

Narkolepsi

– nye molekylærbiologiske landvindinger

Ph.d.-studerende Stine Knudsen & overlæge Poul Jørgen Jennum

Amtssygehuset i Glostrup, Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling

Resume

Narkolepsi er en hyppig, men underdiagnosticeret neurologisk søvnsygdom, der karakteriseres af søvnanfald og fænomener fra *rapid eye movement* (REM)-søvn: katapleksi, søvnparalyse og hypnagoge hallucinationer. Kort REM-søvnlatens på søvnundersøgelser har hidtil været diagnostisk. For fem år siden kom gennembruddet for sygdomsforståelsen: narkolepsi kendetegnes af mangel på hjernens vågenhedssignal, de hypotalameuropeptider hypokretin-1 og hypokretin-2. Analyse af hypokretinniveau i cerebrospinalvæsken anvendes nu også diagnostisk. I denne artikel sammenfattes den opdaterede viden om narkolepsi med fokus på udredning.

Søvnanfald og muskelsvaghed udløst af ophidselse har været kendt siden 1860'erne; tilstanden er senere blevet benævnt narkolepsi. I de følgende hundrede år, hvor diagnosen kun kunne stilles klinisk, opstod der skiftende teorier om sygdommen: en psykosomatisk flugt fra konflikter, »et midlertidigt selvmord«, en form for epilepsi eller en normalvariant af almindelig søvnighed [1]. Ud fra obduktionsfund fra patienter med epidemisk encefalitis (og sekundær narkolepsi) lige efter 1. verdenskrig blev det især en udbredt holdning, at narkolepsi ikke var en sygdom, men kun et symptom på de strukturelle læsioner i hjernen, som man fandt hos nogle. Set i bakspejlet er det interessant, at »symptomet« specielt fandtes ved hypotalame læsioner [2]. Først i 1960'erne fastslog man, at narkolepsi er en selvstændig søvnsygdom, da man så, at søvnanfald ledsages af næsten øjeblikkelig *rapid eye movement* (REM)-søvn (senere kaldt *sleep-onset-REM periods*, SOREMPs) [3], samt at katapleksi, hypnagoge hallucinationer og søvnparalyse er abnorme manifestationer af atoni og drømme fra netop REM-søvn [4]. I 1980 opdagedes associationen til HLA-DR2 og den stadig dominerende teori blev grundlagt: narkolepsi er en autoimmun sygdom. Senere blev klart, at HLA-DQB1*0602 er den sande prædisponerende faktor, men også at sensitiviteten/specificiteten er for lav til at kunne bruges diagnostisk [5]. I 2000 opdagede man så endelig, at narkolepsi kendetegnes af mangel på to nyligt fundne hypotalameuropeptider, hypokretin-1 (hcrt-1) og hypokretin-2 (hcrt-2) på baggrund af (mulig autoimmun) destruktion af hypokretinholdige neuroner [6, 7]. I en nyligt publiceret dansk oversigts-

artikel satte man fokus på narkolepsi hos børn [8]. I nærværende artikel fokuseres der på den største patientgruppe: de voksne, herunder belyses specielt den nyopdagede patofysiologi samt udredning af sygdommen.

Metoder

Oversigten er baseret på systematisk gennemgang af engelsksprogede artikler (publiceret før den 1. januar 2005) via litteratursøgning på PubMed (søgeord: *narcolepsy*, *cataplexy*, *HLA*, *hypocretin* og *orexin*) samt hånd søgning i litteraturlister fra centrale artikler.

Forekomst

Narkolepsi er langt fra at være sjælden: Prævalensen af narkolepsi med katapleksi er tidligere fundet at være 0,05% (1/2.000) blandt personer af europæisk afstamning [9]. I flere epidemiologiske studier konfirmeres denne forekomst. I et amerikansk studie blev der også inkluderet patienter uden katapleksi (denne patientgruppe udgør en tredjedel af de kendte patientpopulationer), og man fandt en prævalens på 0,056% og en incidens på 13,7/mio. [10], hvilket formentlig er realistiske hyppigheder. Narkolepsi er derfor underdiagnosticeret i Danmark: I Landspatientregisteret findes der 233 personer med diagnosen G47.4 (narkolepsi) i 2003 mod forventet mindst 2.500. Medvirkende faktorer er sandsynligvis forsinket/manglende diagnostik (typisk latens er 10-12 år fra debut til endelig diagnose) samt fejldiagnostik [11].

