


*Turkka Kirjavainen, Pekka Nokelainen, Harri Arikka, Ismo Ilveskoski,
Päivi Olsén, Outi Saarenpää-Heikkilä*


Lasten ja nuorten narkolepsia

HYVÄ HOITO

KUVAILULEHTI

Julkaisija	Päivämäärä
Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö	25.6.2013
Tekijät	Toimeksiantaja
Turkka Kirjavainen, Pekka Nokelainen, Harri Arikka, Ismo Ilveskoski, Päivi Olsén, Outi Saarenpää-Heikkilä	Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö
	HARE-numero ja toimeksiantamispäivä
muiston nimi	
Lasten ja nuorten narkolepsia – Hyvä hoito	
Tiivistelmä	
<p>■ Tausta. Narkolepsia on harvinainen aivosairaus. Ennen H1N1 Pandemrix-rokotteen antamista, Suomessa diagnosoitiin lapsilla 1–8 tautitapausta vuodessa. Syksyllä 2009 Pandemrix rokotuksen jälkeen Suomessa narkolepsiaa on ilmaantunut 17-kertaisesti aiempaan nähden. Vuosien 2010 ja 2012 välisenä aikana lasten ja nuorten narkolepsiatapauksia on todettu toistaiseksi runsas 100.</p> <p>Toukokuussa 2011 sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö asetti työryhmän, jonka tehtävänä oli yhtenäistää kansallisella tasolla lasten ja nuorten narkolepsian diagnostiikkaa ja hoitoa. Työryhmän ensisijaisena tehtävänä oli laatia näyttöön perustuva systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja ohjeistus lasten narkolepsian diagnostiikasta ja hoidosta.</p> <p>Menetelmät. Työryhmä on käynyt systemaattisesti lävitse lasten ja nuorten narkolepsiaa käsittelevän kirjallisuuden. Duodecimien Käypä-hoitotyöryhmän informaattikot tekivät systemaattiset haut Medline, Cochrane, Psycinfo ja Google Scholar tietokannoista rajaten haut alle 18 vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin. Haut tuottivat kaikkiaan 619 viitettä, minkä lisäksi ryhmä toimesta on käyty läpi työn aikana julkaistu uusi kirjallisuus sekä soveltuvien osien lisäksi merkittävimmät julkaisut aikuisten narkolepsiaa koskevasta kirjallisuudesta. Lasten ja nuorten narkolepsiasta kansainvälisesti julkaistujen tutkimusten puutteellisen laadun vuoksi ei ole mahdollista tehdä pelkästään lasten ja nuorten narkolepsiasta näyttöön perustuvaa hoitosuosittelua. Näytön aste on pyritty arvioimaan kunkin suosituksen kohdalla. Suuri osa näytön aste-arvioista perustuu kuitenkin aikuisnarkoleptikkojen tutkimustuloksiin.</p> <p>Tulokset ja suositukset. <i>Diagnostiikka.</i> Narkolepsian diagnostiikka perustuu esitietoihin ja oirekuvaan, unipolygrafia tutkimukseen, univiivetutkimukseen ja aivojen selkäydinnesteen hypokretiinin määrittämiseen. Työryhmä ehdottaa narkolepsiadiagnostiikassa käytettäväksi sekä kansainvälisen uniluokituksen kriteereitä vuodelta 2005 että tutkimustyön tueksi Brighton Collaboration -yhteistyön tuottamaa päivitettyä kriteeristöä diagnostiikan luotettavuuden arvioinnissa. Työryhmä suosittelee lasten ja nuorten narkolepsian diagnostiikan keskittämistä yliopistosairaaloille etenkin unipolygrafia- ja univiivetutkimusten luotettavan arvioinnin takaamiseksi.</p> <p><i>Hoito.</i> Lasten ja nuorten narkolepsian hoito noudattelee aikuisilta saatuja kokemuksia. Työryhmä on tehnyt suosituksen lääkevaihtoehtoista ja suositeltavista annoksista lapsilla ja nuorilla.</p> <p><i>Jatkosuositus.</i> Merkittävällä osalla vuoden 2009 lopun jälkeen narkolepsiaan sairastuneista lapsista on merkittäviä psyykkisiä ja sosiaalisia ongelmia, joiden suhteen sekä nuori itse että myös perhe voi tarvita huomattavia tukitoimia. Tästä aihepiiristä ei ole käytännössä julkaistua tietoa. Työryhmä suosittelee uuden sosiaalipsykiatrispaineisen työryhmän perustamista, jonka tarkoituksena olisi parantaa narkolepsiasta sairastavien nuorten psykiatrista hoitoa ja perheen sosiaalista tukemista. Myös yksilökohtaisen psykologisen ammattiavun saatavuus voi olla riittämätöntä.</p>	
Asiasanat	
Lapset, nuoret, narkolepsia, lääkehoito	
Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön raportteja ja muistioita 2013:22	Muut tiedot
	www.stm.fi
ISSN-L 2242-0037	Kokonaissivumäärä
ISSN 2242-0037 (verkkojulkaisu)	46
	Kieli
	Suomi
ISBN 978-952-00-3614-0 (PDF)	
URN:ISBN:978-952-00-3614-0	
http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3614-0	
	

PRESENTATIONSBLAD

Utgivare	Datum
Social- och hälsovårdsministeriet	25.6.2013
Författare	Uppdragsgivare
Turkka Kirjavainen, Pekka Nokelainen, Harri Arikka, Ismo Ilveskoski, Päivi Olsén, Outi Saarenpää-Heikkilä	Social- och hälsovårdsministeriet Projektnummer och datum för tillsättandet av organet
Rapportens titel	
Narkolepsi hos barn och unga – God behandling	
Tiivistelmä	
<p>■ Bakgrund. Narkolepsi är en sällsynt hjärnsjukdom. Innan vaccinering med H1N1 Pandemrix-vaccinet diagnostiserades i Finland 1-8 sjukdomsfall hos barn årligen. Efter vaccineringen med Pandemrix-vaccinet har på hösten 2009 narkolepsi förekommit i Finland 17 gånger oftare jämfört med tidigare. Mellan åren 2010 och 2012 har man tills vidare konstaterat drygt 100 fall av narkolepsi hos barn och unga.</p> <p>I maj 2011 tillsatte social- och hälsovårdsministeriet en arbetsgrupp som hade till uppgift att förenhetliga diagnostiken och behandlingen av narkolepsi hos barn och unga på nationell nivå. Den primära uppgiften för arbetsgruppen var att utarbeta en evidensbaserad systematisk litteraturoversikt av och anvisning för diagnostik och behandling av narkolepsi hos barn och unga.</p> <p>Metoder. Arbetsgruppen har systematiskt gått igenom litteratur som behandlar narkolepsi hos barn och unga. Informatikerna i Duodecims arbetsgrupp för god medicinsk praxis gjorde systematiska sökningar i databaserna Medline, Cochrane, Psycinfo och Google Scholar genom att avgränsa sökningarna till barn och unga under 18 år. Sökningarna resulterade i sammanlagt 619 referenser. Därutöver har gruppen gått igenom den nya litteratur som publicerats under arbetet samt i tillämpliga delar även de mest betydelsefulla publikationerna inom litteratur som gäller narkolepsi hos vuxna. På grund av den bristande kvaliteten i internationellt publicerade undersökningar om narkolepsi hos barn och unga är det inte möjligt att utfärda en evidensbaserad behandlingsrekommendation som endast gäller narkolepsi hos barn och unga. Man har eftersträvat att bedöma evidensgraden för varje rekommendation. En stor del av bedömningarna av evidensgraden baserar sig dock på undersökningsresultaten för vuxna narkoleptiker.</p> <p>Resultat och rekommendationer. <i>Diagnostik.</i> En diagnos av narkolepsi baserar sig på förhandsuppgifter och symptombild, sömnpolygrafiundersökning, undersökning av sömnlatsen och bestämning av hypokretin i hjärnans ryggmärgsvätska. Arbetsgruppen föreslår att såväl kriterierna för den internationella sömnklassificeringen från år 2005 som de uppdaterade kriterier vid bedömning av diagnostikens tillförlitlighet som Brighton Collaboration-samarbetet producerat till stöd för undersökningsarbetet ska användas vid diagnos av narkolepsi. Arbetsgruppen rekommenderar att diagnostiken när det gäller narkolepsi hos barn och unga koncentreras på universitetssjukhusnivå framför allt för att garantera en tillförlitlig bedömning av sömnpolygrafiundersökningar och undersökningar av sömnlatsen.</p> <p><i>Behandling.</i> Behandlingen av narkolepsi hos barn och unga följer de erfarenheter som fåtts vid behandlingen av vuxna. Arbetsgruppen har utfärdat en rekommendation om läkemedelsalternativ och rekommenderade doser för barn och unga.</p> <p><i>Fortsatt rekommendation.</i> En betydande andel av de barn som insjuknat i narkolepsi efter slutet av år 2009 har betydande psykiska och sociala problem i fråga om vilka såväl den unga som familjen kan behöva omfattande stödåtgärder. I praktiken saknas publicerad information om detta ämne. Arbetsgruppen rekommenderar att en ny arbetsgrupp med tyngdpunkten lagd vid socialpsykiatri ska inrättas i avsikt att förbättra den psykiatriska vården av unga som lider av narkolepsi och socialt stöd till familjen. Tillgången till individuell psykologisk yrkesutbildad hjälp kan också vara otillräcklig.</p>	
Nyckelord	
Barn, läkemedelsbehandling, narkolepsi, unga	
Social- och hälsovårdsministeriets rapporter och promemorior 2013:22	Övriga uppgifter www.stm.fi/svenska
ISSN-L 2242-0037 ISSN 2242-0037 (inh.)	Sidoantal 46
	Språk Finska
ISBN 978-952-00-3614-0 (PDF) URN:ISBN:978-952-00-3614-0 http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3614-0	 SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDSMINISTERIET

SISÄLLYS

1	Johdanto	7
2	Narkolepsian esiintyvyys	8
3	Narkolepsian oireet	9
4	Narkolepsian diagnostiikka	12
5	Narkolepsian hoito	17
5.1	Tautiprosessiin vaikuttavat hoidot	17
5.2	Narkolepsian väsymyksen hoito	17
5.3	Katapleksian hoito	20
5.4	Yhteenveto lasten narkolepsian lääkehoidosta	23
5.5	Psykiatrinen hoito	23
5.6	Kuntoutus ja itsehoito	23
6	Lopuksi	27
	Taulukot 1–9	28
	Kirjallisuushaut	37

LASTEN JA NUORTEN NARKOLEPSIA HYVÄ HOITO

Turkka Kirjavainen (1) , Pekka Nokelainen (2), Harri Arikka (3), Ismo Ilveskoski (4), Päivi Olsén (5), Outi Saarenpää-Heikkilä (6)

1. Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoidopiiri (HUS), Lastenkliniikka, dosentti, apulaisylilääkäri
2. Kuopin Yliopistollinen Sairaala, Lasten ja Nuorten Klinikka, Lastenneurologian yksikkö, ylilääkäri
3. Turun Yliopistollinen Sairaala, Lastenkliniikka, lastenneurologian erikoislääkäri
4. HUS-Kuvantaminen, Kliininen neurofysiologia, erikoistuva lääkäri
5. Oulun Yliopistollinen Sairaala, Lasten ja nuorten klinikka, lastenneurologian erikoislääkäri
6. Tampereen Yliopistollinen Sairaala, Lastenkliniikka, Lastenneurologian yksikkö, apulaisylilääkäri

1 JOHDANTO

Narkolepsiaa on pidetty harvinaisena aivosairautena, jonka oireisiin kuuluvat tahattomat nukahtelut, poikkeava päiväaikainen väsymys ja usein katapleksia, eli äkillinen lihasjänteiden katoaminen. Lihasjänteveyden katoaminen liittyy yleensä voimakkaaseen tunnereaktioon (28). Narkolepsiassa on kolme erilaista tautimuotoa: 1) narkolepsia yhdessä katapleksian kanssa, 2) narkolepsia ilman katapleksiaa ja 3) toissijainen, jonkun muun taudin tai tilan myötä kehittynyt sekundaarinen narkolepsia (105). Useimmiten narkolepsia alkaa 12-25 ikävuoden välillä, ilmaantuvuuden huipun sijoittuessa 14-16 ikävuoden välille. Narkolepsian puhkeaminen ennen kymmenen vuoden ikää on aiempien tutkimusten mukaan ollut hyvin harvinaista (86,129). Narkolepsia-katapleksialle on luonteenomaista se, ettei aivoissa tuoteta tarpeeksi hypokretiinia eli oreksiinia (28, 76) ja tämä tautimuoto liittyy vahvasti HLA DR15 (DR2)- ja tarkemmin DQB1*0602 -tekijään (28, 76). Valkoihoisista narkolepsia-katapleksia-potilaista yli 90 % on HLA DQB1*0602 -positiivisia (28). Meta-analyysin perusteella aivoselkäydinnesteestä mitatun hypokretiinin määrä on matala tai ei havaittavissa 80 %:lla (218/274) narkolepsia-katapleksia-potilaista (76). Vastaavasti hypokretiinipitoisuus on alhainen vain noin 20 %:lla aikuispotilaista, jotka kärsivät narkolepsiasta ilman katapleksiaa. Lapsilla ja nuorilla katapleksiaoireen puuttuminen ei merkitse sitä, etteivätkö he sairastaisi narkolepsia-katapleksiaa, koska katapleksiaoire voi ilmaantua vasta vuosien kuluttua nukahtelutaipumuksen ilmaantumisesta (3, 129).

Yli 97 % potilaista, joilla on alhainen CSF-hypokretiini, ovat HLA DQB1*0602-positiivisia (76). Nämä todetut geneettiset assosiaatiot (53,54,58,62,78,94,128,135), Tribbles 2 vasta-aineiden esiintyminen (24,74,136) ja muut viimeaikaiset havainnot (21,134) viittaavat vahvasti siihen, että narkolepsia on autoimmuunisairaus.

Narkolepsian ilmaantuvuus suomalaisilla lapsilla lisääntyi huomattavasti H1N1-epidemian vuoksi koko väestölle loppusyksystä 2009 annetun Pandemrix-rokotteen seurauksena (107,112). Kevään 2010 kuluessa heräsi epäily poikkeavan suuresta määrästä uusia narkolepsiatapauksia ja kesän 2010 kuluessa epäilyt vahvistuivat. Todettiin myös selkeä yhteys Pandemrix-rokotukseen ja vastaavia tuloksia raportoitiin myös Ruotsista. Tämän vuoksi Suomessa keskeytettiin Pandemrix-rokotukset vuoden 2010 elokuussa. Samalla aloitettiin systemaattiset tutkimukset narkolepsian ja Pandemrix-rokotuksen mahdollisesta yhteydestä (107,112).

Toukokuussa 2011 sosiaali- ja terveysministeriö asetti työryhmän, jonka tehtävänä oli yhtenäistää kansallisella tasolla lasten ja nuorten narkolepsian diagnostiikkaa näyttöön perustuvan systemaattinen kirjallisuuskatsauksen pohjalta. Kirjallisuuden systemaattiseksi läpikäymiseksi Duodecimin Käypä-hoitotyöryhmän informaattikot tekivät systemaattiset haut Medline, Cochrane, Psycinfo ja Google Scholar tietokannoista rajaten haut alle 18-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin. Haut tuottivat kaikkiaan 619 viitettä joiden lisäksi on käyty läpi työn aikana julkaistu uusi kirjallisuus. Lasten ja nuorten narkolepsiasta kansainvälisesti julkaistujen tutkimusten puutteellisen laadun vuoksi ei ole mahdollista tehdä hoitosuosituksista suositusta ja tämän vuoksi Käypä hoito formaatista on luovuttu. Työryhmä on laatinut oheisen katsauksen, joka on kokempohjainen asiantuntijanäkemyksen lasten ja nuorten narkolepsian hyvästä hoidosta. Milloin se on tutkimustiedon pohjalta mahdollista, on käytetty myös perinteistä näytön asteen määrittelyä. Tämä on perustunut lääketutkimuksiin, jotka on tehty aikuisilla narkolepsiaa sairastavilla potilailla.

2 NARKOLEPSIAN ESIINTYVYYS

Narkolepsian esiintyvyydestä ei ole tehty systemaattisia katsauksia ja ilmaantuvuudesta on vain muutamia yksittäisiä tutkimuksia. Silber ym. (129) selvittivät narkolepsian ilmaantuvuutta 2 560 000 ihmisen otoksesta Olmstedin piirikunnassa Yhdysvalloissa 1960–1989 välisenä aikana tutkimuksen perustuessa diagnosoituihin narkolepsiatapauksiin, jotka todettiin potilasasiakirjoja läpikäymällä. Narkolepsian ilmaantuvuuden arvioitiin olevan 1.37/100 000 ja narkolepsia-katapleksian ilmaantuvuuden 0.74/100 000 henkilövuotta.

Alle 10-vuotiailla narkolepsian ilmaantuvuus oli 1.01/100 000 ja narkolepsia-katapleksian ilmaantuvuus 0.40/100 000. Vastaavasti 10–19-vuotiailla ilmaantuvuudet olivat 3.8/100 000 ja 1.8/100 000. Ilmaantuvuus oli 10 vuoden ikäluokkajakauksessa selvästi suurin 10–19-vuotiaden keskuudessa. Yhteenlasketut alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten narkolepsian ilmaantuvuus oli 4.9/100 000 ja narkolepsia-katapleksian 2.3/100 000. Narkolepsian esiintyvyys puolestaan oli 56/100 000 ja narkolepsia-katapleksian 36/100 000. Keskimääräinen viive katapleksian alkuun väsymysoireen alusta oli 5 vuotta.

