



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Narcolepsy beyond sleepiness : endocrine, metabolic and other aspects**

Donjacour, C.E.H.M.

### **Citation**

Donjacour, C. E. H. M. (2014, December 18). *Narcolepsy beyond sleepiness : endocrine, metabolic and other aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/30243>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/30243>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/30243> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Donjacour, Claire Elisabeth Henrica Maria

**Title:** Narcolepsy beyond sleepiness : endocrine, metabolic and other aspects

**Issue Date:** 2014-12-18



## **Samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven**

## **ALGEMENE INLEIDING EN DOELSTELLINGEN VAN DIT PROEFSCHRIFT**

Een kort overzicht van de symptomen, de pathofysiologie en de behandeling van narcolepsie wordt gegeven in hoofdstuk 1. Narcolepsie wordt veroorzaakt door een tekort aan de neurotransmitter hypocretine in het brein en gekenmerkt door de volgende klassieke symptomen: overmatige slaperigheid overdag, kataplexie, hypnagoge hallucinaties, slaapverlamming en een verstoorde nachtelijke slaap. Daarnaast zijn er talrijke andere symptomen zoals overgewicht en endocriene stoornissen. Natriumoxybaat (sodium oxybate, SXB) is een medicament dat veel van de symptomen van narcolepsie kan verbeteren. Bovendien kan het de hormoonhuishouding en het metabolisme beïnvloeden zoals wordt beschreven in deel I en II van dit proefschrift.

## **DEEL I ENDOCRIENE ONDERZOEKEN BIJ NARCOLEPSIE**

In deel I beschrijven we een groot endocrienonderzoek bij narcolepsie, vóór en na 5 dagen gebruik van SXB. Acht mannelijke hypocretine-deficiënte narcolepsiepatiënten en acht controles gematcht voor geslacht, leeftijd, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio en percentage lichaamsvet werden in dit onderzoek geïnccludeerd. Alle narcolepsiepatiënten voldeden aan de ICSD II criteria<sup>118</sup> en ze waren allemaal HLA DQB1 \* 06:02 positief. Daarnaast waren alle patiënten ten minste 2 weken vóór aanvang van het onderzoek vrij van medicatie. Geen van de controles nam medicatie. Patiënten en controles ondergingen een 24 uur durend onderzoek waarbij bloed werd afgenomen voor de meting van prolactine (PRL) en groeihormoon (GH) (10 min interval), leptine (20 min interval), en ghreline en melatonine (1 uur interval). Dit werd gedaan tijdens de baselinemeting en op de vijfde dag van SXB-toediening. Er werd twee keer per nacht 3 gram SXB ingenomen gedurende 5 opeenvolgende nachten. Proefpersonen bleven gedurende het hele onderzoek in (half)liggende positie, met uitzondering van toiletbezoek. Drie gestandaardiseerde maaltijden werden genuttigd, en cafeïnevrije thee en water werden naar behoefte verstrekt. Het was toegestaan overdag te slapen, en het licht werd uitgedaan tussen 23:00 en 7:30 de volgende ochtend. Slaap werd continue polygrafisch gemeten gedurende beide onderzoeksperiodes.

## Natriumoxybaat verhoogt prolactinesecretie bij narcolepsiepatiënten en gezonde controles

Hoofdstuk 2 behandelt de vraag of plasma prolactine (PRL) concentraties verschillen tussen hypocretine-deficiënte narcolepsiepatiënten en controles. Daarnaast hebben we gekeken naar het effect van SXB op PRL-afgifte in beide groepen. De PRL-concentratietijdreeksen werden geanalyseerd met een automatisch deconvolutieprogramma, approximate entropy (ApEn) en Cosinor-analyse. ApEn is een modelonafhankelijke statistiek die gebruikt wordt om de regulariteit van een tijdreeks te kwantificeren, hier PRL-afgifte. Zowel basale als pulsatiele PRL-secretie, pulsregulariteit en -frequentie, ApEn en 24-uurs parameters waren vergelijkbaar in patiënten en controles. SXB-toediening veroorzaakte een soortgelijke nachtelijke toename in PRL-secretie, een vervroeging van de acrophase, en een afname van de ApEn bij patiënten en controles. Het effect op de slaap van SXB bestond uit een toename in diepe slaap die vergelijkbaar was bij patiënten en controles. Bij dit gedetailleerde onderzoek werd op beide meetmomenten geen veranderde PRL-secretie vastgesteld bij hypocretine-deficiënte narcolepsiepatiënten. Daarom is het onwaarschijnlijk dat hypocretine een regulator van het lactotrofe systeem is. SXB-toediening resulteerde in een aanzienlijke toename van PRL-secretie in zowel narcolepsiepatiënten als controles. Deze bevinding is in overeenstemming met eerdere publicaties, en wordt mogelijk veroorzaakt door SXB geïnduceerde hyperpolarisatie van dopaminerge neuronen met een vermindering van dopamine-afgifte, door neuronen die de PRL-secretie reguleren.<sup>75</sup>

