

Narkolepsia autoimmuunisairautena

Narkolepsia on keskushermostoperäinen unihäiriö. Tyypin 1 narkolepsian keskeinen piirre on aivojen hypokretiinin puute. Tyypin 2 narkolepsian (narkolepsia ilman katapleksiaa) biologinen tausta on epäselvempi, eikä näillä potilailla todeta hypokretiinin puutetta. Hypokretiinia tuottavien solujen tuhoutumisen tausta on todennäköisesti autoimmuunipohjainen ja HLA-DQB1*06:02-alleeli toimii voimakkaana perinnöllisenä alttius tekijänä. Joidenkin infektioiden ja muiden ulkoisten tekijöiden ajatellaan voivan toimia taudin laukaisijoina. H1N1-rokotuskampanjan jälkeen narkolepsian ilmaantuvuus lisääntyi selvästi maissa, joissa käytettiin AS03-adjuvantilla tehostettua Pandemrix-rokotetta. Tämän hetken käsityksen mukaan narkolepsian lisääntyminen pandemiarokotuksen yhteydessä erityisesti lapsilla ja nuorilla liittyy rokotteen viruskomponenttiin, mutta adjuvantti on myös voinut tehostaa autoimmuunivasteen kehittymistä.

Narkolepsia on keskushermostoperäinen elimellinen unihäiriö, jonka keskeiset piirteet ovat poikkeava päiväaikainen väsymys ja katapleksia eli lihasvoimien äkillinen menetys tunnereaktioiden yhteydessä. Ensimmäiset tieteelliset kuvaukset narkolepsiasta ovat peräisin 1800-luvun lopulta. Saksalainen lääkäri Westphal kuvasi 36-vuotiaan kirjansitojan, joka sairastui ilmeiseen narkolepsiaan (1). Hänet oli erotettu töistään riitelyn vuoksi, jonka vuoksi hänen vaimonsa moitti miestänsä. Samalla hänelle ilmaantui kohtauksellinen puheentuoton vaikeus ja hänen oli pakko istuutua. Vastavanlaiset kohtaukset toistuivat jatkossa etenkin tunne-elämysten yhteydessä. Päiväsaikaan hänellä ilmeni pakonomaista nukahtamistarvetta. Ranskalainen lääkäri Gélineau kuvasi useammalla potilaalla vastaavanlaisia oireita, ja hän nimesi sairauden nar-

kolepsiaksi (2). Tämän jälkeen kiinnostus narkolepsiaa kohtaan lisääntyi erityisesti 1920- ja 1930-luvuilla. Lisääntynyt kiinnostus tautiin saattoi johtua vuosina 1918–1919 jopa 50 miljoonaa ihmistä tappaneen H1N1-pandemian, niin sanotun espanjantaudin, jälkeen todetusta encephalitis lethargica -epidemiasta (3). Taudinkuvaan kuului niin ikään voimakas päiväaikainen väsymys, mutta lisäksi taudille oli ominaista silmänliikuttajalihasten halvaus ja ekstrapyramidaalioireisto. Termiä narkolepsia käytettiin tuolloin löyhästi kuvaamaan kaikkea päiväaikaista väsymystä, mutta nykyisin narkolepsialla tarkoitetaan selkeästi määriteltyä erillistä sairautta. Encephalitis lethargican sairastaneilla vainajilla tehtyjen tutkimusten perusteella heräsi jo lähes 100 vuotta sitten epäily siitä, että hypotalamuksella on keskeinen rooli narkolepsian synnyssä ja uni-valverytmin säätelyssä.

Narkolepsian klassinen oiretetradi, johon kuuluvat poikkeava päiväaikainen väsymys, katapleksia eli äkillinen molemminpuolinen lihasjänteveyden menetys tunnereaktioiden yhteydessä sekä hypnagogiset eli nukahtamisvaiheen harha-aistimukset ja unihalvaukset, määriteltiin jo 1950-luvulla (4). Muita tyyppi-oireita narkolepsiassa ovat rikkonainen yöuni, automaattinen käyttäytyminen, painonnousu sairauden alkuvaiheessa ja etenkin lapsilla ilmenevä ennenaikainen puberteetti ja käytöshäiriöt (5). Osa oireista on selvästi liitettävissä REM-unen säätelyhäiriöön, jossa REM-unen aikainen lihasjänteveyden puute tunkeutuu valveeseen, kuten voidaan ajatella tapahtuvan katapleksian ja unihalvaustenkin yhteydessä.

