

NUKAHTAMISVIIIVETUTKIMUS NARKOLEPSIAAN SAIRASTUNEILLA LAPSILLA

LK Maaret Sunnarborg

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto, lääketieteen ja
biotieteiden tiedekunta

1/2018

Ohjaaja: Sari-Leena Himanen

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Microsleep tutkimusryhmä

MAARET SUNNARBORG: NUKAHTAMISVIIVETUTKIMUS NARKOLEPSIAAN
SAIRASTUNEILLA LAPSILLA

Kirjallinen työ, 19 s.
Ohjaaja: Sari-Leena Himanen
Tammikuu 2018

Avainsanat: Narkolepsia, lapset, nukahtamisviivetutkimus, katapleksia, Pandemrix-rokote

Tiivistelmä

Tavoitteet: Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, millaista on Pandemrix-rokotteen saaneen lapsinarkoleptikon uni nukahtamisviivetutkimuksessa (MSLT).

Tutkimuspopulaatio: Tutkimukseen osallistui 34 lasta, jotka olivat saaneet Pandemrix-rokotteen vuosina 2009-2010. Lasten ikä ensioireiden alkaessa oli 6-16 vuotta ja diagnoosi todettu keskimäärin vuoden kuluttua ensioireista (vaihteluväli 0-3 vuotta). Diagnoosihetkellä potilaiden ikä oli ollut 7-17 vuotta. Tutkimuspopulaatiosta poikia oli 15 ja tyttöjä 19.

Menetelmät: Työ on toteutettu osana laajempaa lasten narkolepsiatutkimusta, jota on johtanut Sari-Leena Himanen Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Tutkimuksessa on tarkasteltu lapsinarkoleptikkojen unta MSLT:ssä sekä polysomnografiassa (PSG) TAYS:n unilaboratoriossa. Potilaiden unikäyrät analysoitiin Somnologica-ohjelmalla ja näistä saadut tiedot koottiin Excel-taulukkoon.

Tulokset ja pohdinta: Tutkittavat nukahtivat PSG:ssa nopeasti (keskimäärin 9,9 minuutissa, normaali alle 15 min), samoin MSLT:ssä (3,1 minuutissa, normaali yli 8 min).

Tutkimuspopulaation kokonaisuniaika PSG:ssa oli keskimäärin 8,4 tuntia, mikä on hieman normaalia alhaisempi, 5-8-vuotiaat lapset nukkuvat tavallisesti 9,5-12 h ja yli 12-vuotiaat lapset nukkuvat noin 9-11,5 h.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	2
1. Johdanto.....	4
2. Kirjallisuuskatsaus	4
2.1 Narkolepsia ja diagnostiset kriteerit	4
2.2 Narkolepsia ja Pandemrix-rokote	7
2.3 Nukahtamisviivetutkimus ja polysomnografia narkolepsian diagnosoinnissa	8
3. Menetelmät.....	9
3.1 Tutkimuksen tavoite	9
3.2 Tutkittavat henkilöt ja tutkimusasetelma.....	9
3.3 Mittaukset.....	10
3.4 Tutkimusaineiston analyysi	11
4. Tulokset	11
4.1 Yleistä tehdyistä tutkimuksista.....	11
4.2 Kuvantamistutkimukset ja unipäiväkirja	11
4.3 Oreksiini ja HLA-tyypitys tutkituilla	12
4.4 Unipolygrafialöydökset	13
4.5 Nukahtamisviivetutkimuksen tulokset	13
5. Pohdinta	15
6. Lähteet	18

1. Johdanto

Lapsen kehityksen kannalta unella on keskeinen rooli. Tästä syystä lasten unta on tutkittu jo monen vuosikymmenen ajan (Erkinjuntti, 1991). Myös lasten unen häiriöitä on tutkittu runsaasti (Saarenpää-Heikkilä 2001), erityisesti narkolepsiaa (Longstreth ym., 2007). Narkolepsia on oireiltaan monimuotoinen, hermostoperäinen uni-valverytmin häiriö (Partinen ym., 2012), joka tyypillisesti puhkeaa nuorena, 12-25 vuoden iässä (Hublin, 2008).

Nukahtamisviivetutkimusta (MSLT, Multiple Sleep Latency Test) käytetään erityisesti narkolepsian diagnostiikkaan (Hublin, 2008), jossa se on standardoitu menetelmä (American Academy of Sleep Medicine, 2012). Tässä työssä tavoitteena on tutkia, millainen on narkolepsialapsen MSLT-tutkimuslöydös. Työ on toteutettu osana laajempaa narkolepsia-tutkimusprojektia liittyen narkolepsiatapausten kasvuun sikainfluenssarokotteen jälkeen. Sellaisissa maissa, joissa Pandemrix-rokotteen tehosteena käytettiin tiettyä ainesosaa (AS03-adjuvantti), lisääntyi narkolepsian ilmaantuvuus selvästi (Sarkanen ym. 2015). Tutkimusasetelma on määritetty ja tehty vuosina 2012-2014, potilaiden narkolepsiatutkimukset tehty vuosina 2010-2012. Tutkimukseen osallistui 34 lasta, joista kaikki olivat saaneet Pandemrix-rokotteen vuosina 2009-2010.

Työ koostuu johdantolukua (luku 1) seuraavasta kirjallisuuskatsausluvusta (luku 2), jossa perehdytään narkolepsiaan sekä erityisesti nukahtamisviivetutkimukseen ja sen käyttöön narkolepsian diagnosoinnissa, tutkimuksen toteutusta ja käytettyjä menetelmiä esittelevästä luvusta (luku 3), tulosluvusta (luku 4) sekä työn päättävästä pohdintaluvusta (luku 5).

