

Narkolepsi og andre hypersomnier

Sammendrag

Bakgrunn. Narkolepsi deles nå inn i tre undergrupper: narkolepsi med og narkolepsi uten tap av muskeltonus ved emosjonell påvirkning (katapleksi) og narkolepsi sekundært til andre medisinske tilstander. Mange pasienter med hypersomni får for sen diagnose.

Materiale og metode. Utvalgt litteratur etter et ikke-systematisk søk i PubMed er gjennomgått. Forfatterens erfaring med diagnostikk og behandling av narkolepsi og andre hypersomnier er benyttet.

Resultater. Søvnanfall og katapleksi er de viktigste symptomene ved narkolepsi med katapleksi. Tap av hypokretinproduserende celler anses som årsak til lidelsen. Fravær av vevstypenantigenet HLA DQB1*0602 utelukker langt på vei diagnosen narkolepsi med katapleksi. Narkolepsi uten katapleksi forekommer mer sjelden og har et annet biologisk grunnlag. Differensialdiagnostisk utredning er viktig for å klarlegge om en hypersomni er assosiert med obstruktiv søvnapné eller neurologisk eller psykiatrisk sykdom. Polysomnografi og multippel søvnlatens-test er viktig i utredningen. Bestemmelse av hypokretin i spinalvæske bør utføres hos de fleste pasienter. Metylfenidat og andre sentralstimulerende medikamenter er mest effektivt mot søvnanfall. Trisykliske antidepressiver, unntaksvis andre, nyere medikamenter, kan motvirke katapleksi.

Fortolkning. Narkolepsi kan påvirke utdanning og yrkesliv. Medikamentell behandling er tilgjengelig. Ved mistanke om narkolepsi bør fastlegen henvise til utredning i søvnsenter eller sykehus med etablert søvndiagnostisk kompetanse.

Trond Sand

trond.sand@ntnu.no

Institutt for nevromedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og
Avdeling for neurologi og klinisk neurofysiologi
St. Olavs hospital
7006 Trondheim

Harald Schrader

Avdeling for neurologi og klinisk neurofysiologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for nevromedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Narkolepsi er den best kjente årsak til økt søvntrang (hypersomni). De klassiske symptomene er anfall med innsøvning på dagtid og unormal nattesøvn, katapleksi (tap av muskeltonus utløst av sinne, spøk eller glede), søvnparalyse (kortvarig muskellammelse etter oppvåkning) og hypnagoge/hypnopompe hallusinasjoner (drømmelig opplevelse i våken tilstand før innsøvning/etter oppvåkning). De to sistnevnte symptomene i den klassiske tetraden forekommer ikke alltid, de kan oppleves hos friske og anses nå derfor som uspesifikke. Katapleksi forekommer heller ikke hos alle, og noen ganger kan narkolepsi forekomme sekundært til andre hjernesykdommer eller medisinske tilstander (1–3).

Den internasjonale klassifikasjonen av søvnsykdommer er nylig endret (4, 5). Det er derfor hensiktsmessig med en inndeling av narkolepsi i tre undergrupper (ramme 1). Symptomene oppstår som regel i 15–25 års alder, men forekommer av og til tidlig i barndommen. Katapleksi debutterer vanligvis flere år etter hypersomnien, og diagnosen stilles gjerne flere år etter symptomdebut. Mange narkolepsipasienter er overvektige. Sykdommen har betydning for utdanningsmessig og sosial prognose (1).

Materiale og metode

Vi har gjennomgått litteratur etter et ikke-systematisk søk i databasen PubMed. Utvelgelsen er gjort ut fra forfatterens erfaring med diagnostikk og behandling av narkolepsi og andre hypersomnier.

Neurobiologisk årsak til narkolepsi

Forståelsen omkring årsakene til narkolepsi ble revolusjonert etter at Gautvik og medarbeidere påviste inntil da ukjente hypotalamiske neuropeptider (6). To av dem ble

senere karakterisert og fikk navnet hypokretin 1 og hypokretin 2 (Hcrt-1 og Hcrt-2), omtalt også som oreksin i deler av litteraturen (2). Hypokretin produseres av celler i bakre hypothalamus som bl.a. projiserer massivt til det monaminerge systemet i hjernestammen, særlig til dopaminholdige celler i det ventrale tegmentum. Manglende hypokretinsekresjon forårsaker antakelig en ustabil tilstand i sentralnervesystemet med unormalt mange overganger mellom våkenhet, REM-søvn og NREM-søvn. Tilsynelatende oppstår da også blandingsstadier med samtidige elementer fra våkenhet og REM-søvn, noe som delvis kan forklare katapleksi, søvnparalyse og hallusinasjoner (2, 7).

