

Statusartikel

Narkolepsi type I og hypokretinneuroner

Hassan Ali Maanaki¹, Stine Knudsen-Heier^{2, 3} & Birgitte Rahbek Kornum⁴

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2) Norsk kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier – NevSom, Oslo Universitetssykehus, 3) Institutt for klinisk medicin, Universitetet i Oslo, 4) Institut for Neurovidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V09240580. doi: 10.61409/V09240580

HOVEDBUDSKABER

- Der er konsensus om, at narkolepsi type 1 skyldes et autoimmunt tab af hypokretinproducerende neuroner i hypothalamus.
- Ny forskning foreslår, at epigenetisk silencing kan være årsag til narkolepsi.
- Epigenetisk silencing kan foranledige nye behandlingsformer og sår tvivl ved narkolepsi som en statisk diagnose.

Den neurologiske søvnsygdom narkolepsi type 1 (NT1) debuterer hyppigst med udtalt fragmentering af vågenheden i form af søvnighed om dagen samt ledsagende såkaldt REM (rapid eye movement)-søvn dissociation, hvor fænomener fra REM-søvn (drømmelignende symptomer og muskellammelse) opstår i vågen tilstand, herunder det patognomoniske symptom katapleksi (følelsesudløst tab af muskeltonus). Desuden oplever patienter med NT1 fragmenteret nattesøvn, hypnagoge hallucinationer og søvnparalyser [1, 2]. Prævalensen formodes at være 0,05%, svarende til cirka 3.000 personer i Danmark, og sygdomsdebut har peak-incidens i 15-årsalderen [1, 3].

American Academy of Sleep Medicine har opstillet kriterier for narkolepsi i International Classification of Sleep Disorders: ICDS-3 [4], hvor der skelnes mellem NT1 og den mere heterogene narkolepsi type 2 (NT2) uden katapleksi. Da NT1 skyldes mangel på det søvn-vågenhed-stabiliserende neuropeptid hypokretin (også kaldet orexin [5, 6]), har undersøgelser af hypokretinniveauer i cerebrospinalvæsken (CSV) fået stor klinisk værdi. I NT1-diagnosen lægges derfor vægt på søvnighed, katapleksi og/eller lave hypokretinniveauer i CSV [4]. Behandlingen i dag er symptomatisk og inkluderer bl.a. stimulantia som modafinil/methylphenidat, histaminagonister som pitolisant mod søvnighed og antidepressiva mod katapleksi. Behandling

med natriumoxybat anbefales, hvis patienten også har fragmenteret nattesøvn – hvilket de fleste har [7].

Den autoimmune hypotese

Der er bred videnskabelig konsensus for, at hypokretinmanglen skyldes en endnu uafklaret autoimmun proces, om end direkte evidens for autoimmunitet fortsat mangler [8]. Hypotesen baserer sig på genetiske (hovedsageligt vævstypen HLA-DQB1*0602) og miljømæssige (luftvejsinfektioner, vaccinationer) risikofaktorer samt autoantistoffer og autoreaktive T-celler i patientprøver [9]. Autoantistofferne har dog vist sig vanskelige at replikere, og autoreaktive T-celler rettet mod hypokretinneuronerne detekteres også hos raske forsøgspersoner [9, 10]. Denne konsensus udfordres nu af et interessant forskningsresultat, der peger i retning af andre mekanismer end neuronal destruktion. Dette nye fund kan derfor have vidtgående implikationer for både forståelsen og behandlingen af narkolepsi, hvis det viser sig, at hjernesygdommen alligevel ikke skyldes en irreversibel destruktion af de hypokretinproducerende neuroner.

Epigenetisk silencing og reversibilitet

En forskergruppe ledet af professor *Mehdi Tafti* har i 2023 fremsat hypotesen, at hypokretinmanglen skyldes, at neuronernes ekspression af hypokretinogenet (*HCRT*) hæmmes på grund af epigenetiske forandringer [11]. Dette dækker over ændringer af *HCRT*, der ikke er ændringer i selve DNA-sekvensen, men derimod andre modifikationer af genet, som afgør, hvor let det transkriberes [12]. For først at påvise, at hypokretinneuronerne fortsat er i live, benyttede forskerne pyroglutamylated RF-amide peptide (QRFP) som markør for hypokretinneuronernes tilstand. QRFP er et neuropeptid, hvis transkript lader til specifikt at kolokalisere med *HCRT*-transkriptet. Det vil sige, at QRFP-produktionen også burde være lav, hvis der kun er få hypokretinneuronere tilbage. Studiet fandt overraskende, at QRFP-ekspressionen tværtimod er forhøjet hos patienter med narkolepsi i forhold til kontroller. Dette blev undersøgt i post mortem-hjernevæv fra patienter med NT1 og sammenlignet med prøver fra personer uden neurologiske sygdomme, suppleret med målinger i tre forskellige musemodeller for narkolepsi. Dette fund blev fortolket som, at hypokretinneuronerne fortsat er i live ved NT1, men at de har ændret deres mRNA-ekspressionsmønster, så de nu kun producerer QRFP og ikke hypokretin [11].