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Narkolepsia ja diagnostiset kriteerit

Narkolepsia on harvinainen keskushermostoperäinen uni-valverytmin häiriö, joka on oireiltaan monimuotoinen (Hublin ym., 2011), mutta pääoireena katsotaan kuitenkin olevan poikkeavan voimakas päiväväsytys (Dauvilliers ym., 2007) ja nukahtamisalttius sellaisissakin tilanteissa, joissa normaalisti ei nukahdeta (Hublin, 2008). Nukahtamisalttius, REM-unen ja vireystilan säätelyn ongelmat johtuvat aivojen hypokretiini-peptidin puutteesta (Hublin ym., 2011).

Narkolepsiassa potilas on usein unelias päiväaikaan, sillä vireystilassa on vaihtelua muutaman tunnin sykleissä. Narkolepsiaa sairastavan potilaan väsymystä voidaankin verrata tilaan, jossa terve

ihminen olisi valvottuaan keskimäärin 2–3 vuorokautta yhtäjaksoisesti. (Hublin, 2008). Narkolepsiaan voi liittyä myös muita oireita, kuten hallusinaatioita, unihalvauksia, mielialan vaihteluita, masennusta tai lihomista (Hublin ja Partinen, 2014). Voidaan siis todeta, että narkolepsia on oireiltaan hyvin voimakas sairaus ja se vaikuttaa monella tavoin potilaan elämänlaatuun.

Narkolepsian oireet alkavat usein 12–25-vuotiaana (Longstreth ym., 2007), harvemmin aikuisiällä tai varhaisessa lapsuudessa. Narkolepsia on harvinainen sairaus, ja sen esiintyvyys onkin normaalisti vain noin 0,05% (Hublin, 2008). Vuonna 2010 lasten narkolepsiadiagnoosit alkoivat kuitenkin yhtäkkiä lisääntyä. Lapsien oireina oli huomattavaa päiväväsymystä ja katapleksiaa (THL, 2011). Narkolepsian oireet ovat usein voimakkaampia silloin, kun ne alkavat lapsuudessa ja tämä ilmiö oli huomattavissa myös suomalaisissa H1N1-rokotetuissa lapsissa. Oireisto myös kehittyi heillä selvästi nopeammin kuin normaalisti; yleensä narkolepsian oireiston kehittyminen tapahtuu vähitellen kuukausien tai vuosien aikana, mutta 2010 sairastuneilla suomalaisilla lapsilla tämän todettiin tapahtuvan vain päivien-viikkojen aikana. Huomionarvoista on myös se, että monilla kyseisistä sairastuneista lapsista ilmaantui lisäksi erilaisia psykiatrisia ja käytösoireita. (Hublin ym., 2011)

Narkolepsian diagnoosi vaatii huolellista oireiden kartoitusta, muiden samankaltaisia oireita aiheuttavien sairauksien poissulkemista sekä tarkan neurologisen tutkimuksen ja tiettyjä laboratoriokokeita (Hublin, 2008; Hublin ym., 2011). Diagnoosi perustuu lähes päivittäiseen päiväväsymykseen ja/tai nukahteluun vähintään kolmen kuukauden ajalta. Unidiagnostiikan käsikirja ICSD (International Classification of Sleep Disorders) määrittää unihäiriöiden diagnostiset kriteerit. Aiemmin ICSD-1 –diagnoosiluokituksessa oli narkolepsialuokkia vain yksi. ICSD versiossa narkolepsia jaettiin kolmeen luokkaan: klassinen narkolepsia-katapleksia, narkolepsia ilman katapleksiaa sekä symptomaattinen narkolepsia. Katapleksia on tila, jossa potilas menettää äkillisesti lihasjänteytensä – yleensä tunnereaktiosta johtuen (Partinen ym. 2012). Katapleksia on neurologisesti hyvin erityinen oire, jonka aiheuttaa amygdalan aktivaatio. Normaalisti ihmisen lihastonus häviää REM-unessa, ja sen esiintyminen valveen aikana on poikkeavaa. Katapleksia on tyypin 1 narkolepsian oleellinen piirre, mutta sitä voi ilmetä myös täysin terveillä henkilöillä (Sarkanen ym., 2015).

ICSD-2 kriteereihin ei luettu kuuluvaksi narkolepsian liitännäisoireita (hypnagogisia hallusinaatioita, unihalvauksia, automatismeja, pääunijaksojen katkonaisuutta) eikä HLA-kudostyyppitystä (Hublin, 2008). Taulukossa 1 esitetään ICSD-2 kriteeristö, joka oli voimassa oleva diagnoostikriteeristö Pandemrix-rokotekampanjan aikana.

Taulukko 1. Narkolepsian diagnostiset kriteerit ja luokittelu (ICSD-2 2005).

Narkolepsia-katapleksia	Narkolepsia ilman katapleksiaa
A. Poikkeavaa päiväväsymystä lähes päivittäin, yli 3 kk ajan.	A. Poikkeavaa päiväväsymystä lähes päivittäin, yli 3 kk ajan.
B. Anamneesissa selvä katapleksia. Oireen laukaisee voimakas tunnetila, sen tulee olla symmetrinen ja lyhyt (alle 2 min). Tajunta säilyy ainakin episodin alussa. Todennettu katapleksia on vahva mutta harvinainen diagnostinen löydös, jossa jänneheijasteet ohimenevästi sammuvat.	B. Ei tyypillistä katapleksiaa. Epätyypillisiä tai epävarmoja katapleksian kaltaisia episodeja saattaa esiintyä.
C. Diagnoosi varmistettu (mahdollisuuksien mukaan) unipolygrafialla ja sen jälkeen tehtävällä univiivetestillä. Jälkimmäinen tulos on positiivinen, jos nukahtamisen keskiviive on ≤ 8 min ja SOREMP ≥ 2 (edeltävä yöuni oltava vähintään 6 tuntia). Vaihtoehtoisesti likvorin hypokretiini 1 -pitoisuus ≤ 110 pg/ml tai kolmannes terveiden verrokkien keskiarvosta.	C. Diagnoosi on varmistettava unipolygrafialla ja sen jälkeisellä univiivetestillä. Jälkimmäinen tulos on positiivinen, jos nukahtamisen keskiviive on ≤ 8 min ja SOREMP ≥ 2 (edeltävä yöuni oltava vähintään 6 tuntia). SOREMP ≥ 2 on spesifinen löydös, mutta nukahtamisviive voi olla < 8 min 30 %:lla normaaliväestöstä.
D. Ei muuta oireita paremmin selittävää syytä.	D. Ei oireita paremmin selittävää muuta syytä.
* SOREMP, eli univiivetestin osarekisteröinneissä (4–5 saman päivän aikana) esiintyvä REM-univaihe	

