


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

**God behandling av**

---

# NARKOLEPSI HOS BARN OCH UNGA

## 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	
God behandling av narkolepsi hos barn och unga	
Tiivistelmä	
<p>■ <b>Bakgrund.</b> 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><b>Metoder.</b> 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><b>Resultat och rekommendationer.</b> <i>Diagnostik.</i> En diagnos av narkolepsi baserar sig på förhandsuppgifter och symptomteckning, sömnpolygrafiundersökning, undersökning av sömnlåtelsen 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 sömnlåtelsen.</p> <p><i>Behandling.</i> Behandlingen av narkolepsi hos barn och unga följer de erfarenheter som fås 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 2013:28	Övriga uppgifter
	<a href="http://www.stm.fi/svenska">www.stm.fi/svenska</a>
ISSN-L 2242-0037	Sidoantal
ISSN 2242-0037 (online)	47
	Språk
	Svenska
ISBN 978-952-00-3624-9 (PDF)	
URN:ISBN:978-952-00-3624-9	
<a href="http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3624-9">http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3624-9</a>	
	

## KUVAILULEHTI

Julkaisija	Päivämäärä
Sosiaali- ja terveysministeriö	25.6.2013
Tekijät	Toimeksiantaja
Turkka Kirjavainen, Pekka Nokelainen, Harri Arikka, Ismo Ilveskoski, Päivi Olsén, Outi Saarenpää-Heikkilä	Sosiaali- ja terveysministeriö
	HARE-numero ja toimielimen asettamispäivä

muistion nimi

Lasten ja nuorten narkolepsia – Hyvä hoito

Tiivistelmä

■ **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.

Toukokuussa 2011 sosiaali- ja terveysministeriö 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.

**Menetelmät.** Työryhmä on käynyt systemaattisesti lävitse lasten ja nuorten narkolepsiaa käsittelevän kirjallisuuden. 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, minkä lisäksi ryhmä toimesta on käyty läpi työn aikana julkaistu uusi kirjallisuus sekä soveltuvin osin myös 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.

**Tulokset ja suositukset.** *Diagnostiikka.* Narkolepsian diagnostiikka perustuu esitietoihin ja oirekuvaan, unipolygrafiitutkimukseen, univiiwetutkimukseen 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 suosittaa lasten ja nuorten narkolepsian diagnostiikan keskittämistä yliopistosairaalatasolle etenkin unipolygrafia- ja univiiwetutkimusten luotettavan arvioinnin takaamiseksi.

*Hoito.* Lasten ja nuorten narkolepsian hoito noudattelee aikuisilta saatuja kokemuksia. Työryhmä on tehnyt suosituksen lääkevaihtoehdoista ja suositeltavista annoksista lapsilla ja nuorilla.

*Jatkosuositus.* 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 suosittaa uuden sosiaalipsykiatrispaineitteen työryhmän perustamista, jonka tarkoituksena olisi parantaa narkolepsiasta sairastavien nuorten psykiatrista hoitoa ja perheen sosiaalista tukemista. Myös yksilökohtaisen psykologisen ammattiavun saatavuus voi olla riittämätöntä.

Asiasanat

Lapset, nuoret, narkolepsia, lääkehoito

Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2013:28	Muut tiedot
	<a href="http://www.stm.fi/sv">www.stm.fi/sv</a>
ISSN-L 2242-0037	Kokonaissivumäärä
ISSN 2242-0037 (verkkojulkaisu)	47
	Kieli
	Ruotsi

ISBN 978-952-00-3624-9 (PDF)  
 URN:ISBN:978-952-00-3624-9  
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3624-9>



SOSIAALI- JA  
 TERVEYSMINISTERIÖ



# INNEHÅLL

<b>1 Inledning .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Förekomsten av narkolepsi .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Narkolepsins symptom .....</b>	<b>9</b>
<b>4 Diagnostik av narkolepsi.....</b>	<b>12</b>
<b>5 Behandling av narkolepsi .....</b>	<b>17</b>
5.1    Behandlingar som påverkar sjukdomsprocessen .....	17
5.2    Behandling av trötthet i anslutning till narkolepsi .....	17
5.3    Behandling av kataplexi .....	21
5.4    Sammanfattning av läkemedelsbehandling av narkolepsi hos barn .....	23
5.5    Psykiatrisk vård .....	23
5.6    Rehabilitering och självbehandling.....	24
<b>6 Slutligen .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabeller 1–9.....</b>	<b>29</b>
<b>Litteratursökningar: .....</b>	<b>38</b>

## GOD BEHANDLING AV NARKOLEPSI HOS BARN OCH UNGA

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

1. Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt (HNS), Barnkliniken, docent, biträdande överläkare
2. Kuopio universitetssjukhus, Barn- och ungdomskliniken, Barnneurologiska enheten, överläkare
3. Åbo universitetssjukhus, Barnkliniken, specialistläkare i barnneurologi
4. HNS-bilddiagnostik, Klinisk neurofysiologi, specialiserande läkare
5. Universitetssjukhuset i Uleåborg, Barn- och ungdomskliniken, specialistläkare i barnneurologi
6. Tammerfors universitetssjukhus, Barnkliniken, Barnneurologiska enheten, biträdande överläkare

# 1 INLEDNING

Narkolepsi har betraktats som en sällsynt hjärnsjukdom med symptomen obetvingliga sömnattacker, avvikande trötthet dagtid och ofta kataplexi, dvs. plötslig nedsatt muskeltonus. Nedsättning av muskeltonus förekommer ofta i samband med starka känsloreaktioner (28). Det finns tre olika typer av narkolepsi: 1) narkolepsi med kataplexi, 2) narkolepsi utan kataplexi och 3) sekundär narkolepsi som utvecklats i samband med någon annan sjukdom eller något annat tillstånd (105). Vanligtvis uppkommer narkolepsi i åldern 12–25 år, och de flesta fallen i åldersgruppen 14–16 år. Enligt tidigare forskning har insjuknande i narkolepsi före tio års ålder varit mycket sällsynt (86, 129). Narkolepsi–kataplexi kännetecknas av att hjärnan inte producerar tillräckligt med hypokretin, dvs. orexin (28, 76), och denna sjukdomstyp är starkt kopplad till faktorn HLA DR15 (DR2), mer specifikt DQB1\*0602 (28, 76). Över 90 procent av vithyade patienter med narkolepsi–kataplexi är HLA DQB1\*0602-positiva (28). Hypokretinhalten som mätts i hjärnans ryggmärgsvätska med metaanalys är låg eller icke-observerbar hos 80 procent (218/274) av patienterna med narkolepsi–kataplexi (76). På motsvarande sätt är hypokretinhalten låg hos endast 20 procent av vuxna patienter som lider av narkolepsi utan kataplexi. Avsaknaden av kataplexisymptomet hos barn och unga innebär inte att de inte skulle lida av narkolepsi–kataplexi, eftersom kataplexisymptomet kan uppkomma flera år efter att insomningsbenägenheten konstaterats (3, 129).

Över 97 procent av patienterna med lågt CSF-hypokretin är HLA DQB1\*0602-positiva (76). Dessa konstaterade genetiska associationer (53, 54, 58, 62, 78, 94, 128, 135), förekomsten av Tribbles 2-antikroppar (24, 74, 136) och övriga observationer under den senaste tiden (21, 134) är starka indicier för att narkolepsi är en autoimmun sjukdom.

Förekomsten av narkolepsi hos finländska barn ökade kraftigt till följd av vaccinet Pandemrix, som gavs åt hela befolkningen senhösten 2009 på grund av H1N1-epidemin (107, 112). Under våren 2010 väcktes misstankar om ett onormalt stort antal nya narkolepsifall och sommaren 2010 blev misstankarna starkare. Man konstaterade också ett tydligt samband med Pandemrix-vaccinet. Motsvarande resultat rapporterades även från Sverige. Som en följd av detta avbröts Pandemrix-vaccineringarna i Finland i augusti 2010. Samtidigt påbörjades systematiska undersökningar om det eventuella sambandet mellan narkolepsi och Pandemrix (107, 112).

I maj 2011 tillsatte social- och hälsovårdsministeriet en arbetsgrupp med uppgiften att förenhetliga diagnostiken och behandlingen av narkolepsi hos barn och unga på nationell nivå på basis av en systematisk, evidensbaserad litteraturöversikt. Den systematiska litteraturgenomgången genomfördes genom att informatikerna i Duodecims arbetsgrupp för god medicinsk praxis utförde systematiska sökningar i databaserna Medline, Cochrane, Psycinfo och Google Scholar. Sökningarna begränsades till barn och unga under 18 år. Sökningarna gav sammanlagt 619 träffar. Därutöver har gruppen gått igenom ny litteratur som publicerats under arbetets gång. På grund av kvalitetsbristerna i de internationellt publicerade undersökningarna om narkolepsi hos barn och unga är det inte möjligt att ge tillräckligt tillförlitliga vårdrekommendationer, och därför har formatet God medicinsk praxis slopats. Arbetsgruppen har istället tagit fram en översikt som utgör en erfarenhetsbaserad expertuppfattning om god behandling av narkolepsi hos barn och unga. Översikten bifogas. När det på basis av forskningsdata är möjligt har man också använt den sedvanliga definitionen av evidensgrad. Den har baserats på läkemedelsprövningar med vuxna patienter med narkolepsi.

## 2 FÖREKOMSTEN AV NARKOLEPSI

Inga systematiska översikter har gjorts om narkolepsins prevalens och endast några enskilda undersökningar har gjorts om sjukdomens förekomst. Silber m.fl. (129) utredde förekomsten av narkolepsi bland ett urval på 2 560 000 personer i distriktet Olmsted i Förenta staterna under perioden 1960–1989. Undersökningen baserades på diagnostiserade fall av narkolepsi som man konstaterade genom att gå igenom patientjournaler. Förekomsten av narkolepsi uppskattades till 1,37/100 000 och förekomsten av narkolepsi–kataplexi till 0,74/100 000 personår.

Förekomsten av narkolepsi bland barn under 10 år var 1,01/100 000 och förekomsten av narkolepsi–kataplexi 0,40/100 000. Motsvarande förekomst bland personer i åldern 10–19 år var 3,8/100 000 och 1,8/100 000. Vid en ålderklassfördelning på 10 år var förekomsten klart störst i åldersgruppen 10–19 år. Den sammanlagda förekomsten av narkolepsi bland barn och unga under 18 år var 4,9/100 000 och narkolepsi–kataplexi 2,3/100 000. Prevalensen av narkolepsi var å sin sida 56/100 000 och prevalensen av narkolepsi–kataplexi 36/100 000. Kataplexi uppkom i genomsnitt 5 år efter de första trötthetssymptomen.

Enligt en enkätundersökning gjord i Storbritannien, där man utredde den diagnostiska fördröjningen ( $n=219$ ), uppkom de första narkolepsisymptomen hos 15 procent av patienterna före 10 års ålder och hos 54 procent före 18 års ålder (98). Enligt ett gemensamt material som omfattar 519 franska ( $n=317$ ) och kanadensiska ( $n=202$ ) patienter upptäckte man i synnerhet bland kvinnor två toppar i uppkomsten av narkolepsi, varav den större och tydligare var vid 15 års ålder och den andra kring en ålder av 36 år (30). I denna undersökning förknippades den sjukdomstyp som bröt ut i ung ålder ofta med ärftlighet och även med den svårare sjukdomstypen tillsammans med kataplexi, samt flera SOREMP-perioder (sleep onset REM period) vid undersökning av sömnlattens.

Hublin m.fl. (65) har på basis av en tvillingstudie ( $n=16179$ ) uppskattat narkolepsins prevalens i Finland till 26/100 000, men eftersom uppskattningen baseras på endast tre narkolepsipatienter i ifrågavarande urval är felmarginalen stor (95 % konfidensintervall 0–60).



