

Nieuwe inzichten in de pathogenese van narcolepsie

T R E F W O O R D E N

NARCOLEPSIE; KATAPLEXIE; HYPOCRETINE; OREXINE.

door G.J. Lammers, S. Overeem en M. Frölich

Samenvatting

De ontdekking dat narcolepsie veroorzaakt wordt door een stoornis in de hypocretinetransmissie heeft tot het ontstaan van een heel nieuw onderzoeksveld geleid. Het hypocretinesysteem blijkt zowel betrokken te zijn bij de regulatie van slapen en waken, als bij de neuro-endocriene en metabole regulatie.

De verworven kennis heeft inmiddels consequenties voor de diagnostiek van narcolepsie, aangezien een sterk verlaagde concentratie van hypocretine in de liquor specifiek is voor narcolepsie. Daarnaast zullen op termijn hoogstwaarschijnlijk nieuwe effectievere therapieën ter beschikking komen.

Het klinisch beeld van narcolepsie en de recente ontdekkingen en implicaties worden in dit artikel besproken.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104(5):269-275)

Inleiding

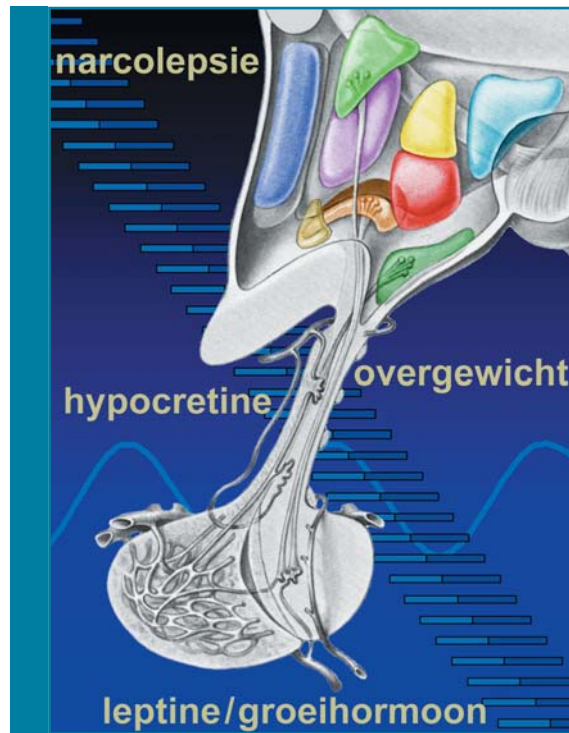
Er zijn weinig ziektebeelden waarvan de kennis zo snel is toegenomen als bij narcolepsie. Gedurende de laatste drie jaar hebben spectaculaire ontdekkingen inzicht gegeven in de pathogenese en pathofysiologie van deze, reeds 125 jaar bekende, aandoening.¹ Dit heeft geleid tot een beter begrip van slaapregulatie en voor narcolepsie tot nieuwe diagnostische mogelijkheden, hernieuwde aandacht voor geassocieerde verschijnselen en consequenties voor de behandeling (zie *Figuur 1*, op pagina 270).

Kliniek

Geschat wordt dat zo'n 8.000 Nederlanders en 5.000 Belgen aan narcolepsie lijden, een prevalentie die niet veel geringer is dan die van MS.² In de meerderheid van de gevallen ontstaan de eerste verschijnselen tussen het 15^e en 25^e levensjaar. Helaas blijken er nog steeds vele jaren te verstrijken vanaf het ontstaan van de eerste symptomen tot het moment dat de diagnose gesteld wordt. Dit zijn kostbare jaren voor patiënten die, met name indien niet behandeld, in hun sociaal maatschappelijk functioneren fors beperkt zijn.

Het centrale symptoom van narcolepsie is overmatige slaperigheid overdag, gepaard gaande met ongewild in slaap vallen.¹⁻³ Is dit eenmaal ontstaan dan verdwijnt de verhoogde slaapneiging niet meer, geen enkele dag, hoeveel men ook slaapt. Kenmerkend is met name het onweerstaanbare karakter. Over het gehele etmaal gezien, is er nauwelijks méér slaap dan bij mensen zonder narcolepsie.⁴ De slaapaanvallen treden met name op bij passieve bezigheden en kunnen soms door lichamelijke activiteit voorkomen worden. Hoewel het woord 'aanval' suggereert dat iemand acuut in slaap valt, is dit zelden het geval. Vrijwel altijd treedt er eerst doezel op, geleidelijk overgaand in slaap. Over het algemeen geeft een dergelijk dutje een tijdelijke verkwikking. Bij de anamnese is het cruciaal te vragen naar slaperigheid, al benoemen veel patiënten hun klacht als 'moehheid'. Uiteraard kan er naast slaperigheid ook sprake zijn van vermoeidheid, dit is echter geen kernsymptoom van narcolepsie.

