

Annukka Virolainen

UNIVIIVETUTKIMUSTEN LÖYDÖSPROFIILIT
ENNEN JA JÄLKEEN PANDEMRIX-ROKOTUKSIA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Annukka Virolainen

UNIVIIVETUTKIMUSTEN LÖYDÖSPROFIILIT
ENNEN JA JÄLKEEN PANDEMRIX-ROKOTUKSIA

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: Irina Virtanen, vastuullinen tutkija ja opinnäytetyön ohjaaja,
osastonylilääkäri, Tyks kliinisen neurofysiologian yksikkö

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

VIROLAINEN, ANNUKKA: Univiivetutkimusten löydösprofiilit ennen ja jälkeen Pandemrix-rokotuksia

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 20s

Kliininen neurofysiologia

Maaliskuu 2021

Narkolepsia on harvinainen keskushermostoperäinen liikaunisuutta ja nukahtelua aiheuttava sairaus. Tauti jaetaan kahteen päätyyppiin, jotka määritellään katapleksian esiintymisen perusteella. Tällä oireella tarkoitetaan äkillistä lihasjänteiden menetystä voimakkaan tunne-elämyksen yhteydessä. Katapleksia liittyy tyyppiin 1 narkolepsiaan, kun taas tyyppiin 2 narkolepsiassa sitä ei tavata. Sikainfluenssarokotusten (kauppanimeltään Pandemrix) myötä vuoden 2009 jälkeen narkolepsian ilmaantuvuus näytti kasvaneen monissa Euroopan maissa. Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, näkyikö vastaava narkolepsian insidenssin nousu rokotuskampanjan jälkeen Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella. Lisäksi tutkittiin, oliko kansalaisten lisääntynyt tietoisuus narkolepsiasta rokotusten jälkeen johtanut lisääntyneeseen tutkimuksiin hakeutumiseen eli ns. piilotettuun kysyntään.

Tutkimus on retrospektiivinen. Turun yliopistollisen keskussairaalan sähköisestä potilastietokannasta kerättiin tietoa vuosina 2005-2018 Tyksin kliinisen neurofysiologian osastolla tai Helsingin uniklinikalla väsymysoireiden vuoksi univiive- eli MSLT-tutkimuksissa käyneistä potilaista. MSLT-tulosten ja potilaan saaman lopullisen diagnoosin lisäksi tarkasteltiin narkolepsiaan liitetyn HLA-riskialleelin tyypitysten ja selkäydinnestetutkimusten tuloksia sekä kartoitettiin tutkittavan Pandemrix-rokotestatus, sukurasite, mahdolliset oheissairaudet ja käytössä olleet PKV-lääkkeet. Taudinkuvaa sekä edellämainittuja tuloksia vertailtiin rokottamattomien ja rokotettujen ryhmien välillä sekä eri narkolepsiamuotoja sairastavien ja ei-narkoleptikoiden välillä. Dataa käsiteltiin sopivin tilastotieteellisin menetelmin.

Pandemrixin saaneilla tutkittavilla todettiin selvästi lisääntynyt narkolepsian ilmaantuvuus molemmissa tautimuodoissa. Vastoin ennako-odotuksia, rokottamattomien narkolepsian insidenssi ei lisääntynyt rokotusten myötä eli piilotettua kysyntää ei esiintynyt. Rokotteen saaneet narkoleptikot diagnosoitiin aikaisemmin, ja rokotetuilla tyyppiin 1 potilailla tauti puhkesi rokottamattomia nuorempana.

Avainsanat: narkolepsia, Pandemrix, MSLT, univiivetutkimus

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Narkolepsia	1
1.2 Narkolepsian esiintyvyys	2
1.3 Narkolepsian oireet	2
1.4. Narkolepsian diagnostiikka	4
1.5. Narkolepsian yhteys pandeemiseen H1N1-rokotteeseen	6
2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEEESIT	7
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	7
3.1 MSLT-tutkimus	8
3.2 Tarkasteltavat tiedot	8
4 TULOKSET	9
4.1 Perustiedot, diagnoosi ja rokote	9
4.2 Univiiveet	10
4.3 HLA-alleeli ja oreksiinipitoisuus	12
4.4 Sairastumisikä	12
4.5 Rokote-oireaika	12
4.6 Diagnoosi-ikä ja oire-diagnoosiaika	13
4.7 Lähisuvun narkolepsia	13
4.8 Oireet ja oheissairastavuus	13
5 POHDINTA	15
LÄHTEET	19

1 JOHDANTO

1.1 Narkolepsia

Narkolepsia on etiologialtaan tuntematon harvinainen keskushermostoperäinen unihäiriö. Narkolepsia nousi laajemmin tietoisuuteen vuosien 2009-2010 jälkeen, kun pandeemisella H1N1- eli sikainfluenssarokote Pandemrixillä näytti olevan yhteyttä uusiin sairastumistapahtumiin.

Vuonna 2014 julkaistun ICSD-3 -luokituksen mukaan narkolepsia jaetaan kolmeen alatyyppiin, jotka eroavat toisistaan oirekuvaltaan, etiologialtaan ja hoidoltaan. Tyypin 1 narkolepsia (narcolepsy type 1, NT1) eli narkolepsia-katapleksia, on narkolepsian klassinen muoto. Esiintyvyys suomalaisilla aikuisilla on noin 0,026% (Hublin, 2017). Tähän muotoon yhdistyy narkolepsian tyypillisimmät oireet eli pakonomainen nukahtelu, poikkeava päiväaikainen väsymys sekä erityisesti katapleksia. ICSD-3 -luokituksen mukaan tyypin 1 narkolepsian diagnoosi perustuu tyypilliseen oirekuvaan sekä merkitseviin löydöksiin selkäydinneste- ja MSLT (multiple sleep latency test, univiivetutkimus) -tutkimuksissa.

Tyypin 1 narkolepsian patofysiologiana on arveltu olevan todennäköisesti autoimmunireaktion aiheuttama oreksiini-nimistä neuropeptidiä tuottavien solujen tuhoutuminen hypotalamuksessa (Sarkanen ym. 2015). Oreksiinia tuotetaan hypotalamuksessa ja sitä on keskushermostossa laajalla alueella. Se osallistuu sentraalisesti univalverytmin säätelyyn hereilläoloa stimuloivasti ja REM-unta vähentävästi. (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine, 2017, s. 855-872.) Lisäksi oreksiinilla on vaikutusta suolen liikkuvuuteen, energiatasapainoon ja mielihyväjärjestelmään. Niitä tuottavat solut ovat aktiivisia valveessa ja vaimenevat unen aikana. Autoimmuniyhypoteesia tukee havainto, että oreksiinia tuottavien hermosolujen viereiset, melaniinia konsentroivat solut, säilyvät normaalisti mikä viittaa valikoivaan solutuhon narkolepsian synnyssä. Oreksiinin puutos on keskeinen katapleksiaoireen ilmenemisessä. (Sarkanen ym. 2015.) Oreksiinista käytetään myös nimeä hypokretiini, mutta nimi oreksiini on vakiintunut käyttöön Suomessa.

