretynowej (hipokretynowa terapia zastępcza) [120].

Dotychczasowe próby zastosowania leków immunomodulujących (prednizonu i dożylnie podanych immunoglobulin) oraz plazmaferezy nie dały jednoznacznych odpowiedzi co do ich skuteczności w leczeniu narkolepsji [35,42,43,86,140,147,171]. Przypuszcza się, że może to być wynikiem odstępu czasu jaki upływa od rozpoczęcia procesu degeneracji neuronów hipokretynowych do wystąpienia pierwszych objawów choroby.

Prace nad hipokretynową terapią zastępczą prowadzone są kilkutorowo: opracowanie zmodyfikowanych hipokretyn lub ich analogów, które będą przechodziły przez barierę krew–mózg; synteza aktywnych ośrodkowo agonistów receptorów hipokretynowych; implantacja do mózgu komórek wytwarzających hipokretynę, wprowadzenie do neuronów genu preprohipokretyny [7,97,98,106,107,119]. Udowodniono, że do aktywacji receptorów hipokretynowych nie jest konieczna cała sekwencja peptydu hipokretynowego. Najważniejszymi fragmentami cząsteczki hipokretyny 1 i 2 są fragmenty C-końcowe, gdyż to one odpowiadają za powinowactwo peptydów do receptorów i ich aktywację. Wskazuje to na możliwość wykorzystania terapeutycznego nowo zsyntetyzowanych niskocząsteczkowych analogów peptydowych hipokretyn, które będą selektywne dla receptora Hcrtr-1 lub Hcrtr-2 [158].

PIŚMIENICTWO

- [1] Adda C., Lefèvre B., Reimão R.: Narcolepsy and depression. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 1997; 55: 423–426
- [2] Akintomide G.S., Richards H.: Narcolepsy: a review. *Neuropsych. Dis. Treat.*, 2011; 7: 507–518
- [3] Alshaikh M.K., Gacuan D., George S., Sharif M., Bahammam A.S.: Long-term follow-up of patients with narcolepsy-cataplexy treated with sodium oxybate (Xyrem). *Clin. Neuropharmacol.*, 2011; 34: 1–4
- [4] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd edn. Westchester, IL. American Academy of Sleep Medicine, 2005
- [5] Ammon S., Holmqvist T., Shariatmadari R., Oonk H.B., Detheux M., Parmentier M., Åkerman K.E., Kukkonen J.P.: Distinct recognition of OX1 and OX2 receptors by orexin peptides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 305: 507–514
- [6] Aran A., Li L., Nevsimalova S., Plazzi G., Hong S.C., Weiner K., Zeitler J., Mignot E.: Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*, 2009; 32: 979–983
- [7] Arias-Carrión O., Murillo-Rodríguez E.: Cell transplantation: a future therapy for narcolepsy? *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2009; 8: 309–314

- [8] Baba T., Nakashima I., Kanbayashi T., Konno M., Takahashi T., Fujihara K., Misu T., Takeda A., Shiga Y., Ogawa H., Itoyama Y.: Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optima with anti-aquaporin-4 antibody. *J. Neurol.*, 2009; 256: 287–288
- [9] Baker T.L., Foutz A.S., McEnerney V., Mitler M.M., Dement W.C.: Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. *Exp. Neurol.*, 1982; 75: 729–742
- [10] Baumann C.R., Khatami R., Werth E., Bassetti C.L.: Hypocretin (orexin) deficiency predicts severe objective excessive daytime sleepiness in narcolepsy with cataplexy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77: 402–404
- [11] Bayard S., Plazzi G., Poli F., Serra L., Ferri R., Dauvilliers Y.: Olfactory dysfunction in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med.*, 2010; 11: 876–881
- [12] Bayer L., Eggermann E., Serafin M., Saint-Mieux B., Machard D., Jones B., Mühlenthaler M.: Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 2001; 14: 1571–1575
- [13] Bayer L., Mairet-Coello G., Risold P.Y., Griffond B.: Orexin/hypocretin neurons: chemical phenotype and possible interaction with melanin-concentrating hormone neurons. *Regul. Peptides*, 2002; 104: 33–39
- [14] Bereznińska M., Zawilska J.B.: Hipokretyny – rola w regulacji rytmu sen-czuwanie i patogenezie narkolepsji. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 1–12
- [15] Biegańska K., Urbańska A., Woldan-Tambor A., Zawilska J.B.: Hipokretyny (oreksyny) i receptory hipokretynowe: struktura, rozmieszczenie i molekularne podłoże działania. *Postępy Biol. Kom.*, 2011; 38: 333–348
- [16] Billiard M.: Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the international classification of sleep disorders, 2nd edition. *Sleep Med. Rev.*, 2007; 11: 377–388
- [17] Billiard M., Pasquie-Magnetto V., Heckman M., Carlander B., Besset A., Zachariev Z., Eliaou J.F., Malafosse A.: Family studies in narcolepsy. *Sleep*, 1994; 17(Suppl.): S54–S59
