

Narkolepsia

Tomi Sarkanen
19.4.2018

Sidonnaisuudet

Ulkomaalaiset koulutukset: Orion, UCB

Luentopalkkiot: Orion, ResMed

Lääketutkimus: Bioprojet

Yksityisvastaanotto: Vitalmed, Terveystalo

- Mikä on narkolepsia?
- Mistä narkolepsia aiheutuu?
- Miten narkolepsia todetaan?
- Miten narkolepsiaa hoidetaan?

Mikä on narkolepsia?

AIEMMIN KAKSI ALAMUOTOA

~~1. Narkolepsia – katapleksia~~

~~2. Narkolepsia ilman katapleksiaa~~

International Classification of Sleep Disorders

Third Edition 2014



Central Disorders of
Hypersomnolence



Disorders

Narcolepsy Type 1

Narcolepsy Type 2

Idiopathic Hypersomnia

Kleine-Levin Syndrome

Hypersomnia Due to a Medical Disorder

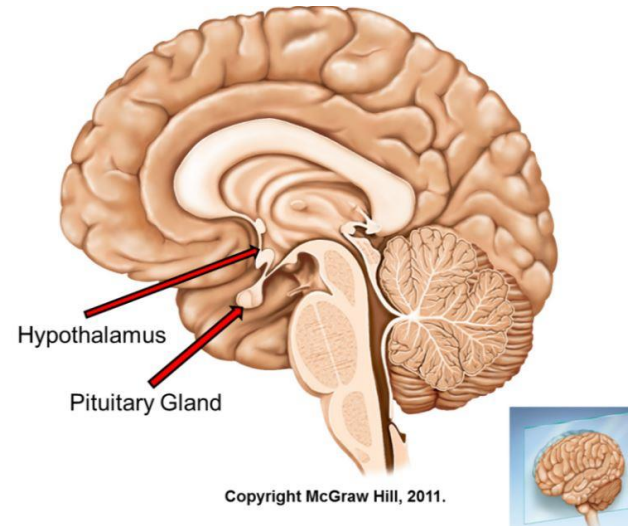
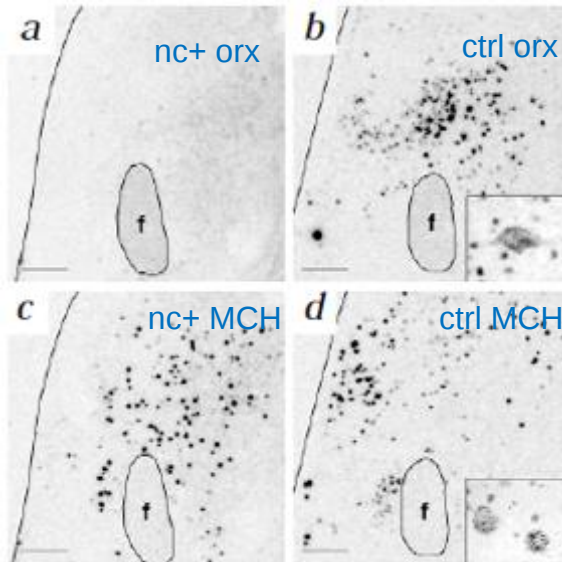
Hypersomnia Due to a Medication or Substance

Hypersomnia Associated with a Psychiatric Disorder

Insufficient Sleep Syndrome

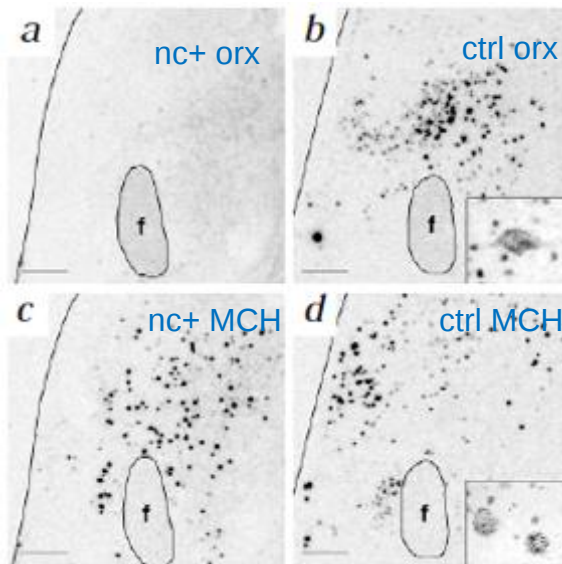
In this edition of International Classification of Sleep Disorders the preferred names of certain central disorders of hypersomnolence have been changed. In particular, narcolepsy has been divided into narcolepsy type 1 and narcolepsy type 2 rather than narcolepsy with and without cataplexy. **This change is predicated on the concept that absence of hypocretin (orexin) is a fundamental marker of the most precisely defined category of the disorder. Because some patients without cataplexy will also have low cerebrospinal fluid (CSF) hypocretin-1 levels, the use of the term “narcolepsy with cataplexy” or “narcolepsy-cataplexy” is inappropriate.** The change is not intended to imply that the presence or absence of cataplexy is unimportant clinically nor that measuring CSF hypocretin-1 levels is obligatory.

Narkolepsia tyyppi 1



Valikoitu hcrt/orx
neuronien solukato
lateraalisessa
hypotalamuksessa
(Peyron et al. *Nature
Med* 2000)

Narkolepsia tyyppi 1



Valikoitu hcrt/orx
neuronien solukato
lateraalisessa
hypotalamuksessa
(Peyron et al. *Nature
Med* 2000)

Geneettinen alttius

- HLA DQB1*06:02 lähes 100%:lla (väestö 12-38%) (Mignot 1997)
 - Riski x 250 (Tafti 2014)
- HLA DQB1*06:03 voimakkaasti suojaava
- Myös muita HLA- ja immuunijärjestelmän geenejä yhdistetty lievää riskiin (Ollila 2014, Kornum 2012)
- Kaksoskonkordanssi 25-35%

Ympäristötekijät

- Streptokokki-infektiot 50 vs 19% (Aran 2009)
- D-vitamiinin puute?
- H1N1-
pandemiarokotus
- H1N1-infektio?