Een specifiek symptoom is kataplexie: het plots optreden van bilaterale spierverslapping bij een helder bewustzijn dat uitgelokt wordt door emoties (zie *Figuur 2A*, op pagina 271).⁵ Lachen is de sterkste uitlokkende emotie, maar ook woede, schrik, opwinding en het onverwachts ontmoeten van een bekende zijn voorkomende 'triggers'.⁶ Een kataplexieaanval is meestal partieel: alleen spieren in het gelaat, in de nek of rond de knieën verslappen, zonder dat de betrokkene valt. Soms is er een complete aanval waarbij de patiënt op de grond valt, de ogen vaak gesloten zijn en ook het spreken onmogelijk is. Omstanders krijgen daardoor ten onrechte de



Figuur 1. Recente studies hebben aangetoond dat het cruciale defect bij narcolepsie gelegen is in de hypothalamus. Door deze ontdekking is de belangstelling voor het ziektebeeld sterk vergroot, niet alleen voor de slaap gerelateerde problemen, maar ook voor de bijkomende verschijnselen.

indruk dat er sprake is van bewustzijnsverlies of slaap. De duur van de aanval is in de meeste gevallen minder dan 30 seconden. Hoewel kataplexie wél acuut begint, is de spierverslapping bij complete aanvallen meestal niet direct maximaal, waardoor mensen nog steun kunnen zoeken en slechts zelden verwondingen oplopen. Nogmaals dient benadrukt te worden dat personen niet op de grond hoeven te vallen om van kataplexie te mogen spreken. Verder komen hypnagoge hallucinaties frequent voor bij narcolepsie: zeer heldere, levensechte droombelevingen die optreden bij het in slaap vallen. Het werkelijkheidsgehalte kan zo groot zijn dat mensen achteraf gaan controleren of de ervaring echt was of 'slechts' een droom. In de meerderheid van de gevallen is de droombeleving beangstigend. Het laatste onderdeel van de klassieke 'tetrad' van narcolepsie is slaapparalyse: het optreden van een vrijwel totale spierverslapping bij het inslapen of het ontwaken, terwijl de 'geest' wel wakker is. Tegenwoordig beschouwt men ook gestoorde nachtelijke slaap en automatisch gedrag (inadequate

handelingen op momenten van grote slaperigheid) als bij narcolepsie behorende verschijnselen.² De klachten die voorkomen bij narcolepsiepatiënten leiden tot problemen bij het volgen van opleidingen en bij beroepsuitoefening. Ook zijn er in de meerderheid van de gevallen (grote) psychosociale problemen. Mensen worden al snel bestempeld als ongeïnteresseerd vanwege de slaapaanvallen. Bovendien bestaat er de neiging dat mensen situaties vermijden waar emoties opgeroepen kunnen worden, ter voorkoming van kataplexie-aanvallen. Verder kan er sprake zijn van psychiatrische co-morbiditeit, waarvoor wordt verwezen naar het artikel van Droogleeve Fortuyn.⁷ De symptomen van narcolepsie worden verklaard door het onvermogen bepaalde bewustzijns-/slaaptoestanden vol te houden.⁸ Het is wel mogelijk wakker te zijn, maar niet mogelijk wakker te blijven. Het is mogelijk te slapen, maar niet om in slaap te blijven. Bovendien treden er in de wakkere periode partiële uitingen op van (REM-)slaap: bijvoorbeeld kataplexie, waarvan wordt verondersteld dat het een uiting is van de spierverslapping die normaal alleen tijdens REM-slaap optreedt.