Ca. 90% av pasientene med typisk katapleksi har meget lavt eller ikke målbart Hcrt-1-nivå i spinalvæsken. De fleste narkolepsipasienter uten katapleksi (og pasienter med idiopatisk hypersomni) har normalt Hcrt-1-nivå. Ut ifra en klinisk gullstandard er derfor sensitiviteten lav for narkolepsi uten katapleksi. Bestemmelse av hypokretinnivå i spinalvæske utføres ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Betydning av verdier lavt i normalområdet (påvist hos pasienter med forskjellige neurologiske sykdommer) er usikker. Verdiene kan øke etter fysisk aktivitet og kan bli lave under behandling med serotoninreopptakshemmende medikamenter (2, 8).

Det er svært sjelden påvist gendefekter knyttet til hypokretin hos pasienter med narkolepsi og katapleksi. I en velkjent hundemodell for narkolepsi er det påvist en mutasjon i hypokretinreseptor-2-genet som medfører katapleksi (2).

Hovedbudskap

- Narkolepsi med katapleksi skyldes tap av hypokretinproduserende celler i hypothalamus
- Narkolepsidiagnosen bør ved tvil bekreftes ved funn av meget lav konsentrasjon eller fravær av hypokretin 1 i spinalvæsken
- Hypersomni utredes med polysomnografi, multippel søvnlatens-test og bestemmelse av HLA DQB1*0602
- Narkolepsi kan behandles med sentralstimulerende og antikataplektiske medikamenter

Ramme 1**Tilstander med sentralt betingede hypersomnier, forenklet etter den reviderte internasjonale klassifikasjon av søvnsykdommer (4, 5)**

- Narkolepsi med katapleksi
- Narkolepsi uten katapleksi
- Sekundær narkolepsi
- Rekurrent hypersomni
 - Menstruasjonsrelatert hypersomni
 - Kleine-Levins syndrom
- Idiopatisk hypersomni
 - med lang søvntid
 - uten lang søvntid
- Sekundær hypersomni
 - Sykdomsrelatert
 - Medikamentell
- Habituell hypersomni (atferdsbestemt søvndeprivasjon)
- Ikke-organisk hypersomni

Epidemiologi

Narkolepsi med katapleksi forekommer sjelden (prevalens 0,02–0,07 %). Høyere prevalens i Japan og lavere forekomst i Israel er forenlig med genetisk disposisjon knyttet til humant leukocyttantigen (HLA). DR2- og DQ-antigener er knyttet til narkolepsi, og DQB1*0602 anses nå som den beste markør uavhengig av etnisk bakgrunn, med 85–100 % sensitivitet og 66–88 % spesifisitet (2). Forekomsten i normalpopulasjonen er imidlertid så høy (ca. 30 %) at gentest

Ramme 2**Diagnostisk utredning ved hypersomni**

- Nevrologisk undersøkelse og anamnese med søvndagbok, Epworths søvnhetskala, og søvnskjema
- Polysomnografi og multiplere søvnlattens-test
- Blodprøve til humant levkocyttantigentyping
- Humant levkocyttantigen-negativ pasient med mistenkt narkolepsi: hypokretin i spinalvæske
- Humant levkocyt antigen-positiv pasient med usikker eller atypisk kliniske symptomer: hypokretin i spinalvæske
- Ved den minste tvil om narkolepsi-diagnosen: hypokretin i spinalvæske
- Barn med mistenkt narkolepsi uten katapleksi: hypokretin i spinalvæske

ikke kan benyttes i bekreftende (positiv) diagnostikk. Risikoen for narkolepsi hos første-gradslektninger er heller ikke høyere enn ca. 1–2 %, og den moderate konkordansen hos eneggede tvillinger (20–30 %) viser at også (ukjente) miljøfaktorer er aktive i patogenesen (1, 2). Det har så langt ikke vært mulig å bevise hypotesen om en autoimmun patogenese bak tap av hypokretinproduserende celler hos pasienter med narkolepsi med katapleksi (9).

Forekomsten av narkolepsi uten katapleksi er noe mer usikker og avhenger av kliniske og elektrodiagnostiske kriterier. DQB1*0602 har lav sensitivitet (ca. 40 %) i denne undergruppen.