- [18] Black J.E., Hull S.G., Tiller J., Yang R., Harsh J.R.: The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study. *J. Clin. Sleep Med.*, 2010; 6: 458–466
- [19] Black J.L. III, Krahn L.E., Pankratz V.S., Silber M.: Search for neuron-specific and nonneuron-specific antibodies in narcoleptic patients with and without HLA DQB1*0602. *Sleep*, 2002; 25: 719–723
- [20] Black J., Pardi D., Hornfeldt C.S., Inhaber N.: The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. *J. Clin. Sleep Med.*, 2010; 6: 596–602
- [21] Black J.L. III, Silber M.H., Krahn L.E., Fredrickson P.A., Pankratz V.S., Avula R., Walker D.L., Slocumb N.L.: Analysis of hypocretin (orexin) antibodies in patients with narcolepsy. *Sleep*, 2005; 28: 427–431
- [22] Blouin A.M., Thannickal T.C., Worley P.F., Baraban J.M., Reti I.M., Siegel J.M.: Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons: loss in narcolepsy. *Neurology*, 2005; 65: 1189–1192
- [23] Boscolo-Berto R., Viel G., Montagnese S., Raduazzo D.I., Ferrara S.D., Dauvilliers Y.: Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med. Rev.*, 2012; 16: 431–443
- [24] Broberger C., De Lecea L., Sutcliffe J.G., Hökfelt T.: Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J. Comp. Neurol.*, 1998; 402: 460–474
- [25] Broughton W.A., Broughton R.J.: Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep*, 1994; 17(8 Suppl.): S45–S49
- [26] Campbell A.J., Signal T.L., O'Keefe K.M., Bakker J.P.: Narcolepsy in New Zealand: pathway to diagnosis and effect on quality of life. *N. Z. Med. J.*, 2011; 124: 51–61
- [27] Carter L.P., Koek W., France C.P.: Behavioral analyses of GHB: receptor mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 2009; 121: 100–114
- [28] Chabas D., Foulon C., Gonzalez J., Nasr M., Lyon-Caen O., Willer J.C., Derenne J.P., Arnulf I.: Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep*, 2007; 30: 1267–1273
- [29] Chakravorty S.S., Rye D.B.: Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*, 2003; 20: 361–376
- [30] 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., Yanagisawa M.: Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999; 98: 437–451
- [31] Chen C.T., Dun S.L., Kwok E.H., Dun N.J., Chang J.K.: Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain. *Neurosci. Lett.*, 1999; 260: 161–164
- [32] Chou T.C., Bjorkum A.A., Gaus S.E., Lu J., Scammell T.E., Saper C.B.: Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 977–990
- [33] Chou T.C., Lee C.E., Lu J., Elmquist J.K., Hara J., Willie J.T., Beuckmann C.T., Chemelli R.M., Sakurai T., Yanagisawa M., Saper C.B., Scammell T.E.: Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J. Neurosci.*, 2001; 21: RC168
- [34] Choukri F., Chakib A., Himmich H., Marih L., Caillat-Zucman S.: HLA-B phenotype modifies the course of Behçet's disease in Moroccan patients. *Tissue Antigens*, 2003; 61: 92–96
- [35] Coelho F.M., Pradella-Hallinan M., Alves G.R., Bittencourt L.R., Tufik S.: Report on two narcoleptic patients with remission of hypersomnolence following use of prednisone. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2007; 65: 336–337
- [36] Compta Y., Iranzo A., Santamaría J., Casamitjana R., Graus F.: REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep*, 2007; 30: 767–769
- [37] Cournou-Rebeix I., Génin E., Leray E., Babron M.C., Cohen J., Gout C., Alizadeh M., Perdry H., Semana G., Brassat D., Clerget-Darpoux F., Yaouanq J., Edan G., Rosenheim M., Fontaine B.: HLA-DRB1*15 allele influences the later course of relapsing remitting multiple sclerosis. *Genes Immun.*, 2008; 9: 570–574
- [38] Crocker A., España R.A., Papadopoulou M., Saper C.B., Faraco J., Sakurai T., Honda M., Mignot E., Scammell T.E.: Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology*, 2005; 65: 1184–1188
- [39] Cutler D.J., Morris R., Sheridhar V., Wattam T.A., Holmes S., Patel S., Arch J.R., Wilson S., Buckingham R.E., Evans M.L., Leslie R.A., Williams G.: Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides*, 1999; 20: 1455–1470
- [40] Cvetkovic-Lopes V., Bayer L., Dorsaz S., Maret S., Pradervand S., Dauvilliers Y., Lecendreau M., Lammers G.J., Donjacour C.E., Du Pasquier R.A., Pfister C., Petit B., Hor H., Mühlenthaler M., Tafti M.: Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J. Clin. Invest.*, 2010; 120: 713–719
- [41] Daniels E., King M.A., Smith I.E., Shneerson J.M.: Health-related quality of life in narcolepsy. *J. Sleep Res.*, 2001; 10: 75–81
