

# Narkolepsija

---

Ćorak, Patricia

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:354210>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Patricia Ćorak**

**Narkolepsija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Barbare Barun i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

EEG – elektroencefalografija

DrN – dorzalna rafe jezgra

MrN – medijana rafe jezgra

LC – *locus coeruleus*

vPAG – ventralna periakveduktalna grisea

PPT – pedunkulopontina tegmentalna jezgra

LDT – laterodorzalni tegmentum

TMN – tuberomamilarna jezgra

AAS – ascendentni aktivacijski sustav

VLPO – ventrolateralna preoptička jezgra

HCRT1, HCRT2 – hipokretin 1 i 2

HCRTR1, HCRTR2 – hipokretinski receptor 1 i 2

OX1R, OX2R – oreksinski receptor 1 i 2

SŽS – središnji živčani sustav

BF – bazalni prednji mozak

PAG – periakveduktalna grisea

DR – dorzalna rafe jezgra

HCRT – hipokretin

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

SCN – suprahijazmatska jezgra

SLD – sublaterodorsalni tegmentum

vIPAG – ventrolateralna periakveduktalna grisea

LPT – lateralni tegmentum ponsa

DMH – dorzomedijalna jezgra hipotalamusa

HLA – humani leukocitni antigen

MSLT – test multiple latencije spavanja

PDP – prekomjerna dnevna pospanost

EMA – *European Medicines Agency* (Europska agencija za lijekove)

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD</b>   | 1  |
| <b>2. EPIDEMIOLOGIJA</b>   | 2  |
| <b>3. ETIOLOGIJA</b>   | 3  |
| 3.1. Patologija  | 3  |
| 3.2. Genetika  | 4  |
| 3.3. Autoimunost   | 5  |
| <b>4. PATOFIZIOLOGIJA</b>  | 7  |
| 4.1. Spavanje  | 7  |
| 4.1.1. NREM spavanje   | 7  |
| 4.1.2. REM spavanje  | 7  |
| 4.2. "Sleep switch"  | 8  |
| 4.3. Sustav hipokretina (oreksina)                                     | 9  |
| 4.3.1. Uloga hipokretina u ciklusu budnost-spavanje                    | 9  |
| 4.3.2. Histamin  | 10 |
| 4.3.3. Gubitak HCRT neurona  | 10 |
| <b>5. KLINIČKA SLIKA</b>   | 12 |
| 5.1. Prekomjerna dnevna pospanost                                      | 12 |
| 5.2. Katapleksija  | 13 |
| 5.3. Paraliza spavanja   | 14 |
| 5.4. Hipnagogne i hipnopompne halucinacije                             | 15 |
| 5.5. Specifičnosti spavanja i ostali s narkolepsijom povezani simptomi | 15 |
| 5.6. Poremećaji autonomnog sustava                                     | 16 |
| <b>6. DIJAGNOZA</b>  | 17 |
| 6.1. Anamneza  | 17 |
| 6.2. Polisomnografija  | 17 |
| 6.3. Test multiple latencije spavanja                                  | 18 |
| 6.4. Mjerenje hipokretina u likvoru                                    | 19 |
| 6.5. Postavljanje dijagnoze  | 19 |
| 6.6. Fenotipi narkolepsije   | 20 |
| 6.7. Diferencijalna dijagnoza  | 20 |
| <b>7. TERAPIJA</b>   | 22 |
| 7.1. Nefarmakološki pristup  | 22 |
| 7.1.1. Higijena spavanja   | 22 |
| 7.2. Farmakološka terapija   | 23 |
| 7.2.1. Terapija prekomjerne dnevne pospanosti                          | 23 |

|  |    |
|--|----|
| <b>7.2.2. Terapija katapleksije</b>          | 24 |
| <b>7.2.3. Imunoterapija</b>                  | 25 |
| <b>7.2.4. Liječenje narkolepsije u djece</b> | 25 |
| <b>8. ZAKLJUČAK</b>                          | 26 |
| <b>ZAHVALA</b>                               | 27 |
| <b>LITERATURA</b>                            | 28 |

## **SAŽETAK**

**Naslov:** Narkolepsija

**Autor:** Patricia Ćorak

Narkolepsija je kronična bolest spavanja karakterizirana prekomjernom pospanošću i iznenadnim napadima spavanja. Postoje dva oblika: tip 1 i tip 2. U oba oblika vodeći je simptom prekomjerna dnevna pospanost, a u tipu 1 javlja se i katapleksija. Simptomi se obično jave između 15. i 30. godine života.

Patofiziološki mehanizam nastanka narkolepsije tip 1 jest gubitak neurona koji proizvode hipokretin, a koji ima bitnu ulogu u regulaciji spavanja i budnosti. Etiologija odumiranja hipokretinskih neurona nije do kraja razjašnjena, ali se smatra da je u podlozi autoimuni proces pokrenut nekim vanjskim čimbenikom, a uočeno je i postojanje genetske predispozicije. Patofiziologija tipa 2 još je uvijek nejasna, ali je kod takvog oblika razina hipokretina u cerebrospinalnom likvoru obično normalna, a simptomi su manje izraženi.

Dijagnoza se temelji na anamnezi, polisomnografiji, testu multiple

latencije spavanja i mjerenju razine hipokretina u cerebrospinalnom likvoru. Liječenje se provodi uvođenjem higijene spavanja i lijekovima koji smanjuju simptome pospanosti i učestalost kataplektičnih napadaja, poboljšavaju kvalitetu spavanja te povećavaju budnost i pozornost. To su modafinil, armodafinil, pitolizant, natrijev oksibat.

**Ključne riječi:** narkolepsija, katapleksija, hipokretin, ciklus budnosti i spavanja



## **SUMMARY**

**Title:** Narcolepsy

**Author:** Patricia Ćorak

Narcolepsy is a chronic sleep disorder characterized by excessive sleepiness and sudden sleep attacks. It is classified into two types: type 1 and type 2. Both have the same leading symptom: excessive daytime sleepiness, while people with type 1 also suffer from cataplexy. The symptoms usually appear between 15 and 30 years of age.

The pathophysiology underlying narcolepsy involves loss of hypocretin-producing neurons that have a major role in regulating sleep-wake cycle. The etiology of the neuronal death is not fully understood, yet it seems that it is about an autoimmune process triggered by an environmental factor. It is found that certain people have a genetic predisposition for developing narcolepsy. The pathophysiology of narcolepsy type 2 is unclear, but the hypocretin levels in the cerebrospinal fluid are generally normal and symptoms are less severe.

The diagnosis is based on medical history, polysomnography, multiple sleep latency test and cerebrospinal fluid hypocretin level measurement. A specific therapy does not exist. Symptomatic treatment includes central nervous system stimulants and other drugs such as modafinil, armodafinil, pitolisant, sodium oxybate. Good sleep hygiene can also be helpful. The goal is to minimize sleepiness and frequency of cataplectic seizures, to improve sleep quality and maximize alertness during the day.