Narkolepsian esiintyvyys ja altistavat ympäristötekijät

Narkolepsian esiintyvyys länsimaissa on keskimäärin 20–50 tapausta/100 000 henkilöä (5). Ilmaantuvuus Euroopassa ja Yhdysval-



loissa ennen H1N1-rokotuskampanjaa oli noin 1/100 000 henkilövuotta (6), mikä on hieman vähemmän kuin esimerkiksi amyotrofisen lateraaliskleroosin ilmaantuvuus (1,5–2,5/100 000 henkilövuotta). Narkolepsian ilmaantuvuuden huippu on nuoruusiässä noin 12–16-vuotiaana, ja toinen vähäisempi esiintymispiikki nähdään noin 35-vuotiailla. Talvella 2009–2010 2,5 miljoonaa suomalaista

Hypokretiinireseptori-positiivisia soluja löytyy muun muassa haimasta ja ruoansulatuskanavasta

rokotettiin AS03-adjuvantilla tehostetulla Pandemrix-rokotteella H1N1-influenssavirusta vastaan, minkä jälkeen narkolepsian ilmaantuvuus suureni

Suomessa alle 17-vuotiailla jopa 13-kertaiseksi vuosien 2002–2009 ilmaantuvuuteen verrattuna (7, 8). Väsymys ja katapleksia alkoivat useimmiten 3–4 kuukauden kuluttua rokotuksesta (keskiarvo 13,7 viikkoa, hajonta 10,6 viikkoa, vaihteluväli 0–51 viikkoa) (7). THL:n selvitysten mukaan sairastumisriski oli lisääntynyt kahden vuoden ajan rokotuksesta (9).

Ilmaantuvuuden nousu lapsilla todettiin myös Ruotsissa, Norjassa, Isossa-Britanniassa, Irlannissa ja Ranskassa eli niissä maissa, joissa valtaosa väestöstä rokotettiin samalla Pandemrix-rokotteella kuin Suomessa (10, 11, 12, 13). Ruotsissa todettiin keväällä 2013 ilmaantuvuuden nousseen myös aikuisilla 2–3-kertaiseksi, ja niin ikään keväällä 2013 julkaistussa THL:n raportissa Suomessakin narkolepsian ilmaantuvuus oli lisääntynyt aikuisilla 3–5-kertaiseksi (14). Ennen vuotta 2010 tehtyjen narkolepsiadiagnoosien määrä Suomessa oli hie- man pienempi kuin esimerkiksi narkolepsian epidemiologisissa tutkimuksissa Minnesotassa (15). Nykyisten alustavien arvioiden mukaan ilmaantuvuus on nyt palannut normaalille perustasolle. Ruotsissa tilanne on samankaltainen. Narkolepsian vähäinen perusilmaantuvuuden lisäys viime vuosien aikana voi johtua lääkärin ja muun väestön narkolepsiatietoisuuden lisääntymisestä. Ruotsissa tehdyn haittavaikutusanalyysin perusteella ei havaittu tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä muiden autoimmuunisairauksien ilmentuvuudessa

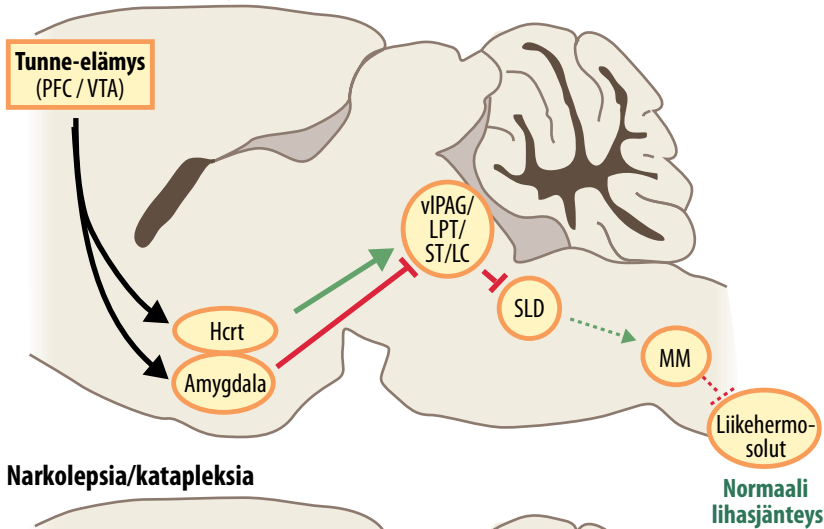
1154 H1N1-rokotekampanjan jälkeen (16).

Pekingin seudulla, missä H1N1-rokotteita ei annettu, todettiin narkolepsian ilmaantuvuudessa myös selkeä kasvu vuoden 2009 H1N1-influenssaepidemian jälkeen (17). Ilmaantuvuus tasaantui ja palasi pandemiaa edeltävien vuosien tasolle vuosina 2011–2012. Tämä herätti epäilyjä siitä, voisiko H1N1-virusinfektio itsessään olla narkolepsialle altistava tekijä. Muualta ei kuitenkaan ole raportoitu H1N1-pandemiaan liittyvää narkolepsian ilmaantuvuuden kasvua. H1N1-infektio ei näytä myöskään liittyvän narkolepsian lisääntymiseen Suomessa. Vain noin 5 %:lla suomalaisista narkolepsiaan sairastuneista lapsista on todettu vasta-aineita luonnollisessa infektiossa tuotettua H1N1-viruksen proteiinia kohtaan. Koska rokote ei sisältänyt sitä, narkolepsian syynä suomalaisissa potilaissa ei useimmiten ole ollut H1N1-virusinfektio (18). H1N1-rokotuksen lisäksi muita narkolepsiaan liitettyjä ympäristötekijöitä ovat erityisesti ryhmän A streptokokki -infektiot, passiivinen tupakointi, raskasmetallit ja D-vitamiinin puute.

