

Panu Puumala

NARKOLEPSIAN VAIKUTUS TOIMINTAKYKYYN JA SEN MITTAAMINEN SEKÄ SOVITUS ICF-STANDARDIIN

TIIVISTELMÄ

Panu Puumala: Narkolepsian vaikutus toimintakykyyn ja sen mittaaminen ja luokittelu ICF-standardiin
Syventävät opinnot
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatti
02/2023

Narkolepsia on liikaunisuussairaus, jonka esiintyvyys Suomessa on n. 20–50/100 000 henkilöä. Narkolepsia jaetaan tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 narkolepsiaan, joista tyyppi 1 johtuu hypotalamuksen oreksiinia tuottavien neuronien tuhoutumisesta. Tämä aiheuttaa sairastuneelle univaiheiden säätelyhäiriön (rikkonaista yöunta), päiväväsymystä, katapleksiaa, unihalvauksia, sekä uni-valve-rajatilan hallusinaatioita.

Narkolepsiaan ei ole parantavaa hoitoa. Hoidollisesti tärkeää on tarkka päivärytmi, joka huomioi vireysmaksimit ja -minimit. Lääkehoidolla pyritään helpottamaan päiväväsymystä sekä parantamaan yönunen laatua. Osa lääkehoidoista auttaa myös katapleksiaan. Lääkehoidolla voidaan lievittää oireita ja niillä on vaikutuksia myös elämänlaatuun, mutta perusterveiden tasoa sillä ei saavuteta. Suomessa ensisijaisesti päiväväsymykseen käytössä on modafiniili. Katapleksiaan voidaan käyttää venlafaksiinia tai mikäli yöuni huomattavan rikkonaista, natriumoksibaattia.

Aiempien tutkimusten mukaan narkolepsiassa todetaan runsaasti haasteita liittyen yleiseen jaksamiseen, aikaansaamiseen, huolellisuuteen sekä tarkkuuteen työssä. Narkolepsia puhkeaa useimmiten lapsuudessa ja aiheuttaa huomattavia vaikeuksia koulunkäyntiin.

Toimintakyvyn mittaamiseen sekä luokitteluun on luotu omaa yhtenäistä standardia, ICF (International Classification of Functioning and disability). Narkolepsian toimintakyvyn sekä oireiden mittaamiseen on käytetty runsaasti kyselytutkimuksia, nämä eivät kuitenkaan pohjautu ICF-luokitukseen. Tulevaisuudessa onkin hyödyllisempää kehittää työkalu, joka on sekä narkolepsian kannalta oleellinen että tähän suurempaan kokonaisuuteen yhteensopiva. WHODAS 2.0 on WHO:n kehittämä kyselytutkimus, joka on kehitetty vastaamaan ICF-luokittelun kohtiin, mutta on narkolepsian kannalta liian laaja-alainen.

Tässä tutkimuksessa haastattelimme 11 narkolepsiaa sairastavaa henkilöä. Haastattelut olivat puolijäsennellyjä ja perustuivat ICF:n rakenteeseen. Näin saatiin kartoitettua, miten narkolepsiassa tyypillisesti ilmenevät toimintakykyongelmat sijoittuvat tähän luokitteluun. Eniten haastatteluissa esiintyneet ongelmat osuivat tietoisuustoimintojen, unitoimintojen ja tunne-elämän toimintojen kategorioihin. Toimintakyvyn asettamia rajoitteita elämään oli päivittäisissä toiminnoissa suoriutumisessa, kulkuvälineillä liikkumisessa, koulunkäynnissä, työelämässä ja harrastuksissa. Rajoitteet liittyivät valtaosin väsymykseen ja nukahtelutaipumukseen. Työelämässä usein pärjättiin pienin sopeutuksin, kuten ottamalla välissä päiväunet ja välttämällä yötyötä. Harrastuksia väsymyksen takia oli taas jäänyt pois hyvin usein. Autoa ajaessa tyypillistä on, että lyhyitä matkoja voidaan ajaa ja pidempiä välttää. Kartoittavassa mielessä uusia teemoja ei löytynyt, vaan ilmi tulleet ongelmat sopivat hyvin aiempaan tutkimustietoon.