Insidence of narcolepsy in Finland (THL register data)

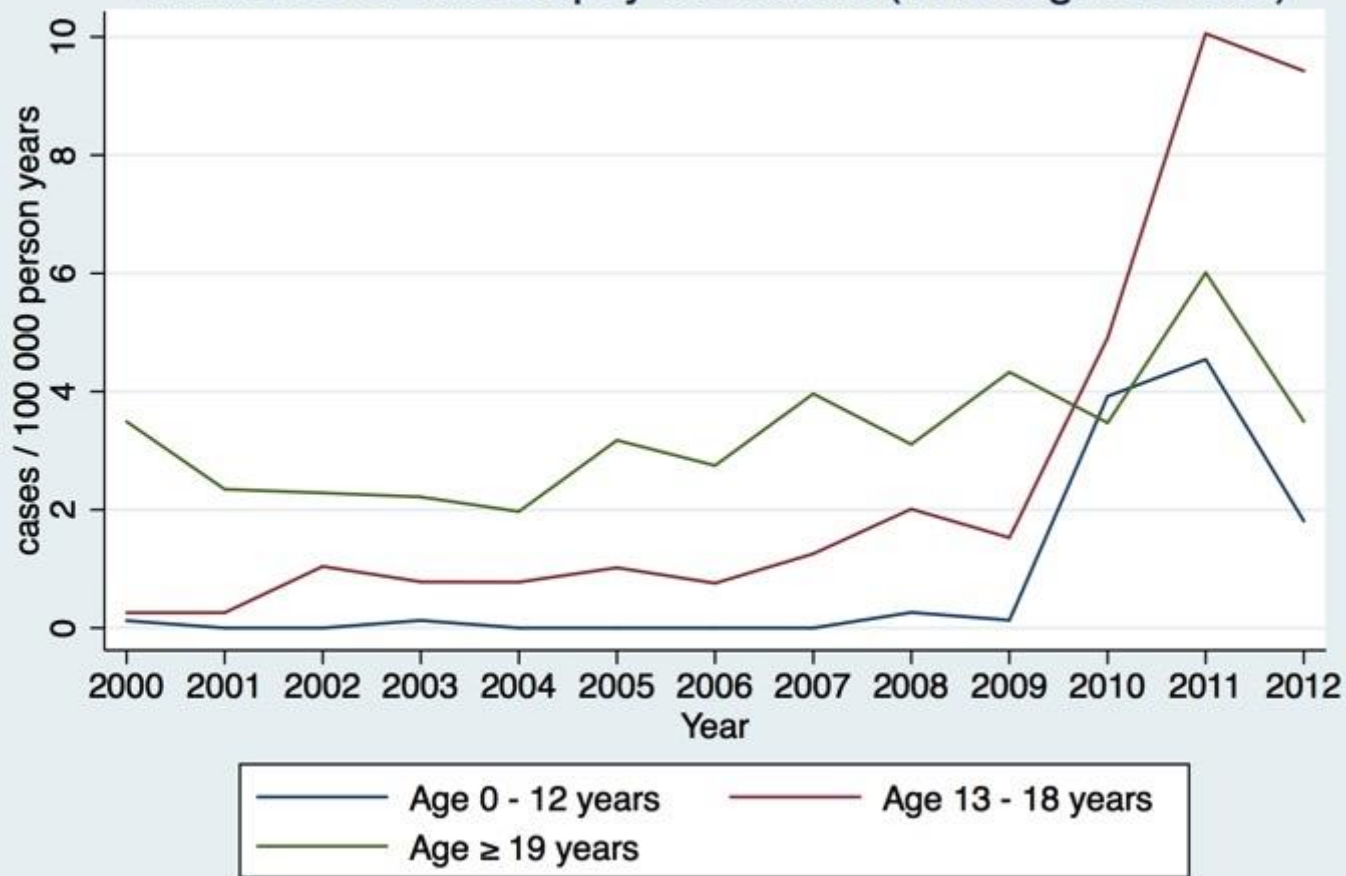
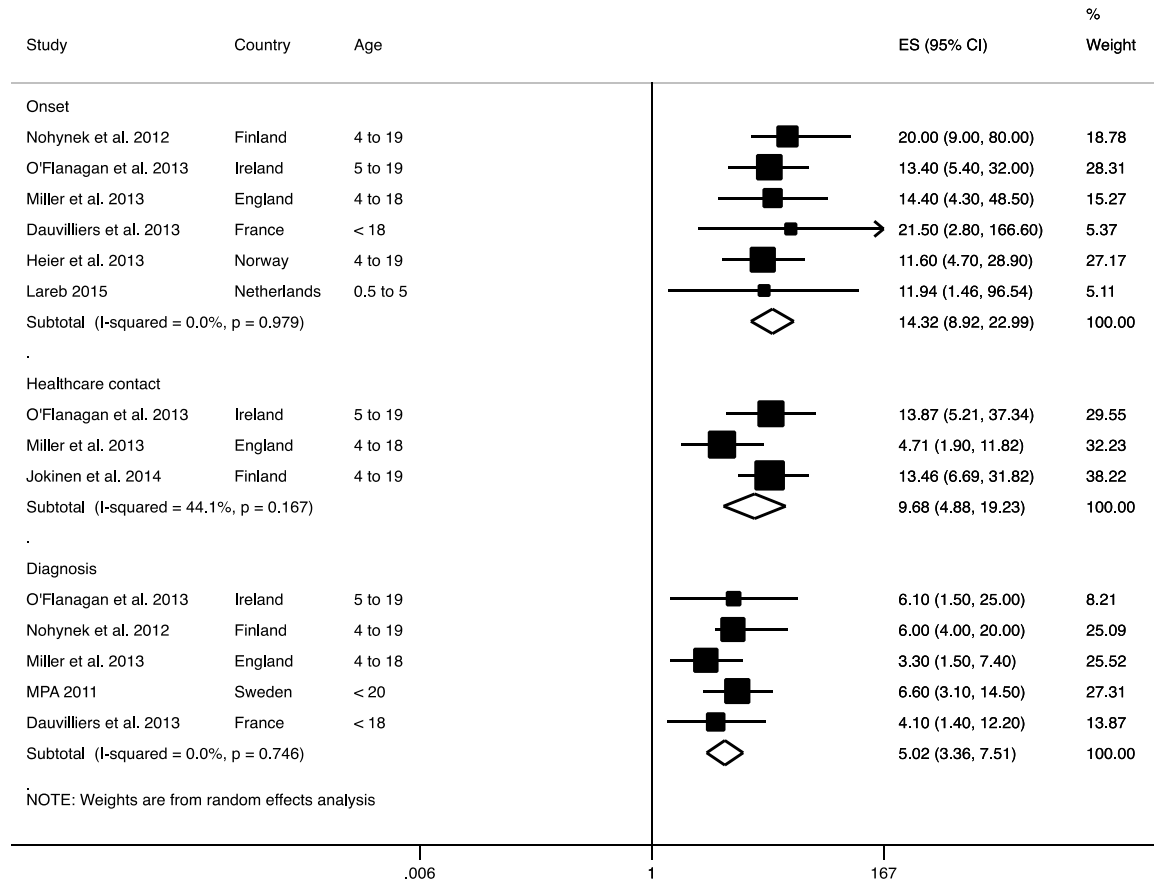


