Universiteit Leiden
The Netherlands

Unravelling narcolepsy : from pathophysiology to measuring treatment effects

Heide, A. van der

Citation
Heide, A. van der. (2017, May 24). *Unravelling narcolepsy : from pathophysiology to measuring treatment effects*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/49010

Version:	Not Applicable (or Unknown)
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/49010

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

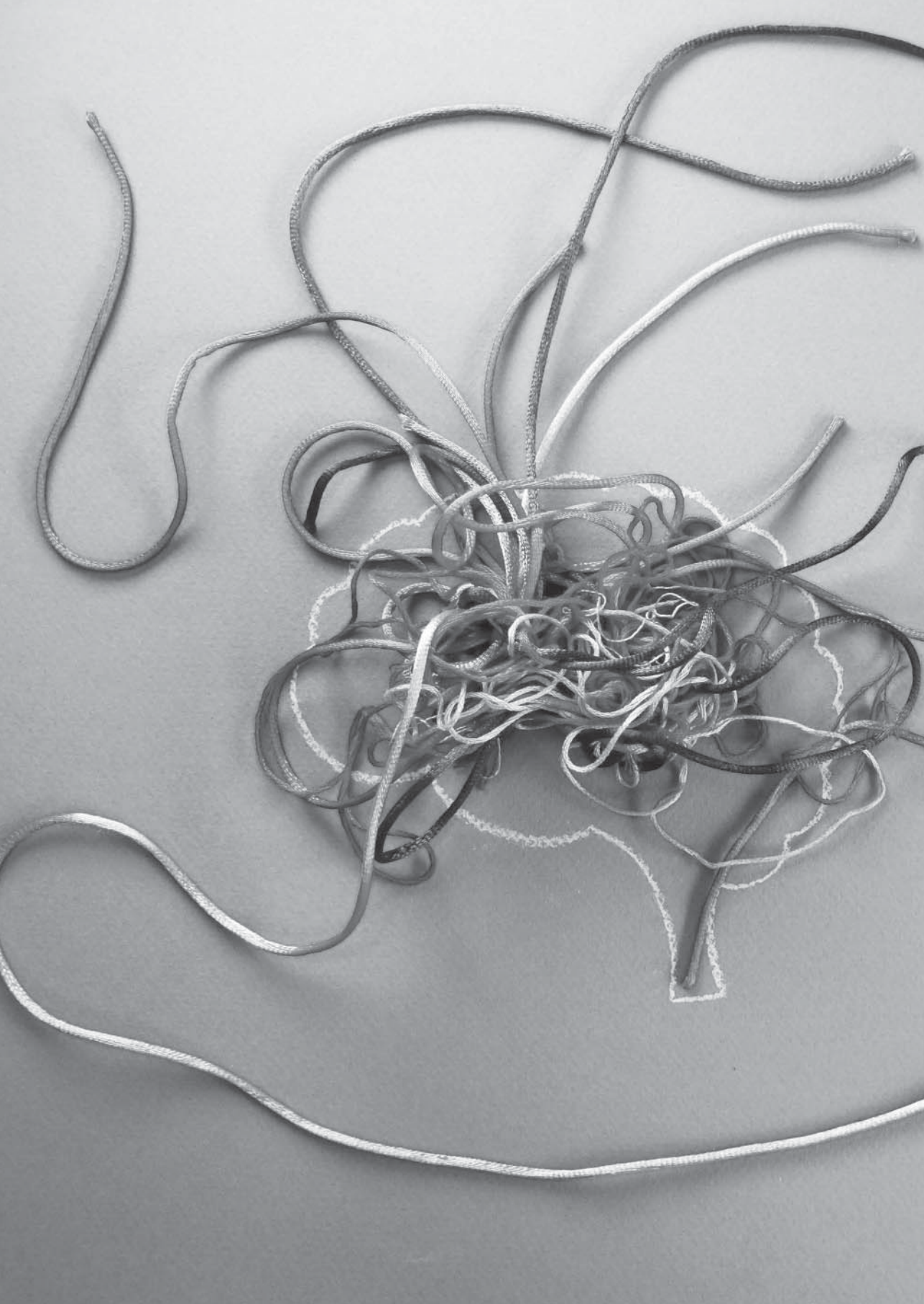
Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/49010 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Heide, A. van der
Title: Unravelling narcolepsy : from pathophysiology to measuring treatment effects
Issue Date: 2017-05-24