Tyypin 2 narkolepsiaa (narcolepsy type 2, NT2) on pidetty harvinaisempana ja sen etiologia on vielä epäselvä (Partinen ym 2018). Tyypin 2 narkolepsiapotilailla oirekuvassa

ei ole katapleksiaa, vaan pääasiallisena oireena on päiväaikainen nukahtelu ja poikkeava päiväväsymys. Näillä potilailla ei ole oreksiininpuutosta (Hublin, 2017). Tyypin 2 narkolepsian ja idiopaattisen hypersomnian välinen erotusdiagnostiikka voi olla haasteellista ja MSLT-tutkimuksen tulos korostuu. On mahdollista, että tyypin 2 narkolepsiaa on todellisuudessa enemmän kuin on arvioitu ja diagnosoitu. Kuten edellä todettiin, sen diagnosointi on haasteellisempää monimuotoisemman taudinkuvan vuoksi. Sekundaarinen narkolepsia on hyvin harvinainen muoto, jossa aivojen vaurion tai sairauden vuoksi henkilö saa narkolepsian kaltaisia oireita. Likvorin oreksiinipitoisuus voi olla pienentynyt. (Partinen ym. 2018)

1.2 Narkolepsian esiintyvyys

Narkolepsia on harvinainen sairaus. Esiintyvyys länsimaissa on keskimäärin 20-50/100 000 (Partinen ym. 2018). Ennen H1N1-rokotuksia ilmaantuvuus Euroopassa ja Yhdysvalloissa oli noin 1/100 000 henkilövuotta (Wijnans ym. 2013). Partisen ym. (2014) mukaan useimmiten narkolepsia puhkeaa nuoruusiässä, 9-17 vuoden iässä. Kaikkein tyypillisin sairastumisikä on 12–16-vuotiaana. Toinen, vähäisempi ilmaantuvuushuippu on noin 35 ikävuoden kohdalla. Sairastuminen alle 5 vuoden tai yli 40 vuoden iässä on harvinaista. (Partinen ym 2018.)

Suurin osa narkolepsiatapauksista on sporadisia. Ensimmäisen asteen sukulaisilla tyypin 1 narkolepsian riski on 1-2 %, eli sairastumisriski on 10–40-kertainen muuhun väestöön verrattuna. Mutaatioita taudin taustalta ei ole löydetty edes familiaalisissa muodoissa. Kirjallisuuden mukaan vuoteen 2017 mennessä on löytynyt vain yksi mutaatio taudin takaa. Tässä tapauksessa tyypin 1 narkolepsiapotilaan sairaus oli alkanut hyvin nuorena, 6 kuukauden iässä. (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine, 2017, s. 855-872).

1.3 Narkolepsian oireet

Jo vuonna 1960 julkaistiin ns. narkolepsiatetradi, johon kuuluvat tahaton nukahtelu, katapleksia, hypnagogiset eli nukahtamisvaiheeseen liittyvät aistiharhat sekä unihalvaukset (Yoss ja Daly, 1960). Tällainen täysi oiretetradi täyttyy vain noin kolmasosalla potilaista (Partinen ym 2018). Poikkeava päiväaikainen väsymys,

pakonomainen nukahtelu ja rikkonainen yöuni ovat kaikille narkolepsiamuodoille tyypillisiä oireita. Ns. normaalista päiväväsyyksestä eroavasti narkoleptikko saattaa nukahtaa tarkkuutta vaativissakin tilanteissa, kuten ruokapöydässä tai kesken keskustelun (Partinen ym. 2018). Narkolepsiapotilaan vireystila tyypillisesti vaihtelee päivän mittaan. Yöuni on huonolaatuista ja pirstaleista. Lyhyet päiväunet kuitenkin virkistävät narkolepsiapotilasta samalla tavoin kuin tervettä henkilöä. Idiopaattiselle liikaunisuudelle tyypillistä unen jälkeistä unihumalaa ei yleensä esiinny narkolepsiassa. (Partinen ym 2018.) Päiväaikaista väsymystä liittyy myös moniin muihinkin sairauksiin, kuten esimerkiksi obstruktiiviseen uniapneaan.

Katapleksia on mielenkiintoinen oire, joka liittyy vahvasti tunne-elämyksiin. Se tarkoittaa äkillistä lihasjänteyden menetystä voimakkaan tunne-elämyksen yhteydessä ja voi kestää muutamista sekunneista minuutteihin. Useimmiten tällainen laukaiseva tunne-elämys on positiivinen, ja tyypillisimpiä ovat esimerkiksi hervoton nauraminen, hyvän vitsin kuuleminen tai kertominen, yllättyminen tai vaikka tietokonepelien pelaaminen (Partinen ym 2018.) Katapleksiaa pidetään tyypin 1 narkolepsian ydinoireena, ja etenkin sairauden alkuvaiheessa voi esiintyä jopa kymmeniä kataplexiakohtauksia päivässä. Tällaisen kohtauksen ilmeneminen ei automaattisesti kuitenkaan tarkoita narkolepsiaa, vaan yksittäistä katapleksiaa voi esiintyä jopa lähes viidesosalla terveistä ihmisistä (Partinen ym. 1982). Katapleksia voi olla osittaista tai täydellistä. Useimmiten katapleksia on osittaista, ja se ilmenee esimerkiksi polvien notkahteluna, pään nyökähtämisenä tai leuan loksauttamisena. Lapsilla oirekuva voi olla hieman erilainen. Lapsilla yleisiä ilmentymiä ovat muun muassa kielen ulostyöntyminen, virnistely ja puhumisen vaikeutuminen. Yleistyneessä kataplexiakohtauksessa raajojen jänteys häviää asteittaisesti ja potilas voi jopa lyyhistyä maahan. Tajunta säilyy kuitenkin aina normaalina ja itsensä loukkaaminen on harvinaista kataplexiakohtauksen yhteydessä. (Partinen ym 2018.)

Muita oireita voivat olla hypnagogiset eli nukahtamisvaiheeseen liittyvät ja hypnopompiset eli heräämiseen liittyvät aistiharhat. Niitä esiintyy n. 60–65 %:lla narkolepsiapotilaista ja ne ovat tyypillisesti näkö- tai tuntoaistin harhoja (Partinen ym. 2018). Unihalvauksessa eli nukahtamisessa tai heräämisessä ilmenevässä lyhytkestoisia tilassa henkilö ei pysty liikkumaan eikä puhumaan, ja hänellä voi esiintyä aistiharhoja. Näitä esiintyy 25–40 %:lla narkolepsiaa sairastavista (Partinen ym 2018).

Narkolepsiaan liittyy myös muita hieman epäspesifisempiä oireita ja häiriöitä. Ylipainon on havaittu olevan tavallista narkolepsiapotilailla (Hublin, 2017), etenkin lapsilla. Koska

oreksiinia tuottavat solut osallistuvat myös ruokahalun säätelyyn, narkolepsiassa tavataan usein nautinnonhaluisen ruokahalun säätelyn häiriötä ja ahmimista sen seurauksena (Partinen ym. 2014). Poli tutkimusryhmineen (2013) havaitsi Italiassa ennenaikaisen puberteetin olevan yleisempää narkolepsiaa sairastavilla kuin terveillä ylipainoisilla verrokeilla.

Narkolepsiaan voi liittyä toisinaan myös psykoottistasoisia oireita. Nämä ilmenevät esimerkiksi kuuloharhoina tai harha-ajatuksina. Oreksiinijärjestelmällä on rooli myös dopaminergisten mesokortikolimbisten sekä mesokortikostriataalisten ratojen säätelyssä, joilla on havaittu olevan keskeinen rooli skitsofrenian patofysiologiassa. (Partinen ym. 2018). Onkin havaittu skitsofrenian olevan narkolepsiaa sairastavilla yleisempää kuin väestössä keskimäärin (Ruoff ym. 2017).