Figure 2a. Forest plot of studies assessing risk of narcolepsy related to Pandemrix vaccine in children and adolescents using different index dates.

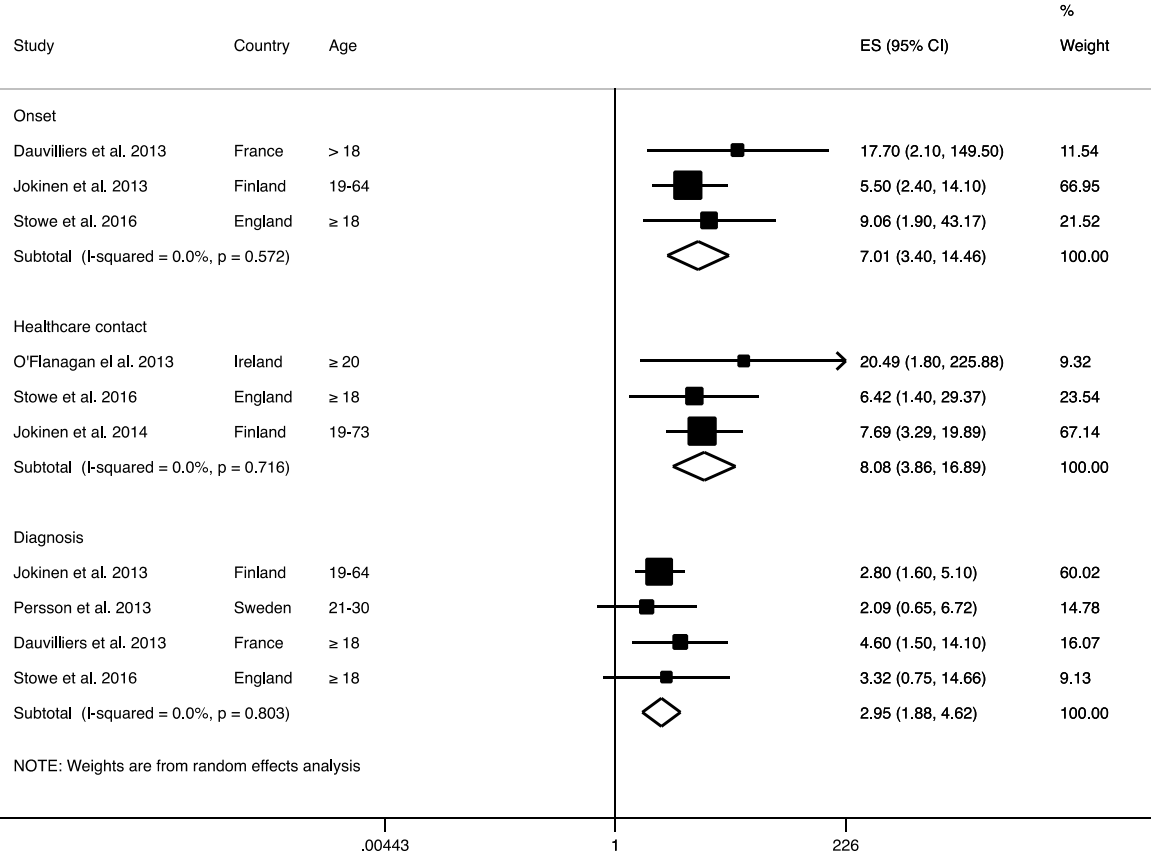


Lapsilla riski 5-14-kertainen

The vaccine attributable risk in children and adolescents was 1 per 18400 vaccine doses.

Figure 2b. Forest plot of studies assessing risk of narcolepsy related to Pandemrix vaccine in adults using different index dates.