Iso-Britanniassa tehdyssä, diagnostista viivettä selvittäneessä kyselytutkimuksessa (n= 219) 15 %:lla narkolepsian ensioireet alkoivat ennen 10 vuoden ikään ja 54 %:lla ennen 18 vuoden ikää (98). Ranskalaisessa (n= 317) ja kanadalaisessa (n= 202) 519 potilaan yhteisaineistossa narkolepsian ilmaantuvuudessa oli etenkin naisilla kaksi ilmaantumishuippua, joista suurempi ja selvempi oli 15-vuotiailla ja toinen 36 vuoden tienoilla (30). Tässä tutkimuksessa nuorena alkaneeseen tautimuotoon liittyi yleensä sukurasite ja myös vaikeampi tautimuoto yhdessä katapleksian kanssa sekä univiive-tutkimuksessa (MSLT) useampia SOREMP-jaksoja (sleep onset REM period).

Hublin ym. (65) ovat arvioineet kaksostutkimuksen pohjalta (n= 16179) narkolepsian esiintyvyydeksi Suomessa 26/100 000, mutta koska arvio perustuu vain kolmeen narkolepsiapotilaaseen kyseissä otoksessa, virhemarginaali on suuri (95 % luottamusväli 0–60).

3 NARKOLEPSIAN OIREET

Narkolepsia ja uneen liittyvät oireet. Päiväaikainen huomattavaväsymys ja poikkeava nukahtelu päivän aikana ovat useimmissa tapauksissa ensimmäisiä huomattuja oireita, 85 %:lla lapsista katapleksia seurasi kolmen kuukauden kuluessa väsymyksen alusta (3). Peraita-Adrados ym. (113) ovat julkaisseet potilassarjan (9 alle 18-v kataplektista narkolepsiaa sairastavaa), jossa kaikilla potilailla oli häiriintynyt yöuni. Neljällä esiintyi unissapuhumista ja bruxismia, neljällä syömishäiriö, johon liittyi yöllinen bulimia, neljällä oli hypnagogisia hallusinaatioita ja kolmella esiintyi unihalvaus. Nevsimalovan ym. julkaisussa (103) hypnagogisia hallusinaatioita oli 15/30, unihalvausta 12/30 ja aamueräämisen vaikeutta (sleep drunkenness) 13/30 narkolepsiaa kärsivällä lapsella tai nuorella. Aranin ym. (3) 51 narkolepsiaa sairastavan lapsen ja nuoren retrospektiivisessä aineistossa hypnagogisia hallusinaatioita oli 66 %:lla, unihalvausta 55 %:lla ja häiriintynyt yöuni 92 %:lla. Vendramen ym. (141) 20 potilaan sarjassa hypnagogisia hallusinaatioita esiintyi selvästi vähemmän kuin edellä olevissa potilassarjoissa eli vain 10 %:lla ja unihalvausta ei todettu kenelläkään lapsista. Unipolygrafiassa sen sijaan todettiin 85 %:lla unenaikaista hengityksen häiriötä (sleep-disordered breathing), periodisia unenaikaisia jalkojen liikkeitä 25 %:lla ja parasomnioita 5 %:lla. Guilleminault ym. (50) ovat julkaisseet 51 narkolepsiaa sairastavan prepubertaalisen lapsen (<12v) aineiston, jossa unihalvausta esiintyi 38/51, 30/51 hypnagogisia hallusinaatioita, kauhukohtauksia 12/51 ja vajaalla puolella oli painajaisia ainakin kerran viikossa.

Narkolepsia ja painon nousu. Painonnousua ja samalla BMI:n kasvua todetaan narkolepsiaa sairastavilla usein taudin alkuvaiheessa. Painonnousu näyttää olevan riippumaton kulutetuista kalorimääristä tai liikunnan määrästä. Painonnousun syyksi on arveltu sympaattisen tonuksen laskua, joka vaikuttaa sekä valkean että ruskean rasvan anaboliaan ja kataboliaan ja johtaa rasvan kertymiseen. Matalien hypokreetiinipitoisuuksien oletetaan inhihoivan lipolyysiä vähentämällä sympaattisen hermoston aktiivisuutta. Tähän sopisi löydös, että kataplektista narkolepsiaa sairastavista suurimmalla osalla on ylipainoa. Leptinin rooli tässä mallissa on epäselvä: sen merkityksestä on ristiriitaisia tuloksia. Kuitenkin eläinmallien perusteella muillakin neuropeptideillä kuin hypokreetiinillä arvellaan olevan osuutta painonnousuun (115).

Painonousua on todettu nimenomaan kataplektista narkolepsiaa sairastavilla aikuisilla (26,126). Tuoreessa tutkimuksessa verrattiin kataplektista narkolepsiaa sairastavia aikuisia kontroleihin ja narkolepsiaa sairastaviin aikuisiin ilman katapleksiaa (130). Heidän BMI:nsä oli merkitsevästi koholla verrattuna sekä kontrollihenkilöihin että ei-kataplektista narkolepsiaa sairastaviin, kun taas narkolepsiaa ilman katapleksiaa sairastavien henkilöiden BMI ei eronnut kontrollihenkilöiden BMI:stä. Samanlainen löydös on todettu myös lapsilla. Nevsimalovan ym. tutkimuksessa (103) verrattiin 18 narkolepsiaa sairastavaa lasta (alle 18v), joilla oli katapleksia ja 12 narkolepsiaa sairastavaa lasta ilman katapleksiaa. Ainoa löydös, joka erotti nämä ryhmät toisistaan, oli BMI, joka oli merkitsevästi isompi kataplektista narkolepsiaa sairastavilla verrattuna narkolepsiaa ilman katapleksiaa sairastaviin (BMI 24.6 ja 19.9, $p < 0.05$). Tutkimuksessa verrattiin myös narkolepsiaa sairastavien lasten (< 18 v) BMI:tä terveisiin kontrollilapsiin, jotka oli kaltaistettu iän ja sukupuolen mukaan, ja todettiin narkolepsiaa sairastavien lasten BMI:n olevan merkitsevästi suurempi kontroleihin verrattuna (103). Samanlaisia löydöksiä on todettu myös julkaistuissa potilassarjoissa, joissa ei ole ollut kontrolliryhmää (3, 25,141).

Narkolepsia ja psykososiaaliset ongelmat. Narkolepsia vaikuttaa ilmeisesti jo hyvin varhaisessa vaiheessa myös lapsen mielialaan ja käyttäytymiseen. Lapset saattavat muuttua sulkeutuneiksi ja monilla saattaa olla masennukseen liittyviä oireita. Narkolepsiaa sairastavien lasten raportoidaan tuntevan alemmuuden tunteita, olevan surumielisiä ja tunne-elämältään labiileja ja joskus ärtyneitä ja jopa aggressiivisia. Konflikteja saattaa esiintyä niin kotona kuin koulussakin. Tarkkaavuuden häiriöt ovat tavallisia. Khatami ym. (75) ovat kuvanneet amygdalan toiminnan poikkeavuuksia narkolepsia-katapleksiaa sairastavilla viitaten siihen, että limbisen järjestelmän häiriöllä voi olla merkitystä em. tunne-elämän häiriöiden synnyssä. Nykynäkemyksen mukaan limbisen järjestelmän häiriöllä on osuutta myös katapleksioiden synnyssä.

Storesin ym. (131) tutkimuksessa narkolepsiaa sairastavia rekrytoitiin ympäri maailman yhteydenotolla hoitaviin lääkäreihin, mikä tekee otoksesta hyvin epäsatunnaisen. Mukaan otettiin, jos hoitava lääkäri oli tehnyt narkolepsia-diagnoosin ja Ullanlinna Narcolepsy Scale:n kriteeristö täyttyi; unipolygrafiaa ja/tai univiiwetestiä ei vaadittu. Tutkimuksen tuloksiin onkin syytä suhtautua varovaisuudella jo pelkästään sekoittaminen tekijöiden takia. Narkolepsian diagnostisesta luotettavuudesta ei ole varmuutta eikä kyseessä ole systemaattinen otos. Tutkimukseen tuli kaikkiaan 42 narkolepsiaa ja 18 liiallista päiväaikaista väsymystä (EDS) sairastavaa alle 18v lasta ja 23 kontrollilasta. Oireita kartoitettiin kyselytutkimuksella (Strengths and Difficulties Questionnaire, Child Depression Inventory, Child Health Questionnaire). Käytösongelmia todettiin narkolepsiaa ja EDS:ä sairastavilla merkitsevästi enemmän kuin kontrollilapsilla ($p \leq 0.001$), myös masennusoireita oli merkitsevästi kontrolleja enemmän ($p \leq 0.01$). Elämänlaatukyselyssä indeksiryhmien psyykkisen hyvinvoinnin pisteet olivat merkitsevästi kontrolleja matalammat ($p < 0.001$). Aranin ym. (3) retrospektiivisessä sarjassa 66 % raportoi sosiaalisista vaikeuksista ja 72 % akateemisen suorituksen laskusta. Akateeminen suoriutuminen parani asianmukaisella hoidolla, mutta sosiaaliset ongelmat eivät. Guilleminaultin ym. (50) 51 narkolepsiaa sairastavan lapsen aineistossa lyhyt psykiatrinen haastattelu tehtiin 40 lapselle. 90 % halusi salata sairauden koulutovereiltaan, 80 % koki itsensä avuttomaksi oireidensa suhteen, 83 % koki sairauden merkittäväksi haitaksi, joka vaikeutti heidän hyväksymistään mukaan koulu-, urheilu- ja sosiaaliin aktiviteetteihin. 80 % koki masennusta siitä, että eivät voineet olla kuten toverinsa ja 90 % häpesi oireitaan. 20 %:lla arveltiin olevan reaktiivisen masennuksen oireita. Opettajat olivat ilmaisseet koulusuoriutumisen laskua 62 %:lla lapsista; heillä oli keskittymisen, tarkkaavuuden ja muistin ongelmia. Nevsimolavan (103) potilassarjassa kolmanneksella diagnosoitiin käytösongelmia ja 2/3:lla todettiin koulumenestyksessä vaikeuksia oireisena aikana.

Symptomaattinen narkolepsia. Nishino ja Kanbayashi (105) ovat julkaisseet kattavan kirjallisuuskatsauksen muihin sairauksiin liittyvästä symptomaattisesta narkolepsiasta, katapleksiaista ja hypersomniaista. Kirjallisuus on käyty läpi ainakin vuosilta 1923–2005, mutta tarkkaa kirjallisuushakumenetelmää ei ole julkaisussa esitetty. Kirjallisuushaun perusteella todettiin 116 symptomaattista narkolepsiatapausta. Kolme yleisintä symptomaattisen narkolepsian aiheuttajaa olivat perinnöllinen sairaus (33/116), kasvaimet (38/116) ja päänahan kohdistuva vamma (19/116). Alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla on raportoitu 54 tapausta ja alle 16 vuotiailla 46 tapausta (Taulukko 1). Narkolepsia-oirekuva on liittynyt 18:lla lapsella tai nuorella aivo-kasvaimiin, joista yleisin oli kraniofaryngeooma. Muita kasvaimia olivat germinooma, astrozytooma, medulloblastooma, histiosytoosi ja lisäksi araknoideaalinen kysta. Tuumoria ei oltu määritelty neljässä tapauksessa. Nishino ja Kanbaysashin läpikäymässä kirjallisuushaussa tuli esiin yksi 6-vuotias lapsi, jolla oli astrozytooma

ja tämän seurauksena isoitu katapleksia ilman muita narkolepsian oireita. Challamelin ym. (19) kuvasivat symptomattista narkolepsiaa sairastavien lasten aineiston (n=20), jossa katapleksia oli hallitseva oire: 95 %:lla oli katapleksia ja 26 %:lla status kataplektikus. Näillä potilailla ei kuitenkaan useimmiten ollut poikkeavaa löydöstä neurofysiologisissa tutkimuksissa.

4 NARKOLEPSIAN DIAGNOSTIIKKA

Narkolepsian kriteerit. Lasten narkolepsian liittyvistä unenaikaista ilmiöistä on yksi hyvä kattava katsaus (117). Nukahtamisviivetutkimuksesta (MSLT, multiple sleep latency test, myös univiivetestti) ja hereilläpysymistestistä (MWT, maintenance of wakefulness test, myös valveilläpysymistesti) on yksi systemaattinen katsaus (4). Unitutkimuksia on käytetty hyväksi narkolepsian diagnostiikassa jo 60-luvulta lähtien. Narkolepsiaa sairastavilla todettiin poikkeavasti REM-unialkuisia unia, joita nähtiin poikkeavasti myös päiväunien aikaan tehdyissä rekisteröinneissä (118,144). 70-luvulla muotoutui käyttöön univiivetestti (MSLT), jossa koehenkilölle annetaan 4–5 kertaa kahden tunnin välein mahdollisuus nukahtaa (16,17). 90-luvun lopulla narkolepsiaa sairastavilla todettiin alhaisia aivoselkäydinnesteen hypokretiini-pitoisuuksia ja myös tämän käyttö on vakiintunut diagnostiikkaan. Narkolepsian määrittelmä ja diagnostiset kriteerit ovat vuosien myötä muuttuneet. Vuonna 1957 Yoss and Daly (147) määrittelivät narkolepsian neljän oireen yhdistelmäksi - lisääntynyt päiväaikainen väsymys (EDS), katapleksia, unihalvaus sekä nukahtamisvaiheeseen tai heräämiseen liittyvät hallusinaatiot. Ensimmäisessä kansainvälisessä narkolepsia-kokouksessa vuonna 1975 viidenneksi lisäoireeksi ehdotettiin pilkkoutunutta yöunta. Honda ja kumppanit (59,73) havaitsivat ensimmäisinä narkolepsian ja katapleksian liittyvän HLA-DR2 positiivisuuteen. Myöhemmin HLA yhteys on osoitettu HLA tyyppille DQB1*0602 (91). Tämä todettu HLA yhteys, unipolygrafialöydökset ja MSLT -löydökset otettiin mukaan narkolepsiamäärittelmään ensimmäisessä kansainvälisessä uniluokituksessa 1990 ja sen muunnetussa versiossa 1997 (ICSD) (90). Narkolepsian kriteereihin kuuluivat lisääntynyt päiväaikainen väsymys, päiväunet ja nukahtelutaipumus, katapleksia, unihalvaus ja hallusinaatiot, unipolygrafiatutkimuslöydös ja univiivetutkimuslöydös ja HLA tyyppitys (DQB*0602 tai DR2 positiivisuus).

Narkolepsia-katapleksiaan liittyy usein alhainen selkäydinnesteen hypokretiini-pitoisuus (106). Tämä on huomioitu uusimmassa, nykyisin käytössä olevassa vuonna 2005 julkaistussa unihäiriöluokituksessa (ICSD-2) (89). Taulukossa 2 on esitetty ICSD-2:n mukaiset narkolepsian kriteerit. Vaikka kriteerit näyttävät sallivan diagnoosin asettamisen pelkästään kliinisten oireiden pohjalta (lisääntynyt päiväaikainen väsymys ja selkeä katapleksiaoire), käytännön kliinisessä diagnostiikassa haetaan varmuutta lisätutkimuksin. Myös kansainväliset narkolepsiatutkijat päätyivät esittämään diagnostiikan varmuuden määrittämiseksi taulukon 3 mukaisia kriteerejä (107,112).

Narkolepsiassa diagnostinen viive päiväväsymyksen alusta on perinteisesti ollut pitkä, monen vuoden mittainen (98). Iso-Britannissa 500 aikuisen narkolepsiapotilaan diagnostinen viive ensioireiden alusta oli keskimäärin 10.5 vuotta ja etenkin katapleksiaoireen puuttumiseen liittyi pidempi diagnostinen viive (98). Aikuisille narkolepsiaa sairastaville on usein oireiden perusteella asetettu jokin muu neurologinen (17 %) tai psykiatrinen diagnoosi (23 %) ennen narkolepsiadiagnoosia (80).

Esitiedot ja kyselylomakkeet. Kliinisistä esitiedoista tärkeitä ovat väsymyksen asteen, mielialan muutosten ja katapleksiaoireiden esiintymiseen liittyvät tiedot. Unipäiväkirjasta voi olla apua nukkumisen ja nukkumisajankohtien hahmottamisessa. Väsymyksen ja nukahtelutaipumuksen arvioimiseksi on kehitetty kyselylomakkeita, joista yleisesti käytössä ovat Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Taulukko 5), Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS), Stanford Sleepiness Scale ja Ullanlinnan narkolepsiakysely (Taulukko 6) (63). Stanford Sleepiness Scalelle ei ole referenssi-

pistemääriä eikä sitä ole validoitu vertaamalla fysiologiin mittauksiin, minkä vuoksi sitä ei tässä katsauksessa tarkemmin esitellä.

