



# Narkolepsi

v. Eyvind Rugland  
Seksjon for nevrofysiologi  
Nevrologisk avdeling  
Akershus universitetssykehus



# Disposisjon



- ◆ Definisjon
- ◆ Epidemiologi
- ◆ Søvnregulering
- ◆ Symptomer og funn
- ◆ Patofysiologi
- ◆ Utredning
- ◆ Diagnostikk
- ◆ Behandling

# Definisjon

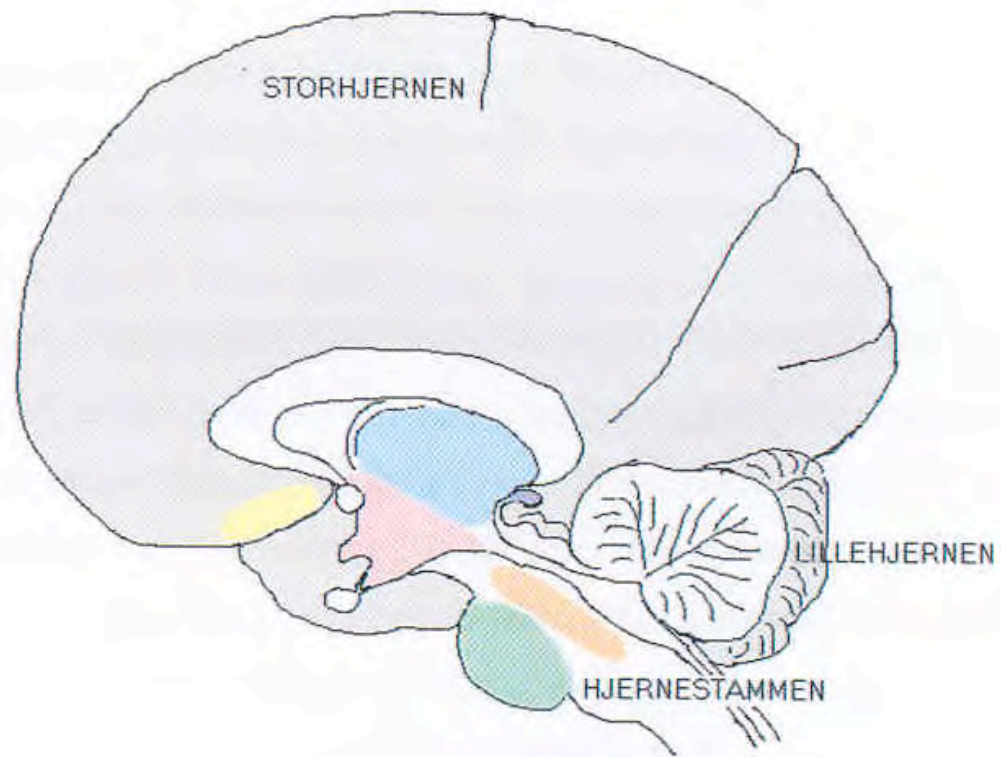
- ◆ Et syndrom med ukjent årsak som karakteriseres av unormal søvntendens inkludert uttalt grad av hypersomni på dagtid og ofte forstyrret nattesøvn og patologisk manifestasjon av REM-søvn. REM-søvn abnormalitetene inkluderer Sleep-onset REM (SOREM) perioder og dissosierte REM-søvn-inhiberende prosesser, katapleksi og søvnparalyse. Uttalt hypersomni på dagtid, katapleksi og sjeldnere søvnparalyse og hypnagoge hallusinasjoner er hovedsymptomene ved sykdommen (1975)






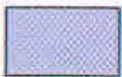
# Epidemiologi

- ◆ Prevalens: 0,02- 0.09% dvs. 1000-3000 personer i Norge
- ◆ Narkolepsi debuterer oftest i ungdomsårene eller tidlig voksenalder
- ◆ ~ 1/3 debuterer før 15 års alder
- ◆ ~ 10% før 10 års alder
- ◆ ~ 5% før 5 års alder
- ◆ 10% har nær slektning med narkolepsi
- ◆ Barn av narkoleptiker: 1% risiko for sykdommen

# Søvnregulering

- ◆ Våkenhet og søvn er et komplekst samspill mellom bla.:
  - Hjernebarkens aktivitet – høy når våken
  - Thalamus – ”filter” og relestasjon for innkomne signaler til barken (Våken tilstand – åpent ”filter”)
  - Retikulærsubstansen – Signaler til thalamus om at ”filteret” skal være åpent eller lukket
  - N. suprachiasmaticus (i hypothalamus) aktivitet stimulerer retikulærsubstansen. Epifysens melatonin hemmer retikulærsubstansen
  - **Under søvn:** Hjernebarken mister den sensoriske kontakten med omverdenen og egen kropp



