



Forfatter
Kristian Sjøgren,
videnskabsjournalist



Om forskeren

Birgitte Rahbek Kornum har en uddannelse, der omfatter en bachelorgrad i kemi fra DTU, en master i human biologi fra Københavns Universitet og en ph.d. i neurovidenskab fra Københavns Universitet.

I sin videre forskerkarriere har hun blandt andet været postdoc på Stanford University i USA. I dag er hun lektor ved Institut for Neurovidenskab, Københavns Universitet. Her leder hun en forskningsgruppe, der beskæftiger sig med neurofysiologien forbundet med søvn og vågen tilstand med fokus på det såkaldte hypocretin-system.

NARKOLEPSI

– når søvnen bliver slået i stykker

Et par tusinde danskere lider af den invaliderende sygdom narkolepsi, som gør det umuligt for dem at holde sig vågne i længere tid ad gangen om dagen og sove i længere tid ad gangen om natten.

Danske forskere leder efter årsagen til sygdommen for at finde bedre måder at behandle den på.

De fleste mennesker kender til følelsen af hele tiden at være træt, når man har influenza eller lige er kommet sig efter en influenza. Det kan være svært at holde øjnene åbne, og mange sover også dårligt om natten.

For mellem 2.500 og 3.000 danskere er den ødelagte søvnrytme ikke et forbipasserende fænomen i forbindelse med en influenza, men i stedet dagligdagen hver eneste dag året rundt i resten af deres liv. De lider af sygdommen narkolepsi, der foruden at være invaliderende også ofte efterlader den ramte på

førtidspension og uden uddannelse. De kan simpelthen ikke holde sig vågne i det omfang, der skal til for at sidde på skolebænken eller varetage et job.

Lektor Birgitte Rahbek Kornum fra Institut for Neurovidenskab ved Københavns Universitet har viet sin forskningskarriere til at forstå narkolepsi med henblik på at udvikle behandlinger til patienter, så de kan få et mere normalt liv.

»Narkolepsi er formentlig en autoimmun sygdom, hvor immunforsvaret ødelægger de hjerneceller, som producerer søvnregulerende stoffer.

Desværre er det sådan, at når først de celler er gået i stykker, er der ikke noget at gøre, og så kan vi kun symptombehandle. Men hvis vi kan få en bedre forståelse af sygdommen, kan vi måske udvikle bedre behandlinger og behandle tidligere, inden sygdommen ødelægger folks liv,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

Narkolepsi skyldes mangel på søvnregulerende stof i hjernen

Narkolepsi er omgærdet af både en masse fordomme og en masse usikkerhed.

Det står dog klart, at sygdommen manifesterer sig ved, at den ramte

er meget træt om dagen og har behov for at tage sig mange lure. Den gængse forestilling, at personer med narkolepsi falder spontant i søvn, holder ifølge Birgitte Rahbek Kornum ikke vand.

Omvendt sover personer med narkolepsi også dårligt om natten, og sygdommen er i det hele taget karakteriseret ved, at det for den ramte er meget svært enten at være vågen eller sove i længere tid ad gangen.

Går vi et spadestik dybere i sygdommens patologi, er den yderligere karakteriseret ved manglende produktion af stoffet hypocretin i hjernen.