ESS selvittää potilaiden päiväaikaista väsymystä kahdeksassa rauhallisessa tavanomaisessa päivittäisessä tilanteessa. ESS kehitettiin erottelemaan erilaisista unihäiriöistä kärsiviä aikuisia terveistä aikuisista (150 unihäiriöistä, 30 kontrollipotilasta). Kyselyssä potilas arvioi todennäköisyyttä torakkaa 4 luokkaisella asteikolla, näin ollen maksimipistemäärä on 32. ESS-pisteet ovat yleensä yli 10 unihäiriöisillä ja yli 16 pisteet osoittavat vahvaa päiväaikaista väsymystä, jota todetaan narkolepsiaa, idiopaattista hypersomniaa tai kohtalaisen vaikeaa obstruktiivista uniapneaa sairastavilla. Pisteet korreloivat merkitsevästi MSLT- ($p < 0.01$) ja unipolygrafialöydöksiin ($p < 0.001$) (70, 71,72). ESS:n validiteettia on arvioitu myös Italiassa italiankielisenä versiona (143). Myös tässä arvioissa todettiin korrelaatio (käänneinen) MSLT-löydöksiin ($p < 0.01$). ESS raja-arvolla 12 oli paras sensitiivisyys, 87% 5 min MSLT-rajalle ja 84% 8 min MSLT-rajalle. ESS raja-arvolla 12 oli paras sensitiivisyys (84%) ja spesifisyys oli vastaavasti paras 17 pisteen raja-arvolle (88%). Kyselystä on muokattu myös japanilainen versio, jonka pistemäärissä todettiin myös merkitsevä ero unihäiriöisten ja terveiden aikuisten välillä. Yhdysvaltalaisessa populaatiopohjaisessa tutkimuksessa on kuitenkin todettu noin 30% väestöstä saavan pistemäärän yli 19 ESS-kyselyssä (122). Sen validiteettia ja käyttöä unihäiriöisten diagnostiikan apuvälineenä on myös kritisoitu (132).

Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) on 8-kysymyksen kysely, joka on kehitetty mittaamaan päiväväsymystä kouluikäisillä lapsilla. Lomakkeen aineistona on julkaistu 450 11–15 vuotiaan lapsen normaaliaineisto, mutta objektiivisempaan MSLT-tutkimukseen ei ole vertailututkimusta (32). Kysymyksiä on kahdeksan kuten ESS:ssä ja maksimipistemäärä 32. Alle 15 pistemäärä on normaali, yli 15–20 tarkoittaa liiallista päiväväsymystä. Tällä mittarilla mitatun päiväväsymyksen on todettu liittyvän matalampiin kouluarvosanoihin ja muihin kouluongelmiin (32,114). PDSS:n kiinalainen versio arvioitiin ensin 238:lla koululaisella ja sitten sitä tutkittiin 28 obstruktiivista uniapneaa sairastavalla (km ikä 13.07 v) ja 31 narkolepsiaa sairastavalla (km ikä 12.55) ja 34 kontrollilapsella (km ikä 14.51). Tuloksia analysoitaessa 16/17 rajapisteillä oli narkolepsian suhteen 87 %:n sensitiivisyys ja 74 % spesifisyys (145).

Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) on kehitetty Suomessa Hublinin narkolepsiaa esiintyvyyttä maassamme kartoittavan väitöskirjatyön yhteydessä ja se onkin ensisijaisesti epidemiologinen seulontatyökalu. Siinä on pisteytettäviä kysymyksiä niin päiväväsymyksestä kuin katapleksiaastakin. Sen spesifisyydeksi saatiin 98,8 % ja sensitiivisyydeksi 100 %, kun leikkauspisteenä käytettiin 14 pisteen tulosta (64).

Myös katapleksia-kyselyitä on kehitelty. Stanfordin 983 aikuisen aineistossa tärkeimmiksi katapleksian laukaisijoiksi todettiin kolme tilannetta: kun kuuntelee tai kertoo vitsiä, kun nauraa ja kun on vihainen (2). Hollantilaisessa 116 potilaan aineistossa tärkeimmät laukaisevat tekijät olivat; kun nauraa innostuneesti, kun tekee terävän huomion, kun kertoo vitsiä, ennen kuin saavuttaa vitsin kohokohdan, kun kuulee vitsin, kun on vihainen (109).

Unipolygrafiatutkimus, MSLT ja MWT. MSLT:stä ja MWT:stä on julkaistu kattava systemaattinen katsaus (4). Lasten ja nuorten narkolepsiasta ja MSLT- tai MWT-tutkimuksista ei ole erillisiä tutkimuksia, mutta osassa julkaistuja aineistoja on mukana yksittäisiä lapsipotilaita.

Unipolygrafia (polysomnografia, PSG). Unipolygrafialöydökset eivät ole käytössä narkolepsian diagnostisina kriteereinä muutoin kuin varmistamassa, että tutkittava on nukkunut riittävästi ennen MSLT-tutkimusta. Jotta MSLT-tutkimus olisi diagnostinen, on koehenkilön edellisenä yönä nukuttava unilaboratorio-olosuhteissa unipolygrafian aikana todennetusti ainakin kuusi tuntia (4). Unipolygrafia on tutkimuksena tärkeä myös siksi, että se voi paljastaa mahdolliset muut samanaikaisesti esiintyvät unihäiriöt. Aikuisilla unipolygrafiaan liittyvät mahdolliset muutokset on tarkkaan kuvattu ja niistä on olemassa kattava, muttei systemaattisesti tehty kirjallisuuskatsaus (117). Tyypillisiä unipolygrafialöydöksiä aikuisilla narkolepsiaa sairastavilla ovat normaali unimäärä (35, 100, 119), alentunut unen tehokkuus (12, 35, 61, 119, 148), lyhentynyt univiive (9, 14, 35, 100, 119), lyhentynyt REM-univiive (9, 12, 14, 35, 55, 61, 100), pikkoutunut NREM-uni ja yölliset valvejaksot (9, 12, 14, 35, 55, 57, 61, 100, 119) ja näiden seurauksena lisääntynyt N1 unimäärä (9, 35, 57, 61, 100, 148) ja vastaavasti vähentynyt N2 unimäärä (9, 35, 57, 119, 148). Sen sijaan syvä N3 uni on yleensä yhtenäinen ja vähemmän häiriintynyt (9, 35, 57, 119, 148). REM-unen määrä on normaali, mutta REM-uni on motorisesti (etenkin silmäliikkeet) normaalia vilkkaampaa (13, 37, 39, 111, 121, 139). Aikuisaineistoissa noin 45% narkolepsiaa sairastavista nukahtaa yöunille suoraan REM-uneen 15 minuutin sisällä nukahtamisesta (9, 99, 121, 148). Narkolepsiaa sairastavan unta on teknisesti onnistuneestakin polygrafiasta vaikea luokitella unen rakenteiden poikkeavuuden vuoksi. Etenkin N2 unen piirteet, kuten K-kompleksit ja unisukkulat, ja toisaalta REM-uneen liittyvät peruslihasjäntevyyden aleneminen voivat sekoittaa toisiinsa. Tällaista epäselvää univaihetta (epäselvä univaihe, NREM/REM sekoitus, N1-REM uni, S7-uni) esiintyy narkolepsiaa sairastavilla 0–14 % yöunesta (57).

Lasten narkolepsian unipolygrafialöydöksistä on kuvattu ainoastaan pilkkoutunut kevyt NREM-uni ja sekina yleisempää potilasaineiston määrittelyä eikä systemaattisena katsauksena (3, 19, 103,113).

MSLT (multiple sleep latency test). Univiivetutkimus on esitietojen ja mahdollisesti selkäydinnesteen hypokretiinipitoisuuden määrittämisen kanssa narkolepsidiagnostiikan kulmakivi. MSLT-tutkimuksessa yli 2 REM-unialkuista nukahtamista on vahvasti narkolepsiaan viittaava löydös, mutta jopa neljäsosalla narkolepsia-katapleksiaa kärsivistä ei ole kahta SOREMP:a MSLT:ssä (1). Jos keskimääräisen univiiveaikana käytetään 5 minuuttia, niin vain 67 % narkolepsia-katapleksiaoireisista täyttää narkolepsian MSLT-kriteerit. Univiiveen raja on tämän vuoksi nostettu 8 minuuttiin. Kahdeksan minuutin univiiveellä MSLT:n sensitiivisyys on 95 % ja spesifisyys 73 % (4) (Näytön aste A). Koska sekoittavia sairauksia lapsilla ja nuorilla on selvästi aikuisia vähemmän, niin oletettavasti MSLT:n spesifisyys on lapsilla aikuisia parempi (Näytön aste D). Lapsilla on myös ehdotettu käytettäväksi 12 minuutin rajaa ennen puberteettia, mutta näytön aste tästä on vähäinen. Ehdotus perustuu lähinnä yhteen pieneen 18 lapsen verrokkiaineistoon, jossa tutkittujen 8–12 vuotiaiden lasten keskimääräinen nukahtamisviive oli 16 minuuttia (110). Jukaistussa (3) Yhdysvaltalaisessa narkolepsia-kataplesia -aineistossa MSLT oli tehty 76 % lapsista. MSLT oli narkolepsialle diagnostinen 92 % tapauksissa. Standardien mukaan MSLT-tutkimusta edeltävänä yönä on tehtävä unipolygrafiattutkimus, josta voidaan luokitella unen eri vaiheet ja yönun piteus. Unipolygrafiattutkimuksen yhdistäminen MSLT-tutkimukseen on on hyödyllistä myös erotusdiagnostiikan vuoksi.

Hypokretiini. Kirjallisuudessa hypokretiinistä käytetään myös nimitystä hypokretiini-1 ja rinnakkainen nimitys tälle hypothalamuksen neuroneiden tuottamalle peptidille on

oreksiini. Diagnostiikassa hypokretiinipitoisuuden mittauksen merkitys on lisääntynyt ja sitä pidetään vaihtoehtoisena MSLT-tutkimukselle. Pitoisuusmittaukset eivät kuitenkaan voi kokonaan korvata unitutkimuksia, sillä samanaikaisesti esiintyvien muiden unihäiriöiden diagnostiikassa niistä ei ole hyötyä. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella aikuisilla narkolepsia-katapleksian diagnostiikassa hypokretiiniin merkitys on selvä (Näytön aste A) (76). Narkolepsia-katapleksia-asteella on alhainen aivoselkäydinnesteen hypokretiini. Hypokretiinipitoisuuden sensitiivisyys on kuitenkin vain 60 % mutta spesifisyys 98 %. Matala pitoisuus (alle 110 pg/ml) on siten hyvin vahva viite narkolepsia-katapleksia-asteesta, mutta toisaalta normaali hypokretiini (yli 200pg/ml) ei poissulje täydellä varmuudella narkolepsia-katapleksiaa (alkava tauti). Hypokretiini on usein normaali narkolepsia-asteesta ilman katapleksiaa (Näytön aste A).

HLA-tyyppi. HLA tyyppitys oli mukana narkolepsian diagnostisissa kriteereissä vielä ICSD-1 mutta ei enää ICSD-2 luokituksessa. Narkolepsia-katapleksialla on vahva assosiaatio HLA DR15 (DR2) ja DQB1*0602 -tekijän kanssa (28,76). Valkoihoisista narkolepsia-katapleksia-potilaista yli 90% on HLA DQB1*0602 -positiivisia (28). Ongelmana on se, että HLA DQB1*0602 on väestössä yleinen, noin 26 %:lla on tämä pinta-antigeeni soluissaan. Narkolepsiaan assosioituvan HLA-tyypin määrittämisellä on nykytilanteessa lasten ja nuorten kohdalla kliinistä merkitystä silloin kun katapleksia-oire puuttuu, mutta muut kriteerit täyttyvät. Tuossa tilanteessa katsotaan HLA DQB1*0602 positiivisuuden lisäävän diagnoosin varmuutta ja toisaalta ennustavan katapleksian myöhempää puhkeamista (Näytön aste D). HLA DQB1*0602 alleelin määrittämisellä on selvä kliininen merkityksensä myös harkittaessa lannepistoa hypokretiinin määrittämiseksi. Mikäli potilas on HLA DQB1*0602 negatiivinen ei lannepistoa tarvitse välttämättä tehdä, koska liqvorin hypokretiini tulee olemaan erittäin todennäköisesti normaali (>200pg/ml).

MWT (*maintenance of wakefulness test*). Valveillapysymistestissä tutkittava yrittää pysyä puoli-istuvassa asennossa hereillä mahdollisimman pitkään hämärässä hiljaisessa huoneessa. Testiaika on enintään neljä kertaa 40 minuuttia, tutkimuskerrat ajoitetaan 2 tunnin välein toisistaan. Kyse on MSLT:n muunnelmasta ja rekisteröitävät parametrit ovat samoja. MWT:n merkitys aikuisten narkolepsiaa sairastavien toimintakykyä arvioitaessa on suuntaa antava (4) (Näytön aste A). MWT:n käyttö lapsilla ja nuorilla on ollut hyvin vähäistä eikä julkaistua tietoa ole saatavilla. Nuorten kohdalla käytännön työssä MWT tulee eteen ajoterveyttä arvioitaessa. Mopokortin kuten myöhemmin auton ajokortinkin saamisen edellytyksenä voidaan pitää riittävää kykyä säilyttää vireystila ajo-olosuhteissa. Apuna voidaan käyttää MWT testiä, jolla voidaan osoittaa, ettei nukahtaminen ainakaan tapahdu hallitsemattomasti heti testin alussa (<5min). Todellinen ajotilanne mopolla ja erityisesti moottoripyörällä on selvästi vireyttä stimuloivampaa kuin autolla ajo, jota MWT testitilanne paremmin simuloi. Toinen kriteeri on ajotestin normaali läpäiseminen, jonka kohdalla on huomioitava, että testisuoritus kuten myös arjessa ajaminen tehdään säännöllisen lääkityksen aikana. Näytön aste MWT:n käytölle on nuorten osalta kuitenkin astetta D.

Erotusdiagnostiikka. Aranin ym (3) seurantatutkimuksessa oli mukana 41 51:stä diagnosoidusta narkolepsiaa sairastavasta lapsesta. Lasten ikä ei vaikuttanut oikeaan diagnoosiin pääsemisen nopeuteen eikä tarvittavien lääkarissään käyntien määrään, joka oli keskimäärin 4. Ennen puberteettia sairastuneet lapset saivat ennen narko-

lepsiadiagnoosia yhteensä 33 väärää diagnoosia, puberteetissa tai sen jälkeen sairastuneet 32. Yhteenlaskettuna 65 virheellisestä diagnoosista: 18 lapsen kohdalla sairautta oli pidetty tunne-elämän häiriönä, 17 kertaa oli arvioitu oireilun olevan tavalliseen kehitykseen liittyvää käyttäytymistä, 8 kertaa oli oireita pidetty infektiosta johtuvina, 6 kertaa diagnosoitiin epilepsia, 5 kertaa jokin muu unihäiriö kuin narkolepsia ja jokin muu (julkaisussa mainitsematon) sairaus 11 kertaa.

MacLeod ym. (87) raportoi viisi potilasta, jotka lähetettiin epilepsiaepäilynä jatkotutkimuksiin, mutta joilla diagnosoitiin narkolepsia. Lasten oireiden syynä pidettiin diagnoosipolun aikana useita eri epilepsiatyyppejä. Neljällä epäiltiin lasten poissaoloepilepsiaa, kahdella yleistynyttä epilepsiaa (astaattinen) ja kahden lapsen epilepsiaa pidettiin paikallisalkuisena. Väsymys ja uneliaisuuskohtaukset tulkittiin poissaoloaikoiksi ja katapleksia tulkittiin erilaisiksi kohtaustyypeiksi.

Kryger ym. (80) tutkivat 77 narkolepsiaa sairastavan aikuisen saamia diagnooseja ennen narkolepsia-diagnoosia. Väestöpohjaisesta rekisteristä valittiin kullekin tapaukselle 15 kontrollia, jotka kaltaistettiin syntymävuoden, sukupuolen ja posti-osoitteen (sosioekonominen kaltaistaminen) suhteen. Narkolepsiapotilaat saivat näin kaltaistettuja verrokkeja herkemmin psykiatrisen häiriön diagnoosin (OR = 4.0645; 95% luottamusväli (CI= 2.5-6.7; $p < 0.0001$) ja keskushermostohäiriödiagnoosin (OR= 5.0; CI = 3.1 –8.3; $p < 0.0001$). Psykiatrisista diagnooseista yleisimpiä olivat neuroosi (17 %), masennus (16 %), persoonallisuushäiriö (3 %) ja sopeutumishäiriö (4 %). Tapauksilla oli kaksi kertaa enemmän lääkärissä käyntejä kontroleihin verrattuna, silti vain 38 % oli saanut narkolepsia-diagnoosin ennen erikoislääkärin arviota. Kliinisenä yksityiskohtana voi mainita, että katapleksian aikana jännevenytysheijasteet väliaikaisesti häviävät, minkä oikeinajoitetulla ja onnekaalla testaamisella voi saada todennettua.