### 3 NARKOLEPSINS SYMPTOM

**Narkolepsi och symptom i anslutning till sömn.** En betydande trötthet dagtid och onormal insomning under dagen är i de flesta fall de första symptomen som upptäcks. Hos 85 procent av barnen konstaterades kataplexi inom tre månader efter de första trötthetssymptomen (3). Peraita-Adrados m.fl. (113) har publicerat en patientserie (9 patienter under 18 år som lider av kataplektisk narkolepsi), där alla patienter hade en rubbad nattsömn. Fyra patienter talade i sömnen och led av bruxism, fyra led av en ätstörning med nattlig bulimi, fyra av hypnagogiska hallucinationer och tre av sömnförlamning. I en publikation av Nevsimalova m.fl. (103) var andelen barn och unga som led av hypnagogiska hallucinationer 15/30, andelen som led av sömnförlamning 12/30 och andelen med svårigheter att vakna på morgonen (sleep drunkenness) 13/30. I ett retrospektivt material av Aran m.fl. (3) som omfattade 51 barn och unga med narkolepsi led 66 procent av hypnagogiska hallucinationer, 55 procent av sömnförlamning och 92 procent av rubbad nattsömn. I en serie med 20 patienter av Vendramen m.fl. (141) var förekomsten av hypnagogiska hallucinationer betydligt mindre än i ovan nämnda patientserier, dvs. endast 10 procent, och inget av barnen konstaterades lida av sömnförlamning. Vid sömnpolygrafi konstaterades däremot andningsstörningar under sömnen (sleep-disordered breathing) hos 85 procent av patienterna, periodiska fotrörelser under sömnen hos 25 procent av patienterna och parasomnier hos 5 procent av patienterna. Guilleminault m.fl. (50) har publicerat ett material som omfattade 51 prepubertala barn (<12 år) med narkolepsi, där 38/51 led av sömnförlamning, 30/51 av hypnagogiska hallucinationer, 12/51 av skräckattacker och nästan hälften av mardrömmar minst en gång i veckan.

**Narkolepsi och viktökning.** Viktökning och ökning av BMI konstateras ofta hos narkolepsipatienter i början av sjukdomsförloppet. Viktökningen verkar vara oberoende av kaloriförbrukning och motion. Orsaken till viktökningen har antagits vara minskningen av sympatisk tonus, vilket påverkar både det vita och det bruna fettets anaboli och kataboli och leder till en fettökning. De låga hypokretinhalterna antas inhibera lipolysen genom att minska det sympatiska nervsystemets aktivitet. Detta skulle passa ihop med upptäckten att största delen av patienterna med kataplektisk narkolepsi är överviktiga. Leptinets roll i denna modell är oklar: det finns motstridiga resultat om dess betydelse. På basis av djurmodeller antar man dock att även andra neuropeptider än hypokretin spelar roll i viktökningen (115).

Viktökning har konstaterats särskilt hos vuxna patienter med kataplektisk narkolepsi (26, 126). I en färsk undersökning jämfördes vuxna med kataplektisk narkolepsi med kontrollpersoner och med vuxna som lider av narkolepsi utan kataplexi (130). Deras BMI var betydligt högre jämfört med både kontrollpersonerna och patienterna med icke-kataplektisk narkolepsi, medan BMI:t hos personer med narkolepsi utan kataplexi inte avvek från kontrollpersonernas BMI. En liknande upptäckt har även konstaterats hos barn. I undersökningen av Nevsimalova m.fl. (103) jämfördes 18 barn (under 18 år) med narkolepsi och kataplexi med 12 barn med narkolepsi utan kataplexi. Den enda upptäckten som skilde dessa grupper åt var BMI:t, som var avsevärt högre hos patienter med kataplektisk narkolepsi jämfört med patienter med narkolepsi utan kataplexi (BMI 24,6 och 19,9,  $p < 0,05$ ). I undersökningen jämfördes även BMI:t hos barn (<18 år) med narkolepsi med friska kontrollbarn som matchats enligt ålder och kön, och man kunde konstatera att barnen med narkolepsi hade betydligt högre BMI jämfört med kontrollpersonerna (103). Motsvarande upptäckter har

också konstaterats i publicerade patientserier där inga kontrollgrupper använts (3, 25, 141).

**Narkolepsi och psykosociala problem.** Narkolepsi påverkar uppenbarligen även barnets humör och beteende redan i ett mycket tidigt skede. Barnen kan bli inåtvända och många kan ha depressionssymptom. Det har rapporterats att barn som lider av narkolepsi upplever känslor av att vara sämre än andra, är sorgsna och har ett labilt känsloliv och är ibland irriterade och till och med aggressiva. Konflikter kan uppstå både hemma och i skolan. Uppmärksamhetsstörningar är vanligt förekommande. Khatami m.fl. (75) har beskrivit avvikelser i amygdalans funktion hos personer som lider av narkolepsi–kataplexi med hänvisning till att störningar i det limbiska systemet kan vara av betydelse vid uppkomsten av ovan nämnda störningar i känslolivet. Enligt det nuvarande synsättet påverkar störningar i det limbiska systemet också uppkomsten av kataplexier.

I en undersökning av Stores m.fl. (131) rekryterades narkolepsipatienter över hela världen genom att kontakta behandlande läkare, vilket innebär att urvalet inte är slumpmässigt. Kravet för att delta i undersökningen var att den behandlande läkaren hade gjort narkolepsidiagnosen och att Ullanlinna Narcolepsy Scale-kriterierna uppfylldes. Sömnpolygrafi och/eller sömnlattenstester krävdes inte. Därmed finns anledning att redan på grund av dessa faktorer förhålla sig kritiskt till undersökningsresultaten. Narkolepsins diagnostiska tillförlitlighet är osäker och urvalet är inte systematiskt. I undersökningen deltog sammanlagt 42 barn under 18 år med narkolepsi och 18 med övertrötthet dagtid (EDS) samt 23 kontrollbarn. Symptomen kartlagdes med en enkätundersökning (Strengths and Difficulties Questionnaire, Child Depression Inventory, Child Health Questionnaire). Man konstaterade betydligt fler beteendeproblem hos barnen med narkolepsi och EDS än hos kontrollbarnen ( $p \leq 0,001$ ) och även betydligt fler depressionssymptom ( $p \leq 0,01$ ). I enkäten om livskvalitet var poängen för psykiskt välbefinnande betydligt lägre hos indexgrupperna än hos kontrollbarnen ( $p < 0,001$ ). I den retrospektiva serien av Aran m.fl. (3) rapporterade 66 procent om sociala svårigheter och 72 procent om försämring av de akademiska prestationerna. De akademiska prestationerna förbättrades med ändamålsenlig vård, men inte de sociala problemen. I ett material som omfattade 51 barn med narkolepsi av Guilleminault m.fl. (50) gjordes en kort psykiatrisk intervju med 40 av barnen. 90 procent ville hemlighålla sjukdomen från sina skolkamrater, 80 procent kände sig hjälplösa inför sina symptom och 83 procent upplevde sjukdomen som ett problem som gjorde det svårare att inkluderas i skol- och idrottsaktiviteter och i sociala aktiviteter. 80 procent upplevde depression över att inte kunna vara såsom kamraterna och 90 procent kände skam över sina symptom. 20 procent antogs ha symptom av reaktiv depression. Lärarna hade uttryckt en försämrad skolprestation hos 62 procent av barnen. Barnen hade problem med koncentrationen, uppmärksamheten och minnet. I Nevsimolavas (103) patientserie diagnostiserades en tredjedel med beteendeproblem och 2/3 konstaterades ha problem med skolframgången under den tid då symptomen förekom.

**Symptomatisk narkolepsi.** Nishino och Kanbayashi (105) har publicerat en omfattande litteraturöversikt om symptomatisk narkolepsi, kataplexi och hypersomni i samband med andra sjukdomar. Författarna har gått igenom litteraturen från åtminstone åren 1923–2005, men den exakta metoden för litteratursökning presenteras inte i publikationen. På basis av litteratursökningen konstaterades 116 fall av symptomatisk narkolepsi. De tre vanligaste tillstånden som orsakade symptomatisk narkolepsi var ärftlig sjukdom (33/116), tumörer (38/116) och skador mot huvudet (19/116). 54 fall

rapporterades hos barn och unga under 18 år och 46 fall hos barn och unga under 16 år (Tabell 1). Hos 18 barn eller unga hade narkolepsi-symptombilden ett samband med hjärntumörer, varav kraniofaryngeom var den vanligaste. Övriga tumörer var germionom, astrocytom, medulloblastom, histiocytos och dessutom araknoidealisk cysta. I fyra fall hade tumören inte definierats. I litteratursökningen som Nishino och Kanbaushashi gick igenom framkom ett 6-årigt barn med astrocytom med isolerad kataplexi utan övriga narkolepsisymptom som följd. Challamelin m.fl. (19) beskrev ett material som omfattade barn med symptomatisk narkolepsi (n=20), där kataplexi var det dominerande symptomet: 95 procent led av kataplexi och 26 procent av status kataplektikus. För största delen av dessa patienter hade dock inga avvikande upptäckter konstaterats vid neurofysiologiska undersökningar.

## 4 DIAGNOSTIK AV NARKOLEPSI

**Kriterier för narkolepsi.** Det finns en bra och omfattande översikt över sömnfenomen i anslutning till narkolepsi hos barn (117). Det finns en systematisk översikt över undersökning av insomningslatens (MSLT, multiple sleep latency test, även sömnlatenstest) och test för förmåga att hålla sig vaken (MWT, maintenance of wakefulness test, även test för förmåga att upprätthålla pigghet) (4). Sömnundersökningar användes vid diagnostisering av narkolepsi redan på 60-talet. Hos narkolepsipatienter konstaterades avvikande drömmar under REM-sömnen som på ett avvikande sätt även förekom under registreringar av dagssömn (118, 144). På 70-talet tog man i bruk sömnlatenstestet (MSLT), där försökspersonen ges 4–5 möjligheter att somna med två timmars mellanrum (16, 17). I slutet av 90-talet konstaterades låga hypokretinvärden i hjärnans ryggmärgsvätska hos personer med narkolepsi, och även detta kriterium har etablerats i diagnostiken. Definitionen av och de diagnostiska kriterierna för narkolepsi har förändrats genom åren. År 1957 definierade Yoss och Daly (147) narkolepsi som en kombination av fyra symptom – ökad trötthet dagtid (EDS), kataplexi, sömnförlamning samt hallucinationer under insomningsskedet eller vid uppvaknandet. Vid det första internationella narkolepsimötet 1975 föreslogs splittrad nattsömn som ett femte tilläggsymptom. Honda m.fl. (59, 73) var de första som upptäckte sambandet mellan narkolepsi och kataplexi samt HLA-DR2-positivitet. Senare har HLA-sambandet påvisats för HLA typ DQB1\*0602 (91). Detta konstaterade HLA-samband, sömnpolygrafifynden och MSLT-fynden inkluderades i narkolepsidefinitionen vid den första internationella sömnklassificeringen 1990 och i dess modifierade version 1997 (ICSD) (90). I kriterierna för narkolepsi ingick ökad trötthet dagtid, dagssömn och benägenhet att somna, kataplexi, sömnförlamning och hallucinationer, fynd vid sömnpolygrafiundersökning och fynd vid undersökning av sömnlagens samt HLA-typning (DQB\*0602- eller DR2-positivitet).

En låg hypokretinhalt i ryggmärgsvätskan förekommer ofta i samband med narkolepsi–kataplexi (106). Detta har beaktats i den nyaste sömnstörningsklassificeringen (ICSD-2), som publicerades 2005 och som tillämpas idag (89). I tabell 2 presenteras kriterierna för narkolepsi enligt ICSD-2. Fastän kriterierna ser ut att tillåta diagnos på basis av endast kliniska symptom (ökad trötthet dagtid och tydligt kataplexisymptom), gör man i den praktiska kliniska diagnostiken ytterligare undersökningar för att säkerställa diagnosen. Även internationella narkolepsiforskare presenterade slutligen kriterierna enligt tabell 3 som sättet att fastställa en säker diagnostik (107, 112).

Den diagnostiska fördröjningen från att dagtrötthet uppkommit har traditionellt varit lång vid narkolepsi, ofta flera år (98). I Storbritannien var den diagnostiska fördröjningen hos 500 vuxna narkolepsipatienter från att de första symptomen konstaterades i genomsnitt 10,5 år. Längre diagnostisk fördröjning förekom i synnerhet när kataplexisymptom saknades (98). På basis av symptomen har vuxna narkolepsipatienter ofta fått någon annan neurologisk (17 procent) eller psykiatrisk (23 procent) diagnos före narkolepsidiagnosen (80).