**Key words:** narcolepsy, cataplexy, hypocretin, sleep-wake cycle

## 1. UVOD

“Narkolepsija je kronični neurološki poremećaj koji zahvaća ciklus budnosti i spavanja” (1). Svi oboljeli imaju narušenu kvalitetu života i teškoće s obavljanjem svakodnevnih zadataka jer pate od prekomjerne dnevne pospanosti, dok većina pokazuje i abnormalnosti REM faze spavanja, što rezultira hipnopompnim i hipnagognim halucinacijama, paralizom spavanja i katapleksijom (2).

Izraz narkolepsija prvi je put upotrijebio Jean-Baptiste-Edouard Gelineau 1880. godine kombinirajući grčke riječi *narke* (uspavanost, stupor) i *lepis* (napadaj). Tada je opisao narkolepsiju kao poremećaj karakteriziran neodoljivom pospanošću i učestalim padovima. Yoss i Daly su 1957. godine naveli klasičnu tetradu simptoma narkolepsije (3,4). Osim o simptomima, malo se tada znalo o etiologiji i patofiziologiji, a veliki se napredak u razumijevanju ovog poremećaja dogodio nakon otkrića neuropeptida hipokretina 1998. godine. Ubrzo se počelo shvaćati da njegov nedostatak uzrokuje neadekvatnu kontrolu budnosti i spavanja (2,4).

Narkolepsija se prema kliničkoj slici dijeli na tip 1 i tip 2 (3). U tipu 1 gube se gotovo svi hipokretinski neuroni i uvijek je prisutna katapleksija. Tip 2 razlikuje se od tipa 1 po tome što ne uključuje katapleksiju, a razina hipokretina u cerebrospinalnom likvoru je normalna (5,6).

Osim idiopatske, može se javiti i sekundarna narkolepsija u kojoj simptomi nastaju zbog specifične moždane patologije, obično zbog tumora hipotalamičke regije, traume, arteriovenske malformacije ili cerebrovaskularnog incidenta (4).

## **2. EPIDEMIOLOGIJA**

Točni podaci o incidenciji i prevalenciji narkolepsije nisu poznati jer je dijagnostika narkolepsije još uvijek nedovoljno precizna. Simptomi se često pripisuju drugim bolestima i stanjima ili se točna dijagnoza postavlja godinama nakon pojave simptoma.

Danas se smatra da u Europi i Sjevernoj Americi 200 – 500 ljudi na milijun stanovnika boluje od narkolepsije.

Prema istraživanjima, u Japanaca je zabilježena najveća prevalencija, i to 1600 na milijun stanovnika, dok je u Židova i Arapa pojavnost narkolepsije najmanja.

Smatra se da ova bolest podjednako zahvaća muškarce i žene, iako manji broj studija sugerira drukčiji stav, i to veću incidenciju u muškaraca (7).

### **3. ETIOLOGIJA**

Istraživanja 80-ih godina prošloga stoljeća otkrila su povezanost sustava HLA molekula i narkolepsije te time potaknula razmišljanja o ulozi imunskog sustava u razvoju narkolepsije. Nakon toga, dokazane su i niske razine neuropeptida hipokretina u cerebrospinalnom likvoru oboljelih pa se počela razmatrati teorija o imunskoj reakciji usmjerenoj na neurone koji proizvode neuropeptid hipokretin.

Hipokretin 1 i 2 (oreksin A i B) dva su mala neuropeptida koji se vežu na ciljne neurone djelujući putem hipokretinskih receptora 1 i 2. Gubitkom hipokretina narušava se normalno funkcioniranje nekoliko važnih neuronskih signalnih mreža frontalnog, limbičkog i diencefaličkog područja, što uzrokuje simptome narkolepsije. Disfunkcija ovih signalnih putova očituje se nestabilnošću stanja budnosti i spavanja u smislu nemogućnosti postizanja normalne duljine neprekinutog spavanja ili budnosti te pojavama koje se inače događaju tijekom spavanja, a u narkolepsiji se jave i tijekom budnosti.

Danas se nastanak narkolepsije smatra posljedicom kombinacije genetičkih i okolišnih faktora, a uz neki događaj koji potakne razvoj bolesti. Ti unutarnji i vanjski čimbenici zajedno dovode do nastanka autoreaktivnih T-limfocita čije selektivno djelovanje uzrokuje disfunkciju ili smrt neurona koji proizvode hipokretin (7).

#### **3.1. Patologija**

Patološki nalazi moždanog tkiva umrlih oboljelih od narkolepsije tip 1 pokazuju selektivni gubitak neurona koji proizvode hipokretin (neuroni lateralnog hipotalamusa). Gubitak je 75 % - 95 %. Ostali dijelovi mozga ne pokazuju neurodegenerativne niti upalne promjene, ali vidljiva je gliozna. Patološki nalaz moždanog tkiva oboljelih od narkolepsije tip 2 pokazuje djelomični gubitak ili potpuno očuvane

neurone koji proizvode hipokretin (7).

### 3.2. Genetika

Iako je za narkolepsiju tipično sporadično javljanje, opisani su i slučajevi unutar obitelji (3). Istraživanja su pokazala da 1 – 2 % oboljelih od narkolepsije u obitelji imaju barem još jednog bolesnog člana te da dijete roditelja oboljelog od narkolepsije ima rizik od oboljenja 1 % (3,7). Studije koje su istraživale narkolepsiju u jednojajčanih blizanaca pokazale su da se u 25 % blizanačkih parova bolest pojavila u obje osobe (7).

Otkad se istraživanjima pronašla povezanost pojave narkolepsije tipa 1 s prisustvom određenih alela HLA molekula, to je bio poticaj za provođenje daljnjih istraživanja o ulozi genetike u razvoju narkolepsije.

Značajna pozitivna korelacija nađena je za alel HLA-DQB1\*06:02; barem jednu kopiju tog alela ima 95 % oboljelih od narkolepsije tip 1, ali i oko 45 % oboljelih od narkolepsije tip 2. Taj alel, međutim, nije specifičan za narkolepsiju jer se često nalazi i u općoj populaciji (3). U općoj populaciji taj se alel povezuje s kraćom latencijom REM spavanja. Osim toga, prisutnost je ovog alela u Arapa i Židova rijetkost, čime se objašnjava niska pojavnost narkolepsije među pripadnicima tih naroda (7).

Alel DQB1\*03:01 povezan je s ranijim nastupom simptoma i povećanim rizikom za narkolepsiju, a aleli DQB1\*06:03, DQA1\*01:01 i DQA1\*01:03 imaju protektivni učinak za razvoj narkolepsije (8).

Pronašla se i slaba poveznica između gena za HLA 1 molekule i narkolepsije što može upućivati na veću podložnost oboljelih infekcijama i veću vjerojatnost citotoksičnog imunskog odgovora što doprinosi destruktivnoj imunskoj reakciji u nastanku narkolepsije. Neke su studije također pokazale protektivnu ulogu pojedinih alela HLA 1 i HLA 2 molekula

u smislu kasnijeg prijelaza narkolepsije tip 2 u tip 1 (7).

Poveznica s narkolepsijom nađena je i za polimorfizme *TRAC* regije koja kodira dijelove receptora T-stanica te za polimorfizme pojedinih gena vezanih uz imunski sustav, kao što su *P2RY11*, *CTSH*, *TNFSF4*.