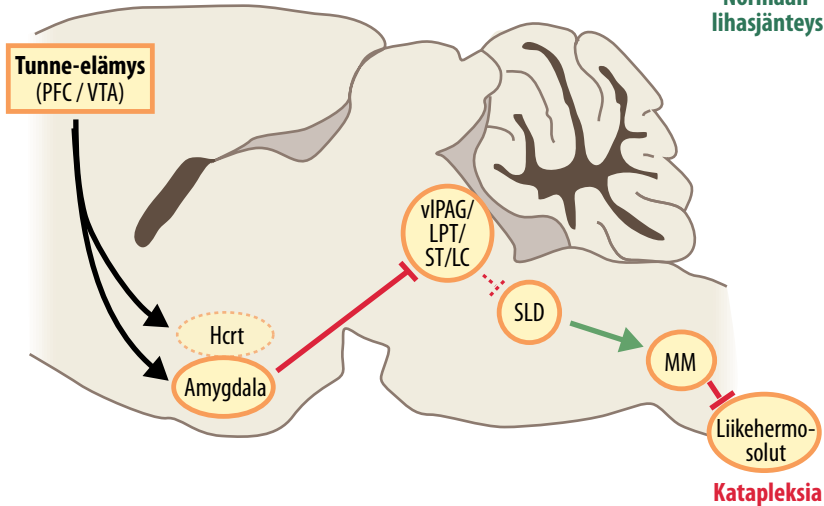
Patofysiologia

Ensimmäisissä narkolepsiaa sairastaneiden potilaiden kuolemanjälkeisissä tutkimuksissa havaittiin hypotalamuksen noin 70 000:n hypokretiinia tuottavien solujen tuhoutuneen (19). Hypokretiinia tuottavien neuronien viereiset melaniinia konsentroivat solut (MCH) sen sijaan olivat säilyneet normaalisti, mikä viittasi varsin valikoivaan solutuhoon narkolepsian synnyssä. Hypokretiini on 1990-luvulla kahden tutkimusryhmän lähes samanaikaisesti löytämäuropeptidi, jonka toinen ryhmistä nimesi oreksiiniksi sen oletetun ravintoaineenvaihdunnan säätelyyn liittyvän vaikutuksen vuoksi ja toinen vastaavasti hypokretiiniksi (20, 21). Tässä katsauksessa käytämme jälkimmäistä nimeä, joka on terminä vakiintuneempi. Hypokretiinijärjestelmän vaikutusmekanismeja elimistössä ei tunneta tarkkaan, mutta hypokretiinia tuottavat solut projisoivat laajalti keskushermoston eri alueille ja lisäksi hypokretiinia tuottavia soluja ja hypokretiinireseptori-positiivisia soluja löytyy muun muassa haimasta ja ruoansulatuskanavasta.

Normaalisti toimiva hypokretiinijärjestelmä



Narkolepsia/katapleksia



KUVA 1. Katapleksian biologinen mekanismi (28). Sublaterodorsaalisen tumakkeen (SLD) hermosolut aiheuttavat lihaslammaa eksitoimalla mediaalisen medullan (MM) glysinergisen ja gabaergisen hermovälityksen kautta ja inhiboivat selkäytimen liikehermosoluja. Valveilla ventrolateraalisen aivonesteviemäriä ympäröivän harmaan aineen (vIPAG), lateraalisen keskiaivojen peitteen (LPT), sauman tumakkeiden (ST, Raphen tumakkeet) sekä locus coeruleuksen solut estävät SLD:n toimintaa. Hypotalamuksen hypokretiini (Hcrt) vaikuttaa näihin soluihin eksitatorisesti. Tunne-elämys aiheuttaa inhibitorisen signaalin mantelitumakkeesta (amygdalasta) edellä mainitulle alueelle. Tällöin mono-

aminerginen inhibitorinen signaalinvälitys SLD:hen voi äkillisesti loppua ja SLD pääsee vaikuttamaan eksitatorisesti selkäytimen ja ydinjatkeen inhibitorisiin gaba- ja glysiinivälitteisiin soluihin, jotka inhiboivat liikehermosoluja. Tämän signaaliketjun seurauksena aiheutuu hypokretiinin puuttuessa tunne-elämykseen liittyvä lihaslamma.