	THALAMUS Søvndybde		RETIKULÆR SUBSTANS Aktiverende signaler til thalamus
	PONS Raske øybevegelser REM-atonie		BASALE FORHJERNE Mellomstasjon for søvnsignaler til hjernebarken
	HYPOTHALAMUS Døgnrytme Hypokretinproduksjon		EPIFYSEN Melatoninproduksjon

*Figur 2.2 Viktige områder for regulering av søvnen*



# Symptomer og funn

- ◆ Ekstrem søvnighet/søvntrang og plutselige søvnanfall på dagtid (hypersomni)
- ◆ Katapleksi
- ◆ Hypnagogiske hallusinasjoner
- ◆ Søvnparalyse
- ◆ Ikke alle har alle symptomene



# Hypersomni I

- ◆ Alltid tilstede
- ◆ Oftest det mest uttalte symptomet
- ◆ Hyppigst i monotone situasjoner, men også under aktive gjøremål som under en samtale eller ved bilkjøring
- ◆ Søvnanfallene har vekslende varighet, men typisk 5-20 min (men kan vare over 1 time)
- ◆ Ofte lengre hos barn: 30-90 min.

# Hypersomni II

- ◆ Etter søvnanfall er pasienten uthvilt og det kan gå en eller flere timer før neste søvnanfall oppstår ( barn ikke alltid uthvilt)
- ◆ I tillegg til søvnanfallene føler pasienten seg trøtt og har redusert prestasjonsevne
- ◆ Ofte ikke økt totalmengde med søvn ila døgnet pga. oppstykket nattesøvn

# Katapleksi



# Katapleksi I

- ◆ Plutselig reduksjon eller tap av muskeltonus
- ◆ Generalisert eller lokalisert til enkelte muskelgrupper
- ◆ Mest affisert er muskler i kjeve, hals og som sørger for oppreist stilling
- ◆ Respirasjonsmusklene er ikke affisert
- ◆ NB! Ikke inkontinens eller tungebitt!

# Katapleksi II

- ◆ Alvorlighetsgrad av kataplektisk episode varierer mye
- ◆ Fra totalt tap av tonus der all volentær muskulatur er affisert via svekkelse i visse muskelgrupper til kun en svak følelse av svakhet i kroppen
- ◆ Oftest rask og komplett normalisering

# Katapleksi III

- ◆ Varer fra få sekunder til 30 minutter (oftest kortvarige)
- ◆ Fra noen få anfall i livet til daglige anfall
- ◆ Bevissthet og hukommelse er intakt
- ◆ Utløses oftest av emosjoner som latter, sinne og overaskelse (stress og utmattelse)
- ◆ forekommer hos minst 2/3 (eller alle?) av narkolepsipasientene

# Katapleksi IV

- ◆ Hyperpolarisering av motornevroner gir atoni
- ◆ Hyperpolarisering av motornevroner inhibisjon av monosynaptiske (H-refleks) og polysynaptiske senerereflekser
- ◆ H-refleks er normalt kun helt dempet under REM-søvn
- ◆ Katapleksi har altså med forstyrret REM-aktivitet å gjøre

# Søvnparalyse I

- ◆ Generalisert tonustap av 1-5 (maks 10) minutters varighet
- ◆ Under anfallet manglende evne til å bevege ekstremiteter, snakke og åpne øynene
- ◆ Skjer under oppvåkning eller innsovning
- ◆ Full bevissthet
- ◆ ”Gjennomslag” av fragmenter av REM-søvn inn i våken tilstand



# Søvnparalyse II

- ◆ Ofte ledsaget av sterk angst (særlig de første gangene)
- ◆ Dette forsterkes av at søvnparalyse ofte ledsages av skremmende hallusinasjoner (hypnagoge og hypnopompe)
- ◆ Svært varierende hyppighet
- ◆ Ikke hos alle og ofte forbigående



# Hallusinasjoner I

- ◆ Hypnagoge (under innsovning) eller hypnopompe (under oppvåkning)
- ◆ Synshallusinasjoner (former, dyr, mennesker)
- ◆ Hørselshallusinasjoner (lyder, melodier eller tale)
- ◆ Taktile hallusinasjoner (følelse av å bli berørt etc.)
- ◆ Kinetiske hallusinasjoner (følelse av å sveve eller ”utenforkroppen”-opplevelse)

# Hallusinasjoner II

- ◆ Ofte skremmende
- ◆ Varer oftest under 20 minutter
- ◆ Opphører spontant
- ◆ Forekommer ikke hos alle med narkolepsi og er ofte forbigående (dvs. for en tidsperiode)
- ◆ Hos 50-60% av pas.