Aikuisilla riski 3-7-kertainen



Antigenic Differences between AS03 Adjuvanted Influenza A (H1N1) Pandemic Vaccines: Implications for Pandemrix-Associated Narcolepsy Risk

Outi Vaarala^{1*}, Arja Vuorela¹, Markku Partinen², Marc Baumann³, Tobias L. Freitag⁴, Seppo Meri⁴, Päivi Saavalainen⁴, Matti Jauhainen⁵, Rabah Soliymani³, Turkkia Kirjavainen⁶, Päivi Olsen⁷, Outi Saarenpää-Heikkilä⁸, Juha Rouvinen⁹, Merja Roivainen¹⁰, Hanna Nohynek¹, Jukka Jokinen¹, Ilkka Julkunen^{10,11}, Terhi Kilpi¹

Background: Narcolepsy results from immune-mediated destruction of hypocretin secreting neurons in hypothalamus, however the triggers and disease mechanisms are poorly understood. Vaccine-attributable risk of narcolepsy reported so far with the AS03 adjuvanted H1N1 vaccination Pandemrix has been manifold compared to the AS03 adjuvanted Arepanrix, which contained differently produced H1N1 viral antigen preparation. Hence, antigenic differences and antibody response to these vaccines were investigated.

Methods and Findings: Increased circulating IgG-antibody levels to Pandemrix H1N1 antigen were found in 47 children with Pandemrix-associated narcolepsy when compared to 57 healthy children vaccinated with Pandemrix. H1N1 antigen of Arepanrix inhibited poorly these antibodies indicating antigenic difference between Arepanrix and Pandemrix. High-resolution gel electrophoresis quantitation and mass spectrometry identification analyses revealed higher amounts of structurally altered viral nucleoprotein (NP) in Pandemrix. Increased antibody levels to

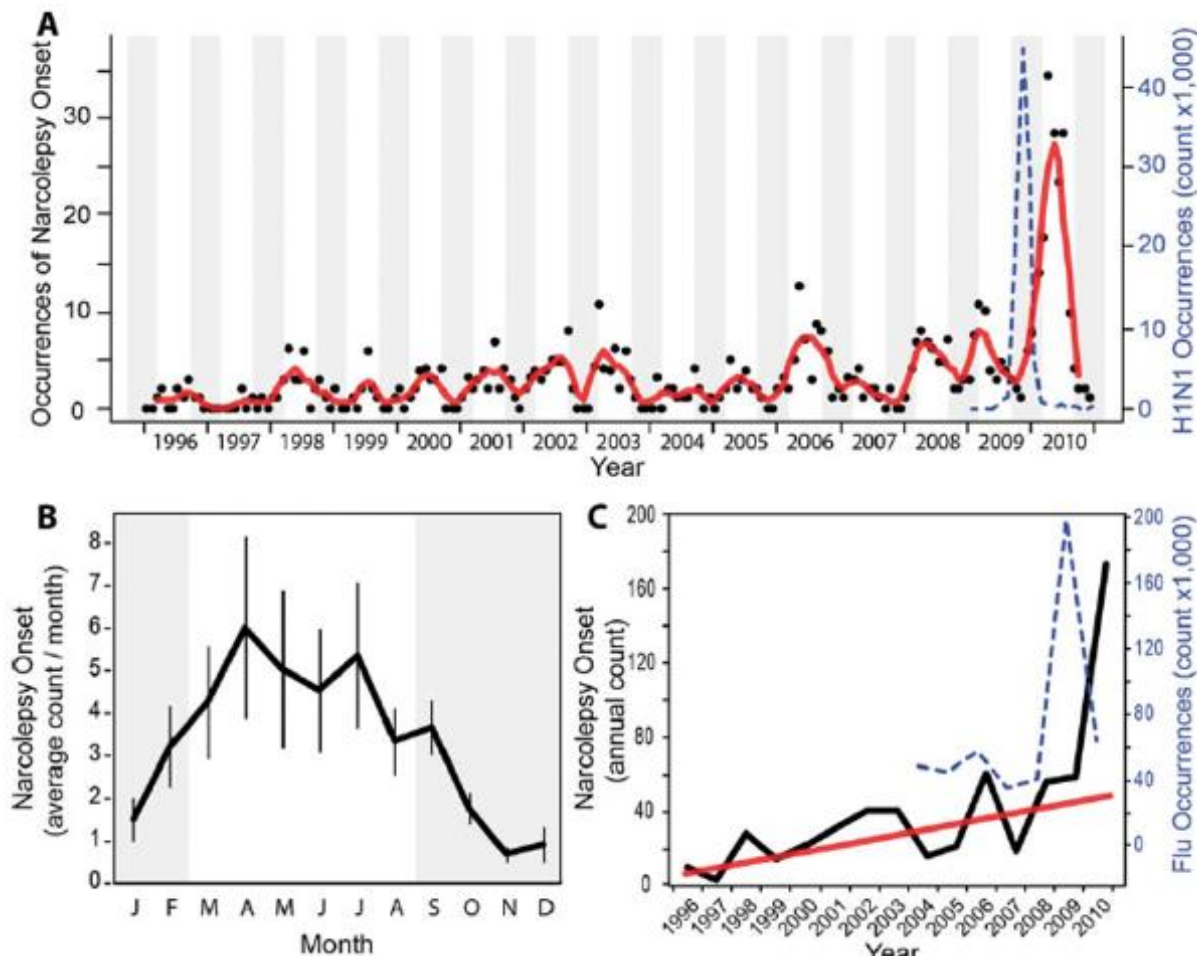
hemagglutinin (HA) and NP, particularly to detergent treated NP, was seen in narcolepsy. Higher levels of antibodies to NP were found in children with DQB1*06:02 risk allele and in DQB1*06:02 transgenic mice immunized with Pandemrix when compared to controls.