Muistiin ja keskittymiseen liittyvät häiriöt ovat yleisiä. Jopa yli 80 %:lla narkoleptikoista tavataan automaattista käyttäytymistä (Partinen ym. 2018). Tämä tarkoittaa, että henkilö suorittaa toimintoja ikään kuin automaattisesti, muistamatta näitä jälkikäteen. Mainittakoon lisäksi, että yli kolmasosalla potilaista on havaittu ADHD:n piirteitä ja muita tarkkaavuuden häiriöitä (Szakacs ym. 2015).

1.4 Narkolepsian diagnostiikka

Narkolepsian diagnostiikka perustuu anamneesiin, positiiviseen univiivetutkimukseen sekä joissain tapauksissa myös likvornäytteeseen. Anamneesissa tulee ehdottomasti käydä ilmi päiväväsymys- ja pakkonukahteluoireisto. Univiive- eli MSLT-tutkimuksessa positiivinen tulos tarkoittaa, että keskimääräinen univiive on 8 minuuttia tai alle ja tutkimuksessa tulee esiin kaksi tai useampi sleep onset REM-jakso (SOREMP) unen aikana (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine 2017, s. 873-882). SOREMPilla tarkoitetaan jaksoa, jossa REM-uni alkaa 15 minuutin kuluessa tutkittavan nukahtamisesta.

Mikäli MSLT-tutkimuksen tulos on epäselvä, voidaan tutkittavalle tehdä oreksiinin määritys likvornäytteestä. Oreksiinipitoisuuden katsotaan olevan alentunut, kun pitoisuus on <110pg/ml. Oreksiinipitoisuuden mataluus on hyvin spesifinen tyyppin 1 narkolepsialle ja narkolepsiadiagnoosin voi asettaa sen perusteella, mikäli kliininen kuva täsmää. (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine 2017, s. 873-882.)

Tyypin 1 narkolepsian diagnoosi ilman lumbaalipunktiota ja likvorin oreksiinipitoisuuden määrittäystä edellyttää varman katapleksian olemassaoloa. Varmaksi katapleksia voidaan tulkita silloin, kun todetaan jännerefleksien puuttuminen tunne-elämyksen laukaisemana. Käytännössä tämän tutkiminen näin kuitenkin on hankalaa, sillä useimmiten kohtaukset ovat lyhyitä. Epävarma tai vain muutaman kerran ilmennyt katapleksia tulkitaan siten, että sitä ei ole. (Partinen ym. 2018).

Taulukko 1. ICSD-3:n mukaiset tyypin 1 ja 2 narkolepsian diagnostiset kriteerit (International classification of sleep disorders, 2014).

Tyypin 1 narkolepsia Kriteerien A ja B tulee toteutua	Tyypin 2 narkolepsia Kriteerien A-E tulee toteutua
A. Päivittäinen, pakonomainen tarve nukkua tai päivittäinen nukahtaminen vähintään 3 kk ajan	A. Päivittäinen, pakonomainen tarve nukkua tai päivittäinen nukahtaminen vähintään 3 kk ajan
B. Yhden tai useamman esiintyminen seuraavista: 1. Katapleksia JA keskimääräinen univiive ≤ 8 min ja ≥ 2 REM-unialkuista unijaksoa MSLT-tutkimuksessa. Jos edeltävän yön unipolygrafiassa on esiintynyt SOREMP, lasketaan se yhdeksi MSLT:n SOREMPiksi	B. Keskimääräinen univiive ≤ 8 min ja ≥ 2 REM-unialkuista unijaksoa MSLT-tutkimuksessa. Jos edeltävän yön unipolygrafiassa on esiintynyt SOREMP, lasketaan se yhdeksi MSLT:n SOREMPiksi
2. Likvorin oreksiinipitoisuus on joko ≤ 110 pg/ml tai alle kolmannes terveiden keskiarvoista samalla menetelmällä määritettynä	C. Katapleksiaa ei ole
	D. Joko likvorin oreksiinipitoisuutta ei ole mitattu tai sen pitoisuus on > 110 pg/ml tai yli kolmannes terveiden keskiarvoista samalla menetelmällä määritettynä
	E. Liikaunisuus ja/tai MSLT-tulokset eivät ole paremmin selitettävissä muilla syillä kuten esimerkiksi riittämättömällä unella, uniapnealla, viivästyneellä unijaksolla, lääkkeillä tai niiden lopettamisella

Tyypin 2 narkolepsian diagnostiikka on haasteellista. Diagnoosiin vaaditaan lisääntynyt päiväaikainen nukahtelu anamneesissa sekä positiivinen tulos MSLT-tutkimuksessa

(Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine 2017, s. 873-882). Tyypin 1 ja tyypin 2 narkolepsian diagnostiset kriteerit on esitetty taulukossa 1. MSLT-tutkimuksen kulkua käsitellään tarkemmin kappaleessa 3 Aineisto ja menetelmät.

Tiedetään, että tyypin 1 narkolepsialla on vahva yhteys HLA-DQB1*06:02 -alleeliin. Yli 98%:lla tyypin 1 narkolepsiaa sairastavista henkilöistä on todettu HLA DQB1*06:02 -alleeli (Sarkanen ym. 2018). Lisäksi on havaittu, että noin 18–35% väestöstä on tämän alleelin suhteen positiivisia (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine 2017, s. 873-882), joten tämä alleeli yksin ei aiheuta narkolepsian puhkeamista henkilölle. Partisen ym. (2012) tutkimuksessa havaittiin, että kaikki Suomessa H1N1-rokotteen seurauksena sairastuneista narkolepsiapotilaista olivat tämän alleelin suhteen positiivisia. HLA-määritys ei kuitenkaan sisälly ICSD-3 -luokituksen (2014) diagnostisiin kriteereihin.

1.5 Narkolepsian yhteys pandeemiseen H1N1-rokotteeseen

Vuosien 2009-2010 aikana 2,5 miljoonaa suomalaista rokotettiin pandeemista sikainfluenssa- eli H1N1-virusta vastaan Pandemrix-rokotteella, jota käytettiin laajalti Euroopan alueella. Tämän jälkeen tutkimuksissa havaittiin uusien narkolepsiatapausten määrän kasvaneen. Ilmaantuvuus nousi alle 17-vuotiailla suomalaisilla jopa 13-kertaiseksi verrattuna vuosien 2002-2009 ilmaantuvuuteen. (Partinen ym. 2012, Nohynek ym. 2012.) Samankaltaisia tuloksia havaittiin myös Ruotsissa, Norjassa, Englannissa, Ranskassa ja Irlannissa (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine, 2017, s. 855-872). Myöhemmin havaittiin, että myös aikuisilla ilmaantuvuus lisääntyi. Aikuisilla todettiin 2–3-kertainen ilmaantuvuus Ruotsissa (Jokinen ym 2013) ja 3–5-kertainen ilmaantuvuus Suomessa. Sairastumisriskin on arvioitu tutkimusten perusteella olleen koholla noin 2 vuoden ajan (Jokinen ym. 2014). Kaikki Pandemrixin liitetyt narkolepsiatapaukset ovat olleet tyyppiä 1 (Sarkanen ym. 2018).