Sekundær narkolepsi

Sekundær narkolepsi er beskrevet hos et fåtall pasienter som har nevrologisk sykdom (bl.a. multiplere sklerose, dystrophia myotonica, tumor i hypothalamus, Wernickes encefalopati og Prader-Willis syndrom). Slike pasienter har sikker eller sannsynlig affeksjon av bakre hypothalamus, og mange har heller ikke målbart hypokretinnivå i spinalvæsken. Von Economo beskrev tilstanden ved spanskesyken allerede i 1931 (2). Det er ikke sannsynlig at lette og moderate hodeskader kan forårsake kronisk hypersomni (10).

Diagnostikk av narkolepsi

Utredning av hypersomni er viktig – fordi ubehandlet sykdom kan påvirke utdanning og yrkesutøvelse og fordi effektive medikamenter er tilgjengelige (11) (ramme 2, fig 1). Pasienter med narkolepsi har typisk mange korte søvnepisoder på dagtid, og de våkner uthvilt. Epworths innsovningsskala (ESS) viser en unormalt høy skåre (> 10 av 24) (12). Katapleksien kan være kortvarig og lokal, noe som gjør diagnostikken vanskelig. Nattesøvnen er av dårlig kvalitet, med gjentatte oppvåkninger (insomni). Symptomene debuterer gjerne omkring puberteten, men kan oppstå hos barn ned til to års alder (1, 9).

Søvnkvalitet og innsovning (søvnlatens) skal også måles med nevrofysiologiske metoder (13). Nevrofysiologiske nasjonale retningslinjer er nylig revidert (14). Først gjøres nattlig polysomnografi etter to medikamentfrie uker. Etterpå, samme dag, gjøres en multiplere søvnlattens-test (MSLT). Fire eller fem EEG-målinger utføres med to timers mellomrom fra klokken 9. Hver EEG-test varer i 15 minutter etter innsovning (eller i totalt 20 minutter i en modifisert test). REM-søvn i to av de fire eller fem registreringene tyder på narkolepsi. Hvis det er REM-søvn i kun én av fire registreringer, bør undersøkelsen gjentas med fem registreringer.

Innsøvning er definert som første 30-sekunders epoke med polygrafisk søvn, som regel stadium 1 (døs). Gjennomsnittlig søvnlatens og antall tester med REM-søvn («sleep onset REM period», SOREMP) bestemmes. Den gjennomsnittlige søvnlatens

er ca. tre minutter ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné, 6–7 minutter ved idiopatisk hypersomni og 10–12 minutter hos friske kontrollpersoner. Vi anser at en søvnlatens < 5 min tyder på sikker hypersomni. Denne terskelen gir tilfredsstillende sensitivitet og spesifisitet (80–90 %) (15, 16). Andre søvnforskere foretrekker en mindre spesifikk MSLT-prøve og påpeker at søvnlatens < 8 min også er forenlig med narkolepsi (4, 5). Store normalmaterialer mangler. Friske eldre har som regel lengre latens, men spredningen er stor. Barn har også normalt lengre latens, > 10–12 min. Pasienter med obstruktiv søvnapné kan ha like kort søvnlatens som narkolepsipasienter.

Ambulatorisk polysomnografi eller aktografi over 24–36 timer eller mer kan også gi svært nyttig informasjon om søvnmønsteret gjennom døgnet. Det finnes også en multiplere våkenhets-test (1, 13), der man måler søvnlatens mens forsøkspersonen sitter og forsøker å holde seg våken.

I tillegg anbefales HLA DQB1*0602-gentest hos alle og spinalvæskeundersøkelse på Hcrt-1 hos pasienter med unormalt MSLT-resultat der det er klinisk mistanke om narkolepsi (fig 1).

Behandling av narkolepsi

Narkolepsi kan medføre psykososiale problemer. Veiledning, råd og støtte er derfor viktig. Pasientene kan f.eks. ikke ha arbeid som sjåfør, og skiftarbeid og overvåkningsarbeid bør unngås. Skole og arbeidsplass må få informasjon. Det er nyttig å kunne tilrettelegge for regelmessig søvn på dagtid (narkolepsipasienter våkner uthvilt etter 20 minutter søvn i lunsjen). Omskolering kan bli nødvendig.

Den medikamentelle behandlingen er rettet mot søvnhets og katapleksi (ramme 3). Medikamentvalg og dosering må individualiseres (17).