Pathofysiologie

De afgelopen drie jaar is, zoals reeds gezegd, de kennis van de pathofysiologie van narcolepsie enorm toegenomen. Een belangrijk deel van de kennis is verkregen uit onderzoek bij diermodellen. In de jaren zeventig van de vorige eeuw werd een aantal honden met narcolepsie gedoneerd aan de Universiteit van Stanford in Californië (zie *Figuur 2B*). Bij een deel van de dieren bleek het om een erfelijke vorm van narcolepsie te gaan (autosomaal recessief) en slaagde men erin met deze honden te fokken. In de afgelopen twintig jaar hebben deze honden veel informatie opgeleverd over de bij narcolepsie betrokken hersendelen en neurotransmitters. Het 'ultieme' doel, namelijk de identificatie van het verantwoordelijke gendefect bij deze honden, werd in de zomer van 1999 bereikt: een mutatie in het gen voor de hypocretinereceptor-2.⁹ Hypocretine-1 en -2 (ook bekend als orexine A en B) zijn 2 neuropeptiden die in 1998 ontdekt werden door 2 afzonderlijke onderzoeksgroepen.^{10,11} De neuronen die hypocretine-1 en -2 produceren zijn exclusief gelegen in de laterale hypothalamus, maar hebben uitlopers verspreid door het hele brein.¹² Omdat van oudsher bekend was dat de laterale hypothalamus betrokken is bij de regulatie van eetlust en lichaamsgewicht werd in eerste instantie



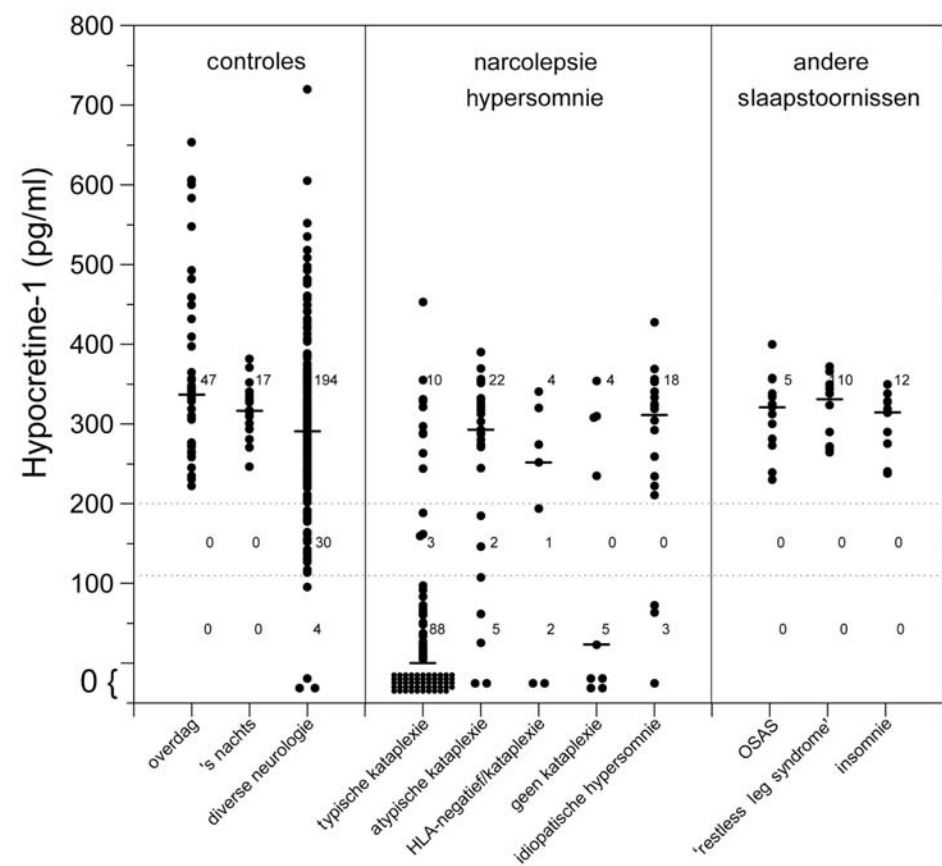
Figuur 2. A. Voorbeeld van een complete kataplexie-aanval, uitgelokt door lachen. Het is duidelijk dat de aanval niet direct compleet is, de patiënt heeft de mogelijkheid om zijn armen uit te steken om de val te breken. B. Kataplexie-aanval bij een Dobermannpinscher met narcolepsie, waarbij de aanval werd uitgelokt door het aanbieden van voedsel. Dit figuur is met toestemming van Elsevier en de auteurs overgenomen uit referentienummer 5.