- [42] Dauvilliers Y.: Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann. Neurol.*, 2006; 60: 153
- [43] Dauvilliers Y., Abril B., Mas E., Michel F., Tafti M.: Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology*, 2009; 73: 1333–1334
- [44] Dauvilliers Y., Montplaisir J., Molinari N., Carlander B., Ondze B., Besset A., Billiard M.: Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*, 2001; 57: 2029–2033
- [45] De la Herrán-Arita A.K., Guerra-Crespo M., Drucker-Colin R.: Narcolepsy and orexins: an example of progress in sleep research. *Front. Neurol.*, 2011; 2: 26
- [46] 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. II, Frankel W.N., van den Pol A.N., Bloom F.E., Gautvik K.M., Sutcliffe J.G.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 322–327
- [47] Deloumeau A., Bayard S., Coquerel Q., Déchelotte P., Bole-Feysot C., Carlander B., Cochen De Cock V., Fetissov S.O., Dauvilliers Y.: Increase immune complexes of hypocretin autoantibodies in narcolepsy. *PLoS One*, 2010; 5: e13320
- [48] Dodel R., Peter H., Spottke A., Noelker C., Althaus A., Siebert U., Walbert T., Kesper K., Becker H.F., Mayer G.: Health-related quality of life in narcolepsy. *Sleep Med.*, 2007; 8: 733–741
- [49] Droogleever Fortuyn H.A., Fronczek R., Smitshoek M., Overeem S., Lappenschaar M., Kalkman J., Renier W., Buitelaar J., Lammers G.J., Bleijenberg G.: Severe fatigue in narcolepsy with cataplexy. *J. Sleep Res.*, 2012; 21: 163–169
- [50] Eggermann E., Serafin M., Bayer L., Machard D., Saint-Mieux B., Jones B.E., Mühlenthaler M.: Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience*, 2001; 108: 177–181

- [51] el Mansari M., Sakai K., Jouvett M.: Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Exp. Brain Res.*, 1989; 76: 519–529
- [52] Ervik S., Abdelnoor M., Heier M.S., Ramberg M., Strand G.: Health related quality of life in narcolepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 2006; 114: 198–204
- [53] Estabrooke I.V., McCarthy M.T., Ko E., Chou T.C., Chemelli R.M., Yanagisawa M., Saper C.B., Scammell T.E.: Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 1656–1662
- [54] Eurosurveillance editorial team: Swedish Medical Products Agency publishes report from a case inventory study on Pandemrix vaccination and development of narcolepsy with cataplexy. *Euro Surveill.*, 2011; 16: 19904
- [55] Ferri R., Zucconi M., Manconi M., Bruni O., Ferini-Strambi L., Vandi S., Montagna P., Mignot E., Plazzi G.: Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*, 2006; 29: 1587–1594
- [56] Fontana A., Gast H., Reith W., Recher M., Birchler T., 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
- [57] Fortuyn H.A., Lappenschaar M.A., Furer J.W., Hodiament P.P., Rijnders C.A., Renier W.O., Buitelaar J.K., Overeem S.: Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2010; 32: 49–56
- [58] Fortuyn H.A., Swinkels S., Buitelaar J., Renier W.O., Furer J.W., Rijnders C.A., Hodiament P.P., Overeem S.: High prevalence of eating disorders in narcolepsy with cataplexy: a case-control study. *Sleep*, 2008; 31: 335–341
- [59] Fredrikson S., Carlander B., Billiard M., Link H.: CSF immune variables in patients with narcolepsy. *Acta Neurol. Scand.* 1990; 81: 253–254
- [60] Furuya T., Hakoda M., Ichikawa N., Higami K., Nanke Y., Yago T., Kamatani N., Kotake S.: Associations between *HLA-DRB1*, *RANK*, *RANKL*, *OPG*, and IL-17 genotypes and disease severity phenotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 2137–2141
- [61] Gallopin T., Fort P., Eggermann E., Cauli B., Luppi P.H., Rossier J., Audinat E., Muhlethaler M., Serafini M.: Identification of sleep-promoting neurons *in vitro*. *Nature*, 2000; 404: 992–995
- [62] Garnock-Jones K.P., Dhillon S., Scott L.J.: Armodafinil. *CNS Drugs*, 2009; 23: 793–803
- [63] Gaus S.E., Strecker R.E., Tate B.A., Parker R.A., Saper C.B.: Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*, 2002; 115: 285–294
- [64] Gerrard P., Malcolm R.: Mechanisms of modafinil: a review of current research. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2007; 3: 349–364
- [65] Glossop J.R., Dawes P.T., Nixon N.B., Matthey D.L.: Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005; 7: R1227–R1234
- [66] Golicki D., Bala M.M., Niewada M., Wierzbicka A.: Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. *Med. Sci. Monit.*, 2010; 16: RA177–RA186