Tradisjonelle sentralstimulerende medikamenter som metylfenidat (og amfetamin) øker frigjøring til og/eller reduserer gjenopptak fra den synaptiske spalten av dopamin, noradrenalin og delvis serotonin. Dette er de mest effektive medisinene mot søvnhets. Bivirkninger er emosjonell irritabilitet, endret stemningsleie, paradoksal økt søvnhets, vekttap, involuntære bevegelser, takykardi og utvikling av toleranse. Misbruk er ikke dokumentert hos pasienter med sikker narkolepsi. Modafinil påvirker antakelig det adrenerge (og histaminerger?) system (18). Medikamentet er mer kostbart og mindre effektivt, men det har veldig lavt misbrukspotensial. Selv om modafinil også virker via det dopaminerger systemet, er det så langt ikke publisert kasuistikker som dokumenterer klinisk misbruk. Alvorlig hudutslett og alvorlige psykiatriske bivirkninger har nylig vært beskrevet.

Trisykliske antidepressiver, spesielt klomipramin (19), er meget effektive i å redusere katapleksi, søvnparalyse og hallusinasjoner,

men antikolinerge bivirkninger kan være problematiske (libidoreduksjon, impotens, tan-nemaljeskade, miksjonsforstyrrelser og ek-stremitetsbevegelser under søvn). Da er sero-toninreopptakshemmer et alternativ (20).

Et nytt gruppe A-medikament (natrium-oksybat) er nå godkjent mot katapleksi og kan virke gunstig på andre aksessoriske symptomer. Medikamentet tolereres vanlig-vis godt, kan også bedre nattesøvnen, men det er svært kostbart og kan antakelig med-føre økt katapleksifrekvens etter seponering. En MAO-B-hemmer (selegilin) kan untaks-vis benyttes i stedet for trisyklisk antidepressiv eller serotoninreopptakshemmer (21). Det er mulig at våkenhetsfremmende medi-kamenter som histamin H3-reseptorantago-nister eller hypokretinreseptoragonister i fremtiden kan brukes i behandlingen av nar-kolepsi.

Nedtrappingen skal være langsom for å unngå symptomforverring (rebound). Serotoninreopptakshemmere skal ikke brukes i siste trimester.

Det foreligger dessverre ikke studier der man har sammenliknet de nye og mer kostbare medikamentene med tradisjonell behand-ling (f.eks. natriumoksybat mot klomipramin og modafinil mot metylfenidat). Vi vet derfor ikke om de nye medikamentene er like effekte-ve eller om de har færre bivirkninger enn velprovde antinarkoleptiske midlene.

Idiopatisk hypersomni

Denne eksklusjonsdiagnosen benyttes ved hypersomni uten typiske søvnanfall hvor det foreligger kort søvnløst, oppvåkings-vansker og søvndrukkenhet etter søvn på dagtid (22). Forekomsten er omdiskutert og avhenger av hvordan de diagnostiske krite-riene anvendes. Etter vår erfaring kan til-standen være like hyppig som narkolepsi. Andre anslag basert på pasientpopulasjoner i tertiære søvnsentre viser lavere forekomst enn narkolepsi. Symptomene oppstår i alde-ren 10–30 år. Patogenesis er ukjent, og det finnes ingen biomarkør. Nattesøvnen er nor-mal eller langvarig med rikelig dyp NREM-søvn. Utredning bør omfatte polysomno-grafi og MSLT-registrering og, hos noen pa-sienter, monitorering over flere døgn med bevegelsesanalyse (aktigrafi). Det er søvnløst i < 5 min eller i 5–10 min. Diagnostikk og forekomst avhenger også av hvordan MSLT-kriteriene benyttes for å skille mel-lom narkolepsi uten katapleksi og idiopatisk hypersomni (antakelig overlappende syn-dromer). Idiopatisk hypersomni forekommer i to undergrupper: gruppen med og gruppen uten forlenget søvntid (> 10 t).