**Anamnes och frågeformulär.** Viktiga kliniska anamneser är uppgifter i anslutning till graden av trötthet, humörförändringar och förekomsten av kataplexisymptom. En sömndagbok kan hjälpa till att skapa en uppfattning om sömnen och tidpunkterna då den pågår. För att bedöma tröttheten och benägenheten att somna har man utvecklat frågeformulär, varav Epworth Sleepiness Scale (ESS) (tabell 5), Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PSDD), Stanford Sleepiness Scale och narkolepsienkäten Ullanlin-

na (tabell 6) används allmänt (63). För Stanford Sleepiness Scale finns inga referenspoängantal och den har inte validerats genom jämförelser med fysiologiska mätningar, och därför presenteras den inte närmare i denna översikt.

Med ESS utreder man patienternas trötthet dagtid i åtta lugna sedvanliga dagliga situationer. ESS utvecklades för att skilja åt vuxna med olika sömnstörningar från friska vuxna (150 patienter med sömnstörningar, 30 kontrollpatienter). I enkäten uppskattar patienten sin sannolikhet att slumra till på en 4-gradig skala. Det maximala poängantalet är 32. ESS-poängen är vanligtvis över 10 hos personer med sömnstörningar och poängantal över 16 tyder på en påtaglig trötthet dagtid, vilket konstateras hos personer med narkolepsi, idiopatisk hypersomni eller medelsvår obstruktiv sömnapné. Poängen korrelerar i betydande grad med fynden vid MSLT ( $p < 0,01$ ) och sömnpolygrafi ( $p < 0,001$ ) (70, 71, 72). Validiteten av ESS har även bedömts i Italien i en italienskspråkig version (143). Även i denna bedömning konstaterades en korrelation (omvänd) med fynden vid MSLT ( $p < 0,01$ ). Den bästa sensitiviteten konstaterades vid ESS-gränsvärdet 12: 87 procent för MSLT-gränsen på 5 minuter och 84 procent för MSLT-gränsen på 8 minuter. ESS-gränsvärdet 12 hade den bästa sensitiviteten (84 procent) och den bästa specificiteten konstaterades vid gränsvärdet 17 poäng (88 procent). Enkäten har även utarbetats i en japansk version i vilken poängantalen visade en betydande skillnad mellan vuxna med sömnstörningar och friska vuxna. I en amerikansk populationsbaserad studie konstaterades dock att cirka 30 procent av befolkningen får ett poängtal på över 19 i ESS-enkäten (122). Dess validitet och användning som hjälpmedel vid diagnostiken av personer med sömnstörningar har också kritiserats (132).

Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) är en enkät med 8 frågor som tagits fram för att mäta dagtrötthet hos barn i skolåldern. Som material för blanketten har man publicerat ett normalmaterial baserat på 450 barn i åldern 11–15 år, men det finns ingen jämförande studie för en objektivare MSLT-undersökning (32). Liksom ESS innehåller blanketten åtta frågor och det maximala poängantalet är 32. Ett poängantal på under 15 är normalt, över 15–20 innebär ökad trötthet dagtid. Dagtrötthet som mätts med detta mått har konstaterats ha ett samband med lägre skolvitsord och andra problem i skolan (32, 114). En kinesisk version av PDSS utvärderades till en början med 238 skolbarn och därefter undersöktes den med 28 patienter med obstruktiv sömnapné (medelålder 13,07 år) och 31 patienter med narkolepsi (medelålder 12,55 år) samt 34 kontrollbarn (medelålder 14,51 år). Vid analyserna av resultaten hade gränspoängen 16/17 en sensitivitet på 87 procent och en specificitet på 74 procent när det gäller narkolepsi (145).

Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) har tagits fram i Finland i samband med ett avhandlingsarbete som kartlade förekomsten av Hublins narkolepsi i vårt land, och det är i första hand ett epidemiologiskt verktyg för screening. Skalan innehåller poängsatta frågor om såväl dagtrötthet som kataplexi. Dess specificitet var 98,8 procent och sensitiviteten 100 procent, när ett resultat på 14 poäng användes som skärningspunkt (64).

Även kataplexienkäter har varit under arbete. I Stanfords material på 983 vuxna konstaterades tre situationer som de viktigaste utlösarna av kataplexi: när man lyssnar till eller berättar ett skämt, när man skrattar och när man är arg (2). I ett Holländskt material på 116 patienter var de viktigaste utlösande faktorerna när man skrattar ivrigt, när man uppmärksammar något viktigt, när man berättar ett skämt, innan man uppnår skämtets höjdpunkt, när man hör ett skämt och när man är arg (109).

**Sömnpolygrafiundersökning, MSLT och MWT.** En systematisk översikt över MSLT och MWT har publicerats (4). Det finns inga särskilda MSLT- eller MWT-undersökningar om narkolepsi hos barn och unga, men en del av de publicerade materialen inbegriper enskilda barnpatienter.

**Sömnpolygrafi (polysomnografi, PSG).** Sömnpolygrafifynd tillämpas inte som diagnostiska kriterier för narkolepsi, förutom för att säkerställa att personen som undersöks har sovit tillräckligt före MSLT-undersökningen. För att MSLT-undersökningen ska vara diagnostisk, ska försökspersonen föregående natt under sömnpolygrafi i laboratorieförhållanden sova minst sex timmar (4). Sömnpolygrafi är en viktig undersökning också för att den kan yppa eventuella andra samtidigt förekommande sömnstörningar. Eventuella förändringar i anslutning till sömnpolygrafi hos vuxna har beskrivits noggrant och det finns en omfattande, dock inte systematiskt verkställd, litteraturoversikt (117). Typiska sömnpolygrafifynd hos vuxna med narkolepsi är normal sömnmängd (35, 100, 119), nedsatt sömneffektivitet (12, 35, 61, 119, 148), förkortad sömnlätens (9, 14, 35, 100, 119), förkortad REM-sömnlätens (9, 12, 14, 35, 55, 61, 100), splittrad NREM-sömn och nattliga perioder av vaka (9, 12, 14, 35, 55, 57, 61, 100, 119) och en ökad mängd N1-sömn till följd av dessa (9, 35, 57, 61, 100, 148) samt på motsvarande sätt en minskad mängd N2-sömn (9, 35, 57, 119, 148). Däremot är den djupa N3-sömnen vanligtvis enhetlig och mindre rubbad (9, 35, 57, 119, 148). Mängden REM-sömn är normal, men REM-sömnen är motoriskt livligare (i synnerhet ögonrörelserna) än normalt (13, 37, 39, 111, 121, 139). Enligt vuxenmaterialet somnar cirka 45 procent av narkolepsipatienterna under nattsömnen direkt i REM-sömn inom 15 minuter från insomnandet (9, 99, 121, 148). Sömnen hos patienter med narkolepsi är svår att klassificera även på basis av en tekniskt lyckad polygrafi på grund av avvikelser i sömnstrukturen. I synnerhet N2-sömnens drag, såsom K-komplex och sömnspolar, och å andra sidan nedsatt grundläggande muskeltonus i anslutning till REM-sömn kan förväxlas med varandra. Hos narkolepsipatienter består 0–14 procent av nattsömnen av en sådan otydlig sömnfas (otydlig sömnfas, förväxling mellan NREM/REM, N1-REM-sömn, S7-sömn) (57).

Bland sömnpolygrafifynd hos barn med narkolepsi har endast den splittrade lätta NREM-sömnen beskrivits, och även den som en del av en allmännare definition av patientdokumentation och inte som en systematisk översikt (3, 19, 103, 113).

**MSLT (multiple sleep latency test).** Undersökning av sömnlätens utgör hörnstenen i narkolepsidiagnostik, tillsammans med förhandsuppgifter och eventuellt definition av hypokretinhalt i ryggmärgsvätskan. Vid MSLT-undersökning klassificeras över 2 insomningar som inleds med REM-sömn som fynd med stark antydning till narkolepsi, men hos upp till en fjärdedel av patienterna med narkolepsi–kataplexi förekommer inte två SOREMP vid MSLT (1). Om 5 minuter används som den genomsnittliga sömnlätens tiden uppfyller endast 67 procent av patienterna med narkolepsi–kataplexisymptom MSLT-kriterierna för narkolepsi. Därför har gränsen för sömnlätens höjts till 8 minuter. Med en sömnlätens på åtta minuter är MSLT-sensitiviteten 95 procent och specificiteten 73 procent (4) (evidensgrad A). Eftersom det finns betydligt färre sjukdomar som kan förväxlas med narkolepsi hos barn än hos vuxna är MSLT-specificiteten sannolikt bättre för barn än för vuxna (evidensgrad D). Man har även föreslagit en gräns på 12 minuter för barn, men evidensgraden för detta är liten. Förslaget baseras främst på ett litet jämförande material på 18 barn, där den genomsnittliga sömnlätens hos de undersökta 8–12-åriga barnen var 16 minuter (110). I det publicerade amerikanska narkolepsi–kataplexi-underlaget (3) hade MSLT gjorts

för 76 procent av barnen. MSLT var diagnostisk för narkolepsi i 92 procent av fallen. Enligt gällande standarder ska man natten före MSLT-undersökningen göra en sömnpolygrafiundersökning, på basis av vilken sömnens olika skeden och nattsömnens längd kan klassificeras. Kombinationen sömnpolygrafiundersökning och MSLT-undersökning är nyttig även på grund av differensdiagnostiken.

**Hypokretin.** I litteraturen används även benämningen hypokretin-1 för hypokretin, och orexin är en parallell benämning för denna peptid som produceras av neuronerna i hypotalamus. I diagnostiken har betydelsen av mätning av hypokretinhalten ökat och anses utgöra ett alternativ till MSLT-undersökning. Mätningarna av hypokretinhalten kan dock inte helt ersätta sömnundersökningar eftersom de inte medför någon nytta vid diagnostiken av övriga samtidigt förekommande sömnstörningar. Den systematiska litteraturöversikten visar att hypokretin har en klar relevans vid diagnostiken av narkolepsi–kataplexi hos vuxna (evidensgrad A) (76). 80 procent av patienterna med narkolepsi–kataplexi har lågt hypokretin i hjärnans ryggmärgsvätska. Hypokretinhalten sensitivitet är emellertid bara 60 procent, men specificiteten är 98 procent. En låg halt (under 110 pg/ml) är således en mycket stark indikation på narkolepsi–kataplexi, men å andra sidan utesluter en normal hypokretinhalt (över 200 pg/ml) inte med säkerhet narkolepsi–kataplexi (begynnande sjukdom). Hypokretinet är ofta normalt vid narkolepsi utan kataplexi (evidensgrad A).

**HLA-typ.** HLA-typningen inkluderades i de diagnostiska kriterierna för narkolepsi i klassificeringen ICSD-1, men inte längre i ICSD-2. Narkolepsi–kataplexi associerar starkt med faktorerna HLA DR15 (DR2) och DQB1\*0602 (28, 76). Över 90 procent av vithyade patienter med narkolepsi–kataplexi är HLA DQB1\*0602-positiva (28). Problemet är att HLA DQB1\*0602 är vanligt förekommande hos befolkningen: cirka 26 procent har denna ytantigen i sina celler. Definitionen av den HLA-typ som associerar med narkolepsi har i dagens läge en klinisk betydelse med tanke på barn och unga när kataplexisymptomet saknas men de övriga kriterierna uppfylls. I sådana situationer anser man att ett positivt HLA DQB1\*0602 ökar diagnosens tillförlitlighet och å andra sidan förutspår uppkomsten av kataplexi i ett senare skede (evidensgrad D). Definitionen av HLA DQB1\*0602-allelen har en klar klinisk betydelse också när man beslutar om lumbalpunktion för definition av hypokretinvärdet. Om patienten är HLA DQB1\*0602-negativ behöver man nödvändigtvis inte utföra en lumbalpunktion eftersom hypokretinet i likvor mycket sannolikt kommer att vara normalt (> 200 pg/ml).