*PRL-secretie is niet veranderd bij hypocretine-deficiënte narcolepsiepatiënten ten opzichte van gezonde controles.*

*SXB-toediening verhoogt PRL-secretie in narcolepsiepatiënten en controles.*

## Effect van SXB op groeihormoonsecretie bij narcolepsiepatiënten en gezonde controles

In hoofdstuk 3 wordt de groeihormoon (GH) secretie, en het effect van SXB-toediening op GH en slaap bij narcolepsiepatiënten en controles beschreven. Dit is relevant, omdat GH-verlaging gewicht kan doen toenemen.<sup>153</sup> De GH-concentratie tijdsreeksen zijn geanalyseerd met AutoDecon en ApEn. Basale en pulsatiele GH-secretie, pulsregulariteit en -frequentie, en ook ApEn waarden waren vergelijkbaar in patiënten en controles. Na SXB toediening werd in beide groepen een ruime verdubbeling gevonden van slow-wave sleep (SWS)

en, niet onbelangrijk, van de crosscorrelatie tussen GH-concentratie en SWS. Daarnaast veroorzaakte SXB-toediening een significante toename in het totale 24-uurs GH-secretie bij narcolepsiepatiënten, maar niet bij controles. GH heeft een sterk lipolytisch vermogen, terwijl GH-deficiëntie leidt tot vermindering van de lean body mass en toename van vetmassa.<sup>153;154</sup> Deze data suggereren dat SXB, naast het consoliderend effect op nachtslaap in narcolepsiepatiënten, ook de somatotrofe tonus verandert. Het is dan ook verleidelijk om te speculeren dat het vermeende gewichtreducerende effect van SXB gedeeltelijk veroorzaakt wordt door het stimulerende effect op de somatotrofe as.

*GH-secretiekaracteristieken zijn niet verschillend tussen patiënten en controles.*

*SXB verhoogt de totale 24-h GH-secretie alleen bij narcolepsiepatiënten.*

### **Totale plasma ghreline- en leptineconcentraties bij narcolepsiepatiënten en gematchte controles: basale concentraties en respons op natriumoxybaat**

In hoofdstuk 4 wordt onderzocht of het totale plasma ghreline- en/of leptineconcentraties veranderd zijn bij hypocretine-deficiënte narcolepsiepatiënten vergeleken met controles, en of ghreline- en leptineconcentraties beïnvloed worden door SXB. Er werd geen verschil waargenomen in 24-uurs totale ghrelineconcentraties of postprandiale suppressie van ghreline tussen patiënten en controles. Evenmin werd er een invloed van 5 dagen SXB-toediening op de ghrelineconcentratie gevonden. Er was geen significant verschil tussen de 24-uurs totale leptineconcentratie en basale en pulsatiele secretie tussen beide groepen. De gemiddelde leptine pulsfrequentie was licht, maar significant verhoogd bij narcolepsiepatiënten in beide condities. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk. De resultaten maken het in ieder geval onwaarschijnlijk dat veranderingen in plasma ghreline- of leptineconcentraties een rol spelen bij de toegenomen BMI bij mensen narcolepsie. Ook is het niet aannemelijk dat plasma ghreline- of leptineconcentraties van invloed zijn op het effect van SXB-toediening op gewichtsverlies.

