

Narkolepsi

Underlag skrivet av:

Pontus Wasling

Specialistläkare, Med. Dr.
Neurologmottagningen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Maria Bäärnhielm

Specialistläkare, Med. Dr.
Neurologmottagningen
Karolinska Sjukhuset, Solna

Katharina Fink

Specialistläkare, Med. Dr.
Neurologmottagningen
Karolinska Sjukhuset, Solna

Tove Hallböök

Överläkare inom pediatrik neurologi, Docent
Drottning Silvias Barnsjukhus
Göteborg

Ulf Kläppe

Läkare
Neurologmottagningen
Karolinska Sjukhuset, Huddinge

Markku Partinen

Överläkare, Professor
Helsingfors sömnklinik
Helsingfors, Finland

Hans Smedje

Specialistläkare inom psykiatri och sömnmedicin, Med. Dr.
Aleris Fysiologlab
Stockholm

Attila Szakacs

Överläkare, med. dr.
Barnkliniken
Halmstads Sjukhus

Introduktion

Narkolepsi är en kronisk neurologisk sjukdom som saknar botemedel och ger en betydande sänkt livskvalitet (Vignatelli et al. 2011). Sjukdomen kännetecknas av störningar i regleringen av vakenhet och sömn. Patienterna har en uttalad sömnhet dagtid och uppsplittrad nattsömn. De flesta har också attacker med plötslig kraftlöshet i musklerna (kataplexi) i samband med plötsliga känslöytringar samt hallucinationer och förlamning (sömnparalys) vid insomnande och uppvaknande.

Det finns två typer av narkolepsi: typ 1 som är den misstänkt autoimmuna sjukdom som beskrivs i det här dokumentet och som är vanligast, och typ 2 som inte närmare berörs.

Förekomst

Narkolepsi (typ 1 och 2) har en prevalens som är lägre än 50/100 000 personer och motsvarar omkring 4000 drabbade personer i Sverige. Efter vaccination med Pandemrix mot svininfluensan 2009 insjuknade omkring 350-400 personer med narkolepsi, varav de flesta personerna var under tjugo års ålder.

Sjukdomsmekanismer

Det finns inget tydligt ärftlighetsmönster, men en förhöjd risk kan noteras hos förstegradsläktingar där 1-2% drabbas, mot omkring 0,02% i den allmänna befolkningen. Över 95% av de som får narkolepsi har en särskild vävnadstyp där HLA-kombinationen DQB1*06:02 är vanligast. HLA (Human Leukocyte Antigen) är ett protein som är viktigt i immunsystemet för att presentera vita blodkroppar av typ T-cellstyp med antigen, vilket möjliggör en försvarsreaktion. Normalt sker en sådan försvarsreaktion endast mot kroppsfrämmande organismer och ämnen. Det är typiskt för autoimmuna sjukdomar att vara associerade med en särskild HLA-typ. Samtliga gener som är involverade i utvecklingen av narkolepsi är delar av immunsystemet och narkolepsi misstänks därför vara en autoimmun sjukdom där immunsystemet angriper och förstör nervceller i hypothalamus. De nervceller som specifikt förstörs använder signalsubstansen hypokretin (också kallat orexin). Nivåerna av hypokretin kan mätas i ryggmärgsvätska och är kraftigt sänkt vid narkolepsi

Även yttre faktorer är viktiga och både infektion av streptokocker och av influensavirus har associerats med narkolepsi. Den tydligaste riskfaktorn är vaccinet Pandemrix som gav en 6,6 gångers riskökning (Läkemedelsverket, 2011).

Hypothalamusskada

Den laterala kärnan i hypothalamus innehåller de enda nervceller i hjärnan som enbart signalerar med transmittorsubstansen hypokretin/orexin. Cellkärnan har projektioner både till hjämbarken och hjärnstammen, vilket innebär att hypokretin normalt frisätts i dessa områden. Nivåerna av hypokretin är normalt höga under dagen och låga under sömn. Förmodligen är det vita blodkroppar av T-cellstyp som attackerar och förstör de hypokretinproducerande nervcellerna. Djurförsök visar att REM-sömnstörningar uppstår när 85% av cellerna är borta och kataplexier när 95% har försvunnit. Vid narkolepsi typ 1 är nästan alla dessa nervceller förstörda.