**MWT (*maintenance of wakefulness test*).** I testet för förmåga att hålla sig vaken försöker patienten hålla sig vaken i halvsittande ställning så länge som möjligt i ett tyst mörkt rum. Testtiden är högst fyra gånger 40 minuter och undersökningarna görs med 2 timmars intervall. Det är fråga om ett modifierat MSLT och de parametrar som registreras är desamma. Betydelsen av MWT vid bedömningen av funktionsförmågan hos vuxna med narkolepsi är riktgivande (4) (evidensgrad A). Användningen av MWT för barn och unga har varit obetydlig och det finns inga publicerade uppgifter om ämnet. För ungdomar blir MWT aktuellt vid bedömning av körhälsan. Förutsättningen för mopedkort, liksom även för körkort, kan anses vara en tillräcklig förmåga att hålla sig pigg i körförhållanden. MWT-test kan användas för att visa att patienten åtminstone inte somnar in okontrollerat omedelbart då testet inleds (< 5 min). En verklig körsituation med moped och i synnerhet motorcykel är betydligt mer vaksamhetsstimulerande än bilkörning, vilket MWT-testsituationen närmast simulerar. Det

andra kriteriet är ett normalt avklarat körtest, där man bör beakta att testkörningen, liksom vardagskörningen, görs under regelbunden medicinerings. Evidensgraden för MWT för unga är dock D.

**Differensdiagnostik.** I en uppföljningsundersökning av Aran m.fl. (3) deltog 41 av 51 barn med diagnostiserad narkolepsi. Barnens ålder påverkade inte hur snabbt diagnosen gjordes eller antalet nödvändiga läkarbesök, som var 4 i medeltal. Barn som insjuknat före puberteten fick sammanlagt 33 felaktiga diagnoser före narkolepsidiagnosen, och de som insjuknat i puberteten eller senare 32. Det sammanlagda antalet felaktiga diagnoser var 65. För 18 barn hade sjukdomen setts som en störning i känslolivet, 17 gånger ansåg man att symptomen var normalt beteende i anslutning till utvecklingen, 8 gånger ansågs symptomen bero på infektioner, 6 barn fick diagnosen epilepsi, 5 barn diagnostiserades med någon annan sömnstörning än narkolepsi och 11 barn med någon annan sjukdom (som inte nämns i publikationen).

MacLeod m.fl. (87) rapporterar om fem patienter som skickades för vidare undersökningar med misstankar om epilepsi, men som sedan fick diagnosen narkolepsi. Flera olika epilepsityper ansågs orsaka barnens symptom under diagnosförloppet. Fyra barn misstänktes lida av absensepilepsi, två av generaliserad epilepsi (astatisk) och två barn ansågs ha epilepsi som börjar lokalt. Trötthet och sömnhetsanfall tolkades som absensanfall och kataplexi tolkades som olika typer av anfall.

Kruger m.fl. (80) undersökte diagnoserna före narkolepsidiagnosen för 77 vuxna med narkolepsi. Ur ett befolkningsbaserat register valde man sammanlagt ut 15 kontroller för respektive fall, som matchades enligt födelseår, kön och postadress (socioekonomisk matchning). Följaktligen diagnostiserades narkolepsipatienterna lättare med psykiska störningar än de matchade kontrollpersonerna (OR = 4,0645, konfidenttalsintervall 95 %, CI = 2,5–6,7,  $p < 0,0001$ ) och med störningar i centrala nervsystemet (OR = 5,0, CI = 3,1–8,3,  $p < 0,0001$ ). De vanligaste psykiatriska diagnoserna var neuros (17 procent), depression (16 procent), personlighetsstörning (3 procent) och anpassningsstörning (4 procent). De sjuka personerna besökte läkare två gånger så många gånger som kontrollpersonerna, men trots detta hade endast 38 procent fått diagnosen narkolepsi innan en specialistläkarbedömning gjordes. Som en klinisk detalj kan nämnas att senspänningsreflexerna temporärt försvinner under kataplexi, vilket med god tur kan konstateras med testning vid rätt tidpunkt.



## 5 BEHANDLING AV NARKOLEPSI

### 5.1 BEHANDLINGAR SOM PÅVERKAR SJUKDOMSPROCESSEN

**Immunologisk behandling av narkolepsi.** Narkolepsisymptomen beror på en nervcellsskada i hypotalamus och saknaden av signalsubstansen hypokretin som utsöndras av nervcellerna. En autoimmunprocess anses orsaka sjukdomen. Man har försökt behandla den med immunoterapi, främst med intravenösa immunoglobuliner (IVIg). Resultaten har dock varit blygsamma. Från och med 2003 har några resultat publicerats om enskilda patienter eller små serier med totalt cirka tio patienter (27, 29, 38, 77, 83, 116, 137). Endast vissa har svarat på behandlingen. Behandlingen är fortfarande experimentell och framöver behövs högklassiga undersökningar (evidensgrad D). Det finns också få publikationer om steroider (21, 56) och plasmaferes (20), och det finns ingen evidens som påvisar att de skulle medföra någon nytta (7, 28, 92) (evidensgrad D).

### 5.2 BEHANDLING AV TRÖTTHET I ANSLUTNING TILL NARKOLEPSI

**Modafinil, D-amfetamin och metylfenidat.** Det finns inga publicerade uppgifter om något av dessa läkemedel i åldersgruppen barn och unga i studier på RCT-nivå eller i öppna studier. Därmed baserar sig alla rekommendationer om medicinering av narkolepsi i denna åldersgrupp på klinisk erfarenhet av patientserier där medicineringen har följt principerna för medicinering av vuxna. Däremot finns det studier på hög nivå för alla dessa läkemedel med ADHD-indikator för barn och unga, och därmed torde forskningsdata om biverkningar som insamlats i dessa studier kunna tillämpas också för narkolepsipatienter (95).

**Modafinil.** Modafinil har använts vid behandling av narkolepsi sedan 1990-talet. Det är inte kemiskt besläktat med amfetamin, men frigör monoaminer på motsvarande sätt och höjer dessutom histaminhalterna i hypotalamus. Det finns två vårdbeskrivningar som gjorts retrospektivt på basis av uppgifter i sjukdomsberättelser, där användningen av modafinil har bedömts hos barn (3, 69). Bägge undersökningar är amerikanska. Den undersökning som gjorts av Ivanenko m.fl. (69) omfattar 13 barn ( $11,0 \pm 5,3$  år, 6 pojkar, 10 narkoleptiker) vars dagtrötthet behandlats med 200–600 mg modafinil. I resultaten särskiljdes inte narkolepsipatienterna från övriga patienter. Huvudvariablerna var föräldrarnas subjektiva uppskattning om tillfrisknandet och minskningen av insomningsattacker, dagsömner och kataplexi, vilket påvisades med en sömnuppföljningsblankett. Dessutom hade 7 barn genomgått PSG och MSLT. De subjektiva mätningarnas effekt uttrycktes endast på ett beskrivande sätt. Vid MSLT var insomningslatensens längd av relevans ( $6,6 \pm 3,7 \rightarrow 10,2 \pm 4,8$  min,  $p=0,02$ ). Uppföljningstiden var  $15,6 \pm 7,8$  mån. Epilepsi som bröt ut på nytt hos ett barn och psykotiska symptom hos ett annat tolkades som biverkningar. Bägge barnen fick dock fortsatt medicinering efter att symptomen behandlats. Det förblev alltså oklart huruvida förhållandet

mellan orsak och verkan var verkligt. I serien på 51 barnpatienter av Aran m.fl. (3) följde man med patienterna under i genomsnitt 4,6 år. 93 procent av patienterna medicinerades ursprungligen med modafinil och för 78 procent pågick medicineringen vid analysstidpunkten. Effekten på olika narkolepsisymptom bedömdes på en skala från -3 till +3, där modafinil som lindrare av trötthet fick värdet 1,9. Biverkningar beskrevs hos 39 procent av de som behandlades. Den vanligaste bieffekten var huvudvärk, men antalet patienter som avbröt behandlingen var litet. Den genomsnittliga modafinildosen var 300–400 mg. På basis av dessa två undersökningar kan modafinil anses som ett effektivt läkemedel vid behandling av trötthet hos barn och unga med narkolepsi enligt evidensgrad D.

Det finns en färsk systematisk översikt och metaanalys om användningen av modafinil vid behandling av narkolepsi hos vuxna. I denna översikt ingår 9 studier på RCT-nivå (modafinil vs placeboeffekt, i en av studierna ingick även en grupp med na-oxibat + modafinil) med sammanlagt 1 054 patienter. Modafinil visade sig vara effektivt vid behandling av dagtrötthet enligt följande indikatorer: ESS, MSLT, MWT, trötthetens varaktighet, antalet insomningar dagtid och dagssömner. Läkemedlet påvisade ingen effekt på kataplexi. Patienternas livskvalitet förbättrades avsevärt. Den enda betydande biverkan var illamående. Undersökningarna som inkluderades i metaanalysen kritiserades för kort uppföljningstid (6–9 veckor). De maximala doserna var 600 mg/dygn, trots rekommendationen 400 mg. För att minska illamåendet kan dosen minskas så att en större dos tas på morgonen och en mindre på dagen (t.ex. 300 mg + 100 mg). På basis av översikten kan effekten av kortvarig användning av modafinil vid behandling av dagtrötthet i anslutning till narkolepsi hos vuxna placeras i evidensklass A.

Som allvarliga biverkningar vid klinisk användning tar FDA:s (34) och EMEA:s (33) rapporter upp biverkningar på huden, som ser ut att drabba i synnerhet barnpatienter. I FDA:s rapport beskrivs tre patienter på 17, 15 och 7 år, varav två hade en reaktion av typen Stevens–Johnson och en drabbades av en DRESS-reaktion (eosinofil hudreaktion och multipel organskada). FDA:s rapport innehåller inga fall med fatal utgång. Däremot rapporterar EMEA om 16 motsvarande hudreaktioner, varav tre med fatal utgång. Dessa fall gällde specifikt barnpatienter, vilket lett till att EMEA rekommenderar att läkemedlet inte skrivs ut till åldersgruppen barn. Även rätt många allvarliga psykiska biverkningar har konstaterats i samband med modafinil. Nyligen har dock europeiska kliniker som behandlar barn med narkolepsi uttryckt oro över EMEA:s rekommendationer. De behandlar sammanlagt 205 barnpatienter (82) som ordinerats 50–600 mg modafinil per dygn. I denna grupp har inga allvarliga biverkningar konstaterats.

Som en sammanfattning gällande modafinil vid behandling av barn och unga med narkolepsi kan konstateras att läkemedlet har påvisat effekt vid behandling av narkolepsi hos vuxna, även om evidensen av dess effekt är bristfällig. Som rekommenderad modafinildos kan man konstatera att vuxendosering kan tillämpas vid behandling av unga och lämpliga doser för yngre barn är hälften av dessa (50 mg–200 mg). För barn och unga är en särskilt omsorgsfull klinisk uppföljning nödvändig när medicineringen inleds på grund av risken för sällsynta hudreaktioner.

**Metylfenidat och D-amfetamin.** Amfetamin och derivat därav har använts vid behandling av narkolepsi sedan 1950-talet. Den huvudsakliga effektmekanismen är hämmande av dopaminåterupptag, men amfetaminet frigör även noradrenalin och serotonin.

Det finns inga kliniska studier om användningen av metylfenidat vid behandling av barn och unga med narkolepsi. Den enda patientseriebeskrivningen där effekten beskrivs är den ovan nämnda retrospektiva studien av Aran m.fl. (3). Dessa Stanfordpatienter hade behandlats med metylfenidat med både kortvarig och långvarig effekt enligt förhållandet 63 procent/25 procent, men ingen av patienterna fick fortsatt medicinering med kortvarig effekt och endast 20 procent med långvarig effekt. Motsvarande effekttal på ovan beskrivna effektskala var 1,5 och 1,9. 81 procent av patienterna som använde preparatet med kortvarig effekt och 50 procent av dem som använde preparatet med långvarig effekt drabbades av biverkningar.