PFC = prefrontaalinen aivokuori; VTA = ventraalinen keskiaivojen peitealue

punainen = inhibitorinen rata; vihreä = eksitatorinen rata; yhtenäinen viiva = aktiivinen rata; katkoviiva = ei-aktiivinen

Sen tiedetään uni- ja valvetrytmin lisäksi vaikuttavan muun muassa suolen liikkuvuuteen, energiatasapainoon ja mielihyväjärjestelmään. Hypokretiiniä tuottavat solut ovat aktiivisia nimenomaan valveessa ja vaimenevat unessa.

Oman kliinisen aineistomme perusteella vaikuttaa siltä, että hypokretiinin puute ei katapleksian esiintymistä lukuun ottamatta korreloi kovinkaan hyvin sairauden vaikeusasteeseen tai edes katapleksia-kohtausten määrään. 1155

Monet kompensatoriset mekanismit vaikuttavat narkolepsian ilmiösuun, ja narkolepsiasa onkin mahdollisesti kyse myös muustakin kuin vain hypokretiinin puutteesta.

Olemme yhteistyössä Karoliinisen instituutin kanssa osoittaneet immunohistokemiallisin värjäyksin suomalaisilta narkolepsiapotilailta autovasta-aineita muun muassa NEI/alfaMSH-positiivisia

Katapleksiaa voidaan pitää tyypin 1 narkolepsialle tyypillisenä piirteenä, mutta ei ole tavatonta, että sitä ilmenee täysin terveilläkin henkilöillä

(neuropeptidi E-I/alfa, melanosyyttejä stimuloiva hormoni), MCH-positiivisia (melaniinia konsentroiva hormoni)

ja POMC-positiivisia (pro-opiomelanokorttini) hermosoluja kohtaan (22). Havainto on mielenkiintoinen, koska POMC-alue liittyy hypokretiinin kanssa keskeisesti painonhallintaan ja lihavuuteen yhdessä. Selvitettäväksi jää, selittääkö tämä havainto osin narkolepsiapotilaiden lihomisen sairauden alkuvaiheessa. Lisäksi histamiinilla saattaa olla keskeinen osuus narkolepsiassa, mahdollisena kompensatorisena mekanismina (23). Äskettäin todettiin pienessä narkolepsiaa sairastaneiden vainajien aineistossa lateraalisen hypotalamuksen histamiinisolujen määrän lisääntyneen keskimäärin 60 % (24).

Katapleksian biologinen syntymekanismi.

Katapleksia on neurologisesti mielenkiintoinen ja varsin omalaatuinen oire. Se on esimerkki siitä, miten tunne-elämyksillä voi olla yllättäviä, voimakkaita ja äkillisiä biologisia vaikutuksia. Normaalisti pelkästään REM-unen aikana esiintyvän lihastonuksen häviämisen esiintyminen valveen aikana on ainutlaatuisia. Katapleksiaa voidaan pitää tyypin 1 narkolepsialle (narkolepsia, johon liittyy katapleksia) tyypillisenä piirteenä, mutta ei ole tavatonta, että sitä ilmenee täysin terveilläkin henkilöillä. Suomalaisista miehistä 16,5 % ilmoitti ainakin joskus tunteneensa satunnaista heikotusta jossain lihasryhmässä tunnereaktioiden yhteydessä (25). Ranskalaisilla varusmiehillä tehdyssä tutkimuksessa katapleksian esiintyvyys oli keskimäärin jopa 9,2 % (26).

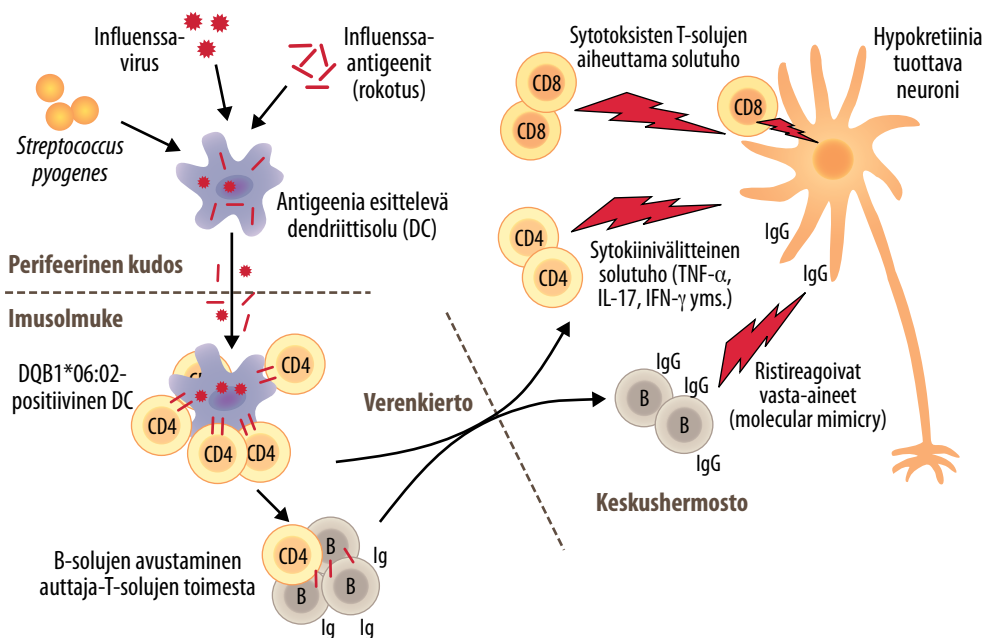
1156 Katapleksian objektiivinen toteaminen on