verondersteld dat ook de hypocretines een rol speelden in deze regulatie. Dit werd nog ondersteund door het gegeven dat wanneer ratten werden ingespoten met hypocretine, ze meer gingen eten.¹¹ De wijdverspreide projecties van de hypocretineuronen deden echter vermoeden dat deze neurotransmitters betrokken zijn bij een uitgebreider spectrum van fysiologische functies. Vanwege de veronderstelde rol in de eetlustregulatie stonden de hypocretines in de belangstelling van een groot aantal onderzoeksgroepen. Al snel werd een 'knock-out' muismodel gecreëerd.¹³ Opmerkelijk genoeg bleken deze muizen geen afwijkend eetpatroon te vertonen maar wel aanvallen met spierverslapping, waarvan bij verdere analyse duidelijk werd dat het kataplexie betrof. Zonder dat dit de intentie was, bleek er een muizenmodel voor narcolepsie te zijn ontwikkeld. Op vrijwel hetzelfde moment werd de rol van hypocretine in het hondenmodel bekend. Met de kennis dat een stoornis in het hypocretinesysteem narcolepsie tot gevolg heeft in zowel honden als muizen, rees de vraag of narcolepsie bij mensen een vergelijkbare pathogenese heeft. Bij mensen komt narcolepsie in de overgrote meerderheid van de gevallen niet familiair voor. Een screening van de genen voor de hypocretines en hun receptoren bleek dan ook niet veel op te leveren. Slechts bij één patiënt, met een ongewoon ernstige en vroeg beginnende vorm van narcolepsie, werd een mutatie

in het hypocretinegen gevonden.¹⁴ Om na te gaan of een verstoring van het hypocretinesysteem bij mensen met narcolepsie toch een rol speelt, werd in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) aan het einde van 1999 liquor van 9 patiënten en 8 gezonde vrijwilligers verzameld. Vervolgens werd in Stanford de hypocretine-1-concentratie van deze monsters bepaald.¹⁵ Het bleek dat bij 7 van de 9 patiënten hypocretine-1 compleet ontbrak, terwijl alle controlepersonen een concentratie in een hele nauwe 'range' toonden. Blijkbaar resulteert ook bij mensen een deficiëntie van het hypocretinesysteem in narcolepsie. Inmiddels zijn er veel uitgebreidere gegevens¹⁶ en behoort een hypocretinemeting bij het internationaal geaccepteerde diagnostisch arsenaal (zie 'Nieuwe Diagnostiek', pagina 273). De cruciale rol van hypocretine in het ontstaan van narcolepsie wordt bevestigd door pathologisch onderzoek van de hypothalamus van overleden narcolepsiepatiënten. De hypocretine producerende cellen blijken bij narcolepsiepatiënten niet meer aantoonbaar te zijn.¹⁴ Sommige onderzoekers vonden tevens tekenen van celschade in de betreffende regio.¹⁷ Het lijkt er dus op dat de hypocretine producerende cellen bij de geboorte wel aanwezig zijn, maar in de loop van het leven worden vernietigd, waarna narcolepsie ontstaat. Het is nog onbekend waardoor de cellen worden vernietigd. De mogelijkheid dat het een auto-immuun proces betreft, wordt momenteel onderzocht.

Geassocieerde verschijnselen: neuro-endocriene en metabole invloeden van hypocretine

Uit recent onderzoek bij proefdieren en patiënten met narcolepsie is gebleken dat hypocretinedeficiëntie niet alleen tot slaap-waakstoornissen leidt.^{2,18} Al langer was bekend dat een groot percentage van de narcolepsiepatiënten overgewicht heeft.^{3,19} Dit werd toegeschreven aan verminderde activiteit dan wel nachtelijk eten. Inmiddels is echter aannemelijk gemaakt dat een verlaagd metabolisme de belangrijkste oorzakelijke factor is.²⁰ Verder blijken diverse hormoonritmes bij narcolepsiepatiënten verstoord te zijn, met name die van leptine en groeihormoon. Hoewel bij overgewicht hoge leptineconcentraties verwacht zouden worden, blijken deze concentraties verlaagd te zijn en geen circadiaan ritme meer te vertonen.²¹ Wat betreft groeihormoon blijkt dat een veel groter deel van de secretie overdag plaatsvindt, in vergelijking met controlepersonen. Deze veranderde secretie zou