Undersökningarna gjorda med vuxna är också få. Det finns tre sådana undersökningar, från 1959, 1979 och 1986. Ingen av dessa är heller undersökningar på RCT-nivå. Den bästa är ett arbete av Mitler m.fl. (93), gjort i USA år 1986, där sex narkoleptiker fick tre olika doser av metylfenidat i maskerad ordning och testades i samband med varje dos (MWT, kliniskt frågeformulär, två psykologiska test). I undersökningarna deltog också friska kontrollpersoner som fick placebo. I alla tester uppnådde man ett statistiskt betydande tillfrisknande med den största läkemedelsdosen i jämförelse med utgångsläget. Vid den subjektiva bedömningen och det andra psykologiska testet observerades ett betydande tillfrisknande med alla doser, men inte ens de bästa läkemedelsresultaten uppnådde samma prestationer som de friska personerna. De två övriga undersökningarna är beskrivningar av patientserier, där metylfenidatets effekt bland 106 (60) och 60 (146) patienter beskrivs. I bägge konstateras att effekten är utmärkt: i Yossis och Dalys undersökning konstateras en bra eller utmärkt effekt mot trötthet hos över 80 procent och mot kataplexi hos över 50 procent av patienterna (146) och i undersökningen av Honda m.fl. konstateras en effekt på över 90 procent mot trötthet och på över 80 procent mot kataplexi (60). På basis av dessa undersökningar är evidensgraden för metylfenidat C hos vuxna. Eftersom forskning saknas kan evidensgraden för barn inte fastställas.

På basis av några vuxenundersökningar ser dextro-amfetamin också ut att hjälpa mot narkolepsipatienternas trötthet. Undersökningarnas varaktighet var dock relativt kort, endast fyra veckor. Det finns även evidens för att patienterna utvecklar en tolerans, och på grund av risken för gatuhandel är användningen av dextro-amfetamin ingen enkel fråga.

De vanligaste biverkningarna av stimulantia är dålig aptit, sömnsvårigheter, huvudvärk och magsmärtor. De har även konstaterats påverka längdtillväxten så att den blir långsammare, även om den förväntade längden inte konstaterats vara avvikande på gruppnivå. Vikten tenderar att minska i början av behandlingen till följd av dålig aptit, men jämnas ut med tiden. Psykiska bieffekter har konstaterats och patienter med psykos- eller manisymptom ska inte behandlas med stimulantia. Man har oroat sig över kardiovaskulära bieffekter. En lindrig höjning av puls och blodtryck är vanligt förekommande, men i praktiken har de inte ansetts vara av betydelse. Riskpatienter bör dock behandlas med försiktighet och barn med hjärtsjukdomar eller hypertoni ska inte behandlas med stimulantia utan att först konsultera kardiolog. Nyligen har två retrospektiva omfattande patientserier om hjärtsymptom och plötsliga dödsfall bland ADHD-patienter som behandlats med stimulantia publicerats i USA, en med vuxna och en med barn. Man kunde inte påvisa flera hjärtinfarkter, plötsliga dödsfall som beror på hjärtat (86) eller hjärninfarkter hos patienter som använder stimulantia än hos kontrollpatienter som inte använde stimulantia (23, 51) i någondera studien.

**Övrig läkemedelsbehandling: atomoxetin, efedrin och matsindol.** Atomoxetin är ett sympatomimet som är en selektiv presynaptisk hämmare av noradrenalinåterupptag

och som utvecklats för behandling av ADHD. Det har också använts vid behandling av narkolepsi hos både vuxna och barn, men inga systematiska studier med denna indikation har gjorts i någon åldersgrupp. Läkemedlet har använts vid behandling av trötthet och har eventuellt också en kataplexihämmande effekt. Den rekommenderade dosen för personer över 70 kg är 40 mg/dygn under den första behandlingsveckan och därefter är den rekommenderade upprätthållande dosen 80 mg/dygn (max 100 mg/dygn). För personer under 70 kg är startdosen 0,5 mg/kg/dygn och efter 10 dagar kan dosen höjas till 1,2 mg/kg/dygn (max 1,8 mg/kg/dygn eller högst 100 mg/dygn). Atomoxetinets vanligaste bieffekter är dålig aptit, övergående symptom i matsmältningskanalen och övergående trötthet. Allvarliga biverkningar som beskrivits är en ökning av självdestruktivitet och aggressivitet, levertoxism samt förlängd QT-tid och följaktligen livshotande rytmstörningar för personer med anlag för detta. Atomoxetin rekommenderas inte heller för behandling av barn som konstaterats lida av någon hjärtsjukdom eller hypertoni utan att först konsultera kardiolog (95). I patientmaterialet som Aran m.fl. beskriver hade 15 procent behandlats med atomoxetin och behandlingen fortsatte för 33 procent (3). Atomoxetinet metaboleras genom CYP2D6 och måste användas med försiktighet om patienten samtidigt behandlas med CYP2D6-inhibitorer (exempelvis fluroxetin, venlafaxin, paroxetin, risperidon). Parallellt bruk av metylfenidat och atomoxetin kan höja blodtrycket och öka de kardiovaskulära riskerna, och av denna anledning strävar man efter att undvika parallellt bruk hos barn.

Efedrin användes redan på 1930-talet för behandling av narkolepsi, men på grund av betydande bieffekter och bättre alternativ används det nuförtiden endast i få undantagsfall. Efedrin är ett indirekt sympatomimet och frigör noradrenalin och dopamin ur nervändorna. Det finns inga publicerade forskningar om efedrin vid behandling av narkolepsi och erfarenheterna av behandling av barn är obefintliga. Vid behandling av narkolepsi hos vuxna används efedrindoser på 25–50 mg 1–3 gånger per dygn.

Matsindol är också ett stimulerande medel som ingår i icke-stimulantia och som användes vid behandling av narkolepsi hos vuxna på 1970- och 1980-talen. Undersökningarna uppfyller inte RCT-kriterierna eftersom de är öppna undersökningar som gjorts med små patientgrupper, där läkemedlets effekt har jämförts med det primära läkemedlet vid den tiden, dvs. amfetamin (124). I dessa undersökningar har matsindollets effekt varit jämförbar med amfetamin. Det har också nyligen publicerats en fransk retrospektiv översikt om läkemedlets användning vid läkemedelsresistent narkolepsi och behandling av trötthet vid idiopatisk hypersomnia i en patientgrupp som består av både vuxna och barn. I undersökningen ingick 13 barn med narkolepsi. I denna grupp förekom inga allvarliga bieffekter och effekten uppskattades även i denna studie vara minst lika bra som för övriga stimulantia (104). För närvarande är matsindol tillgängligt i Finland med specialtillstånd för behandling av narkolepsi hos vuxna. Den behandlingsdos som använts i ovan nämnda franska studie var 1–6 mg, men författarna gav inte en separat dosering för barnpatienter.

**Läkemedel på försöksstadiet: pitolisant och orexin.** Utöver orexin (hypokretin) är även histaminantagonisten pitolisant (tidigare namn tiprolisant) föremål för forskning. Pitolisant har redan undersökts på människor och resultaten har varit lovande (84, 127). För närvarande är läkemedlet föremål för forskning i fas III. Enligt preliminära uppgifter ser det ut som att pitolisant utöver trötthet även i någon mån har en effekt på kataplexi. Det har varit svårt att få själva orexinet i ett läkemedelsformat som passerar blodhjärnbarriären. I en färsk undersökning, där orexin har getts i form av ett näs-

spray, har läkemedlet konstaterats minska REM-sömnen, men det finns inga rapporterade resultat om dagtida effekter (6).

### 5.3 BEHANDLING AV KATAPLEXI

**Behandling av kataplexi.** Vid behandling av kataplexi har man traditionellt använt antidepressanter, dvs. tricykliska antidepressanter (klomipramin, protriptylin), hämmare av serotoninåterupptaget (fluoxetin, fluvoxamin, sitalopram), hämmare av noradrenalin- och serotoninupptaget (venlafaxin) och hämmare av noradrenalinupptaget (reboxetin, atomoxetin) (28). I litteraturen finns dock endast lite forskningsbaserad evidens som påvisar att denna indikation skulle ha någon nytta. Vignatelli m.fl. (142) publicerade 2008, med en uppdatering 2010, en Cochraneanalys om användningen av antidepressanter vid narkolepsi. De hittade fem studier som delvis uppfyller RCT-kriterierna, med sammanlagt 246 deltagare på över 18 år (49, 81, 88, 123, 125). Författarnas slutsats var att evidensen om användningen av antidepressanter vid behandling av narkolepsi är bristfällig i litteraturen. Trots detta tar American Academy of Sleep Medicine i sin rekommendation ställningen att tricykliska antidepressanter (TCA), hämmare av serotoninåterupptaget (SSRI), venlafaxin och reboxetin kan vara effektiva vid behandling av kataplexi (evidensgrad D) (97). Tricykliska antidepressanter, hämmare av serotoninåterupptaget och venlafaxin kan också vara till hjälp vid hypnagogiska hallucinationer och sömnförlamning (evidensgrad D) (8, 97).

Materialiet som publicerats om barn är mycket ringa. I ovan nämnda publikation av Aran m.fl. var de mest använda läkemedlen modafinil, natriumoxibat och venlafaxin tillsammans eller skilt för sig. Utöver venlafaxin hade man provat på övriga antidepressanter, såsom tricykliska, fluoxetin och atomosektin, men dessa slopades oftast på grund av bieffekter (3). Moller publicerade år 2009 ett material, där sex barn svarade bra på en behandling med venlafaxin mot kataplexi och hypnagogiska hallucinationer. Barnens ålder varierade mellan 7 och 12 år och venlafaxindosen var 37,5–112,5 mg/dygn uppdelat i 1–2 doser (96). Antidepressantdoserna vid behandling av kataplexi och hallucinationer hos barn är endast riktgivande: kloripramin har använts med doserna 10–25 mg och vid behov hälften av en depottablett på 75 mg, dvs. 37,5 mg/dygn i en dos på kvällen, fluoxetin 10–20 mg/dygn i en dos på morgonen och venlafaxin 37,5–112,5 mg/dygn i 1–2 doser. På basis av individuell bedömning kan antidepressanter användas för barn med svår kataplexi, hallucinationer och sömnförlamning (evidensgrad D). Den kanske mest använda antidepressanten vid behandling av barn med kataplexi i Europa och även i USA är för närvarande venlafaxin.

Bieffekter i anslutning till antidepressanter är vanligt förekommande och även en orsak till att medicineringen avslutas. I Schachters material förekom illamående, viktökning, huvudvärk, muntorrhet och nedsatt libido hos vuxna. I Arans material hade cirka hälften av barnen bieffekter, såsom irritabilitet, illamående, huvudvärk, förstoppning, muntorrhet och viktökning. Även hämmare av serotoninåterupptaget (SSRI) kan orsaka psykiska bieffekter hos barn. Symptomen är orolighet hos 32–46 procent, sömnlöshet (21 procent) samt irritabilitet och sociala disinhibitioner (25 procent). Även venlafaxin (SNRI) kan orsaka liknande olägenheter. Klomipramin har ansetts vara den effektivaste antidepressanten som minskar kataplexi, men utöver bieffekter som drabbar det centrala nervsystemet har det också många antikolinergiska bieffekter.

**Natriumoxibat.** Natriumoxibat är det enda kända läkemedlet som kan ha en effekt på de flesta narkolepsi- och kataplexisymptomen. Den hjälper mot dagtrötthet, minskar kataplexi och förbättrar nattsömnens kvalitet. Natriumoxibat är gamma-hydroxibutyratets (GHB) natriumsalt och verkar via GABA-receptorn, men den exakta effektmekanismen är oklar. Natriumoxibatet minskar dagtröttheten och kataplexiatackerna hos vuxna (evidensgrad A). US Xyrem Multicenter Study Group (43) publicerade sitt material 2002. I det ordinerades 136 narkolepsipatienter 3, 6 eller 9 gram natriumoxibat eller placebo i 4 veckor. Kataplexisymptomen minskade under den första veckan och dagtröttheten minskade enligt Epworth Sleepiness Scale (ESS)-mätaren med alla doser och påtagligt med dosen 9 gram. Natriumoxibat tolereras i allmänhet väl, de vanligaste bieffekterna är illamående, huvudvärk, svindel och sömngångning. Xyrem International Study Group publicerade sitt material 2005 (47, 48). I det fick 228 narkolepsipatienter, efter att övrig katapleximedicinering avslutats, 4, 5, 6 eller 9 gram natriumoxibat eller placebo i 8 veckor. Natriumoxibatdosen ökades med 1,5 gram i veckan. Enligt ESS-måttet lättade patienternas dagtrötthet betydligt med doserna 6 och 9 gram. Katapleximängden per vecka minskade betydligt med alla doser, med 57–65–85 procent beroende på dosen. Både modafinil och natriumoxibat minskar dagtröttheten och de kan också användas parallellt, varvid de har en additiv effekt (evidensgrad B) (10).