Sekvenciranjem DNA oboljelih od narkolepsije koji u obitelji imaju još jednog bolesnog člana pronašle su se mutacije u *HCRT*, *MOG*, *P2RY11* genima. *HCRT* regija kodira hipokretin, a *MOG* i *P2RY11* kodiraju proteine koji sudjeluju u moduliranju imunskog odgovora.

Epigenetika također ima ulogu u nastanku narkolepsije; istraživanje iz 2018. godine utvrdilo je regije DNA s najviše varijacija u metilaciji kod oboljelih od narkolepsije. Neke od tih regija kodiraju signalne molekule za sekreciju hormona.

Rezultati svih ovih istraživanja govore u prilog hipotezi o genetskoj predispoziciji, ali i ulozi epigenetike te imunskoj podlozi nastanka narkolepsije (7).

### **3.3. Autoimunost**

Relativno nizak postotak jednojajčanih blizanaca u kojih su obje osobe oboljele od narkolepsije ukazuje na postojanje i vanjskih, okolišnih čimbenika čiji utjecaj može biti važan okidač za početak narkolepsije. Još u prošlom stoljeću razmišljalo se o ulozi bakterija, virusa i toksina, a posebno virusa gripe u razvoju ove bolesti (7).

Kada su 2009. godine pronađeni povišeni titri antistreptokoknih protutijela u serumima pacijenata kojima je nedavno dijagnosticirana narkolepsija, poraslo je zanimanje za teme vezane uz infekcije gornjih dišnih putova u istraživanjima narkolepsije.

Dosad najznačajniju povezanost s porastom broja novodijagnosticiranih slučajeva narkolepsije imao je virus influence tip A podtip H1N1 u pandemiji 2009. i 2010. godine. U Kini je incidencija narkolepsije porasla nakon što je tamo pandemija dosegla vrhunac. Osim samog virusa, smatra se da je mogući okidač za narkolepsiju

bilo i cjepivo Pandemrix koje se koristilo za zaštitu od istog virusa. U Finskoj i drugim nordijskim državama uočio se porast novooboljelih od narkolepsije nakon početka cijepljenja Pandemrixom (3,7). Studijom iz 2019. godine predložila se mogućnost autoimunskog mehanizma nastanka narkolepsije pretpostavljajući da je okidač za početak autoimunosne reakcije na hipokretinske neurone molekularna mimikrija dijela virusnog proteina hemaglutinina (7). U oboljelih su nađeni autoreaktivni CD4+ T limfociti koji prepoznaju nekoliko epitopa neuropeptida hipokretina, između ostalih i hipokretin s amidnom skupinom, a takav oblik hipokretina prepoznaju i T limfociti specifični za virus influenze A, što potvrđuje mogućnost molekularne mimikrije kao mehanizma kojim se pokreće autoimuni proces (8).

Zaključak je svih ovih istraživanja da na pojavu narkolepsije utječu genetski faktori, primarno HLA aleli DQB1\*06:02 i DRB1\*15:01, koji na specifičan način moduliraju imunski odgovor na neke vanjske čimbenike, kao što je virus influence, a koji djeluju kao okidač za razvoj narkolepsije.

Stanice mikroglije imaju moguću ulogu u tom procesu jer služe kao antigen prezentirajuće stanice (8). Osim virusa influence, i druge infekcije mogu biti okidač, među njima i streptokokne infekcije, a osim infekcije, i trauma može potaknuti razvoj narkolepsije (9).

Usprkos brojnim istraživanjima i saznanjima, autoimunost u nastanku narkolepsije još je nedovoljno istražena i ne može se sa sigurnošću potvrditi i objasniti.

U serumima oboljelih pronađeno je nekoliko tipova cirkulirajućih protutijela, ali nisu se pokazali specifičnima za narkolepsiju jer postoje i u ljudi s drugim poremećajima spavanja, pa i u zdravih pojedinaca. S druge strane, neki su autori potvrdili pronalazak autoreaktivnih CD4+ i CD8+ limfocita specijaliziranih za antigene na hipokretinskim neuronima (7).

## **4. PATOFIZIOLOGIJA**

Za razumijevanje patofiziologije narkolepsije i njenih simptoma, važno je najprije shvatiti neurobiološke osnove spavanja i budnosti.

### **4.1. Spavanje**

Spavanje je reverzibilno fiziološko stanje koje karakterizira specifičan obrazac moždane električne aktivnosti (10). Nakon otkrića REM faze 1953. godine, zaključilo se da ga čine dva različita neurofiziološka stanja koja se izmjenjuju: NREM i REM. Ciklus NREM-REM započinje NREM fazom nakon koje slijedi REM. Nakon završenog ciklusa slijedi idući ciklus ili buđenje. Ciklus traje oko 90 minuta i najčešće se ponovi 4-5 puta tijekom noći (11). REM spavanje prvi put nastupa oko 90 minuta nakon usnivanja i tada traje najkraće, a u sljedećim ciklusima traje sve duže, dok za NREM vrijedi obrnuto (12).

#### **4.1.1. NREM spavanje**

NREM spavanje sastoji se od 3 faze tijekom kojih postepeno pada tjelesna temperatura, mišići se opuštaju, pokreti očiju prestaju, usporava se disanje i srčana frekvencija, moždana aktivnost se smanjuje. Treću fazu odlikuje najdublje i najrestorativnije spavanje (13). Aktivnost simpatičkog sustava manja je nego u budnom stanju (14).

#### **4.1.2. REM spavanje**

Karakteristika REM spavanja je sličnost budnom stanju. Obilježavaju ga brzi i desinkronizirani ritam na EEG, brzi pokreti očiju, aktivacija autonomnog sustava te gubitak mišićnog tonusa (12).



Mozak je aktivan i osoba sanja. Kako bi se spriječili pokreti i odigravanje snova, tijelo je paralizirano.

Frekvencija disanja postaje iregularna i ubrzana (15). Aktivnost simpatičkog sustava je veća nego u budnom stanju, a srčana frekvencija i tlak slični su onima tijekom budnosti (14).

## **4.2. “Sleep switch”**

Za poticanje budnosti odgovorne su neuronske jezgre koje se nalaze u hipotalamusu i retikularnoj formaciji ponsa i mezencefalona: DrN, MrN, LC, vPAG, PPT, LDT i TMN. One predstavljaju skupine neurona koje svojim projekcijama aktiviraju koru gotovo cijeloga mozga, talamičke jezgre i hipotalamus. Zajedno čine ascendentni aktivacijski sustav, a koji se sastoji od kolinergičke i monoaminergičke grane. Kolinergičku granu čine neuroni iz PPT i LDT jezgara koji se projiciraju u talamičke jezgre, a zatim preko talamusa aktiviraju moždanu koru. Monoaminergičku granu čine neuroni jezgara LC, DrN, TMN i vPAG, a oni se direktno difuzno projiciraju u moždanu koru. Tijekom budnosti obje su grane ascendentnog aktivacijskog sustava aktivne (8).