CHAPTER 8

SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In het eerste deel van dit manuscript wordt een overzicht gegeven van de pathofysiologie, symptomatologie en behandeling van narcolepsie type 1. Het tweede deel gaat dieper in op de pathofysiologie, en wel in het bijzonder op de auto-immuun hypothese. Het derde en laatste deel verschaft inzicht in de afwijkende temperatuurregulatie bij narcolepsiepatiënten en op het meten van de effecten van symptomatische behandeling op volgehouden aandacht (vigilantie).

Narcolepsie is een stoornis van de slaap-waak regulatie, gekenmerkt door overmatige slaperigheid overdag, kataplexie, hypnagoge hallucinaties, slaapparalyse en een verstoorde nachtslaap. **Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van deze klinische symptomen, van de diagnostische criteria, de pathofysiologie en behandelmogelijkheden van narcolepsie type 1. De diagnose wordt gesteld met behulp van de 'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)'[1] en omvat een klinische beoordeling, polysomnografisch onderzoek ('multiple sleep latency test' (MSLT)) en/of bepaling van hypocretine-1 (een neuropeptide) in de liquor. Een verlaagd hypocretine-1 gehalte in de liquor wordt bij bijna alle narcolepsiepatiënten met kataplexie gevonden en wordt gezien als de oorzaak van de typische narcolepsiesymptomen.[2] Post-mortem wordt bij narcolepsiepatiënten een selectief verlies van hypocretine-producerende neuronen in de hypothalamus gezien,[3-5] wat het bijzonder lage gehalte hypocretine-1 in de liquor verklaart. Het mechanisme achter dit specifieke verlies van hypocretine-producerende neuronen is nog niet volledig opgehelderd, maar er wordt gedacht aan een auto-immuunreactie gericht tegen hypocretine-producerende neuronen in de hypothalamus. Het is momenteel niet mogelijk de ziekte te voorkomen of genezen; wat rest is symptomatische behandeling, die een wezenlijke verbetering kan geven. De behandeling omvat gedragsaanpassingen en farmacologische behandeling, met natriumoxybaat (SXB), psychostimulantia en/of antidepressiva.

HLA en narcolepsie

Reeds tientallen jaren wordt gedacht dat narcolepsie een auto-immuunziekte kan zijn. Deze auto-immuunhypothese is vooral gebaseerd op de sterke associatie van narcolepsie met *HLA-DQB1*06:02*.[6,7] Narcolepsie met kataplexie heeft van alle ziekten de sterkste associatie met een specifiek HLA-allel. Wereldwijd draagt 85–95% van de patiënten met narcolepsie met kataplexie dit haplotype, terwijl dit in de algemene bevolking slechts 12–38% betreft.[6]

Onder patiënten met een niet-familiaire vorm van narcolepsie en patiënten met typische kataplexie, komt dit percentage zelfs boven de 98%.[7] *HLA-DQB1*06:02* lijkt daarom de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van narcolepsie te zijn, al zou een aan *HLA-DQB1*06:02* nauw gerelateerd gen theoretisch gezien ook verantwoordelijk kunnen zijn voor het verhoogde risico. Als de *HLA-DQB1*06:02-DQA1*01:02* (*HLA-DQ0602*) dimeer daadwerkelijk betrokken is bij het ontstaan van narcolepsie, ligt een dosiseffect voor de hand: een verhoogde expressie van de *HLA-DQ0602 zou* moeten leiden tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van narcolepsie. Dit zou gelden voor personen die homozygoot zijn voor *HLA-DQB1*06:02-DQA1*01:02*, maar ook voor personen die heterozygoot zijn voor *HLA-DQB1*06:02* en homozygoot zijn voor *HLA- DQA1*01:02*.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzoek gedaan naar de allelen die in *trans* gelokaliseerd zijn met *HLA-DQB1*06:02-DQA1*01:02*. Zoals verwacht kwam homozygotie voor *HLA-DQB1*06:02-DQA1*01:02* vaker voor bij patiënten dan bij controlepersonen. Ook werd er inderdaad een verhoogde prevalentie van *HLA-DQA1*01:02* homozygoten gevonden onder patiënten die heterozygoot zijn voor *HLA-DQB1*06:02-DQA1*01:02*. Beide bevindingen ondersteunen de hypothese dat de *HLA-DQB1*06:02-DQA1*01:02*-dimeer een directe rol speelt bij de ontwikkeling van narcolepsie.