Narkolepsia näyttää tutkimusten perusteella liittyvän nimenomaan Pandemrix-rokotteeseen. Pandemrix on GlaxoSmithKline -lääkeyhtiön valmistama rokote, joka sisältää H1N1-viruskomponenttia ja immuunivastetta tehostavaa AS03-tehosteainetta, jonka on ajateltu liittyvän narkolepsian puhkeamiseen. Euroopan ulkopuolella, mm. Kanadassa, käytettiin Arepanrix-nimistä rokotetta, joka sisälsi saman tehtaan valmistamaa AS03-tehosteainetta, eikä näissä maissa havaittu merkittävästi suurempaa nousua

narkolepsian ilmaantuvuudessa (Montplaisir ym. 2014). Täten kiistatonta näyttöä AS03-tehosteen osallisuudesta narkolepsian puhkeamiseen ei ole.

Pekingin yliopistossa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin 3-kertainen narkolepsian insidenssin kasvu vuoden 2009 H1N1-pandemian jälkeen. Tutkituista vain 5,6 % oli saanut pandemiarokotteen. (Han ym. 2011.) Tämän havainnon perusteella insidenssin kasvu ei näyttänyt korreloivan rokotuksiin.

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESEIT

Tässä tutkielmassa tarkoitus on tutkia yhteyttä H1N1-pandemiarokote Pandemrixin ja todettujen narkolepsiatapausten välillä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella vuosina 2005-2018. Tarkoituksena on verrata univiivetutkimusten löydöksiä sekä taudinkuvaa rokotettujen ja rokottamattomien sekä tyyppin 1 ja tyyppin 2 narkolepsiapotilaiden välillä. Lisäksi tarkastellaan HLA-alleelityypitysten ja likvortutkimusten tuloksia sekä kartoitetaan oheissairastavuutta ja PKV-lääkitysten yleisyyttä.

Koska aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu yhteyttä lisääntyvien narkolepsiatapausten ja rokotteiden välillä, tämän tutkielman tutkimushypoteesina on se, että vastaava narkolepsiatapausten ilmaantuvuuden nousu näkyisi myös näissä tuloksissa. Lisäksi kartoitetaan, onko kansalaisten lisääntynyt tietoisuus narkolepsiasta H1N1-rokotusten jälkeen johtanut lisääntyneeseen tutkimuksiin hakeutumiseen ja sitä kautta rokottamattomien narkolepsiapotilaiden insidenssin nousuun verrattuna aikaan ennen rokotuksia.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus on retrospektiivinen. Aineisto on kerätty Turun yliopistollisen keskussairaalan sähköisestä potilastietokannasta. Tutkimukseen valikoituivat kaikki ne potilaat, joille oli tehty vuosina 2005-2009 ja 2010-2018 univiivetutkimus Tyksin kliinisen neurofysiologian osastolla tai Helsingin uniklinikalla. Aineistosta poissuljettiin ammattikuljettajat, joille oli tänä aikana tehty univiivetutkimus ajokyvyn arvioimiseksi.

Aineistoa käsiteltiin Excel- ja SPSS-ohjelmistoilla.

3.1 MSLT-tutkimus

MSLT-tutkimus (multiple sleep latency test eli univiivetutkimus) kuuluu narkolepsian ja muiden hypersomnioiden diagnostiikkaan sekä poikkeavan päiväväsyyksen tutkimuksiin. Tutkimuksessa tutkittavan tulee yrittää nukahtaa nukahtamiselle suotuisissa olosuhteissa tutkimushuoneessa. Tutkimuksen aikana rekisteröidään aivojen ja sydämen sähköistä toimintaa (EEG, EKG), silmien liikkeitä ja lihasjännitystä. Näiden avulla pyritään määrittämään tutkittavan univiive univaiheisiin N1 ja N2 sekä mahdollinen REM-univiive. Yksi rekisteröintikerta kestää yleensä 20 minuuttia, jonka jälkeen tutkimus keskeytetään ja tutkittava herätetään. Rekisteröintikertojen välillä tutkittavan on pysyttävä hereillä. Rekisteröintikertoja on päivän aikana yleensä neljä. Toisinaan lisätään viides rekisteröinti, mikäli neljän rekisteröintikerran tutkimuksessa nähdään REM-jakso yhdessä rekisteröinnissä. (Erkinjuntti 2000, MSLT-tutkimus menetelmäkuvaus, Tyks Kliinisen neurofysiologian yksikkö.) Ennen MSLT-tutkimusta unirytmien tulee pysyä säännöllisenä ja uneen vaikuttavat lääkkeet tulee tauottaa riittävän ajoissa, sillä niiden tauotus liian lähellä tutkimuspäivää voi aiheuttaa tuloksia sekoittavaa ns. rebound-väsymystä tai REM-unta (ICSD-3, 2014). Lisäksi tutkittavan on suotavaa pitää unipäiväkirjaa edeltävästi.

Tämän tutkielman aineistossa osalle potilaista MSLT-tutkimus on vuodesta 2012 alkaen tehty ostopalveluna Helsingin uniklinikalla, jolloin tutkimukseen kuuluu viisi rekisteröintikertaa. Eniten tutkimuksia tehtiin Helsingissä vuosien 2013–2015 aikana.

MSLT-tutkimusta edeltävästi tutkittavalle tehdään unipolygrafia ambulatorisena mittauksena tai osastolla. Tarkoituksena on selvittää tutkittavan riittävän yönunen määrä (vähintään kuusi tuntia) edeltävänä yönä ennen univiivetutkimuspäivää. (Virtanen, 2009 Unipolygrafia menetelmäkuvaus, Tyks Kliinisen neurofysiologian yksikkö.)

3.2 Tarkasteltavat tiedot

Asioita tarkasteltiin tässä tutkimuksessa neljän narkolepsiapotilasryhmän kannalta. Jako tehtiin tyyppin 1 ja 2 narkolepsioihin ja näistä edelleen Pandemrix-rokotteen mukaan. Ei-Pandemrix-narkolepsiaryhmään yhdistettiin sekä ennen että jälkeen rokotuskampanjan tutkitut narkolepsiapotilaat, jotka eivät olleet saaneet rokotetta. Vertailun vuoksi asioita

tarkasteltiin myös niiden potilaiden kannalta, joiden lopullinen diagnoosi oli jokin muu kuin narkolepsia.

MSLT-tutkimuksen univiveitä tarkasteltaessa havainnointiin N1-unen, N2-unen sekä REM-unen unilatensseja. Koska narkolepsian esiintyvyys harvinaisena sairautena on varsin pieni ja tämän vuoksi n-määrät jäivät pieniksi, osa arvoista ilmaistiin mediaaneina ja vaihteluväleinä.

Tarkkaa diagnoosijankohtaa aineisto ei sisältänyt, mutta MSLT-tutkimuksen ajankohdan perusteella käsiteltiin myös potilaiden mediaaneja oireiden alkamisiästä ikään MSLT-tutkimuksen tekopäivänä.