Figuur 3. Hypocretineconcentraties bepaald in diverse groepen: gezonde controles, typische (narcolepsie) en atypische (hypersomnie) narcolepsiepatiënten en patiënten met andere slaapstoornissen. Vereenvoudigd naar Mignot et al.¹⁵ Dit figuur is met toestemming van de 'American Medical Association' overgenomen uit referentienummer 16. OSAS = obstructief slaapapneusyndroom.

overigens weer een rol kunnen spelen bij de slaperigheid overdag.²²

Huidige diagnostiek

In principe wordt de diagnose narcolepsie gesteld aan de hand van het klinisch beeld. Wanneer er anamnestic zowel overmatige slaperigheid overdag als kataplexie aanwezig zijn, is de diagnose narcolepsie zeker.²³ Kataplexie treedt echter bijna nooit in de spreekkamer op en in de praktijk blijkt dat artsen moeite hebben met het anamnestic vaststellen van de aanwezigheid. Bovendien ontstaat kataplexie veelal enkele jaren na het optreden van de verhoogde slaapneiging en ontwikkelt een deel van de patiënten (vermoedelijk ongeveer 25%) in het geheel geen kataplexie. Aanvullend diagnostisch onderzoek speelt daarom een belangrijke rol. De zogenaamde

'multiple sleep latency test' (MSLT) is momenteel de hoeksteen van dit onderzoek. Tijdens deze test moet de patiënt verspreid over de dag, 5 keer gedurende 20 minuten proberen te slapen in een donkere, rustige omgeving. Op een tegelijkertijd geregistreerd EEG kan vastgesteld worden of iemand in slaap valt en wat voor type slaap ontstaat. Narcolepsiepatiënten zullen alle keren slapen, gemiddeld binnen 8 minuten met ten minste 2 dutjes REM-slaap.²⁴ Helaas heeft ook deze test zijn beperkingen. Uit onderzoek is gebleken dat bij personen met een klinisch zekere diagnose narcolepsie ongeveer 30% van de patiënten niet (volledig) aan deze criteria voldoet.²⁵ Overigens laat ook de specificiteit te wensen over. In 1 onderzoek werden bij vrijwilligers zonder slaapklachten zelfs in 17% van de gevallen tenminste 2 dutjes met REM-slaap geregistreerd.²⁶ Meer dan 90% van de narcolepsiepatiënten is drager

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Slaperigheid is niet hetzelfde als vermoeidheid.
- 2 Kataplexie hoeft niet gepaard te gaan met vallen.
- 3 Bij onzekerheid over de diagnose narcolepsie kan naast de 'multiple sleep latency test' (MSLT) een hypocretine-1-bepaling in de liquor nuttig zijn.
- 4 Aanbieden van farmacotherapie aan narcolepsiepatiënten is altijd gerechtvaardigd. Het blijkt dat de impact van de klachten veelal wordt onderschat, terwijl de eventuele risico's van medicatie sterk worden overschat.

van een specifiek HLA-subtype, HLA-DQB1*0602. HLA-typering is desondanks van zeer beperkte waarde in de diagnostiek van narcolepsie. Een dergelijk HLA-type komt namelijk in 30% van de gezonde populatie voor, wat de specificiteit van de bevinding gering maakt. Bij twijfel aan de diagnose, verkleint een 'negatieve' uitslag de kans op narcolepsie, maar sluit de aanwezigheid hiervan zeker niet uit.¹⁶