Natriumoxibat verkar medföra en bestående nytta (evidensgrad B). I undersökningen som gjorts av US Xyrem Multicenter Study Group fortsatte natriumoxibatets betydande nytta under uppföljningen på 12 månader (44). I samma undersökning ingick 55 patienter som fått 3–9 gram natriumoxibat i 21 mån. i medeltal och som därefter antingen fortsättningsvis behandlades med natriumoxibat eller fick placebo i 2 veckor. I placebogruppen orsakade natriumoxidmedicineringens plötsliga upphörande en ökning av kataplexi, ångestsymptom, sömnlöshet och ökad dagtrötthet. I undersökningen ansåg man att natriumoxibat har en bestående effekt, men till skillnad från antidepressanter förekom inget egentligt rebound-fenomen i samband med att medicineringen avslutats (44, 45, 46). I undersökningen som utförts av Xyrem International Study Group har natriumoxibatet konstaterats förbättra livskvaliteten och funktionsförmågan enligt mätaren the Functional Outcome of Sleep Questionnaire (140) (evidensgrad B). Natriumoxibatet förbättrar nattsömnens kvalitet, ökar mängden N3-sömn och minskar nattliga uppvakningar (11) (evidensgrad B). Viktökning förekommer allmänt vid narkolepsi och långvarig användning av natriumoxibat verkar leda till viktminskning (67) (evidensgrad D).

Gamma-hydroxibutyrat har använts och används fortfarande som en olaglig drog. Missbruket av natriumsaltet (Xyrem) bland narkolepsipatienter med symptom i övervakade förhållanden har dock varit ovanligt och ingen tolerans har konstaterats. Natriumoxibat kan lamslå andningen under sömnen och får inte användas parallellt med andra tröttande läkemedel eller alkohol. Om man vid PSG konstaterar hypoventilation under sömnen är det skäl att undvika natriumoxibat. Hos vuxna med obstruktiv sömnapné ökade natriumoxibatet inte antalet hypopneoider i de obstruktiva apnéerna, men en del patienter drabbades av centrala apnéer och kortvariga perioder av syrebrist (40) (evidensgrad D). Å andra sidan har natriumoxibat inte konstaterats förvärra apné-sjukdomen hos patienter med obstruktiv sömnapné (41). Hos vuxna är de psykiska erfarenhetsbaserade biverkningarna av natriumoxibat relativt ofta orsaken till att medicineringen avslutas.

FDA rekommenderar natriumoxibat endast för patienter över 16 år och den officiella indikationen i Finland är att läkemedlet ska användas endast för behandling av kataplexier hos vuxna över 18 år. Det finns dock enstaka publikationer av små serier,

där natriumoxibat använts vid behandling av barn och unga utan betydande biverkningar. Murali m.fl. publicerade 2006 ett material på åtta barn i åldern 9–16, som ordinerats natriumoxibat för dagtrötthet och kataplexi och som inte svarat på övrig medicinerings på ett tillfredsställande sätt. Natriumoxibatet minskade dagtröttheten och kataplexin även hos barn. Två patienter avslutade medicinerings på grund av biverkningar (102). I publikationen av Aran m.fl. (3) behandlades cirka 80 procent av 51 barn och unga med natriumoxibat. I synnerhet äldre barn behövde dock ofta minst två läkemedel, varav de vanligaste utöver natriumoxibat var modafinil och venlafaxin. Med en noggrann uppföljning av reaktioner och biverkningar kan natriumoxibat övervägas för barn och unga med svåra symptom som äventyrar det normala livet om reaktionerna på övrig medicinerings har varit otillfredsställande (evidensgrad D).

Natriumoxibat är en saltig lösning som tas i två doser precis innan läggdags och 2,5–4 timmar efter att patienten somnat. Startdosen för vuxna är 4,5 gram i två doser. Dosen kan ökas med 1,5 gram varannan vecka och den högsta tillåtna dosen är 9 gram. Responsen märks ofta inom några dagar och tydligt inom 4–6 veckor. Det finns inga officiella rekommenderade doser för barn, men startdosen kan vara 60 mg/kg/dygn och kan ökas med 30 mg/kg varannan vecka, med 180 mg/kg/dygn som högsta dos, som dock inte får överstiga doserna för vuxna (3).

#### 5.4 SAMMANFATTNING AV LÄKEMEDELS-BEHANDLING AV NARKOLEPSI HOS BARN

Fastän det i stort sett saknas evidensbaserat forskningsdata om behandling av narkolepsi hos barn och unga, kan man konstatera att experterna på narkolepsibehandling på basis av vårderfarenheter kan rekommendera modafinil, venlafaxin och natriumoxibat som primära läkemedel.

#### 5.5 PSYKIATRISK VÅRD

Den psykiatriska vården vid behandling av narkolepsi hos barn omfattar alla åldersgrupper (barn-, ungdoms- och vuxenpsykiatri) och svårighetsgrader (öppen vård och sjukhusvård). Arbetsgruppen har inte gått igenom den allmänna psykiatriska litteraturen som skulle kunna tillämpas för barn och unga med narkolepsi. Det psykiska illamåendet i familjerna och hos barnen har emellertid varit ett stort problem i det praktiska arbetet. Familjerna behöver stöd för att klara av den ofta tunga vardagen med ett långtidssjukt barn. Stödet för familjemedlemmarna bör tillhandahållas enligt lokal praxis. Centrala stödformer för den unga är beteendeterapi, som i bästa fall kan lära honom eller henne olika anpassningssätt i händelse av problemsituationer. I sin studie beskriver Aran m.fl. (3) att 20 procent av patienterna lider av depressionssymptom och ångest och 66 procent av sociala svårigheter. För att förstå den egna situationen kan individuell psykoterapi vara en nyttig terapiform. Formell psykoterapi förutsätter dock ett långvarigt arbetsförhållande och engagemang och är i synnerhet i början av sjukdomen inte en lämplig behandlingsform för alla. Många unga som insjuknat har nytta av psykiskt stöd och möjligheten till självreflektion. På grund av differensdiagnostiska problem samt risken för eventuella reaktiva psykiatriska följsjukdomar är

en psykiatrisk bedömning i rätt tid en del av god vård. Bland de enskilda terapiformerna har en fallbeskrivning med positiv effekt publicerats om effekterna av hypnoterapi (138), men på basis av detta kan inga allmängiltiga rekommendationer ges heller om denna behandlingsform.

## 5.6 REHABILITERING OCH SJÄLVBEHANDLING

En god behandling av narkolepsi inbegriper en individuellt planerad rehabilitering. Med rehabilitering av barn avses de åtgärder och arrangemang som på bästa sätt stöder ett långtidssjukt eller handikappat barns utveckling. Med tanke på god narkolepsivård vore det centrala att finna rehabiliteringsformer som passar vart och ett barn eller var och en ung person. Följaktligen gäller detsamma för rehabilitering som för planering av medicineringen, dvs. att den skräddarsys individuellt. Det saknas dock forskningsdata om rehabiliteringens effekter hos barn och man har heller inte hunnit samla in forskningsevidens om självbehandling. I de internationella vårdrekommendationerna om narkolepsi hos vuxna ges endast få riktlinjer i anslutning till rehabilitering och självbehandling. Denna översikt är därmed en erfarenhetsbaserad expertuppfattning och kan inte fungera som vårdrekommendation för rehabilitering eller självbehandling.

För att verkställa den praktiska rehabiliteringen lönar det sig att utarbeta en omfattande rehabiliteringsplan, där man samlat alla tillgängliga stödformer, rehabiliteringar, terapier och former av egenvård. Primärvården och FPA ansvarar i regel för rehabiliteringskostnaderna, men ersättningar till dem som insjuknat på grund av Pandemrix har också betalats via en försäkringskadepool. Vi har använt ordet självbehandling för att beskriva de medel och funktioner som var och en som insjuknat själv kan pröva på och använda för att underlätta den egna situationen. Ordet egenvård kan i detta sammanhang också användas som synonym till självbehandling. Rehabiliterings- och självbehandlingsformerna finns uppräknade i tabell 8 och omständigheterna i anslutning till socialskyddet i tabell 9.

**Rehabiliteringshandledning.** Rehabiliteringshandledning kan erbjuda narkolepsifamiljer mycket konkret hjälp. Kurserna i anpassningsträning erbjuder kamratstöd och information om sjukdomen. Detta arbete utförs dock också av patientorganisationer och övriga aktörer inom tredje sektorn, men det är viktigt att samhället deltar i stödet för narkolepsifamiljer genom att möjliggöra kurser i anpassningsträning som bekostas av FPA. Den andra arbetsformen inom rehabiliteringshandledning är neuropsykiatrisk utbildning och handledning (coaching), men tillgången till dessa handledningstjänster är för närvarande begränsad. Situationen är inte lätt i alla familjer eftersom de insjuknade ungdomarnas utmanande, ibland till och med aggressiva, beteende kan förutsätta att föräldrarna sätter upp strikta begränsningar. Här kan rehabiliteringshandledningen erbjuda praktiska metoder och instruktioner. Ytterligare stöd för problem i vardagen kan fås av det mobila familjearbetet, vilket innebär att den yrkesutbildade personalen träffar familjen i hemmet på avtalade tider och ger råd och vägledning i praktiska problem. Samtidigt görs tröskeln vid behov lägre för de egentliga mottagningsbesöken. Det finns ett flertal ortspecifika skillnader och utöver rehabiliteringshandledarna använder även socialhandledare ovan nämnda metoder i sitt arbete. På basis av erfarenheter av det praktiska arbetet i anslutning till övriga neurologiska sjukdomsgrup-



per kan man dra slutsatsen att det lönar sig att inkludera dessa metoder även i god vård av narkolepsi.

**Skola och yrkesval.** Skolarrangemangen är viktiga eftersom cirka hälften av ungdomarna som insjuknat i narkolepsi har svårigheter i skolan. I sin studie beskriver Aran m.fl. (3) att skolvitsorden blir sämre efter insjuknandet hos 72 procent av ungdomarna (decreased academic performance). Hos 46 procent återgick skolvitsorden till nivån före insjuknandet när man lyckats välja ett fungerande läkemedel. Det är viktigt att observera att svårigheter i skolan inte är detsamma som inlärningssvårigheter. I samma studie upptäcktes att problem med uppmärksamheten (ADD, attention deficit disorder) och inlärningssvårigheter (learning disabilities) förekom hos 12,5 procent av patienterna innan narkolepsisymptomen bröt ut och hos 10 procent efter att symptomen brutit ut, dvs. ingen skillnad i praktiken (3). Arrangemang som stöder inlärningen kan vara möjlighet till dagssömn under skoldagen, förlängd svarstid, möjlighet att muntligt komplettera svar, flexibel möjlighet att göra om prov, möjlighet till individuella studier och användning av dator i stället för att skriva för hand. På basis av en pedagogisk bedömning kan skolan enligt den nuvarande lagen om grundläggande utbildning välja antingen allmänna, effektiviserade eller särskilda stödformer även utan att konsultera hälsovården. På basis av erfarenheter verkar det som om alla narkolepsiangdomar har nytta av det särskilda stödet. Assistenttjänster och säkerställandet av en trygg skolväg ingår också i god vård. En del av de unga kan behöva skolskjuts under hela sin skoltid. Yrkesvalshandledningen förutsätter att en psykologisk undersökning har gjorts som bas, i mån av möjlighet av en neuropsykolog.