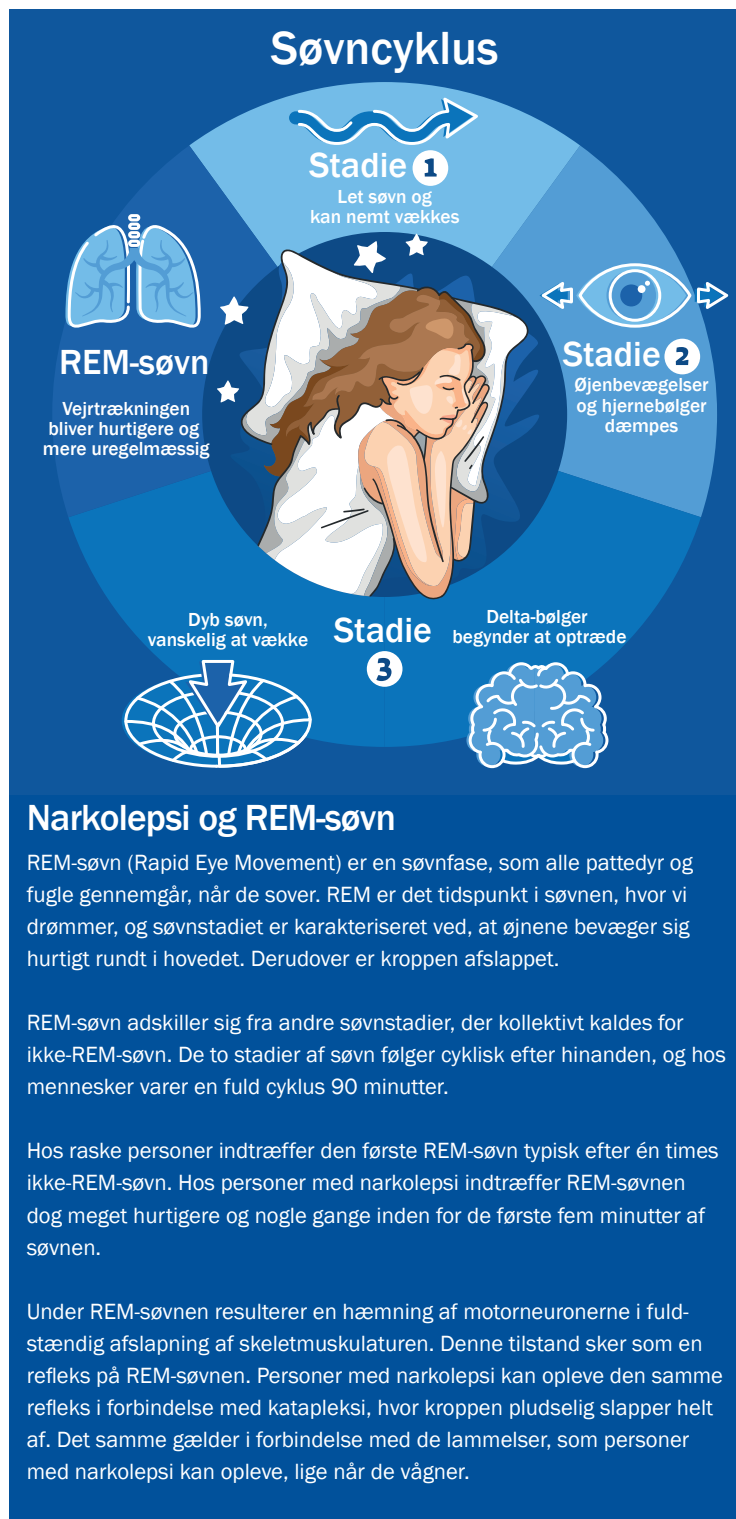
Hypocretin er hjernens søvnregulerende middel og med til at sikre, at vi kan holde os vågne i lang tid ad gangen. Uden hypocretin lukker øjnene i af sig selv hele tiden.

»Personer med narkolepsi bliver født raske, men udvikler så sygdommen i teenageårene, hvor de pludselig mister evnen til at producere hypocretin og derfor bliver overdrevent trætte. Det er en ret speciel sygdom, og forskningen på området kredser lige nu om at forstå, hvad der sker i hjernen, når den pludselig i teenageårene ikke længere er i stand til at producere det stof, som skal holde os vågne,« forklarer Birgitte Rahbek Kornum.

Kroppen bliver lammet i forbindelse med søvn

Selvom den enorme træthed er den mest invaliderende manifestation af narkolepsi, er sygdommen også karakteriseret ved andre søvnrelaterede dysfunktioner.

Blandt andet oplever personer med narkolepsi ofte drømmesyn eller hallucinationer, lige inden de falder i søvn. I modsætning til hallucinationer i forbindelse med eksempelvis skizofreni, hvor den sindslidende ikke ved, at det drejer sig om hallucinationer, så ved personer med narkolepsi godt, at synene ikke er rigtige.



Narkolepsi og REM-søvn

REM-søvn (Rapid Eye Movement) er en søvnfase, som alle pattedyr og fugle gennemgår, når de sover. REM er det tidspunkt i søvnen, hvor vi drømmer, og søvnstadiet er karakteriseret ved, at øjnene bevæger sig hurtigt rundt i hovedet. Derudover er kroppen afslappet.