*Leptinesecretie en ghrelineconcentraties zijn niet afwijkend bij narcolepsiepatiënten.*

## **Veranderd circadiaan ritme van melatonineconcentraties in hypocretine-deficiënte mannen**

In hoofdstuk 5 is onderzocht of melatonineconcentraties verschillen tussen narcolepsiepatiënten en controles, en of SXB-toediening melatonine-afgifte beïnvloedt. 24-uurs melatonineconcentraties verschilden niet tussen narcolepsiepatiënten en controles, noch vóór, noch tijdens SXB-toediening. Echter, het percentage 24-uurs melatonineconcentratie dat overdag werd uitgescheiden was significant hoger in narcolepsiepatiënten, zowel vóór als tijdens SXB-toediening. Een recent onderzoek liet een verminderde reactie op licht zien in hypocretine-deficiënte muizen.<sup>198</sup> Het is voorstelbaar dat hypocretine neurotransmissie betrokken is bij de licht-geïnduceerde suppressie van melatoninesecretie. Het effect van hypocretine op melatoninesecretie is bij mensen waarschijnlijk bescheiden, omdat men een groter verschil mag verwachten als er helemaal geen hypocretine aanwezig is. Onze bevindingen laten zien dat plasma-melatonineconcentraties overdag zijn toegenomen bij narcolepsiepatiënten (als percentage van de gemiddelde 24-uurs afgifte). SXB heeft geen effect op de gemiddelde melatonineconcentratie.

*Plasma-melatonineconcentraties overdag zijn toegenomen bij narcolepsiepatiënten (als percentage van de 24-uurs afgifte).*

## **DEEL II METABOOL ONDERZOEK BIJ NARCOLEPSIE**

### **Glucose- en vetmetabolisme bij narcolepsie en het effect van natriumoxybaat: een hyperinsulinemische-euglycemische clampstudie**

In hoofdstuk 6 werd onderzocht of narcolepsiepatiënten meer insuline-resistent zijn dan gezonde controles. Om deze vraag te beantwoorden hebben we negen hypocretine-deficiënte narcolepsie-met-kataplexie-patiënten, en negen leeftijd-, geslacht-, BMI- en vetpercentage-gematchte controles geïncubeerd. Alle narcolepsiepatiënten voldeden aan de ICSD II criteria<sup>118</sup> en ze waren allemaal HLA DQB1 \* 06:02 positief. Geen van de controles gebruikte medicatie en als patiënten medicatie gebruikten, staakten ze deze ten minste twee weken voorafgaand aan het onderzoek. De onderzoeksdagen begonnen om 08:30 na gedurende de nacht gevast te hebben. Een hyperinsulinemische-euglycemische clamp gecombineerd met stabiele isotopen ([6,6-2 H 2] - glucose en [2H 5] - glycerol) werd uitgevoerd op baseline.

Daarnaast werd bij zeven patiënten een tweede clamp uitgevoerd na drie maanden van klinisch succesvolle SXB-behandeling. Glucose-omzetting per eenheid seruminsuline (GDR) was significant hoger bij narcolepsiepatiënten vergeleken met controles, terwijl  $\beta$ -cel-functie vergelijkbaar was. Er bestond een neiging tot lagere glycerolproductiesnelheid bij patiënten, wat kan duiden op een afgenomen lipolyse. SXB-behandeling induceerde een trend in de verlaging van de GDR en een afname van de endogene glucoseproductie per eenheid seruminsuline. Na SXB-behandeling was lipolyse toegenomen, en lichaamsgewicht gedaald bij narcolepsiepatiënten. Dit laat zien dat narcolepsiepatiënten meer insulinegevoelig zijn en wellicht een lagere lipolyse hebben dan gematchte controles. SXB stimuleert lipolyse bij narcolepsiepatiënten, wat mogelijk deels verantwoordelijk is voor het gewichtsverlies tijdens de behandeling. Hoewel SXB de neiging heeft om de systemische insulinegevoeligheid te verminderen, doet het de hepatische insulinegevoeligheid toenemen. Dit suggereert weefselspecifieke effecten van SXB.