Conclusions: This work identified 1) higher amounts of structurally altered viral NP in Pandemrix than in Arepanrix, 2) detergent-induced antigenic changes of viral NP, that are recognized by antibodies from children with narcolepsy, and 3) increased antibody response to NP in association of DQB1*06:02 risk allele of narcolepsy. These findings provide a link between Pandemrix and narcolepsy. Although detailed mechanisms of Pandemrix in narcolepsy remain elusive, our results move the focus from adjuvant(s) onto the H1N1 viral proteins.

Narcolepsy Onset Is Seasonal and Increased following the 2009 H1N1 Pandemic in China

Fang Han, MD,¹ Ling Lin, MD, PhD,² Simon C. Warby, PhD,² Juliette Faraco, PhD,²
Jing Li, BS,¹ Song X. Dong, MD,¹ Pei An, BS,¹ Long Zhao, BS,¹ Ling H. Wang, MD,¹
Qian Y. Li, MD,¹ Han Yan, MD,¹ Zhan C. Gao, MD,¹ Yuan Yuan, MD,¹
Kingman P. Strohl, MD,³ and Emmanuel Mignot, MD, PhD²

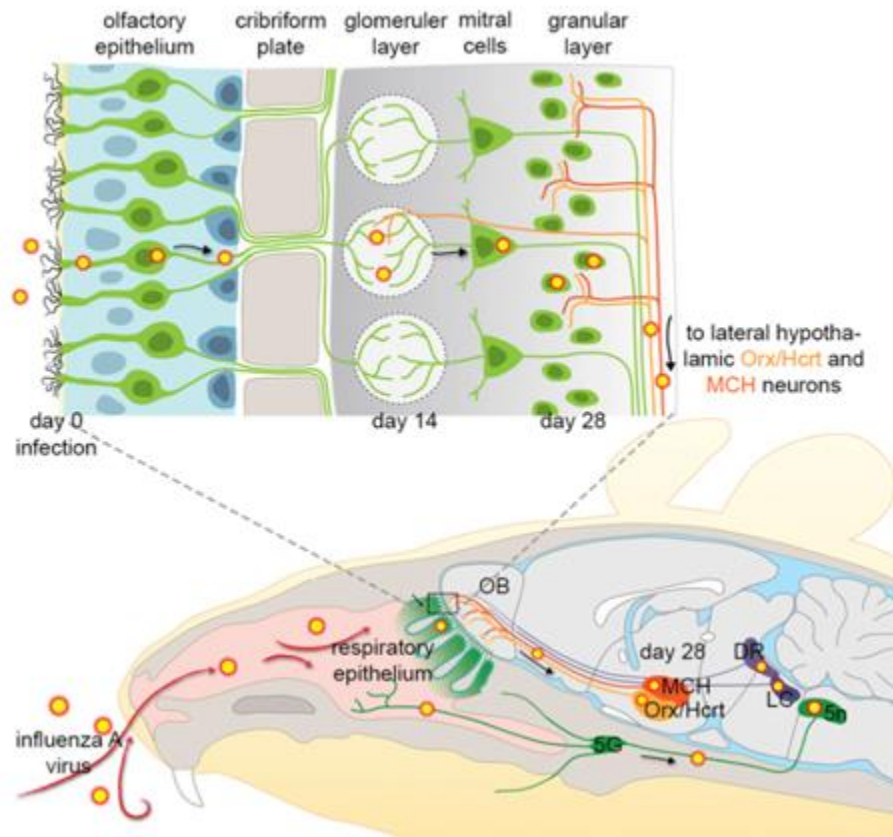
ANN NEUROL 2011;70:410–417



H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep–wake regulatory neurons in mice

Chiara Tesoriero^{a,b,1}, Alina Codita^{c,1}, Ming-Dong Zhang^{a,d,1}, Andrij Cheminsky^e, Håkan Karlsson^a, Gigliola Grassi-Zucconi^b, Giuseppe Bertini^b, Tibor Harkany^{d,f}, Karl Ljungberg^g, Peter Liljeström^g, Tomas G. M. Hökfelt^{a,2}, Marina Bentivoglio^b, and Krister Kristensson^{a,2}

PNAS | Published online December 14, 2015



An increased incidence in the sleep-disorder narcolepsy has been associated with the 2009–2010 pandemic of H1N1 influenza virus in China and with mass vaccination campaigns against influenza during the pandemic in Finland and Sweden. Pathogenetic mechanisms of narcolepsy have so far mainly focused on autoimmunity. We here tested an alternative working hypothesis involving a direct role of influenza virus infection in the pathogenesis of narcolepsy in susceptible subjects. We show that infection with H1N1 influenza virus in mice that lack B and T cells (*Recombinant activating gene 1*-deficient mice) can lead to narcoleptic-like sleep–wake fragmentation and sleep structure alterations. Interestingly, the infection targeted brainstem and hypothalamic neurons, including orexin/hypocretin-producing neurons that regulate sleep–wake stability and are affected in narcolepsy. Because changes occurred in the absence of adaptive autoimmune responses, the findings show that brain infections with H1N1 virus have the potential to cause per se narcoleptic-like sleep disruption.