REM-søvn adskiller sig fra andre søvnstadier, der kollektivt kaldes for ikke-REM-søvn. De to stadier af søvn følger cyklisk efter hinanden, og hos mennesker varer en fuld cyklus 90 minutter.

Hos raske personer indtræffer den første REM-søvn typisk efter én times ikke-REM-søvn. Hos personer med narkolepsi indtræffer REM-søvnen dog meget hurtigere og nogle gange inden for de første fem minutter af søvnen.

Under REM-søvnen resulterer en hæmning af motorneuronerne i fuldstændig afslapning af skeletmuskulaturen. Denne tilstand sker som en refleks på REM-søvnen. Personer med narkolepsi kan opleve den samme refleks i forbindelse med katapleksi, hvor kroppen pludselig slapper helt af. Det samme gælder i forbindelse med de lammelser, som personer med narkolepsi kan opleve, lige når de vågner.

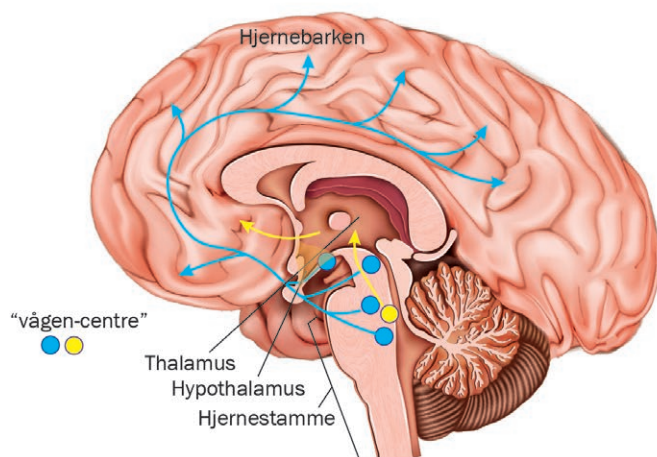
Personer med narkolepsi har også ofte drømme, hvor de er bevidste, mens de drømmer (dette kaldes lucide drømme). Det er dog ikke den eneste udfordring i forbindelse med drømmene.

Hos raske personer bliver kroppen lammet i forbindelse med drømmesøvnen, hvilket modvirker for man-

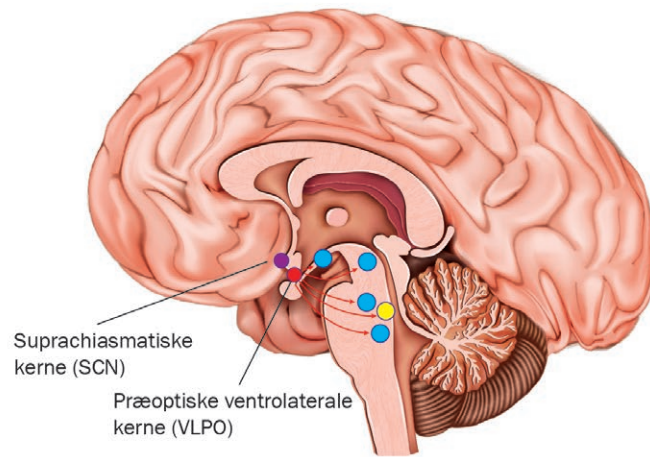
ge voldsomme og ubevidste bevægelser, der kan resultere i skader. Lammelserne er dog forbigående og forsvinder igen, når drømmene er slut.

Hos personer med narkolepsi kan lammelserne godt fortsætte, selv efter personerne er vågne. Så kan de ikke gøre andet end at ligge og

Vågen hjerne



Sovende hjerne



Figuren viser nogle vigtige hjernestrukturer, der spiller en rolle i, om hjernen er i vågen eller sovende tilstand. Når vi er vågne, sender specifikke områder lokaliseret i hjernestammen og hypothalamus signaler, der stimulerer hjernebarken. Disse signaler holder neuronerne i hjernebarken aktive, hvilket tillader komplekse hjernefunktioner som hukommel-

se og tale (venstre figur). Den suprachiasmatiske kerne er en lille gruppe neuroner i hypothalamus, som kontrollerer vores døgnrytme (den cirkadiske rytme) inklusive vores søvn-vågen cyklus. Neuroner i et område kaldet den præoptiske ventrolaterale kerne (VLPO) fremmer søvn ved at frigive signalstoffer, som reducerer aktiviteten i "vågen-centrene" (højre figur).

vente på, at lammelserne fortager sig. Hos nogle personer med narkolepsi indtræffer lammelserne allerede i forbindelse med, at de forsøger at falde i søvn.