5 NARKOLEPSIAN HOITO

5.1 TAUTIPROSESSIIN VAIKUTTAVAT HOIDOT

Narkolepsian immunologinen hoito. Narkolepsian oireet johtuvat hermosoluvauriosta hypotalamuksessa ja vaurioituneiden hermosolujen erittämän hypokretiinivälittäjäaineen puutteesta. Taudin syynä pidetään autoimmuuniprosessia. Tätä on yritetty hoitaa immunoterapialla ja lähinnä laskimoon annettavilla immunoglobuliineilla (IVIg). Tulokset ovat kuitenkin olleet vaatimattomia. Vuodesta 2003 on julkaistu muutamia tuloksia yksittäisistä potilaista tai pienistä sarjoista, joissa yhteensä on ollut noin kymmenen potilasta (27, 29, 38, 77, 83, 116, 137). Vain osalla on ollut vastetta. Hoito on vielä kokeellista ja jatkossa tarvitaan tasokkaita tutkimuksia (Näytön aste D). Myös steroideista (21,56) tai plasmafereesista (20) on niukasti julkaisuja, eikä niiden hyödyistä ole näyttöä (7, 28,92) (Näytön aste D).

5.2 NARKOLEPSIAN VÄSYMYKSEN HOITO

Modafiniili, D-amfetamiini ja metyylifenidaatti. Näistä lääkkeistä ei yhdestäkään ole lasten ja nuorten ikäryhmässä julkaistua tietoa RCT-tasoisissa tai avoimissa tutkimuksissa. Siten kaikki lääkityssuosituksot narkolepsian osalta tässä ikäryhmässä perustuvat kliiniseen kokemukseen potilassarjoissa, joissa lääkitys on noudatellut aikuisten lääkityksen periaatteita. Kaikista näistä lääkkeistä on sen sijaan hyvätasoisia tutkimuksia lapsilla ja nuorilla ADHD-indikaatiolla, joten sitä kautta saatua tutkimustietoa sivuvaikutuksista voitaneen soveltaa myös narkolepsiapotilaisiin (95).

Modafiniili. Modafiniili on tullut narkolepsian hoitoon 1990-luvulla. Se ei ole kemiallisesti sukua amfetamiinille, mutta vapauttaa samalla tavalla monoamiineja ja sen lisäksi nostaa myös hypotalamuksen histamiinitasoja. Retrospektiivisesti sairaskertomustietojen pohjalta tehtyjä hoitokuvauksia, joissa modafiniiliä on arvioitu lapsilla, löytyy kaksi (3,69). Molemmat aineistot ovat yhdysvaltalaisia. Ivanenkon ja kumppaneiden työssä (69) kuvataan 13 lasta (11.0 ± 5.3 v, 6 poikaa, 10 narkoleptikkoa), joiden päiväväsymyksen hoidossa oli käytetty modafiniilia 200–600 mg. Tuloksissa narkolepsiaa sairastavia ei eritelty muista potilaista. Päätemuuttujina olivat vanhempien subjektiivinen arvio paranemisesta ja unenseurantalomakkeella osoitettu nukahtamiskohtausten, päiväunien ja katapleksian väheneminen. Lisäksi 7 lapsella oli tehty PSG + MSLT. Teho subjektiivisista mittauksista ilmaistiin ainoastaan kuvailevasti. MSLT:ssä oli merkitsevä nukahtamisviiveen pidentymä ($6.6 \pm 3.7 \rightarrow 10.2 \pm 4.8$ min, $p=0.02$). Seuranta-aika oli 15.6 ± 7.8 kk. Sivuvaikutuksiksi tulkittiin yhden lapsen uudelleen puhjennut epilepsia ja toisen lapsen psykoottiset oireet. Kummallakin lapsella kuitenkin lääkettä jatkettiin, kun oireet oli saatu kuriin. Jäi siis epäselväksi, oliko syy-seuraussuhde todellinen. Aranin ja kumppaneiden (3) 51 lapsipotilaan sarjassa potilaita oli seurattu keskimäärin 4,6 vuotta. Potilaista 93 % sai alun perin modafiniililääkityksen ja 78% jatkoi sitä edelleen analyysihetkellä. Tehoa eri narkolepsian oireisiin arvioitiin skaalalla -3 – +3, jolla väsymyksen vähentäjänä modafiniili sai arvon 1.9. Sivuvaikutuksia kuvattiin olleen 39%:lla hoidetuista, yleisimpänä päänsärky, mutta keskeytysprosentti oli pieni. Keskimääräinen modafiniini-

liannos oli 300–400mg. Näiden kahden tutkimuksen perusteella voitaneen modafiniilia pitää tehokkaana lasten narkolepsian väsymyksen hoidossa näytön asteella D.

Modafiniilin käytöstä aikuisten narkolepsian hoitoon on tuore systemaattinen katsaus ja meta-analyysi (42). Tähän katsaukseen on hyväksytty mukaan 9 RCT-tasoisista tutkimusta (modafiniili vs lumelääke, yhdessä myös mukana nako-sibaatti+modafiniili -ryhmä), joissa on yhteensä 1054 potilasta. Modafiniili osoit-tautui tehokkaaksi päiväväsyyksen hoidossa seuraavilla mittareilla: ESS, MSLT, MWT, uneliaisuuden kesto, päivänukahduksien ja päiväunien määrä. Katapleksiaan ei tehoa ollut. Elämänlaatu oli merkitsevästi parantunut. Sivuvaikutuksista merkitsevä oli ainoastaan pahoinvointi. Kritiikkiä meta-analyysiin otetut tutkimukset saivat lyhyestä seuranta-ajasta (6–9 vk). Maksimiannokset olivat olleet 600mg/vrk, vaikka suositus onkin 400 mg. Annos voidaan pahoinvoinnin pienentämiseksi jakaa siten, että aamulla annetaan suurempi annos ja päivällä pienempi (esim. 300mg + 100 mg). Katsauksen pohjalta voidaan asettaa modafiniilin teho aikuisten narkolepsiassa päiväväsyyksen hoidossa näytönasteluokkaan A lyhytaikaisessa käytössä.

Vakavina sivuvaikutuksina on kliinisessä käytössä ilmoitettu FDA:n (34) ja EMEA:n (33) raporteissa havaintoja ihosivuvaikutuksista, jotka näyttäsivät painottuvan erityisesti lapsipotilaisiin. FDA:n raportissa on kuvattu 17, 15 ja 7-vuo-tiaat potilaat, joista kahdella oli Stevens-Johnson -tyyppinen reaktio ja yhdellä DRESS-reaktio (eosinofiilinen ihoreaktio ja monielinvaurio). FDA:n raportissa ei ollut fataalisti päättyneitä tapauksia. Sen sijaan EMEA raportoi 16 vastaavanlaista ihoreaktiota, joista kolme oli päättynyt fataalisti. Nämä tapaukset olivat nimenomaan painottuneet lapsipotilaisiin, minkä vuoksi EMEA on päättynyt suosittelemaan lääkkeen käytön välttämistä lasten ikäryhmässä. Myös vakavia psyykkisiä sivuvaikutuksia on havaittu modafiniililla kohtuullisen paljon. Äskettäin ovat kuitenkin euroop-palaiset, lasten narkolepsiaa hoitavat kliinikot ilmaisseet huolensa EMEA:n suositus-ten johdosta. Heillä on yhteensä 205 lapsipotilasta (82), jotka saavat modafiniilia 50-600mg/vrk. Yhtään vakavaa sivuvaikutusta ei tässä joukossa ole tullut esiin.

Yhteenvedona modafiniilista lasten ja nuorten narkolepsian hoidossa voitaneen sanoa, että vaikka lasten kohdalla näyttö tehosta on puutteellista, on lääkeaine osoitettu tehokkaaksi narkolepsian hoidossa aikuisilla. Annossuosituksena voitaneen modafiniilista todeta, että nuorten kohdalla noudatetaan aikuisten annostusta ja nuoremmilla lapsilla soveltuvat annokset ovat puolet tästä (50 mg–200 mg). Lasten ja nuorten kohdalla erityisen huolellinen kliininen seuranta lääkityksen aloitusvaiheessa on tarpeen harvinaisten ihoreaktioiden mahdollisuuden vuoksi.

Metyylifenidaatti ja D-amfetamiini. Amfetamiini ja sen johdannaiset ovat olleet narkolepsian hoidossa käytössä jo 1950-luvulta. Niiden pääasiallinen vaikutus-mekanismi on dopamiinin takaisinoton esto, mutta amfetamiini vapauttaa myös noradrenaliinia ja serotoniinia.

Metyylifenidaatin käytöstä lasten ja nuorten narkolepsian hoidossa ei ole yhtään kliinistä tutkimusta. Ainoa tehoa kuvaava potilassarjakuvaus on jo edellä mainittu Aranin ja kumppaneiden retropsektiivinen tutkimus (3). Näillä Stanfordin potilailla oli käytetty sekä lyhyt- että pitkävaikutteista metyyllifenidaattia 63 % / 25 %, mutta lyhytvaikutteista ei jatkettu yhdelläkään potilaalla ja pitkävaikutteistakin vain 20 %:lla. Edellä kuvatulla tehoskaalalla vastaavat vaikutusluvut olivat 1.5 ja 1.9. Sivuvaikutuksia oli 81 %:lla lyhytvaikutteisen ja 50 %:lla pitkävaikutteisen valmis-teen käyttäjistä.

Aikuisilla tehtyjä tutkimuksia on myös vähän. Tällaisia löytyy kolme vuosilta 1959, 1979 ja 1986. Näistäkään mikään ei ole RCT-tasoinen tutkimus. Paras on

Mitlerin ja kumppaneiden (93) työ USA:sta 1986, missä kuusi narkoleptikkaa sai metyyliifenidaattia kolmea eri suuruista annosta sokkoutetussa järjestyksessä ja heidät testattiin jokaisella annoksella (MWT, kliininen kyselylomake, kaksi psykologista testiä). Tutkimuksessa oli myös terveet verrokkit, jotka saivat lumelääkettä. Kaikissa testeissä saavutettiin perustilanteeseen nähden tilastollisesti merkittävää paranemista suurimmalla lääkannoksella. Lisäksi subjektiivisessa arviossa ja toisessa psykologisessa testissä nähtiin merkittävä paraneminen kaikilla annoksilla, mutta parhaimmillaankaan ei lääkityksellä ylletty terveiden suoritukseen. Kaksi muuta tutkimusta on potilassarjojen kuvauksia, joissa kuvataan metyyliifenidaatin tehoa 106 (60) ja 60 (146) potilaan joukossa. Kummassakin tehon todetaan olevan erinomainen: Yossin ja Dalyn tutkimuksessa hyvä tai erinomainen väsymykseen yli 80 %:lla ja katapleksiaan yli 50 %:lla (146) ja Hondan ja kumppaneiden tutkimuksessa väsymykseen yli 90 % ja katapleksiaankin yli 80 % (60). Näytönaste metyyliifenidaatin osalta on näiden töiden pohjalta aikuisilla astetta C. Tutkimusten puuttuessa lasten osalta ei voida määrittää näytön astetta.

Dekstro-amfetamiini näyttäisi myös muutaman aikuistyön pohjalta tehoavan narkolepsiapotilaan väsymykseen. Tutkimusten kesto on ollut kuitenkin melko lyhyt, vain neljä viikkoa. Näyttöä on myös toleranssin kehittymisestä, eikä dekstro-amfetamiini katukauppariskin vuoksi ole kovin helppo lääke käyttää.

Stimulanttien tavallisimmat sivuvaikutukset ovat ruokahaluttomuus, univaikeudet, päänsärky ja vatsakivut. Vaikutuksia on todettu myös pituuskasvuun siten, että pientä kasvun hidastumaa on havaittu, joskin ryhmätasolla odotuspituudessa ei ole todettu poikkeamaa. Paino pyrkii yleensä ruokahaluttomuuden vuoksi hoidon alussa laskemaan, mutta tasoittuu ajan myötä. Psykyen sivuvaikutuksia on todettu ja potilailla, joilla on psykoosin tai manian oireita, ei stimulantteja pidä käyttää. Kardiovaskulaarisia sivuvaikutuksia on pelätty. Lievä sykkeen ja verenpainetason nousu onkin tavallista, mutta käytännössä niitä on pidetty merkityksettöminä. Kuitenkin varovaisuutta on noudatettava riskipotilailla eikä stimulantteja pidä käyttää ilman kardiologin konsultaatiota lapsilla, joilla jokin sydämen sairaus tai verenpainetauti on todettu. Äskettäin on USA:ssa julkaistu kaksi retrospektiivista laajaa potilassarjaa sydänoireista ja äkkikuolemista stimulantteja käyttävillä ADHD-potilailla, toinen aikuisilla ja toinen lapsilla. Kummassakaan ei voitu osoittaa stimulantteja käyttävillä enempää sydäninfarkteja, sydänperäisiä äkkikuolemia (96) tai aivoinfarkteja kuin stimulantteja käyttämättömillä vertailupotilailla (23,51).

Muu lääkehoito: atomoksetiini, efedriini ja matsindoli. Atomoksetiini on ADHD:n hoitoon kehitetty sympatomimeetti joka on selektiivinen noradrenaliinin presynaptinen takaisinoton estäjä. Sitä on käytetty myös narkolepsian hoidossa niin aikuisilla kuin lapsilla, mutta systemaattisia tutkimuksia tällä indikaatiolla ei ole tehty missään ikäryhmässä. Lääkettä on käytetty väsymyksen hoidossa ja sillä on ehkä myös katapleksiaa hillitsevä vaikutus. Annossuositus on yli 70 kg painavilla 40 mg/vrk ensimmäisen hoitoviikon ajan ja sitten suositeltu ylläpitoannos on 80 mg/vrk (max 100 mg/vrk). Alle 70kg painavilla aloitusannos on 0,5 mg/kg/vrk, ja 10 päivän kuluttua annos voidaan nostaa tasolle 1,2mg/kg/vrk (max 1,8 mg/kg/vrk tai korkeintaan 100 mg/vrk). Atomoksetiinin tavallisimpia haittavaikutuksia ovat heikentynyt ruokahalu, ohimenevät ruoansulatuskanavan oireet ja ohimenevä väsymys. Vakavina haittavaikutuksina on kuvattu itsetuhoisuuden ja aggressiivisuuden lisääntymistä, maksatoksisuutta sekä pidentynyttä QT-aikaa ja sen myötä hengenvaarallisia rytmihäiriöitä tälle alttiilla henkilöllä. Myöskään atomoksetiinia ei suositella käytettäväksi ilman kardiologin konsultaatiota lapsilla, joilla jokin sydämen sairaus tai

verenpainetauti on todettu (95). Aranin ja kumppanien kuvaamassa potilasaineistossa oli atomoksetiinia käytetty 15 %:lle ja jatkettu 33 %:lla (3). Atomoksetiini metaboloituu CYP2D6:n kautta ja sitä on käytettävä varoen, jos käytetään samanaikaisesti CYP2D6 inhibiittoreita (esimerkiksi fluoksetiini, venlafaksiini, paroksetiini, risperidoni). Metyylifenidaatin ja atomoksetiinin samanaikainen käyttö voi nostaa verenpainetta ja lisätä kardiovaskulaarisia riskejä, mikä vuoksi rinnakkaista käyttöä lasten kohdalla pyritään välttämään.

Efedriiniä on käytetty jo 1930-luvulla narkolepsian hoitoon, mutta runsaiden haittavaikutusten ja parempien vaihtoehtojen takia sen käyttö nykyisin tulee vain harvoissa poikkeustapauksissa kyseeseen. Efedriini on epäsuora sympatomimeetti ja vapauttaa hermopäätteistä noradrenaliinia ja dopamiinia. Yhtään tutkimusta efedriinistä narkolepsian hoidossa ei ole julkaistu ja kokemukset käytöstä lapsilla lienevät olemattomia. Aikuisilla efedriiniä käytetään narkolepsian hoitoon annoksella 25–50 mg 1–3 kertaa vuorokaudessa.

Matsindoli on myös ei-stimulantteihin kuuluva piriste, jota on käytetty 1970- ja 1980-luvuilla aikuisten narkolepsian hoitoon. Tutkimukset eivät täytä RCT-kriteereitä, vaan ovat avoimia ja pienillä potilasjoukoilla tehtyjä tutkimuksia, joissa lääkkeen tehoa on verrattu tuon ajan ensisijaiseen lääkkeeseen amfetamiiniin (124). Näissä tutkimuksissa matsindoli on ollut teholtaan amfetamiiniin verrattavissa. Lääkkeen käytöstä on myös äskettäin julkaistu ranskalainen retrospektiivinen katsaus lääkeresistentin narkolepsian ja idiopaattisen hypersomnian väsymyksen hoidossa niin aikuisia kuin lapsiakin käsittävässä potilasjoukossa. Narkolepsiaa sairastavia lapsia oli 13. Mitään vakavia sivuvaikutuksia ei tässä joukossa esiintynyt ja teho arvioitiin tässäkin tutkimuksessa vähintään muiden piristeiden veroiseksi (104). Tällä hetkellä matsindoli on saatavissa Suomessa erityisluvalla aikuisten narkolepsian hoitoon. Käytetty hoitoannos oli mainitussa ranskalaistutkimuksessa 1–6 mg, mutta kirjoittajat eivät antaneet annostusta erikseen lapsipotilaille.