Tämän jälkeen on tullut vielä uusi versio ICSD:stä, eli ns. ICSD-3 kriteeristö. Siinäkin jaetaan narkolepsia klassiseen muotoon (johon kuuluu katapleksia) ja ei-katapleksiseen muotoon.

- Klassinen muoto:
 - Katapleksia ja

- joko positiivinen MSLT/PSG löydös
 - tai alhainen selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus
- Ei-kataplektinen muoto:
 - Ei katapleksiaa
 - Oreksiinipitoisuus on normaali tai dokumentoimaton

Diagnostisina kriteereinä käytetään myös DSM-5 luokitusta, jonka mukaan klassiseen muotoon kuuluu:

- Katapleksia
- Alhainen selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus
- PSG: REM-viive 15 min tai alle
- MSLT: keskimääräinen univiive 8 min tai lyhyempi + 2 tai useampi SOREMP

2.2 Narkolepsia ja Pandemrix-rokote

Lasten ja nuorten narkolepsiatapaukset lisääntyivät Suomessa voimakkaasti sikainfluenssaan eli H1N1-epidemiaan liittyneen Pandemrix-rokotuskampanjan jälkeen (Partinen ym., 2012; Nohynek ym., 2012). Useissa tutkimuksissa (THL, 2011; Miller ym., 2013; Szakács ym., 2013; Jokinen ym., 2014) onkin todettu narkolepsian ja Pandemrix-rokotteen välillä olevan yhteys. Talvella 2009-2010 rokotetta käytettiin sikainfluenssaepidemian torjuntaan, jolloin noin puolet suomalaisista ottivat Pandemrix-rokotteen (Jokinen ym., 2014). Samaisesta tutkimusraportista selviää, että rokotuksen saaneet henkilöt sairastuivat yleisemmin kuin rokottamattomat vielä kahden vuoden ajan Pandemrix-rokotuksesta. Tuolloin alle 21-vuotiailla lapsilla ja nuorilla (vuonna 1991 ja sen jälkeen syntyneet) narkolepsiariski oli ensimmäisenä vuonna jopa 13-kertainen normaaliin ilmaantuvuuteen verrattuna ja toisena vuonna riski oli viisinkertainen. (Jokinen ym., 2014) Alla olevasta taulukosta 2 voidaan nähdä selkeä lapsilla ja nuorilla lisääntynyt narkolepsiadiagnoosien määrä vuosina 2010 ja 2011 Pandemrix-rokotekampanjan jälkeen. Vielä vuonna 2012 määrä oli rokotekampanjaa edeltäviä vuosia selkeästi korkeammalla, mutta kuitenkin jo laskusuuntaan rokotekampanjan lopettamisen vuoksi.

Taulukko 2. Narkolepsiadiagnoosit nuorilla ja lapsilla Suomessa vuosina 2006-2012 (Muokattuna lähteestä Jokinen ym., 2014)

Ikäryhmä (diagnoosipäivänä)	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
0-4	0	0	0	0	0	1	0
5-9	0	0	0	0	20	10	6
10-14	2	1	4	4	33	27	15
15-19	3	4	9	5	16	27	28
Yhteensä	5	5	13	9	69	65	49

2.3 Nukahtamisviivetutkimus ja polysomnografia narkolepsian diagnosoinnissa

Narkolepsian diagnostiikassa käytetään apuna unimittauksina erityisesti unipolygrafiaa (PSG) sekä nukahtamisviivetutkimuksesta (MSLT, multiple sleep latency test) mitattavaa nukahtamisviivettä ja REM-alkuista unta. Lisäksi diagnostiikassa käytetään apuna selkäydinnesteestä mitattavaa hypokretiini- eli oreksiinipitoisuutta sekä serologista HLA-tyypitystä. Näiden lisäksi narkolepsian diagnostiikan tukena voidaan Jokinen ym. (2013) mukaan käyttää myös erilaisia kyselylomakkeita, kuten Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) ja Epworth Sleepiness Scale (ESS). Näistä mahdollisista tutkimusmenetelmistä käsitellään seuraavaksi tarkemmin nukahtamisviivetutkimusta ja polysomnografiaa, koska niitä on erityisesti hyödynnetty tässä opinnäytetyössä.