»Det kan være enormt ubehageligt. Der findes til narkolepsi en række underfænomener, der er relateret til forstyrret søvn, men den altoverskyggende værste konsekvens af sygdommen er trætheden. De andre ting kan patienterne godt leve med,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

Der findes ingen årsagsbehandling til personer med narkolepsi. Deres eneste håb for lindring er amfetaminlignende lægemidler, der kan fjerne det værste af trætheden. Jo tidligere behandlingen påbegyndes, jo bedre er udsigten.

»Mange personer med narkolepsi lider også af katapleksi, der er pludselige muskellammelser, som får den lidende til at falde om. Også det problem kan blive hæderligt behandlet. For alle behandlingerne gælder det, at de skal igangsættes så hurtigt som muligt, men faktisk er det sådan, at rigtig mange personer med narkolepsi går i flere år uden at få stillet en diagnose.

Derfor skal der mere fokus på denne sygdom, så flere kender til den og er opmærksomme på tegnene,« siger Birgitte Rahbek Kornum,

Immunforsvaret angriber hjernens celler

Når folk udvikler narkolepsi, sker det ofte i forbindelse med en virus-sygdom som influenza.

Den herskende teori er lige nu og her, at virusinfektionen får immunforsvaret til at tage fejl af virus og hjernens hypocretinproducerende celler. Derfor går immunforsvaret til angreb på cellerne, og når de først er ødelagt, kan de ikke gendannes. Det gør narkolepsi til en kronisk sygdom, der varer hele livet.

»Der er nogle tegn på, at en del af influenzavirus ligner en del af de hypocretinproducerende celler, og det er årsagen til, at immunforsvaret tager fejl. Mange forskere har forsøgt at identificere denne stump og undersøge dens rolle i sygdomsudviklingen, men disse undersøgelser har også fundet den samme stump i hjernen hos raske personer. Vi har altså ikke fundet den rygende pistol, og det gør det svært at sætte fingeren på den specifikke sygdomsmekanisme,« forklarer Birgitte

Rahbek Kornum.

Problemet med at kortlægge den præcise årsag til udvikling af narkolepsi og immunforsvarets rolle i sygdomsudviklingen skal også findes i, at når immunforsvaret først har ødelagt de hypocretinproducerende celler, forsvinder immunforsvarscellerne igen.

»Så når vi kigger i blodprøver eller rygmarsvæsken fra personer med narkolepsi, så har patienterne kun meget lave niveauer af immunforsvarets T-celler, der er målrettet kroppens egne hypocretinproducerende celler. Selve immunreaktionen er overstået, og det gør det svært at kortlægge, hvad der sker,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

Vaccine øgede risikoen for at udvikle narkolepsi

For at få en bedre forståelse af sygdommen gør Birgitte Rahbek Kornum selv det i sin forskningsgruppe, at forskerne studerer narkolepsi i mus.

Her undersøger de blandt andet, hvad der sker i forbindelse med en influenzainfektion, og hvordan det kan forklare, hvorfor narkolepsi opstår.

Forskerne undersøger også effekten af en vaccine, der blev benyttet til vaccinering mod svineinfluenza for 10 år siden, men som senere blev fjernet fra markedet, fordi den var associeret med en lille forhøjet risiko for udvikling af netop narkolepsi.

»De forsøg er vi i færd med at lave nu, hvor vi vil undersøge, hvad der sker med søvnreguleringen og i hjernen på musene, idet de udvikler en narkolepsi-lignende tilstand som effekt af virusinfektionen eller vaccinen. Det gode ved musene er, at vi kan tage hjernen ud og undersøge den i laboratoriet. Det kan vi ikke gøre med mennesker,« fortæller Birgitte Rahbek Kornum.

Meget aktive hjerneceller er måske ekstra sårbare

I Birgitte Rahbek Kornums laboratorium arbejder forskerne også med en anden teori for udvikling af sygdommen.