# Søvnforstyrrelse

- ◆ Nattesøvnen er ofte fragmentert av gjentatte oppvåkninger
- ◆ Mange ganger livlige mareritt
- ◆ PLM (periodic limb movement) hos mange
- ◆ En del pasienter har innsovningsproblemer !
- ◆ Ofte ikke uthvilt når våkner om morgenen



# Adferdsforstyrrelser

- ◆ Vanlig hos barn
- ◆ Hyperaktivitet
- ◆ Konsentrasjonsproblemer
- ◆ Depresjon (mild)
- ◆ Reduserte kognitive prestasjoner



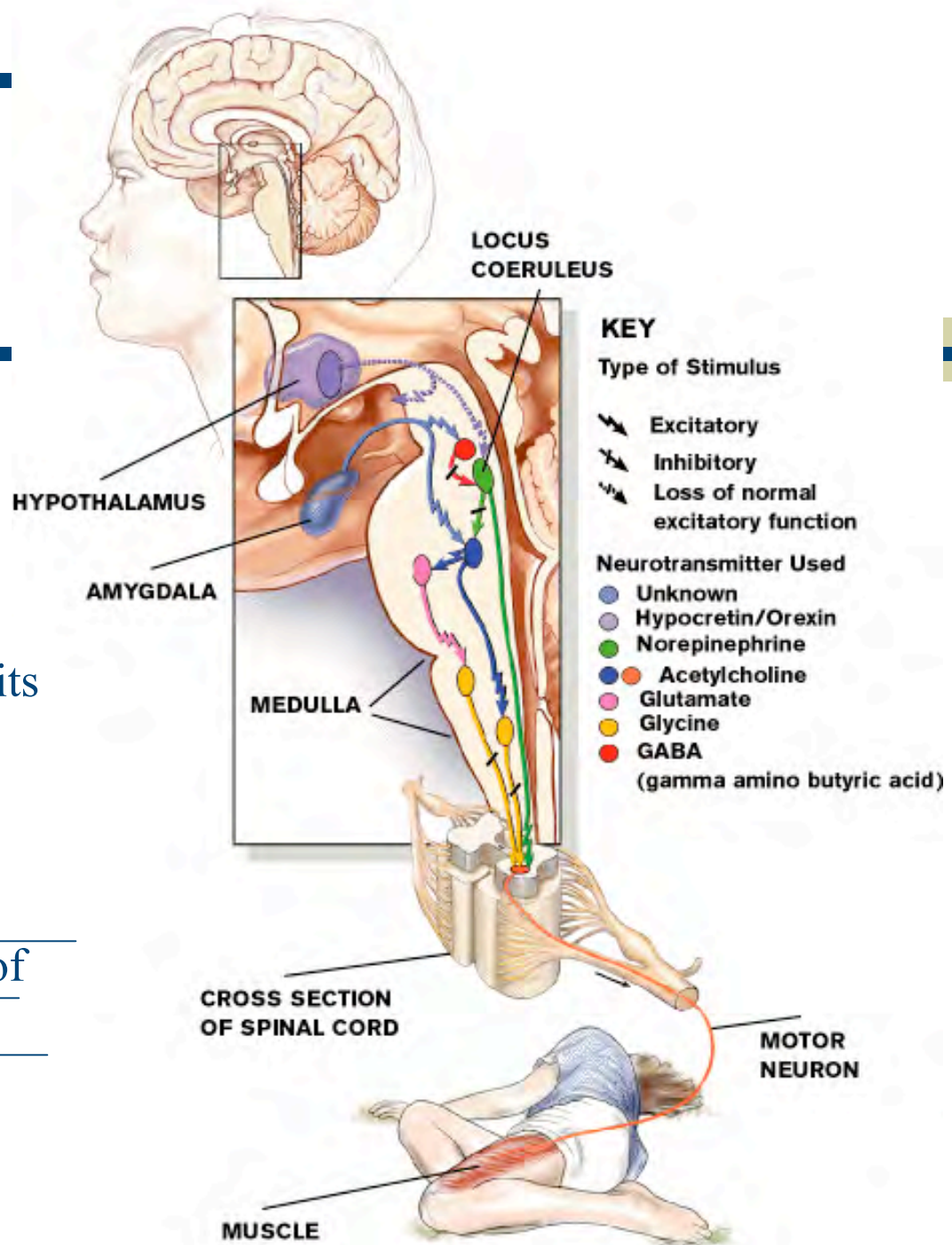
# Patofysiologi I

- ◆ Forstyrrelse i form av kontrollsvikt av alterneringen mellom våkenhet, REM-søvn og N-REM stadier
- ◆ Kompleks uavklart mekanisme, men endret neurotransmisjon som innvolverer noradrenalin, dopamin, acetylcholin, serotonin og glycin.
- ◆ Cholinerg hypersensitivitet i bla. retikulærsubstansen kan være en hovedfaktor for REM-forstyrrelsene v narkolepsi.