vaikeaa: katapleksian aikana jännevenytysheijasteet ovat sammuneet, joskin oiretta näkee kliinisessä työssä harvoin.

Katapleksiaassa mantelitulmakkeesta (amygdala) lähtevä herätesignaali saanee aikaan aivorungon tumakeketjussa tapahtuvan signaalinvälityksen kautta spinaalisten motoneuronien inhibitorisen glysiinierityksen lisääntymisen (KUVA 1) (27, 28). Terveillä henkilöillä hypokretiinijärjestelmä toimii tämän mekanismin vastavaikuttajana sublaterodorsaalisen tumakkeen (SLD) kautta. Narkolepsiaa sairastavilla potilailla tämä vastavaikutus on häiriintynyt, mikä johtaa katapleksiaan. REM-unen aikaisen käyttäytymishäiriön (REM sleep behaviour disorder, RBD) ajatellaan liittyvän samoihin biologisiin rakenteisiin. Neurodegeneratiivisissa sairauksissa kuten Parkinsonin taudissa tai Lewynkappaledementiassa Braakin hypoteesin mukaan solurappeuma alkaa aivorungon tasolta, SLD:n vaurioitua REM-unessa nähtävä lihasloma puuttuu, ja unet voivat johtaa erilaisiin myötälukkeisiin ja ”näyttelemiseen”.

Perimä, autoimmuunihypoteesi ja pandeeminen H1N1-rokote

Tyypin 1 narkolepsia on todennäköisesti autoimmuunisairaus, mihin viittaa muun muassa erittäin vahva yhteys HLA-DQB1*06:02-alleeliin (29). Henkilöillä, joilla on tämä alleeli, riski sairastua narkolepsiaan on jopa 250-kertainen verrattuna niihin henkilöihin, joilla ei sitä ole. Saman geenilokuksen HLA-DQB1*06:03-alleelin on havaittu suojaavan narkolepsialta. Suomalaisessa ja eurooppalaisessa valtaväestössä alleelia esiintyy noin 20–25 %:lla. Sama geenialleeli myös kaksinkertaistaa MS-taudin riskin. Tutkimustemme mukaan kaikki Suomessa H1N1-rokotteen seurauksena narkolepsiaan sairastuneet ovat olleet DQB1*06:02-positiivisia (7). Aiemman ICSD-2-luokituksen mukaisessa narkolepsia-katapleksiaassa DQB1*06:02-alleeli esiintyy yli 90 %:lla ja narkolepsiaassa ilman katapleksiaa noin 50 %:lla potilaista. Uuden ICSD-3-luokituksen mukaisessa tyypin 1 narkolepsiaassa assosiaatio DQB1*06:02-alleeliin



KUVA 2. Hypoteeseja narkolepsian syntymekanismista (5). Narkolepsian ilmaantuvuus lisääntyi H1N1-rokotuksen (Pandemrix) jälkeen henkilöillä, joilla esiintyy HLA-DQB1*06:02-alleeli. Pekingin alueella todettiin ilmaantuvuuden lisääntyminen myös H1N1-infektion jälkeen. Kuvan mallissa antigeenia esittelevät solut, kuten dendriittisolut tai B-solut, esittelevät HLA-DQB1*06:02-molekyylin yhteydessä H1N1-peptidejä CD4-soluille. Aktivoidut CD4- ja CD8-solut läpäisevät veri-aivoesteen ja tunkeutuvat hypotalamukseen, jos-

sa hypokretiinia tuottavat solut sijaitsevat. Kyseisten solujen tuhoutuminen saattaa tapahtua sytotoksisten CD8-solujen tai CD4-solujen erittämien inflammatoristen sytokiinien (esim. TNF-alfan, interferoni-gaman ja interleukiini 17:n) välityksellä. Neuronaalinen autoantigeeni voi olla virusantigeeneja muistuttavan autoimmuunihyökkäyksen kohteena niin sanotun molekyylien samankaltaisuusreaktion (molecular mimicry) kautta.

on lähes 100 % (5). HLA-DQB1*06:02:n koodittama molekyyli toimii antigeenia esittelevien solujen (APC) solukalvoilla: se esittelee immuunireaktion käynnistäviä antigeenien epitooppeja (peptidejä) auttaja-T-lymfosyyteille. T-lymfosyytien T-solureseptori (TCR) tunnistaa antigeeniepitooppi-HLA-yhdistelmän (**KUVA 2**). TCR:n alfalokuksen polymorfia näyttäisi liittyvän narkolepsiaan (30). Muut narkolepsiariskin liitetyt geenit kuten *OX40L*, *katepsiini H* ja *P2RY11* säätelevät myös immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden geenien polymorfian muutosten vaikutukset ovat kuitenkin vähäisiä taudin riskin suhteen.