Teorien har base i, at de hypocretinproducerende neuroner er meget metabolisk aktive og hele tiden sender en masse signaler ud i omgivelserne. Samtidig er der en klar sammenhæng mellem metabolisk meget aktive celler og cellernes sårbarhed. Det er lidt ligesom en racerbil, der kan køre meget hurtigt, men til gengæld ikke er så robust.

De hypocretinproducerende celler er på den måde lidt sårbare, og der skal ikke meget til, før de bryder sammen. Det kan eksempelvis ske i forbindelse med en influenza, hvor de laver mindre hypocretin, hvilket kommer til udslag som træthed hos den influenzaramte.

Når sygdommen er overstået, vender hypocretinproduktionen tilbage til sit normale niveau, men det er forskernes teori, at det hos nogle mennesker ikke sker, og de derfor udvikler narkolepsi.

»Det kan være, at der på den måde er en genetisk disposition for, at nogle mennesker ikke kan tåle en hård influenza, fordi det kan lede til,

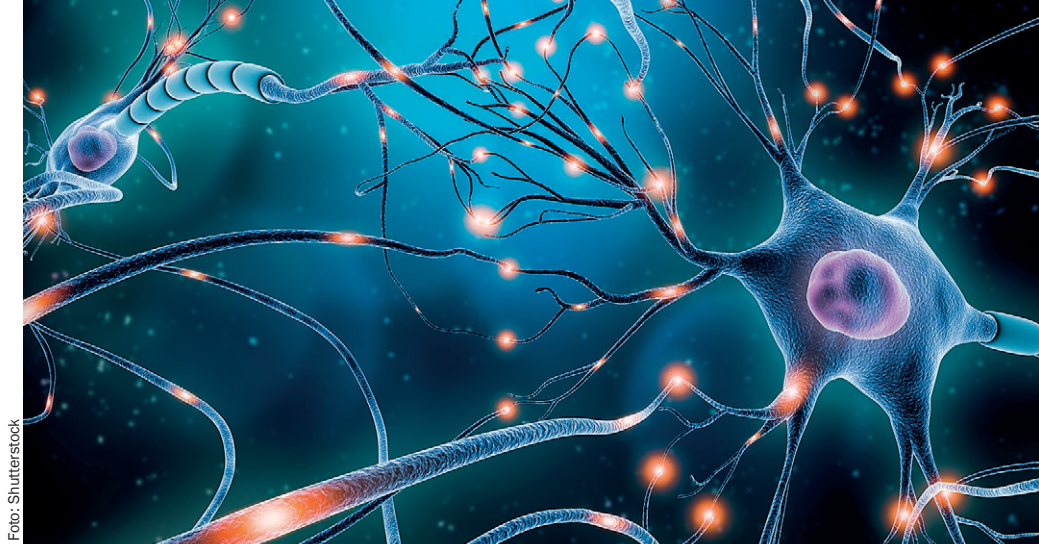
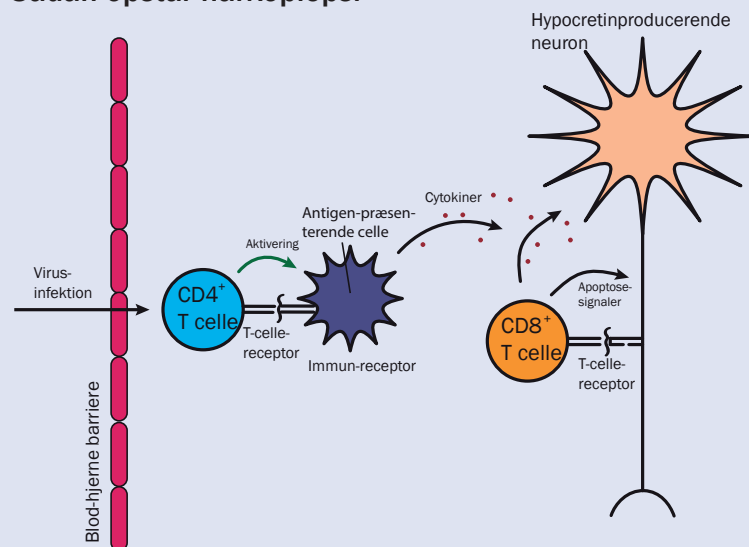