- [67] 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., Högl B., Longstreth W.T. Jr, Montplaisir J., Kemlink D., Einen M., Chen J., Musone S.L., Akana M., Miyagawa T., Duan J., Desautels A., Erhardt C., Hesla P.E., Poli F., Frauscher B., Jeong J.H., Lee S.P., Ton T.G., Kvale M., Kolesar L., Dobrovolná M., Nepom G.T., Salomon D., Wichmann H.E., Rouleau G.A., Gieger C., Levinson D.F., Gejman P.V., Meitinger T., Young T., Peppard P., Tokunaga K., Kwok P.Y., Risch N., Mignot E.: Narcolepsy is strongly associated with the TCR alpha locus. *Nat. Genet.*, 2009; 41: 708–711
- [68] 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.: Narcolepsy onset is seasonal and increased following the H1N1 pandemic in China. *Ann. Neurol.*, 2011; 70: 410–417
- [69] Hara J., Beuckmann C.T., Nambu T., Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Sugiyama F., Yagami K., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T.: Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 2001; 30: 345–354
- [70] Harsh J., Peszka J., Hartwig G., Mitler M.: Night-time sleep and day-time sleepiness in narcolepsy. *J. Sleep Res.*, 2000; 9: 309–316
- [71] Håkansson M., de Lecea L., Sutcliffe J.G., Yanagisawa M., Meister B.: Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurons of the lateral hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.*, 1999; 11: 653–663
- [72] Heier M.S., Evisukova T., Wilson J., Abdelnoor M., Hublin C., Ervik S.: Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway. *Acta Neurol. Scand.*, 2009; 120: 276–280
- [73] Himmerich H., Beiting P.A., Fulda S., Wehrle R., Linseisen J., Wolfram G., Himmerich S., Gedrich K., Wetter T.C., Pollmächer T.: Plasma levels of tumor necrosis factor α and soluble tumor necrosis factor receptors in patients with narcolepsy. *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 1739–1743
- [74] Hirai N., Nishino S.: Recent advances in the treatment of narcolepsy. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2011; 13: 437–457
- [75] Hodgkinson A.D., Millward B.A., Demaine A.G.: The HLA-E locus is associated with age at onset and susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *Hum. Immunol.*, 2000; 61: 290–295
- [76] Hohjoh H., Terada N., Miki T., Honda Y., Tokunaga K.: Haplotype analyses with the human leukocyte antigen and tumour necrosis factor- α genes in narcolepsy families. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2001; 55: 37–39
- [77] Hohjoh H., Terada N., Nakayama T., Kawashima M., Miyagawa T., Honda Y., Tokunaga K.: Case-control study with narcoleptic patients and healthy controls who, like the patients, possess both *HLA-DRB1*1501* and *-DQB1*0602*. *Tissue Antigens*, 2001; 57: 230–235
- [78] Horvath T.L., Peyron C., Diano S., Ivanov A., Aston-Jones G., Kilduff T.S., van den Pol A.N.: Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J. Comp. Neurol.*, 1999; 415: 145–159
- [79] Hung M., Fan J., Lin L., Lin X., Maki R.A., Mignot E.: Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Res.*, 2001, 11: 531–539
- [80] Jennum P., Knudsen S., Kjellberg J.: The economic consequences of narcolepsy. *J. Clin. Sleep Med.*, 2009; 5: 240–245
- [81] Juji T., Satake M., Honda Y., Doi Y.: HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens*, 1984; 24: 316–319
- [82] Kalogiannis M., Hsu E., Willie J.T., Chemelli R.M., Kisanuki Y.Y., Yanagisawa M., Leonard C.S.: Cholinergic modulation of narcoleptic attacks in double orexin receptor knockout mice. *PLoS One*, 2011; 6: e18697
- [83] Kanbayashi T., Inoue Y., Chiba S., Aizawa R., Saito Y., Tsukamoto H., Fujii Y., Nishino S., Shimizu T.: CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J. Sleep Res.*, 2002; 11: 91–93
- [84] Kanbayashi T., Sagawa Y., Takemura F., Ito S.U., Tsutsui K., Hishikawa Y., Nishino S.: The pathophysiologic basis of secondary narcolepsy and hypersomnia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2011; 11: 235–241
- [85] Kawashima M., Lin L., Tanaka S., Jennum P., Knudsen S., Nevsimalova S., Plazzi G., Mignot E.: Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep*, 2010; 33: 869–874
- [86] Knudsen S., Mikkelsen J.D., Bang B., Gammeltoft S., Jennum P.J.: Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *Neuropediatrics*, 2010; 41: 217–222
- [87] Koepsell T.D., Longstreth W.T., Ton T.G.: Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J. Sleep Res.*, 2010; 19: 80–86
- [88] Kornum B.R., Faraco J., Mignot E.: Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2011; 21: 897–903