Narkolepsi

Hyppig neurologisk *rapid eye movement* (REM)-søvn sygdom hos 1/2.000 danskere, med debut i ungdomsårene

Udtalt søvnighed/søvnanfald og fænomener fra REM-søvn (muskelatoni og drømme) i vågen tilstand: katapleksi, søvnparalyse og hypnagoge hallucinationer

Mangel på hjernens vågenhedssignal (de hypotalameuropeptider hypokretin-1 og hypokretin-2) formentlig på autoimmun basis

Abnorm kort REM-søvnlatens (SOREMPs) på de elektrofysiologiske søvnundersøgelser, polysomnografi og multipel søvn-latentest

Nyt diagnostisk værktøj: påvisning af lavt hypokretin-1 i cerebrospinalvæsken. Analysen tilgængelig på Amtssygehuset i Glostrup

Ætiologi og patofysiologi

Narkolepsi optræder hyppigst sporadisk, men der rapporteres om familiær ophobning hos 5-7%. Førstegradsslægtninge har øget risiko (1-2%) dvs. 20-40 gange højere end den øvrige befolkning [12, 13]. Genetisk disposition bekræftes også ved tvillingestudier: 39% (7/18) konkordans blandt monozygote tvillinger [9, 14]. Et andet kendetegn ved sygdommen er en udtalt association til HLA-DQB1*0602 (90-100% af patienterne med katapleksi mod 12-38% i baggrundsbefolkningen) [15]. Øget forekomst af HLA-typen ses også hos patienter uden katapleksi (40-56%), og ved familiær narkolepsi uanset katapleksistatus (70%) [9]. HLA-DQB1*0602 er altså reelt prædisponerende, bekræftet af at homozygote har 2-4 gange højere risiko end heretozygote [15]. Men det er lige så klart, at HLA-typen hverken er en tilstrækkelig eller nødvendig faktor: Kun få HLA-DQB1*0602-positive personer får narkolepsi, og arvegangen i familiære tilfælde følger hverken denne eller andre haplotyper [9, 12, 13].

Ovenstående har medført intens forskning for at afklare centrale spørgsmål: Er narkolepsi med og uden katapleksi samme sygdom, når sidstnævnte er mere heterogen mht. HLA-association? Er narkolepsi som andre HLA-associerede sygdomme en autoimmun sygdom? Disse spørgsmål var vidtgående ubesvarede indtil 1998, hvor hcrt-1 og hcrt-2 og tilhørende receptorer hcrtR1 og hcrtR-2 blev opdaget uafhængigt af to forskningsgrupper, hvorfor de også kaldes orexin-A og orexin-B [16, 17]. Peptiderne udgår fra et fælles *precursor*-peptid og er lokaliserede i en lille gruppe neuroner i den laterale/posteriore del af hypothalamus. Der er projektioner til store dele af centralnervesystemet (CNS), særligt til neuroner, der er involveret i søvnreguleringen. Det er siden sandsynliggjort, at peptiderne hovedsageligt fungerer som hjernens overordnede vågenhedssignaler [18].

Koblingen til narkolepsi fandtes først i dyremodeller: hcrt-knockoutmus får narkolepsi, mens intracerebral (i.c.) infusion af hcrt normaliserer fænotypen [19], og narkolepsi hos hunde skyldes mutation i hcrtR-2 [20]. Narkolepsi hos mennesker er ligeledes associeret med hcrt-systemet: Post mortem-histologi af hjerner fra patienter med og uden katapleksi viser 85-100% reduktion af hcrt-holdige neuroner, mest udtalt hvis patienten havde haft katapleksi [6, 21]. I cerebrospinalvæsken (CSV) kan kun hcrt-1 måles, da hcrt-2 er ustabil, men også her er mangel på hcrt (< 110 pg/ml) hos majoriteten (87%) med katapleksi. Patienter uden katapleksi kan have et lavt niveau af hcrt, men har oftest et normalt niveau (>200 pg/ml) [22]. Narkolepsi hos mennesker med og uden katapleksi antages derfor at tilhøre samme sygdomskontinuum med symptomatologi beroende på graden af den lokale destruktion af hcrt-holdige neuroner. Årsagen til destruktionen er ikke fuldt afdækket, men er ikke associeret med mutationer (som ved hunde), da dette kun er fundet i et enkelt tilfælde, hvor vedkommende havde haft narkolepsi fra spædbarnsalderen [6].