Een directe rol voor de *HLA-DQ0602* dimeer past uitstekend bij de auto-immuunhypothese voor narcolepsie: de functie van een HLA klasse II molecuul als de *HLA-DQ0602* dimeer is het presenteren van lichaamsvreemde peptiden aan het immuunsysteem, teneinde een T-cel gemedieerde immuunrespons te genereren. In sommige gevallen vindt er een kruisreactie plaats en genereren de T-cellen, die normaal gesproken op lichaamsvreemde peptiden reageren, een immuunrespons tegen lichaamseigen structuren.

Narcolepsie en auto-immuniteit

Op zoek naar bewijs voor de auto-immuunhypothese hebben we serum van narcolepsie-patiënten immunohistochemisch onderzocht op antilichamen tegen hypocretine-producerende neuronen (**hoofdstuk 3**). Vergelijkbare eerdere onderzoeken faalden.[8-11] Deze voorgaande onderzoeken zijn echter verricht met serum of liquor afkomstig van patiënten met een onbekende of een relatief lange ziekteduur. De huidige gedachtegang is dat de symptomen van narcolepsie zich pas openbaren op het moment dat de overgrote meerderheid van de hypocretine-producerende neuronen is verdwenen. Een auto-

immuunrespons is alleen actief zolang er nog cellen resteren waartegen de respons gericht is; daarna stopt de aanval. De auto-immuunrespons bij narcolepsie kan dan ook zeer wel een tijdelijk fenomeen zijn, dat alleen actief is voorafgaand aan of tijdens het eerste optreden van symptomen. Om de kans zo groot mogelijk te maken om antilichamen te vinden, hebben we serum van 21 patiënten met narcolepsie type 1 onderzocht bij wie de klachten recent ontstaan waren. De groep bevatte patiënten die gevaccineerd waren tegen H1N1. Er werden helaas geen antilichamen tegen hypocretine-producerende neuronen gevonden. Deze negatieve bevinding weerspreekt de auto-immuunhypothese niet, noch betekent het dat er op geen enkel moment in het ontstaan van de ziekte antilichamen aanwezig zijn.

Veranderde temperatuurregulatie bij narcolepsiepatiënten

De huid- en kernlichaamstemperatuur spelen een belangrijke rol bij de regulatie van slaap en waak.[12-14] Waak is geassocieerd met een relatief lage huidtemperatuur en een relatief hoge kerntemperatuur, terwijl slaap geassocieerd is met het omgekeerde patroon. In slaap vallen wordt vooraf gegaan door een daling van de kerntemperatuur en een stijging van de huidtemperatuur. De daling van kerntemperatuur wordt veroorzaakt door een toename van huidperfusie, die tegelijk ook leidt tot een stijging van de huidtemperatuur.[15,16] Het lichaam kan hierdoor afkoelen.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat narcolepsiepatiënten een ander huidtemperatuurprofiel hebben gedurende de dag, wat een relatie tussen de functie van hypocretine, temperatuur en slaapregulatie suggereert.[17-19] Natriumoxybaat (SXB) is een medicijn dat geregistreerd is voor de behandeling van narcolepsie. Gegeven het afwijkende huidtemperatuurprofiel en het positieve effect van SXB op de slaap van narcolepsiepatiënten, zou het kunnen dat het effect van SXB deels bereikt wordt door een herstellend effect van SXB op de temperatuurregulatie.