Idiopatisk hypersomni bør behandles med søvnhygieniske prinsipper. Reduksjon av tid i sengen fra 9–10 til 7–8 timer kan være gunst-ig. Hos utvalgte pasienter er det mulig å opp-nå behandlingseffekt ved stimuluskontroll,

Ramme 3

Aktuelle medikamenter ved narkolepsi

Mot søvnløst

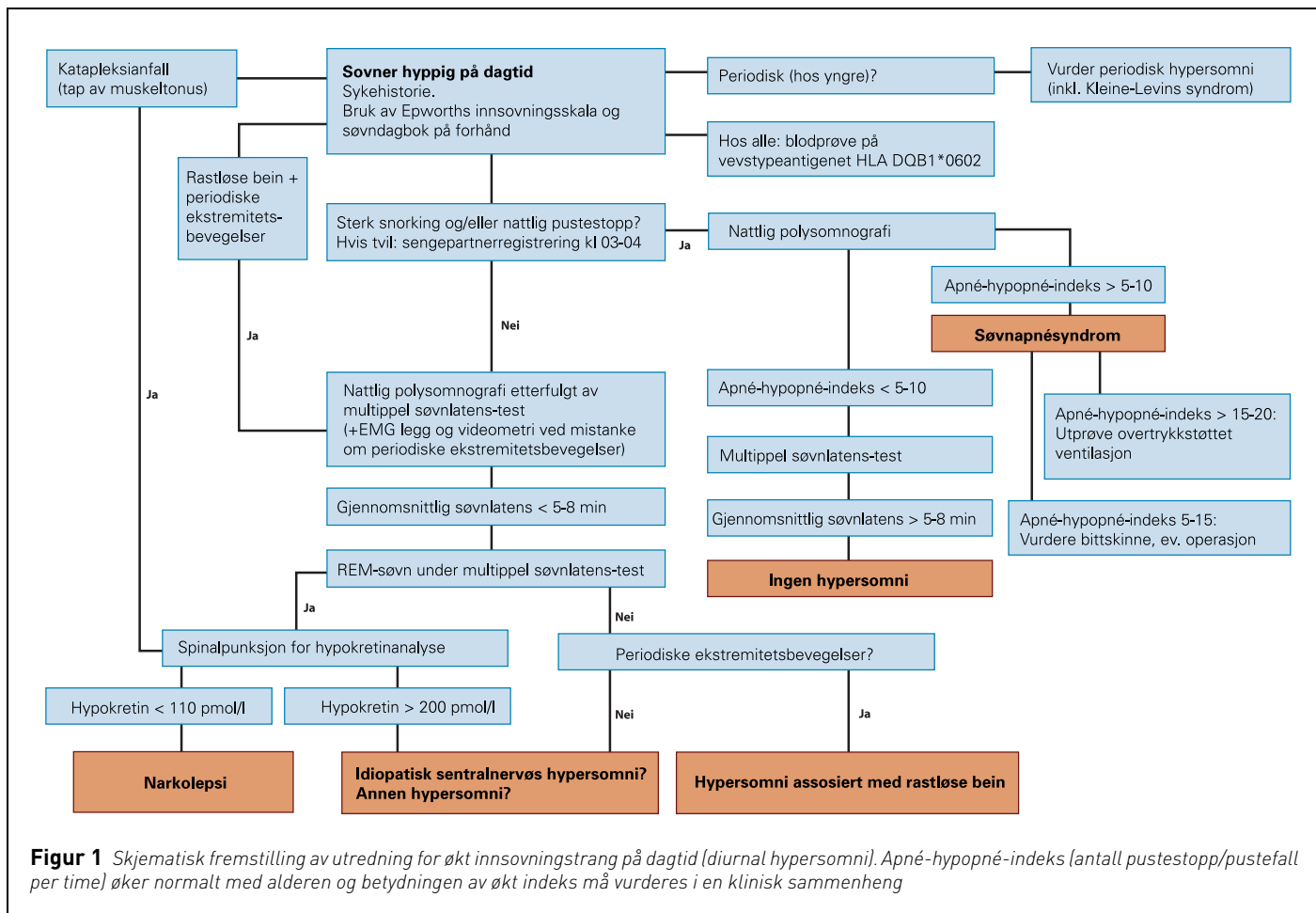
- Metylfenidat (5–80 mg/dag)
- Dextroamfetamin (5–80 mg/dag)
- Modafinil (100–200 mg/dag)

Mot katapleksi

- Klomipramin (10–150 mg/dag)
- Natriumoksybat (4,5–9 g/dag)
- Fluoksetin¹
- Fluvoksamin¹
- Paroksetin¹
- Venlafaksin¹
- Selegilin¹ (10–40 mg per dag kombi-nert med lavtyramindiett)

¹ Narkolepsi er ikke godkjent indikasjon i Norge

søvnhygienisk regime og forsøksvis kognitiv atferdsbehandling. Modafinil er godkjent som behandling for idiopatisk hypersomni i Norge, men har etter vår erfaring moderat el-ler liten effekt hos en del pasienter. Serotonin-reopptakshemmere, selegilin og melatonin har også vært forsøkt, men for disse medika-mentene foreligger det ikke kunnskapsbasert evidens for behandlingseffekt.



