

Door: Gert Jan Lammers (GJLammers@sein.nl; G.J.Lammers@lumc.nl), neurologie, Slaap-Waakcentrum SEIN, Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

De auto-immuun hypothese van narcolepsie

Op donderdag 11 november 2021 promoveerde Mink Schinkelshoek aan de Universiteit Leiden op het proefschrift getiteld *The autoimmune hypothesis of narcolepsy – and its unexplored clinical features*¹. Hij onderzocht de ontstaanswijze van narcolepsie type 1 en beschrijft enkele voor patiënten relevante symptomen van narcolepsie type 1, die tot nu toe in wetenschappelijk onderzoek weinig aandacht hebben gekregen. Het doel van deze twee onderzoekspijlers is het beter begrijpen van de ziekte om patiënten uiteindelijk gericht en beter te kunnen behandelen.

Narcolepsie type 1 is een slaap-waakstoornis die onder andere wordt gekenmerkt door overmatige slaperigheid overdag, kataplexie (spierverlating, vaak uitgelokt door sterke emoties), slaapparalyse, hypnagoge hallucinaties en een verstoorde nachtslaap. Naast deze kernsymptomen veroorzaken andere symptomen, zoals overgewicht, slaapmisperceptie, verminderde alertheid en onvermogen te concentreren, veel beperkingen in het dagelijks leven. Er is weinig onderzoek verricht naar deze andere symptomen.

De symptomen van narcolepsie type 1 ontstaan door het verdwijnen van de hypocretine-producerende neuronen in de laterale hypothalamus. De meest gangbare hypothese is dat een auto-immuunrespons gericht tegen deze cellen de oorzaak is van het verdwijnen. Argumenten daarvoor zijn een sterke associatie van narcolepsie type 1 met HLA-DQB1*06:02 en andere HLA-allelen (Schinkelshoek et al., 2020a), naast andere immuun-gerelateerde genen, maar ook de toename in incidentie van narcolepsie type 1 na de Mexicaanse, of H1N1-, pandemie van 2009 en de daarvoor gestarte vaccinatiecampagne. Als gevolg van deze laatste gebeurtenis ontstond de verdenking op immunologische kruisreactiviteit tussen dit virus en hypocretine-producerende neuronen als verklaring voor het ontstaan van narcolepsie type 1 (figuur 1).

Het onderzoek

In dit proefschrift onderzoekt Mink Schinkelshoek de auto-immuun hypothese op twee manieren: enerzijds tracht hij kruisreactiviteit aan te tonen tussen structureel homologe peptides uit het bovengenoemde H1N1-virus en hypocretine. Anderzijds zet hij massa cytometrie in, een techniek die het mogelijk maakt in groot detail naar de

samenstelling van het immuunsysteem te kijken en om verschillen aan te tonen in immuuncelpopulaties in het bloed van enerzijds gezonde proefpersonen en anderzijds narcolepsie type 1 patiënten.

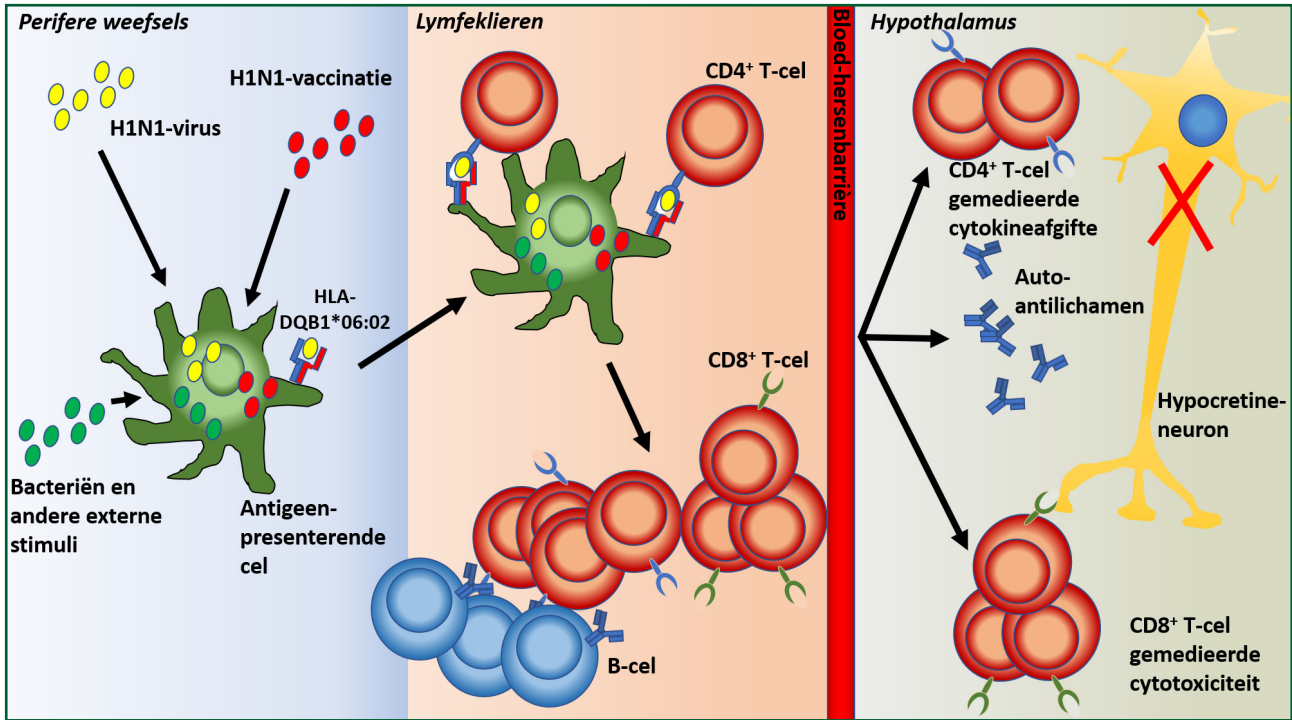
In het meer klinische onderdeel beschrijft Schinkelshoek het voorkomen van overgewicht en obesitas bij mensen met narcolepsie type 1 en de invloed van medicatie (natriumoxybaat en modafinil) op het gewicht. Ook wordt bekeken in hoeverre bij mensen met primaire slaapstoornissen, waaronder narcolepsie type 1, objectieve slaap samenhangt met subjectieve slaapbeleving tijdens dutjes overdag.

