

DEFICIT HYPOKRETINU (OREXINU) A PORUCHY SPÁNKU U NEUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hypokretin (orexin) je neuroexcitační mediátor, jehož hlavní funkcí (kromě regulace příjmu potravy a udržení energetické homeostázy organismu) je regulace mechanismů uplatňujících se při řízení spánku a bdění. Jeho deficit úzce souvisí s etiopatogenezou narkolepsie a patologickou penetrancí REM spánku. U naprosté většiny pacientů s narkolepsií-kataplexií je hladina tohoto mediátoru v mozkomíšním moku výrazně snižena až neměřitelná. V pitvních nálezech nemocných trpících narkolepsií byl zjištěn úplný deficit hypokretinu (orexinu) ve vyšetřované mozkové tkáni (hypotalamus, mozkový kmen, kůra mozkových hemisfér). U jiných poruch spánku spojených s nadměrnou denní spavostí je deficit tohoto neuroexcitačního mediátoru přítomný jen ve výjimečných případech ložiskového poškození laterálních partií hypotalamu, nebo při přechodné či chronické hypofunkci této oblasti. Diskutována je možnost souvislosti deficitu jeho hladiny v mozkomíšním moku při poruše hematolickvorové bariéry a otázka poruchy hypokretinového (orexinového) systému vlivem autoimunitních mechanismů.

Klíčová slova: hypokretin/orexin, deficitní hladina, mozkomíšní mok, hypersomnie, organické poruchy CNS, nadměrná denní spavost.

Úvod

Objev neuroexcitačního mediátoru hypokretinu (orexinu) přinesl nové poznatky do etiopatogeneze mechanismů regulujících spánek a bdění. Tento mediátor, za jehož původní a jedinou funkci byla považována regulace příjmu potravy, byl téměř současně objeven dvěma skupinami vědců. De Lecca a spol. (1) označili peptidy s neuroexcitačním účinkem vznikající z prekursoru prehypokretinu v postranních částech hypotalamu názvem *hypokretin* 1 a 2, Sakurai a spol. (11) nazvali identickou skupinu hypothalamických neuropeptidů zajišťujících energetickou homeostázu pojmem *orexin* A a B a upřesnili i jeho genovou lokalizaci (1p33). Brzy poté se ukázalo, že výběžky neuronů obsahující hypokretin (orexin) projekčně úzce souvisejí se strukturami CNS, které *regulují spánek a bdění* (9), jak ukazuje schematický obrázek 1.

Experimentální modely a význam hypokretinu (orexinu)

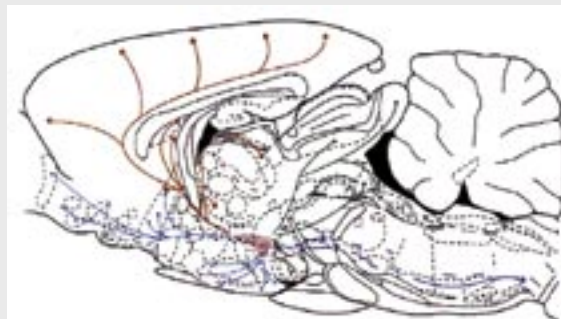
Další rozšíření poznatků o významu hypokretinu (orexinu) přinesl *experimentální model narkolepsie*. Opět prakticky ve stejnou dobu se podařilo prokázat dvěma skupinám amerických vědců, že hypokretin, resp. orexin má velmi úzký vztah k mechanismům regulujícím spánek a bdění na zvířecím modelu narkolepsie a jeho deficit úzce souvisí s patologickou penetrancí REM spánku. Lin a spol. (3) prokázali, že tzv. kaninová narkolepsie, což je zvířecí model autozomálně recesivně dědičné narkolepsie-kataplexie *u psů* (dobrmanů), je podmíněna mutací genu hypokretinového receptoru 2 (Hcrtr-2). Chemelli a spol. (2) ve stejném čísle časopisu Cell uveřejnili, že genetická alterace v Hcrtr ligandech knock-outovaných *myši*, což je další model narkolepsie, je příčinou jejich nadměrné spavosti a katablektických záchvatů.