Käsitelystä datasta katsottiin myös kliininen diagnoosi ennen ja jälkeen Pandemrix-rokotuksen saamista sekä paljonko eri tyyppien narkolepsiatapauksia kaiken kaikkiaan oli ja moniko näistä liittyi Pandemrixin rokotusten jälkeisenä aikana. Lisäksi tutkittiin, että liittyikö narkolepsiaan muita sairauksia tai lääkityksiä, oliko potilaiden suvussa narkolepsiaa, oliko HLA-riskialleelipositiivisuutta ja mikä oli mahdollinen oreksiinipitoisuus. Oireista kartoitettiin päiväväsymystä, päiväaikaista nukahtelua ja katapleksiaa. Lisäksi tutkittiin, oliko NT1- ja NT2-potilaiden välillä eroa sairastumisissä, diagnoosintekoiässä, diagnoosiviveessä tai MSLT-löydöksissä.

4 TULOKSET

4.1 Perustiedot, diagnoosi ja rokote

Aineistoon valikoitui mukaan lopulta yhteensä 325 potilasta, joista naisia oli 202 (62%) ja miehiä 123 (38%). Iältään potilaat olivat 4–76-vuotiaita ja 79% oli alle 50-vuotiaita.

Pandemrix-rokotukset aloitettiin vuonna 2009 ja ensimmäiset sairastuneet olivat syksyllä 2010, joten aineistoon tehtiin jako ennen ja jälkeen rokotuskampanjan alun. Rajaavana päivämääränä käytettiin päivää 1.7.2010. Rokotteen oli saanut kaiken kaikkiaan 66 potilasta kaikista tutkituista 325 potilaasta (20%).

Ennen rokotuskampanjan alkua tutkimuksessa kävi yhteensä 88 potilasta, ja heistä kahdeksalla diagnosoitiin kliinisesti narkolepsia. Näistä potilaista neljän (4,5% kaikista ennen rokotuskampanjan alkua tutkituista) sairaus määriteltiin tyyppin 1 narkolepsiaksi

(NT1) ja neljän sairaus tyyppin 2 narkolepsiaksi (NT2) (4,5%). Pandemrix-rokotuskampanjan alun jälkeen tutkimuksissa kävi erilaisten väsymysoireiden vuoksi yhteensä 237 potilasta. Heistä 26:lla todettiin tyyppin 1 narkolepsia (11% rokotuskampanjan alun jälkeen tutkituista), ja heistä rokotettuja oli 14 (58%) ja rokottamattomia 12 (42%). 19 potilaalla todettiin tyyppin 2 narkolepsia (8% rokotuskampanjan alun jälkeen tutkituista), heistä rokotettuja oli 9 (47%) ja rokottamattomia 10 (53%).

Rokotusten jälkeen rokottamattomien NT1-potilaiden insidenssi oli siis 5% ja NT2-potilaiden insidenssi 4,2%. Yhteensä vuosina 2005-2018 narkolepsiadiagnoseja Tyksissä tehtiin 53 (16% kaikista MSLT-tutkituista), joista 30 tapausta (57%) oli tyyppin 1 narkolepsiaa ja 23 tapausta (43%) oli tyyppin 2 narkolepsiaa.

Kaikista 66:sta Pandemrix-rokotetusta tutkitusta narkolepsiadiagnoosin sai 23 potilasta (35%), kun taas rokottamattomista 259:sta tutkitusta narkolepsiaan sairastui 30 (12%).

4.2 Univiiveet

Kevyimmän unen vaiheen (N1) latenssin mediaani rokottamattomien potilaiden ryhmässä oli NT1-potilailla selvästi lyhyempi kuin NT2-potilailla ja tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,002$). Rokotettujen ryhmässä tällaista eroa ei nähty. NT1-potilailla univiiveet olivat samanlaiset rokotettujen ja rokottamattomien potilaiden välillä, mutta NT2-potilailla rokottamattomien univiiveet olivat pidemmät ($p=0,023$). (Taulukko 2.)

Astetta syvemmän N2-univaiheen latensseissa ei ollut merkittävää eroa rokottamattomien potilaiden ryhmässä NT1- ja NT2-potilaiden välillä. Univiiveet olivat samanlaiset myös rokotetuilla NT1- ja NT2-potilailla. Rokotetuilla NT1-potilailla oli merkitsevästi pidempi viive N2-uneen kuin rokottamattomilla ($p=0,016$). NT2-potilailla N2-unilatensseissa ei ollut eroa rokottamattomien ja rokotettujen välillä.

REM-univiiveet olivat samanlaiset rokottamattomilla NT1- ja NT2-potilailla.

Rokotetuillakaan potilailla univiiveet eivät eronneet merkittävästi toisistaan eri narkolepsiamuodoissa. REM-unen latenssissa ei myöskään havaittu eroa NT1-potilailla eikä NT2-potilailla rokottamattomien ja rokotettujen välillä.

REM-unta raportoitiin vain 39:llä tutkittavalla kaikista 272 potilaasta, joten valtaosalla tutkittavista ei MSLT-tutkimuksessa tullut REM-unta ilmi.

Taulukko 2. Univiiveet potilasryhmittäin.

Potilasryhmät	N1-univiive (min:s) mediaani	N2-univiive (min:s) mediaani	REM-univiive (min:s) mediaani
Narkolepsia tyyppi 1 (Ei-Pandemrix) (n=16)	1:35 (0:12-9:24)	8:55 (2:45-13:42)	4:50 (0:00-16:30)
Miehet (n=10)	1:35 (0:19-9:24)	10:12 (2:45-13:42)	4:50 (0:00-7:20)
Naiset (n=6)	2:57 (0:12-4:30)	6:36 (5:36-9:27)	8:13 (1:15-16:30)
Narkolepsia tyyppi 1 (Pandemrix) (n=14)	2:08 (0:21-15:05)	14:07 (5:08-22:00)	2:15 (0:23-14:50)
Miehet (n=6)	2:08 (0:21-15:05)	13:12 (12:51-16:34)	0:54 (0:23-4:34)
Naiset (n=8)	2:07 (0:23-12:00)	15:03 (5:08-22:00)	2:40 (2:00-14:50)
Narkolepsia tyyppi 2 (Ei-Pandemrix) (n=12)	4:47 (1:04-13:30)	7:31 (3:45-17:59)	4:04 (1:00-7:41)
Miehet (n=5)	4:42 (2:36-13:30)	11:53 (5:48-17:59)	0:50 (1:00-4:04)
Naiset (n=7)	5:42 (1:04-10:10)	7:31 (3:45-10:29)	6:36 (1:04-7:41)
Narkolepsia tyyppi 2 (Pandemrix) (n=11)	2:02 (0:08-11:04)	9:45 (3:30-14:22)	2:22 (0:30-5:07)
Miehet (n=6)	1:58 (0:08-11:04)	6:56 (3:30-10:16)	1:28 (0:30-2:50)
Naiset (n=5)	3:03 (0:30-6:24)	11:50 (9:18-14:22)	3:18 (0:37-5:07)
Terveet (Ei- Pandemrix) (n=230)	7:45 (0:25-20:00)	14:10 (1:08-22:30)	6:55 (0:00-15:30)
Miehet (n=85)	6:43 (0:25-20:00)	12:58 (2:45-21:00)	7:51 (0:00-12:29)
Naiset (n=145)	8:23 (0:41-20:00)	14:30 (1:08-22:30)	6:40 (1:00-15:30)
Terveet (Pandemrix) (n=40)	10:06 (1:23-19:54)	13:01 (2:38-20:00)	6:56 (2:32-18:00)
Miehet (n=11)	10:06 (3:30-19:54)	15:36 (10:42-20:00)	6:56 (5:30-11:21)
Naiset (n=29)	10:00 (1:23-17:30)	12:06 (2:38-20:00)	6:11 (2:32-18:00)