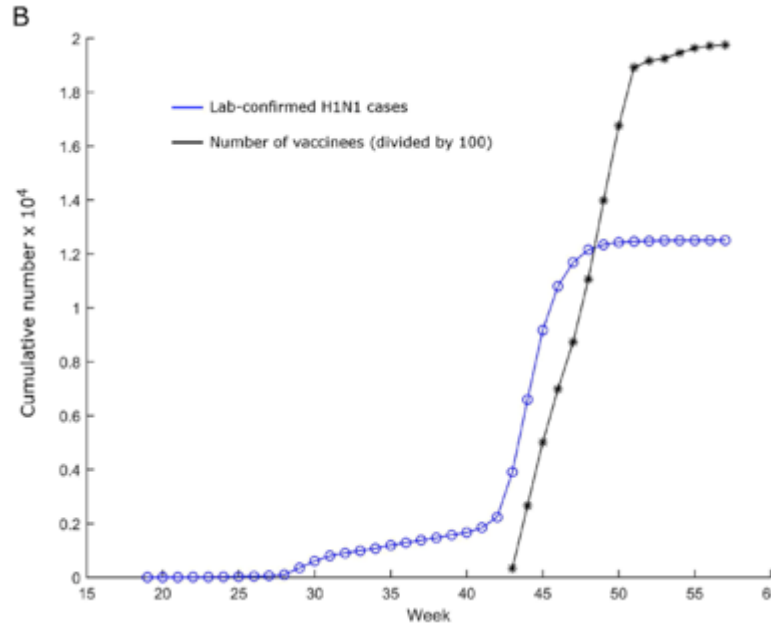
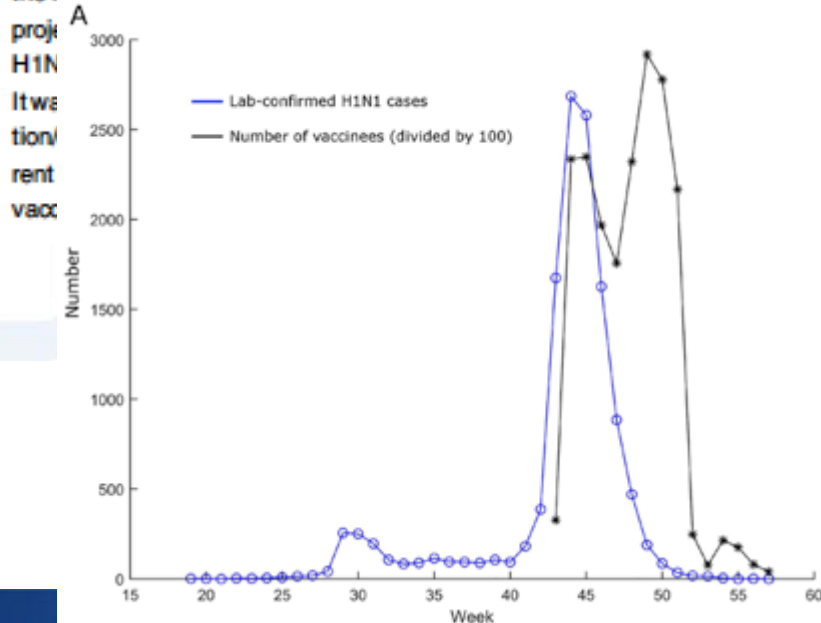
Twin Peaks: A/H1N1 Pandemic Influenza Virus Infection and Vaccination in Norway, 2009–2010

Thierry Van Effelterre^{1*}, Gaël Dos Santos², Vivek Shinde³

1 Global Epidemiology, GSK Vaccines, Wavre, Belgium, **2** Business & Decision Life Sciences (on behalf of GSK Vaccines), Brussels, Belgium, **3** GSK Vaccines, King of Prussia, PA, United States of America

Methods

A dynamic, mechanistic, mathematical model of A/H1N1p transmission was developed for the Norwegian population. The model parameters were estimated by calibrating the model-



Taulukko 1. ICSD-3 luokituksen mukaiset tyypin 1 narkolepsian diagnostiset kriteerit

Kriteerien A ja B täytyy täyttyä

A. Päivittäinen pakonomainen tarve nukahtaa tai päivääikainen nukahtelu vähintään kolmen kuukauden ajan.¹

B. Vähintään jompikumpi seuraavista

- Katapleksia **ja** ≤ 8 minuutin keskimääräinen nukahtamisviive ja kaksi tai useampi REM-alkuinen unijakso (SOREMP) nukahtamisviivetutkimuksessa (MSLT). SOREMP (15 minuutin kuluessa aloituksesta) edeltävässä unipolygrafiassa voi korvata yhden REM-alkuisen unijakson MSLT:ssä.²
- Aivo-selkäydinnesteen hypokretiini-1-pitoisuus on joko ≤ 110 pg/ml tai 1/3 terveiden henkilöiden keskiarvosta samaa menetelmää käyttäen

¹ Nuorilla lapsilla narkolepsia voi joskus ilmetä poikkeavan pitkänä yöunena tai keskeytettyjen päiväunien jatkumisena

² Jos kliinisesti epäillään vahvasti tyypin 1 narkolepsiaa, mutta B1-kohdan MSLT-kriteerit eivät täyty, mahdollinen vaihtoehto on toistaa MSLT-tutkimus

Taulukko 2. ICSD-3 luokituksen mukaiset tyypin 2 narkolepsian diagnostiset kriteerit

Kriteerien A-E täytyy täytyä

A. Päivittäinen pakonomainen tarve nukahtaa tai päiväaikainen nukahtelu vähintään kolmen kuukauden ajan.

B. ≤ 8 minuutin keskimääräinen nukahtamisviive ja kaksi tai useampi REM-alkuinen unijakso (SOREMP) nukahtamisviivetutkimuksessa (MSLT). SOREMP (15 minuutin kuluessa aloituksesta) edeltävässä unipolygrafiassa voi korvata yhden REM-alkuisen unijakson MSLT:ssä.²

C. Ei katapleksiaa.¹

D. *Joko* aivo-selkäydinnesteen hypokretiini-1-pitoisuutta ei ole mitattu *tai* se on > 110 pg/ml *tai* $> 1/3$ terveiden henkilöiden keskiarvosta samaa menetelmää käyttäen.²

E. Liikauniisuus ja/tai MSLT löydös eivät selity paremmin muilla syillä, kuten esimerkiksi riittämättömällä yöunella, obstruktiivisella uniapnealla, viivästyneellä unijaksolla tai lääkeaineiden tai muiden aineiden käytöllä tai niiden lopettamisella.