Diagnostik

Diagnosen ställs utifrån en sjukhistoria med typiska symtom som för de flesta innefattar uttalad sömnhet, kataplexiattacker, uppsplittrad nattsömn, hallucination och sömnparalys i samband med sömn. Utöver symtomen stärker laboratorieundersökningar diagnostiken ytterligare. Patologiskt sänkta värden av hypokretin (orexin) i ryggmärgsvätska ses generellt

hos narkolepsipatienter. Kort insomningslatens samt två eller fler (av fem) registreringar av REM-sömn inom 15 minuter efter insomnandet kan registreras vid Multipel Sömnlatenstest (MSLT). Även polysomnografi kan användas för att stärka diagnosen och utesluta differentialdiagnoser. En positiv HLA-typning stärker misstanken om narkolepsi ytterligare.

Symtom

Dagsömnighet

Ett vanligt och utmärkande symtom är uttalad dagsömnighet och plötsliga sömnattacker som framför allt uppkommer i monotona situationer såsom vid läsning, räkning, som åhörare vid lektioner, föreläsningar och möten, samt vid arbete som är stillasittande, exempelvis studier och kontorsarbete. Patienter bedöms och följs med *Epworth Sleepiness Scale* som typiskt visar att patienterna har stor risk att slumra till när de läser (inte sällan inom 10-15 minuter), när de tittar på tv, sitter överksamma på allmän plats som på ett möte eller en teaterföreläsning, lägger sig ned eller sitter stilla efter lunch. Fysisk aktivitet och rörelse kan temporärt minska sömnigheten något. Många beskriver ett behov av att sova efter skola eller arbete. Hos somliga behövs en till flera timmars sömn på dagen eller kvällen, vilket kraftigt påverkar möjlighet till social samvaro, träning eller studier. Dessa aktiviteter begränsas då till helt lediga dagar. En kort sovstund i stället för en lunchrast kan minska sömnigheten, men minskar samtidigt möjligheten till sociala interaktioner.

Kataplexi

Plötsliga attacker av svaghet i muskler (kataplexi) förekommer hos omkring 95% av patienter med narkolepsi efter Pandemrixvaccinering. Kataplexier utlöses i allmänhet av plötsliga emotioner. Oftast sker det vid glädje och skratt, men kan även uppkomma av en rad andra emotioner; förvåning, ilska, ledsnad eller vid sportaktiviteter. Hos somliga individer uppstår det i samband med orgasm. Svagheten varar under mindre än två minuter och kan skifta från svaghet i nack- och ansiktsmuskulatur till total paralyt i hela kroppen med fall som följd. Medvetandet är bevarat under hela anfallet. Det är inte ovanligt att kataplexier uppkommer upp till tio gånger per dag och av många patienter upplevs de som mycket handikappande då de ofta uppstår i sociala sammanhang. Kataplexierna kan leda till isolering från vänner och bekanta, svårigheter att utveckla kärleksrelationer och fritidsaktiviteter som idrottsutövande, fiske och liknande får överges. Patienterna får tillgripa metoder som gör att känslouttryckningar kan kontrolleras för att minska risken att få ett anfall. Av de olika delsymtomen vid narkolepsi upplevs kataplexi som mest funktionshindrande. Det är också kataplexin som är mest svårbehandlad.