I tillæg hertil fandt forskergruppen i post mortem-hjernevæv hypermetylering af *HCRT*-promotoren i patienter med NT1 sammenlignet med neurologisk intakte kontroller. Hypermetyleringen findes i et vigtigt transkriptionsfaktorbindingsområde (PAX5:ETS1), der indgår i reguleringen af *HCRT*-ekspressionen. Hypermetyleringen i dette område formodes at hæmme *HCRT*-transkriberingen.

Det kontroversielle og potentielt banebrydende studie udfordrer den autoimmune hypotese og opstiller alternativet: at NT1 skyldes en mangel på hypokretinproduktion forårsaget af

hypermetylering af *HCRT*. DNA-metylering er en reversibel kemisk modifikation, så dette nye studie åbner for udsigten til målrettet behandling – hvis ikke ligefrem en potentiel kur – for narkolepsi. Hvis hypotesen altså er korrekt.

Hvor god evidens er der for, at neuronerne er væk?

Udfordringen af den autoimmune hypotese kalder på, at de oprindelige studier, der ledte til hypotesen, genovervejes. En håndfuld tidligere post mortem-studier udført på hjernevæv fra patienter med NT1 har været medvirkende til at udvikle hypotesen om, at hypokretinneuronerne i hypothalamus er døde og ikke blot er stoppet med at producere hypokretin.

Peyron et al [13] er et helt centralt og hyppigt refereret studie. Studiet benyttede in situ-hybridisering (ISH) mod *HCRT*-mRNA i 13 raske kontroller og to patienter med NT1. De fandt højt signal fra *HCRT*-mRNA i de to kontroller, men intet signal fra *HCRT* hos patienter med NT1. Hjernevævet hos begge grupper blev også undersøgt for hypokretinpeptidet HCRT-1 med radioimmunanalyse, og også her var niveauerne hos patienter med NT1 under detektionsgrænsen.

Samme år udkom *Thannickal et al* [14], hvor man undersøgte 12 kontroller og fire patienter med NT1 med immunhistokemi (IHC) med antistoffer rettet mod HCRT-1. Studiet viste, at patienterne med NT1 havde en signifikant reduktion på helt op til 95% af neuroner med signal fra HCRT-1 sammenholdt med kontroller.

De to klassiske studier viser altså et tab af signal fra *HCRT*-mRNA eller peptidet hos patienter med NT1 sammenlignet med raske, men man kan ikke ud fra dette konkludere, om neuronerne er væk eller blot er stoppet med at producere hypokretin.

Andre studier har senere forsøgt at underbygge hypotesen om et selektivt neurontab i hypothalamus.

Crocker et al [15] undersøgte de to kolokaliserede markører for hypokretinneuroner: dynorphin og neuronal activity-regulated pentraxin (NARP). I blot to hjerner fra patienter med NT1 undersøgte man henholdsvis prodynorphin-mRNA (med ISH) og NARP-molekylet (med IHC). Hos kontrolgruppen (fem personer) så man signal fra både prodynorphin og NARP i hypothalamus, og man målte et overlap på over 80% mellem signalet fra hypokretin og signalet fra de to andre markører. For begge markører så man en reduktion på mindst 90% hos patienter med NT1.

Blouin et al [16] beskriver også IHC mod NARP som specifik markør for hypokretinneuroner. I dette studie af post mortem-væv fra fire patienter med NT1 blev der fundet en reduktion af NARP-signalet på 89% i forhold til kontrolgruppen.

Disse to studier er de eneste, som forsøger at besvare spørgsmålet, om hypokretinneuronerne reelt er væk. Den oplagte fortolkning af de præsenterede fund er, at det er de. Det kan selvfølgelig ikke udelukkes, at også NARP og dynorphin er udsat for epigenetiske forandringer på samme måde som hypokretin ifølge den nye hypotese.

Findes der tegn på en immunrelateret sygdomsproces?

Blandt den håndfuld af studier, der findes af post mortem-hjernevæv fra patienter med NT1, er der også nogle, der har undersøgt tilstedeværelsen af tegn på immunopatologi eller neurodegeneration. Det er dog svært at konkludere noget ud fra disse studier, da ét studie ikke ser tegn på en immunopatologisk proces [13], mens andre rapporterer signifikant gliose i relevante hypothalamusregioner [14, 17]. Et enkelt studie [18] har undersøgt for tilstedeværelsen af ubiquitinylerede proteinaggregater, herunder tau, α -synuclein, amyloid- β og TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43 kDa) i hjernevævet fra patienter med NT1 som tegn på neurodegeneration. Disse undersøgelser var negative, og studiet fandt ej heller tegn på inflammation eller gliose.