Nukahtamisviivetutkimuksen perusrunko muodostuu neljästä tai viidestä vähintään 20 minuutin mittaisesta testistä. Jos tutkittava ei nukahda, testi keskeytetään aina 20 minuutin kohdalla. Testejä toistetaan kahden tunnin välein aloittaen yleensä 1,5-3 tuntia aamuhäämäisestä. Jokaisesta testistä arvioidaan nukahtamiseen kulunut aika eli univiive elektroenkefalografian (EEG) eli aivosähkökäyrän perusteella. Tutkimuksessa tavoitteena on seurata aivojen sähköistä toimintaa ja sitä kautta tutkia paitsi nukahtamiseen kuluva aikaa, niin myös eri univaiheiden esiintymistä ja kestoja. (Partanen ym., 2016)

Polysomnografia on laaja unitutkimusmenetelmä, jota varten lapsen on tultava yöksi unilaboratorioon. Kliinisen neurofysiologian ohjeiston mukaan yhden yön ajan lapsen unta seurataan monen eri asian kautta:

- Aivojen sähköinen toiminta
- Silmänliikkeet

- Purentalihasten aktivaatio
- Jalkojen lihasaktivaatio
- Palleen ja rintakehän hengityслиikkeet
- Sydämen rytmi ja syketaajuus
- Veren happikylläisyys
- Mahdollinen kuorsaus
- Nukkumisasento

(Partanen ym., 2016)

Näitä eri asioita rekisteröimällä saadaan lapsen unesta monipuolinen näkemys.

3. Menetelmät

3.1 Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, millaista on Pandemrix-rokotteen saaneen lapsinarkoleptikon uni nukahtamisviivetutkimuksessa. Erityisenä mielenkiinnon kohteena oli lisäksi REM-unen aikana esiintyvät lihastoiminnan nousujaksot, joita normaalisti REM-unessa ei esiinny.

3.2 Tutkittavat henkilöt ja tutkimusasetelma

Tutkimusasetelma on määritetty ja tulokset kerätty vuosina 2012-2014, kirjoitustyö ja tulosten tulkinta tehty syksyllä 2017. Potilaiden narkolepsiatutkimukset on tehty vuosina 2010-2012. Tutkimuksella on eettisen toimikunnan lupa ja tutkimus on osana suurempaa kokonaisuutta narkolepsialasten unitutkimuksessa, jota mm. TAYS:n unilaboratoriossa on runsaasti tutkittu eritoten Pandemrix-rokotteen aiheuttaman kohun jälkeen.

Tähän tutkimukseen osallistui 34 lasta, jotka olivat saaneet dokumentoidusti Pandemrix-rokotteen vuosina 2009-2010. Lasten ikä ensioireiden alkaessa oli 6-16 vuotta (keskiarvo 10,9 v.) ja diagnoosi todettu keskimäärin vuoden kuluttua ensioireista (vaihteluväli 0-3 vuotta).

Diagnoosihetkellä potilaiden ikä oli ollut 7-17 vuotta (ka. 12 v.). Poikia oli 15 ja tyttöjä 19. HLA-geenityypitys oli tehty 24 lapselle ja likvorin oreksiinipitoisuus oli mitattu 12 potilaalta.

Kaikkien potilaiden haittaavimpina oireina oli ollut poikkeava päiväaikainen väsymys ja suurimmalla osalla potilaista myös katapleksia (selvä katapleksiaoire 27:llä lapsella), lisäksi

oirekuvaan liittyi aggressiota ja käytösongelmia. Osalla potilaiden oirekuvaan kuului myös unihalvauksia ja –hallusinaatioita.

Potilaiden diagnostiikassa käytettiin ICSD-2:n kriteereitä (Taulukko 1.), jotka olivat unitutkimusten aikaan voimassa oleva kriteeristö.

3.3 Mittaukset

Tutkimusaineisto koostuu TAYS:n lastenneurologian klinikassa tutkimusajanjaksona diagnostisoitujen Pandemrix-rokotteen saaneiden narkolepsiapotilaiden unitutkimustiedoista. Kaikkiaan potilasmäärä oli 42, mutta seitsemän lapsen kohdalla rokotustieto oli puutteellinen, joten heidät suljettiin pois tutkimuksesta. Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin sekundaarinen narkolepsia aivokasvaimeen liittyen, ja hänet suljettiin myös pois jatkoanalyyseista.

Potilaista kerättiin seuraavat tiedot:

- ikä ensioireiden alkaessa sekä diagnoosihetkellä
- oirekuva
- Pandemrix-rokote ja sen saamisajankohta
- likvorin oreksiinipitoisuus
- HLA-kudostyypitys
- tehdyt unitutkimukset (PSG ja MSLT) ja niiden ajankohta
 - o PSG: univaiheet, univiive, ensimmäinen REM-univiive, kokonaisuniaika eli TST, havahtumisindeksi, apnea-hypopneaindeksi eli AHI sekä ODI4 (veren happikyllästeisyyslaskujen lukumäärä nukuttua tuntia kohden).
 - o MSLT: otosten ja REM-unen määrä, univiive, kokonaisuniaika, univaihejakauma, unen tehokkuus eli SE (sleep efficiency), REM-unen aikaisten EMG-nousujaksojen määrät ja kestot
- muut tehdyt tutkimukset: laboratorikokeet, EEG, MRI, unipäiväkirja

3.4 Menetelmät

Työ on toteutettu osana laajempaa lasten narkolepsiatutkimusta, jota on johtanut Sari-Leena Himanen Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Tutkimuksessa on tarkasteltu

lapsinarkoleptikkojen unta MSLT:ssä sekä PSG:ssä TAYS:n unilaboratoriossa. Potilaiden unikäyrät analysoitiin Somnologica-ohjelmalla ja näistä saadut tiedot koottiin Excel-taulukkoon.

3.4 Tutkimusaineiston analyysi

Tutkimussuunnitelman mukaisesti ensivalinta tehtiin iän mukaan: tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, jotka olivat saaneet dokumentoidusti Pandemrix-rokotteen ja olivat diagnoosivaiheessa iältään enintään 18 vuotta. Ensin analysoitiin unipolygrafia ja MSLT, minkä jälkeen niistä kerättiin suureita liittyen unen laatuun, määrään ja REM-unen sekä REM-unen aikaisen EMG-aktiiviteetin esiintyvyyteen. Lisäksi unitutkimuskaavakkeista kerättiin tiedot potilaiden oireiden alkuvaiheista, oirekuvasta ja tämän jälkeen tehdyistä tutkimuksista. Potilaiden hoitoja ja jatkoseurantaa ei tässä tutkimuksessa käsitellä.