Jezgra koja se može suprotstaviti djelovanju ascendentnog aktivacijskog sustava (AAS) i facilitirati spavanje jest VLPO jezgra hipotalamusa. Njena aktivnost ovisi o vremenu provedenom u budnom stanju i fazi cirkadijanog ritma. Kad je aktivna, odašilje inhibitorne signale u jezgre AAS-a čime potiče spavanje. Tijekom NREM spavanja VLPO inhibira obje grane AAS-a, dakle inhibirane su sve jezgre koje promoviraju budnost. Dok je monoaminergička grana i u REM spavanju inhibirana, kolinergička je još aktivnija nego u budnom stanju (8).

VLPO i monoaminergička grana AAS-a snažno se recipročno inhibiraju što znači da ne postoji mogućnost njihove istovremene aktivnosti. Taj mehanizam osigurava brz i kompletan prijelaz između stanja budnosti i spavanja (8).

### **4.3. Sustav hipokretina (oreksina)**

Sustav čine 2 peptida i 2 receptora: peptidi HCRT1 i HCRT2 (oreksin-A i oreksin-B) te receptori HCRTR1 i HCRTR2 (OX1R i OX2R) (8).

Hipokretini (oreksini) su neuropeptidi koje proizvodi skupina neurona lateralnog hipotalamusa. Oni pomažu postizanju stanja u kojem je osoba budna, motivirana, oprezna i spremna na rad. Projekcije tih neurona obuhvaćaju većinu SŽS-a. Važni su u sustavu nagrađivanja i hranjenja, ali najvažniju ulogu ostvaruju inervacijom moždanih regija koje promiču budnost i suprimiraju REM spavanje (BF, TMN, PAG, DR, LC) (2). Utječu i na neurone koji proizvode histamin i druge monoamine.

Hipokretinski neuroni najaktivniji su tijekom budnosti, pogotovo u motiviranom i istraživačkom ponašanju, a važni su u ostvarivanju dugih perioda budnosti (7).

#### **4.3.1. Uloga hipokretina u ciklusu budnost-spavanje**

Budući da je prijelaz između budnosti i spavanja, kako je prije objašnjeno, brz i kompletan, i najmanji vanjski i unutarnji poticaji uzrokovali bi tranziciju da nema stabilizirajućih faktora. Molekula koja stabilizira budnost jest hipokretin. On dodatno pojačava procese neuroloških centara za aktivaciju budnosti i time onemogućava česte i neželjene izmjene iz budnosti u spavanje (8).

Prema istraživanju (2) fotostimulacija HCRT neurona budi miševe iz spavanja, a

fotoinhibicija ili kemoinhibicija potiče spavanje. Održavanje spavanja omogućuju GABA producirajući neuroni VLPO područja inhibirajući HCRT i ostale neurone koji promiču budnost (2).

#### **4.3.2. Histamin**

Histaminergički neuroni nalaze se u posteriornom dijelu hipotalamusa te su pod utjecajem hipokretina. Najaktivniji su u budnom stanju kad otpuštaju najveće količine histamina. Destrukcija ovih neurona ili inhibicija otpuštanja i djelovanja histamina rezultira smanjenom budnosti. U cerebrospinalnom likvoru oboljelih od narkolepsije mogu se naći snižene razine histamina, iako značenje ovog nalaza još nije razjašnjeno. Ipak, poznato je da pitolizant, lijek koji djeluje kao inverzni agonist histaminskog receptora H3, dobro utječe na katapleksiju i poboljšava budnost (7).

#### **4.3.3. Gubitak HCRT neurona**

Gubitkom hipokretina narušava se stabilnost sistema budnosti i spavanja te se događaju česte i neželjene izmjene dvaju stanja: osobe se lako i brzo bude, ali i lako i brzo zaspu; trajanje spavanja i budnosti znatno je skraćeno i fragmentirano. Osim toga, značajke REM spavanja javljaju se u budnom stanju: paraliza spavanja i katapleksija, inače simptomi narkolepsije, zapravo su posljedica mišićne atonije koja se fiziološki javlja tijekom REM faze spavanja kako bi tijelo bilo nepokretno za vrijeme sanjanja (8).

Istraživanja (2) su pokazala da hipokretini održavaju duge periode budnosti projekcijama u TMN, LC i BF, a supresiju REM faze spavanja podržavaju primajući cirkadijane signale iz SCN preko DMH jezgre hipotalamusa. Cirkadijani signali strogo inhibiraju REM fazu tijekom aktivnog razdoblja dana.

Disregulacija REM faze objašnjava se dezinhibicijom REM faze zbog manjka hipokretina. Oboljeli brzo ulaze u REM fazu spavanja i imaju poremećen cirkadijani ritam REM faze. Oni tijekom dnevnih spavanja često ulaze u REM fazu spavanja, dok se u zdravih REM faza javlja samo noću. Normalno REM fazi spavanja prethodi NREM u trajanju barem 60 minuta, dok oboljeli od narkolepsije ulaze u REM fazu spavanja nekoliko minuta nakon usnivanja (2).

Kako je već prije opisano, gubitkom hipokretina javlja se i mišićna atonija izvan konteksta REM faze spavanja, u obliku katapleksije. SLD je glavna jezgra koja potiče mišićnu atoniju REM faze spavanja, a tijekom budnosti inhibiraju je GABA neuroni vIPAG-LPT jezgara. Aktivnost tih jezgara podržavaju hipokretinski neuroni gustom inervacijom. Gubitkom HCRT neurona gubi se i njihov aktivacijski poticaj na vIPAG-LPT što rezultira nedovoljnom inhibicijom SLD jezgre. U ove je neuronske putove uključena i centralna jezgra amigdale što objašnjava emocionalnu provokaciju kataplektičkih napadaja (2).

Oboljeli od narkolepsije ponekad imaju normalne razine hipokretina u likvoru, a neke osobe koje nakon traume mozga imaju smanjene razine ili čak uopće nemaju mjerljive razine hipokretina u likvoru, ne dobiju simptome narkolepsije. Ovo saznanje sugerira da nedostatak hipokretina možda nije uvijek dovoljno za razvoj narkolepsije, ali i da se narkolepsija može pojaviti i s održanom razinom hipokretina u likvoru (7).

## **5. KLINIČKA SLIKA**

Prvi se simptomi narkolepsije najčešće jave u adolescenciji. Nešto rjeđe simptomi krenu u tridesetim godinama, a u 10 – 15 % oboljelih bolest se razvije u djetinjstvu, prije 10. godine života.

Narkolepsija može imati akutni, kronični i progresivni tijek, a pretpostavlja se da je to odraz varijacija patofizioloških mehanizama. Razlika je u vremenu pojave simptoma. Ako se radi o akutnom tijeku, simptomi se jave nekoliko dana ili tjedana nakon događaja koji potakne razvoj bolesti, a to mogu biti veliki stres, ozljeda glave ili cijepljenje. Kod kroničnog tijeka teško se može definirati točno vrijeme prve pojave simptoma jer se javljaju i pogoršavaju postupno. Progresivni tijek karakteriziran je velikim vremenskim razmacima između pojave različitih simptoma; prvi simptom može se pojaviti godinama prije drugog (7).