Klinická aplikace a výzkum narkolepsie

Uvedené nálezy obrátily pozornost na *humánní medicínu* a na možnou souvislost hypokretinového (orexinového) deficitu pacientů trpících *narkolepsií-kataplexií*. Ve světové literatuře je popsán pouze jediný nemocný se sig-

nálovou kongenitální mutací v Hcrtr genu a s atypicky časným začátkem a těžkým průběhem narkolepsie-kataplexie (5, 6, 10). U nikoho z dalších sledovaných pacientů nebyla žádná abnormalita v Hcrtr genu zjištěna, téměř 90 % vyšetřovaných nemocných má však výrazně sníženou až nedetekovatelnou hladinu tohoto neuroexcitačního mediátoru v mozkomíšním moku (7, 8). Ojedinelá studie (10), která imunohistochemickými metodami zpracovala mozkovou tkáň nemocných s narkolepsií-kataplexií post mortem, prokázala úplný *deficit hypokretinu* 1 i 2 jak v oblasti postranního hypotalamu, kde je za normálních okolností hypokretin (orexin) vytvářen, tak i mozkovém kmeni a hemisferální kůře zemřelých pacientů. Za jakých okolností a jakými mechanismy k úbytku až vymizení hypokretinu (orexinu) dochází, není zatím známo. V patofyziologii se zvažuje funkční poškození hypokretinového (orexinového) systému a vyloučeny nejsou ani autoimunitní me-

Obrázek 1. Schéma distribuce hypokretinových spojů v krysím mozku (upraveno dle Peyron a spol. 1998). Největší podíl projekce připadá na locus coeruleus, který má řídicí vliv na svalový tonus během spánku a facilituje motorickou aktivitu za bdění.



Excitační vliv hypokretinového systému za bdělého stavu je zprostředkovan „wake-active“ monomerními neurony lokalizovanými převážně v jádrech mozkového kmene a facilitací cholinergního systému prosencephala a pontu. V synchronním (NREM) spánku aktivita hypokretinových neuronů klesá, zatímco v paradoxním (REM) spánku opět narůstá jejich excitační vliv vedoucí k aktivaci cholinergních neuronů.

chanizmy s předpokladem vzniku specifických protilátek, které tvorby hypokretinu (orexinu) blokuji. Deficitní hladina hypokretinu v mozkomíšním moku byla u narkoleptických pacientů zjištěna již při prvním záchytu onemocnění v dětském či adolescentním věku a je tedy pravděpodobné, že deficit zmíněného neuroexcitačního mediátoru vznik onemocnění podmiňuje a není jeho důsledkem. Z jakého důvodu jsou ve vzácných případech narkolepsie-kataplexie hladiny hypokretinu v mozkomíšním moku normální, nebo dokonce i zvýšené, není jasné. Objev deficitu hypokretinu (orexinu) jako pravděpodobné příčiny onemocnění přináší optimismus i do perspektivy léčby této choroby. Již nyní je známo, že dosud neúčinnější lék užívaný při léčbě narkolepsie – modafinil (Vigil) – má úzkou afinitu k receptorům hypokretinu (orexinu).

Je příčinou idiopatických hypersomnií a organicky podmíněných stavů nadměrné spavosti rovněž deficit hypokretinu (orexinu)?