4. Tulokset

4.1 Yleistä tehdyistä tutkimuksista

Kaikille potilaille oli tehty unipolygrafia ja nukahtamisviivetutkimus, jotka ovat narkolepsiadiagnostiikan kulmakiviä. Lisäksi EEG eli aivosähkökäyrä oli tehty dokumentoidusti 23:lle ja pään MRI eli magneettikuvaus 28:lle lapselle. Myös laboratoriokokeita oli otettu kaikilta tutkituilta ja siten poissuljettu hypersomnian muita syitä. Unipäiväkirjamerkinnot löytyivät 27 potilaalta. Likvorin oreksiini oli mitattu 12 lapselta.

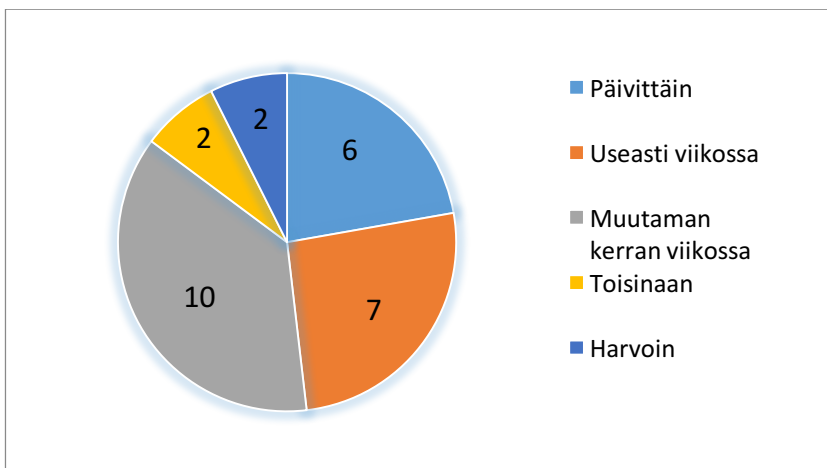
4.2 Kuvantamistutkimukset ja unipäiväkirja

Yhdellä lapsella oli lievästi poikkeava EEG-löydös, jossa esiintyi oikealla keski-etuosissa teräväpiirteistä rikkonaisuutta ja vasemmalla lateraalialueella keskijakoisia transientteja.

MRI:ssä seitsemällä lapsella todettiin poikkeavat löydökset, joista kolmella lapsella oli sivulöydöksenä sivuonteloissa varjostumaa/kysta/polyypimassaa ja näiden lisäksi yhdellä heistä isoaivoissa molemmiin puolin frontaalisesti valkeassa aineessa yksittäiset, pienet epäspesifit kirkassignaaliäiskät. Neljännellä lapsella löydöksenä oli mikroadenooma (hän olikin ollut endokrinologin seurannassa matalahkojen T4V-arvojen vuoksi), viidennellä todettiin vasen lateraaliventrikkeli aavistuksen oikeaa suuremmaksi, ollen kuitenkin normaalivariaatio.

Kuudennella lapsella nähtiin vasemmalla puolella frontaalisesti aivokuorella lähinnä rakenteelliseksi poikkeavuudeksi sopiva muutos ja seitsemännellä oli nähty jonkin verran laajentuneita juosteisia perivaskulaarituloja, mutta radiologin lausunnossa ei todettu mitään iskeemistä tai gliottista.

Unipäiväkirjamerkinnöissä selvitetään lapsen yöunien kestoa, päiväunien määrää ja kestoa sekä mahdollista yöheräilyä. Unipäiväkirjamerkinnät puuttuivat seitsemältä lapselta. Unipäiväkirjan mukaan tutkittavien yöunien keston vaihteluväli oli 7-14 tuntia (keskiarvo 9,9 tuntia). Eriteltyjen arkiöiden unien pituus oli keskimäärin 9 tuntia ja viikonloppuöiden 11 tuntia. Päiväunien määrällinen jakauma esitetään kuvassa 1, keskiarvo päiväunien kestolle oli 1,3 h, vaihteluväli 0,5-4 tuntia. Yöheräily jaettiin seuraaviin kategorioihin: useasti yössä eli yli 2 heräämistä/yö (N=8), kerran yössä (N=2), useasti viikossa väh. kerran yössä (N=2), muutaman kerran viikossa (N=3), satunnaisesti (N=9), harvoin (N=1) ja ei heräilyä (N=2).



Kuva 1: Lähes puolet tutkituista nukkui päiväunia useasti viikossa.

4.3 Oreksiini ja HLA-tyypitys tutkituilla

Kaikki selkäydinnesteestä mitatut oreksiinipitoisuudet olivat poikkeavia (oreksiinipitoisuuden keskiarvo 36,4 pg/ml, vaihteluväli 0-86). HLA-geenityypitys oli tehty 24:lle lapselle, ja heistä 23:lla oli HLA-tyyppi DQB1*06:02, lisäksi osalla lapsista oli myös DQA1*01:02 ja yhdellä lapsista pelkästään positiivinen löydös HLA-tyypin DQA1*01:02 suhteen.

4.4 Unipolygrafialöydökset

Unipolygrafiasuureet esitetään taulukossa 3. Tutkittavat nukkuivat keskimäärin 8,4 tuntia.

Univiiveissä, samoin kuin REM-viiveissä oli suurta vaihtelua. Hengityshäiriötä mittaavat suuret (AHI, ODI4) olivat alhaiset.