Premda razvoj, broj i ozbiljnost simptoma jako variraju među oboljelima, definirana je klasična tetrada simptoma koja uključuje prekomjernu dnevnu pospanost, katapleksiju, paralizu spavanja i hipnagogne ili hipnopompne halucinacije (4).

Najčešće prvi simptom bude prekomjerna dnevna pospanost nakon koje slijedi pojava katapleksije. Nešto rjeđe se ova dva simptoma jave istodobno, a vrlo rijetko katapleksija prethodi prekomjernoj pospanosti. Ako se radi o narkolepsiji bez katapleksije, moguć je ulazak u remisiju. Neovisno o katapleksiji bolesnici obično s vremenom primijete poboljšanje, tj. smanjenje težine simptoma (7).

### **5.1. Prekomjerna dnevna pospanost**

Prekomjerna dnevna pospanost najčešće je prvi i vodeći simptom narkolepsije (4). Osim toga, simptom je koji najviše narušava kvalitetu života. Karakteriziraju je nemogućnost održavanja

budnosti i kontinuirani osjećaj pospanosti čija težina ovisi o stupnju mentalne ili tjelesne aktivnosti, a javlja se već u jutarnjim satima.

Monotone aktivnosti kao što su čitanje ili sjedenje u tramvaju povećavaju šansu za usnivanje, međutim u težim slučajevima može se dogoditi i u hodu ili pri vožnji bicikla (16).

Spavanje preko dana djeluje osvježavajuće, ali ima kratak učinak (3).

Zbog pospanosti oboljeli imaju teškoće s koncentracijom i održavanjem pozornosti što im kvari interpersonalne odnose i uspjeh na poslu i u školi. Prekomjerna dnevna pospanost obično se razvija tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, a brži je razvoj rjeđi (16).

## **5.2. Katapleksija**

Katapleksija je jedini patognomonični simptom narkolepsije, a označava iznenadnu prolaznu bilateralnu mišićnu slabost ili atoniju izazvanu emocijama s očuvanom svijesti (3,17).

Mogu biti zahvaćeni svi poprečno-prugasti mišići. Vanjski očni i dijafragma obično nisu zahvaćeni, iako neki pacijenti dožive zamagljen vid i osjećaj gušenja za vrijeme napadaja (3,4,16). Kod atonije mišića lica dolazi do spuštanja gornje vjeđe, otvaranja usta ili padanja glave kod atonije vratne muskulature. Također može doći do dizartrije. U slučaju mišićne slabosti ekstremiteta dolazi do gubitka motorike, a to se očituje nemogućnošću pomicanja tijela ili padom. Duboki tetivni refleksi su prolazno odsutni za vrijeme napadaja, iako nekad odsutnost perzistira dulje vrijeme. Moguć je i prolazno pozitivan refleks Babinskog. Ponekad osim atonije može doći i do hiperkineze što se očituje protruzijom jezika, mišićnim fascikulacijama ili ekstenzijom vrata, a ta je pojava češća u djece. Za vrijeme kataplektičkog napadaja svijest je potpuno očuvana (7).

Katapleksiju obično izazovu pozitivne emocije poput veselja, smijeha ili uzbuđenja. Neki od čestih primjera su neočekivani susret s poznanikom, pričanje i slušanje dosjetke ili trenutak zabijanja gola (16).

Epizode slabosti mogu trajati od nekoliko sekundi do 2 minute. Budući da se slabost postepeno razvija do maksimuma, oboljeli obično nauče izbjeći pad ili prevenirati napadaj (16).

Učestalost napadaja varira od nekoliko na dan do jednom u nekoliko mjeseci. Neuzimanje antikataplektičnih lijekova, stres i nedovoljno spavanja mogu pogoršati stanje i dovesti do *status cataplecticus* u kojemu se epizode ponavljaju ili perzistiraju tijekom nekoliko sati (3,16).

Katapleksija se obično prvi put javi kratko nakon nastupa prekomjerne dnevne pospanosti, no moguća je pojava i mjesecima ili godinama nakon (16).

### **5.3. Paraliza spavanja**

Paraliza spavanja fenomen je koji se događa pri buđenju ili usnivanju. Osoba leži subjektivno budna i svjesna, ali nije u mogućnosti govoriti niti pomicati dijelove tijela zbog mišićne atonije. Može potrajati do nekoliko minuta, a prati je intenzivan strah ili osjećaj gušenja. Često se jave i halucinacije opasne osobe, nečije prisutnosti u sobi ili pritiska na prsni koš (16,18). Iako su oboljeli nakon buđenja najčešće svjesni nestvarnosti halucinacija, ponekad su haluciniranja toliko ozbiljna da liječnike vode pogrešnoj dijagnozi shizofrenije (7).

Ovaj je simptom čest u općoj populaciji, stoga nije specifičan za narkolepsiju (3).

#### **5.4. Hipnagogne i hipnopompne halucinacije**

Hipnagogna je halucinacija ona koja se dogodi pri usnivanju, a hipnopompna pri buđenju. Obično su to vizualne halucinacije žarkih i raznih boja, a česte su i halucinacije životinje ili nepoznate osobe u prostoriji. Mogu se javiti auditorne, ali i vestibularne halucinacije, pa osoba ima osjećaj propadanja. Iako često postoji svjesnost da nisu stvarne, i dalje mogu biti zastrašujuće (16). Ponekad su toliko realistične da ih osoba smatra stvarnošću što liječnike može voditi pogrešnoj dijagnozi shizofrenije (19). Kao i paraliza spavanja, česte su u općoj populaciji, stoga nisu specifične za narkolepsiju (3).

#### **5.5. Specifičnosti spavanja i ostali s narkolepsijom povezani simptomi**

Oboljeli imaju jaku tendenciju spavanju te brzo i lako zaspu, ali spavanje je isprekidano, traje kratko što rezultira učestalim noćnim buđenjem (4). Iz ovih razloga oni provedu jednaku ukupnu količinu vremena spavajući kao i opća populacija. Jako rijetko, obično u oboljele djece ili na samom početku bolesti, može se kao simptom javiti produljeno neprekinuto spavanje uz što se veže i inercija spavanja nakon buđenja (7).

U velikog broja oboljelih prisutni su poremećaji disanja vezani uz spavanje što nerijetko otežava postavljanje točne dijagnoze. Poremećaji motorike tijekom spavanja također su česti, a očituje se nekontroliranim periodičnim pokretima ekstremiteta u REM i non-REM spavanju te u budnom stanju, sindromom nemirnih nogu, mjesečarenjem, noćnim obrocima (7).

Narkolepsija se do druge polovice 20. stoljeća shvaćala kao psihijatrijska bolest, a takvom je shvaćanju u prilog išlo nekoliko činjenica: bolest je ponekad započinjala nakon stresnog događaja, oboljeli su češće nego opća populacija imali simptome



depresije i anksioznosti, a neki simptomi sličili su onima u shizofreniji. Iako se takav stav više ne prihvaća, istina je da se osim klasičnih simptoma narkolepsije veliki broj oboljelih susreće i s raznim psihološkim problemima. Često se susreću s problemima u obavljanju školskih zadataka ili poslovnih obaveza, problemima u međuljudskim odnosima te niskim samopoštovanjem i samopouzdanjem. Osim toga, češće im se događaju ozljede i prometne nesreće nego općoj populaciji (20,21,7).