Vaikka narkolepsiaa pidetään autoimmuunitautina, sairauden syntymekanismia ei tunneta tarkoin. Narkolepsiassa hypotalamuksen hypokretiinia tuottavat neuronit tuhoutuvat.

Tämän vuoksi autovasta-aineita hypokretiinia kohtaan on etsitty narkolepsiaan sairastuneilta mutta tuloksetta. Hiljattain Stanfordin yliopiston tutkijaryhmä julkaisi tutkimusraportin, jossa osoitettiin Elispot-menetelmällä, että narkolepsiaan sairastuneilla esiintyy T-soluvaste hypokretiiniproteiinin tiettyjä peptidejä ja H1N1-viruksen hemagglutiinia (HA) kohtaan. Tutkimustuloksia ei kuitenkaan pystytty toistamaan, ja artikkeli vedettiin pois heinäkuussa 2014.

GSK:n valmistama Pandemrix-rokote sisälsi immuunivastetta tehostavaa AS03:a ja H1N1-viruskomponentin. AS03-tehoste koostui skvaleenista, alfa-tokoferolista ja polysorbaatti 80:stä. On esitetty, että tehosteaine AS03 olisi ratkaiseva. Euroopan ulkopuolella käytettiin kuitenkin saman valmistajan

Arepanrix-nimistä H1N1-rokotetta, jossa oli samassa tehtaassa Belgiassa valmistettu AS03-tehoste. Arepanxia käyttäneissä maissa, kuten Kanadassa, ei ole todettu merkittävästi tavanomaista enempää narkolepsiatapauksia (31). Mielenkiintoista on, että Pandemrixin viruskomponentti on valmistettu Dresdenissä ja Arepanrixin Quebecissä erilaisella menetelmällä. Näin ollen voidaan otaksua, että tehosteaine ei itsessään ollut pääasiallinen narkolepsiaa lisäävä tekijä, vaan laukaiseva tekijä

Voidaan otaksua, että laukaiseva tekijä liittyy ensisijaisesti Pandemrix-rokotteen sisältämään viruskomponenttiin

liittyy ensisijaisesti Pandemrix-rokotteen sisältämään viruskomponenttiin (5).

Äskettäin julkaistu tutkimuksemme osoittaa, että Pandemrixin viruskomponentin antigeeniset ominaisuudet ovat jossain määrin erilaiset kuin Arepanrixin viruskomponentin, mikä vahvistaa käsitystä rokotteen virusantigeenin ratkaisevasta merkityksestä narkolepsian synnyssä (32). Nämä immunologiset tutkimukset viittaavat siihen, että narkolepsiariski liittyy nimenomaan Pandemrixin H1N1-virusantigeeniin ja sen valmistusprosessiin, jossa on syntynyt narkolepsiaan liittyvää immuniteettia vahvistava antigeeninen rakenne, jota ei ole muissa H1N1-rokotteissa. Tulokset viittaavat erityisesti viruksen nukleoproteiinin (NP) rakenteelliseen muuntumiseen. Muihin kuin Pandemrixin ja myöhemmin käytössä olleisiin influenssarokotteisiin, kuten kausi-influenssarokotteisiin, ei ole liitetty narkolepsiaa. Kuvaamamme erot vasta-ainevasteessa voivat johtaa virusantigeenien erilaiseen esitelyyn B-soluille tai muille APC-soluille.

AS03-tehosteaine on todennäköisesti myötävaikuttanut narkolepsiariskiin vahvistamalla tätä virusantigeenia kohtaan syntyvää immuunivastetta vain Pandemrix-rokotuksessa.

Autoimmuunimekanismin kautta tapahtuvan solutuhon käynnistyminen voi johtua virusantigeenin samankaltaisuudesta neuroonaalisen autoantigeenin kanssa eli niin sanotusta molecular mimicry -mekanismista. Myös virusinfektio tai rokote voi saada aikaan auto-reaktiivisen vasteen aktivaation epäspesifisesti

niin kutsutun bystander activation -mekanismin kautta (KUVA 2).