*Narcolepsiepatiënten zijn insulinegevoeliger dan gematchte controles.*

*SXB reduceert gewicht bij narcolepsiepatiënten.*

## **De effecten van natriumoxybaat op kerntemperatuur- en huidtemperatuur-regulatie bij narcolepsie**

In hoofdstuk 7 worden metabole resultaten beschreven van het onderzoek wat beschreven is in deel I van dit proefschrift. Het begin van slaap wordt doorgaans voorafgegaan door een toename in (distale) huidtemperatuur en een afname in kerntemperatuur.<sup>97;221</sup> Bij narcolepsiepatiënten wordt er tijdens waak een toegenomen distale huidtemperatuur en een afgenomen kern temperatuur gevonden ten opzichte van controles.<sup>23;25</sup> In dit onderzoek hebben we gekeken naar het effect van korte termijn SXB-toediening op huid- en kerntemperatuur. Huidtemperatuur werd gemeten met gebruik van I-buttons, en kerntemperatuur door de Jonahcapsule, bij acht hypocretine-deficiënte mannelijke narcolepsiepatiënten en acht gematchte gezonde controles. Tijdens de baselinemeting hadden patiënten overdag een significant lagere kern temperatuur en proximale huidtemperatuur dan controles. SXB verhoogde bij patiënten de proximale huidtemperatuur tot normale waarden, maar er werd geen verschil in kerntemperatuur gevonden na SXB-toediening. De verlaagde proximale huidtemperatuur overdag bij narcolepsiepatiënten ten opzichte van controles is eerder beschreven.<sup>23</sup> Echter in tegenstelling tot onze bevindingen,

vond men bij het eerdere onderzoek ook een hogere distale huidtemperatuur. De combinatie van toegenomen distale huidtemperatuur en verlaagde proximale huidtemperatuur leidde in eerder onderzoek tot een hogere distale-proximale gradiënt (DPG). Een toegenomen DPG is onder gecontroleerde omstandigheden een goede voorspeller voor sleep onset bij gezonde controles.<sup>219</sup> Bovendien werd bij narcolepsie een korte inslaaplatentie gevonden bij een toename van proximale en distale temperaturen en in mindere mate ook bij een toename van de DPG, hoewel geen van deze onderzoeken gekeken heeft naar spontaan indutten bij narcolepsiepatiënten. Baseline-analyse van temperatuurbedata rondom spontane dutjes in (half)liggende positie uit het huidige onderzoek, leverde geen goed voorspellende waarden op bij narcolepsiepatiënten. Verrassend genoeg was een toename in distale huidtemperatuur en DPG wel voorspellend voor naderende slaap overdag tijdens SXB-toediening. We concluderen dat SXB-toediening het slaap-waakpatroon evenals de huidtemperatuurprofielen bij narcolepsiepatiënten normaliseert. Daarnaast herstelt SXB de relatie tussen huidtemperatuur en sleep onset bij narcolepsiepatiënten.

*Narcolepsiepatiënten hebben overdag een lagere kerntemperatuur en proximale huidtemperatuur dan gematchte controles.*

*Met SXB-toediening wordt DPG overdag voorspellend voor naderende slaap.*

*SXB normaliseert proximale huidtemperatuur.*

## DEEL III ANDERE ASPECTEN VAN NARCOLEPSIE

### Geboortemaand is geen risicofactor voor narcolepsie met kataplexie in Nederland

Hoofdstuk 9 beschrijft seizoensveranderingen in geboortepatronen van de hele Nederlandse bevolking over een periode van 79 jaar, vergeleken met het geboortepatroon van Nederlandse narcolepsiepatiënten. Onderzoek naar geboortepatronen wordt verricht om een auto-immuun oorzaak voor ziekte aannemelijker te maken. Voor een auto-immuunaandoening geldt vaak een door het seizoen bepaalde verhoogde of verlaagde kans op het ontwikkelen van de aandoening. Geboortemaand- en jaar werden genoteerd van 307 patiënten met niet-familiaire narcolepsie met kataplexie, die in Nederland geboren zijn tussen 1923 en 2001. Het aantal levendgeborenen per maand en per jaar van de gehele Nederlandse populatie voor dezelfde periode werd gebruikt om een virtuele dataset van verwachte geboorten per

maand te creëren en dit te vergelijken met de geboortemaand van de narcolepsie-met-kataplexie-patiënten in hetzelfde jaar. Waargenomen en verwachte aantallen per maand werden vergeleken met behulp van de Chi-kwadraattest. Eerdere publicaties<sup>247-250</sup> vonden een geboortepiek in het voorjaar, wij vonden een piek van narcolepsiegeboorten in augustus. Deze piek was echter niet anders dan de verwachte geboortegetallen in de bevolking. Daarnaast werden er geen andere verschillen gevonden tussen de verwachte en de geobserveerde aantallen geboortes. Concluderend werd er geen effect van geboortemaand gevonden op het voorkomen van narcolepsie bij een onderzoek naar 307 patiënten als er gecorrigeerd werd voor geboortepatronen van de gehele bevolking. Dit in tegenstelling tot eerdere studies waarbij een aanzienlijk verschil in seizoensgebonden karakter van geboortemaand werd gevonden bij narcolepsiepatiënten vergeleken met die van de algemene populatie. Ons onderzoek is de eerste die geboortes per jaar bekeken heeft. Andere studies voegden geboortes per tien jaar samen en negeerden daarmee veranderingen in geboortepatronen door bijvoorbeeld oorlog of de introductie van hormonale anticonceptie. Daarnaast is ons onderzoek verricht in een klein land zonder grote klimaatveranderingen per regio in tegenstelling tot de grootste studie naar geboortemaand bij narcolepsie die een populatie samengevoegd heeft van de Verenigde Staten, Canada en Frankrijk.<sup>249</sup>