Problemi s pamćenjem, koncentracijom i održavanjem pažnje ometaju svakodnevne aktivnosti i obaveze oboljelima. Smatraju se posljedicom prekomjerne dnevne pospanosti iako je moguće da neurodegenerativni proces pridonosi ovim kognitivnim promjenama (7).

Oboljeli također imaju veći rizik od pretilosti i dijabetesa melitusa. Vjerojatni su uzroci tome smanjeno kretanje, smanjena lipolitička aktivnost i usporen metabolizam. Smatra se da u podlozi stoji disfunkcija hipotalamičko-hipofizne osi, a što može biti uzrok i preuranjenom pubertetu u oboljelih (7).

## **5.6. Poremećaji autonomnog sustava**

Neki bolesnici mogu imati simptome disfunkcije autonomnog sustava. Njihovo podrijetlo i povezanost s dijagnozom nisu do kraja razjašnjeni. Obično su to hipotenzija, erektilna disfunkcija, noćno znojenje, palpitacije, suha usta, probavne tegobe, poremećaj funkcije zjenica. Oboljeli se češće žale i na glavobolje te križobolje (7).

## **6. DIJAGNOZA**

Dijagnoza se obično postavi tek oko 10 godina nakon početka simptoma. Glavne su sastavnice dijagnostičkog postupka anamneza i ispunjavanje upitnika o spavanju, polisomnografija, test multiple latencije spavanja i mjerenje hipokretina u likvoru (22).

### **6.1. Anamneza**

U anamnezi naglasak mora biti na simptomima prekomjerne pospanosti, kataplektičnim napadima, paralizi spavanja i halucinacijama vezanima uz spavanje.

Težina dnevne pospanosti može se procijeniti bodovnim skalama. Jedna od takvih je Epworth skala pospanosti. Pacijent opisuje vjerojatnost da bi zaspao u 8 raznih situacija bodovima od 0 do 3. Rezultat iznad 10 smatra se patološkom pospanosti (23). Najveći broj oboljelih od narkolepsije ima rezultat 18 od moguća 24 boda (7).

Osim Epworth skale visoku osjetljivost i specifičnost ima i Švicarska bodovna skala za narkolepsiju (7).

### **6.2. Polisomnografija**

Polisomnografija je dijagnostička metoda kojom se utvrđuje kvaliteta i trajanje noćnog spavanja. Prema istraživanjima, polisomnografija oboljelih od narkolepsije pokazuje učestala buđenja, između kojih i buđenja iz dubokih stadija spavanja, veću učestalost problema s disanjem tijekom spavanja, periodične pokrete ekstremiteta, skraćenje latencije REM spavanja, odnosno brži nastup REM faze, u usporedbi s kontrolnom grupom. NREM faza također pokazuje odstupanja, i to u promjenama delta i theta aktivnosti (22,7).

### 6.3. Test multiple latencije spavanja

MSLT se izvodi nakon što se polisomnografijom utvrdila kvaliteta spavanja i ako se postiglo dovoljno dugo spavanje, minimalnog trajanja šest sati.

Izvodi se tijekom jednog cijelog dana, a sastoji se od pet pokušaja dnevnog spavanja na način da svaki sljedeći pokušaj počinje dva sata nakon početka prethodnog pokušaja. Kad pokušava zaspati, ispitanik liježe u krevet u tihoj, mirnoj i mračnoj prostoriji.

Mjeri se vrijeme potrebno da ispitanik zaspe (latencija spavanja) i vrijeme potrebno za nastup REM faze (latencija REM faze spavanja), mjereno od početka pokušaja spavanja. Potvrda spavanja i faza spavanja utvrđuju se senzorima.

SOREMP (*sleep-onset REM period*) definira se kao latencija REM faze spavanja kraća od 15 minuta.

Za dijagnozu narkolepsije potrebna je prosječna latencija spavanja kraća od 8 minuta, ali i SOREMP u barem 2 spavanja.

MSLT nije dovoljno specifičan niti senzitivn da bi bio dostatan za dijagnozu, pa se rezultati moraju tumačiti u kontekstu kliničke slike (24,25).

Dob, lijekovi i drugi okolišni faktori kao smjenski rad i deprivacija spavanja mogu utjecati na rezultate ove pretrage (7).

U oboljelih s narkolepsijom tip 1 rezultati MSLT-a perzistiraju i na kasnijim pretragama,

dok se u bolesnika s tipom 2 poprave, odnosno SOREMP-i nestanu (7).

#### **6.4. Mjerenje hipokretina u likvoru**

Oboljeli od narkolepsije tip 1 imaju nedetektabilne razine hipokretina ili su dosta snižene (<110 pg/mL). U narkolepsiji bez katapleksije nalazi hipokretina uglavnom su normalni, a ako se kasnijim pretragama utvrdi sniženje razine (<110 pg/mL), dijagnosticira se narkolepsija tip 1.

U sekundarnoj i obiteljskoj narkolepsiji razine hipokretina većinom su normalne (7).

#### **6.5. Postavljanje dijagnoze**

Prema *International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition*, dijagnoza narkolepsije tip 1 postavlja se na temelju 2 nalaza:

- 1) u anamnezi postoji podatak o prekomjernoj dnevnoj pospanosti koja traje barem 3 mjeseca, a ne može se objasniti drugim poremećajem spavanja, neurološkim ni psihijatrijskim poremećajem ili bilo kojim medicinskim stanjem, kao ni upotrebom lijekova ili droga
- 2) uz gore navedeno prisutna katapleksija uz rezultate MSLT-a karakteristične za narkolepsiju, ili razine hipokretina 1 u cerebrospinalnom likvoru jednake ili niže od 110 pg/mL uz rezultate MSLT-a karakteristične za narkolepsiju.

Narkolepsija tip 2 dijagnosticira se na temelju podatka o prekomjernoj dnevnoj pospanosti u minimalnom trajanju od 3 mjeseca bez prisutnosti kataplektičnih napadaja, a uz prethodno navedene rezultate MSLT-a i izmjerene razine hipokretina u likvoru veće od 110 pg/mL (24).

U slučaju da se pojavi katapleksija ili se razina hipokretina u likvoru snizi ispod 110 pg/mL, postavlja se nova dijagnoza – narkolepsija tip 1 (7).

## **6.6. Fenotipi narkolepsije**

Gledajući klinički, nekoliko je mogućih oblika narkolepsije.

Narkolepsija s katapleksijom može biti uz prisutnost svih bioloških markera narkolepsije ili bez ijednog markera (HLA-DQB1\*06:02, SOREMP, likvorski hipokretin manji od 110 pg/mL). Moguć je oblik narkolepsije bez katapleksije, ali uz prisutnost markera, a ponekad su prisutni markeri bez ikakvog simptoma narkolepsije.