Kokeiluasteella olevia lääkkeitä: pitolisantti ja oreksiini. Tutkimustyön kohteena ovat oreksiinin (hypokretiini) ohella myös histamiiniantagonisti pitolisantti (aikaisempi nimi tiprolisantti). Pitolisanttia on lupaavin tuloksin tutkittu jo ihmisilläkin (84,127). Parhailtaan lääkkeestä on käynnissä faasin III tutkimuksia. Alustavien tietojen mukaan pitolisantti vaikuttaisi tehoavan väsymyksen lisäksi myös jossain määrin katapleksiaan. Itse oreksiinin saaminen lääkemuotoon joka ylittäisi veriaivoesteen, on ollut vaikeaa. Tuoreessa tutkimuksessa, jossa oreksiinia on annettu nenän kautta suihkeena, sen on todettu vähentävän REM-unta mutta päiväaikaisista vaikutuksista ei vielä ole raportoituja tuloksia (6).

5.3 KATAPLEKSIAN HOITO

Katapleksian hoito. Katapleksian hoidossa on perinteisesti käytetty antidepressantteja, joita ovat trisykliset antidepressantit (klomipramiini, protriptyliini), serotoniinin takaisinoton estäjät (fluoksetiini, fluvoksamiini, sitalopraami), noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjät (venlafaksiini) ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (reboksetiini, atomoksetiini) (28). Kirjallisuudessa on kuitenkin vähän tutkimukseen perustuvaa näyttöä näiden lääkkeiden hyödystä tällä indikaatiolla. Vignatelli ym. (142) julkaisivat vuonna 2008 ja päivitettyinä 2010 Cochrane analyysin antidep-

ressanttien käytöstä narkolepsiassa. He löysivät viisi osittain RCT-kriteerit täyttävää tutkimusta, missä oli yhteensä 246 yli 18-vuotiasta osallistujaa (49, 81, 88,123,125). Kirjoittajien johtopäätös oli, että kirjallisuudessa näyttö on puutteellinen antidepressanttien hyödystä katapleksian hoidossa. Kuitenkin American Academy of Sleep Medicine omassa suosituksessaan ottaa kannan, että trisykliset antidepressantit (TCA), serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), venlafaksiini ja reboksetiini voivat olla tehokkaita katapleksian hoidossa (Näytön aste D) (97). Trisykliset antidepressantit, serotoniinin takaisinoton estäjät ja venlafaksiini voivat auttaa myös hypnagogisissa hallusinaatioissa ja unihalvauksissa (Näytön aste D) (8, 97).

Lapsista julkaistu aineisto on hyvin vähäinen. Edellä mainitussa Aran ym. julkaisussa yleisimmin käytetyt lääkkeet olivat modafiniili, natriumoksibaatti ja venlafaksiini yhdessä tai erikseen. Venlafaksiinin ohella oli kokeiltu muita antidepressanteja kuten trisykliset, fluoksetiini ja atomoksetiini, mutta niistä yleensä luovuttiin sivuvaikutusten vuoksi (3). Moller julkaisi 2009 aineiston, missä kuudella lapsella venlafaksiinilla oli hyvä vaste katapleksiaan ja hypnagogisiin hallusinaatioihin. Lasten ikä vaihteli 7–12 vuoden välillä ja venlafaksiinin annos oli 37,5–112,5mg/vrk, 1–2 annokseen jaettuna (96). Antidepressanttien annokset lapsilla katapleksian ja hallusinaatioiden hoidossa ovat vain viitteellisiä, klomipramiinia on käytetty annoksilla 10–25mg ja tarvittaessa 75 mg/vrk:sta puolet eli 37,5 mg/vrk yhtenä annoksena illalla, fluoksetiinia 10–20 mg/vrk yhtenä annoksena aamulla ja venlafaksiinia 37,5-112,5 mg/vrk 1–2 annoksena. Yksilöllisesti harkiten eri antidepressanteja voidaan käyttää lapsilla hankalaan katapleksiaan, hallusinaatioihin ja unihalvauksiin (Näytön aste D). Ehkä eniten käytetty antidepressantti lasten katapleksian hoidossa Euroopassa ja myös USA:ssa on tällä hetkellä venlafaksiini.

Sivuvaikutukset antidepressanteilla ovat tavallisia ja myös syy lääkityksen lopettamiseen. Schachterin aineistossa aikuisilla esiintyi huonoa oloa, painon nousua, päänsärkyä, suun kuivumista ja libidon heikkenemistä. Aranin aineistossa lapsilla noin puolella oli sivuvaikutuksia kuten ärtyisyyttä, huonoa oloa, päänsärkyä, ummetusta, suun kuivumista ja painon nousua. Lapset voivat saada myös psyykkisiä haittavaikutuksia serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI). Oireina esiintyy levottomuutta 32–46 %:lla, unettomuutta (21 %) sekä ärtyneisyyttä ja sosiaalista disinhibiitiota (25 %). Myös venlafaksiini (SNRI) voi aiheuttaa samanlaisia haittoja. Klomipramiinia on pidetty tehokkainpana katapleksian vähentävänä antidepressanttina, mutta sillä on keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten lisäksi myös runsaasti antikolinergisiä sivuvaikutuksia.

Natriumoksibaatti. Natriumoksibaatti on tunnetuista lääkkeistä ainoa, joka saattaa vaikuttaa useimpiin narkolepsian ja katapleksian oireisiin. Se helpottaa päiväväsymystä, vähentää katapleksiaa ja parantaa yönen laatua. Natriumoksibaatti on gamma-hydroksibutyraatin (GHB) natriumsuola ja vaikuttaa GABA-reseptorin kautta, mutta sen tarkka vaikutusmekanismi on epäselvä. Natriumoksibaatti helpottaa päiväväsymystä ja vähentää katapleksia-kohtauksia aikuisilla (Näytön aste A). US Xyrem Multicenter Study Group (43) julkaisi aineistonsa 2002. Siinä 136 narkolepsiapotilasta sai natriumoksibaattia 3, 6 tai 9 grammaa tai lumelääkettä 4 viikon ajan. Katapleksian määrä viikossa ja päiväaikainen väsymys arvioituna Epworth Sleepiness Scale (ESS)-mittarilla vähentyivät kaikilla annoksilla ja merkittävästi annoksella 9 grammaa. Natriumoksibaatti oli yleensä hyvin siedetty, tavallisimmat sivuvaikutukset olivat pahoinvointi, päänsärky, huimaus ja yökastelu. Xyrem International Study Group julkaisi aineistonsa 2005 (47,48). Siinä 228 narkolepsiapotilasta sai muun katapleksialääkityksen purun jälkeen natriumoksibaattia 4,5, 6 tai 9 grammaa tai

lumelääkettä 8 viikon ajan. Natriumoksibaatin annosta nostettiin 1,5 grammaa viikon välein. Päiväaikainen väsymys helpottui merkittävästi ESS:llä arvioituna annoksilla 6 ja 9 grammaa. Katapleksian määrä viikossa vähentyi merkittävästi kaikilla annoksilla ja 57–65–85 % annoksesta riippuen. Sekä modafiniili että natriumoksibaatti helpottavat päiväväsymystä ja niitä voidaan myös käyttää yhtä aikaa, jolloin niillä on additiivinen vaikutus (Näytön aste B) (10).

Natriumoksibaatin hyöty näyttää pysyvältä (Näytön aste B). US Xyrem Multi-center Study Group:n tutkimuksessa natriumoksibaatin merkittävä hyöty jatkui 12 kk:n seurannan aikana (44). Samassa tutkimuksessa 55 potilasta saatuaan natriumoksibaattia 3–9 grammaa keskimäärin 21 kk:n ajan joko jatkoivat natriumoksibaattilla tai se korvattiin lumelääkityksellä 2 viikon ajan. Lumelääkeryhmässä natriumoksibaatin äkillinen lopetus aiheutti katapleksian lisääntymistä, ahdistusoireilua, unettomuutta ja lisääntyvää päiväväsymystä. Tutkimuksessa katsottiin, että natriumoksibaatin hyöty on pysyvä, mutta toisin kuin antidepressanttien kohdalla varsinaista rebound -ilmiötä lopettamisen yhteydessä ei ilmaantunut (44,45,46). Xyrem International Study Group:n tutkimuksessa natriumoksibaatti on todettu parantavan elämäntilaa ja toiminnan ohjausta käyttäen the Functional Outcome of Sleep Questionnaire-mittaria (140) (Näytön aste B). Natriumoksibaatti parantaa yöunen laatua, lisää N3-unen määrää ja vähentää yöllisiä heräämisiä (11) (Näytön aste B). Narkolepsiassa painon nousu on yleistä ja natriumoksibaatti näyttää pitkäaikaiskäytössä pudottavan painoa (67) (Näytön aste D).

Gamma-hydroksibutyraattia on käytetty ja käytetään edelleen laittomasti huumausaineissa tarkoituksessa. Kuitenkin oireisilla narkolepsiapotilailla sen natriumsuolan (Xyrem) väärinkäyttö valvotuissa olosuhteissa on ollut harvinaista eikä toleranssia ole todettu. Natriumoksibaatti saattaa lamata unenaikaista hengitystä, eikä sitä saa käyttää yhdessä muitten väsyttävien lääkkeiden tai alkoholin kanssa. Jos PSG:ssa todetaan unen aikainen hypoventilaatio, natriumoksibaattia on syytä välttää. Obstruktiivisesta uniapneasta kärsivillä aikuisilla natriumoksibaatti ei lisännyt obstruktiivisten apneoiden hypopneoiden määrää, mutta joillekin potilaille ilmaantui sentraalisia apneoita ja lyhytkestoisia hapenpuutejaksoja (40) (Näytön aste D). Toisaalta obstruktiivisesta uniapneasta kärsivillä potilailla natriumoksibaatin ei ole osoitettu vaikeuttavan apneatautia (41). Aikuisilla natriumoksibaatin psyykkiset sivuvaikutukset ovat kokemuksellisesti arvioiden syynä lääkityksen lopettamiseen kohtuullisen usein.

FDA suosittelee natriumoksibaattia vain yli 16 vuotiaille ja Suomessa virallinen indikaatio on vain katapleksioiden hoitoon ja yli 18 vuotiaille aikuisille. Kuitenkin on yksittäisiä julkaisuja pienistä sarjoista, joissa natriumoksibaattia on käytetty lapsilla ja nuorilla ilman merkittäviä sivuvaikutuksia. Murali ym. julkaisi 2006 kahdeksan 9–16 vuotiaan lapsen aineiston, jotka olivat saaneet natriumoksibaattia päiväväsymykseen ja katapleksiaan ja joilla vaste muuhun lääkitykseen oli ollut epätydyttävä. Natriumoksibaatti helpotti myös lapsilla päiväväsymystä ja katapleksiaa. Kaksi potilasta lopetti lääkityksen sivuvaikutuksien vuoksi (102). Aran ym. (3) julkaisussa 51 lapsesta ja nuoresta noin 80 % hoidettiin natriumoksibaatilla. Kuitenkin varsinkin vanhemmat lapset tarvitsivat usein vähintään kahta lääkettä, joista natriumoksibaatin ohella tavallisimmat olivat modafiniili ja venlafaksiini. Vastetta ja sivuvaikutuksia tarkasti seuraten natriumoksibaattia voidaan harkita lapsilla ja nuorilla, joilla on voimakkaita ja haittaavia oireita ja vaste muulle lääkitykselle on ollut epätydyttävä (Näytön aste D).

Natriumoksibaatti on suolaiselta maistuva liuos, jota otetaan kahtena annoksena juuri ennen nukkumaanmenoa ja 2,5–4 tuntia nukahtamisesta. Aloitusannos aikuisilla on 4,5 grammaa kahtena annoksena, annosta voidaan nostaa 1,5 grammaa 2 viikon

välein ja suurin sallittu annos on 9 grammaa. Vaste usein tulee jo muutamassa päivässä ja on selvästi nähtävissä 4–8 viikon sisällä. Lapsilla ei ole virallisia annossuosituksia, mutta aloitusannos voi olla 60 mg/kg/vrk ja annosta voidaan nostaa 30 mg/kg kahden viikon välein ja suurin annos on 180 mg/kg/vrk kuitenkin ylittämättä aikuisten annoksia (3).

5.4 YHTEENVETO LASTEN NARKOLEPSIAN LÄÄKEHOIDOSTA

Vaikka näyttöön perustuva tutkimustieto lasten ja nuorten narkolepsian hoidosta paljolti puuttuukin, voidaan todeta, että narkolepsian hoidon asiantuntijoiden mielipide hoitokokemusten pohjalta suosittaa ensisijaisina lääkkeinä modafiniilia, venlafaksiinia ja natriumoksibaattia.

5.5 PSYKIATRINEN HOITO

Psykiatrinen hoito kattaa lasten narkolepsian kohdalla kaikki ikäryhmät (lasten-, nuoris- ja aikuispsykiatria) ja vaikeusasteet (avo- ja sairaalahoito). Työryhmä ei ole käynyt läpi yleistä psykiatriasta kirjallisuutta, joka olisi sovellettavissa narkolepsiaa sairastaviin lapsiin ja nuoriin. Perheiden ja lasten psyykinen pahoinvointi on kuitenkin ollut suuri ongelma käytännön työssä. Perheet tarvitsevat tukea kyetäkseen jatkamaan usein raskastakin arkea pitkäaikaisesti sairaan lapsen kanssa. Perheenjäsenten tuki tulisi järjestää paikallisten käytäntöjen mukaisesti. Nuorelle itselleen keskeisiä tukimuotoja ovat käyttäytymisterapia, joka voi parhaimmillaan opettaa nuorelle sopeutumiskeinoja ongelmatilanteiden varalle. Aran ym. kuvaa tutkimuksessaan (3), että masennusoireista ja ahdistuksesta kärsii 20 %, sekä sosiaalisista vaikeuksista 66 %. Oman tilan ymmärtämisen kannalta yksilöllinen psykoterapia voi olla hyödyllinen terapiamuoto. Muodollinen psykoterapia edellyttää kuitenkin pitkää työskentelysuhdetta ja sitoutumista eikä sovellu kaikille hoitomuodoksi varsinkaan sairauden alkuvaiheessa. Monet sairastuneet nuoret hyötynevät psykiatrisesta tuesta ja sen tarjoamasta mahdollisuudesta itsereflektioon. Erotusdiagnostisten ongelmien sekä mahdollisten reaktiivisten psykiatristen liitännäissairauksien mahdollisuuden vuoksi oikein ajoitettu psykiatrinen arvio on osa hyvää hoitoa. Yksittäisistä terapiamuodoista hypnoterapian vaikutuksista on julkaistu tapauselostus, jossa vaikutus oli positiivinen (138), mutta tämän perusteella tästäkään hoitomuodosta ei voida antaa yleis-päteviä suosituksia.

5.6 KUNTOUTUS JA ITSEHOITO

Narkolepsian hyvä hoito sisältää yksilöllisesti suunnitellun kuntoutuksen. Lasten kuntoutuksella tarkoitetaan niitä toimenpiteitä ja järjestelyitä jotka parhaiten tukevat pitkäaikaissairaana tai vammaisen lapsen kehitystä. Narkolepsian hyvän hoidon kannalta olisi keskeistä löytää kullekin lapselle tai nuorelle sopivat kuntoutuksen muodot. Kuntoutukseen päteeekin sama mikä lääkityksen suunnitteluun: yksilöllinen räätä-

löinti. Tutkimustieto kuntoutuksen vaikuttavuudesta lasten osalta kuitenkin puuttuu eikä itsehoidonkaan osalta tutkimusnäyttöä ole kertynyt. Aikuisten narkolepsian kansainvälisissä hoitosuosituksissa annetaan vain vähän kuntoutukseen ja itsehoitoon liittyviä linjauksia. Tämä katsaus onkin siten kokemuspohjainen asiantuntijanäkemyks, eikä voi toimia kuntoutuksen tahi itsehoidon hoitosuosituksena.

Kuntoutuksen käytännön toteuttamiseksi on hyvä laatia yksi kattava kuntoutussuunnitelma, johon on koottuna kaikki käytössä olevat tukimuodot, kuntoutukset, terapiat sekä itsehoidon muodot. Kuntoutuksen kustannuksista vastaa pääsääntöisesti perusterveydenhuolto tai Kela, mutta korvauksia on Pandemrixin vuoksi sairastuneilla maksettu myös vakuutusvahinkopoolin kautta. Olemme käyttäneet sanaa itsehoito kuvaamaan niitä keinoja ja toimia, joita kukin sairastunut itse voi kokeilla ja käyttää tilannetta helpottamaan. Itsehoidolle synonyyminä voidaan tässä käyttää myös sanaa omahoito. Kuntoutuksen ja itsehoidon muotoja on koottu taulukkoon 8 ja sosiaaliturvaan liittyviä seikkoja taulukkoon 9.