¹ Jos katapleksia kehittyy myöhemmin, sairaus tulisi luokitella uudelleen tyypin 1 narkolepsiaksi.

² Jos hypokretiini-1-pitoisuus määritetään myöhemmin ja se on joko ≤ 110 pg/ml tai $< 1/3$ terveiden henkilöiden keskiarvosta samaa menetelmää käyttäen, sairaus tulisi luokitella uudelleen tyypin 1 narkolepsiaksi

Jos narkolepsia tyyppi 1 on autoimmuunisairaus niin
mikä on **narkolepsia tyyppi 2?**

REM-unen ja valveen rajapinnan säätelyhäiriö joka
ei johdu hypokretiinivajeesta?

- Histamiini? Joku muu?

Sateenvarjotermi erilaisen etiologian omaaville
tiloille/sairauksille, joille on ominaista sama
neurofysiologinen löydös?

Harvinainen sattuma tai virhe, ei sairaus
ollenkaan?

Narkolepsian oirekuva

Päiväaikainen väsymys ja
nukahtelutaipumus

Katapleksia

- Voimakkuus vaihtelee, polvien notkahtamisen tai ylävartalon symm. lihasvoimien menetyksen lisäksi voi ilmetä vain kasvojen alueen oireina (pään nyökähdys, kieli, kulmakarvat, virnistely).
- Joskus voi ilmetä kaksoiskuvia
- Yleensä positiivinen tunnereaktio, mutta voi olla pelästyminen, suuttuminen, seksuaalinen kiihottuminen
- Osalla potilaista voi ilmaantua vasta vuosia väsymyksen jälkeen



Narkolepsian oirekuva

- Rikkonainen yöuni,
- Unihalvaukset (25-60% narkolepsiaa sairastavista, 6% normaaliväestöstä),
- Hypnagogiset ja hypnopompiset hallusinaatiot (86% vs 25%)
- Painnnousu, ennenaikainen puberteetti, käytöshäiriöt (lapsilla)
- RBD
- Automaattinen käyttäytyminen



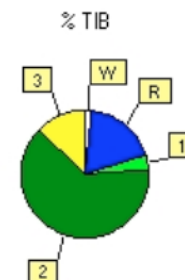
Yöuni

	from	to	Artefact	Duration
Recorded Time	5.6.2012 21:47:00	6.6.2012 6:38:00		08:51:00
TIB	5.6.2012 23:35:00	6.6.2012 6:32:29	-	06:57:29

Sleep Stages



		Sleep Stage	Duration	(%) TIB	(%) TST	(%) SPT
Total Sleep Time (TST)	06:51:59					
Sleep Efficiency [%]	98,7					
Sustained Sleep Eff. [%]	99,5	Artefact	-	-	-	-
Sleep Latency Stage 1	00:03:29	Movement	-	-	-	-
Sleep Latency Stage 2	00:07:29	Wake	00:05:29	1,3	-	0,4
Deep Sleep Latency	00:17:59	REM	01:18:30	18,8	19,1	19,1
REM latency	01:21:00	Stage 1	00:15:00	3,6	3,6	2,8
Total Sleep Period (SPT)	06:49:59	Stage 2	04:24:29	63,4	64,2	64,5
Sleep Stage Change (Index)	92 (13,2)	Stage 3	00:54:00	12,9	13,1	13,2
# Wake (Index)	4 (0,6)	Stage 4	-	-	-	-
# Wake > 3 min (Index)	-	Light Sleep	04:39:29	66,9	67,8	67,3
Wake duration SPT	00:01:30	Deep Sleep	00:54:00	12,9	13,1	13,2
Maximum SVB [LF/HF x10]	43					
Minimum SVB [LF/HF x10]	6					
Average SVB	17					
REM Density [%]	17					
WASO	00:01:30					

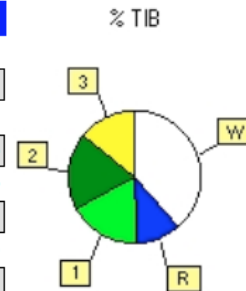


	from	to	Artefact	Duration
Recorded Time	3.10.2012 21:24:00	4.10.2012 6:05:00		08:41:00
TIB	3.10.2012 21:43:00	4.10.2012 5:59:59	-	08:16:59

Sleep Stages



		Sleep Stage	Duration	(%) TIB	(%) TST	(%) SPT
Total Sleep Time (TST)	05:04:59					
Sleep Efficiency [%]	61,4					
Sustained Sleep Eff. [%]	61,9	Artefact	-	-	-	-
Sleep Latency Stage 1	00:03:59	Movement	-	-	-	-
Sleep Latency Stage 2	00:21:29	Wake	03:11:59	38,6	-	39,4
Deep Sleep Latency	00:27:59	REM	00:54:00	10,9	17,7	9,4
REM latency	00:04:00	Stage 1	01:27:59	17,7	28,9	16,9
Total Sleep Period (SPT)	07:55:29	Stage 2	01:32:30	18,6	30,3	19,5
Sleep Stage Change (Index)	95 (11,5)	Stage 3	01:10:30	14,2	23,1	14,8
# Wake (Index)	22 (4,3)	Stage 4	-	-	-	-
# Wake > 3 min (Index)	9 (1,8)	Light Sleep	03:00:29	36,3	59,2	36,4
Wake duration SPT	03:07:30	Deep Sleep	01:10:30	14,2	23,1	14,8
Maximum SVB [LF/HF x10]	47					
Minimum SVB [LF/HF x10]	12					
Average SVB	28					
REM Density [%]	12					
WASO	03:07:30					



Taulukko 1. ICSD-3 luokituksen mukaiset tyypin 1 narkolepsian diagnostiset kriteerit