Foto: Shutterstock

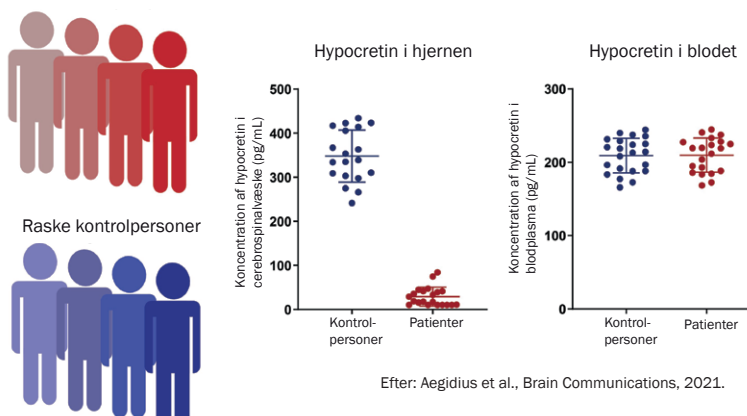
Søvn eller vågen – det hele handler om nervesignaler. Søvn er vigtig for at vedligeholde hjernens komplicerede netværk.

Sådan opstår narkolepsi



Den dominerende hypotese for, hvordan sygdommen narkolepsi opstår, er, at en virusinfektion fremprovokerer en reaktion, hvor immunforsvaret tager fejl af virus og hjernens hypocretinproducerende neuroner. Figuren viser en række af de komponenter i immunsystemet, der er involveret i denne proces. Ultimativt fører processerne til, at der sendes såkaldte apoptose-signaler til de hypocretinproducerende neuroner – det vil sige signaler om, at cellen skal "slå sig selv ihjel". Når det først er sket, kan cellerne ikke gendannes.

Patienter med narkolepsi



Efter: Aegidius et al., Brain Communications, 2021.

Signalstoffet hypocretin findes i høj koncentration i hjernen hos raske mennesker, mens det mangler hos narkolepsi-patienter. Hypocretin har i mange år været svært at måle i blodet, men forskerne har for nylig udviklet en metode til netop dette formål og vist, at narkolepsi-patienter har normalt niveau af hypocretin i blodet. Det er kun i hjernen, det mangler, hvilket viser at sygdomsprocessen må være specielt rettet mod hjernevæv.

Dyr kan også udvikle narkolepsi

Når forskere skal studere narkolepsi, gør de ofte brug af musemodeller for sygdommen. Der findes forskellige musemodeller for narkolepsi. Den ene type mus har fået ødelagt generne for de hypocretinproducerende celler i hjernen. To andre typer af mus har på to forskellige måder fået ødelagt selve de hypocretinproducerende celler. Resultatet af begge former for manipulation er, at musene ikke kan regulere deres søvnrytme hen over døgnet, og både deres dagtimer og nattetimer bliver forstyrret. Når forskere skal studere effekten af narkolepsi, observerer de blandt andet musenes adfærd og respons på forskellige behandlinger.

Foruden at agere modeller for narkolepsi i mennesker kan dyr også selv udvikle sygdommen. Heste, får og køer kan udvikle narkolepsi, og det samme kan katte og hunde. Hos dyr bliver sygdommen specielt bemærket, når dyrene samtidig har katapleksi, hvor de pludselig falder om, fordi deres muskler slapper helt af. Dyrene kan ligge helt stille og se ud, som om de sover. Dyrene er givetvis bevidste, når det sker.

at deres hypocretinproducerende celler ikke kan komme tilbage igen. En del data tyder på, at det kan være en mekanisme, og det er vi i færd med at undersøge. Hvis det viser sig, at der er denne sammenhæng, vil det være yderst interessant, fordi det kan betyde, at vi måske kan identificere en genetisk markør for risikoen for at udvikle narkolepsi. Personer med denne genetiske disposition skal i så fald være ekstra forsigtige i forbindelse med influenzasæsonen,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

Måske skal narkolepsi behandles som diabetes

Birgitte Rahbek Kornum forklarer, at det altoverskyggende mål er at finde ud af, hvad sygdomsmekanismen er, så der kan udvikles nye behandlinger til patienterne.