Nieuwe diagnostiek

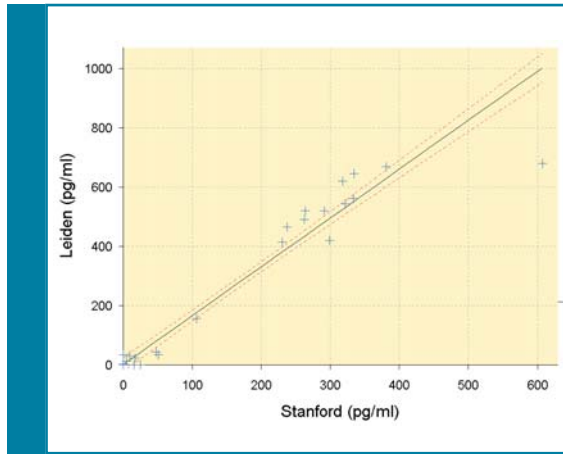
De ontdekking van een hypocretinedeficiëntie bij mensen met narcolepsie heeft tot nieuwe diagnostische mogelijkheden geleid. Uitbreiding van het diagnostisch arsenaal was gewenst, gezien de beschreven tekortkomingen. Het afgelopen jaar zijn uitgebreide studies verschenen waarin hypocretine-1-bepalingen werden verricht bij grote groepen patiënten met narcolepsie en bij patiënten met diverse andere slaapstoornissen (zie Figuur 3).¹⁶ Het blijkt dat meer dan 90% van de mensen met 'klassieke' narcolepsie (met kataplexie en HLA-DQB1*0602 positief) geen detecteerbaar hypocretine-1 in de liquor heeft. In enkele honderden patiënten met andere slaapstoornissen, diverse neurologische ziekten of gezonde controles werden normale hypocretine-1-concentraties gevonden. Tot nu toe zijn de enige uitzonderingen hierop een aantal patiënten met een zeer ernstige vorm van het syndroom van Guillain-Barré. Bij narcolepsiepatiënten zonder kataplexie of die HLA-DQB1*0602 negatief zijn, wordt bij een veel lager percentage een afwezige hypocretine-1-concentratie gevonden (zie Figuur 3). Belangrijk is om op te merken dat 15% van de patiënten met afwezig hypocretine-1, de MSLT niet (overtuigend) afwijkend bleek.¹⁶ Een hypocretine-1-bepaling lijkt

het meest zinvol in gevallen wanneer de MSLT moeilijk te interpreteren is (bij medicatiegebruik of tegelijkertijd aanwezige andere slaapstoornissen, zoals het slaapapneusyndroom), niet afwijkend is terwijl er klinisch een harde verdenking op narcolepsie bestaat (inclusief het bestaan van kataplexie), of bij kinderen jonger dan acht jaar waarvoor geen normaalwaarden voor de MSLT beschikbaar zijn.²⁷ Ook wanneer er op klinische gronden getwijfeld wordt aan de diagnose, bijvoorbeeld wanneer er geen typisch verhaal van kataplexie is, kan een hypocretine-1-bepaling uitkomst bieden.

Op dit moment kan de hypocretine-1-concentratie slechts bepaald worden in liquor. De bepaling wordt gedaan met behulp van een 'radioimmunoassay' (RIA).^{16,27} De intertestvariabiliteit van de bepaling is hoog, dus is het nodig om bij iedere meting een referentiemonster te gebruiken. Daarmee kunnen tevens de concentraties worden vergeleken met in de literatuur gerapporteerde waarden (met name de studies door de groep van Mignot) (zie Figuur 4, op pagina 274). Wanneer het aantal te meten monsters klein is, is de meting kostbaar. Om deze redenen, plus het feit dat de interpretatie specifieke expertise vereist, is het van belang om hypocretine-1-bepalingen centraal te verrichten. Het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium in samenwerking met de afdeling Neurologie van het LUMC, verrichten tegen kostprijs een hypocretine-1-bepaling (informatie kan verkregen worden bij dr. M. Frölich, tel: 071-5262488).

Conclusie

In dit artikel is beschreven hoe de specifieke rol van hypocretine in het ontstaan van narcolepsie werd blootgelegd en is vervolgens benadrukt welke



Figuur 4. Hypocretinewaardes bepaald in een aantal monsters die zowel in het laboratorium van Mignot in Stanford zijn gemeten, als op het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van het LUMC. De twee bepalingen correleren significant met elkaar (orthogonale regressie, $r = 0,96$, in rood 95% betrouwbaarheidsinterval om de regressielijn).

consequenties dit heeft voor de diagnostiek. Tot besluit worden de implicaties van deze ontdekkingen breder uitgemeten en aangegeven welke conclusies te trekken zijn uit de huidige kennis en wat narcolepsiepatiënten van deze ontdekkingen kunnen verwachten:

- narcolepsie is een organische hersenaandoening;
- hypocretine is onontbeerlijk voor een goede regulatie van waken en slapen;
- waken, slapen en slaapstadia staan niet op zichzelf maar zijn nauw verbonden met onder andere eetgedrag, metabolisme, (circadiaan) ritme en endocriene regulatie;
- de ontdekkingen bij narcolepsie motiveren tot het (nog actiever) zoeken naar organische oorzaken voor andere vormen van hypersomnie;
- liquoronderzoek is een nieuwe (aanvullende) mogelijkheid om tot een objectivering van de diagnose narcolepsie te komen.