*Geboortemaand bij narcolepsie kan de auto-immuunhypothese niet ondersteunen.*

## **Verwarring tussen dromen en realiteit bij narcolepsie**

In hoofdstuk 8 beschrijven we een onderzoek bij 46 narcolepsie-met-kataplexie-patiënten en leeftijd-gematchte controles. Deelnemers voltooiden een ongeveer 30-minuten durend gestructureerd telefonisch interview waarin zij een aantal vragen met betrekking tot slapen, dromen en geheugen beantwoordden. Delusionele episodes werden gedefinieerd als toestanden waarin de deelnemer volledig wakker was, maar onzeker of een herinnering gedroomd was of echt, of overtuigd was dat een herinnering echt was, en later ontdekte dat het toch gedroomd moest zijn. Kortstondige gevoelens van verwarring bij de overgang van slaap naar waak werden uitgesloten omdat korte verwarring een bekend gevolg is van hypnagoge en hypnopompe hallucinaties die karakteristiek zijn voor narcolepsie. Delusionele verwarring tussen droom en realiteit kwam erg veel voor bij narcolepsie. Al met al rapporteerde 83% van de narcolepsiepatiënten dat zij dromen verwarden met realiteit, vergeleken met 15% van de controles. Alle narcolepsiepatiënten die droomdelusies rapporteerden konden

meerdere voorbeelden van zulke gebeurtenissen noemen. Tweederde van de patiënten (65%) rapporteerde minstens één keer per week een droomdelusie te ervaren, en op twee na (95%) hadden ze allemaal minstens één keer per maand een dergelijke ervaring. Dit in tegenstelling tot zes controles die droomdelusies hadden, waarvan er slechts twee (5% van alle controles) dit meer dan eens hebben meegemaakt in hun leven. Kortom, delusionale verwarring tussen droom en realiteit komt veelvuldig voor bij narcolepsiepatiënten, maar zelden bij controles, en verdient daarom meer aandacht in de dagelijkse praktijk.

*Verwarring tussen droom en realiteit is een veelvoorkomend symptoom van narcolepsie.*

## TOEKOMSTPERSPECTIEVIEVEN

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift levert nieuwe aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek en heeft daarnaast implicaties voor de klinische praktijk. Ten eerste moeten de onderzoeken, net als bij bijna alle onderzoeken, worden gerepliceerd, bij voorkeur in grotere groepen. Mannen en vrouwen met narcolepsie zijn vergelijkbaar aangedaan, maar ons endocriene onderzoek werd alleen bij mannen uitgevoerd. Toekomstige onderzoeken zouden zich ook moeten richten op vrouwen en kinderen. Wanneer deze onderzoeken worden uitgevoerd in premenopauzale vrouwen, moet rekening worden gehouden met de menstruele cyclus, en dienen alle vrouwen te worden gemeten op dezelfde dag van hun cyclus. Bij kinderen zal het niet haalbaar zijn om hetzelfde onderzoek te herhalen, wat voornamelijk te wijten is aan de hoeveelheid bloed die afgenomen moet worden voor de analyses. Maar een minder uitgebreid protocol, met minder bloedmonsters en een langere follow-up is van groot belang. Pubertas praecox komt veel voor bij narcolepsie in de kinderjaren,<sup>38</sup> en het is voorstelbaar dat deze kinderen ook andere endocriene afwijkingen hebben. Bovendien verhoogt SXB, dat off-label voorgeschreven wordt aan kinderen, bij volwassenen met narcolepsie groeihormoon- en prolactine-afgifte. Hoewel de toename van deze hormonen binnen normale grenzen bleef bij volwassen mannen, is het mogelijk dat bij kinderen deze grens overstegen wordt. Bovendien kunnen de gevolgen van een dergelijke toename in hormoonconcentraties heel anders zijn bij het zich ontwikkelende kind. Daarom, en om veiligheidsredenen, is een trial met SXB met inbegrip van hormonale controle bij kinderen nodig.<sup>268</sup>