- [89] Lakemedelsverket. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations – results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009–2010. MPA Report, 2011; 1: 1–20
- [90] Lammers G.J., Bassetti C., Billiard M., Black J., Broughton R., Dauvilliers Y., Ferini Strambi L., Garcia-Borreguero D., Goswami M., Högl B., Iranzo A., Jennum P., Khatami R., Lecendreau M., Mayer G., Mignot E., Montplaisir J., Nevsimalova S., Peraïta-Adrados R., Plazzi G., Scammell T., Silber M., Sonka K., Tafti M., Thorpy M.: Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. *Sleep Med.*, 2010; 11: 105–106

- [91] Lecendreu M., Bruni O., Franco P., Gringras P., Konofal E., Nevsimalova S., Paiva T., Partinen M., Peeters E., Peraita-Adrados R., Plazzi G., Poli F.: Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *J. Sleep Res.*, 2012, 21: 481–483
- [92] Lee S.J., Levounis P.: Gamma hydroxybutyrate: an ethnographic study of recreational use and abuse. *J. Psychoactive Drugs*, 2008; 40: 245–253
- [93] Leu-Semenescu S., De Cock V.C., Le Masson V.D., Debs R., Lavault S., Roze E., Vidailhet M., Arnulf I.: Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med.*, 2011; 12: 497–504
- [94] Lim A.S., Scammell T.E.: The trouble with Tribbles: do antibodies against TRIB2 cause narcolepsy? *Sleep*, 2010; 33: 857–858
- [95] Lin L., Faraco J., Li R., Kadotani H., Rogers W., Lin X., Qiu X., de Jong P.J., Nishino S., Mignot E.: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 1999; 98: 365–376
- [96] Liu F., Xu G.Z., Wang L., Jiang S.X., Yang X.L., Zhong Y.M.: Gene expression and protein distribution of orexins and orexin receptors in rat retina. *Neuroscience*, 2011; 189: 146–155
- [97] Liu M., Blanco-Centurion C., Konadhode R., Begum S., Pelluru D., Gerashchenko D., Sakurai T., Yanagisawa M., van den Pol A.N., Shiromani P.J.: Orexin gene transfer into zona incerta neurons suppresses muscle paralysis in narcoleptic mice. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 6028–6040
- [98] Liu M., Thankachan S., Kaur S., Begum S., Blanco-Centurion C., Sakurai T., Yanagisawa M., Neve R., Shiromani P.J.: Orexin (hypocretin) gene transfer diminishes narcoleptic sleep behavior in mice. *Eur. J. Neurosci.*, 2008; 7: 1382–1393
- [99] Liu R.J., van den Pol A.N., Aghajanian G.K.: Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 9453–9464
- [100] Marcus C.L., Trescher W.H., Halbower A.C., Lutz J.: Secondary narcolepsy in children with brain tumors. *Sleep*, 2002; 25: 435–439
- [101] Marcus J.N., Aschenasi C.J., Lee C.E., Chemelli R.M., Saper C.B., Yanagisawa M., Elmquist J.K.: Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 2001; 435: 6–25
- [102] Massaquoi S.G., McCarley R.W.: Extension of the limit cycle reciprocal interaction model of REM cycle control. An integrated sleep control model. *J. Sleep Res.*, 1992; 1: 138–143
- [103] Matsuki K., Grumet F.C., Lin X., Gelb M., Guilleminault C., Dement W.C., Mignot E.: DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet*, 1992; 339: 1052
- [104] Mattarozzi K., Bellucci C., Campi C., Cipolli C., Ferri R., Franceschini C., Mazzetti M., Russo P.M., Vandi S., Vignatelli L., Plazzi G.: Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med.*, 2008; 9: 425–433
- [105] Melzer N., Meuth S.G., Wiendl H.: CD8+ T cells and neuronal damage: direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability. *FASEB J.*, 2009; 23: 3659–3673
- [106] Mieda M., Willie J.T., Hara J., Sinton C.M., Sakurai T., Yanagisawa M.: Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 13: 4649–4654
- [107] Mieda M., Willie J.T., Sakurai T.: Rescue of narcoleptic orexin neuron-ablated mice by ectopic overexpression of orexin peptides. *Cont. Clin. Neurosci.*, 2005; 5: 359–366
- [108] Mignot E.: Genetic and familiar aspects of narcolepsy. *Neurology*, 1998; 50: S16–S22
- [109] Mignot E., Hayduk R., Black J., Grumet F.C., Guilleminault C.: HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptics. *Sleep*, 1997; 20: 1012–1020
- [110] Mignot E., Lammers G.J., Ripley B., Okuro M., Nevsimalova S., Overeem S., Vankova J., Black J., Harsh J., Bassetti C., Schrader H., Nishino S.: The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of human narcolepsy and other hypersomnias. *Arch. Neurol.*, 2002; 59: 1553–1562
- [111] Mizuno T., Zhang G., Takeuchi H., Kawanokuchi J., Wang J., Sonobe Y., Jin S., Takada N., Komatsu Y., Suzumura A.: Interferon- γ directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of IFN- γ receptor and AMPA GluR1 receptor. *FASEB J.*, 2008; 22: 1797–1806