Der findes derimod adskillige polymorfier af hcrt-syste-

Tabel 1. Epworth søvnighedsskema (Epworth Sleep Scale, ESS) kvantificerer søvnighed (*excessive daytime sleepiness*, EDS) i otte repræsentative situationer, der hver angives en værdi fra 0 til 3. Narkolepsipatienter har SUM (ESS) > 13, mens normale har < 10. ESS definerer ikke årsagen til EDS (er også forhøjet ved andre søvnsygdomme) og kan vise normalværdi, hvis katapleksi debuterer før EDS, hvorfor øvrige symptomer skal udredes. Dansk udgave (dobbeltoversat) kan rekvireres på Dansk Center for Søvnmedicin Amtssygehuset i Glostrup.

Situation	Risiko for at døse/falde i søvn
Sidde og læse	
Se tv	
Sidde inaktiv på et offentligt sted, f.eks. teater eller møde	
Som passager i bil i en time uden pause	
Ligge ned for at hvile om eftermiddagen	
Sidde og tale med andre	
Sidde stille efter frokost (uden indtagelse af alkohol)	
I en bil, under stop i trafikken	
Sum (ESS)	

0 = vil aldrig døse/falde i søvn.

1 = lille risiko for at døse/falde i søvn.

2 = moderat risiko for at døse/falde i søvn.

3 = stor risiko for at døse/falde i søvn.

mets gener både hos syge og raske, men det er ikke afklaret, om disse polymorfe produkter har normal funktion. Men da der til gengæld er fundet tegn på at sygdommen ledsages af mulig inflammation (øget cerebral gliadannelse) langs hcrt-projektionerne, er den autoimmune hypotese stadig mest sandsynlig [7], selv om endeligt bevis herfor (f.eks. immunnedslag) ikke er fundet.

Symptomatologi

Narkolepsi katarakteriseres af udtalt søvnighed *excessive daytime sleepiness* (EDS), søvnanfald, katapleksi, søvnparalyse og hypnagoge hallucinationer. Fragmenteret nattesøvn og automatiske handlinger er også hyppige. Men kun et fåtal af patienterne har alle symptomer [23-26].

EDS/søvnanfald har ofte et snigende forløb og er hoved- og debutsymptomet hos 95-97% [24, 26-30]. Sværhedsgraden varierer, men de fleste må anstrenge sig for at holde sig vågne om dagen og oplever alligevel gennembrud af EDS i form af talrige søvnanfald [30]. Som hos raske er patienternes søvnanfald mest udtalte i monotone situationer, men forekommer i abnorm øget grad [23, 31, 32] og kan ydermere opstå i aktive situationer f.eks. under samtale, ved måltider, eller når man fører bil [32].

Katapleksi findes hos to tredjedele (58-93%) af patienterne [5, 10, 23, 26, 30, 31, 33-35]. Symptomet udvikles oftest parallelt med eller inden for fem år efter EDS-debut, men kan i sjældne tilfælde opstå efter 20 års EDS [10, 26, 28, 34]. Hos 2-5% voksne og 9% børn er katapleksi debutsymptomet [24, 26-28, 36]. Katapleksi opleves som pludselig (og hyppigst

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

bilateral) muskelsvaghed udløst af diverse følelsesmæssige stimuli, men specielt i tre specifikke situationer (**Tabel 1**) [26, 33]. Under et kataplektisk anfald er patienten ved fuld bevidsthed, men kan undervejs glide over i et søvnanfald. Anfaldene er komplet reversible og kortvarige (86% <2 minutter), men talrige (58% >1 anfald/dag) [26]. Sværhedsgraden varierer både inter- og intrapersonelt: alt fra en følelse af lokal muskelsvaghed til komplet universel muskelatoni. Oftest rammes ben/knæ og arme/hænder, så ting tabes; kæben, så munden åbnes/bæver; halsen, så hovedet tabes, eller talen kan sløres. Men 50% oplever også tidvis fulminante anfald, og en tredjedel er kommet til skade som konsekvens heraf [26, 33].