Hoofdstuk 4 betrof de verschillen tussen kern- en huidtemperatuur bij narcolepsiepatiënten en gezonde controleproefpersonen. Tevens werden de effecten van SXB op de lichaamstemperatuur in relatie tot de effecten op slaap onderzocht. Acht mannelijke narcolepsiepatiënten en acht mannelijke gezonde controlepersonen met óvereenkomstige leeftijd en 'body mass index' (BMI), ondergingen een polysomnografie en temperatuurmeting gedurende 24 uur. Gedurende deze tijd verbleven ze in het ziekenhuis in liggende of halfliggende houding (toiletbezoeken uitgezonderd). Ze aten gestandaardiseerde, koude

maaltijden op vaste tijden en mochten dutjes doen. Aansluitend aan de eerste metingen namen de proefpersonen gedurende vijf aaneengesloten dagen SXB. De volgende 24-uurs meting werd verricht op de 5e dag van inname van SXB.

De eerste meting leverde een lagere kerntemperatuur en proximale huidtemperatuur op bij narcolepsiepatiënten. Dit verschil werd vooral veroorzaakt door significante verschillen gedurende de dag. In tegenstelling tot eerdere onderzoeken vonden we geen verschillen in distale huidtemperatuur. Omdat een liggende houding de distale huidtemperatuur verhoogt,[20] denken we dat dit ontbrekende verschil mogelijk het gevolg was van een hogere distale huidtemperatuur bij de controlepersonen. Inname van SXB resulteerde bij patiënten in een gedeeltelijke normalisatie van het huidtemperatuurprofiel, ten eerste door verhoging van de proximale huidtemperatuur tot waarden vergelijkbaar met gezonde controleproefpersonen en ten tweede door versterking van het bekende verband tussen huidtemperatuur en de kans om overdag in slaap te vallen.

In aansluiting op dit gestandaardiseerde onderzoek in een laboratoriumomgeving, werd ook een vergelijkbaar onderzoek verricht bij ambulante patiënten en controle proefpersonen (**hoofdstuk 5**). Daartoe ondergingen 25 narcolepsiepatiënten en 15 gezonde proefpersonen een ambulante 24-uurs temperatuurmeting en een polysomnografie bij aanvang van het onderzoek. Na behandeling met SXB gedurende minimaal drie maanden werden deze metingen bij 16 patiënten nogmaals verricht. Het doel van het onderzoek was om de temperatuurregulatie en slaap bij narcolepsie type 1 patiënten verder te onderzoeken, met een nadruk op de situatie in het dagelijks leven. Tevens konden we bestuderen of spontane dutjes overdag vooraf gegaan worden door veranderingen in huidtemperatuur.

Tijdens de nulmeting bleken patiënten 's nachts een hogere kerntemperatuur en een lagere distale huidtemperatuur te hebben en 's ochtends een hogere proximale en distale huidtemperatuur. Aangezien slaap gepaard gaat met een lage kerntemperatuur en een hoge distale huidtemperatuur, zou de gestoorde nachtslaap bij narcolepsiepatiënten verklaard kunnen worden door deze hogere kerntemperatuur en lagere distale huidtemperatuur 's nachts. Behandeling met SXB resulteerde in een daling van de nachtelijke kerntemperatuur tot een niveau vergelijkbaar met gezonde proefpersonen. Het normaliseren van de nachtelijke kerntemperatuur zou een rol kunnen spelen bij de reeds bekende verbetering van nachtslaap als gevolg van behandeling met SXB.[21] Daarnaast werd een afname van de slaapduur en het aantal dutjes overdag gezien tijdens behandeling met SXB. Een opvallende bevinding was dat in slaap vallen overdag werd voorafgegaan door een

duidelijke temperatuursverandering. Vooral een stijging van de distale huidtemperatuur en distale-proximale gradiënt (DPG) gedurende vijf minuten voor het in slaap vallen was heel sterk geassocieerd met het in slaap vallen overdag, maar ook in de periodes 15 minuten voor en 30 seconden voor het in slaap vallen was een significant verband te zien.