Kriteerien A ja B täytyy täytyä

A. Päivittäinen pakonomainen tarve nukahtaa tai päivääikainen nukahtelu vähintään kolmen kuukauden ajan.¹

B. Vähintään jompikumpi seuraavista

- Katapleksia **ja** ≤ 8 minuutin keskimääräinen nukahtamisviive ja kaksi tai useampi REM-alkuinen unijakso (SOREMP) nukahtamisviive tutkimuksessa (MSLT). SOREMP (15 minuutin kuluessa aloituksesta) edeltävässä unipolygrafiassa voi korvata yhden REM-alkuisen unijakson MSLT:ssä.²
- Aivo-selkäydinnesteen hypokretiini-1-pitoisuus on joko ≤ 110 pg/ml tai 1/3 terveiden henkilöiden keskiarvosta samaa menetelmää käyttäen

¹ Nuorilla lapsilla narkolepsia voi joskus ilmetä poikkeavan pitkänä yöunena tai keskeytettyjen päiväunien jatkumisena

² Jos kliinisesti epäillään vahvasti tyypin 1 narkolepsiaa, mutta B1-kohdan MSLT-kriteerit eivät täyty, mahdollinen vaihtoehto on toistaa MSLT-tutkimus

Lääkehoito

Väsymys

Modafiniili 100-400 mg/vrk



Pitkävaikutteinen metyylifenidaatti (Concerta, Equasym ret, Medikinet CR) tai
Natriumoksibaatti 4,5-9 g/vrk



Modafiniili + Natriumoksibaatti
(+ metyylifenidaatti)



Lyhytvaikutteinen metyylifenidaatti,
Lisdeksamfetamiini

Katapleksia

Venlafaksiini 37,5-150 mg/vrk



Natriumoksibaatti 4,5-9 g/vrk (
voi aloittaa ensilinjassakin)



SSRI-lääkkeet, trisykliset, NRI-
lääkkeet, atomoksetiini

Hoidossa huomioitavaa - lääkkeet

Modafiniili: Päänsärky 30%:lle, menee yleensä ohi.
Interaktiot.

Natriumoksibaatti: Annosnostot hitaasti 1-4 viikon
välein 0,5-1g kerrallaan.

Metyylifenidaatti: Pitkävaikutteisissa
valmisteissakin eroja:

- Concerta: pitkävaikutteinen
- Equasym ret: keskipitkävaikutteinen
- Medikinet CR: keskipitkävaikutteinen

Efedriiniä, amfetamiinia ei kannata käyttää

Hoidossa huomioitavaa - lääkkeet

Klomipramiinista usein paljon haittoja

Rebound katapleksian riski SSRI-, SNRI- ja NRI-lääkkeillä todellinen

SSRI-lääkkeistä isot annokset

Huono kardiovaskulaaritilanne, esim.

hoitoresistentti RR-tauti -> harkitse huolella stimulanttien käyttö

Lääkkeetön hoito

Näyttö puutteellista, perustuu melko vähiin tutkimuksiin ja expert opinion –tason näyttöön

- Säännöllinen vuorokausirytm
 - Nukkumaanmeno- ja heräämisajat säännöllisiä (+-1h) riippumatta unen määrästä ja laadusta
 - Jos yöllä herää ja vaikeuksia nukahtaa, voi tehdä jotain *rauhoittavaa* hetken ja palata sitten nukkumaan
- Rentoutusharjoitus ennen nukkumaanmenoa
 - Erityisesti jos ahdistuneisuutta, ajatukset pyörivät yöllä mielessä...

Lääkkeetön hoito

- Suunnitellut päiväunet
 - Voivat tehotaa lääkehoitoa paremmin
 - 15-30(-60) min 1-2(-3) kertaa vrk:ssa
 - *Jos kovin pitkiä, voivat vaikuttaa vuorokausirytmiiin eivätkä välttämättä piristä 15 minuuttia pidempää*
 - *Yksilöllinen vaihtelu suurta, mutta käytännössä kaikki hyötyvät*
 - *Erityisesti iltapäivällä (klo 1230-1700)*

Lääkkeetön hoito

- Ruokavalio
 - Erikoisdieettejä usealla
 - Melko vähän tutkimustietoa
 - Narkolepsia-potilaat vaikuttavat olevan erityisen herkkiä hiilihydraattien vaikutukselle
 - Huomaa myös taipumus painonnousuun -> metaboliset seuraukset, uniapnea riski -> verenpaineen nousu – vs. stimulanttihoito jne..
 - Terveellinen, unenhuollon mukainen ruokavalio
 - Alkoholi rikkoo unen rakennetta, kofeiini samoin
 - Kofeiinin haittavaikutukset modafiniilia suuremmat?

Lääkkeetön hoito

- Liikunta
 - Ei tutkimuksia
 - Voi auttaa säännöllisen vrk rytmin ylläpidossa
 - Klo 16-18?
 - Auttaa painonhallinnassa
 - Aktivoi retikulaarista aktivaatiojärjestelmää?

Lääkkeetön hoito

- Sova-kurssit
- Narkolepsiayhdistyksen toiminta
- (Lapsilla) kuntoutusohjaaja
- Koulujärjestelyt
- Ammatillinen kuntoutus

Lukemista

Tomi Sarkanen, Anniina Alakuijala ja Markku Partinen.
Liikaunisuuden kelpo hoito. Suomen Lääkärilehti
2017;72(12):788-793.

Sari-Leena Himanen ja Anniina Alakuijala. "Onko
minulla narkolepsia?" - päiväväsymysoireen
tutkiminen. Suomen Lääkärilehti. 2013;68(1-2):53-
61

Tomi Sarkanen, Outi Vaarala, Ilkka Julkunen ja Markku
Partinen. Narkolepsia autoimmuunisairautena.
Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.
2015;131(12):1153-60