Søvnparalyse og hypnagoge hallucinationer optræder isoleret/kombineret ved indsovning/opvågning hos de fleste voksne patienter (hhv. 43-78% og 58-76%) [23, 26, 28, 34, 37], i mindre grad hos børn [24]. Fænomenerne debuterer som regel parallelt med/lige efter EDS, men kan også være debut-symptom. Søvnparalyse består af korte anfald af komplet muskelatoni [25], men er i modsætning til katapleksi ikke udløst af emotioner [26]. Paralyser er selvlimiterende og afbrydes let af berøring, spontant eller hvis patienten selv lærer at bryde tilstanden [23, 25]. Hypnagoge hallucinationer er drømmelignende oplevelser med syns- høre- eller føleindtryk gerne iblandet ting fra virkeligheden, men kan også være komplekse indtryk som fornemmelsen af andres tilstedeværelse i rummet. Hovedparten (80%) bliver bange under hypnagoge hallucinationer, i særdeleshed børn, som af frygt herfor kan forsøge at undgå søvn [25, 26].

Fragmenteret nattesøvn med talrige opvågninger (*arousals*) er et hyppigt fænomen og er i særdeleshed generende, fordi hver opvågning kan ledsages af hypnagoge hallucinationer og

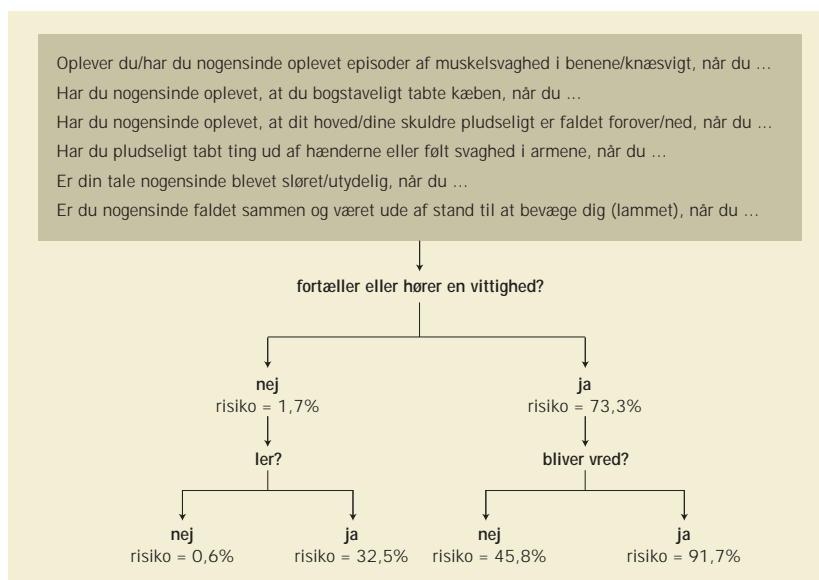
søvnparalyse [23, 25]. Om dagen oplever 35-75% tillige »blanke« perioder uden erindring om det hændte, men hvor de samtidig har udført automatiske pseudohandlinger, hyppigst i perioder med svær EDS [23, 26].

Forløb

Alder, køn og etisk ophav er ikke betydende for symptombilledet [24, 26, 28, 30]. Mænd rammes oftere end kvinder [1, 10, 24, 28, 30], men debut er uanset kønnet hyppigst i alderen 10-20 år (gennemsnitligt 14,7 år) og næsthypigst i 21-29-årsalderen [10, 26, 28]. Små børn [24, 30] og midaldrende [10, 26, 28] kan også få narkolepsi. Sygdommen er varig og er ubehandlet invaliderende i samme grad som Parkinsons sygdom. Medicinsk behandling forbedrer symptomerne og livskvaliteten, men normaliserer dem ikke. Sværhedsgraden af både EDS og katapleksi aftager generelt med alderen; det er tidligere tillagt bedre *coping* i form af f.eks. at undgå emotioner, der fremkalder katapleksi. Men børn og unge har signifikant kortere SL og sværere katapleksi end voksne, så fænomenet må snarere tilskrives sygdommens naturlige forløb [37]. Hvis EDS forværres med alderen, skal det vække mistanke om debut af ledsagende søvnsygdom (obstruktiv søvnapnø syndrom (OSAS) og/eller *periodic legs movements* (PLM)), som findes overhyppigt ved narkolepsi [27].

Parakliniske undersøgelser

Blod- og rutine-CSV-analyser, neurologisk undersøgelse og computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum kan ikke anvendes diagnostisk, da disse viser normale forhold. Da symptomgenkendelse tillige kan være vanskelig, er der udviklet to strategier til vurdering heraf (**Tabel 1, Figur 1**).