- [112] Morrish E., King M.A., Smith I.E., Shneerson J.M.: Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med.*, 2004; 5: 37–41
- [113] Møller L.R., Østergaard J.R.: Treatment with venlafaxine in six cases of children with narcolepsy and with cataplexy and hypnagogic hallucinations. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 2009; 19: 197–201
- [114] Mugnaini E., Hertel W.H.: An atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol 4., GABA and neuropeptides in the CNS: part 1, eds.: A. Bjorklund, T. Hokfelt. Elsevier, Amsterdam, 1985; 436–608
- [115] Müller H.L.: Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. *Int. J. Endocrinol.*, 2010; 2010: 519607
- [116] Nakamura M., Kanbayashi T., Sugiura T., Inoue Y.: Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A levels. *J. Sleep Res.*, 2011; 20: 45–49
- [117] Nambu T., Sakurai T., Mizukami K., Hosoya Y., Yanagisawa M., Goto K.: Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.*, 1999; 827: 243–260
- [118] Nevsimlova S.: Narcolepsy in childhood. *Sleep Med. Rev.*, 2009; 13: 169–180
- [119] Nishino S.: Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med.*, 2007; 8: 373–399
- [120] Nishino S., Okuro M.: Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 2010; 15: 139–158
- [121] Nishino S., Okuro M., Kotorii N., Aneqawa E., Ishimaru Y., Matsumura M., Kanbayashi T.: Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiol. (Oxf)*, 2010; 198: 209–222
- [122] Nishino S., Ripley B., Overeem S., Lammers G.J., Mignot E.: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000; 355: 39–40
- [123] Ohayon M.M., Ferini-Strambi L., Plazzi G., Smirne S., Castronovo V.: How age influences the expression of narcolepsy. *J. Psychosom. Res.*, 2005; 59: 399–405
- [124] Okouchi M., Ekshyyan O., Maracine M., Aw T.Y.: Neuronal apoptosis in neurodegeneration. *Antioxid. Redox Signal.*, 2007; 9: 1059–1096
- [125] Overeem S., Black J.L. III, Lammers G.J.: Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med. Rev.*, 2008; 12: 95–107
- [126] Overeem S., van Nues S.J., van der Zande W.L., Donjacour C.E., van Mierlo P., Lammers G.J.: The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med.*, 2010; 12: 12–18
- [127] Overeem S., Verschuuren J.J., Fronczek R., Schreurs L., den Hertog H., Hegeman-Kleinn I.M., van Duinen S.G., Unnehopa U.A., Swaab D.F., Lammers G.J.: Immunohistochemical screening for autoantibodies against lateral hypothalamic neurons in human narcolepsy. *J. Neuroimmunol.*, 2006; 174: 187–191
- [128] Ozaki A., Inoue Y., Hayashida K., Nakajima T., Honda M., Usui A., Komada Y., Kobayashi M., Takahashi K.: Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Med.*, 2012; 13: 200–206
- [129] Ozaki A., Inoue Y., Nakajima T., Hayashida K., Honda M., Komada Y., Takahashi K.: Health related quality of life among drug-naïve patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time. *J. Clin. Sleep Med.*, 2008; 4: 572–578
- [130] Pablos J.L., del Rincon E., Francisco F., Mateo I.: Narcolepsy in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 375–376
- [131] Pace-Schott E.F., Hobson J.A.: The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002; 3: 591–605
- [132] Palaia V., Poli F., Pizza F., Antelmi E., Franceschini C., Moghadam K.K., Provini F., Pagotto U., Montagna P., Schenck C.H., Mignot E., Plazzi G.: Narcolepsy with cataplexy associated with nocturnal compulsive behaviors: a case-control study. *Sleep*, 2011; 34: 1365–1371
- [133] Pekala D., Blasiak T., Raastad M., Lewandowski M.: The influence of orexins on the firing rate and pattern of rat intergeniculate leaflet neurons – electrophysiological and immunohistological studies. *Eur. J. Neurosci.*, 2011; 43: 1406–1418
- [134] Pelin Z., Guilleminault C., Risch N., Grumet F.C., Mignot E.: HLA-DQB1*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Tissue Antigens*, 1998; 51: 96–100

- [135] Peraita-Adrados R., Garcíá-Peñas J.J., Ruiz-Falcó L., Gutiérrez-Solana L., López-Esteban P., Vicario J.L., Miano S., Aparicio-Meix M., Martínez-Sopena M.J.: Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Med.*, 2011; 12: 24–27
- [136] Peterson P.C., Husain A.M.: Pediatric narcolepsy. *Brain Dev.*, 2008; 30: 609–623
- [137] Peyron C., Reynolds D., 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.: A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.*, 2000; 6: 991–997