Andre fund, der sår tvivl om det autoimmune neurontab

En post mortem-undersøgelse af opiatmisbrugere har vist et op mod 50% øget antal hypokretinneuroner hos misbrugerne [19], hvilket ledte til post mortem-undersøgelse af hjernen fra en patient med NT1, der i live var blevet behandlet med 10 mg morfin to gange dagligt i ni år, samt fra en patient med NT1 uden opiatforbrug. Patienten uden morfinforbrug havde 3% tilbageværende hypokretinneuroner sammenlignet med kontroller via IHC, mens patienten med morfinforbrug havde 16%. Dette er interessant, da patienten med morfinforbrug fik ændret sin diagnose sent i livet fra narkolepsi med katapleksi (NT1) til idiopatisk hypersomni uden katapleksi. Det fremgår ikke direkte af artiklen, hvad diagnoseændringen skyldtes præcist, men qua diagnosekriterierne for disse to sygdomme må de kliniske ændrede symptomer som et minimum have inkluderet et ophør af katapleksi. Fra dyreforsøg ved vi, at katapleksi først viser sig, når mindst 90% af hypokretinsignalet er væk [20]. Så hos patienten med morfinforbrug er en mulig fortolkning, at vedkommende tidligere i livet har haft < 10% hypokretinproducerende neuroner tilbage, mens morfinforbruget har bevirket en stigning af antal neuroner op til et niveau, hvor katapleksi ikke længere er til stede. I lyset af den nye hypotese kan dette ses som evidens for, at der er en vis plasticitet i hypokretinsystemet, og at manglen på hypokretin ikke er irreversibel.

Diskussion og kliniske perspektiver

Den over 20 år gamle hypotese om, at NT1 skyldes en autoimmun destruktion af de hypokretinproducerende neuroner, bliver nu udfordret. Den nye hypotese, der dog stadig mangler at blive bekræftet af uafhængige studier, postulerer, at NT1 i stedet skyldes epigenetisk modificering af *HCRT*, således at produktionen af hypokretin hindres.

Hypotesen er interessant i betragtning af, at det stadig ikke er lykkedes at finde afgørende bevis for den autoimmune hypotese på trods af årtiers forskningsindsats [10]. Det skal dog siges, at der stadig er mange fund, der peger i retning af en immunmedieret sygdomsproces, herunder

genetiske risikofaktorer forbundet til immunsystemet (HLA-DQB1*0602) og miljømæssige risikofaktorer som luftvejsinfektioner og visse vaccinationer (Pandemrix mod H1N1-influenza) [9, 10]. Det er svært at forestille sig en patogenese, der involverer disse faktorer uden at involvere immunsystemet. Man kunne dog godt forestille sig en atypisk autoimmun eller inflammatorisk proces, der ikke leder til destruktion, men en anden påvirkning af neuronerne.

Hvis denne hypotese viser sig at være rigtig, har det potentielt stor klinisk betydning for diagnostik, opfølgning og muligvis også fremtidig behandling af NT1. Den nuværende narkolepsidiagnostik består af langvarige og omkostningsfulde søvnundersøgelser samt hypokretinmålinger, som kun validdt kan måles i CSV [21]. Epigenetiske HCRT-biomarkører i blod ville derfor være et kærkomment alternativ som diagnostiske markører. Selv om NT1 er anset for at være kronisk, rapporteres der ved opfølgende kontroller erfaringsmæssigt fluktuationer hos mange patienter (»gode« og »dårlige« perioder). Men da relumbalpunktur sjældent udføres, vides det ikke, om dette *også* er ledsaget af fluktuationer i hypokretinniveauet.

Sygdomsremission og/eller normalisering af CSV-hypokretinniveau ses dog kun meget sjældent ved initialt verificerede hypokretindeficiente patienter med NT1 [22]. Derimod er det velkendt, at NT2 og idiopatisk hypersomni kan remittere spontant [23, 24], hvilket i lyset af den nyeste hypotese kan lede tanken hen på, om dette evt. skyldes ændringer i funktionsdygtige hypokretinneuroner. NT2 er i enkelte post mortem-studier vist at have delvist hypokretinneurontab [25], mens hypokretin-1-niveauet i CSV er normalt ved NT2 og idiopatisk hypersomni. Måling af epigenetiske HCRT-biomarkører ville derfor potentielt være værdifuldt og muligvis mere præcis i langtidsopfølgningen af narkolepsi/hypersomni. Rent behandlingsmæssigt ville det selvsagt være en reel game changer, hvis man medikamentelt kunne reversere den epigenetiske hæmning af hypokretinproduktionen. I så fald ville man potentielt kunne kurere narkolepsi.