Figur 1. Beslutningstræet angiver de tre emotionelle situationer (vittigheder, latter og vrede) som indebærer højst sandsynlighed/risiko for, at patientens symptom(er) (en/flere af de seks nævnte former for muskelsvaghed) er forenelig med katapleksi kontra uspecifik muskelsvaghed. Hvis hverken vittigheder eller latter udløser muskelsvaghed, falder risikoen til 0,6%. Dog er det værd at bemærke, at talmaterialet bag studiet er så stort, at de 0,6% indeholder 8% af narkolepsipatienterne. Beslutningstræet må derfor ikke bruges til definitivt at *udelukke* katapleksi [33].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Diagnosen kan stilles klinisk ved søvnanfald og sikker kaptaleksi. Øvrige patienter er kun under mistanke for at have narkolepsi, og så er diagnosen obligat paraklinisk:

1. polysomnografi (PSG) med søvnlattens < 10 minutter og/eller en SOREMP samt multipel søvn-lattentest (MSLT) med gennemsnitlig søvnlattens på mindst fire deltest < 8 minutter og ≥ 2 SOREMPs
2. CSV-hypokretin < 110 pg/ml kan erstatte kriterierne i pkt. 1.

PSG er en obligatorisk undersøgelse af nattesøvnen før MSLT. Ved undersøgelsen registreres resultaterne af elektroencefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG) (øjnelektroder) og elektromyografi (EMG). Desuden registreres respiration og saturation samt resultaterne af elektrokardiogram (EKG) hos en ubehandlet person (al sederende/opkvikkende medicin (centralstimulantia, antidepressiva, hypnotika, anxiolytica etc.) skal være seponeret i mindst 14 dage forud for undersøgelsen).

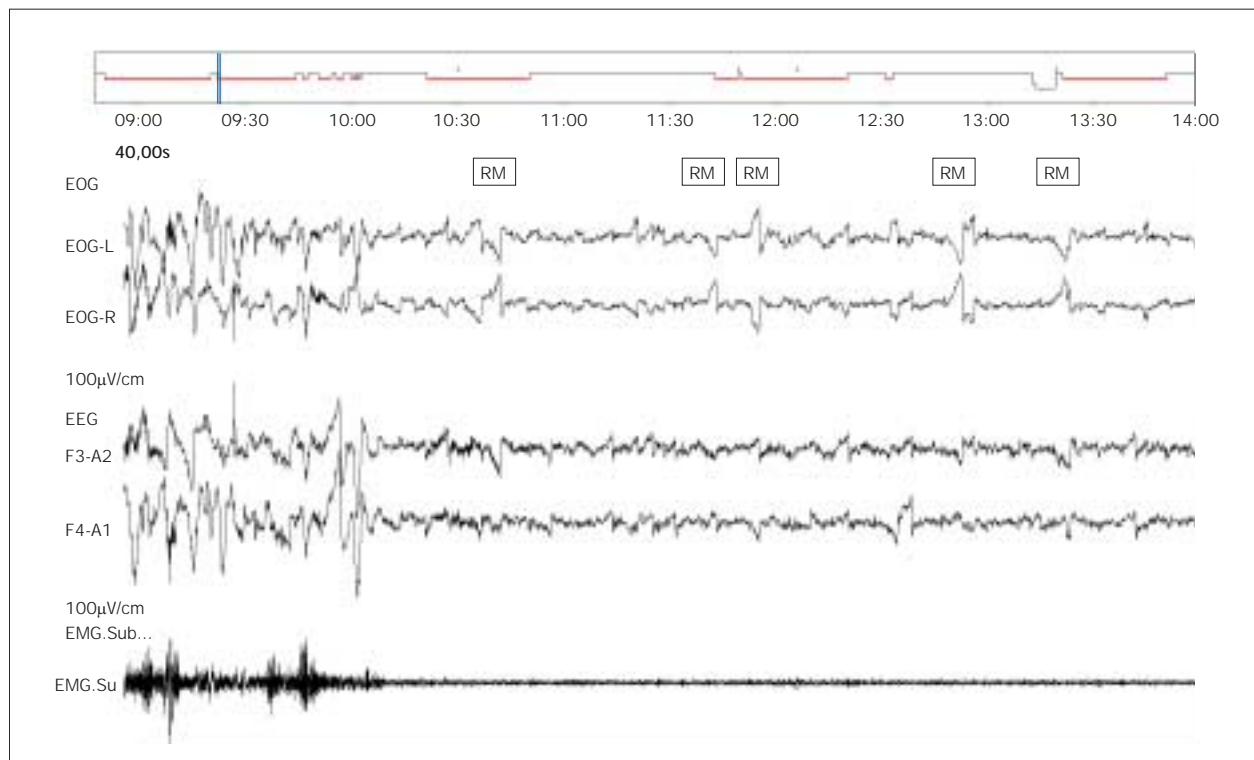
Formålet med PSG er dels at vurdere søvnmønsteret, dels at udelukke andre søvnsygdomme og søvnmangel, der kan

medføre falsk positiv kort søvnlattens og SOREMPs ved efterfølgende MSLT [27, 31].