4.3 HLA-alleeli ja oreksiinipitoisuus

Diagnostiikan apuna osalla potilaista käytettiin myös HLA-DQB1*06:02 -alleelin tyyppitystä sekä selkäydinnesteen oreksiinin määrittystä. NT1 Ei-Pandemrix -ryhmässä HLA-alleeli todettiin 12 potilaalla, ja lisäksi heistä 6:lla todettiin matala oreksiinipitoisuus. Kaiken kaikkiaan kahdeksalla potilaalta tästä ryhmästä katsottiin oreksiinipitoisuus, ja kaikilla heillä se oli matala (<110pg/ml). NT1 Pandemrix-ryhmässä HLA-alleeli löytyi 12 potilaalta, joista kahdeksalla oli lisäksi matala oreksiinipitoisuus. Kaikkiaan yhdeksältä tämän ryhmän potilaalta tarkistettiin oreksiinipitoisuus ja se oli kaikilla matala.

NT2 Ei-Pandemrix -potilaista HLA-DQB1*06:02 todettiin yhdeksällä, ja heistä seitsemällä oli lisäksi matala oreksiinipitoisuus. Oreksiini oli matala 89 %:lla (kahdeksalla yhdeksästä) oreksiinin suhteen tutkituista. NT2 Pandemrix-potilailla HLA-alleeli todettiin 10 potilaalla. Oreksiini oli tarkistettu kaikilta HLA-positiivisilta NT2 Pandemrix-ryhmässä, ja 9:llä (90 %) todettiin matala pitoisuus. Narkolepsian suhteen terveiden ryhmässä HLA-DQB1*06:02-alleeli todettiin 39:llä tutkittavista. Likvorin oreksiinipitoisuus mitattiin tästä ryhmästä 47:lta potilaalta, ja heistä 4:llä (8,5 %) todettiin matala arvo.

4.4 Sairastumisikä

Sairastumisikää tarkastellessa eri potilasryhmissä Ei-Pandemrix-ryhmissä mediaani NT1-potilailla oli 18 vuotta (vaihteluväli 7-69 v) ja NT2-potilailla 13 vuotta (9-28 v). Pandemrix-rokotetuilla oireiden alkamisiän mediaani oli NT1-potilailla 13 vuotta (9-28 v) ja NT2-potilailla 12 vuotta (6-21 v). Rokotetut NT1-potilaat siis sairastuivat aikaisemmin kuin rokottamattomat ($p=0,037$). Vastaavaa eroa NT2-potilailla ei nähty.

4.5 Rokote-oireaika

Rokotettujen ryhmiltä kartoitettiin myös aikaa rokotuksen saamisesta oireiden alkamiseen. NT1-potilailla rokotus-oireajan mediaani kuukausina oli 4,5 kk (vaihteluväli 1-82 kk), joista naisten mediaani 11,5 kk (1-82 kk) ja miesten mediaani 2 kk (1-8 kk). NT2-potilailla rokotus-oireajan mediaani oli 12 kk (6-60 kk), joista naisten mediaani 19,5 kk (7-41 kk) ja miesten mediaani 12 kk (6-60 kk).

4.6 Diagnoosi-ikä ja oire-diagnoosiaika

Rokotetut NT1-potilaat diagnosoitiin nuorempana kuin rokottamattomat (dg-iän mediaanit 16 ja 29,5 vuotta, $p < 0,001$). Vastaava ero nähtiin myös NT2-potilaiden ryhmässä (mediaanit 15 ja 26 vuotta, $p = 0,009$).

Yleisesti narkoleptikoiden (NT1 sekä NT2 yhdistettynä) mediaani oireiden alusta MSLT-tutkimuksen tekoon ennen rokotuskampanjaa oli 8,5 vuotta (vaihteluväli 1-43 vuotta), kun taas rokotuskampanjan jälkeen vastaavan ajan mediaani oli 2 vuotta (0-39 vuotta) ja keskiarvoinen viive 4 vuotta 10 kuukautta. Rokotuksen perusteella jaettuna oire-MSLT-tutkimusajan mediaani NT1-potilailla rokottamattomien ryhmässä oli 3 vuotta (0-26 vuotta, 2 potilasta pääsi saman vuoden aikana tutkimuksiin). Rokottamattomilla NT2-potilailla mediaani oli 7,5 vuotta (1-43 vuotta). Rokotettujen potilaiden ryhmässä oire-MSLT-tutkimusajan mediaani oli NT1-potilailla 1 vuosi (0-5 vuotta, 2 potilasta saman vuoden aikana tutkimuksiin) ja myös NT2-potilailla 1 vuosi (0-6 vuotta, 2 saman vuoden aikana tutkimuksiin). Rokotetuilla potilailla molemmissa narkolepsiamuodoissa oire-tutkimusaika oli tilastollisesti merkittävästi lyhyempi kuin rokottamattomilla potilailla (NT1 $p = 0,025$, NT2 $p = 0,019$). Rokottamattomien tai rokotettujen ryhmissä ei nähty eroa oire-tutkimusajan pituudessa NT1- ja NT2-potilaiden välillä.

4.7 Lähisuvun narkolepsia

Lähisuvussa narkolepsiaa oli ainoastaan yhdellä rokottamattomalla NT1-potilaalla ja yhdellä rokottamattomalla NT2-potilaalla.

4.8 Oireet ja oheissairastavuus

Tarkastellut oireet (päiväväsymys, nukahtelu, katapleksia) on esitetty taulukossa 3 ja yleisimmät oheissairaudet (hypotyreoosi, diabetes, mielenterveyshäiriöt, uniapnea, migreeni) ja PKV-lääkkeiden käyttö taulukossa 4. Tyypin 1 tai tyypin 2 narkolepsiapotilailla ei havaittu eroa rokottamattomien ja rokotettujen välillä näitä asioita tarkasteltaessa. Kaikkien rokotettujen joukossa NT1-potilailla oli enemmän nukahtelua ($p = 0,047$) ja terveillä rokotetuilla enemmän mielenterveysongelmia ($p = 0,011$) ja PKV-lääkkeiden käyttöä ($p = 0,002$). Rokottamattomien joukossa havaittiin, että terveillä oli vähemmän nukahtelua ($p = 0,001$), enemmän mielenterveysongelmia ($p = 0,054$) ja PKV-lääkkeiden

käyttöä ($p=0,024$). Mikäli kaikki ryhmät sairauden tyypin suhteen yhdistetään (ml. terveet) ja tarkastellaan eroja vain rokotettujen ja rokottamattomien välillä, rokotetuilla on enemmän nukahtelua ($p=0,007$) ja vähemmän mielenterveysongelmia ($p=0,047$) kuin rokottamattomilla. Kaikista potilaista terveillä oli tilastollisesti merkittävästi vähemmän nukahtelua ($p<0,001$) sekä enemmän mielenterveyshäiriöitä ($p<0,001$) ja PKV-lääkityksiä ($p<0,001$).

Taulukko 3. Narkolepsiaan liitetyt oireet eri potilasryhmillä.