V souvislosti s významem hypokretinového (orexinového) deficitu při diagnostice narkolepsie se objevily další práce sledující hladinu tohoto neuroexcitačního transmittoru v mozkomíšním moku u jiných případů nadměrné denní spavosti. Nejrozsáhlejší soubor nemocných shromáždili Mignot a spol. (4). Kromě primární narkolepsie (skupinu tvořilo 181 nemocných) bylo vyšetřeno 57 pacientů s různými formami hypersomie primární či sekundární etiologie, 15 nemocných se syndromem spánkové apnoe, 10 pacientů se syndromem neklidných nohou a 12 nemocných s primární insomnií. Deficitní hladina hypokretinu (orexinu) byla nalezena kromě narkolepsie pouze u případu Niemann-Pickovy choroby provázené kataplexií a u chlapce s Prader-Williho syndromem s projevy nadměrné denní spavosti. Hladina hypokretinu (orexinu) byla v obou případech, klinicky sledovaných na našem pracovišti, na hranici detekovatelnosti (<110 pg/ml). Středně snížená hladina neuromediátoru sledovaného v mozkomíšním moku (>110 a <200 pg/ml) byla zjištěna u dalších 10 nemocných: ve většině případů šlo o pacienty s narkolepsií a nepřesvědčivou kataplexií či o nemocné s narkolepsií a atypii HLA haplotypu (HLA-DQB1*0602 negativitou); nižší hladina byla zachycena i v jednom případě rekurentní hypersomie (Kleine-Levinův syndrom). Normální hladinu hypokretinu (orexinu) v mozkomíšním moku měli všichni

pacienti s ostatními poruchami spánku včetně nemocných s idiopatickou hypersomnií, insomnií i nemocných se syndromem spánkové apnoe či syndromem neklidných nohou.

Zvýšená denní spavost provází i řadu organických poruch centrálního nervového systému (CNS). S nadměrnou potřebou denního spánku se často setkáváme po traumatech mozku, cévních mozkových příhodách, zánětlivých afekcích CNS, metabolických poruchách i při neurodegenerativních onemocněních mozku. Ripley a spol. (12) shromáždili skupinu 235 nemocných s organickým postižením CNS, u kterých byla při lumbální punkci vyšetřena i hladina hypokretinu (orexinu). Diagnostické spektrum nemocných zahrnovalo pacienty s Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou nemocí, nádory mozku i maligními procesy bez metastatických projevů v CNS, zánětlivým postižením CNS, poraněním mozku, cévními mozkovými příhodami, demyelinizačními procesy CNS, periferními neuropatiemi, metabolickým či endokrinním postižením NS, epilepsií a dalšími vzácnějšími neurologickými onemocněními dětí a dospělých. Kromě narkolepsie-kataplexie byly zjištěny nedetekovatelné hladiny hypokretinu (orexinu) pouze u třech nemocných s těžkým nálezem kvadruplegie a respirační insuficience u Guillain-Barrého syndromu. Snížené, ale detekovatelné hodnoty (<194 pg/ml) byly nalezeny u některých pacientů s leukemií, intrakraniálními expanzivními procesy, cévními mozkovými příhodami, poraněním mozku, zánětlivými procesy CNS a epilepsií.

Závěr

1. Deficit hypokretinu (orexinu) je vysoce specifický pro diagnózu narkolepsie-kataplexie.
2. Snížení tohoto neuromediátoru nacházíme u ostatních organicky podmíněných poruch spánku jen výjimečně, a to v těch případech, kdy dochází k ložiskovému postižení laterálních partií hypotalamu (perifornikální area), kde je lokalizována skupina neuronů tvořících sledovaný neuroexcitační mediátor.
3. Deficit hypokretinu (orexinu) může být spojen s přechodnou či chronickou hypofunkcí této oblasti.
4. Případně s poruchou hematolickorové bariéry.
5. Diskutována je možnost poruchy hypokretinového (orexinového) systému vlivem autoimunitních mechanismů.

Podpořeno MSM 111100001.

Literatura:

1. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretine: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322–327.
2. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437–451.
3. Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365–376.
4. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of CSF hypocretin measurements in the diagnosis of narcolepsy and hypersomnia. *Arch Neurol*, v tisku.
5. Nevšimalová S, Faraco J, Mignot E, et al. Clinical features of hypocretin (orexin)-mutation in human narcolepsy. *Neurology* 2000 (Suppl. 3), 54: A30–A31.
6. Nevšimalová S, Vaňková J, Šonka K, et al. Deficit hypocretinu/orexinu u narkolepsie-kataplexie. *Sborník lék* 2000; 101: 381–384.
7. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39–40.

8. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevšimalová S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 381–388.
9. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996–10015.
10. 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.
11. 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.
12. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevšimalová S, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253–2258.