Resultaten

De experimenten naar T-cel reactiviteit tegen H1N1- en hypocretinepeptides toonden reactiviteit tegen H1N1-peptides bij mensen met narcolepsie type 1, maar in mindere mate ook bij gezonde proefpersonen. Reactiviteit tegen hypocretine werd in beide groepen niet vastgesteld (Schinkelshoek et al., 2019a). Wat betreft de samenstelling van het immuunsysteem in het bloed van mensen met narcolepsie type 1 bleken verschillen met gezonde proefpersonen met name te vinden te zijn in kleinere immuuncelpopulaties, specifiek binnen de T-helper en cytotoxische T-cellen (Schinkelshoek et al., In preparation).

Vervolgens toonde het onderzoek naar overgewicht en obesitas dat mensen met narcolepsie type 1 vaker een hoge *body mass index* (BMI) hebben, maar interessant genoeg ook dat natriumoxybaat met name bij vrouwen met een al wat hoger BMI leidt tot een significante reductie van het lichaamsgewicht. Bij modafinil was dit effect een stuk minder uitgesproken (Schinkelshoek et al., 2019b). Tevens werd vastgesteld dat bij mensen met narcolepsie type 1 of andere slaapstoornissen zeer frequent

¹ Promotoren: prof. G.J. Lammers, neuroloog Slaap-Waakcentrum SEIN Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum en prof. F. Koning, immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum. Copromotor: dr. R. Fronczek, neurologie, Slaap-Waakcentrum SEIN Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum.



Figuur 1 De auto-immuun hypothese van narcolepsie type 1, zoals die op dit moment wordt onderzocht. Een externe stimulus leidt via een immuunrespons in mensen met genetische dan wel verworven immunologische aanleg voor kruisreactiviteit tot een auto-immuunrespons. Via B-cellen of T-cellen leidt dit uiteindelijk tot het verdwijnen van de hypocretine-producerende neuronen in de laterale hypothalamus.

sprake was van slaapmisperceptie bij dutjes overdag: ze meenden niet geslapen te hebben tijdens een dutmogelijkheid, terwijl een objectieve slaapregistratie op dat moment wel slaap mat, of andersom (Schinkelshoek et al., 2020b).

Belang voor vakgebied en kliniek

De bevindingen aangaande de auto-immuun hypothese van narcolepsie type 1 in het proefschrift leveren geen definitief bewijs van het bestaan van een auto-immunreactie gericht tegen de hypocretine-producerende neuronen, met name aangezien geen T-cel reactiviteit tegen hypocretinepeptides werd gevonden. De geïdentificeerde immuuncelpopulaties die verschillen van gezonde proefpersonen bieden echter wel sterke aanknopingspunten om gericht te zoeken naar de immuunrespons die leidt tot het verlies van hypocretine-producerende neuronen. Het inzetten van nieuwe technieken zoals massa cytometrie biedt mogelijkheden hiertoe die enkele jaren geleden nog voor onmogelijk werden gehouden.

Het feit dat overgewicht en slaapmisperceptie, twee symptomen die niet tot de kernsymptomen van narcolepsie type 1 behoren, zo veel voorkomen onderschrijft het belang van onderzoek ernaar en bevestigt wat klinici reeds vermoedden. Mensen met narcolepsie type 1 kunnen door deze en andere onderbelichte symptomen frequent meer beperkingen in het dagelijks leven ervaren dan door de symptomen waarop medicatietrials en andere interventies

traditioneel zijn gericht. Het (h)erkennen en onderzoeken van deze symptomen is daarom een volgende stap naar het optimaal behandelen van mensen met narcolepsie type 1. Dit advies geldt overigens niet alleen voor narcolepsie type 1, maar kan eenvoudig worden uitgebreid naar epilepsie; ook bij epilepsie kunnen symptomen anders dan alleen de epileptische aanvallen zelf belangrijk zijn voor de kwaliteit van leven en verdienen zodoende aandacht bij een optimale behandeling.

Referenties

Schinkelshoek MS, Fronczek R, Kooy-Winkelaar EMC et al. (2019a) H1N1 hemagglutinin-specific HLA-DQ6-restricted CD4+ T cells can be readily detected in narcolepsy type 1 patients and healthy controls. *J Neuroimmunol.* 15;332:167-175. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.009.

Schinkelshoek MS, Smolders IM, Donjacour CE et al. (2019b) Decreased body mass index during treatment with sodium oxybate in narcolepsy type 1. *J Sleep Res.* Jun;28(3):e12684. doi: 10.1111/jsr.12684.

Schinkelshoek M, Fronczek R, Verduijn W et al. (2020a) HLA associations in narcolepsy type 1 persist after the 2009 H1N1 pandemic. *J Neuroimmunol.* 342:577210. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577210.

Schinkelshoek MS, de Wit K, Bruggink V et al. (2020b) Daytime sleep state misperception in a tertiary sleep centre population. *Sleep Med.* 2020 May;69:78-84. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.026.