Het meten van behandeleffect bij narcolepsie: de 'Sustained Attention to Response Task'

Zonder twijfel heeft narcolepsie een grote invloed op het dagelijks leven. Een steeds beter erkende factor daarbij is dat patiënten met narcolepsie niet goed wakker zijn, waarbij het vermogen een tijd lang de aandacht ergens bij te houden (vigilantie) belangrijk is. De 'Sustained Attention to Response Task' (SART) is ontworpen om dit aspect te meten. De SART is een 'actie'/'geen actie' beslissingstaak, waarbij de 'geen actie' taak slechts sporadisch en onvoorspelbaar voorkomt; zowel nauwkeurigheid als reactietijd zijn belangrijk zijn. Deze test is eerder gebruikt bij narcolepsiepatiënten en heeft de potentie de verminderde aandacht tijdens het wakker zijn te kwantificeren.[22,23]

In **hoofdstuk 6** wordt de SART gevalideerd als meetinstrument voor behandeleffecten bij narcolepsie. De analyses zijn verricht op gegevens die verkregen zijn gedurende een dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra. Gedurende dit onderzoek werden bij narcolepsiepatiënten de effecten van 8 weken behandeling met het experimentele medicijn pitolisant (een antagonist van de histamine H3 receptor) vergeleken met behandeling met het effectieve medicijn modafinil en met een placebo.[24] De ernst van overmatige slaperigheid overdag en kataplexie werden beoordeeld door een plaatselijke onderzoeker met behulp van de 'Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)' en verandering in de ernst van overmatige slaperigheid overdag en kataplexie werd beoordeeld middels de 'Clinical Global Impression of Change (CGI-C)'.[25] Deze schalen werden vergeleken met de SART, de Maintenance of Wakefulness Test (MWT) en de Epworth Slaperigheidsschaal (ESS). Op basis van deze analyses hebben we geconcludeerd dat twee tot drie SART sessies, in combinatie met één afnamemoment van de ESS, een goede methode vormen om behandeleffecten bij narcolepsiepatiënten te meten. Deze testbatterij omvat de twee belangrijkste aspecten van narcolepsie, namelijk slaperigheid en volgehouden aandacht, en is bovendien goedkoop en eenvoudig af te nemen.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De ontdekking van hypocretine-1 deficiëntie bij patiënten met narcolepsie type 1 eind vorige eeuw[26,27] betekende een grote vooruitgang in het begrip van het pathofysiologische mechanisme achter narcolepsie. Door de sterke associatie met *HLA-DQB1*06:02* is de aandacht hierbij vervolgens vooral uitgegaan naar auto-immuniteit. Hoewel er steeds meer ondersteunende bevindingen voor deze hypothese worden gedaan, is er nog geen direct bewijs gevonden. De meeste genetische bevindingen duiden op betrokkenheid van T-cellen.[28-31] Tevens wordt er een opvallende toename in voorkomen van narcolepsie gezien na infecties, in het bijzonder na infecties met H1N1 en vaccinatie tegen dit virus.[32-37] Het door ons gevonden dosiseffect van *HLA-DQ0602* ondersteunt de T-cel auto-immuunhypothese.