# Patofysiologi II

- ◆ Hypokretin er et våkenhetsfremmende stoff som mangler eller redusert ved narkolepsi.
- ◆ Utløsende faktorer (?)
  - Alvorlig stress
  - Traume
  - Sykdom
- ◆ Sekundær narkolepsi (svært sjeldent)
  - Tumor eller skade i diencephalon eller hjernestamme
  - Sarcoidose, MS, lymfom
  - Ødelagt hypokretin-”pathway” ?

Brain and spinal cord circuits that normally inhibit movement during sleep are triggered inappropriately during cataplexy attacks in narcolepsy, causing a loss of tone in the muscles that maintain posture



# Utredning

- ◆ Anamnese
- ◆ Undersøkelse
- ◆ Søvnloggbok
- ◆ HLA DQ6, HLA DQ B1\* 0602, HLA DR2
- ◆ Hypokretin (mangler eller svært lav i CSF hos >90% med narkolepsi med katapleksi)
- ◆ MSLT (Multiple sleep latency test)
- ◆ PSG (polysomnografi)



# Anamnese



- ◆ Andre sykdommer (hypothyreose?)
- ◆ Livssituasjon og arbeid (skift?)
- ◆ Nattesøvn (snorking, søvnapne, PLM)
- ◆ Dagtretthet
- ◆ Katapleksi, hallusinasjoner, søvnparalyse
- ◆ Hos barn: Hyperaktivitet?



# Undersøkelse



- ◆ Vekt (BMI)
- ◆ Generell undersøkelse
- ◆ Nevrologisk undersøkelse



# Søvndagbok

- ◆ Søvnhygiene
- ◆ Antall timer
- ◆ Oppvåkninger
- ◆ Dagsform relatert til nattesøvnen

# HLA DQ B1\* 0602

- ◆ Subgruppe av HLA DQ6.
- ◆ 95-100% av pasientene med narkolepsi med katapleksi er HLA DQB1 \* 0602 positive.
- ◆ 25% av normalbefolkningen er positiv
- ◆ Negativ prøve: Narkolepsi lite sannsynlig
- ◆ Positiv prøve: Kan ha narkolepsi (men mange uten narkolepsi er positive)

# MSLT

- ◆ Standardisert opplegg for å kartlegge hypersomni på dagtid og sleep-onset REM søvn (SOREM)
- ◆ 5 innsovninger kl 10, 12, 14, 16 og 18.
- ◆ Pasienten vekkes etter 20 (eller 30) minutter fra starttidspunkt.
- ◆ Pas skal ikke sove mellom disse periodene
- ◆ REM-søvn innen 15 minutter fra starttidspunkt for søvn regnes som SOREM



# PSG



- ◆ Nattregistrering
- ◆ Gir informasjon om: Total søvntid, søvnlatens, søvneffektivitet, andel av ulike søvnfaser og antall oppvåkninger (arousels)
- ◆ Gir informasjon om andre årsaker til hypersomni på dagtid som PLM (periodic leg movement) og evt. obstruktiv søvnapnoe

# Diagnostikk I

- ◆ **Dette taler for narkolepsi:**
- ◆ Eksessiv hypersomni på dagtid ved MSLT (gjennomsnittlig søvnlatens < 5 (el.8) min)
- ◆ 2 eller flere SOREM
- ◆ HLA DQ6/HLA DQ B1\* 0602 positiv
- ◆ Katapleksi evt. hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse
- ◆ Fraværende (eller lav) hypokretin i CSF

# Diagnostikk II

- ◆ **Dette taler mot narkolepsi:**
- ◆ Ikke Eksessiv hypersomni på dagtid ved MSLT (gjennomsnittlig søvnlatens > 7-10 min)
- ◆ Ingen SOREM
- ◆ HLA DQ B1\* 0602 negativ
- ◆ Ikke katapleksi
- ◆ Normalt nivå av hypokretin i CSF.

# Behandling

- ◆ Det er en livslang behandlingstrengende tilstand
- ◆ Ritalin (metylfenidat) – Sentralstimulerende medikasjon. Virker trolig gjennom stimulering av hjernebark og muligens gjennom stimulering av det retikulære system
- ◆ Modiodal (modafinil) – Sympatomimetikum. Gjenoppretter og/eller øker våkenhet og mental aktivitet på dagtid ved forsterkning av alfa-1-adrenerg aktivitet spesifikt lokalisert til hjernen

# Behandling – Katapleksi mm.

- ◆ Trisykliske antidepressiva:  
Anafranil (clomipramin). Hemmer gjenopptagelse av i første rekke serotonin og i mindre grad også noradrenalin i nerveterminalen.
- ◆ Xyrem (Natriumoxybat - Natriumsaltet av GHB). Godkjent for voksne. A-preparat.