Taulukko 3. Unipolygrafiasuureet.

	Keskiarvo	Minimi	Maksimi
Kokonaisuniaika (min)	506	386	608
Univiive (min)	9,9	0	109,5
REM-viive (min)	95	3	387
REM-unen osuus (%)	19	8,2	32
N1-unen osuus (%)	9,2	2,3	21
N2-unen osuus (%)	42	25	58
N3-unen osuus (%)	30	13	62
Havahtumisindeksi (määrä/h)	13	6,9	20
AHI (määrä/h)	0,75	0	2,6
ODI₄ (määrä/h)	0,36	0	2,5

N1, torkeuni; N2 kevyt uni; N3, syvä uni; AHI, apnea-hypopneaindeksi; ODI₄, neljän prosentin tai sitä suurempien veren happikyllästeisyyslaskujen lukumäärä tuntia kohden.

4.5 Nukahtamisviivetutkimuksen tulokset

MSLT-tulokset esitetään taulukossa 4. MSLT:n osaotoksia oli lähes kaikilla täydet viisi, mutta kahdella otoksia tehtiin vain neljä ja yhdellä kolme kappaletta. Viimeksi mainitun syynä oli potilaan sairastama ADHD, joka vaikeutti tutkimuksen suoritusta.

Nukahtamisviivetutkimuksessa REM-unta todettiin keskimäärin 3,6 otoksessa (vaihteluväli 0-5) ja REM-LO univiiveen keskiarvoksi 3,5 minuuttia (normaali REM-viive, eli unen alusta laskettuna). REM-SO-viive on REM-viive otoksen alusta laskettuna.

Koko MSLT-tytkimuksen kokonaisuniaika eli TST oli keskimäärin 17,1 minuuttia ja vaihteluväli oli ei nukkuneen ja 77 minuutin välillä. Unen tehokkuus nukahtamisviivetutkimuksessa oli tutkimuspopulaatiolla keskiarvoltaan 81,9 %, mutta vaihteluväli oli suuri.

Taulukko 4. MSLT-suureet.

	Keskiarvo	Minimi	Maksimi
Otosten määrä (kpl)	4,9	3	5
Univiive (min)	3,1	0	36,5
Monessako otoksessa REM- unta (kpl)	3,6	0	5
REM-univaiheen kesto (min)	8,2	0,5	18,5
REM LO (min)	6,0	1	66
REM SO (min)	3,5	0	41
Kokonaisuniaika eli TST (min)	17,1	0	77
Unen tehokkuus eli SE (%)	81,9	8,3	100

MSLT-otoksista määritettiin jaksot, joissa esiintyi liiallista EMG-aktiiviteettia REM-unen aikana. Jokaisesta MSLT-osaotoksesta otettiin analyysiin mukaan vain neljä ensimmäistä 30 sekunnin REM-epokkia. Kahdellatoista lapsella ei esiintynyt lainkaan liiallista EMG-aktiiviteettia, muilla sitä oli vaihteleva määrä.

Taulukko 5. REM-unen aikaiset liiallisen EMG-aktiiviteetin jaksot MSLT:ssä.

EMG-jaksot	Keskiarvo	Minimi	Maksimi
Määrä (kpl)	2,3	0	10
Kokonaiskesto (s)	13,6	0	72
Keskimääräinen kesto (s)	3,8	0	30

5. Pohdinta

Tutkimme Pandemrix-rokotteen jälkeen narkolepsiaan sairastuneen 34 lapsen unen ja MSLT-tutkimuksen rakennetta. Lapset olivat tutkimushetkellä 6-16 –vuotiaita. Selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus oli mitattu 35 %:lta tutkituista ja kaikki arvot olivat alle 110 pg/ml sopien narkolepsiaan. HLA-tyypitys oli tehty 71 %:lle tutkituista, ja se oli kaikilla positiivinen joko DQB1*06:02 tai DQA1*01:02 tai molempien suhteen. HLA-tyyppi DQB1*06:02 on todettu positiiviseksi yli 90 %:lla klassista muotoa ja 41 %:lla ei-katapleksista muotoa sairastavilla narkoleptikoilla, kun sama arvo normaaliväestössä on todettu olevan 18-35 %:n luokkaa. Narkolepsiassa yöuni on usein rikkonaista ja potilaat nukkuvat päiväunia. Tutkituista 22 % nukkui päiväunet päivittäin ja 26% useasti viikossa. Päiväunet olivat melko pitkiä, niiden keskimääräinen kesto oli 1,3 tuntia.

Tutkimusyönä tutkittavat nukahtivat melko nopeasti. Narkolepsiassa REM-univiive usein lyhenee. Aineistossamme REM-viiveessä oli kuitenkin huomattavaa vaihtelua; osalla tutkituista se oli normaali, osalla selvästi lyhyt ja osalla huomattavan pitkä. Yöunen aikana tutkittavilla oli keskimääräistä enemmän torkeunta (N1), muiden univaiheiden osuudet eivät selvästi eronneet nuorten aikuisten viitearvoista, vaikka REM-unen ja N2-unen osuudet olivat normaalin alarajan tuntumassa (Hirshkowitz ym., 2004). N1-unen suuri määrä ilmaisee unen olevan tavanomaista kevyempää ja siten häiriintynyttä. Unipolygrafian mukaan tutkittavat nukkuivat keskimäärin 8,4 tuntia (vaihteluväli) 6,4-10,1 tuntia. Unen tarve on usein yksilöllistä, mutta lapsilla se on eri ikäluokittain jaoteltuna tavallisesti seuraava:

- alle 2-vuotiaat 11-14 h,
- 3-4-vuotiaat 10,5-13 h,
- 5-8-vuotiaat 9,5-12 h ja
- yli 12-vuotiaat 9-11,5 h (Fri, 2014).