Patienter med narkolepsi har typisk mange *arousals* og kort søvnlattens. Kun 30% har SOREMPs, men specificiteten er til gengæld 99% [31]. PSG bør tillige gentages ved forværring af EDS.

Ved MSLT objektiviseres søvnanfald og SOREMPs (Figur 2). MSLT påbegyndes to timer efter afsluttet PSG og består af fire (fem) deltest, hvorunder søvnlattens og søvnmønster registreres med to timers intervaller. Der er to faldgruber: falsk positiv diagnose ved ≥ 2 SOREMPs uden forudgående differentialdiagnostisk PSG, og falsk negativ diagnose, da op til 17% med narkolepsi har < 2 SOREMPs på første MSLT [35]. Gentagne MSLT'er viser betydelig intrapersonel varians og MSLT bør derfor gentages ved negativt resultat, hvis der fortsat er klinisk mistanke [31].

CSV-hypokretin udføres via et *radioimmunoassay* og er det nye supplerende diagnostiske værktøj. Lavt niveau (< 110 pg/ml) har en positiv prædiktiv værdi for narkolepsi på 98%, også hos patienter uden SOREMPs på MSLT [22]. Analysen kan altså have afgørende diagnostisk betydning, hvis PSG/MSLT ikke er gennemførlige/konklusive [29]. I Norden udføres ana-



Figur 2. Multipel søvn-lattentest (MSLT) fra en dansk narkolepsipatient, der får mulighed for søvn i 30 minutter i fire deltest: kl. 8.50, 10.20, 11.50 og 13.20. Øverst vises patientens hypnogram (oversigt over søvnstadier), hvor der ses en søvnlattens langt under de påkrævede otte minutter (sover gennemsnitligt 20 sekunder efter påbegyndelse af deltest). Der ses tillige de karakteristiske *sleep onset rapid eye movement* (REM)-periods (SOREMPs) i fire ud af fire deltest: REM-søvnlattens er hhv. 1,20 minutter, 2,35 minutter, 0,30 minutter og 3,30 minutter (normal REM-søvnlattens er 90 minutter). Bemærk endvidere, at patienten ikke kan holde sig vågen mellem deltestene (hvor han er oppegående), og at disse søvnanfald består af REM-søvn. Nederst vises et elektrofysiologisk udsnit af søvnen under et af de ufrivillige søvnanfald (den blå streg på hypnogrammet). Der er direkte overgang fra vågenhed (bevægartefakter på elektroencefalografien (EEG) og høj tonus på elektromyografi (EMG)) til REM-søvn (øjnebevægelser markeret som RM på øjnelektroderne (elektrookulografi (EOG)) og muskeltonus på EMG).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

lysen (os bekendt) kun på Klinisk Biokemisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup (via samarbejde med Dansk Center for Søvnmedicin, Amtssygehuset i Glostrup, hvortil patienterne kan henvises).

Differentialdiagnoser

EDS skal skelnes fra træthed/udmattelse (*fatigue*), der ledsager en række medicinske sygdomme. Endvidere er sværhedsgraden af EDS vigtig, da et vist niveau af søvnighed er normalt [32]. Selvpåførte faktorer som søvnmangel og medicin/alkoholindtagelse må også berøres. EDS med ESS >13 (Tabel 1) ses ved andre søvnsygdomme: de hyppigste er OSAS, men her er anamnesen snorken/vejtrækningspauser, og PLM med motorisk urolig søvn (benspjæt). Den sværeste differentialdiagnose er søvnsygdommen idiopatisk hypersomni, der minder om narkolepsi uden katapleksi, men ikke har ≥ 2 SOREMPs på MSLT.