Noget behandling kan dreje sig om at lindre symptomerne på sygdommen, mens andre former for behandling kan være målrettet selve sygdomsprocessen og gå ind og bremse immunforsvarets eventuelle angreb på de hypocretinproducerende celler.

Her kan man ifølge Birgitte Rahbek Kornum forestille sig, at behandling med immundæmpende medicin kan bremse sygdommen, inden den når at ødelægge de hypocretinpro-

ducerende celler helt.

»Immunforsvaret kan gå amok på forskellige måder, og det er vigtigt at finde ud af, hvad immunforsvaret gør i tilfældet med udvikling af narkolepsi. Det er også vigtigt at blive klogere på, hvad der skete i forbindelse med den vaccine mod svineinfluenza, der havde narkolepsi som sjælden bivirkning. Det skal vi finde ud af, så vi kan forhindre, at det sker igen,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

En anden mulighed, som også bliver undersøgt i øjeblikket, er behandling med hypocretin-agonister (en agonist er et stof, der kan binde sig til en receptor og derved stimulere en kemisk reaktion), der har samme effekt i hjernen som kroppens naturlige hypocretin. Det kan patienter med narkolepsi i teorien tage, på samme måde som patienter med diabetes tager insulin, fordi de ikke selv kan producere stoffet.

»Der var faktisk gang i et rigtig lovende klinisk studie, som desværre blev stoppet på grund af, at forsøgsdeltagerne udviklede nogle uventede bivirkninger. Det havde mange patienter ellers set frem til, fordi det kunne gøre en stor forskel for deres livskvalitet. Håbet er lige nu, at andre lægemiddelproducenter tør samle den idé op og udvikle

noget, som kan lindre sygdommen, men uden bivirkningerne,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

Teenagehjerner er særligt sårbare

Et interessant aspekt er også risikoen for udvikling af narkolepsi under den igangværende COVID-19-pandemi.

Indtil videre er der ikke rapporteret om øget forekomst af narkolepsi blandt smittede med coronavirus, men det kan der komme, i takt med at folk oplever, at den enorme træthed, som de har mærket siden smitten med coronavirus, ikke forsvinder igen.

»Det går begge veje. Hvis vi kan forstå, hvorfor folk bliver trætte af infektioner med blandt andet influenzavirus og coronavirus, kan vi også bedre forstå narkolepsi. Men ved at forstå narkolepsi kan vi også blive klogere på, hvorfor virusinfektioner ser ud til at gøre folk trætte, både i forbindelse med smitten, men også i månedssvis bagefter,« siger Birgitte Rahbek Kornum.

Den danske forsker kigger selv mod en bedre forståelse af, hvorfor narkolepsi især kommer til udvikling i teenageårene. Noget tyder på, at teenagehjernen helt generelt er mere sårbar end på andre tidspunkter i livet. Blandt andet kan teenagere udvikle forskellige forstyrrelser i hjernen, hvis de ikke sover nok, drikker for meget kaffe eller drikker for meget alkohol.

»Der sker noget i teenagehjernen på det tidspunkt i livet, som ikke kun er relevant i forhold til narkolepsi, men relevant i forhold til hele søvnreguleringen og også risikoen for at udvikle psykiske sygdomme. Det er nogle af de ting, som vi selv kigger på i teenagemus for at finde ud af, hvad der gør hjernen særligt sårbar på dette tidspunkt i livet, og hvordan man kan beskytte den imod skader, så teenagere kan undgå at udvikle en lang række forskellige invaliderende sygdomme,« fortæller Birgitte Rahbek Kornum. ■

Videre læsning

Birgitte Rahbek Kornum: *Forstå din søvn. Hvad videnskaben siger om god søvn, og hvordan du opnår det!* Bog, Gyldendal 2019.

Undervisningsmateriale:

Du kan finde et arbejdsark: *"Elevdesignet undersøgelse af søvnens betydning for kognitive funktioner"* til denne artikel på hjemmesiden: aktuelnaturvidenskab.dk

Artiklen er lavet som del af projektet Brobygning på første række, som knytter artikler til foredragsserien Offentlige foredrag i naturvidenskab (ofn.dk). Projektet er finansieret af Novo Nordisk Fonden.