Met deze resultaten in het achterhoofd zou toekomstig onderzoek gericht kunnen worden op de mogelijkheid dat narcolepsie inderdaad een door T-cellen tot stand komende auto-immuunziekte is. Het aantonen hiervan zal erg lastig zijn: de immuunreactie is bij narcolepsie waarschijnlijk tijdelijk en kortdurend, en gaat bovendien waarschijnlijk vooraf aan het optreden van symptomen, zodat de periode waarin de immuunreactie vast te stellen is mogelijk al is afgelopen op het moment dat de patiënt de diagnose krijgt. Tevens zou deze immuunreactie beperkt kunnen zijn tot het centraal zenuwstelsel, wat de vaststelling lastiger maakt dan als er een systemische immuunreactie is. Dit laatste probleem wordt vooral veroorzaakt door het feit dat er bij maar weinig patiënten lymfocyten in de liquor aanwezig zijn.[38] Als gevolg van deze lage concentratie lymfocyten is het moeilijk om actieve T-cellen te detecteren en is een vrij grote hoeveelheid liquor voor onderzoek nodig. Desondanks zullen toekomstige onderzoeken zich moeten richten op T-cel auto-immuniteit in de liquor van patiënten die sinds kort klachten van narcolepsie hebben. Daarnaast zou er extra aandacht moeten zijn voor een doorgemaakte infectie met H1N1 of een daartegen gerichte vaccinatie.[39]

Dit proefschrift beschrijft verschillen in kerntemperatuur en huidtemperatuur tussen narcolepsiepatiënten en gezonde personen. Het onderzoek is zowel in een klinische omgeving als in een ambulante omgeving verricht; met name dit laatste aspect was nog nooit zo uitvoerig onderzocht. Het onderzoek bevestigde dat narcolepsiepatiënten een ander temperatuurprofiel hebben dan gezonde proefpersonen.

Behandeling met SXB resulteerde in een gedeeltelijke normalisatie van dit afwijkende temperatuurprofiel, met name gedurende de nacht. Deze veranderingen hebben mogelijk

te maken met de verbetering van de nachtelijke slaap die gezien wordt tijdens behandeling met SXB bij narcolepsiepatiënten. Het is echter niet duidelijk in hoeverre de tijdens behandeling met SXB gevonden temperatuursveranderingen overdag gerelateerd zijn aan het in slaap vallen overdag. Herhaling van onze onderzoeken met meer ambulante patiënten en gezonde personen zou daar meer inzicht in kunnen geven, al is het de vraag in hoeverre dit tot nieuwe klinisch relevante inzichten leidt. Toekomstige onderzoeken kunnen mogelijk beter gericht worden op het verband tussen een stijging van de distale huidtemperatuur en DPG met het ontstaan van slaapaanvallen: kunnen deze temperatuursveranderingen het in slaap vallen betrouwbaar voorspellen? Als in slaap vallen kan worden voorspeld aan de hand van deze temperatuursveranderingen, zou dit kunnen leiden tot methoden om narcolepsiepatiënten te waarschuwen en mogelijk zelfs kunnen helpen met het voorkomen van het in slaap vallen op ongewenste momenten. Daarnaast zou manipulatie van distale huidtemperatuur therapeutische mogelijkheden kunnen bieden, ook dit zal verder uitgezocht moeten worden.

Nu de SART gevalideerd is als meetinstrument om behandeleffecten bij narcolepsie te meten, kan het worden gebruikt om vigilantie (volgehouden aandacht) te meten bij narcolepsiepatiënten. Naast het evalueren van behandeleffecten van bestaande of nieuwe medicijnen, zou deze test ook een rol kunnen spelen bij de beoordeling of iemand geschikt is om een motorvoertuig te besturen. Op dit moment wordt alleen de MWT voor dit doel gebruikt. De MWT wordt echter verricht in een kunstmatige omgeving die geenszins lijkt op het besturen van een auto of deelnemen aan het verkeer. Het meten van vigilantie lijkt dichter te liggen bij de voorwaarde om een motorvoertuig veilig te besturen, namelijk continue alertheid, dan datgene wat de MWT meet, namelijk het vermogen wakker te kunnen blijven in een half liggende houding in een rustige kamer met gedimd licht.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3). Darien, Illinois; 2014.

2. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet 2000;355:39–40.

3. 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;6:991–997.

4. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron 2000;27:469–474.

5. Thannickal TC, Siegel JM, Nienhuis R, et al. Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. Brain Pathol 2003;13:340–351.