Gledajući etiološki, razlikuju se idiopatska sporadična i familijarna narkolepsija kao primarni oblici te sekundarna sporadična i sekundarna nasljedna narkolepsija. Posljednja dva oblika rezultat su nekog drugog patološkog procesa zbog kojeg se razvije klinička slika narkolepsije. Kod sekundarne sporadične uzrok je fokalna lezija hipotalamusa koju uzrokuju trauma ili bolesti kao što je neurosarkoidoza (7).

## **6.7. Diferencijalna dijagnoza**

Na narkolepsiju upućuju simptomi pospanosti i do nekoliko sati nakon buđenja te napadaji spavanja tijekom dnevnih aktivnosti koji djeluju osvježavajuće, traju kratko i sadrže snove.

Međutim, pri postavljanju dijagnoze potrebna je opreznost jer ovi simptomi, a posebno pospanost i napadaji spavanja mogu biti uzrokovani i nekim drugim stanjima, kao što su idiopatska hipersomnija, kronična deprivacija spavanja, poremećaji disanja u spavanju te smjenskim radom. Uzrok ovih simptoma mogu biti i druge neurološke i psihijatrijske bolesti.

Nerijetko se prije postavljanja točne dijagnoze navedeni simptomi, a pogotovo kataplektični napadaji shvate kao sinkopa, epilepsija ili ADHD.

Blage epizode kataplektičnih napadaja, najčešće prilikom smijeha, javljaju se u 5-10 % zdravih ljudi. Razlikuju se od onih u narkolepsiji po zahvaćenosti dijelova tijela; u zdravih ljudi najčešće se radi o kratkotrajnom gubitku tonusa mišića donjih udova, dok u narkolepsiji mogu biti zahvaćeni mišići lica ili mišići cijelog tijela. Osim toga, u raznim drugim neurološkim sindromima i lezijama mogu se javljati napadaji slični katapleksiji, pa tako i u nasljednim neuropedijatrijskim sindromima kao što je Prader-Willi sindrom (7).

Kleine-Levinov sindrom još je jedno medicinsko stanje koje također karakterizira prekomjerna pospanost. Uglavnom se javlja u muških adolescenata, a prezentira se periodičnom prekomjernom pospanošću praćenom hiperfagijom i abnormalnim ponašanjem (24).

## **7. TERAPIJA**

Terapija narkolepsije usmjerena je prvenstveno na smanjenje dnevne pospanosti te prevenciju kataplektičkih napadaja jer ti terapijski ciljevi značajno poboljšavaju svakodnevno funkcioniranje. Psihološko je savjetovanje preporučljivo, pogotovo ako se oboljeli nose s problemima u školskom i poslovnom okruženju i obvezama. Kontrolni liječnički pregledi također su nezaobilazni dio medicinskog pristupa oboljelima.

Terapija se može temeljiti na nefarmakološkim metodama, a kad je potrebno može uz to uključivati i farmakološki pristup. Izbor ovisi o raznim čimbenicima, a neki od njih su dob, zanimanje, specifične situacije i stanja kao što je trudnoća te komorbiditeti (7).

### **7.1. Nefarmakološki pristup**

U nefarmakološke metode kojima se znatno mogu ublažiti simptomi te povećati pozornost i koncentracija tijekom dana, ali i poboljšati kvaliteta života pripadaju psihoterapija, grupe podrške, higijena spavanja i pridržavanje rasporeda kratkih dnevnih spavanja, konzumacija umjerenih količina kofeina, redovita fizička aktivnost i pravilna prehrana uz izbjegavanje obilnih obroka bogatih ugljikohidratima prije spavanja (7).

#### **7.1.1. Higijena spavanja**

Dobra higijena spavanja uključuje planiranje i pridržavanje vremenskog rasporeda spavanja i buđenja otprilike te izbjegavanje

kofeina, obilnih obroka i korištenja ekrana prije spavanja. To, uz planirana 15-minutna dnevna drijemanja, može značajno umanjiti razinu pospanosti, povećati pozornost i smanjiti mogućnost neželjenih spavanja po danu (3).

## **7.2. Farmakološka terapija**

Farmakološka terapija može biti korisna u postizanju optimalnog učinka simptomatskog liječenja narkolepsije, ali ne nadomješta prethodno navedene nefarmakološke metode, već se koristi u kombinaciji s njima.

Sredinom prošlog stoljeća kava, efedrin, benzedrin i metilfenidat bili su izbor lijekova za simptomatsko liječenje narkolepsije. Kasnije je uočen antikataleptički učinak antidepressiva kao što je imipramin.

Sada su odobreni i u upotrebi novi lijekovi od kojih se izdvajaju modafinil i armodafinil, pitolizant, natrijev oksibat, venlafaksin i drugi. EMA je odobrila modafinil, armodafinil i pitolizant kao lijekove prve linije za liječenje prekomjerne dnevne pospanosti, a natrijev oksibat za liječenje narkolepsije s katapleksijom. Modafinil i armodafinil djeluju unutar nekoliko dana od početka terapije, a natrijev oksibat prvi učinak ostvaruje unutar 3 mjeseca (7).

### **7.2.1. Terapija prekomjerne dnevne pospanosti**

Modafinil je prva linija terapije. Dobro se podnosi i ima manju mogućnost zlouporabe od drugih stimulansa. Povećava budnost djelujući na izvanstanične koncentracije dopamina.

Uzima se u



dvije dnevne doze, ujutro i rano popodne, koje se postupno povećavaju do dnevne doze od 400 mg (200 mg x 2).

Najčešće su nuspojave glavobolja, mučnina i anksioznost. Osim toga, može ubrzati metabolizam oralnih kontraceptiva i time smanjiti njihovu učinkovitost.

Armodafinil je enantiomer modafinila koji se zbog duljeg poluživota uzima samo ujutro.

Pitolizant je antagonist H3 receptora koji aktivira histaminergičke neurone povećavajući budnost. Djeluje povoljno i na katapleksiju. Dobro se podnosi, a najčešće su nuspojave glavobolja, mučnina i nesаница. Doza od 36 mg dnevno je ciljna i smatra se najučinkovitijom. Uzima se ujutro. Kontraindiciran je u osoba s teškim oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije.

Metilfenidat i amfetamini druga su i treća linija terapije. Mogu se koristiti u liječenju narkolepsije, ali pri njihovom korištenju potreban je veći oprez zbog ozbiljnih nuspojava. Mogu izazvati hipertenziju, aritmije, anoreksiju i mršavljenje. Prije početka terapije obvezan je kardiološki pregled. Razvoj ovisnosti i tolerancije na ove lijekove mogući su, ali rijetki u liječenju narkolepsije (1,3,26).

### **7.2.2. Terapija katapleksije**

Natrijev oksibat je spoj koji djeluje kao agonist GABA<sub>B</sub> receptora. Djeluje povoljno na kvalitetu spavanja, smanjuje broj buđenja, produljuje sporovalno spavanje, a skraćuje REM fazu spavanja. Najbrži učinak koji ostvaruje jest poboljšanje noćnog spavanja, a nakon određenog perioda uzimanja djeluje na smanjenje broja kataplektičkih napadaja i smanjenje PDP. Uzima se 4.5 g noću podijeljeno u dvije doze, prvi put prije spavanja, a drugi nakon 3 sata.