Figur 1 Skjematisert fremstilling av utredning for økt innsøvningsstrang på dagtid (diurnal hypersomni). Apné-hypopné-indeks (antall pustestopp/pustefall per time) øker normalt med alderen og betydningen av økt indeks må vurderes i en klinisk sammenheng

Andre hypersomnier

Hypersomni kan også være assosiert med psykiatrisk sykdom som depresjon, såkalt ikke-organisk hypersomni (4). Nattesøvnen er av dårlig kvalitet og MSLT-resultatet oftest normalt, på tross av subjektivt økt innsøvningstendens. Kronisk utmattelses-syndrom og nevrologiske sykdommer hos voksne og hos barn er også ofte assosiert med hypersomni. Nøyaktig anamnese kan identifisere atferdsrelatert (habituell) årsak til hypersomnien. Periodisk hypersomni (Kleine-Levins syndrom med bl.a. hyperfagi og hyperseksualitet) eller rekurrent hypersomni (menstruasjonsrelatert) er aktuelle differensialdiagnoser (ramme 1).

Konklusjon

Tilstrekkelig tidlig og sikker nevrofysiologisk og nevrologisk eller barnenevrologisk diagnostikk av sykdommen er viktig, noe som også kan hjelpe pasientene til å velge rett utdanning og yrke. Det er behov for å bygge opp mer kapasitet innen nevrofysiologisk søvnlaboratoriediagnostikk i Norge. Pasienter med narkolepsi kan ha god effekt av behandling med tradisjonelle eller nye medikamenter.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Guilleminault G, Fromherz S. Narcolepsy: diagnosis and management. I: Kruger MH, Roth J, Dement WC, red. Principles and practice in sleep medicine. 4. utg. Philadelphia, PA: Saunders, 2005: 780–90.
- Mignot E. Narcolepsy: pharmacology, pathophysiology, and genetics. I: Kruger MH, Roth J, Dement WC, red. Principles and practice in sleep medicine. 4. utg. Philadelphia, PA: Saunders, 2005: 761–79.
- Bjorvatn B, Akre H, Skard Heier M et al. Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer. Oslo: Statens helsetilsyn, 2001.
- International classification of sleep disorders. 2. utg. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Billiard M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia: an update based on the international classification of sleep disorders, 2nd edition. Sleep Med Rev 2007; 11: 377–88.
- Gautvik KM, de Lecea L, Gautvik VT et al. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8733–8.
- Fronczek R, Baumann CR, Lammers GJ et al. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. Sleep Med Rev 2009; 13: 9–22.
- Heier MS, Evsukova T, Vilming S et al. CSF hypocretin-1 levels and clinical profiles in narcolepsy and idiopathic CNS hypersomnia in Norway. Sleep 2007; 30: 969–73.
- Overeem S, Black JL, Lammers GJ. Narcolepsy: immunological aspects. Sleep Med Rev 2008; 12: 95–107.
- Silber MH. Narcolepsy, head injury, and the problem of causality. J Clin Sleep Med 2005; 1: 157–8.
- Sand T. Søvnlidelser må utredes før behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2877.
- Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1994; 17: 703–10.
- Arand D, Bonnet M, Hurwitz T et al. The clinical use of the MSLT and MWT. Sleep 2005; 28: 123–44.
- Sand T, red. Retningslinjer for metoder i klinisk nevrofysiologi del 1. 2. utg. Oslo: Den norske legeforening, 2008.
- Singh M, Drake CL, Roth T. The prevalence of multiple sleep-onset REM periods in a population-based sample. Sleep 2006; 29: 890–5.
- Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. Sleep 1997; 20: 620–9.
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep 2007; 30: 1705–11.
- Volkow ND, Fowler JS, Logan J et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain. JAMA 2009; 301: 1148–54.
- Schrader H. Behandling av aksessoriske symptomer ved narkolepsi med anafranil. Tidsskr Nor Lægeforen 1981; 101: 1201–3.
- Schrader H, Kaye K, Bendixen Markset AC et al. 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 1986; 74: 297–303.
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13: 1035–48.
- Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic hypersomnia. Sleep Med Rev 2001; 5: 351–60.

Manuskriptet ble mottatt 10.12. 2008 og godkjent 27.8. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.