Potilasryhmät	Päiväsymys	Nukahtelu	Katapleksia
Narkolepsia tyyppi 1 (Ei-Pandemrix) (n=16)	14	14	16 (kaikilla)
Narkolepsia tyyppi 1 (Pandemrix) (n=14)	13	14 (kaikilla)	14 (kaikilla)
Narkolepsia tyyppi 2 (Ei-Pandemrix) (n=12)	9	12 (kaikilla)	0
Narkolepsia tyyppi 2 (Pandemrix) (n=11)	11 (kaikilla)	9	0
Ei narkolepsiaa (Ei-Pandemrix) (n=230)	193	126	1
Ei narkolepsiaa (Pandemrix) (n=41)	32	29	2

Taulukko 4. Oheissairastavuus ja PKV-lääkkeiden käyttö eri potilasryhmissä.

Potilasryhmät	Hypotyreoosi	Diabetes	Mielenterveyshäiriöt	Uniapnea	Migreeni	PKV-lääke
Narkolepsia tyyppi 1 (Ei-Pandemrix) (n=16)	2	1	2	3	0	2
Narkolepsia tyyppi 1 (Pandemrix) (n=14)	1	0	0	0	2	1
Narkolepsia tyyppi 2 (Ei-Pandemrix) (n=12)	1	0	1	0	1	2

Narkolepsia tyyppi 2 (Pandemrix) (n=11)	1	0	0	0	0	0
Ei narkolepsiaa (Ei- Pandemrix) (n=230)	29	10	75	24	20	94
Ei narkolepsiaa (Pandemrix) (n=41)	2	1	13	2	6	18

5 POHDINTA

Tämän aineiston tulosten perusteella näyttää siltä, että narkolepsian insidenssi sekä NT1- että NT2-muodoissa Pandemrix-rokotetuilla oli selvästi koholla Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella. Tämä vastaa aikaisempia tutkimustuloksia. Rokottamattomien potilaiden insidenssi ei vastoin ennako-odotuksia muuttunut rokotuskampanjan jälkeen, vaan oli sama kuin ennen rokotusten aloitusta. Eri narkolepsiatyyppejä diagnosoitiin Tyksissä vuosina 2005-2018 suunnilleen saman verran, NT1 57% ja NT2 43% kaikista narkolepsiatapauksista. Pandemrix-rokotteen saaneet narkolepsiapotilaat vaikuttivat sairastuvan nuorempina kuin ne potilaat, jotka eivät olleet saaneet rokotusta, tyyppin 1 narkolepsiassa tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Ennen Pandemrixiä keskimääräisen diagnoosiviiveen mediaanin aikuisilla on havaittu olevan noin 10 vuotta (Thorpy ym. 2014). Suomessa tehdyn tutkimuksen mukaan lapsilla ja nuorilla diagnoosiviive lyheni H1N1-rokotusten jälkeen keskimäärin alle vuoteen (Partinen ym. 2012). Tässä tutkielmassa tutkittiin diagnoosiviivettä oireiden alun ja MSLT-tutkimuspäivän välisen ajan pituutena vuosissa. Narkoleptikoiden MSLT-tutkimukseen pääsy lyheni selvästi rokotuskampanjan alun jälkeen (2 vuotta) verrattuna aikaan ennen sitä (8,5 vuotta). Myös rokotettujen NT1-potilaiden ja NT2-potilaiden oire-diagnoosiajan mediaanit (molemmissa 1 vuosi) olivat merkittävästi lyhyemmät kuin rokottamattomien potilaiden ryhmässä (NT1 3 vuotta, NT2 7,5 vuotta). Rokotettujen NT1- ja NT2-potilaiden sairaus diagnosoitiin rokottamattomia potilaita aikaisemmin. Asiaa on todennäköisesti edesauttanut tämän harvinaisen sairauden tuleminen laajemmin kansalaisten tietoisuuteen rokotekampanjan jälkeisen mediahuomion seurauksena.

Rokotuksen ja narkolepsiaoireiden alkamisen välisessä ajassa eroa havaittiin etenkin NT1-potilailla sukupuolten välillä. Miesten mediaani oli 2 kk, kun taas naisten mediaani oli 11,5 kk. NT2-potilailla havaittiin myös miesten mediaanin olevan lyhyempi kuin naisten mediaani (12 kk ja 19,5 kk). Narkolepsiatyyppien välillä ei kokonaisuudessaan havaittu merkittävää eroa rokotus-oireajan mediaaneissa. Miehet näyttivät sairastuvan naisia nopeammin rokotuksen seurauksena, tosin pienien otoskokojen vuoksi päätelmällä ei ole tilastollista merkittävyyttä. Tyypin 1 narkolepsiapotilaiden rokote-oireajan mediaani (4,5 kk) näytti olevan lyhyempi kuin tyypin 2 potilailla (12 kk).

Alakuijala tutkimusryhmineen (2015) havaitsi, että MSLT-tutkimuksessa unilatenssi oli lyhyempi ja SOREMPien prosenttiosuus paljon suurempi rokotteeseen yhdistetyssä narkolepsiassa kuin sporadisessa muodossa. Lisäksi havaittiin, että rokotennarkolepsiassa miehillä oli lyhyempi unilatenssi ja naisilla taas ilmeni enemmän SOREM-jaksoja sporadista muotoa sairastaviin henkilöihin verrattuna. On myös havaittu, että unilatenssi oli lyhyempi rokotennarkolepsiaa sairastavilla suomalaislapsilla verrattuna sporadista muotoa sairastaviin italialaislapsiin. (Pizza ym 2014). Kuitenkaan kovin dramaattista eroa ryhmien välillä ei havaittu (Alakuijala ym. 2015). Tässä tutkimuksessa univiiveitä tarkastellessa N1-univiiveiden mediaaneissa ei tyypin 1 narkolepsiapotilaiden kesken ollut suurta eroa rokottamattomien ja rokotettujen välillä, mutta tyypin 2 narkolepsiaryhmässä rokotettujen N1-univiive oli lyhyempi kuin rokottamattomien N1-univiive. N2-univiiveissä taas havaittiin, että rokottamattomien NT1-potilaiden univiive oli lyhyempi kuin rokotettujen. REM-univiiveiden latenssien mediaani oli hieman lyhyempi rokotetuilla kuin rokottamattomilla molemmissa narkolepsiatyypeissä, mikä tulee aikaisempia havaintoja.

Tutkituilla potilailla ilmeni myös paljon oheissairastavuutta ja etenkin psyykkistä sairastavuutta, esimerkiksi masennusta. Kuten taulukosta 4 ilmenee, 28%:lla tutkituista raportoitiin jokin mielenterveyden häiriö ja 36%lla oli käytössä jokin PKV-lääkkeeksi luokiteltu lääke. Useasti esiin tulleita lääkkeitä olivat esimerkiksi masennuslääke sitalopraami tai jokin nukahtamislääke. Aikaisempien tutkimusten perusteella tiedetään, että masentuneisuus on yleinen komorbiditeetti ja narkolepsiaan liittyvään masennukseen yhdistyy myös suurentunut itsemurhan riski (Kryger ym. Principles and Practice of Sleep Medicine 2017, s. 873-882). Narkolepsian suhteen terveillä todettiin kuitenkin narkolepsiapotilaita enemmän mielenterveyshäiriöitä sekä PKV-lääkkeiden käyttöä. Taulukossa 4 on eritelty mielenterveyshäiriöiden lisäksi muita eniten esiin tulleita oheissairastavuuksia tämän tutkielman potilasmateriaalissa. Kaikilla näillä sairauksilla voi

olla vaikutusta myös uneen ja siten ne voivat olla myötävaikuttamassa potilaan kokemiin oireisiin.