Het percentage van melatonine dat overdag uitgescheiden wordt was aanzienlijk hoger bij narcolepsiepatiënten dan bij controles. We hadden de hypothese dat verlaagde responsiviteit

op licht, zoals gevonden werd bij hypocretine-deficiënte muizen,<sup>198</sup> een oorzaak zou kunnen zijn. Omdat licht de grootste onderdrukker van melatoninesynthese is,<sup>177</sup> is het denkbaar dat afwijkingen in hypocretinefunctie lichtgeïnduceerde onderdrukking van melatoninesecretie kunnen verstoren. Om deze hypothese te testen moet het protocol worden herhaald in het donker. Als een verstoorde lichtgeïnduceerde onderdrukking de oorzaak is van het veranderde afgiftepatroon bij narcolepsiepatiënten, zou men geen verschillen tussen patiënten en controles vinden bij een protocol uitgevoerd in het donker.

Afgezien van het effect van SXB op de GABA<sub>B</sub>-receptor is het werkingsmechanisme vooralsnog niet opgehelderd.<sup>76</sup> Uit onze data is gebleken dat SXB de relatie tussen SWS- en GH-secretie versterkt, zodat het effect ervan, op zijn minst gedeeltelijk, zou kunnen worden veroorzaakt door een verhoging van de GHRH activiteit. SXB verhoogt ook de regulariteit van de GH-secretie. Dit kan betekenen dat SXB gelijktijdig endogene somatostatinerelase bevordert, omdat is aangetoond dat negatieve feedback secretoire regulariteit verhoogt.<sup>148</sup> Toekomstig onderzoek zou deze hypothese moeten bevestigen.

We hebben totale ghrelineconcentraties en niet het biologisch actieve hexatropine (met een octanoylgroep) gemeten. Hoewel er een hoge correlatie bestaat tussen het totale ghreline en hexatropine,<sup>174</sup> blijft de mogelijkheid bestaan dat er een verandering bestaat in de actieve vorm. Een toekomstig onderzoek zou moeten uitwijzen of er ook een hoge correlatie bestaat tussen beide vormen van ghreline bij narcolepsiepatiënten. Het is onwaarschijnlijk dat leptine en ghreline betrokken zijn bij de mechanismen die ten grondslag liggen aan een verhoogde BMI bij mensen met narcolepsie. Ook lijken leptine en ghreline niet betrokken te zijn bij de effecten van SXB op GH-secretie en gewichtsverlies. Echter, ons onderzoek is onder strikte laboratoriumomstandigheden uitgevoerd met gestandaardiseerde maaltijden op vooraf bepaalde tijden. Het is mogelijk dat er in het dagelijks leven, met andere leefstijlen en etenstijden, toch veranderingen gevonden worden. Om dit vast te stellen zou er een studie gedaan kunnen worden onder minder gecontroleerde condities met zelfgekozen voedings- en bedtijden.

Met de hyperinsulinemische-euglycemische clampstudie werd aangetoond dat narcolepsiepatiënten insulinegevoeliger zijn dan gematchte controles. Daarom is het minder aannemelijk dat narcolepsiepatiënten meer vatbaar zijn voor het krijgen van diabetes type 2. Het is van belang om de oorzaak hiervan te achterhalen omdat het implicaties kan hebben voor de behandeling van diabetes of zelfs preventie hiervan. Er was een trend in de richting van een lagere lipolyse bij narcolepsiepatiënten, wat voor een deel zou kunnen verklaren waarom ze

overgewicht krijgen. Toekomstig onderzoek in grotere groepen met genoeg power is nodig om op te helderen of er een daadwerkelijk verschil in lipolyse bestaat. Tot nu toe blijft het onduidelijk waarom narcolepsiepatiënten in gewicht toenemen, doorgaans kort na het begin van de ziekte. Onderzoek in een respiratiekamer, waarbij energiegebruik berekend wordt op basis van de uitgeademde lucht tijdens het verblijf in de kamer, in combinatie met dubbel gelabeld water, waarmee energiegebruik over langere perioden bepaald kan worden middels isotopen in de urine, en meting van de fysieke activiteit zou kunnen helpen de vraag te beantwoorden of een veranderd energiegebruik en/of lichamelijke activiteit een oorzaak is voor het overgewicht bij narcolepsie.