**Läkemedelsfri behandling av narkolepsi och självbehandling: dagssömn och regelbunden livsstil.** Dagssömn motverkar dagtrötthet, men är ytterst sällan tillräcklig som primär behandling av narkolepsi. Regelbundna dagstupplurer rekommenderas i vårdrekommendationerna för vuxna (97). Inga randomiserade undersökningar har gjorts om läkemedelsfri behandling av narkolepsi (7). Det finns endast omaskerade kliniska undersökningar om effekten av dagssömn hos narkolepsipatienter. Hos vuxna narkolepsipatienter kan regelbunden dagssömn öka funktionsförmågan i vardagen, men räcker inte som sådan som behandling av narkolepsi (85). I undersökningsförhållanden förkortas narkolepsipatienternas reaktionstid efter dagssömn jämfört med situationer där dagssömn inte är tillåten (101). Vid samma testarrangemang med åtta patienter försämrades dock utförandet av språkliga uppgifter efter dagssömn. Dagssömn och en regelbunden rytm mellan sömn och vaka är av särskild nytta i synnerhet då responsen på läkemedel är otillräcklig (120). För vuxna minskar en regelbunden tid att lägga sig och två tupplurer på 15 minuter den slumpmässiga insomningen dagtid och sömnigheten bättre än endast läkemedelsbehandling med stimulantia (97, 120). Hos vuxna patienter minskar dagssömn sannolikt både den objektivt mätta och subjektivt upplevda tröttheten (evidensgrad C). Effekten av regelbunden dagssömn eller regelbundna tupplurer har inte undersökts. Vårdanvisningen om regelbunden dagssömn för barn baseras på erfarenhet och anekdoter om patientbeskrivningar (79). Som en anekdot kan berättas om en enskild fallbeskrivning där ett nikotinplåster som fästs på morgonnatten minskar morgondåsigheten hos en tonåring (5). Vuxna narkolepsipatienter drar nytta av en regelbunden dagsrytm och en regelbunden tid att lägga sig samt även av korta dagstupplurer. I mån av möjlighet borde man ge patienterna möjlighet till korta tupplurer i skolor och på arbetsplatser, särskilt efter lunch då man

är som minst pigg. Viktkontroll och regelbunden daglig motion ökar det allmänna välbefinnandet och förmågan att fungera i vardagen.

**Motion.** Det finns ingen forskning om hur motion påverkar narkolepsipatienters välbefinnande. I försök med hundar har man konstaterat att orexinhalten i hjärnans ryggmärgsvätska höjs efter motionsaktivitet och vakande. Enligt vår vardagserfarenhet blir man piggare och mindre trött av motion, men har detta någon betydelse med tanke på vården i patientarbetet? För friska tonåringar inverkar regelbunden motion positivt inverkan på rytmen mellan sömn och vaka (36) och underlättar också viktkontrollen. Man kan rekommendera att barn och unga idkar motionsaktiviteter, fastän inga strikta vårdrekommendationer bör ges om detta.

**Kost, måltidsrytm och näringsmängd per måltid.** Endast enstaka öppna kliniska undersökningar eller fallbeskrivningar har publicerats om övriga självbehandlingssätt. Man vet att måltider som innehåller rikligt med kolhydrater sänker vakenhetstillståndet och ökar sömnheten. Minskandet av kolhydratintaget har ingått i narkolepsipatienternas självbehandling, men det finns inte forskning av tillräckligt hög kvalitet om kostbehandling eller näringsstyrning (evidensgrad D) (7, 8). I en enskild öppen studie med nio narkolepsipatienter konstaterades att en proteinrik kost med lågt kolhydratintag minskar sömnhet dagtid (68). Narkolepsipatienter har en benägenhet för övervikt. I så fall kan kostrådgivning, ökad motion och viktkontroll vara befogade (18).

**Kosttillskott, icke-medicinska stimulantia, undvikande av alkohol samt ljusterapi.** Det finns ingen tillförlitlig forskning om användningen av kosttillskott, multivitamin- eller spårämnespreparat vid behandling av narkolepsi. I en nyligen publicerad undersökning påvisas att narkolepsipatienter har lägre halter av D-vitamin jämfört med kontrollgruppen (15), men det finns ingen publicerad forskning om användningen av D-vitamin som en del av behandlingen. Koffein är en välkänd stimulantia med medelmåttig effekt, men toleransutvecklingen minskar dess kliniska behandlingvärde. Utöver tolerans är ett rikligt koffeininlag förknippat med en större variation i vakenhetstillståndet och fragmentering av nattsömnen hos många. Vid djurförsök med transgena möss som simulerar narkolepsi (orexin/ataxin-3) har man påvisat att koffein och modafinil ökar aktiviteten vid vakenhet (108). I praktiken är koffeinet antagligen en stimulantia utan effekt för narkolepsipatienter (evidensgrad D) (31). Det finns ingen klinisk forskning om energidrycker vid behandling av narkolepsi. En betydande nackdel vid intagande av energidrycker är viktökning. Man har heller inte lyckats påvisa någon nytta av ljusterapi, dock finns det endast en öppen studie med sju patienter om ämnet (evidensgrad D) (52). Det finns ingen evidens om nikotinets nytta vid behandling av narkolepsi, men på basis av erfarenheter vet man att det för en del vuxna patienter minskar kataplexisymptomen. Nikotinpreparat kan inte rekommenderas på grund av nikotinets giftighet och starkt beroendeframkallande effekt. Rökning kan heller inte i någon händelse rekommenderas på grund av de kända och otvetsamma allvarliga hälsoriskerna. Alkohol har också en välkänd negativ effekt på sömnkvaliteten och de övriga negativa effekterna till följd av alkoholbruk är också tydliga. Narkolepsipatienter ska undvika alkohol.

Då det är fråga om en svår och långvarig sjukdom vars uppkomst och mekanismer är svåra att förstå tenderar människan att även ta till alternativ behandling. Akupunktur och homeopatiska preparat tas upp som exempel i tabell 8. Inga giltiga undersökningar har gjorts om akupunktur i anslutning till narkolepsi. Homeopatiska preparat innehåller däremot vanligtvis endast vatten (lösningar) eller socker (piller) och det

finns ingen evidens om deras effekt vid narkolepsi. Nyttorna som beskrivits i enskilda fallbeskrivningar, som kan läsas exempelvis på internet, kan förklaras med placeboeffekt.

## 6 SLUTLIGEN

God behandling av narkolepsi hos barn och unga kräver tid, know-how och resurser. Diagnostiken är krävande och vi anser att den bör centraliseras till universitetssjukhusen. De primära undersökningarna är polysomnografi och MSLT-undersökning. Genom att använda frågeformulär kan man få en uppfattning om dagtrötthetens kvalitet och omfattning. Fastställning av HLA med blodprov medför ett tilläggsvärde om kataplexisymptomet ännu saknas i sjukdomsbilden. Definitionen av hypokretinet i likvor är en nyttig undersökning om insomningslatensen ligger kring gränsvärdet vid MSLT-undersökningen. Det finns en särskild publikation om funktionsförmåga och bedömning av invaliditetsgraden (66).

En god självbehandling är en viktig del av behandlingen av narkolepsi. En regelbunden livsstil och tillräckligt med regelbunden motion samt en kost som innehåller en passlig och jämnt fördelad mängd kolhydrater utgör självbehandlingens hörnstenar. Undvikande av alkohol förbättrar narkolepsipatientens livskvalitet. Anpassnings träning i kursform är ett fungerande sätt att informera de närstående, men även skolan behöver information om den ungas sjukdom och här spelar bl.a. rehabiliterings- och socialledare en betydande roll.

Vi anser att planeringen av läkemedelsbehandling också bör centraliseras till universitetssjukhusen. Modafinil, metylfenidat, venlafaxin och natriumoxibat är de mest använda läkemedelspreparaten vid behandling av narkolepsi. Uppföljningsbesök vid en specialenhet som är insatt i vård av narkolepsi ska göras cirka 2–4 gånger per år också efter att man funnit en god vårdbalans.

**Tabell 1.** Förekomsten av symptomatisk narkolepsi hos barn och unga under 18 år (105).

Diagnos	Ålder			m/k	EDS	CA	SL	SOREMP	Hypokr.
	n	x (v)	intervall				(min/n)	≥2	<110µg/l
Tumörer i huvudet	18	13	5–16 år	5/9/4	18/18	3/18	6/14	10/12	2/7
Prader Willi-syndrom	12	11	5 mån–17 år	7/5	10/11	0/11	4/4	8/12	1/4
Coffin Lowry-syndrom	7	14	10–16	7/0	0/7	7/7	-	-	-
Nieman-Picks sjukdom, typ C	6	8	4–14 år	2/4	2/6	6/6	11/2	3/5	0/3
Norries sjukdom	3	4	2-7	3/0	0/3	3/3	-	2/2	-
ADEM	3	7	11 mån–12 år	0/3	3/3	0/3	5/1	0/3	2/3
Trauman i huvudet	2	15	14–15 år	1/1	2/2	1/2	2/1	0/1	0/1
Moebius syndrom	1	2	2 år	-	1/1	1/1	-	-	-
Infarkt	1	15	15 år	1/0	1/1	0/1	-	0/1	0/1
Wernickes enkefalit	1	5	5 år	0/1	1/1	0/1	-	0/1	1/1

**Tabell 2.** ICSD-2 (2005) diagnostiska kriterier för narkolepsi

Narkolepsi-kataplexi	Narkolepsi utan kataplexi	Symtomatisk narkolepsi till följd av sjukdom eller tillstånd
1. Avvikande dagtrötthet nästan dagligen >3 mån.	1. Avvikande dagtrötthet nästan dagligen >3 mån.	1. Avvikande dagtrötthet nästan dagligen >3 mån.
2. Tydlig kataplexi på basis av förhandsuppgifterna – plötslig övergående nedsatt muskeltonus som utlöses av känslor <ul style="list-style-type: none"> <li>- kataplexiattackerna ska tydligt ha sitt ursprung i känslor (i synnerhet skratt eller skämt), de är vanligtvis bilaterala och kortvariga (&lt;2 min.) och patienten är åtminstone till en början vid medvetande. Kataplexi som upptäckts har en stark diagnostisk betydelse.</li> </ul>	2. Typisk kataplexi saknas – osäkra eller otypiska kataplexiliknande episoder kan förekomma.	2. <u>Ett av följande:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tydlig kataplexi på basis av förhandsuppgifterna. Kataplexin utlöses av starka känslor (med största sannolikhet av skratt eller av att berätta ett skämt) och bör vara bilaterala och kortvariga (under 2 min.). Patienten är vid medvetande åtminstone i början av episoden. Diagnosen bör alltid då det är möjligt säkerställas med polysomnografi och MSLT.</li> <li>2. Om ingen kataplexi förekommer eller den är väldigt otypisk är MSLT efter polysomnografi <math>\leq 8</math> min. och SOREMP <math>\geq 2</math>.</li> <li>3. Li-hypokretin-1-halten <math>&lt;110</math> pg/ml</li> <li>4. Betydande neurologisk eller annan orsak bakom dagtrötthet</li> </ol>
3. Diagnosen bör alltid då det är möjligt säkerställas antingen med MSLT eller fastställande av hypokretinhalten <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vid MSLT är den genomsnittliga sömnlåtelsen <math>\leq 8</math> min. och SOREMP <math>\geq 2</math>. <math>\geq 2</math> SOREMP är ett mycket specifikt narkolepsifynd.</li> <li>- Li-hypokretin-1-halten <math>&lt;110</math> <math>\mu\text{g/l}</math></li> </ul>	3. Diagnosen har alltid säkerställts med polysomnografi och MSLT. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vid MSLT: genomsnittlig sömnlåtelsen <math>\leq 8</math> min., SOREMP <math>\geq 2</math>, <math>\geq 2</math> SOREMP är mycket specifikt vid narkolepsi.</li> </ul>	3. Det finns ingen annan orsak som bättre förklarar symptomen.
4. Dagtröttheten kan inte på ett bättre sätt förklaras med någon annan sömnstörning, någon neurologisk, psykisk eller medicinsk orsak eller missbruk.	4. Dagtröttheten kan inte på ett bättre sätt förklaras med någon annan sömnstörning, någon neurologisk, psykisk eller medicinsk orsak eller missbruk.	