Immuunivastetta muuntavat hoidot narkolepsiassa

Suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa (IVIg) on yritetty muutamissa narkolepsiatapauksissa, jotka ovat puhjenneet spontaanisti tai Pandemrix-rokotuksen jälkeen. Yksittäisillä potilailla on havaittu IVIg-hoidon jälkeen oireiden lievittymistä, mutta pääosin hoitotulokset ovat jääneet vaatimattomiksi. Tanskassa IVIg-hoito oli yhdellä potilaalla päästy aloittamaan 19 päivää oireiden alkamisen jälkeen, mutta tässäkin tapauksessa suotuisaa hoitovastetta ei todettu (33). Suomessa ja Ruotsissa IVIg-hoitoa on kokeiltu useissa H1N1-rokotuksen jälkeisissä tapauksissa. Nopeimmillaan hoito päästiin aloittamaan 10 vuorokauden kuluttua oireiden alkamisesta. Kyseisellä potilaalla oireet lievittyivät hoidon jälkeen, mutta muilla hoitovaste on jäänyt vähäiseksi (julkaisematon havainto). On esitetty, että hoidon aloittamisesta hyvin pian oireiden alun jälkeen saattaisi olla hyötyä (34). Satunnaistettuja kaksoissokkoutettuja tutkimuksia tai suurempia potilassarjoja ei ole kuitenkaan tehty. Plasmafereesiä on kokeiltu jo 1980-luvulla, mutta hoidosta ei ole ollut hyötyä. Yhdellä potilaalla tapahtui katapleksiaoireissa huomattavaa lieventymistä lymfooman vuoksi annettujen alemtutsumabihoitojen myötä (35). Alemtutsumabi on monoklonaalinen solujen CD52-pinta-antigeeniin sitoutuva vasta-aine, jonka käyttö johtaa aluksi T- ja B-lymfosyyttikatoon ja edelleen lymfosyyttipopulaation uudelleen muodostumiseen. Suurin vaikutus kohdistuu nimenmaan CD4+-auttaja-T-lymfosyytteihin. On myös julkaistu potilastapaus, jossa potilasta on hoidettu natalitsumabilla hänen sairastuttuaan sekä narkolepsiaan että MS-tautiin Pandemrix-rokotuksen jälkeen. Natalitsumabilla ei kuitenkaan saatu hoitovastetta narkolepsiaan. Rituksimabia on käytetty Suomessa yhdellä potilaalla, jolla hoitovaste oli aluksi erittäin hyvä. Oireet kuitenkin palasivat noin 1–2 kuukauden kuluttua, eikä uusintahoidoista enää ollut hyötyä (oma havainto).

Lopuksi

Narkolepsia on harvinainen sairaus, johon liittyy monia ainutlaatuisia piirteitä. Taudin syntymekanismi on kuitenkin edelleen avoin. Pandemrix-rokotuksen yhteys narkolepsiaan on havaittu useassa maassa, ja epidemiologinen yhteys näyttää hyvin vahvalta. Keskushermoston autoimmuunisairaudet ovat MS-tautia lukuun ottamatta harvinaisia. Narkolepsia tarjoaa tässä suhteessa mahdollisuuden saada lisätietoa keskushermoston toiminnasta ja immunologiasta sekä autoimmuunisairauksien syntymekanismeista. Unen ja valveen rapajinnan häiriintymistä ei voi nähdä missään muussa sairaudessa samalla tavalla kuin narkolepsiassa. Patofysiologian ja immunologisen taustan ymmärtäminen voi jatkossa auttaa kohti tarkempaa ja helpompaa diagnostiikkaa sekä kohdennetumpaa hoitoa. ■

TOMI SARKANEN, LL, erikoistuva lääkäri
Keski-Suomen keskussairaala, neurologian klinikka
Helsingin uniklinikka, tutkimuskeskus Vitalmed

**OUTI VAARALA, LKT, lastenimmunologian professori,
Vice President**
AstraZeneca R&D, Ruotsi
Helsingin yliopisto, kliininen laitos

ILKKA JULKUNEN, LKT, virusopin professori
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos
ja THL, Virusinfektiot-yksikkö

MARKKU PARTINEN, LKT, professori
Helsingin uniklinikka, tutkimuskeskus Vitalmed
Helsingin yliopisto, kliininen laitos, neurotieteiden osasto

YDINASIAT

- ▶ Tyypin 1 narkolepsian keskeinen piirre on hypokretiinin puute, johon liittyy poikkeava päiväaikainen väsymys, nukahtelutaipumus ja katapleksia. Usein esiintyy myös muita valveen ja REM-unen säätelyhäiriöön liittyviä oireita.
- ▶ Tyypin 2 narkolepsia on heterogeenisempi tautiryhmä, eikä potilailla ole hypokretiinivajetta.
- ▶ Tyypin 1 narkolepsian oletetaan olevan autoimmuunisairaus.
- ▶ Lähes kaikilla potilailla on geneettisenä alttiutena HLA-DQB1*06:02-alleeli, joka osallistuu immuunivasteen syntyyn ja antigeenien esittelyyn CD4+-lymfosyyteille.