Kuntoutusohjaus. Kuntoutusohjauksella on paljon konkreettista tarjottavaa narkolepsiaperheille. Sopeutumisvalmennuskurssit (SoVa) tarjoavat vertaistukea ja tietoa sairaudesta. Tätä työtä toki tekevät myös potilasjärjestöt ja muut kolmannen sektorin toimijat, mutta on tärkeää, että yhteiskunta osallistuu narkolepsiaperheiden tukeen mahdollistamalla KeLan kustantamat SoVa-kurssit. Toinen kuntoutusohjauksen työmuoto on neuropsykiatrinen valmennus ja ohjaus (coaching), mutta näitä ohjauspalveluita on toistaiseksi rajoitetusti saatavilla. Kaikkien perheiden tilanne ei ole helppo, sillä sairastuneiden nuorten haastava käyttäytyminen, joskus aggressiivinenkin, voi edellyttää vanhemmilta voimakasta rajoittamista. Tässä kuntoutusohjaus voi tarjota käytännön keinoja ja toimintaohjeita. Lisätukea arjen vaikeuksiin voi tuoda jalkautuva perhetyö, jolla tarkoitetaan sitä, että ammattihenkilöstö käy sovitusti tapaamassa perhettä heidän kotonaan ja omalla ammattitaidollaan neuvoo ja ohjaa käytännön ongelmissa madaltaen samalla kynnystä varsinaisiin vastaanotokäynteihin tarpeen niin vaatiessa. Paikkakuntakohtaisia eroja on paljon ja kuntoutusohjaajien sijasta edellä kuvattuja työmuotoja työssään käyttävät myös sosiaaliohjaajat. Muiden neurologisten sairausryhmien kohdalla käytännön työstä saadun kokemuksen pohjalta voidaan päätellä, että myös lasten narkolepsian hyvään hoitoon nämä keinot kannattaa sisällyttää.

Koulu ja ammatinvalinta. Koulujärjestelyt ovat tärkeitä, sillä noin puolet narkolepsiaan sairastuneista nuorista kärsii kouluvaikeuksista. Aran ym. kuvaavat työssään (3), että sairastumisen jälkeen 72 % pärjää kouluarvosanoin mitaten aikaisempaa huonommin (decreased academic performance). Onnistuneen lääkitysvaiheen jälkeen 46 % kouluarvosanat palasivat entiselle tasolle. Keskeistä on huomata, että kouluvaikeudet eivät ole sama asia kuin oppimisvaikeudet. Samassa tutkimuksessa havaittiin, että tarkkaavuuden ongelmia (ADD, attention deficit disorder) ja oppimisvaikeuksia (learning disabilities) oli ennen narkolepsian oireitten puhkeamista 12,5 % ja oireiden puhjettua 10 %, eli käytännössä yhtä paljon (3). Oppimista tukevia järjestelyitä voivat olla mahdollisuus päiväuniin koulupäivän aikana, pidennetty vastausaika, mahdollisuus täydentää vastauksia suullisesti, joustava kokeiden uusimismahdollisuus, mahdollisuus yksilölliseen opiskeluun ja tietokoneen käyttö käsin kirjoittamisen sijasta. Pedagogisen arvion pohjalta koulu voi valita nykyisen Perusopetuslain mukaan joko yleisen, tehostetun tai erityisen tuen muodot ilman terveydenhuollon konsultaatiotakin. Kokemuspohjaisesti vaikuttaa siltä, että kaikki narkolepsianuoret hyötyvät erityisestä tuesta. Avustajapalvelut ja

turvallisista koulumatkoista huolehtiminen kuuluvat myös hyvään hoitoon. Osa nuorista voi tarvita koulukyyditystä koko koulujän. Ammatinvalinnanohjaus tarvitsee pohjakseen psykologisen tutkimuksen, mahdollisuuksien mukaan neuropsykologin tekemänä.

Narkolepsian lääkkeetön hoito ja itsehoito: päiväunet ja säännölliset elämäntavat.

Päiväunet torjuvat päiväaikaista väsymystä, mutta ani harvoin ne riittävät ensisijaiseksi hoidoksi narkolepsiaan. Säännöllisiä päivänokosia suositellaan aikuisten hoito-suosituksissa (97). Narkolepsian lääkkeettömistä hoidoista ei ole tehty satunnaistettuja tutkimuksista lainkaan (7). Päiväunien vaikutuksesta on olemassa vain sokkoistamattomia kliinisiä tutkimuksia narkolepsiapotilailla. Aikuisilla narkolepsiapotilailla säännönmukaiset päiväunet voivat lisätä arjen toimintakykyä, mutta eivät yksinään riitä narkolepsian hoidoksi (85). Koeolosuhteissa reaktioaika lyhenee narkolepsiapotilailla päiväunien jälkeen verrattuna tilanteeseen jossa päiväunia ei sallita (101). Samaisessa kahdeksan potilaan koejärjestelyissä kuitenkin suoriutuminen kielellisissä tehtävissä heikkeni päiväunien jälkeen. Päiväunet ja säännöllinen uni-valverytmi hyödyttävät erityisesti silloin kun lääkewaste jää riittämättömäksi (120). Aikuisella säännöllinen nukkumaanmenoajaksi ja kahdet 15 minuutin nokoset vähentävät päiväaikaista sattumanvaraista nukahtelua ja uneliaisuutta paremmin kuin pelkkä lääkehoito piristeellä (97,120). Aikuispotilailla päiväunet todennäköisesti vähentävät sekä objektiivisesti mitattua että subjektiivisesti koettua väsymystä (näytön aste C). Lapsilla säännöllisten päiväunien tai päivänokosten vaikutusta ei ole tutkittu. Hoito-ohje säännöllisistä päiväunista lasten osalta perustuu kokemukseen ja anekdootteihin potilaskuvauksista (79). Anekdoottina kerrotaan yksittäisessä tapauselostuksessa aamuyöllä kiinnitettävän nikotiinilaastarin vähentävän aamutokkuraisuutta teini-ikäisellä (5). Aikuiset narkolepsiapotilaat hyötyvät säännöllisestä päivärhythmistä ja nukkumaanmenoajasta ja myös lyhyistä päivänokosista. Potilaille pitäisi järjestää mahdollisuuksien mukaan koulussa ja työpaikoilla tilaisuus pienille nokosille, varsinkin lounaan jälkeen jolloin vireystila on heikoimmillaan. Painohallinta ja säännöllinen päivittäinen liikunta lisää yleistä hyvinvointia ja arjen toimintakykyä.

Liikunta. Liikunnan vaikutuksesta narkolepsiapotilaiden hyvinvointiin ei ole tehty tutkimuksia. Koirakokeissa on osoitettu aivoselkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden nousevan liikunnallisen aktiviteetin ja valvomisen jälkeen. Arkikokemuksemme mukaan liikunta piristää ja poistaa väsymystä, mutta onko tällä hoidollista merkitystä potilastyössä? Terveillä teini-ikäisillä säännönmukaisen liikunnan harrastaminen vaikuttaa myönteisesti univalverytmiin (36) ja helpottaa myös painonhallintaa. Lapsia ja nuoria voitaneen ohjata liikunnallisten harrastusten pariin, vaikka tiukkoihin hoito-suosituksiin ei tässä asiassa pidä mennä.

Ruokavalio, ruokailurytmi ja ravinnon kertamäärä. Muista itsehoitotavoista on julkaistu vain yksittäisiä avoimia kliinisiä tutkimuksia tai tapauselostuksia. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävän aterian tiedetään alentavan vireystilaa ja lisäävän uneliaisuutta. Hiilihydraattien vähentäminen on kuulunut narkolepsiapotilaiden itsehoitoon, mutta ruokavaliohoidosta tai ravitsemusohjannasta ei myöskään löydy riittävän laadukkaita tutkimuksia (Näytön aste D) (7,8). Yksittäisessä yhdeksän narkolepsiapotilaan avoimessa tutkimuksessa todettiin vähä-hiilihydraattisen runsaasti proteiineja sisältävän ruokavalion vähentävän päiväaikaista uneliaisuutta (68). Narkolepsia potilailla on taipumusta ylipainoon. Tällöin ravitsemusneuvonta, liikunnan lisääminen ja painonhallinta voi olla paikallaan (18).

Ravintolisät, ei-lääkkeelliset piristeet, alkoholin välttäminen ja kirkasvalohoito.

Ravintolisien, moniviamiini- tai hivenainevalmisteiden käytöstä narkolepsian hoidossa ei löydy luotettavia tutkimuksia. Vastikään julkaistussa tutkimuksessa osoitetaan narkolepsiapotilailla olevan matalammat D-vitamiinipitoisuudet vertailuryhmään nähden (15), mutta D-vitamiinin käytöstä hoidon osana ei ole julkaistuja tutkimuksia. Kofeiini on tunnettu ja teholtaan kohtalainen piriste, mutta toleranssin kehittyminen vähentää sen kliinistä arvoa hoidossa. Toleranssin lisäksi runsaaseen kofeiinin käyttöön liittyy vireystilan vaihtelun voimistuminen ja monilla yöunen fragmentoituminen. Eläinkoeasetelmassa narkolepsiaa simuloivilla transgeenisellä hiirillä (oreksiini/ataksiini-3) on osoitettu kofeiinin ja modafiniilin lisäävän valveaktiiviteettia (108). Käytännössä kofeiini lienee tehoton piriste narkolepsiapotilailla (Näytön aste D) (31). Energiajuomista ei löydy kliinisiä tutkimuksia narkolepsian hoidossa. Merkittävänä haittana energiajuomien käytössä on painonnousu. Hyötyä ei ole saatu osoitettua myöskään kirkasvalohoidosta, tosin aiheesta löytyy vain yksittäinen seitsemän potilaan avoin tutkimus (Näytön aste D) (52). Nikotiinin hyödyistä narkolepsian hoidossa ei ole näyttöä, mutta kokemuspohjaisesti tiedetään sen osalla aikuispotilaista helpottavan katapleksian oireita. Nikotiinivalmisteiden käyttöä ei voi suositella nikotiinin myrkyllisyyden ja sen voimakkaan riippuvuutta aiheuttavan vaikutuksen vuoksi. Tupakoinnin aloittamista ei voi myöskään mitenkään suositella tunnettujen ja kiistattomien, vakavien terveyshaittojen vuoksi. Alkoholilla on myös tunnettu haitallinen vaikutus unen laatuun ja sen mukanaan tuomat muut haitat ovat myös selviä. Narkolepsiapotilaan on syytä välttää alkoholia.

Kun kyse on vaikeasta ja pitkäaikaisesta sairaudesta jonka syntyä ja mekanismeja on vaikea ymmärtää, pyrkii ihminen turvautumaan myös uskomushoitoihin. Taulukkoon 8 on otettu esimerkkeinä akupunktio ja homeopaattiset valmisteet. Akupunktiosta ei ole tehty narkolepsian kohdalla yhtään pätevää tutkimusta. Homeopaattiset valmisteet taas eivät sisällä yleensä muuta kuin vettä (liuokset) tai sokeria (pillerit), eikä niiden tehosta narkolepsiassa ole mitään näyttöä. Esimerkiksi internetissä luettavissa olevista yksittäisistä tapausselostuksissa kuvatut hyödyt selittyvät puhtaasti lumevaikutuksella.

6 LOPUKSI

Lasten ja nuorten narkolepsian hyvä hoito edellyttää aikaa, tietotaitoa ja resursseja. Diagnostiikka on vaativaa ja tulisi mielestämme keskittää yliopistosairaaloihin. Ensisijaisia tutkimuksia ovat polysomnografia ja MSLT-tutkimus. Kyselylomakkeita käyttäen voidaan saada kuva poikkeavan päiväaikaisen väsymyksen laadusta ja määrästä. HLA-määrittäminen verinäytteestä tuo lisäarvoa, mikäli katapleksiaoire vielä puuttuu taudinkuvasta. Likvorin hypokretiinin määrittäminen on hyödyllinen tutkimus jos nukahtamisviiveet MSLT-tutkimuksessa ovat raja-arvoisia. Toimintakyvystä ja haitta-asteen arvioinnista on käytettävissä erillinen julkaisu (66).

Hyvä itsehoito on tärkeä osa narkolepsian hoitoa. Säännölliset elämäntavat ja riittävä säännöllinen liikunta yhdistettynä sopivassa määrin ja tasaisesti hiilihydraatteja sisältävään ruokavalioon muodostavat itsehoidon kulmakivet. Alkoholin välttäminen parantaa narkolepsiaa sairastavan elämänlaatua. Lähipiirin informointiin kurssimuotoinen sopeutumisvalmennus on toimiva tapa, mutta myös koulu tarvitsee tietoa nuoren sairaudesta ja tässä mm. kuntoutus- ja sosiaaliohjaajilla on merkittävä rooli.

Lääkehoidon suunnittelu on mielestämme myös syytä keskittää yliopistosairaaloihin. Lääkkeistä modafiniili, metyylifenidaatti, venlafaksiini sekä natriumoksibaatti ovat narkolepsian hoidossa käytetyimpiä lääkkeitä. Seurantakäynnit narkolepsian hoitoon perehtyneessä erikoisyksikössä ovat paikallaan noin 2–4 kertaa vuodessa senkin jälkeen kun hoitotasapaino on saavutettu.

Taulukko 1. Symptomaattisen narkolepsian esiintyminen alle 18 vuotiaalla lapsilla ja nuorilla (105).

Diagnoosi	Ikä			m/n	EDS	CA	SL	SOREMP	Hypokr.
	n	x (v)	väli				(min/n)	≥2	<110µg/l
Pään alueen tuumorit	18	13	5-16v	5/9/4	18/18	3/18	6/14	10/12	2/7
Prader Willi oireyhtymä	12	11	5kk-17v	7/5	10/11	0/11	4/4	8/12	1/4
Coffin lowryn oireyhtymä	7	14	10-16	7/0	0/7	7/7	-	-	-
Nieman-Pickin tauti, C-tyyppi	6	8	4-14v	2/4	2/6	6/6	11/2	3/5	0/3
Norrien tauti	3	4	2-7	3/0	0/3	3/3	-	2/2	-
ADEM	3	7	11kk-12v	0/3	3/3	0/3	5/1	0/3	2/3
Pään alueen traumat	2	15	14-15v	1/1	2/2	1/2	2/1	0/1	0/1
Moebiusin oireyhtymä	1	2	2v	-	1/1	1/1	-	-	-
Infarkti	1	15	15v	1/0	1/1	0/1	-	0/1	0/1
Wernicken enkefaliitti	1	5	5v	0/1	1/1	0/1	-	0/1	1/1

Taulukko 2. ICSD-2 (2005) narkolepsian diagnostiset kriteerit

Narkolepsia-Katapleksia	Narkolepsia ilman katapleksiaa	Sairaudesta tai tilasta johtuva symptomaattinen narkolepsia
1. Poikkeava päiväväsytys lähes päivittäin >3 kk	1. Poikkeava päiväväsytys lähes päivittäin >3 kk	1. Poikkeava päiväväsytys lähes päivittäin >3 kk
2. Esitietojen perusteella selkeä katapleksia - tunnetilojen laukaisema äkillinen, ohimenevä lihasjänteyden menetys - katapleksiakohtauksilla pitää olla selkeä tunneperäinen alku (etenkin nauraminen tai vitsailu), ne ovat yleensä mo-lemminpuolisia ja lyhytkestoisia (<2min) ja tajunta säilyy ainakin aluksi. Havaitulla katapleksia on vahva diagnostinen merkitys.	2. Ei tyypillistä katapleksiaa - epävarmoja tai epätyypillisiä katapleksian kaltaisia episodeja voi esiintyä.	2. <u>Yksi seuraavista:</u> 1. Esitietojen perusteella selkeä katapleksia katapleksian laukaisee voimakas tunnetila (luotettavimmin nauru tai vitsin kertominen) ja sen tulee olla molemminpuolinen ja lyhyt (alle 2 min). Tajunta säilyy ainakin episodin alussa. Diagnoosi varmistettava aina kun mahdollista polysomnografialla ja MSLT:llä. 2. Ellei katapleksia ole tai se on hyvin epätyypillinen, polysomnografian jälkeisessä MSLT:ssä ≤ 8 min ja SOREMP ≥2. 3. Li-hypokretiini 1-pitoisuus <110 pg/ml. 4. Merkittävä neurologinen tai muu syy päiväväsytymisen taustalla.
3. Diagnoosi tulisi varmentaa aina kun mahdollista joko MSLT:llä tai hypokretiinimäärityksellä - MSLT:ssä keskimääräinen nukahtamisviive ≤ 8min ja SOREMP ≥2. ≥2 SOREMP on hyvin spesifi löydös narkolepsialle. - Li-hypokretiini-1-pitoisuus <110 µg/l.	3. Diagnoosi varmistettu aina poly-somnografialla ja MSLT:llä. - MSLT:ssä: unikeskiarvo ≤ 8 min, SOREMP ≥2, ≥2 SOREMP on hyvin spesifi narkolepsialla.	3. Ei muuta oireita paremmin selittävää syytä.
4. Päiväväsytys ei selity paremmin muulla unihäiriöllä, neurologisella, henkisellä tai lääketieteellisellä syyllä tai aineiden väärinkäytöllä.	4. Päiväväsytys ei selity paremmin muulla unihäiriöllä, neurologisella, henkisellä tai lääketieteellisellä syyllä tai aineiden väärinkäytöllä.	

Taulukko 3. Brighton Collaborationin ehdottamat narkolepsiadiagnostiikan luotettavuuskriteerit. Jako 1–3.

Taso 1	Taso 2	Taso 3
1. Poikkeava päiväaikainen väsymys ^a tai kiistaton katapleksia ^b	1. Poikkeava päiväaikainen väsymys ^a	1. Poikkeava päiväaikainen väsymys ^a
2. Aivoselkäydinnesteen hypokretiinipitoisuus <110 pg/ml	2. Kiistaton katapleksia ^b	2. MSLT:ssä lyhyt unilatenssi ^c ja ≥2 SOREMPS 4 tai 5 uniyriytyksestä
	3. MSLT:ssä lyhyt unilatenssi ^c tai ≥2 SOREMPS 4 tai 5 uniyriytyksestä	

^aPoikkeava päiväaikainen väsymys :

≥16v hankittu tila, jossa tulee tahattomia päiväaikaisia nukahtamisia lähes päivittäin vähintään kuukauden ajan

<16v hankittu tila, jossa selkeä päiväaikaisten nukahtamiskertojen lisääntyminen lähes päivittäin vähintään kuukauden ajan. Yleensä tilaan liittyy tiedostettu uneliaisuuden tunne ja huonontunut keskittymiskyky.