Lapset siis nukkuivat tutkimusyönä vähemmän kuin vastaavan ikäiset lapset yleensä nukkuvat. Vaikka nukkumisolosuhteet erosivat normaalitilanteesta, niitä voidaan pitää luotettavina, koska lapsilla ei yleensä esiinny merkittävää unen rakenteen muutosta vieraisissa paikoissa nukuttaessa. Tämä huomioiden on erikoista, että unipäiväkirjamerkintöjen perusteella tutkittavien yöunien keskimääräinen kesto oli 9,9 tuntia. On siis mahdollista, että tutkittavat kärsivät unilaboratoriossa nukkumisesta, jolloin uni jäi lyhyemmäksi ja rikkonaisemmaksi kuin yleensä, tai sitten he yleensä yliarvioivat kotona nukutun uniajan. Unipolygrafiassa unen tehokkuus oli keskimäärin 81,9%, mikä

on alhainen viitearvona pidettyyn 95 prosenttiin verrattuna (Hirshkowitz ym., 2004).

Tehokkuusindeksin mukaan tutkittavat siis valvoivat yöllä paljon ja uni oli rikkonaista.

MSLT:ssä tutkittavien keskimääräinen univiive oli 3,1 minuuttia. Diagnoosikriteerien mukaan nukahtamisviivetutkimuksessa poikkeavana pidetään alle 8 minuutin univiivettä, eli tutkittavat nukahtivat poikkeavan nopeasti päivällä. REM-unta oli nukahtamisviivetutkimuksessa keskimäärin 3,6 otoksessa. Normaalisti lyhyillä päiväunilla ei ehditä nukkua REM-unta ja narkolepsian diagnostisena kriteerirajana pidetään kahta tai useampaa REM-unijaksoa. Tutkimuksessamme kahdella tutkitulla oli REM-unta vain yhdessä MSLT-otoksessa ja yhdellä tutkitulla ei esiintynyt REM-unta lainkaan. Keskimääräiset univiiveet olivat kaikilla kolmella poikkeavat ja selkäydinnesteen oreksiinipitoisuudet matalat, eli narkolepsiadiagnoosit olivat selkeitä. MSLT:ssä ei yleensä määritetä REM-unen ilmaantumisen viivettä. Tutkituilla REM-uni ilmaantui keskimäärin 6,0 minuutin kuluttua valojen sammuttamisesta (REM-LO) ja 3,5 minuuttia nukahtamisesta (REM-SO). Tutkittavat siis pääsivät REM-uneen keskimäärin selvästi aikaisemmin, kuin mitä normaaliväestö edes ehtii nukahtaa kevyeen uneen. MSLT:n REM-viiveille ei toistaiseksi ole olemassa viitearvoja, mutta tämän tutkimuksen perusteella REM-viive on narkolepsiapotilaalla MSLT:ssä yleensä melko lyhyt.

REM-unen aikana luurankolihakset normaalisti lamaanuvat, joten leukalihasten lihasjänteveyttä mittavassa anturissa (leuka-EMG, elektromyografia) signaali heikkenee. Normaalisissa REM-unessa leuka-EMG:ssä saattaa satunnaisesti esiintyä pieniä, lyhytkestoisia EMG-nousuja. Lihasaktiiviteetin nousuja on tutkittu eritoten REM-unen käyttäytymishäiriössä (RBD). Narkoleptikoilla RBD:n vallitsevuuden on havaittu olevan jopa 36 % (Nightingale ym., 2005). Tutkittavillamme RBD:hen sopivia leuka-EMG-nousuja eli REM-unen aikaisia aktiivisen lihastoiminnan jaksoja todettiin 65 %:lla potilaista ja EMG-nousujaksoja oli keskimäärin 2,3 kappaletta. RBD:hen sopivia EMG-nousuja oli siis huomattavasti suuremmalla osalla potilaista, kuin mitä aikaisemmin on todettu. Tämä saattaa olla tyypillistä Pandemrix-rokotteen jälkeiselle narkolepsialle, mutta asia vaatii jatkotutkimuksia. Muutamalla tutkimusryhmän potilaalla esiintyi PSG:ssä bruksismia eli hampaiden narskuttelua. Näiden potilaiden MSLT-tutkimuksen EMG-aktiiviteetti ei kuitenkaan ollut selvästi koholla.

Mahdollisia diagnoosia hankaloittavia/sekoittavia tekijöitä todettiin tutkimuspopulaatiossa useita. Vaikka selvää uniapneaa ei tutkittavilla juurikaan esiintynyt, oli monilla jonkinasteista osittaista ylähengitystieahtaamaa, kuorsausta, astmaa, sivuonteloiden polyyppeja/kystaa. Toisaalta myös narkolepsian alkuvaiheisiin usein liittyvä painonnousu osaltaan aiheuttaa ylähengitystieongelmia (Hublin ym., 2011). Unenaikaiset hengityshäiriöt eivät kuitenkaan yleensä aikaansaa REM-unen tunkeutumistapäiväuniin tai MSLT-tutkimukseen, joten ne eivät selitä tutkittavien löydöksiä.