**Tabell 3.** Narkolepsidiagnostikens tillförlitlighetskriterier som föreslagits av Brighton Collaboration Fördelning 1–3

Nivå 1	Nivå 2	Nivå 3
1. Avvikande trötthet dagtid <sup>a</sup> eller obestridlig kataplexi <sup>b</sup>	1. Avvikande trötthet dagtid <sup>a</sup>	1. Avvikande trötthet dagtid <sup>a</sup>
2. Hypokretinhalten i hjärnans ryggmärgsvätska <110 pg/ml	2. Obestridlig kataplexi <sup>b</sup>	2. Kort sömnlatsens vid MSLT <sup>c</sup> och $\geq 2$ SOREMPS av 4 eller 5 sömnförsök
	3. Kort sömnlatsens vid MSLT <sup>c</sup> eller $\geq 2$ SOREMPS av 4 eller 5 sömnförsök	

<sup>a</sup>Avvikande trötthet dagtid:

Tillstånd som uppkommit i åldern  $\geq 16$  år med obetvingliga sömnattacker dagtid nästan dagligen i minst en månad

Tillstånd som uppkommit i åldern  $< 16$  år med en betydande ökning av insomningar dagtid nästan dagligen i minst en månad. Vanligen förekommer en medveten trötthetskänsla och försämrad koncentrationsförmåga i anslutning till tillståndet.

<sup>b</sup>Definition av obestridlig kataplexi:

$\geq 16$  år: Innan behandlingen inleds präglas den obestridliga kataplexin av perioder av muskelsvaghet under vilka patienten är vid medvetande och som huvudsakligen varar  $< 30$  s. Minst två av perioderna har haft ett samband med en tydlig utlösande faktor. Alternativt är en nedsättning av muskeltonus som konstaterats av en utomstående ett tillräckligt bevis på kataplexi.

$< 16$  år: Samma kriterier som hos  $\geq 16$  åringar eller till skillnad från vuxna kan kataplexi förekomma som en störning i rörelseförmågan, där a) barnet faller till marken eller b) barnet har en allmänt förekommande nedsättning av muskeltonus eller c) nickningar av huvudet eller d) kataplexi i ansiktspartiet med hängande ögonlock, öppning av munnen, utträngning av tungan, tydlig svaghet i ansiktsmuskulaturen eller grimaser. Under kataplexin är patienten vid medvetande och det finns en utlösande faktor för anfallen (titta på serietidningar, äta, spela spel). Den utlösande faktorn kan saknas under de första veckorna efter att symptomet börjat. Anfällens längd kan variera från några sekunder till flera minuter och anfallen kan uppkomma som serier om den utlösande faktorn består. Perioderna bör kunna skiljas från epileptiska anfall och övriga muskelsjukdomssymptom.

<sup>c</sup>Kort sömnlatsens: vuxna  $< 8$  min., barn under 16 år  $< 12$  min.

**Tabell 4.** Förslag till diagnostik av narkolepsi hos barn. PSG = polysomnografi, MSLT = mean sleep latency test, PDSS = Pediatric daytime sleepiness scale, ESS = Epworth Sleepiness Scale, UNS = Ullanlinna Narkolepsy Scale

<b>Periodisering av diagnostiken</b>
1) sömnpolygrafi (PSG) och sömnlatusundersökning (MSLT) följande dag är de primära undersökningarna
2) definition av HLADQB1*0602, kompletterande undersökning om kataplexi-symptomet saknas men de övriga kriterierna uppfylls
3) hypokretinhalten i hjärnans ryggmärgsvätska <ul style="list-style-type: none"> <li>– medför ett tilläggsvärde om sömnlatusen ligger kring gränsvärdet</li> <li>– hypokretinet är vanligen normalt om allelen HLA DQB1*0602 saknas</li> </ul>
<b>Differensdiagnostik</b>
Sömndagbok, diagnostik av övriga hypersomnier.
PDSS, ESS eller UNS
Laboratorieprov: S-TSH, S-T4v, B-PVK på basis av klinisk bedömning
MRI enligt klinisk bedömning
EEG på basis av klinisk bedömning
Aktigrafi på en eller två veckor om det finns misstankar om exempelvis latent sömnperiod eller kroniskt sömnunderskott
Konstaterande av kataplexi i samband med MSLT



**Tabell 5.** ESS (Epworth Sleepiness Scale) som anpassats för barn. Uppgiften är följande: Hur sannolikt slumrar du till i följande situationer i motsats till att du endast känner dig trött? Detta rör din sedvanliga livsstil under den senaste tiden. Fastän du inte nyligen gjort något av det som beskrivs nedan, försök uppskatta hur de skulle ha påverkat dig. Använd den givna skalan genom att välja det alternativ som bäst passar in i respektive situation.

Situation	Uppskatta hur stor sannolikheten är att du slumrar till, ringa in rätt alternativ			
Jag sitter och läser	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag ser på TV	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag sitter på bio eller i klassrummet	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag är passagerare i en bil som kör oavbrutet i en timme	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag vilar i liggande ställning på eftermiddagen när omständigheterna tillåter	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag sitter och pratar med någon	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag sitter i lugn och ro efter lunchen	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Jag gör hemuppgifter eller prov	<b>0</b> = aldrig	<b>1</b> = liten	<b>2</b> = medelstor	<b>3</b> = stor
Poäng totalt, normalgräns = 10				

**Tabell 6** UNS (= Ullanlinna Narkolepsy Scale). Nedan presenteras en version av referensen Hublin m.fl. 1995 som publicerats på finska.

Har ni någon gång haft följande plötsliga symptom vid skratt, glädje, nervösa situationer eller ilska?					
	Aldrig	1–5 gånger i mitt liv	Varje månad	Varje vecka	Varje dag eller nästan varje dag
Knäsvaghet	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Plötslig öppning av munnen	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Huvudnickningar	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Att säcka ihop på marken	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Hur snabbt somnar ni vanligen om kvällarna?					
	>40 min	31–40 min	21–30 min	10–20 min	<10 min
	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Sover ni på dagarna (tar en dagssömn eller tupplur)?					
	Jag behöver inte göra det	Jag skulle vilja men kan inte sova på dagarna	Två dagar i veckan eller mer sällan	3–5 dagar i veckan	Varje dag eller nästan varje dag
	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Lider ni av obetvingliga sömnattacker dagtid?					
	Aldrig	Varje månad eller mer sällan	Varje vecka	Varje dag	Flera gånger per dag
Medan ni läser	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
När ni reser med tåg, buss el. dyl.	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
När ni står på ställe, när ni kör el. dyl.	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
Medan ni äter	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
I övriga situationer där människor vanligtvis inte somnar	0 poäng	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng

**Tabell 7.** De vanligaste läkemedlen som används vid behandling av narkolepsi hos barn och deras effekt vid olika sym ptom. Doseernas övre gräns är den maximala dosen som använts vid behandling av vuxna. (+) = har effekt, (-) = har inte effekt, (?) = osäkert.

LÄKEMEDEL	DOS mg	TRÖTT-HET	KATAPLEXI	HALLUCINATIONER	SPLITTRAD NATTSÖMN
Modafinil	50-400-(600)	+	-	-	-
Metylfenidat	10-60	+	+?	-	-
Klomipramin	10-25-(75)	-	+	+?	-
Sitalopram	10-60	-	+	+?	-
Venlafaxin	75-300	-	+	+?	-
Essitalopram	5-20	-	+	+?	-
Fluroxetin	20-60	-	+	+?	-
Na-oxibat	4 500-9 000 (startdos för barn 60, ökning till högst 180/kg/dygn)	+	+	+	+

**Tabell 8.** Rehabiliterings- och självbehandlingsmetoder vid vård av narkolepsi. Det finns ingen forskning om rehabiliteringens effekter vid narkolepsi hos barn. Detsamma gäller även självbehandlingsmetoder. I tabellen markeras sådana former med ett frågetecken där man inte kan komma till någon form av expertkonsensus rörande effekterna. De former för vilka det finns evidenser i vuxenstudier har markerats med +. Vi anser inte att man kan rekommendera alternativa behandlingar vid behandling av narkolepsi. (IP, individuell plan för hur undervisningen skall ordnas).

Rehabilitering	Självbehandling
<p><b>Psykiatrisk vård:</b></p> <p><b>Den unga:</b></p> <p>Beteendeterapi</p> <p>Psykiatrisk stödbehandling</p> <p>Hypnoterapi?</p> <p><b>Stöd för familjen:</b></p> <p>Vuxenpsykiatri</p>	<p><b>Vuxna – Barn</b></p> <p>Dagssömn +</p> <p>Kost +</p> <p>Måltidsrytm?</p> <p>Näringsmängd per måltid?</p> <p>Motion +</p> <p>Regelbunden livsstil +</p> <p>Undvikande av alkohol +</p>
<p><b>Rehabiliteringshandledning:</b></p> <p>Anpassningsträning (kurser)</p> <p>Coaching (handledningsarbete)</p> <p>Hantering av utmanande beteende</p> <p>Mobilt familjearbete</p>	<p><b>Icke-medicinska stimulantia:</b></p> <p>Energidrycker?</p> <p>Koffein?</p> <p>Nikotin</p>
<p><b>Stödformer i skolan:</b></p> <p>Undervisningsarrangemang</p> <p>Allmänt stöd – särskilt stöd (+ IP)</p> <p>Assistenten</p> <p>Skolskjuts</p>	<p><b>Självbehandlingsläkemedel:</b></p> <p>Fiskolja?</p> <p>D-vitamin?</p> <p>Multivitamin?</p> <p>Spårämnespreparat?</p>
<p><b>Yrkesvalshandledning:</b> Neuropsykologisk bedömning och handledning som baserar sig på den</p>	<p><b>Alternativa behandlingar:</b></p> <p>Akupunktur?</p> <p>Homeopatiska preparat?</p>

**Tabell 9.** Socialskyddet och narkolepsi hos barn. Tabellen illustrerar det finländska stödsystemets splittring på ett bra sätt. Det behövs en oskäligen mängd ansökningar för att sköta ett och samma ärende. FPA:s perioder för beviljande av ersättning har också varit mycket korta, och det återstår att se hur ofta ansökan måste förnyas vid denna långvariga sjukdom. Läkemedelsskadeförsäkringspoolens behandling av ersättningar gäller endast narkolepsifall som orsakats av Pandemrix-vaccinet.

Utarbetande av en rehabiliteringsplan		
Stödform	Läkare	Föräldrar
Vårdbidrag/handikappbidrag	C-intyg	Ansökan; beskrivning av situationen
Läkemedel som omfattas av specialersättning	B-intyg	Ansökan; beskrivning av situationen
Läkemedel som omfattas av specialtillstånd	Ansökan om specialtillstånd	Ansökan; beskrivning av situationen
Handläggning av ersättningar	Begäran om läkarutlåtande av poolen i sinom tid, egen blankett	Ansökan till skadeförsäkringspoolen
Anpassningsträning	C-intyg	Ansökan; beskrivning av situationen
Terapi	C-intyg	Ansökan; beskrivning av situationen
Specialvårdpenning	D-intyg	Ansökan; beskrivning av situationen

Evidensgrader: A–D, definitionerna finns i handboken "God medicinsk praxis",  
<http://www.terveysportti.fi/dtk/khk/koti>

## LITTERATURSÖKNINGAR:

### MEDLINE

1. Narcolepsy, diagnosis, children and adolescents under 18 years of age (209)
1. Narcolepsy, treatment, medication, children, adolescents (160)
  - Narcolepsy and rehabilitation (44)
  - Även separat sökning genom att använda filtreringen (search filter) enligt Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN)

### 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: 457-1464., 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, Holttum 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 2610., 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 1604., 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 Suomesa. *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.** Narkolepsiapotilaan 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, Hogg 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, Declercq AC, Kamphuisen HA, Schouwink G, and Troost J.** Ritanserin, a 5-HT<sub>2</sub> 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, Peraïta-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, Anacleit 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 H<sub>3</sub> receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin<sup>-/-</sup> 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, Arrighoni 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: 20-325., 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, Ilveskoski 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 Svejdoва-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: