

MSLT-TUTKIMUKSEN AIKAINEN REM-UNEN LIIKEHDINTÄ LASTEN JA NUORTEN NARKOLEPSIASSA

**Jussi Kauppila
syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Toukokuu 2013**

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

Kauppila Jussi: MSLT-TUTKIMUKSEN AIKAINEN REM-UNEN LIIKEHDINTÄ LASTEN JA NUORTEN NARKOLEPSIASSA

Kirjallinen työ, 9 s.

Ohjaajat: Dos Sari-Leena Himanen ja LT Outi Saarenpää-Heikkilä

Toukokuu 2013

Avainsanat: unihäiriö, katapleksia, unihalvaus, univiive, hypokretiini, uniliike

Johdanto: Narkolepsia on yleensä nuorella iällä alkava unisairaus, jonka diagnoosi perustuu yön kattavaan polysomnografiaan ja seuraavana päivänä tehtävään MSLT- tutkimukseen. RBD on REM unen aikainen liikehäiriö, johon liittyy REM-unen aikaisen lihaslaman katoaminen. RBD:n esiintyvyys saattaa olla narkoleptikoilla huomattavan yleinen, jopa 36 %. Tässä tutkimuksessa tutkittiin RBD:n esiintymistä narkolepsiassa ja pyrittiin löytämään keinoja sen tunnistamiseen.

Aineisto ja menetelmät: Tämän tutkimuksen aineisto koostuu 33:n Tampereen yliopistolaisessa sairaalassa diagnosoidun narkolepsiapotilaan unirekisteröintimateriaalista (PSG ja MSLT). Unirekisteröinti on käsitelty Somnologica Studio-ohjelmalla ja saadut tulokset SPSS 16 -tilastonkäsittelyohjelmalla. Aineisto jaettiin kahteen ryhmään havaittujen lihastonuskasvujen mukaan ja näitä ryhmiä verrattiin keskenään tärkeiden unisuureiden suhteen.

Tulokset: Ryhmässä, jossa REM-unen aikaisia EMG nousuja oli enemmän, havaittiin lyhyempi univiive, REM-unta esiintyi useammassa MSLT- otoksessa ja videoinnin tarkastelussa havaittiin enemmän ja monimutkaisempia liikkeitä. Tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin myös painoindexissä.

Pohdinta: Narkolepsian diagnosointiin kuuluu olennaisena osana MSLT- tutkimus. Koska RBD saattaa olla narkoleptikoilla huomattavan yleinen ja elämänlaatua huomattavasti haittaava, kannattaa sitä aktiivisesti etsiä. Tässä tutkimuksessa havaittiin poikkeuksellisen lyhyt univiive MSLT tutkimuksessa niillä narkolepsiapotilailla, joilla havaittiin leuka-EMG:ssä lihastonuksen kasvua. Lyhentynyt univiive saattaa tarjota uuden keinon RBD:n tunnistamiseen narkolepsiapotilailla.

Sisällys

1. Johdanto	1
2. Aineisto ja menetelmät.....	4
3. Tulokset	5
4. Pohdinta.....	8
5. Lähteet	10

1 Johdanto

Narkolepsia on erityisesti nuorella iällä alkava unihäiriö, johon liittyy varsin usein katapleksiakohtauksia ja erilaisia REM-unen häiriöitä. Lisäksi taudissa tavataan hypnagogisia hallusinaatioita ja unihalvauksia. Varsinkin katapleksiakohtaukset ovat narkolepsialle ominainen piirre. Voimakkaan tunnetilan (nauru, yllättyminen) provosoimana lihastonus katoaa, mutta tajunta, muisti ja hengitys säilyvät normaaleina. Narkolepsia voidaan jaotella kolmeen erilaiseen tyyppiin. Narkolepsiaan, johon liittyy katapleksia, narkolepsiaan ilman katapleksiaa ja sekundaariseen narkolepsiaan. (American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. 2001.).

Hypnagogiset hallusinaatiot eli unen ja valveen rajamailla esiintyvät aistiharhat ovat narkoleptikoilla varsin yleisiä. Hallusinaatioiden ilmaantumista selvittäneessä tutkimuksessa niitä esiintyi 59%:lla narkolepsia-kataplesiassa ja 28%:lla narkolepsiaa ilman katapleksiaa. Suurin osa hallusinaatioista oli näköharhoja, joissa tyypillisimmin nähtiin ihmishahmoja tai uhkaavia eläimiä, mutta ne saattoivat olla myös kuuloharhoja, makuharhoja, omasta kehosta irtaantumisen tunnetta tai näiden yhdistelmiä. (Leu-Semenescu ym. 2011). Unihalvauksessa REM-unen aikainen lihaslama ei katoa heräämisen yhteydessä. Hengitys ja silmien liikkeet säilyvät, mutta muuten tahdonalaiset lihakset ovat halvaantuneet. Unihalvaus voi esiintyä nukkumaan mentäessä tai herättäessä ja siihen voi liittyä hallusinaatioita, mikä voi tehdä kokemuksesta erityisen pelottavan. (Sharpless ym. 2011, Peterson ym. 2008).

Potilaan kliininen kuva muodostaa narkolepsiadiagnoosin perustan. Lisäselvittelyssä tehdään yleensä yön kattava polysomnografiatutkimus ja seuraavana päivänä MSLT-tutkimus. MSLT-tutkimuksessa narkoleptikoilla havaitaan lyhentynyt univiive ja REM-unijaksoja, joita terveillä henkilöillä ei päiväunien aikana esiinny. Diagnostisena pidetään univiiveen lyhenemistä alle kahdeksan minuutin ja vähintään kahdessa otoksessa esiintyvää REM-unta. Tarvittaessa voidaan määrittää likvorin hypokretiinipitoisuus ja määrittää HL - genotyyppi. (Ahmed ym. 2010)

Uni voidaan sen tutkimisessa käytettävien silmäsähkökäyrän (EOG), aivosähkökäyrän (EEG) ja lihassähkökäyrän (EMG) avulla tehtyjen havaintojen perusteella jakaa REM-uneen ja NREM-uneen. NREM-uni voidaan jakaa vielä neljään luokkaan, jossa ensimmäinen (stage 1, S1) on kevyintä ja luokat kolme ja neljä (S3 ja S4) syvintä, niin sanottua hidasaaltounta. (Roehrs ym. 2000) Normaali uni alkaa kevyellä NREM-unella ja syvenee väliillä hidasaaltouneksi ja vaihtuu sen jälkeen REM-uneksi. REM-uni ja NREM-uni vuorottelevat 90 -120 minuutin välisissä sykleissä, kuitenkin niin, että hidasaaltouni painottuu alkuyöhön ja REM-unta on enemmän loppuyöstä. REM-jaksoja havaitaan yön aikana yleensä 4-6 ja yleensä ne pidentyvät loppuyötä kohden. Terve nuori aikuinen nukkuu sängyssä vietetystä ajasta yli 95 % (unen tehokkuus) ja mahdolliset heräämiset ovat lyhyitä. S2-unta on noin puolet nukutusta ajasta, REM-unta 20 -25 %, valveen ja unen rajamailla olevaa S1-unta on 1-5 %, ja loput unesta on hidasaaltounta. (Hirshkowitz ym. 2004)

Narkolepsian etiologia on epäselvä, mutta taudin autoimmunologista taustaa on selvitelty ja geneettisiä yhteyksiä immuunijärjestelmää koodaaviin geeneihin on löydetty. Ensimmäisenä geneettisen yhteyden HLA-alleeliperheeseen löysi japanilainen tutkimusryhmä vuonna 1984. (Juju ym. 1984). Myöhemmin kolmea etnistä ryhmää vertaillaessa tutkimuksessa löydettiin narkolepsialta suojaava vaikutus muun muassa alleellista HLA DQA1*01. Narkolepsiaa sairastavien väestössä puolestaan olivat yliedustettuina alleelit DRB1*15, DQA1*0102, ja erityisesti alleeli DQB1*0602. (Mignot ym. 2001). Narkolepsiaan sairastuneista yli 85%:lla onkin HLA-alleeli DQB1*0602. Kuitenkin tämä alleeli on normaaliväestössäkin melko yleinen (12-35 %), ja silti narkolepsia erittäin harvinainen (0.02-0.18%). (Mignot ym. 1998). Narkolepsian vallitsevuudesta on olemassa useita eri tutkimuksia, joiden tulokset eroavat toisistaan melkoisesti. Suomessa narkolepsian yleisyyttä selvittäneessä tutkimuksessa sen vallitsevuudeksi saatiin 0.026 % (95 %:n luottamusväli 0–0.056 %) (Hublin ym. 1995).

Alttius sairaudelle siis periytyy, mutta todennäköisesti sen puhkeamisen taustalla vaikuttavat monet ympäristöstä tulevat tekijät. Erityisesti eräiden infektiotautien on havaittu lisäävän narkolepsiaan sairastumisen riskiä. Yhteys on löydetty ylempien hengitysteiden infektiioihin (Koepsell ym. 2008), streptokokkus pyogenes infektiioihin (Aran ym. 2009), sekä influenssa H1N1-infektioon ja H1N1-rokotteeseen (Nohynek ym. 2012).

Narkoleptikoilla on havaittu laajaa solutuhoa hypokretiiniä (hcrt) tuottavissa neuroneissa. Tyypin 2 hcrt-neuronien puutoksen on havaittu aiheuttavan narkolepsiaa hiirillä ja kaniineilla (Lin ym. 1999) (Chemelli ym. 1999). Hypotalamuksessa hcrt:tä (oreksiinia) tuottavilla neuroneilla on projektioita lähes kaikkialle keskushermostoon ja selkäyttimeen. Vahvempia projektioita hcrt-neuroneilla on valvetta ja vuorokausirytmää sääteleviin alueisiin sinertävässä aivotäplässä (locus coeruleus), raphen tumakkeessa (dorsal raphe nucleus), etuainvojen pohjassa, harmaakyhmyssä (tuber cinereum) sekä muissa hypotalamuksen valvetumakkeissa ja tyvitumakkeissa (nucleus basalis). (Moore ym. 2001). Hcrt-neuronien arvellaankin ylläpitävän valvetilaa ja vaimentavan REM-unen määrää. Se hcrt-neuronirata, jonka tuhoutuminen aiheuttaa narkolepsian oireet, on epäselvä, mutta aiheuttajaksi on arveltu sinertävän aivotäplän (locus coeruleus) histaminergisiin ja noradrenaergisiin neuroneihin johtavien yhteyksien tuhoutumista. Erityisen aktiivisia hcrt-neuronit ovat valveen aikana ja hiljaisimmillaan REM-unen ja hidasaaltouksen aikana. Univalve syklin säätelyn lisäksi hcrt-neuroneilla on havaittu yhteyksiä syömiskäyttäytymistä, sydän ja verenkiertoelimistöä, kipua, liikkumista, stressiä ja addiktiota sääteleviin alueisiin (Kornum ym. 2011). Narkolepsiaa sairastavien aivoissa hcrt-neuronien määrä on vähentynyt jopa 85-95% (Thannickal ym 2000).

RBD (rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder) on REM-unen aikainen käyttäytymishäiriö, johon liittyy REM-unen aikaisen lihaslaman katoaminen, raajojen liikkeet, unien näyttelemisen, puhuminen tai istumaan nouseminen (American Academy of Sleep Medicine ICSD 2001) Laajassa useita Euroopan maita käsittäneessä kyselytutkimuksessa väkivaltaisen unikäyttäytymisen yleisyydeksi on saatu 1.6 % (Ohayon ym. 2010).

RBD voi esiintyä idiopaattisena, mutta usein taustalla on jokin hermostoa rappeuttava sairaus, kuten parkinsonin tauti (60 %)(De cock ym. 2007), Lewyn kappale -tauti (80-100 %) tai monisysteemiatrofia (80-100 %) (Zanigni ym. 2011). Narkolepsiassa RBD:n vallitsevuuden on huomattu olevan jopa 36 %. Lisäksi RBD on huomattavasti yleisempi niillä narkolepsiapotilailla, joilla esiintyy runsaasti katapleksiaa (Nightingale ym. 2005). Vaikka narkoleptikolla olisi diagnosoitu RBD, eivät RBD-kohtaukset ole jokaoinen ilmiö, vaan ne esiintyvät satunnaisemmin kuin muita hermostoa rappeuttavia sairauksia sairastavilla.

RBD episodit voivat esiintyä missä REM-periodissa tahansa, niin alku kuin loppuyöstä, mutta alkuyöstä episodit ovat yleensä vähemmän väkivaltaisia. (Cipolli ym. 2011)

Hypokretiinin vähäisen määrän on todettu olevan yhteydessä narkoleptikoilla esiintyvän RBD:n (Rapid eye movement (REM) sleep Behavior Disorder) esiintyvyyteen (Knudsen ym. 2010). Varsinkin hcrt-1:n puutoksen narkolepsiapotilailla on havaittu lisäävän lihas-tonuksen määrää REM-unen aikana (Franceschini ym. 2011).

2 Aineisto ja menetelmät

Tämän tutkimuksen aineisto koostuu 35: n Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS), vuosina 2009-2011 diagnosoidun narkolepsiapotilaan koko yön kattavasta polysomnografiasta ja seuraavana päivänä tehdystä MSLT-tutkimuksesta . Yksi tapaus suljettiin aineiston ulkopuolelle epäselvän diagnoosin vuoksi. Lisäksi huomattavasti muuta aineistoa vanhempi potilas, jonka narkolepsia oli diagnosoitu vuosikymmeniä sitten, jätettiin pois tarkastelusta. Näin lopullisen aineiston muodosti 33 tapausta. Aineisto kerättiin etsimällä kaikki potilaat, joille oli tehty laaja koko yön polysomnografia (PSG) ja seuraavana päivänä MSLT-tutkimus. Tämän jälkeen tarkistettiin, ketkä heistä olivat saaneet narkolepsiadiagnoosin.

Unirekisteröinti käsiteltiin Somnologica Studio-ohjelmalla. MSLT (multiple sleep latency test)-tutkimuksista saatu PSG-materiaali tutkittiin visuaalisesti. Tutkimuksessa käytettiin AASM:n (American Academy Of Sleep Medicine) määrittelemää RBD:n kriteeristöä. REM-unen aikaiset 30 sekunnin mittaiset univaiheluokittelujaksot jaettiin kymmeneen osaan (miniepokki). Mikäli miniepokin aikana leuka-ektrodin lihasaktiivisuus nousi yli nelinkertaiseksi perustasoon nähden, miniepokki merkittiin poikkeavaksi (P). Jos vähintään viidessä miniepokissa yhden 30 sek. univaiheluokittelujakson aikana havaitaan leuka-EMG-kanavalla EMG-nousu, voidaan sen tulkita viittaavan RBD:hen. EMG-nousut ovat yleensä

0,1-5 sekuntia pitkiä ja niiden amplitudi vähintään nelinkertainen perustasoon nähden. (AASM Manual for Scoring Sleep, 2007)

Potilaiden poikkeaviksi merkittyjen miniepokkien aikana tekemät mahdolliset liikkeet tarkistettiin videolta ja kirjattiin ylös. Liikkeet luokiteltiin seitsemään eri luokkaan, jossa ensimmäisessä ei liikettä havaittu ollenkaan, kun puolestaan viimeiseen luokkaan vaadittiin liikesarja, joka sisältää puhetta.