Najčešće su nuspojave mučnina, vrtoglavica, enureza, anksioznost, a mogu se javiti i depresivni

simptomi.

Venlafaksin, pitolizant i još neki antidepresivi također imaju povoljan učinak na smanjenje učestalosti kataplektičnih napadaja (1,3,26).

### **7.2.3. Imunoterapija**

U nekoliko manjih istraživanja postigao se uspjeh imunomodulatornom terapijom. Pacijenti su primali terapiju intravenskim imunoglobulinima ili monoklonalnim protutijelima. U nekih bolesnika uspjeh je ostvarila terapija kortikosteroidima u visokim dozama, a nekima se stanje popravilo plazmaferezom (7).

### **7.2.4. Liječenje narkolepsije u djece**

Osim stimulansa, modafinil, natrijev oksibat i antidepresivi imaju povoljan učinak na simptome narkolepsije u djece. Terapijski učinak natrijeva oksibata na pospanost i katapleksiju u djece potvrđen je istraživanjem 2018. g. te je jedini lijek koji je FDA odobrila za liječenje narkolepsije u djece (7).

## 8. ZAKLJUČAK

Narkolepsija je bolest spavanja i hipotalamički poremećaj. Rijetka je bolest, a pretpostavlja se da su incidencija i prevalencija veće od trenutnih podataka, i to zbog kompleksnosti postavljanja dijagnoze te postojanja medicinskih stanja koja graniče s narkolepsijom.

Klinička slika uključuje pospanost i poremećaje vezane uz spavanje, ali oboljeli imaju i druge motorne, kognitivne, psihološke, emocionalne i metaboličke smetnje koje zajedno znatno narušavaju kvalitetu života.

Otkriće sustava hipokretina krajem prošloga stoljeća omogućilo je bolje razumijevanje etiologije i patofiziologije narkolepsije. Iako točni patofiziološki mehanizmi još nisu potpuno jasni, zna se da destrukcija ili utišavanje hipokretinskih neurona imaju veliku ulogu u patofiziologiji nastanka narkolepsije. Osim toga, istraživanjima se dokazalo da razvoj narkolepsije ovisi o genetičkoj predispoziciji, izloženosti okolišnim čimbenicima i vjerojatno epigenetskim faktorima.

Daljnja istraživanja etiopatogenetskih mehanizama nastanka narkolepsije važna su jer će omogućiti bolje razumijevanje, a time i precizniju dijagnostiku i nove terapijske pristupe.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Barbari Barun na pomoći i vodstvu tijekom pisanja ovoga diplomskog rada.

Posebno hvala mojim roditeljima, sestri i prijateljima na potpori, razumijevanju i pomoći tijekom studija.

## LITERATURA

1. Anderson D. Narcolepsy: A clinical review. JAAPA. 2021; 1;34(6):20-25. DOI: 10.1097/01.JAA.0000750944.46705.36
2. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. Nat Rev Neurosci. 2019; 20(2):83-93. DOI: 10.1038/s41583-018-0097-x.
3. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. Cleve Clin J Med. 2018; 85(12):959-969. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17086.
4. Berry RB, Gilmore RL. Narcolepsy and idiopathic hypersomnia. U: Carney PR, Berry RB, Geyer JD. Clinical sleep disorders. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. Str. 191-205.
5. NCBI, StatPearls (Internet). Narcolepsy (pristupljeno 15.02.2023.). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459236/>
6. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. Sleep. 2009; 32(8):993-8. DOI: 10.1093/sleep/32.8.993.
7. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019.; Str. 519-539.
8. Ollila HM. Narcolepsy type 1: what have we learned from genetics? Sleep. 2020 Nov 12;43(11):zsaa099. DOI: 10.1093/sleep/zsaa099.
9. Kornum BR. Narcolepsy type 1: what have we learned from immunology? Sleep. 2020 Oct 13;43(10):zsaa055. DOI: 10.1093/sleep/zsaa055.
10. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ș, Țiț D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). Exp Ther Med. 2021; 21(3):272. DOI: 10.3892/etm.2021.9703.
11. Le Bon O. An Asymmetrical Hypothesis for the NREM-REM Sleep Alternation-What Is the NREM-REM Cycle? Front Neurosci. 2021; 15:627193. DOI: 10.3389/fnins.2021.627193.

12. Wang YQ, Li R, Zhang MQ, Zhang Z, Qu WM, Huang ZL. The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):543-53. DOI: 10.2174/1570159x13666150310002540.
13. NIH, NINDS (Internet). Brain Basics: Understanding Sleep (pristupljeno 25.02.2023.). Dostupno na: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-understanding-sleep#:~:text=REM%20sleep%20first%20occurs%20about,to%20that%20seen%20in%20wakefulness>
14. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993; 328:303-307 DOI: 10.1056/NEJM199302043280502.
15. NIH, NICHD (Internet). What happens during sleep? (pristupljeno 26.02.2023.). Dostupno na: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/sleep/conditioninfo/what-happens#f4>
16. Van der Heide A, Lammers GJ. Narcolepsy. U: Thorpy MJ, Billiard M. Sleepiness - causes, consequences and treatment. Cambridge university press; 2011. Str. 111-123.
17. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy—clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol.* 2014.; 10(7):386-95. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.97.
18. Farooq M, Anjum F. Sleep Paralysis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. (pristupljeno 20.02.2023.) Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965993/>
19. Szucs A, Janszky J, Holló A, Migléczi G, Halász P. Misleading hallucinations in unrecognized narcolepsy. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 108(4):314-6; dicussion 316-7. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2003.00114.x.
20. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev.* 2015; 20:63-73. DOI:

10.1016/j.arr.2014.11.001.

21. Abenza-Abildua MJ, Suárez-Gisbert E, Lores-Gutiérrez V, Algarra-Lucas C, Gómez-Aceña Á, Navacerrada-Barrero FJ i sur. Anxiety and depression in patients with narcolepsy. *J Sleep Res.* 2022; 23:e13812. DOI: 10.1111/jsr.13812.
22. Yun SH, Choi HD, Seo WS. Spectral Analysis of Polysomnography in Narcolepsy. *Psychiatry Investig.* 2017; 14(2):193-197. DOI: 10.4306/pi.2017.14.2.193.
23. Slowik JM, Collen JF, Yow AG. Narcolepsy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. (pristupljeno 20.02.2023.) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459236/>
24. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: diagnosis and management. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2018; 85:959-969. Dostupno na: <https://www.ccjm.org/content/85/12/959.long>
25. AASM (Internet). Multiple sleep latency test (pristupljeno 27.02.2023.). Dostupno na: <https://sleepeducation.org/patients/multiple-sleep-latency-test/>
26. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep Breath.* 2020; 24:615–627.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. rujna 1998. u Dubrovniku. Nakon osnovne škole završila sam klasičnu gimnaziju i srednju glazbenu školu u Dubrovniku. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam akademske godine 2017./2018. Za vrijeme studija bila sam član Društvenog orkestra HGZ-a i Komornog sveučilišnog orkestra. Sudjelovala sam na kongresu studenata medicine SaMED 2022 i na *Brain-gut axis conference* u Zagrebu 2022.