Selv om narkolepsi er en sjælden sygdom, har forskning inden for området medført vigtig viden, ikke kun om sygdommens patogenese, men også om søvnregulering generelt. De kommende år vil vise, om lærebøgernes afsnit om narkolepsi skal skrives om, og om helt nye behandlingsprincipper finder vej til klinikken.

Korrespondance *Birgitte Rahbek Kornum*. E-mail: kornum@sund.ku.dk

Antaget 15. januar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. februar 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V09240580

doi 10.61409/V09240580

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Narcolepsy type 1 and hypocretin neurons

Narcolepsy is a neurological sleep disorder characterized by a disrupted sleep-wake cycle. The disorder is subdivided into type 1 (NT1) and type 2, where NT1 is distinguished by cataplexy and low hypocretin levels in the cerebrospinal fluid. Despite lacking indisputable evidence, the scientific consensus regarding the disease pathogenesis revolves around an autoimmune destruction of the hypocretin neurons. This is now being challenged by a study proposing that NT1 instead stems from an epigenetic silencing of the hypocretin gene, suggesting reversibility and thereby having profound implications, as pointed out in this review.

REFERENCER

1. Knudsen S, Jennum PJ. Narkolepsi - nye molekylærbiologiske landvindinger. Ugeskr Læger. 2006;168:3699-704
2. Knudsen S, Jennum PJ, Alving J et al. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. Sleep. 2010;33(2):169-76. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.2.169>
3. Ovesen J, Kjeldsen HC. I: Lægehåndbogen. Narkolepsi. 2022. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/soevn/narkolepsi/ (30. mar 2024)
4. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. 2014.
5. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437(7063):1257-63. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
6. Pizza F, Barateau L, Dauvilliers Y, Plazzi G. The orexin story, sleep and sleep disturbances. J Sleep Res. 2022;31(4):e13665. <https://doi.org/10.1111/jsr.13665>
7. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. J Sleep Res. 2021;30(6):e13387. <https://doi.org/10.1111/jsr.13387>
8. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM et al. Narcolepsy. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(1):16100. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.100>
9. Liblau RS, Latorre D, Kornum BR et al. The immunopathogenesis of narcolepsy type 1. Nat Rev Immunol. 2024;24(1):33-48. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00902-9>
10. Kornum BR. Narcolepsy type 1: what have we learned from immunology? Sleep. 2020;43(10):zsa055. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa055>
11. Seifinejad A, Ramosaj M, Shan L et al. Epigenetic silencing of selected hypothalamic neuropeptides in narcolepsy with cataplexy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120(19):e2220911120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2220911120>
12. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. Semin Reprod Med. 2009;27(5):351-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>

13. Peyron C, Faraco J, Rogers W et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;6(9):991-7. <https://doi.org/10.1038/79690>
14. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27(3):469-74. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00058-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00058-1)
15. Crocker A, España RA, Papadopoulou M et al. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology*. 2005;65(8):1184-8. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000168173.71940.ab>
16. Blouin AM, Thannickal TC, Worley PF et al. Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons. *Neurology*. 2005;65(8):1189-92. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175219.01544.c8>
17. Thannickal TC, Siegel JM, Nienhuis R, Moore RY. Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. *Brain Pathol*. 2003;13(3):340-51. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2003.tb00033.x>
18. Honda M, Arai T, Fukazawa M et al. Absence of ubiquitinated inclusions in hypocretin neurons of patients with narcolepsy. *Neurology*. 2009;73(7):511-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b2a6af>
19. Thannickal TC, John J, Shan L et al. Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy. *Sci Transl Med*. 2018;10(447):eaao4953. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao4953>
20. Tabuchi S, Tsunematsu T, Black SW et al. Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: a new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. *J Neurosci*. 2014;34(19):6495-509. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0073-14.2014>
21. Aegidius HM, Kruse L, Christensen GL et al. Pre-treatment of blood samples reveal normal blood hypocretin/orexin signal in narcolepsy type 1. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab050. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab050>
22. Torstensen EW, Østerby NCH, Pizza F et al. Repeated measures of hypocretin-1 in Danish and Italian patients with narcolepsy and in controls. *Sleep Med*. 2023;101:213-220. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.10.004>
23. Lopez R, Doukkali A, Barateau L et al. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in central disorders of hypersomnolence. *Sleep*. 2017;40(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx164>
24. Ruoff C, Pizza F, Trotti LM et al. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: a retrospective patient study. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):65-74. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6882>
25. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*. 2009;32(8):993-8. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.993>