Katapleksilignende fænomener kendes fra udsagn som »hun/han gør mig blød i knæene« eller »jeg tabte kæben af overraskelse«. 30% af normalbefolkningen og 15% med andre søvnforstyrrelser angiver lignende tonusfænomener, men ikke i de tre katapleksispecifikke situationer (Figur 1) [33]. Katapleksi kan forveksles med psykiske tilstande (17% af narkolepsipatienter kaldes neurotiske, inden der bliver stillet en korrekt diagnose) samt andre anfaldsfænomener som epilepsi, lipotymier og synkoper [11]. Disse anfald mangler oftest den følelsesmæssige association og særligt den bevarede bevidsthed.

Søvnparalyse og hypnagoge hallucinationer findes hos hhv. 6% og 25% af normalbefolkningen [38], og andelen er endnu højere ved andre søvnsygdomme [23, 31]. Søvnparalyse findes også familiært som isoleret fænomen. Hypnagoge hallucinationer kan forveksles med psykoser, men disse har ikke relation til indsovning/opvågning [25].

Sekundær narkolepsi kan opstå, hvis andre sygdomme inddrager hypothalamus: tumorer, infektioner, inflammationer, traumer og genetiske syndromer [24, 39].

Behandling

Katapleksi behandles traditionelt med lave doser tricykliske antidepressiva (TCA), f.eks. imipramin 25-75 mg/dag. Anvendelsen kan begrænses af bivirkninger som vægtøgning og impotens. Alternativt anvendes selektive serotonin-genoptagelses-hæmmere, som regel i depressionsdoser. Effekten er generelt lavere end TCA. EDS er siden 1960'erne blevet behandlet med methylphenidat (40-60 mg/dag). Afhængighed ses sjældent, men bivirkninger som øget blodtryk, nedsat appetit og aggression kan genere. To nye lægemidler er i de senere år fundet at være effektive (dobbeltblindt + placebo-kontrolleret) mod EDS: modafinil (dosis 200-400 mg/dag), hvis væsentligste bivirkning er hovedpine. Enkelte oplever tillige manglende effekt. Natrium-oxybat er netop blevet godkendt i Danmark. To natlige doser a 3-4,5 g forbedrer øje-

blikkeligt fragmenteret nattesøvn og indirekte EDS. Stoffet reducerer også katapleksi [40].

Ud fra den autoimmune hypotese er intravenøs (i.v.) immunoglobulin eksperimentelt givet tæt på debut og virker tilsyneladende symptomreducerende, hvilket dog kun er meddelt kasuistisk. Alternativ fremtidig behandling kan omfatte erstatningsterapi med hcrt, hvilket har været forsøgt i dyremodeller og medført midlertidigt ophør af EDS og katapleksi både ved i.c.- og i.v.-infusion [40].

Konklusion

Narkolepsi må grundet sygdommens etniske ensartethed og prævalens (1/2.000) forventes også at være en hyppig søvnsygdom i Danmark. Idet op mod ni ud af ti danske patienter derved er udiagnosticerede, må narkolepsidiagnosen i særdeleshed overvejes hos unge personer med uforklarlig søvnighed og fænomener fra REM-søvn: katapleksi, søvnparalyse og hypnagoge hallucinationer. Dog må det erindres, at kun få har alle symptomer, herunder at en tredjedel ikke får katapleksi. Patienterne bør henvises til søvnundersøgelserne PSG og MSLT, hvor kort søvnlatens og abnorm kort REM-søvnlatens er diagnostisk. Det helt nye diagnostiske værktøj er endvidere tilgængeligt ved Dansk Center for Søvnmedicin, Amtssygehuset i Glostrup: analyse af CSV-hypokretin. Lavt CSV-hypokretin afspejler sygdommens nyligt opdagede patogenese: mangel på hjernens vågenhedssignal, de hypothalamiske neuropeptider hcrt-1 og hcrt-2, formentlig på autoimmun basis.

Korrespondance: *Stine Knudsen*, Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup. E-mail: stkn@glostruphosp.kbhamt.dk