^bKiistattoman katapleksian määritelmä:

≥16v. Ennen hoidon aloitusta kiistattomaan katapleksiaan kuuluvat lihasheikkousjaksot, joiden aikana tietoisuus säilyy ja joiden kesto on pääosin <30s. Jaksoista ainakin kaksi ovat liittyneet selkeään laukaisevaan tekijään. Vaihtoehtoisesti yksikin ulkopuolisen todentama lihasjänteveyden menetys riittää osoitukseksi katapleksiaista.

<16v: Samat kriteerit kuin ≥16v tai aikuisista poiketen katapleksia voi esiintyä äkillisenä alkavana liikehäiriönä, jossa a) lapsi kaatuu maahan tai b) hänellä on yleistynyt lihasjänteveyden menetys tai c) pään nyökähtämisenä tai d) kasvojen alueen katapleksiana, jossa ovat mukana silmäluomien riippuminen, suun avautuminen, kielen ulostyöntäminen, selkeä kasvilihasten heikkous tai irvistys. Katapleksian aikana tietoisuus säilyy ja kohtauksille on löydettävissä laukaiseva tekijä (sarjakuvien katselu, syöminen, pelien pelaaminen). Laukaisevat tekijä voi puuttua ensimmäisten viikkojen aikana oireen alkamisesta. Kohtausten kesto voi vaihdelle muutamasta sekunnista useisiin minuutteihin ja kohtaukset voivat tulla sarjoina, jos laukaisevan tekijän olemassaolo pysyy. Jaksojen tulisi olla erotettavissa epileptisistä kohtauksista ja muiden lihassairauksien oireista.

^cLyhyt unilatenssi: aikuiset <8min, lapset alle 16v <12min

Taulukko 4. Ehdotus narkolepsian diagnostiikasta lapsilla. PSG = polysomnography, MSLT = mean sleep latency test, PDSS = Pediatric daytime sleepiness scale, ESS = Epworth Sleepiness Scale, UNS = Ullanlinna Narkolepsy Scale

Diagnostiikan jaksotus
1) unipolygrafia (PSG) ja seuraavana päivänä tehtävä univiivetutkimus (MSLT) ovat ensisijaiset tutkimukset
2) HLA DQB1*0602 määrittäminen, täydentävä tutkimus, mikäli katapleksiaoire puuttuu, mutta muut kriteerit täyttyvät
3) aivoselkäydinnesteen hypokretiini - tuo lisäarvoa, jos nukahtamisviiveet ovat rajarvoisia - hypokretiini on yleensä normaali, jos HLA DQB1*0602 alleeli puuttuu
Erotusdiagnostiikka
Nukkumispäiväkirja, muiden hypersomnioiden diagnostiikka.
PDSS, ESS tai UNS
Laboratorionäytteet: S-TSH, S-T4v, B-PVK kliinisen harkinnan perusteella
MRI kliinisen harkinnan mukaan
EEG kliinisen harkinnan perusteella
Yhden tai kahden viikon aktigrafian epäiltäessä esimerkiksi viivästynyttä unijaksoa tai kroonista univajetta
Katapleksian todentaminen MSLT:n yhteydessä

Taulukko 5. Lapsille käytettäväksi sovellettu ESS (Epworth Sleepiness Scale). Tehtävä annetaan seuraavasti: Kuinka todennäköistä on, että torkahdat seuraavissa tilanteissa vastakohtana sille, että vain tunnet itsesi väsyneeksi? Tämä koskee tavanomaista elämäntapaasi viime aikoina. Vaikkakaan et olisi tehnyt joitakin alla kuvatuista asioista äskettäin, yritä arvioida miten ne olisivat vaikuttaneet sinuun. Käytä annettua asteikkoa valitsemalla sopivin vaihtoehto kuhunkin tilanteeseen.

Tilanne	Arvioi, millä todennäköisyydellä torkahdaisit, ympyröi oikea vaihtoehto			
Istun lukemassa	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Katson TV:ta	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Istuessani elokuvissa tai luokkahuoneessa	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Matkustajana autossa keskeytyksettä tunnin ajan	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Lepäämässä makuuasennossa iltapäivällä olosuhteiden sen salliessa	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Istun puhumassa jonkun kanssa	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Istun kaikessa rauhassa lounaan jälkeen	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Kotitehtäviä tehdessäni tai kokeen aikana	0 = en koskaan	1 = pieni	2 = kohtalainen	3 = suuri
Pisteet yhteensä, normaalin raja =10				

Taulukko 6 UNS (=Ullanlinna Narkolepsy Scale). Tässä on esitetty suomen kielellä julkaistu versio refenssistä Hublin ym. 1995.

Onko teillä koskaan esiintynyt nauraessa, ilahtuessa, jännittävässä tilanteessa tai suuttumaan seuraavia yhtäkkisiä oireita?					
	Ei koskaan	1-5 kertaa elämän aikana	Kuukausittain	Viikoittain	Päivittäin tai lähes päivittäin
Polvien pettämistä	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Suun auki lokahtamista	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Pään nyökähtämistä	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Maahan lyhyistymistä	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Kuinka nopeasti yleensä nukahdatte iltaisin?					
	> 40 min	31-40 min	21-30 min	10-20 min	< 10 min
	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Nukutteko päivällä (Otatte nokoset tai torkut)?					
	Ei ole tarvetta	Haluaisin mutta en osaa nukkua päivisin	Kahtena päivänä viikossa tai harvemmin	3-5 päivänä viikossa	Joka päivä tai lähes päivittäin
	0 pistettä	1 pistettä	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Esiintyykö teillä tahatonta nukahtelemista päiväsaikaan?					
	Ei koskaan	Kuukausittain tai harvemmin	Viikottain	Päivittäin	Useita kertoja päivässä
Lukiessanne	0 pistettä	1 pistettä	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Ollessanne matkustajana junassa, bussissa tms.	0 pistettä	1 pistettä	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Paikallaan seistessänne, jonottaessanne tms.	0 pistettä	1 pistettä	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Syödessänne	0 pistettä	1 pistettä	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä
Onko teillä koskaan esiintynyt nauraessa, ilahtuessa, jännittävässä tilanteessa tai suuttumaan seuraavia yhtäkkisiä oireita?					
Muussa tilanteessa, jossa ihmiset eivät yleensä nukahda	0 pistettä	1 pistettä	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä

Taulukko 7. Lasten narkolepsian hoidossa yleisimmin käytetyt lääkkeet ja niiden teho eri oireissa. Annoksien yläraja on aikuisten hoidossa käytetty enimmäisannos. (+) = on tehoa, (-) = ei ole tehoa, (?) = epävarma.

LÄÄKE	ANNOS mg	VÄSYMYS	KATAPLEKSIA	HALLUSINAATIOT	YÖNEN RIKKONAISSUUS
Modafiniili	50-400-(600)	+	-	-	-
Metyylifenidaatti	10-60	+	+?	-	-
Klomipramiini	10-25-(75)	-	+	+?	-
Sitalopraami	10-60	-	+	+?	-
Venlafaksiini	75-300	-	+	+?	-
Essitalopraami	5-20	-	+	+?	-
Fluoksetiini	20-60	-	+	+?	-
Na-oksibaatti	4500-9000 (lapsilla aloitus 60, nosto ad 180/kg/vrk)	+	+	+	+

Taulukko 8. Kuntoutuksen ja itsehoidon keinoja narkolepsian hoidossa. Kuntoutuksen vaikuttavuutta selvittäviä tutkimuksia ei lasten narkolepsiassa ole tehty. Sama koskee myös itsehoidon menetelmiä. Taulukkoon on merkitty kysymysmerkillä ne muodot, joiden hyödyllisyydestä ei ole muodostettavissa edes asiantuntijakonsensusta, sen sijaan + on merkitty ne muodot joista on näyttöä aikuistutkimuksista. Uskomushoitojen käyttöä narkolepsian hoidossa ei mielestämme voi suositella. (HOJKS, henkilökohtainen opetuksen järjestämistä koskeva suunnitelma).

Kuntoutus	Itsehoito
<p>Psykiatrinen hoito: Nuori itse: Käyttäytymisterapia Psykoterapia Psykiatrinen tukihoido Hypnoterapia? Perheen tuki: Aikuispsykiatria</p>	<p>Aikuiset – Lapset Päiväunet + Ruokavalio + Ruokailurytmi? Ravinnon kertamäärä? Liikunta + Säännölliset elämäntavat + Alkoholin välttäminen +</p>
<p>Kuntoutusohjaus: Sopeutumisvalmennus (kurssit) Coaching (valmennustyö) Haastavan käyttäytymisen hallinta Jalkautuva perhetyö</p>	<p>Ei-lääkkeelliset piristeet: Energiajuomat? Kofeiini? Nikotiini</p>
<p>Koulun tukimuodot: Opetusjärjestelyt Yleinen tuki -erityinen tuki (+HOJKS) Avustajat Koulukyydit</p>	<p>Itsehoitolääkkeet: Kalaöljy? D-vitamiini? Monivitamiinit? Hivenainevalmisteet?</p>
<p>AmmatINVALINNAN ohjaus: Neuropsykologinen arvio ja siihen pohjautuva ohjaus</p>	<p>Uskomushoidot: Akupunktio? Homeopaattiset valmisteet?</p>

Taulukko 9. Sosiaaliturva ja lasten narkolepsia. Taulukko kuvastaa hyvin Suomalaisen tuki-järjestelmän pirstaleisuutta. Saman asian hoitamiseksi tarvitaan kohtuuton määrä hakemuksia. Kelan korvausmyöntökaudet ovat myös olleet kovin lyhyitä, joten nähtäväksi jää, kuinka usein tämän pitkäaikaissairauden kohdalla uusintahaku on tarpeen. Lääkevahinkovakuutuspoolin korvauskäsittely koskee vain Pandemrix-rokotteen aiheuttamia narkolepsiatapauksia.

Kuntoutussuunnitelman teko		
Tukimuoto	Lääkäri	Vanhemmat
Hoitotuki/vammaistuki	C-todistus	Hakemus; tilanteen kuvaus
Eryiskorvattavat lääkkeet	B-todistus	Hakemus; tilanteen kuvaus
Eryisluvalliset lääkkeet	Eryislupahakemus	Hakemus; tilanteen kuvaus
Korvauskäsittely	Poolilta aikanaan pyyntö lääkärin lausunnosta, oma lomake	Hakemus vahinkovakuutuspoolille
Sopeutumisvalmennus	C-todistus	Hakemus; tilanteen kuvaus
Terapiat	C-todistus	Hakemus; tilanteen kuvaus
Eryishoitoraha	D-todistus	Hakemus: tilanteenkuvaus

Näytön asteet: A–D, määritelmät löytyvät "Käypä hoito"- käsikirjasta,
<http://www.terveysportti.fi/dtk/khk/koti>

KIRJALLISUUSHAUT:

MEDLINE

1. Narcolepsy, diagnosis, children and adolescents under 18 years of age (209)
1. Narcolepsy, treatment, medication, children, adolescents (160)
 - Narcolepsy and rehabilitation (44)
 - Haku erikseen myös käyttäen Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN) suodatusta (search filter)

PsycINFO

1. Narcolepsy, children and adolescence under 18 years of age, diagnosis, differential diagnosis (10)
1. Narcolepsy treatment and rehabilitation, children and adolescents (29)

COCHRANE

1. Narcolepsy (126)
1. Narcolepsy, clinical trials, not children (95)
1. Narcolepsy, children or adolescents, clinical trials (31)
1. Narcolepsy, economic evaluation (126)

Google Scholar

- Narcolepsy, diagnosis, children and adolescents under 18 year of age (37)
- Narcolepsy and rehabilitation (4)

1. **Aldrich MS, Chervin RD, and Malow BA.** Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 20: 620-629., 1997.
2. **Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, and Mignot E.** Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 22: 77-87., 1999.
3. **Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, and Mignot E.** Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 33:1457-1464., 2010.
4. **Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, and Sangal RB.** The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 28: 123-144., 2005.
5. **Bagai K and Malow BA.** A novel approach to treating morning sleep inertia in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 6: 77-78., 2011.
6. **Baier PC, Hallschmid M, Seeck-Hirschner M, Weinhold SL, Burkert S, Diessner N, Goder R, Aldenhoff JB, and Hinze-Selch D.** Effects of intranasal hypocretin-1 (orexin A) on sleep in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 12: 941-946., 2011.
7. **Billiard M.** Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4: 557-566., 2008.
8. **Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, and Sonka K.** EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 13: 1035-1048., 2006.
9. **Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Drozdiak RA, Jacoby JA, and Manfredi RL.** Narcolepsy/cataplexy. III: Nocturnal sleep and wakefulness patterns. *Int J Neurosci* 29: 305-316., 1986.
10. **Black J and Houghton WC.** Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 29: 939-946., 2006.
11. **Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, and Inhaber N.** The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Med* 10: 829-835. Epub 2009 Jul 2018., 2009.
12. **Broughton R, Dunham W, Newman J, Lutley K, Duschesne P, and Rivers M.** Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70: 473-481., 1988.
13. **Broughton WA and Broughton RJ.** Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 17: S45-49., 1994.
14. **Browman CP, Gujavarty KS, Yolles SF, and Mitler MM.** Forty-eight-hour polysomnographic evaluation of narcolepsy. *Sleep* 9: 183-188., 1986.
15. **Carlander B, Puech-Cathala AM, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Cochen V, and Dauvilliers Y.** Low vitamin D in narcolepsy with cataplexy. *PLoS* 6: e20433., 2011.
16. **Carskadon MA and Dement WC.** Sleep studies on a 90-minute day. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39: 145-155., 1975.
17. **Carskadon MA and Dement WC.** Sleepiness and sleep state on a 90-min schedule. *Psychophysiology* 14: 127-133., 1977.
18. **Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer JC, Derenne JP, and Arnulf I.** Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 30: 1267-1273., 2007.
19. **Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, and Revol M.** Narcolepsy in children. *Sleep* 17: S17-20., 1994.

20. **Chen W, Black J, Call P, and Mignot E.** Late-onset narcolepsy presenting as rapidly progressing muscle weakness: response to plasmapheresis. *Ann Neurol* 58: 489-490., 2005.
21. **Coelho FM, Pradella-Hallinan M, Alves GR, Bittencourt LR, and Tufik S.** Report of two narcoleptic patients with remission of hypersomnolence following use of prednisone. *Arq Neuropsiquiatr* 65: 336-337., 2007.
22. **Coelho FM, Pradella-Hallinan M, Pedrazzoli M, Soares CA, Fernandes GB, Murray BJ, Tufik S, and Bittencourt LR.** Low CD40L levels and relative lymphopenia in narcoleptic patients. *Hum Immunol* 72: 817-820., 2011.
23. **Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, Murray KT, Quinn VP, Stein CM, Callahan ST, Fireman BH, Fish FA, Kirshner HS, O'Duffy Connell FA, Ray WA.** ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med.* Nov 17: 365(20):1896-904., 2011
24. **Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Donjacour CE, Du Pasquier RA, Pfister C, Petit B, Hor H, Muhlethaler M, and Tafti M.** Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 120: 713-719., 2010.
25. **Dahl RE, Holttun J, and Trubnick L.** A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 834-841., 1994.
26. **Dahmen N, Bierbrauer J, and Kasten M.** Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251: 85-89., 2001.
27. **Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, Michel F, and Tafti M.** Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology* 73: 1333-1334., 2009.
28. **Dauvilliers Y, Arnulf I, and Mignot E.** Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 369: 499-511., 2007.
29. **Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, and Tafti M.** Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol* 56: 905-908., 2004.
30. **Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, and Billiard M.** Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 57: 2029-2033., 2001.
31. **Doyle JB and Luman ED.** Symptomatic treatment for narcolepsy. *JAMA* 96: 1370-1372., 1931.
32. **Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, and Pietro B.** The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 26: 455-458., 2003.
33. **EMA.** EMA-H-A31-1186-Annex 1, 2010.
34. **FDA.** FDA Drug Safety Newsletter, 2007.
35. **Ferri R, Miano S, Bruni O, Vankova J, Nevsimalova S, Vandi S, Montagna P, Ferini-Strambi L, and Plazzi G.** NREM sleep alterations in narcolepsy/cataplexy. *Clin Neurophysiol* 116: 2675-2684. Epub 2005 Oct 26 10., 2005.
36. **Foti KE, Eaton DK, Lowry R, and McKnight-Ely LR.** Sufficient sleep, physical activity, and sedentary behaviors. *Am Prev Med* 41: 596-602., 2011.
37. **Fronczek R, Overeem S, Lammers GJ, van Dijk JG, and Van Someren EJ.** Altered skin-temperature regulation in narcolepsy relates to sleep propensity. *Sleep* 29: 1444-1449., 2006.
38. **Fronczek R, Verschuuren J, and Lammers GJ.** Response to intravenous immunoglobulins and placebo in a patient with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 254:1607-1608. Epub 2007 Sep 16 04., 2007.