- [138] Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N., de Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G., Kilduff T.S.: Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 9996–10015
- [139] Piani D., Spranger M., Frei K., Schaffner A., Fontana A.: Macrophage induced cytotoxicity of N-methyl-D-aspartate receptor positive neurons involves excitatory amino acids rather than reactive oxygen intermediates and cytokines. *Eur. J. Immunol.* 1992; 22: 2429–2436
- [140] Pincherle A., Villani F., Strambi L.F., Fantini M.L., Dylgieri S., Spreafico R., Antozzi C.: Immunoadsorption for the treatment of narcolepsy with cataplexy. *Neurol. Sci.*, 2008; 29: 499–500
- [141] Pizza F., Vertrugno R., Antelmi E., Pierangeli G., Montagna P., Cortelli P.: Narcoleptic-like hypersomnia and inverted circadian rhythm of body core temperature after traumatic brain injury involving the hypothalamus. *Sleep Med.*, 2011; 12: 1044–1045
- [142] Plazzi G., Ferri R., Antelmi E., Bayard S., Franceschini C., Cosentino F.I., Abril B., Spruyt K., Provini F., Montagna P., Dauvilliers Y.: Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep*, 2010; 33: 689–694
- [143] Plazzi G., Ferri R., Franceschini C., Vandi S., Detto S., Pizza F., Poli F., de Cock V.C., Bayard S., Dauvilliers Y.: Periodic leg movements during sleep in narcoleptic patients with or without restless legs syndrome. *J. Sleep Res.*, 2012; 21: 155–162
- [144] Plazzi G., Moghadam K.K., Maggi L.S., Donadio V., Vetrugno R., Liguori R., Zoccoli G., Poli F., Pizzi F., Pagotto U., Ferri R.: Autonomic disturbances in narcolepsy. *Sleep Med. Rev.*, 2011; 15: 187–196
- [145] Plazzi G., Parmeggiani A., Mignot E., Lin L., Scano M.C., Posar A., Bernardi F., Lodi R., Tonon C., Barbiroli B., Montagna P., Cicognani A.: Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology*, 2006; 66: 1577–1579
- [146] Plazzi G., Pizzi F., Palaia V., Franceschini C., Poli F., Moghadam K.K., Cortelli P., Nobili L., Bruni O., Dauvilliers Y., Lin L., Edwards M.J., Mignot E., Bhatia K.P.: Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 2011; 134: 3480–3492
- [147] Plazzi G., Poli F., Franceschini C., Parmeggiani A., Pirazzoli P., Bernardi F., Mignot E., Cicognani A., Montagna P.: Intravenous high-dose immunoglobulin treatment in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *J. Neurol.*, 2008; 255: 1549–1554
- [148] Poli F., Plazzi G., Di Dalmazi G., Ribichini D., Vicennati V., Pizzi F., Mignot E., Montagna P., Pasquali R., Pagotto U.: Body mass index-independent metabolic alterations in narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, 2009; 32: 1491–1497
- [149] Poryazova R., Tartarotti S., Khatami R., Baumann C.R., Valko P., Kallweit U., Werth E., Bassetti C.L.: Sodium oxybate in narcolepsy with cataplexy: Zurich sleep center experience. *Eur. Neurol.*, 2011; 65: 175–182
- [150] Prusiński A.: Bezsenność i inne zaburzenia snu. PZWL, Warszawa, 2007, 97–106
- [151] Reti I.M., Reddy R., Worley P.F., Baraban J.M.: Selective expression of Narp, a secreted neuronal pentraxin, in orexin neurons. *J. Neurochem.*, 2002; 82: 1561–1565
- [152] Richter K., Hausmann J., Staeheli P.: Interferon- γ prevents death of bystander neurons during CD8 T cell responses in the brain. *Am. J. Pathol.*, 2009; 174: 1799–1807
- [153] Ritchie C., Okuro M., Kanbayashi T., Nishino S.: Hypocretin ligand deficiency in narcolepsy: recent basic and clinical insights. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10: 180–189
- [154] Rogers A.E., Meehan J., Guilleminault C., Grumet F.C., Mignot E.: HLA DR15 (DR2) and DQB1*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology*, 1997; 48: 1550–1556
- [155] Rosin D.L., Weston M.C., Sevigny C.P., Stornetta R.L., Guyenet P.G.: Hypothalamic orexin (hypocretin) neurons express vesicular glutamate transporters VGLUT1 or VGLUT2. *J. Comp. Neurol.*, 2003; 465: 593–603
- [156] 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., Bergsma D.J., Yanagisawa M.: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998; 92: 573–585
- [157] Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E.: The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.*, 2001; 24: 726–731
- [158] Scammell T.E., Winrow C.J.: Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2011; 51: 243–266