6. Mignot E, Hayduk R, Black J, et al. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. Sleep 1997;20:1012–1020.

7. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. DQB1 Locus Alone Explains Most of the Risk and Protection in Narcolepsy with Cataplexy in Europe. Sleep 2014;37:19–25.

8. Overeem S, Verschuuren JJ, Fronczek R, et al. Immunohistochemical screening for autoantibodies against lateral hypothalamic neurons in human narcolepsy. J Neuroimmunol 2006;174:187–191.

9. Knudsen S, Mikkelsen JD, Jennum P. Antibodies in narcolepsy-cataplexy patient serum bind to rat hypocretin neurons. Neuroreport 2007;18:77–79.

10. Martínez-Rodríguez JE, Sabater L, Graus F, et al. Evaluation of hypothalamic-specific autoimmunity in patients with narcolepsy. Sleep 2007;30:27–28.

11. Dauvilliers Y, Bauer J, Rigau V, et al. Hypothalamic immunopathology in anti-Ma-associated diencephalitis with narcolepsy-cataplexy. JAMA Neurol 2013;70:1305–1310.

12. Krauchi K, Cajochen C, Werth E, et al. Warm feet promote the rapid onset of sleep. Nature 1999;401:36–37.

13. Krauchi K, Cajochen C, Werth E, et al. Functional link between distal vasodilatation and sleep-onset latency? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;278:R741–R748.

14. van Someren EJ. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. Chronobiol Int 2000;17:313–354.

15. van Someren EJ. Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. Prog Brain Res 2006;153:309–324.

16. Raymann RJ, Swaab DF, van Someren EJ. Skin temperature and sleep-onset latency: changes with age and insomnia. Physiol Behav 2007;90:257–266.

17. Fronczek R, Overeem S, Lammers G-J, et al. Altered skin-temperature regulation in narcolepsy relates to sleep propensity. Sleep 2006;29:1444–1449.

18. Fronczek R, Raymann RJEM, Romeijn N, et al. Manipulation of core body and skin temperature improves vigilance and maintenance of wakefulness in narcolepsy. Sleep 2008;31:233–240.

19. Mayer G, Hellmann F, Leonhard E, et al. Circadian temperature and activity rhythms in unmedicated narcoleptic patients. Pharmacol Biochem Behav 1997;58:395–402.

20. Tikuisis P, Ducharme MB. The effect of postural changes on body temperatures and heat balance. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1996;72:451–459.

21. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, et al. Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. Sleep 1993;16:216–220.

22. Fronczek R, Middelkoop HA, van Dijk JG, et al. Focusing on vigilance instead of sleepiness in the assessment of narcolepsy: high sensitivity of the Sustained Attention to Response Task (SART). Sleep 2006;29:187–191.

23. Van Schie MKM, Thijs RD, Fronczek R, et al. Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness. J Sleep Res 2012;21:390–395.

24. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers G-J, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2013;12:1068–1075.

25. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD.: U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.

26. 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;92:573–585.

27. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:322–327.

28. Mahlios J, la Herrán-Arita De AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. Curr Opin Neurobiol 2013;23:767–773.

29. Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. PLoS Genet 2013;9:e1003270.

30. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. Nat Genet 2009;41:708–711.

31. Winkelmann J, Lin L, Schormair B, et al. Mutations in DNMT1 cause autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy. Hum Mol Genet 2012;21:2205–2210.

32. Koepsell TD, Longstreth WTJ, Ton TGN. 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.

33. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. Sleep 2009;32:979–983.

34. Han F, Lin L, Warby SC, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. Ann Neurol 2011;70:410–417.

35. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. Vaccine 2013;31:1246–1254.

36. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS ONE 2012;7:e33536.

37. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. Sci Transl Med 2015;7:294ra105.

38. Schuld A, Uhr M, Pollmächer T. Oligoclonal bands and specific antibody indices in human narcolepsy. Somnologie 2004:71–74.

39. Thebault S, Waters P, Snape MD, et al. Neuronal Antibodies in Children with or without Narcolepsy following H1N1-AS03 Vaccination. PLoS ONE 2015;10:e0129555.