Taulukossa 3 on esitetty potilaiden kokemia narkolepsiaan yhdistettyjä oireita. Kaikilla tyypin 1 narkolepsian diagnoosin saaneilla potilailla esiintyi katapleksiaa, mikä tukee aikaisempia havaintoja. Päiväväsymystä ja pakonomaista nukahtelua esiintyi lähes kaikilla narkolepsiapotilailla. Kuten taulukosta 3 nähdään, narkolepsian suhteen terveillä päiväväsymystä esiintyi 83%:lla ja päiväaikaista nukahtelua 57 %:lla, joten kyseessä eivät ole narkolepsialle spesifiset oireet vaan diagnostiikka perustuu aina kokonaiskuvaan ja muihin tutkimuksiin oireiden lisäksi. Narkolepsian suhteen terveiden ryhmässä kolmella potilaalla raportoitiin katapleksiaa. Havainto on mielenkiintoinen, sillä katapleksiaa pidetään varsin spesifisenä oireena tyypin 1 narkolepsialle. Toki tiedetään, että yksittäisiä kataplexiakohtauksia esiintyy myös terveillä ihmisillä ilman narkolepsiaa (Partinen ym. 1982). Tässä voidaan myös pohtia sitä, että onko näissä kolmessa tapauksessa kyse ollut varmasta kataplexiasta.

HLA-DQB1*06:02 -alleeli tarkastettiin osalta potilaista diagnostiikkaa tukemaan. Kuudella rokottamattomalla NT1-potilaalla todettiin sekä riskialleeli että matala oreksiinipitoisuus, joka sopii tyypilliseen kuvaan tyypin 1 narkoleptikolla. Kaiken kaikkiaan sekä rokottamattomien että rokotettujen NT1-potilaiden ryhmistä kaikilla niillä potilailla, joilta oreksiini tarkistettiin, tuloksena oli matala arvo. Löydös sopii tyypin 1 narkolepsiaan.

Tyypin 2 narkolepsian taustalla ei ole ajateltu olevan oreksiinijärjestelmän ongelma, kuten tyypin 1 narkolepsiassa. Kuitenkin tässä tutkimuksessa havaittiin, että osalla NT2-diagnoosin saaneista potilaista tarkastettu oreksiinipitoisuus oli matala, rokottamattomilla kahdeksalla yhdeksästä ja rokotetuilla yhdeksällä kymmenestä. Riskialleeleja löytyi myös NT2-ryhmän potilailta. On huomioitava, että HLA-tyypitys ei kuulu rutiinitutkimuksiin narkolepsian diagnostiikan osalta, eikä kaikista tutkituista potilaista tuota määrittystä ollut saatavilla. Myös narkolepsian suhteen terveiden ryhmässä todettiin sekä HLA-positiivisuutta sekä yksittäisiä matalia oreksiiniarvoja. Löydös on sinänsä kiintoisa, sillä matalaa oreksiinipitoisuutta on pidetty tyypillisenä tyypin 1 narkolepsialle ja merkinä oreksiinijärjestelmän häiriöstä. Oreksiinilla on toki vaikutusta muihinkin kehon toimintoihin kuten energiatasapainoon, uni-valverytmin lisäksi (Sarkanen ym. 2015). HLA-alleelin suhteen, kuten aikaisemmin todettiin narkolepsian diagnostiikkaa käsiteltäessä, tulee pitää mielessä, että noin 18-35%:lla väestöstä on tämä alleeli (Kryger ym. Principles and

Practice of Sleep Medicine 2017, s. 873-882) ja alleelimääritys tämän tutkimuksen aineistossa tehtiin vain osalle tutkituista potilaista.

Yhteenvetona voidaan todeta, että Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella narkolepsiatapausten kokonaismäärä ei näyttänyt lisääntyneen Pandemrix-rokotusten myötä, vaikka rokotetuilla todettiin selvästi lisääntynyt esiintyvyys. Ei-Pandemrix narkolepsioiden insidenssi ei lisääntynyt rokotusten jälkeisenä aikana, mistä voidaan todeta, että ns. piilotettua kysyntää tutkimuksiin ei näyttänyt liittyvän tällä ajanjaksolla. Pandemrix-rokotettujen tyypin 1 narkolepsipotilaiden sairaus puhkesi nuoremmassa iässä kuin rokottamattomien. Rokotteen saaneet myös diagnosoitiin aikaisemmin molemmissa tautimuodoissa. Tutkituilla narkolepsian suhteen terveillä todettiin merkittävästi enemmän mielenterveyshäiriöitä ja PKV-lääkkeiden käyttöä, jotka voivat selittää tutkimuksiin johtanutta päiväväsymystä.

LÄHTEET

- Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. *Arch Intern Med* 1960;106:168–71
- Markku Partinen, Anniina Alakuijala, Tomi Sarkanen ja Gabriele Sved, Narkolepsian moninainen oirekuva ja käypä diagnostiikka, *Duodecim* 2018;134:1689–98
- Matti Erkinjuntti, 2000, MSLT-tutkimus menetelmäkuvaus, TYKS Kliinisen neurofysiologian yksikkö
- Irina Virtanen, 2009, Unipolygrafia menetelmäkuvaus, TYKS Kliinisen neurofysiologian yksikkö
- 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
- Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, ym. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600–13.
- International classification of sleep disorders. 3. painos. Diagnostic and coding manual (ICSD-3). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2014
- Tomi Sarkanen, Outi Vaarala, Ilkka Julkunen ja Markku Partinen, Narkolepsia autoimmuunisairautena, *Duodecim* 2015;131:1153–60
- Partinen M. Suomalaisten miesten nukkumistottumukset ja unihäiriöt ennen varusmiespalvelusta, varusmiespalveluksen aikana ja sen jälkeen. *Sotilaslääket Aikak* 1982;57(Suppl 1):1–96.
- Poli F, Overeem S, Lammers GJ, ym. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2013;31:994–1007]
- Ruoff CM, Reaven NL, Funk SE, ym. High rates of psychiatric comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study of 9,312 patients in the United States. *J Clin Psychiatry* 2017;78:171–6.
- Szakacs A Hallbook T, Tideman P, ym. Psychiatric comorbidity and cognitive profile in children with narcolepsy with or without association to the H1N1 influenza vaccination. *Sleep* 2015;38:615–21.
- Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014;15:502–7
- 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.
- Tomi Sarkanen, Anniina Alakuijala, Ilkka Julkunen, Markku Partinen, Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. Published online: 1 June 2018, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018, *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2018) 18: 43 <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0851-5>

Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, ym. Pandemiarokotteen yhteys lastennarkolepsian esiintyvyyden äkilliseen lisääntymiseen Suomessa. *Suom Lääkäril* 2012;67:1035–44.

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.

Pizza, F., Peltola, H., Sarkanen, T., Moghadam, K. K., Plazzi, G., & Partinen, M. (2014). Childhood narcolepsy with cataplexy: comparison between post-H1N1 vaccination and sporadic cases. *Sleep Medicine*, 15(2), 262-265.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.09.021>

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

Kryger, Meir H., Roth, T., Dement, William C.; *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2017, s. 855-882