39. **Geisler P, Meier-Ewert K, and Matsubayashi K.** Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67: 499-507., 1987.
40. **George CF, Feldman N, Inhaber N, Steininger TL, Grzeschik SM, Lai C, and Zheng Y.** A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: Acute effects on sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 11: 38-42., 2010.
41. **George CF, Feldman N, Zheng Y, Steininger TL, Grzeschik SM, Lai C, and Inhaber N.** A 2-week, polysomnographic, safety study of sodium oxybate in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 15: 13-20., 2011.
42. **Golicki D, Bala MM, Niewada M, and Wierzbicka A.** Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 16: 177-186., 2010.
43. **Group TUMS.** A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 25: 42-49., 2002.
44. **Group TUXMS.** A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 26: 31-35., 2003.
45. **Group TUXMS.** The abrupt cessation of therapeutically administered sodium oxybate (GHB) does not cause withdrawal symptoms. *J Toxicol Clin Toxicol* 41: 131-135., 2003.
46. **Group TUXMS.** Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 5: 119-123., 2004.
47. **Group TXIS.** A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 1: 391-397., 2005.
48. **Group TXIS.** Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 6: 415-421., 2005.
49. **Guilleminault C, Mancuso J, Salva MA, Hayes B, Mitler M, Poirier G, and Montplaisir J.** Viloxazine hydrochloride in narcolepsy: a preliminary report. *Sleep* 9: 275-279., 1986.
50. **Guilleminault C and Pelayo R.** Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 43: 135-142., 1998.
51. **Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, Cheetham TC, Murray KT, Quinn VP, Duplin S, Boudreau DM, Andrade SE, Pawloski PA, Raebel MA, Smith DHP, Achacoso N, Uratsu C, Go S, Sidney S, Nguyen-Huynh MN, Ray WA, Selby JV.** ADHD medication and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* Dec 28;306(24):2673-83., 2011.
52. **Hajek M, Meier-Ewert K, Wirz-Justice A, Tobler I, Arendt J, Dick H, and Fink G.** Bright white light does not improve narcoleptic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 238: 203-207., 1989.
53. **Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Hogg B, Longstreth WT, Jr., Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolska M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, and Mignot E.** Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 41: 708-711., 2009.

54. **Han F, Lin L, Li J, Aran A, Dong SX, An P, Zhao L, Li QY, Yan H, Wang JS, Gao HY, Li M, Gao ZC, Strohl KP, and Mignot E.** TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep* 13: 269-272., 2012.
55. **Harsh J, Peszka J, Hartwig G, and Mitler M.** Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. *J Sleep Res* 9: 309-316., 2000.
56. **Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, and Mignot E.** Report of a case of immunosuppression with prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep* 26: 809-810., 2003.
57. **Hishikawa Y, Wakamatsu H, Furuya E, Sugita Y, and Masaoka S.** Sleep satiation in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 41: 1-18., 1976.
58. **Honda M, Eriksson KS, Zhang S, Tanaka S, Lin L, Salehi A, Hesla PE, Maehlen J, Gaus SE, Yanagisawa M, Sakurai T, Taheri S, Tsuchiya K, Honda Y, and Mignot E.** IGFBP3 colocalizes with and regulates hypocretin (orexin). *PLoS One* 4: e4254. Epub 2009 Jan 4222., 2009.
59. **Honda Y, Asaka A, Tanaka A, and Juji T.** Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res*: 254., 1983.
60. **Honda Y, Hishikawa Y, and Takahashi Y.** Long-term treatment of narcolepsy with methylphenidate (Ritalin). *Current Therapy Research* 25: 288-298., 1979.
61. **Hong SC, Hayduk R, Lim J, and Mignot E.** Clinical and polysomnographic features in DQB1*0602 positive and negative narcolepsy patients: results from the modafinil clinical trial. *Sleep Med* 1: 33-39., 2000.
62. **Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, Iranzo A, Santamaria J, Peraita Adrados R, Vicario JL, Overeem S, Arnulf I, Theodorou I, Jennum P, Knudsen S, Bassetti C, Mathis J, Lecendreux M, Mayer G, Geisler P, Beneto A, Petit B, Pfister C, Burki JV, Didelot G, Billiard M, Ercilla G, Verduijn W, Claas FH, Vollenweider P, Waeber G, Waterworth DM, Mooser V, Heinzer R, Beckmann JS, Bergmann S, and Tafti M.** Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 42: 786-789., 2010.
63. **Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M.** Narkolepsiaa epidemiologista Suomessa. *Duodecim* 111; 1141-1147, 1995.
64. **Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K.** The Ullanlinna Narcolepsy Scale: a measure of narcoleptic symptoms. *J Sleep Res* 1994; 3: 52-9.
65. **Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K, Koskimies S, and Guilleminault C.** The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol* 35: 709-716., 1994.
66. **Hublin C, Kirjavainen T, Partinen M, Ojala M, Saarenpää-Heikkilä O.** Narkolepsipotilaan toimintakyvyn ja haitta-asteen arviointi. *Duodecim* 2011;127:1779-86
67. **Husain AM, Ristanovic RK, and Bogan RK.** Weight loss in narcolepsy patients treated with sodium oxybate. *Sleep Med* 10: 661-663. Epub 2008 Nov 2017., 2009.
68. **Husain AM, Yancy WS, Jr., Carwile ST, Miller PP, and Westman EC.** Diet therapy for narcolepsy. *Neurology* 62: 2300-2302., 2004.
69. **Ivanenko A, Tauman R, and Gozal D.** Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med* 4: 579-582., 2003.
70. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545., 1991.
71. **Johns MW.** Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15: 376-381., 1992.

72. **Johns MW.** Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 17: 703-710., 1994.
73. **Juji T, Satake M, Honda Y, and Doi Y.** HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 24: 316-319., 1984.
74. **Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, Plazzi G, and Mignot E.** Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep* 33: 869-874., 2010.
75. **Khatami R, Birkmann S, and Bassetti CL.** Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *J Sleep Res* 16: 226-229., 2007.
76. **Knudsen S, Jennum PJ, Alving J, Sheikh SP, and Gammeltoft S.** Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 33: 169-176., 2010.
77. **Knudsen S, Mikkelsen JD, Bang B, Gammeltoft S, and Jennum PJ.** Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *Neuropediatrics* 41: 217-222., 2011.
78. **Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, Honda M, Hogl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Einen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT, Jr., Kvale M, Dobrovolna M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, and Mignot E.** Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 43: 66-71., 2011.
79. **Kotagal S, Hartse KM, and Walsh JK.** Characteristics of narcolepsy in preteenaged children. *Pediatrics* 85: 205-209., 1990.
80. **Kryger MH, Walid R, and Manfreda J.** Diagnoses received by narcolepsy patients in the year prior to diagnosis by a sleep specialist. *Sleep* 25: 36-41., 2002.
81. **Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Kamphuisen HA, Schouwink G, and Troost J.** Ritanserin, a 5-HT₂ receptor blocker, as add-on treatment in narcolepsy. *Sleep* 14: 130-132., 1991.
82. **Lecendreux M, Bruni O, Franco P, Gringras P, Konofal E, Nevsimalova S, Paiva T, Partinen M, Peeters E, Peralta-Adrados R, Plazzi G, Poli F.** Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *J Sleep Res*. 21(4):481-3., 2012
83. **Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, and Tafti M.** Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 12: 347-348., 2003.
84. **Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, Kocher L, Yanagisawa M, Lehert P, Ligneau X, Perrin D, Robert P, Roux M, Lecomte JM, Schwartz JC.** An inverse agonist of the histamine H₃ receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin^{-/-} mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008;30:74-83.
85. **Littner M, Johnson SF, McCall WV, Anderson WM, Davila D, Hartse SK, Kushida CA, Wise MS, Hirshkowitz M, and Woodson BT.** Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep* 24: 451-466., 2001.

86. **Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, and van Belle G.** The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 30: 13-26., 2007.
87. **Macleod S, Ferrie C, and Zuberi SM.** Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord* 7: 13-17., 2005.
88. **Mayer G.** Ritanserin improves sleep quality in narcolepsy. *Pharmacopsychiatry* 36: 150-155., 2003.
89. **medicine Aaos.** *International Classification of Sleep Disorders*, 2005.
90. **medicine Aaos.** *The International Classification of Sleep Disorders, Revised*, 1997.
91. **Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, Underhill P, Guilleminault C, Dement WC, and Grumet FC.** DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 17: S60-67., 1994.
92. **Mignot E and Nishino S.** Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 28: 754-763., 2005.
93. **Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, and Browman CP.** Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 9: 260-264., 1986.
94. **Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, and Tokunaga K.** Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J Hum Genet* 55: 63-65., 2010.
95. **Moilanen I, Puustjärvi A, Laukkala T, Närhi V, Olsén P, Pihlakoski L, Raevuori A, Virkkunen L, and Voutilainen A.** Käypä hoito -suositus - ADHD (aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, lapset ja nuoret). <http://www.terveysporttifi/xmedia/hoi/hoi50061pdf>, 2012.
96. **Moller LR and Ostergaard JR.** Treatment with venlafaxine in six cases of children with narcolepsy and with cataplexy and hypnagogic hallucinations. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19: 197-201., 2009.
97. **Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL, Jr., Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, and Zak R.** Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 30: 1705-1711., 2007.
98. **Morrish E, King MA, Smith IE, and Shneerson JM.** Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 5: 37-41., 2004.
99. **Mosko SS, Shampain DS, and Sassin JF.** Nocturnal REM latency and sleep disturbance in narcolepsy. *Sleep* 7: 115-125., 1984.
100. **Mukai J, Uchida S, Miyazaki S, Nishihara K, and Honda Y.** Spectral analysis of all-night human sleep EEG in narcoleptic patients and normal subjects. *J Sleep Res* 12: 63-71., 2003.
101. **Mullington J and Broughton R.** Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 16: 444-456., 1993.
102. **Murali H and Kotagal S.** Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 29: 1025-1029., 2006.
103. **Nevsimalova S, Jara C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, and Skibova J.** Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *Eur Paediatr Neurol* 15: 320-325., 2011.
104. **Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cohec de Cock V, Inocente C, Bayard S, Scholtz S, Lecendreux M, Arnulf I.** Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. *Sleep Med* 14(1):30-6., 2013

105. **Nishino S and Kanbayashi T.** Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 9: 269-310., 2005.
106. **Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, and Mignot E.** Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 355: 39-40., 2000.
107. **Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsen P, Saarenpaa-Heikkila O, and Kilpi T.** AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland. *PLoS* 7: e33536, 2012.
108. **Okuro M, Fujiki N, Kotorii N, Ishimaru Y, Sokoloff P, and Nishino S.** Effects of paraxanthine and caffeine on sleep, locomotor activity, and body temperature in orexin/ataxin-3 transgenic narcoleptic mice. *Sleep* 33: 930-942., 2010.
109. **Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, and Lammers GJ.** The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep* 12: 12-18., 2011.
110. **Palm L, Persson E, Elmqvist D, and Blennow G.** Sleep and wakefulness in normal preadolescent children. *Sleep* 12: 299-308., 1989.
111. **Parkes JD, Chen SY, Clift SJ, Dahlitz MJ, and Dunn G.** The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 7: 41-52., 1998.
112. **Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Iiveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsen P, Nokelainen P, Alen R, Wallden T, Espo M, Rusanen H, Olme J, Satila H, Arikka H, Kaipainen P, Julkunen I, and Kirjavainen T.** Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland. *PLoS* 7: e33723., 2012.
113. **Peraita-Adrados R, Garcia-Penas JJ, Ruiz-Falco L, Gutierrez-Solana L, Lopez-Esteban P, Vicario JL, Miano S, Aparicio-Meix M, and Martinez-Sopena MJ.** Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep* 12: 24-27., 2011.
114. **Perez-Chada D, Perez-Lloret S, Videla AJ, Cardinali D, Bergna MA, Fernandez-Acquier M, Larrateguy L, Zabert GE, and Drake C.** Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). *Sleep* 30: 1698-1703., 2007.
115. **Plazzi G, Moghadam KK, Maggi LS, Donadio V, Vetrugno R, Liguori R, Zoccoli G, Poli F, Pizza F, Pagotto U, and Ferri R.** Autonomic disturbances in narcolepsy. *Sleep Rev* 15: 187-196., 2011.
116. **Plazzi G, Poli F, Franceschini C, Parmeggiani A, Pirazzoli P, Bernardi F, Mignot E, Cicognani A, and Montagna P.** Intravenous high-dose immunoglobulin treatment in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 255: 1549-1554. Epub 2008 Sep 1543., 2008.
117. **Plazzi G, Serra L, and Ferri R.** Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med Rev* 12: 109-128. Epub 2008 Feb 2020., 2008.
118. **Rechtschaffen A, Wolpert EA, Dement WC, Mitchell SA, and Fisher C.** NOCTURNAL SLEEP OF NARCOLEPTICS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 15: 599-609., 1963.
119. **Rogers AE, Aldrich MS, and Caruso CC.** Patterns of sleep and wakefulness in treated narcoleptic subjects. *Sleep* 17: 590-597., 1994.
120. **Rogers AE, Aldrich MS, and Lin X.** A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 24: 385-391., 2001.

121. **Roth B, Bruhova S, and Lehovsky M.** REM sleep and NREM sleep in narcolepsy and hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26: 176-182., 1969.
122. **Sanford SD, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Taylor DJ, and Bush AJ.** The influence of age, gender, ethnicity, and insomnia on Epworth sleepiness scores: a normative US population. *Sleep Med* 7: 319-326. Epub 2006 May 2019., 2006.
123. **Schachter M and Parkes JD.** Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 171-174., 1980.
124. **Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD.** Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *British Med Jour* Vol 290, 20 April, 1167-1170., 1985
125. **Schrader H, Kayed K, Bendixen Markset AC, and Treidene HE.** The treatment of accessory symptoms in narcolepsy: a double-blind cross-over study of a selective serotonin re-uptake inhibitor (femoxetine) versus placebo. *Acta Neurol Scand* 74: 297-303., 1986.
126. **Schuld A, Hebebrand J, Geller F, and Pollmacher T.** Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 355: 1274-1275., 2000.
127. **Schwartz J-C.** The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacology* 2011;163:713-21.
128. **Shimada M, Miyagawa T, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, Honda M, and Tokunaga K.** An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Hum Genet* 128: 433-441., 2010.
129. **Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, and Pankratz VS.** The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 25: 197-202., 2002.
130. **Sonka K, Kemlink D, Buskova J, Pretl M, Srutkova Z, Maurovich Horvat E, Vodicka P, Polakova V, and Nevsimalova S.** Obesity accompanies narcolepsy with cataplexy but not narcolepsy without cataplexy. *Neuro Lett* 31: 631-634., 2010.
131. **Stores G, Montgomery P, and Wiggs L.** The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* 118: e1116-1123., 2006.
132. **Tachibana N and Taniguchi M.** Why do we continue to use Epworth sleepiness scale? *Sleep Med* 8: 541-542. Epub 2007 May 2018., 2007.
133. **Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, and Fukuhara S.** Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med* 10: 556-565. Epub 2008 Sep 2027., 2009.
134. **Tanaka S and Honda M.** IgG abnormality in narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *PLoS* 5: e9555., 2010.
135. **Tanaka S, Honda Y, and Honda M.** MX2 gene expression tends to be downregulated in subjects with HLA-DQB1*0602. *Sleep* 31: 749-751., 2008.
136. **Toyoda H, Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, and Honda M.** Anti-Tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep* 33: 875-878., 2010.
137. **Valko PO, Khatami R, Baumann CR, and Bassetti CL.** No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 255: 1900-1903. Epub 2008 Sep 1925., 2008.
138. **Wang W, Wang F, Zhao Y, Lv M, and Lv X.** Two patients with narcolepsy treated by hypnotic psychotherapy. *Sleep Med* 10: 1167. Epub 2009 Sep 1117., 2009.
139. **Vankova J, Nevsimalova S, Sonka K, Spackova N, and Svejnova-Blazejova K.** Increased REM density in narcolepsy-cataplexy and the polysymptomatic form of idiopathic hypersomnia. *Sleep* 24: 707-711., 2001.

140. **Weaver TE and Cuellar N.** A randomized trial evaluating the effectiveness of sodium oxybate therapy on quality of life in narcolepsy. *Sleep* 29: 1189-1194., 2006.
141. **Vendrame M, Havaligi N, Matadeen-Ali C, Adams R, and Kothare SV.** Narcolepsy in children: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol* 38: 314-320., 2008.
142. **Vignatelli L, D'Alessandro R, and Candelise L.** Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003724., 2008.
143. **Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, and D'Alessandro R.** Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurol Sci* 23: 295-300., 2003.
144. **Vogel G.** Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 3: 421-428., 1960.
145. **Yang CM, Huang YS, and Song YC.** Clinical utility of the Chinese version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale in children with obstructive sleep apnea syndrome and narcolepsy. *Psychiatry Neurosci* 64: 134-140., 2010.
146. **Yoss RE and Daly D.** Treatment of narcolepsy with ritalin. *Neurology* 9: 171-173., 1959.
147. **Yoss RE and Daly DD.** Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 32: 320-328., 1957.
148. **Zorick F, Roehrs T, Wittig R, Lamphere J, Sicklesteel J, and Roth T.** Sleep-wake abnormalities in narcolepsy. *Sleep* 9: 189-193., 1986.