Antaget: 19. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Daniels LE. Narcolepsy. *Medicine* 1934;13:1-122.
- Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Disease* 1930;71:249-59.
- Rechtschaffen A, Wolpert EA, Dement WC et al. Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:599-609.
- Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1960;3:421-8.
- Mignot E, Hayduk R, Black J et al. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012-20.
- 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;6:991-7.
- Thannickal TC, Siegel JM, Nienhuis R et al. Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. *Brain Pathol* 2003;13:340-51.
- Møller L, Østergaard J. Narkolepsi hos børn: en overset diagnose. *Ugeskr Læger* 2005;167:2390-3.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50 (Suppl 1):16-22.
- Silber MH, Krahn LE, Olson EJ et al. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25:197-202.
- Kryger MH, Walid R, Manfreda J. Diagnoses received by narcolepsy patients in the year prior to diagnosis by a sleep specialist. *Sleep* 2002; 25:36-41.
- Billiard M, Pasquie-Magnetto V, Heckman M et al. Family studies in narcolepsy. *Sleep* 1994 17(suppl 8):54-9.
- Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989;2:1376-9.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. Khatami R, Maret S, Werth E et al. Monozygotic twins concordant for narcolepsy-cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *Lancet* 2004;363:1199-200.
15. Mignot E, Lin L, Rogers W et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686-99.
16. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-7.
17. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:1.
18. Zeitzer JM, Buckmaster CL, Lyons DM et al. Locomotor-dependent and -independent components to hypocretin-1 (orexin A) regulation in sleep-wake consolidating monkeys. *J Physiol* 2004;557:1045-53.
19. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
20. Lin L, Faraco J, Li R et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
21. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
22. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.
23. Aldrich MS. Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(Suppl 1): 2-7.
24. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S et al. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):17-20.
25. Dahl RE, Holttun J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:834-41.
26. Okun ML, Lin L, Pelin Z et al. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002;25:27-35.
27. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9:519-24.
28. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57: 2029-33.
29. Arai J, Kanbayashi T, Tanabe Y et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in childhood narcolepsy and neurologic disorders. *Neurology* 2004;63:2440-2.
30. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy in children. *Pediatrics* 1960;25:1025-33.
31. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-9.
32. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
33. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC et al. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999;22:77-87.
34. Dauvilliers Y, Bazin M, Ondze B et al. Severity of narcolepsy among French of different ethnic origins (south of France and Martinique). *Sleep* 2002;25: 50-5.
35. Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology* 1993;43:55-60.
36. Guilleminault C, Mignot E, Partinen M. Controversies in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):1-6.
37. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004;62:46-50.
38. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58:1826-33.
39. Autret A, Lucas B, Henry-Lebras F et al. Symptomatic narcolepsies. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):21-4.
40. Mignot E. An update on the pharmacotherapy of excessive daytime sleepiness and cataplexy. *Sleep Med Rev* 2004;8:333-8.

Screening for fragilt X-syndrom

Internationale erfaringer

Overlæge Jens Vuust, lektor Lars Allan Larsen, seniorforsker Karen Grønsvov, professor Bent Nørgaard-Pedersen & professor Karen Brøndum-Nielsen

Statens Serum Institut, Klinisk Biokemisk Afdeling, Københavns Universitet, Wilhelm Johannsen Center for Funktionel Genomforskning, Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik, og Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik

Resume

Fragilt X-syndrom (FXS) er den hyppigste årsag til familier mental retardering, og efter vore beregninger er der ca. 700 ikkediagnostiserede tilfælde i Danmark. Da sygdommen er alvorlig, og molekylærdiagnostik er mulig, må screening for FXS overvejes for herved at forbedre den genetiske rådgivning. Ifølge internationale erfaringer bør der sættes på forbedret opsporing af FXS hos personer med generel udviklingsforsinkelse og på kaskadescreening med henblik på anlægsbærradiagnostik. Screening af gravide kan komme på tale, når forbedrede diagnostiske metoder muliggør det.

Fragilt X-syndrom (FXS) er en arvelig sygdom, som medfører udviklingshæmning og indlæringsvanskeligheder. Andre symptomer forekommer også, f.eks. adfærdsmæssige symptomer i form af hyperaktivitet og autistiske symptomer. FXS rammer ca. 1 ud af 4.000 drenge og ca. 1 ud af 8.000 piger. Det er dermed den hyppigste årsag til hereditær mental retardering. Drenge/mænd med FXS er som hovedregel så svært handicappede, at de har brug for omfattende livslang social støtte, mens piger/kvinder oftere kan klare en selvstændig tilværelse.

Der er for øjeblikket ingen kurativ behandling, men specialpædagogik og psykosocial intervention kan forbedre livskvaliteten, og medicinsk behandling kan komme på tale, f.eks. for hyperaktivitet [1-3].

Sygdommens alvor, relative hyppighed og de diagnostiske muligheder gør, at screening for sygdommen overvejes. Efter en kort indledning om sygdommens genetik, gives der en oversigt over internationale erfaringer med FXS-anlægsbærrerscreening.