De temperatuurverschillen die gevonden werden tussen narcolepsiepatiënten en controles, en de normalisatie van huidtemperatuur onder SXB, werden verkregen onder strikt gecontroleerde laboratoriumomstandigheden waarbij de deelnemers gedurende 24 h in (half)liggende positie bleven. Een houding waarvan bekend is dat het de huidtemperatuur beïnvloedt en een houding waarin mensen doorgaans niet 24 uur in blijven. Het zou interessant zijn om huid- en kerntemperatuur te meten in een ambulante toestand, waarbij de deelnemers zoveel mogelijk proberen hun normale dagelijkse bezigheden vol te houden. Daarnaast bleken onder SXB een toegenomen distale huidtemperatuur en DPG voorspellend voor een opkomende slaaperiode overdag. Wanneer slaaperiodes voorspeld kunnen worden door temperatuurwisselingen in het dagelijkse leven, komen wellicht praktische toepassingen in zicht. Het zou mogelijk kunnen zijn om ongewenste slaap te voorkomen door temperatuursensors te koppelen aan een alarmsysteem tijdens autorijden of monotone taken.

Het is nog altijd onbekend waarom sommige mensen goed functionerende hypocretinecellen verliezen en daarmee narcolepsie krijgen. Hoewel er steeds meer aanwijzingen komen voor een auto-immuunoorzaak, is het bewijs nog steeds niet geleverd. Om een auto-immuunoorzaak te bewijzen moet voldaan zijn aan de gemodificeerde Witebskycriteria,<sup>269</sup> inclusief direct bewijs uit overdracht van pathogeen antilichaam of pathogene T-cellen; indirect bewijs gebaseerd op overbrenging van de auto-immuunaandoening in proefdieren, en indirect bewijs vanuit klinische aanwijzingen. Onderzoeken naar geboortemaanden zijn een heel indirecte manier om een auto-immuunoorzaak voor een aandoening aannemelijker te maken. Wij konden dit niet bevestigen met ons onderzoek naar geboortemaand. Onderzoekers komen steeds dichterbij het bewijs voor een auto-immuunoorzaak van narcolepsie, maar er is nog steeds veel werk te verzetten voordat aan de gemodificeerde Witebskycriteria voldaan wordt en auto-immuniteit is bewezen.

Tot slot hebben we met ons onderzoek naar delusionele verwarring tussen droom en realiteit een ondergewaardeerd, maar veel voorkomend probleem bij narcolepsie onthuld. Het kan nuttig zijn om deze verwarringen te benoemen bij de anamnese omdat het op deze manier herkend kan worden als symptoom van de aandoening. Gezien de hoge prevalentie van dit probleem bij narcolepsie is het van belang om uit te zoeken of dit ook veel voorkomt bij andere hypersomnieën en daarbij zijn specificiteit te bepalen. Hoewel het onderliggende mechanisme van de droomdelusies niet duidelijk is, is het duidelijk dat mensen met narcolepsie vaak moeilijkheden hebben met het onderscheiden van het gedroomde met de realiteit. Hiermee samenhangend hebben patiënten het idee dat ze in het algemeen meer moeite hebben met zowel retrospectief als prospectief geheugen. Deze observaties ondersteunen de mogelijkheid dat er iets mis kan zijn met het bron geheugen bij narcolepsiepatiënten wat vooralsnog nog niet opgehelderd is. F-MRI-onderzoeken kunnen behulpzaam zijn om onderliggende mechanismen op te helderen door tijdens geheugentaken verschillen in activiteit aan te tonen in de hippocampus, prefrontale of in andere hersengebieden. Slaap zou tijdens f-MRI-onderzoeken geregistreerd moeten worden en geavanceerde neuropsychologische tests zijn nodig om de specifieke geheugenproblemen die bij narcolepsie beschreven worden, maar nooit aangetoond zijn met gangbare tests, te detecteren. Daarnaast zou het interessant zijn om narcolepsiepatiënten met droomdelusies te vergelijken met narcolepsiepatiënten zonder droomdelusies om een betere verklaring voor het probleem te vinden.

Er wordt veel onderzoek naar narcolepsie verricht en ik heb daar mijn steentje aan bijgedragen, en hoop dat in de toekomst te blijven doen totdat het niet meer nodig is.