Taulukko 1: Unenaikaisten liikkeiden luokittelu

Liikeluokat:	
0	ei liikettä
1	uniliike, kääntyminen, heilahdus, pään kääntö, nykäys, rapsutus tms.
2	massutus, maiskutus
3	raajaheilahdus, ei tarkoitusta
4	raajaheilahdus, tarkoituksellinen, tunteita ilmaisevat kasvojen liikkeet
5	kompleksimpi liikesarja
6	puhetta, liikesarja

Saatu aineisto käsiteltiin SPSS 16 -tilastonkäsittelyohjelmalla. Aineisto jaettiin kahteen osaan havaittujen P-miniepokkien mukaan niin, että yli 18 miniepokkia sisältänyttä ryhmää verrattiin alle 18 miniepokkia sisältäneeseen ryhmään. Tilastollista merkitsevyyttä ryhmien välillä testattiin Mann-Whitney U -testillä.

3 Tulokset

Tutkimuksen aineisto sisälsi 33:n narkolepsiapotilaan unirekisteröinnit. Nuorin potilas oli 8-vuotias ja vanhin 35-vuotias. Tutkittavista suurin osa muodostui lapsista ja nuorista. 23 potilasta oli alle 18-vuotiaita. Potilaista 29:n oli saanut diagnoosin keväällä 2009 alkaneen sikainfluenssaepidemian jälkeen. Tärkeimpiä unisuureita on kuvattu taulukossa 2 ja aineistosta tehtyjä havaintoja taulukossa 3.

taulukko 2: unisuureita

	mediaani	min	max
ikä	15	8	35
BMI ^a	23	17	37
SEI ^b	90	72	97
SLPSG ^c	3,5	0	20,5
ARI ^d	13	7	30
SLMSLT ^e	2,2	0,4	6,8

a painoindeksi

b unen tehokkuuindeksi

c unilatenssi polydomnografiassa

d havahtumisindeksi

e unilatenssi MSLT tutkimuksessa

taulukko 3: aineistosta havaittuja suureita

	keskiarvo	mediaani	min	max
P-miniepokkeja ^a	24	17	1	85
P kokonaiskesto ^b	128	86	3	453
liikkeitä MSLT:ssä ^c	6	4	0	26

a skoorattujen miniepokkien määrä mslt-tutkimuksessa

b miniepokkien kesto yhteensä sekunteina

c videokuvauksesta havaittujen liikkeiden kokonaismäärä

Aineisto jaettiin kahteen ryhmään MSLT-tutkimuksessa havaittujen P-miniepokkien mukaan. Ensimmäisen ryhmän muodostivat ne potilaat, joilla oli havaittu alle 18 P-miniepokkia ja toisen ne, joilla havaittiin yli 18 P-miniepokkia. Ryhmäjaosta olisi tullut melko samanlainen myös videoinneissa havaittujen liikkeiden määrän, liikkeiden laajuuden tai P-miniepokkien kokonaiskeston mukaan jaoteltuna. Ryhmiä on vertailtu taulukossa 4.

taulukko 4: ryhmien vertailu

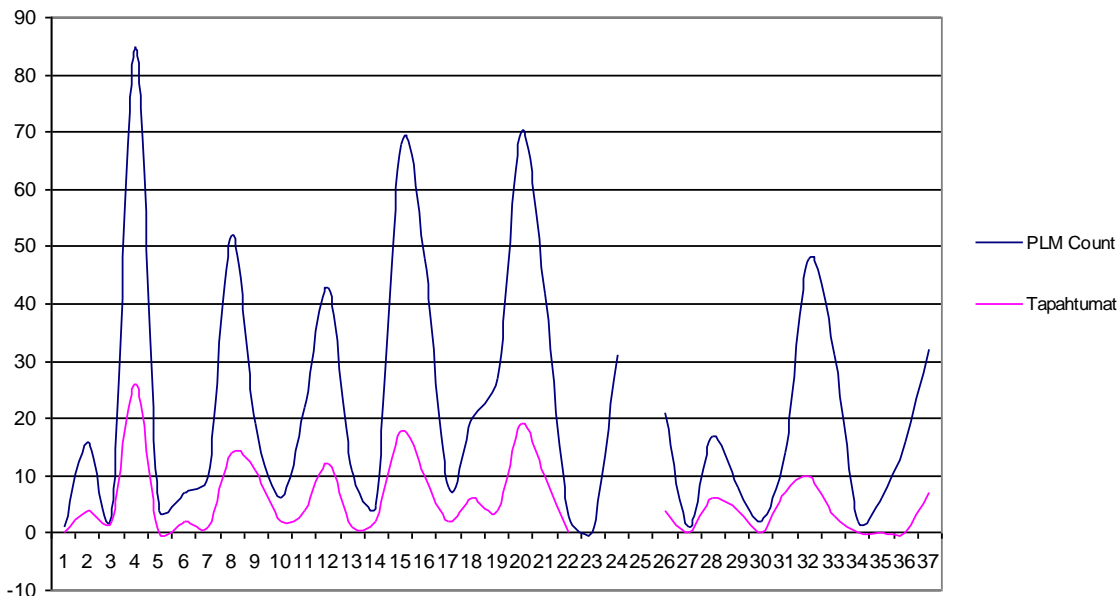
	n=17		n=16		p-arvo
	ryhmä 1	P < 18	ryhmä 2	P > 18	
	keskiarvo	Mediaani	keskiarvo	mediaani	
ikä	19,9	17	13,4	13,5	0,013*
SL MSLT ^a	3,3	2,9	1,8	2	0,019*
SL PSG ^b	6,7	3,5	4,1	2,8	0,187
liikeluok. ^c	1,2	1	3	3	0,001*
REM/MSLT ^d	3,1	3	4	4,5	0,039*
REM % ^e	16,4	16,1	20,3	20,5	0,112
SEI ^f	87,8	92	86,1	88	0,120
ARI ^g	14,1	13	14,9	14	0,311
REM lat ^h	100,1	93	64,8	35,5	0,139

*p-arvo < 0,05

- a univiive MSLT tutkimuksessa
- b univiive polysomnografiassa
- c korkein havaittu liikeluokka
- d REM unen määrä MSLT-otoksissa
- e REM unta polysomnografiassa
- f unen tehokkuusindeksi
- g havahtumisindeksi
- h REM-viive

Ne potilaat, joilla havaittiin enemmän P-miniepokkeja, myös nukahtivat nopeammin MSLT-tutkimuksessa. Ryhmässä 1 unilatenssin mediaani MSLT tutkimuksessa oli 2,9 minuuttia ja keskiarvo 3,3 minuuttia, ja ryhmässä 2 mediaani 2,0 minuuttia ja keskiarvo 1,8 minuuttia ($p=0,019$). Tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä havaittiin myös seuraavissa suureissa: BMI, liikeluokka ja REM/MSLT. Huomattava ero havaittiin myös REM-viiveessä, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

MSLT-tutkimuksista löydetty leuka-EMG-nousut ennustivat hyvin myös videoinneissa esiintyviä REM-unen aikaisia liikkeitä. Tätä havainnollistetaan kuvaajassa 1.



Kuvaaja 1: Sinisellä aineistosta havaitut P-epokit tapauksittain ja punaisella vastaavan potilaan videoinnissa havaitut tapahtumat. Mitä enemmän potilaalla oli leuka-EMG nousuja, sitä enemmän häneltä löytyi myös REM unen aikaista liikehdintää.

Havaitut liikkeet liikeluokittain on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Haivaitut liikkeet liikeluokittain

Liikeluokka:	määrä:
1 uniliike, kääntyminen, heilahdus, pään kääntö, nykäys, rapsutus, yms.	131
2 massutus, maiskutus	41
3 raajaheilahdus, ei tarkoitusta	7
4 raajaheilahdus, tarkoituksellinen, tunteita ilmaisevat kasvojen liikkeet	10
5 kompleksimpi liikesarja	5
6 puhetta + liikesarja	0

Ehdottomasti yleisimpiä olivat tavanomaiset uniliikkeet ja suulla tapahtuva maiskuttelu. Tarkoituksettoman raajaheilahduksen erottaminen uniliikkeestä on vaikeaa ja niiden pohjalta tehtyjen päätelmien kanssa kannattanee olla melko varovainen. Tässä tutkimuksessa raajaheilahdukset luokiteltiin kolmanteen liikeluokkaan, jos ne selkeästi erosivat uniliikkeistä voimakkuudeltaan ja liikelaajuudeltaan, eivätkä olleet selkeitä asennon korjauksia tai rapsutuksia. Nelosluokan liikkeissä tyypillisimpiä olivat kasvojen tunteita esittävät liikkeet, lähinnä hymyily ja naurahtelu, joihin saattoi liittyä pään kääntelyä. Kompleksimpia liikesarjoja, jotka ylsivät liikeluokkaan viisi, esiintyi vähän. Näissä potilas yleensä nousi seiso- maan, ja alkoi tarkkailla ympäristöään, sekä saattoi aukoa silmiään. Yhdessä tapauksessa potilas selkeästi pelästyi ja pyrki suojautumaan. Puhetta tehdyissä tarkasteluissa ei esiin- tynyt.

4 Pohdinta

Narkolepsia on melko harvinainen sairaus (Hublin ym. 1995), mutta sikainfluenssapande- miaan annetun rokotteen vuoksi siitä on tullut Suomessa melko tunnettu, ja sen esiinty- vyys on ainakin hetkellisesti noussut huomattavasti (Nohynek ym. 2012). RBD on REM- unen häiriö, jota tavataan erityisesti eräissä keskushermostoa vaurioittavissa taudeissa, mutta jota on havaittu esiintyvän myös jopa 36%:lla narkoleptikoista (Nightingale ym. 2005).

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin narkolepsiapotilailla esiintyviä RBD-oireita MSLT-tutkimuksen aikana. Tutkimuksessa havaittiin, että mitä enemmän potilailla esiintyi REM-unen aikaista lihastonuksen nousua ja unenaikaista liikehdintää, sitä lyhyempi oli MSLT-tutkimuksessa havaittu univiive (unilatenssi). Ryhmässä 2, jossa lihastonuksen nousua havaittiin paljon, oli univiiveen mediaani 2,0 minuuttia. Ryhmässä 1, jossa lihastonuksen nousua oli vähän, univiiveen mediaani oli 2,9 minuuttia. Ryhmien välinen ero oli myös tilastollisesti merkitsevä ($p=0,019$). Terveillä henkilöillä univiive on MSLT-tutkimuksessa yli 8 minuuttia (Ahmed ym. 2010).

RBD voi heikentää elämänlaatua huomattavasti ja sen on tapauselostuksessa havaittu johtaneen jopa avioeroon ja rikossyytteeseen (Ingravallo ym. 2010). Lyhentynyt univiive saattaa tarjota uuden apukeinon RBD:n tunnistamiseen narkolepsiadiagnoosin yhteydessä ja näin edesauttaa RBD:n nopeaa löytymistä ja tehokasta hoitoa. Varsinkin, jos narkolepsiapotilaalla havaitaan poikkeuksellisen lyhyt univiive MSLT-tutkimuksessa, kannattaa RBD:n mahdollisuus pitää mielessä ja anamneesissa kysellä mahdollisen levottoman käyttäytymisen esiintymistä yöunen aikana.

Mahdollisena sekoittavana tekijänä eroavassa univiivessä on ikä, sillä joidenkin tutkimusten mukaan nuorilla narkoleptikoilla univiive MSLT:ssä on lyhyempi ja myös muut oireet vakavampia kuin vanhemmilla (Dauvilliers ym. 2004). Ryhmässä 1 iän keskiarvo oli 19.9 vuotta ja ryhmässä 2 13.4 vuotta. Jotta ikä mahdollisena sekoittavana tekijänä saataisiin poissuljettua, jaettiin aineisto kahteen osaan niin, että ryhmään 1 ($n=15$) tulivat ne narkoleptikot, joiden univiive oli alle 2,2 minuuttia ja ryhmään 2 ($n=18$) ne, joiden univiive oli pienempi tai yhtäsuuri kuin 2,2 minuuttia. Ryhmässä 1 iän mediaani oli 15 vuotta ja ryhmässä 2 samoin 15 vuotta. Lyhentynyttä univiivettä havaittiin siis aineistossa kaikenikäisillä melko tasaisesti. Näin siis omassa tutkimuksessamme tutkittujen ikä ei todennäköisesti aiheuttanut suurtakaan harhaa tutkimukselle.

5 Lähteet

American Academy of Sleep Medicine.

ICSD - International classification of sleep disorders, revised:

Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2001.

AASM Manual for Scoring Sleep, 2007

Ahmed I ja Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med* 2010;31:371-81.

Aran A, Lin L, Nevsimalova S, ym. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979-83.

Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, ym. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.

Cipolli C, Franceschini C, Mattarozzi K, Mazzetti M ja Plazzi G. Overnight distribution and motor characteristics of REM sleep behaviour disorder episodes in patients with narcolepsy-cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:635-40.

Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, Touchon J, Billiard M ja Montplaisir J. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004;62:46-50.

De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, ym. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007;130:450-6.

Franceschini C, Ferri R, Pizza F, ym. Motor events during REM sleep in patients with narcolepsy-cataplexy: a video-polysomnographic pilot study. *Sleep Med* 2011;12:S59-63.

Hirshkowitz M. Normal human sleep: an overview. *Med Clin North Am* 2004;88:551-65.

Hublin C, Kaprio J, Partinen M ja Koskenvuo M. [The epidemiology of narcolepsy in Finland]. *Duodecim* 1995;111:1141-7.

Ingravallo F, Schenck CH ja Plazzi G. Injurious REM sleep behaviour disorder in narcolepsy with cataplexy contributing to criminal proceedings and divorce. *Sleep Med* 2010;11:950-2.

Juji T, Satake M, Honda Y ja Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984;24:316-9.

Knudsen S, Gammeltoft S ja Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency. *Brain* 2010;133:568-79.

Koepsell TD, Longstreth WT ja Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res* 2010;19:80-6.

Kornum BR, Faraco J ja Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:897-903.

Leu-Semenescu S, De Cock VC, Le Masson VD, ym. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med* 2011;12:497-504.

Lin L, Faraco J, Li R, ym. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.

Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:S16-22.

Mignot E, Lin L, Rogers W, ym. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686-99.

Moore RY, Abrahamson EA ja Van Den Pol A. The hypocretin neuron system: an arousal system in the human brain. *Arch Ital Biol* 2001;139:195-205.

Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S ja Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med* 2005;6:253-8.

Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, ym. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2012;7:e33536.

Ohayon MM ja Schenck CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med* 2010;11:941-6.

Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone* 2000;2:1-15.

Sharpless BA ja Barber JP. Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2011;15:311-5.

Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, ym. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.

Zanigni S, Calandra-Buonaura G, Grimaldi D ja Cortelli P. REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Sleep Med* 2011;12:S54-8.