SIDONNAISUDET

Tomi Sarkanen: Muu palkkio (Bioprojet)
Outi Vaarala: Työsuhde (AstraZeneca R&D)
Ilkka Julkunen: Ei sidonnaisuuksia
Markku Partinen: Asiantuntijapalkkio (Bioprojet, Leiras Takeda, Orion, UCB Pharma), luentopalkkio (Cephalon, GSK)

Summary

Narcolepsy as an autoimmune disease

Narcolepsy is a sleep disorder of central origin. Hypocretin deficiency is the essential feature of type 1 narcolepsy. The biological background of type 2 narcolepsy (without cataplexy) is less clear. Infections or other external factors are thought to function as triggers of narcolepsy. After the H1N1 vaccination campaign, the incidence of narcolepsy increased clearly in countries where a vaccine boosted with the AS03 adjuvant was used. According to the current view, the increase of narcolepsy in connection with the pandemic vaccine especially in children and adolescents was associated with the virus component of the vaccine, but the adjuvant may also have boosted the development of autoimmune response.

KIRJALLISUUTTA

1. Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1877;7:631–5.
2. Gélineau JB. De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux* 1880;53:626–8.
3. Berger JR, Vilensky JA. Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). *Handb Clin Neurol* 2014;123:745–61.
4. Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1957;32:320–8.
5. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600–13.
6. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, ym. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013;31:1246–54.
7. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, ym. Lasten narkolepsian ilmaantuvuuden lisääntyminen ja kliininen oirekuva vuoden 2009 Pandemrix-rokotekampanjan jälkeen. *Suom Lääkäril* 2012;67:1045–52.
8. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, ym. Pandemiarokotteen yhteys lasten narkolepsian esiintyvyyden äkilliseen lisääntymiseen Suomessa. *Suom Lääkäril* 2012;67:1035–44.
9. Jokinen J, Nohynek H, Vaarala O, Kilpi T. Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys – vuoden 2012 loppuun mennessä kertyneisiin rekisteritietoihin perustuva seurantaraportti. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen työpaperi 23/2014. <https://www.julkari.fi/handle/10024/116234>.
10. Persson I, Granath F, Asklung J, ym. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J Intern Med* 2014;275:172–90.
11. Miller E, Andrews N, Stellitano L, ym. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013;346:f794.
12. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, ym. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010;33:1428–30.
13. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, ym. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 2013;14:867–71.
14. Jokinen J, Nohynek H, Honkanen J, ym. Pandemiarokotteen ja narkolepsian yhteys aikuisilla – varmennettuihin rekisteritietoihin perustuva kohorttitutkimus. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen työpaperi 17/2013. <https://www.julkari.fi/handle/10024/104482>.
15. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002;25:197–202.
16. Bardage C, Persson I, Örtqvist Å, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;343:d5956.
17. Han F, Lin L, Warby SC, ym. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011;70:410–7.
18. Melén K, Partinen M, Tynell J, ym. No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after Pandemrix vaccination campaign in Finland. *PLoS One* 2013;8:e68402.
19. Peyron C, Faraco J, Rogers W, ym. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991–7.
20. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, ym. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:322–7.
21. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, ym. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573–85.
22. Bergman P, Adori C, Vas S, ym. Narcolepsy patients have antibodies that stain distinct cell populations in rat brain and influence sleep patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E3735–44.
23. Panula P, Sundvik M, Karlstedt K. Developmental roles of brain histamine. *Trends Neurosci* 2014;37:159–68.
24. John J, Thannickal TC, McGregor R, ym. Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 2013;74:786–93.
25. Partinen M. Suomalaisen miesten nukkumistottumukset ja inihäiriöt ennen varusmiespalvelusta, varusmiespalveluksen aikana ja sen jälkeen. *Sotilaslääketiet Aikak* 1982;57(Suppl 1):1–96.
26. Billiard M, Alperovitch A, Perot C, Jammes A. Excessive daytime somnolence in young men: prevalence and contributing factors. *Sleep* 1987;10:297–305.
27. Luppi PH, Clément O, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:786–92.
28. Burgess CR, Oishi Y, Mochizuki T, Peever JH, Scammell TE. Amygdala lesions reduce cataplexy in orexin knock-out mice. *J Neurosci* 2013;33:9734–42.
29. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, ym. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep* 2014;37:19–25.
30. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, ym. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 2009;41:708–11.
31. Montplaisir J, Petit D, Quinn MJ, ym. Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One* 2014;9:e108489.
32. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, ym. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One* 2014;9:e114361.
33. Knudsen S, Biering-Sørensen B, Kornum BR, ym. Early IVIg treatment has no effect on post-H1N1 narcolepsy phenotype or hypocretin deficiency. *Neurology* 2012;79:102–3.
34. Plazzi G, Poli F, Franceschini C, ym. Intravenous high-dose immunoglobulin treatment in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008;255:1549–54.
35. Donjacour CE, Lammers GJ. A remarkable effect of alemtuzumab in a patient suffering from narcolepsy with cataplexy. *J Sleep Res* 2012;21:479–80.