De belangrijkste ontwikkeling voor narcolepsiepatiënten is de aanzet tot het vervaardigen van hypocretine-agonisten. Als deze op termijn beschikbaar zullen komen, zou dat tot een min of meer oorzakelijke therapie kunnen leiden waarvan meer effect verwacht mag worden dan van de huidige symptomatische behandeling. Wie weet zal daarnaast in de toekomst preventie van narcolepsie of transplantatie van hypocretinecellen mogelijk blijken.

Referenties

1. Westphal C. *Eigenthümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle.* *Archiv Psychiat Nervenkr* 1877;7:631-5.
2. Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ. *Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives.* *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78-105.
3. Daniels LE. *Narcolepsy.* *Medicine* 1934;13:1-122.
4. Broughton R, Dunham W, Newman J, Lutley K, Duschesne P, Rivers M. *Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:473-81.
5. Overeem S, Vliet JA, Lammers GJ, Zitman FG, Swaab DF, Ferrari MD. *The hypothalamus in episodic brain disorders.* *Lancet Neurol* 2002;1:437-44.
6. Guilleminault C, Gelb M. *Clinical aspects and features of cataplexy.* *Adv Neurol* 1995;67:65-77.
7. Drooglever Fortuyn HA. *Psychiatrische comorbiditeit bij narcolepsiepatiënten.* *Ned Tijdschr Neurol* 2002;4:297-302.
8. Broughton R, Valley V, Aguirre M, Roberts J, Suwalski W, Dunham W. *Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy: a laboratory perspective.* *Sleep* 1986;9:205-15.
9. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. *The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene.* *Cell* 1999;98:365-76.
10. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. *The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-7.
11. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. *Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior.* *Cell* 1998;92:573-85.
12. Peyron C, Tighe DK, Den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. *Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems.* *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
13. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. *Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation.* *Cell* 1999;98:437-51.
14. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, 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.
15. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. *Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy.* *Lancet* 2000;355:39-40.
16. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. *The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias.* *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.
17. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. *Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy.* *Neuron* 2000;27:469-74.
18. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. *To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness.* *Annu Rev Neurosci* 2001;24:429-58.
19. Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T. *Increased body-mass index in patients with narcolepsy.* *Lancet* 2000;355:1274-5.
20. Overeem S, Kok SW, Pijl H, Lammers GJ, Meinders AE. *Body weight and -composition in patients with narcolepsy versus idiopathic hypersomnia.* *Sleep* 2002;25:A79.
21. Kok SW, Meinders AE, Overeem S, Lammers GJ, Roelfsema F, Frolich M, et al. *Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)-deficient narcoleptic humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:805-9.
22. Overeem S, Kok SW, Lammers GJ, Vein AA, Frolich M, Meinders AE, et al. *Somatotropic axis in hypocretin-deficient narcoleptic humans: altered circadian distribution of GH-secretory events.* *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E641-7.
23. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, Revised.* American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota. 1997.
24. Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. *The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland.* *Neurology* 1993;43:55-60.
25. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. *Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy.* *Sleep* 1997;20:620-9.
26. Bishop C, Rosenthal L, Helmus T, Roehrs T, Roth T. *The frequency of multiple sleep onset REM periods among subjects with no excessive daytime sleepiness.* *Sleep* 1996;19:727-30.
27. Overeem S, Scammell TE, and Lammers GJ. *Hypocretin/orexin and sleep: implications for the pathophysiology and diagnosis of narcolepsy.* *Curr Opin Neurol* 2002;15:739-45.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. G.J. Lammers, neuroloog
Drs. S. Overeem, AIO Neurologie

Leids Universitair Medisch Centrum
Staf Neurologie, K5Q
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel: 071-5262895
Fax: 071-5248253
E-mail: g.j.lammers@lumc.nl

Dr. M. Frölich, klinisch chemicus

Leids Universitair Medisch Centrum
Centraal Klinisch Chemisch
Laboratorium
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.