Hallucinationer och sömnparalys

Vid narkolepsi är REM-sömnen påverkad. REM står för ”rapid eye movement” och är den sömnfas som också kallas drömsömn. Normalt är hjärnan aktiv under REM-sömnen, men alla muskler utom de som styr andning och ögonrörelser är förlamade. REM-sömnen föregås normalt av djupsömn. Direkt insomning i REM-sömn är typiskt vid narkolepsi och kan ske både dag och natt. Det leder till ett drömmande i halvvakettillstånd med hallucinationer och ofta paralyt i alla muskler utom andnings- och ögonmuskulaturen. Hallucinationerna förekommer oftast vid insomnandet eller uppvaknandet, och utspelar sig i rummet där patienten sover och är av taktil, auditorisk och/eller visuell natur. Oftast är upplevelsorna skrämmande med upplevelsen av främmande människor, djur eller vålnader i rummet, beröring eller strypning, röster och skrik. Samtidigt (liksom i normal REM-sömn) är muskulaturen paralyserad och patienten kan inte röra sig eller meddela sig med någon annan. Dessutom brukar sömnparalysen vara kombinerad med en kraftig ångest.

Uppsplittrad nattsömn

En stor del av patienterna har en markant uppsplittrad nattsömn och det kan objektifieras av s.k. accelerometer (rörelsedetektion) eller polysomnografi i samband med utredningen. Insomningen sker som regel snabbt, men efter någon timme eller mer vaknar patienten för att inte kunna somna om under en period som kan uppgå till en timme eller mer. Sönnen är sedan fortsatt uppsplittrad med frekventa uppvaknanden och märkbart minskad mängd djupsömn (icke-REM sömn). Många upplever det som mycket besvärande och upplever att de inte sover mer än under korta perioder under nattetid. Den uppsplittrade nattsömnen är sannolikt en starkt bidragande orsak till dagsömnigheten.

Övriga symtom

I studier kan observeras en högre prevalens av psykiatriska tillstånd hos patienter jämfört med normalbefolkningen. En stor del patienter uppfyller diagnostiska kriterier för en affektiv sjukdom där depression och ångest är vanligast och vardera ses i omkring en fjärdedel av patienterna (Ohayon MM et al. 2013). Inom ångestspektrat är social fobi och panikattacker vanliga. Dessutom har man funnit att det hos barn och ungdomar finns en femton gånger högre prevalens än förväntat för ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) (Modestino et al 2013). En svensk studie på barn och ungdomar med narkolepsi efter Pandemrixvaccinering stödjer att narkolepsi är förknippat med affektiva och ADHD-liknande symtom (Szakács et al. 2015).

Inläring och minne

En nedsatt förmåga till inläring och minne är ett vanligt klagomål hos patienterna och i neuropsykologiska studier ses att verbal förståelse och arbetsminnet är försämrat och det leder i praktiken till stora svårigheter att klara studier och arbete (Szakács et al 2015).

Orexinsystemet i motiverat beteende

Alla meningsfulla beteenden som regleras av emotion, belöning och energibalans kräver vakenhet. En tillräcklig vakenhetsgrad är därför nödvändig för att utföra meningsfulla beteenden som kräver en hög motivationsgrad. I djurförsök framkommer att hypokretin inte bara är involverat i reglering av vakenhet, utan också i en rad andra funktioner som emotionell reglering, belöning och autonom reglering (Sakurai et al. 2014). Mer specifikt tycks hypokretin vara nödvändigt för att översätta ett motiverande sinnesintryck till ett beteende. Detta skulle förklara varför många patienter beskriver hur de saknar en motiverande drivkraft och i stället har en tendens till prokrastinering. I djurstudier ses också att hjärnans belöningsfunktion är svagare vid förlust av hypokretin, vilket också kan förklara en upplevd minskad motivation. Det kan också förklara den nedsatta koncentrationsförmåga som ofta förekommer hos patienter med narkolepsi. Autonom dysreglering i hypothalamus kan förklara symtom som t ex profus svettning och temperaturkänslighet. Hos vissa patienter krävs injektioner med botulinumtoxin i armhålor och ansikte för att minska ofrivillig svettning.

Komorbidity

Det har länge varit känt att patienter med narkolepsi löper en ökad risk att utveckla övervikt och har en förändrad metabolism, även om orsakerna är otillräckligt kända (Dahmen et al. 2001). I studier noteras efter diagnos av narkolepsi också komorbidity i form av ökad förekomst av diabetes typ 2, övervikt, sömnapné och KOL. Som beskrivits ovan har övervikt rapporterats hos patienter med narkolepsi och tillsammans med diabetes talar detta för en ökad risk för utveckling av det metabola syndromet.

Behandlingen och dess biverkningar

Det saknas botande behandling mot narkolepsi. Behandlingarna syftar till att minska dagsömnighet, nattliga sömnstörningar, kataplexiattacker och hallucinationer.

Dagsömnighet

Centralstimulerande substanser som frisätter dopamin och noradrenalin används för att minska sömnigheten. Vanligtvis påbörjas behandlingen med modafinil, men de flesta patienter behöver amfetamin eller metylfenidat (t ex Ritalin® eller Concerta®) för att nå en relevant ökad vakenhet. Samtliga centralstimulantia är behäftade med ett flertal kända och handikappande biverkningar. Eftersom många patienter är i behov av starka vakenhetshöjande mediciner finns restriktioner för boende och som t ex studenter kan de ofta inte bo med andra.

Modafinil har som vanligaste biverkningar huvudvärk, muntorrhet, insomningssvårigheter, illamående och ångest (Scammell et al 2000). Vissa upplever också kardiella biverkningar såsom takykardi, palpitationer och bröstsmärta.

Metylfenidat och amfetamin har sinsemellan likartade effekter och ger ökad mängd dopamin och noradrenalin i hjärnan. För många patienter är preparaten inte tolererade pga sina biverkningar, där bl a ångest, minskad aptit med ofrivillig viktning, affektlabilitet, huvudvärk, illamående, muntorrhet, tremor och perifer kyla är mycket vanliga. En betydande del av patienterna kan inte fortsätta behandlingen pga biverkningsprofilen. Även paranoida vanföreställningar och urinretention kan uppstå.

Genom sina noradrenerga effekter via det sympatiska nervsystemet kan preparaten orsaka högt blodtryck och pulsstegring. I vissa fall kan amfetamin leda till sammandragning av kärl (vasokonstriktion), arytmier och dilaterad kardiomyopati. Lång tids behandling med amfetamin kan orsaka spasm i hjärtats kärl och leda till hjärtinfarkt eller atheroskleros i kärl. Amfetamin är därför kontraindicerat vid hjärtkärlsjukdom och samtliga patienter på denna medicinerings följs noggrant avseende hjärt- och kärlfunktion. Det finns också en välkänd missbrukspotential och tendens till tillvänjning av centralstimulerande behandling.

Natriumoxybat (gammahydroxybutyrat, GHB, Xyrem®) är enligt svenska riktlinjer (Läkemedelsverket) ett förstahandspreparat och används nattetid, men pga kort halveringstid måste patienten väckas efter omkring 3-4 timmar för att ta den andra dosen. Substansen används som "rekreationsdrog" med stor beroendepotential och ger då en uttalad eufori. Eftersom den har synergistiska effekter med alkohol är det mycket riskfyllt att kombinera dessa preparat. Det har också ett relativt begränsat terapeutiskt fönster och för höga doser leder till andningsdepression. Eftersom beredningsformen innehåller natriumklorid kan det ha kardiovaskulära biverkningar orsakade av påverkan på saltbalansen.

Vanliga biverkningar för natriumoxybat är huvudvärk, illamående, yrsel och urininkontinens. Somnambulism (sömngång) kan också uppträda vid användningen av natriumoxybat och risken kan öka med tiden. Risken för skada är ökad i samband med somnambulism.

Kataplexi

Natriumoxybat minskar även antalet kataplexiattacker. Dessutom har antidepressiv medicinerings använts under lång tid och har sin effekt genom att höja nivåer av serotonin och noradrenalin i CNS. Klomipramin är ett tricykliskt antidepressivt preparat och har indikation för kataplexi vid narkolepsi. Det har signifikant biverkningar såsom deras kardiovaskulära

effekt och särskilt påverkan på hjärtats retledningssystem begränsar dess användning. Antikolinerga effekter innefattar synpåverkan, urinretention, ortostatisk hypotension, förstoppning, muntorrhet och yrsel. Sexuella biverkningar är vanliga. I stället för tricykliska antidepressiva läkemedel kan SSRI eller SNRI minska kataplexier. Vanliga biverkningar till dessa mediciner är minskat libido, viktförändringar, svettningar, muntorrhet och förändringar i emotionell respons. Preparaten kan ge svåra utsättningsymtom med hopade kataplexiattacker (status cataplecticus) under timmar till dagar.

Dyssomni

Dyssomni behandlas framför allt med natriumoxybat, även om hypnotika av bensodiazepiner också kan användas. Bensodiazepiner ger sällan en påtagligt minskad dagsömnighet och innebär risker för tillvänjning och beroende.

Narkolepsi och dess påverkan på skolgång, arbete och socialt liv

Ett stort antal patienter med narkolepsi efter Pandemrix har aktivitets- eller sjukersättning på hel- eller deltid. Det finns ett antal individer som inte har någon sysselsättningsgrad alls i studier eller arbete inom någon del av arbetsmarknaden. Det påverkar också sociala relationer och studier visar att en mindre andel med narkolepsi än hos jämförbara individer är gifta.

Adekvat vakenhet är nödvändig för välmående och prestation i det moderna samhället. Sömnighet, tillsammans med de andra symtomen vid narkolepsi ger försämrad funktion inom ett flertal områden och kan leda till livshotande situationer i hemmet, på arbetsplatsen eller i samband med bilkörning.

Flera studier visar att livskvaliteten vid narkolepsi är betydligt minskad (Ozaki et al. 2012) vilket leder till påtagliga problem vid utbildning, arbete och ger socioekonomiska konsekvenser. Barn med narkolepsi har sämre prestationer i skolan (Dorris et al 2008) och vuxna har en högre arbetslöshet och lägre lön (Jennum et al 2009). Patienterna kan dessutom inte arbeta inom yrken där det innebär en fara att somna till. Exempel på sådana yrken är yrkeschaufför, arbete på kraftstationer och liknande, yrken med oregelbundna arbetstider, arbete på hög höjd, yrken där materiella eller personella skador kan uppstå om man förlorar uppmärksamhet eller somnar. Patienter med narkolepsi har en större risk att vara inblandade i trafikolyckor (Jennum et al. 2013).

Nordiska studier visar att både sysselsättningsgrad och inkomst minskar efter insjuknande i narkolepsi, samtidigt som användningen av läkemedel ökar och kostnader för bidrag och sjukvård blir högre (Jennum et al. 2012). I svåra fall av narkolepsi har beräkningar visat att direkta kostnader är upp till €28000 per år och indirekta kostnader €36000 per år (Ingravallo et al. 2012), vilket kan jämföras med flera andra svåra neurologiska sjukdomar.

Referenser

Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:85-9.

Dorris, L, Zuberi, SM, Scott, N, Moffat, C, and McArthur, I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev Neurorehabil*. 2008; **11**: 187–194

Ingravallo, F, Gnucchi, V, Pizza, F et al. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med*. 2012; **13**: 1293–1300

Jennum, P, Knudsen, S, and Kjellberg, J. The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2009; **5**: 240–245

Jennum, Poul et al Health, social, and economic consequences of narcolepsy: A controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Medicine* 2012, Volume 13 , Issue 8 , 1086 – 1093.

Jennum, P, Ibsen, R, Knudsen, S, and Kjellberg, J. Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep*. 2013; **36**: 835–840.

Läkemedelsverket, Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations 2011.

Modestino EJ, Winchester J. A retrospective survey of childhood ADHD symptomatology among adult narcoleptics. *J Atten Disord*. 2013;17:574–82.

Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med*. 2013;14:488–92.

Ozaki, A, Inoue, Y, Hayashida, K et al. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Med*. 2012; **13**: 200–206

Sakurai, T *Nature Reviews Neuroscience* 15, 719–731 (2014)

Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during Modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000; 20: 8620-8

Szakács A, Hallböök T, Tideman P, Darin N, Wentz E. Psychiatric Comorbidity and Cognitive Profile in Children with Narcolepsy with or without Association to the H1N1 Influenza Vaccination. *Sleep*. 2015;38(4):615-621.

Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2011;12:19–23