- [159] Siegel J.M., Nienhuis R., Fahringer H.M., Paul R., Shiromani P., Dement W.C., Mignot E., Chiu C.: Neuronal activity in narcolepsy: identification of cataplexy-related cells in the medial medulla. *Science*, 1991; 252: 1315–1318
- [160] Sonka K., Kemlink D., Pretl M.: Cataplexy treated with escitalopram – clinical experience. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2006; 27: 174–176
- [161] Stone T.W.: Kynurenic acid in the CNS: from endogenous obscurity to therapeutic importance. *Prog. Neurobiol.*, 2001; 64: 185–218
- [162] Strecker R.E., Morairty S., Thakkar M.M., Porkka-Heiskanen T., Basheer R., Dauphin L.J., Rainnie D.G., Portas C.M., Greene R.W., McCarley R.W.: Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav. Brain Res.*, 2000; 115: 183–204
- [163] Sullivan S.S.: Narcolepsy in adolescents. *Adolesc. Med. State Art. Rev.*, 2010; 21: 542–555
- [164] Szymusiak R., Alam N., Steininger T.L., McGinty D.: Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res.*, 1998; 803: 178–188
- [165] Taheri S., Sunter D., Dakin C., Moyes S., Seal L., Gardiner J., Rossi M., Ghatei M., Bloom S.: Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and preproorexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci. Lett.*, 2000; 279: 109–112
- [166] Teixeira V.G., Faccenda J.F., Douglas N.J.: Functional status in patients with narcolepsy. *Sleep Med.*, 2004; 5: 477–483
- [167] Thakkar M.M., Strecker R.E., McCarley R.W.: Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: a simultaneous unit recording and microdialysis study. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 5490–5497
- [168] Thannickal T.C., Moore R.Y., Nienhuis R., Ramanathan L., Gulyani S., Aldrich M., Cornford M., Siegel J.M.: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 2000; 27: 469–474
- [169] Thannickal T.C., Nienhuis R., Siegel J.M.: Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*, 2009; 32: 993–998
- [170] Tonokura M., Fujita K., Nishino S.: Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs. *Vet. Rec.*, 2007; 161: 375–380
- [171] Valko P.O., Khatami R., Baumann C.R., Bassetti C.L.: No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J. Neurol.*, 2008; 255: 1900–1903
- [172] Vetrugno R., D'Angelo R., Moghadam K.K., Vandi S., Franceschini C., Mignot E., Montagna P., Plazzi G.: Behavioural and neurophysiological correlates of human cataplexy: a video-polygraphic study. *Clin. Neurophysiol.*, 2010; 121: 153–162
- [173] Vetrugno R., Stecchi S., Plazzi G., Lodi R., D'Angelo R., Alessandria M., Cortelli P., Montagna P.: Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med.*, 2009; 10: 389–391
- [174] Vignatelli L., Plazzi G., Pescechera F., Delaj L., D'Alessandro R.: A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med.*, 2011; 12: 19–23
- [175] Watson N.F., Ton T.G., Koepsell T.D., Gersuk V.H., Longstreth W.T.Jr.: Does narcolepsy symptom severity vary according to HLA-DQB1*0602 allele status? *Sleep*, 2010; 33: 29–35
- [176] Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Tokita S., Williams S.C., Kisanuki Y.Y., Marcus J.N., Lee C., Elmquist J.K., Kohlmeier K.A., Leonard C.S., Richardson J.A., Hammer R.E., Yanagisawa M.: Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron*, 2003; 38: 715–730

- [177] 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.: Familial aggregation of narcolepsy. *Sleep Med.*, 2011; 12: 947–951
- [178] Wise M.S., Arand D.L., Auger R.R., Brooks S.N., Watson N.F.: American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*, 2007; 30: 1712–1727
- [179] Yamanaka A., Tsujino N., Funahashi H., Honda K., Guan J.L., Wang Q.P., Tominaga M., Goto K., Shioda S., Sakurai T.: Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 290: 1237–1245
- [180] Yamanaka A., Tsunematsu T.: New approaches for the study of orexin function. *J. Neuroendocrinol.*, 2010; 22: 818–824
- [181] Yoshida K., Fujiki N., Nakajima T., Ripley B., Matsumura H., Yoneda H., Mignot E., Nishino S.: Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur. J. Neurosci.*, 2001; 14: 1075–1081
- [182] Younger D.S., Pedley T.A., Thorpy M.J.: Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology*, 1991; 41: 447–448
- [183] Zeitzer J.M., Nishino S., Mignot E.: The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006; 27: 368–374
- [184] Zhang Y., Davis J.L., Li W.: Identification of tribbles homolog 2 as autoantigen in autoimmune uveitis by phage display. *Mol. Immunol.*, 2005; 42: 1275–1281

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.