Tutkimuspopulaatiossa muutamalla potilaalla oli myös käytöshäiriötä, kiukuttelua sekä yhdellä todettu ADHD, jotka vaikeuttavat diagnosointia. Toisaalta neuropsykiatriset sairaudet vaikuttavat myös nukkumiseen, joten narkolepsian diagnoosi voitaisiin jopa kyseenalaistaa näiden potilaiden kohdalla. Tämän vuoksi selkäydinnesteen oreksiinipitoisuuden mittauksen tärkeys korostuu, jos potilaalla on neuropsykiatrisia oireita/sairauksia. Toisaalta narkolepsia itsessään voi lisätä myös aggressiota ja käytöshäiriöitä väsymyksen vuoksi, joten näiden välinen syy-seuraussuhde ei ole selkeä. Muutamalla potilaalla oli todettu endokrinologisia häiriöitä: kilpirauhasen toimintaan liittyviä häiriöitä, diabetesta sekä yksi aivolisäkkeen mikroadenooma. Tällöin voidaan pohtia, onko väsymyksen taustalla jokin endokrinologinen sairaus. Tällaisissakin tapauksissa oreksiinimääritys on tärkeää, jotta diagnoosi varmistuu.

Yksittäisillä tutkituilla oli lisäksi muita diagnooseja, joiden vaikutusta hypersomnian diagnoosiin pohdittiin:

- Yhdellä potilaista oli todettu pseudotumor cerebri, jonka oireina lähinnä päänsärkyä ja silmän takaista kipua eikä siten sekoita narkolepsian diagnostiikkaa.
- Yhdellä potilaalla ollut hemifakiaalinen mikrosomia eli kasvojen alueen luiden synnyntäinen kehityshäiriö sekä oikean korvan mikrotia, joista mikrosomia voi vaikuttaa potilaan hengitykseen ja siten aiheuttaa päiväaikaista väsymystä.
- Yhdellä potilaalla oli todettu suulakihalkio, jonka mahdollista vaikutusta hypersomniaan voidaan myös pohtia: aiheuttaako tämä hengitysoireilua ja siten hankaloittaa nukkumista lisäten mahdollisesti päiväaikaista väsymystä.
- Yhdellä potilaalla oli anamneesissa cornea plana, joka on silmän sairaus eikä sillä ole vaikutusta potilaan päiväsaikaiseen, poikkeavan voimakkaaseen väsymykseen.

Mitkään näistä poikkeavuuksista eivät kuitenkaan selitä näiden potilaiden hypersomniaa ja muita tähän liittyviä oireita yksistään.

Jatkossa olisi mielenkiintoista erotella eri narkolepsian muotoa (klassinen vs. ei-kataplektinen muoto) sairastavat lapsipotilaat omiksi ryhmikseen ja tarkastella saatujen arvojen eroavaisuutta näiden ryhmien välillä.

6. Lähteet

- American Academy of Sleep Medicine. Multiple sleep latency test (MSLT) – Overview and facts. 2012. Viitattu 17.12.2017: <http://www.sleepeducation.com/disease-management/multiple-sleep-latency-test/overview-and-facts>
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
- Erkinjuntti, M. Lapsen univalverytmin kehittyminen. Teoksessa Partinen ym. Unettomuus ja sen hoito. Kouvola, Recallmed, 1991.
- Fri, P. Pienen lapsen uni. *Uniuutiset* 1/2014, Erikoisnumero. Uniliitto ry:n jäsen- ja tiedotuslehti.
- Hirshkowitz M. Normal human sleep: an overview. *Med Clin North Am* 2004;88:551-65.
- Hublin, C., Partinen, M. Narkolepsia. *Uniuutiset* 1/2014, Erikoisnumero. Uniliitto ry:n jäsen- ja tiedotuslehti.
- Hublin, C, Kirjavainen, T, Partinen, M, Ojala, M, Saarenpää-Heikkilä, O. Narkolepsiapotilaan toimintakyvyn ja haitta-asteen arviointi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2011;127(17):1779-86.
- Hublin, C. Narkolepsian ja idiopaattisen hypersomnian diagnostiikka ja lääkehoito. *Duodecim* 2008;124:759–67.
- ICSD-2. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. American Academy of sleep Medicine, 2005.
- Jokinen, J, Nohynek, H, Vaarala, O, Partinen, M, Hublin, C, Kilpi, T. Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys. Vuoden 2012 loppuun mennessä kertyneisiin rekisteritietoihin perustuva seurantaraportti. *THL Työpaperi* 23/2014.
- Jokinen, J, Nohynek, H, Honkanen, J, Vaarala, O, Partinen, M, Hublin, C, Kilpi, T. Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys aikuisilla -varmennettuihin rekisteritietoihin perustuva kohorttitutkimus. *THL Työpaperi* 17/2013.
- Longstreth Jr. WT, Koepsell TD, Ton TG ym. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30:13–26.
- Miller, E., Andrews, N., Stellitano, L., Stowe, J., Winstone, A. M., Shneerson, J., & Verity, C. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *Bmj*, 2013: 346, 794.
- 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. Pandemiarokotteen yhteys lasten narkolepsian esiintyvyyden äkilliseen zuccini, mlisääntymiseen Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 2012;67:1035

- Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jääntti, V., Salmi, T. & Tolonen U. (toim.) Kliininen neurofysiologia. 2016. Helsinki: Duodecim.
- Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I ym. Lasten narkolepsian ilmaantuvuuden lisääntyminen ja kliininen oirekuva vuoden 2009 Pandemrix-rokotekampanjan jälkeen. Suomen Lääkärilehti 2012;67:1045-52.
- Saarenpää-Heikkilä. Sleeping habit, sleep disorders and daytime sleepiness in schoolchildren. Tampere University Press. 2001.
- Sarkanen, T, Vaarala, O, Julkunen, I, Partinen, M. Narkolepsia autoimmuunisairautena. Duodecim 2015;131:1153–60.
- Szakács, A, Darin, N, Hallböök, T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. Neurology 80.14. 2013: 1315-1321.
- THL. Kansallisen narkolepsiatyöryhmän loppuraportti 31.8.2011. Julkaisu 44/2011.
- Zuccini, M, Ferri, R. Classification of sleep disorders. European Sleep Research Society. 2014.