Avainsanat: Narkolepsia, toimintakyky, elämänlaatu, ICF, WHODAS 2.0.

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

1.0	Johdanto	1
1.1	Narkolepsiasta yleisesti.....	1
1.2	Diagnoosi	3
1.3	Narkolepsian ja sen oireiden vaikutus toimintakykyyn ja elämänlaatuun	4
1.4	Lääkehoito ja sen vaikutus toimintakykyyn sekä elämänlaatuun	6
1.5	Narkolepsiaan liittyvät potilaslähtöiset tulostimet ja muut kyselyt	7
1.6	The International Classification of Functioning, Disability and Health eli ICF	9
2.0	Haastattelututkimuksen menetelmät	10
3.0	Tulokset	11
4.0	Keskustelu	13
5.0	Taulukot.....	15
6.0	Lähdeluettelo	18

1.0 JOHDANTO

1.1 Narkolepsiasta yleisesti

Narkolepsia on keskushermostoperäinen liikaunisuussairaus, jonka esiintyvyydeksi Suomessa ennen H1N1 - aiheuttamia tapauksia on arvioitu noin 20-50/100 000 henkilöä (1). Narkolepsia jaetaan tyyppin 1 ja tyyppin 2 narkolepsiaan. Tyyppin 1 narkolepsia johtuu hypotalamuksen oreksiinia tuottavien neuronien tuhoutumisesta, todennäköisesti autoimmunireaktion seurauksena. Tyyppin 2 narkolepsian etiologia on epäselvä. Siinä ei todeta oreksiini-vajetta, eikä siinä ilmene katapleksiaa ja muutkin oireet ovat usein lievempiä (2,3).

Tyyppin 1 narkolepsian esiintyvyyteen on voimakkaasti vaikuttanut sikainfluenssaan käytetty Pandemix-rokote. Lapsilla diagnosoidut narkolepsiatapaukset lisääntyivät Suomessa 5–14-kertaisesti ja aikuisilla 2-7 kertaisesti ja kohonnut riski jatkui 2 vuoden ajan rokotteen saamisesta (4). Suomessa sairastuneita oli noin 250–300. Tämä ilmiö on havaittu muuallakin maailmassa. Oirekuvaltaan ja vaikutuksiltaan toimintakykyyn ei tällöin havaittu merkittävästi eroa, 2015 todettiin muihin NT1 verrattuna enemmän masennuksen oireita (5).

Narkolepsian syntymekanismia ei täydellisesti tunneta, mutta on vahvoja viitteitä autoimmuunisesta alkuperästä, jonka syntyyn vaikuttavat biologiset sekä ympäristölliset tekijät. Ympäristöllisiin tekijöihin kuuluvat immuunipuolustusta aktivoivat antigeenit (virukset, bakteerit, sienet, rokote), jotka voivat aiheuttaa immuunipuolustuksen virheellisen kiinnostuksen myös oreksiinia tuottavia soluja kohtaan. Narkolepsian kohdalla tarkkaa autoimmunitietin mekanisme ei ole saatu kiinni, tärkeimmät hypoteesit ovat tällä hetkellä molekyylien samankaltaisuus (molecular mimicry) ja ”ohikulkijavaikutus” (bystander effect), jossa muun aiheuttajan aiheuttaman immuunireaktion jyllätessä muodostuu helpommin vasta-aine- ja solureaktioita kehon omia solujakin kohtaan. (6,7). Autoimmunireaktioita vastaan on suojamekanismeina mm. autoreaktiivisten solujen karsinta kateenkorvassa ja omien kudossolujen tunnistautuminen immunologisille soluille HLA-antigeenien avulla. (7–9) Tyyppin 1 narkolepsiassa valtaosa ilmentää luokan II HLA-molekyylin HLA-DQB1*06:02 haplotyyppiä (10). Luokan II HLA-molekyylit ovat antigeenejä esittelevien valkosolujen pinnalla olevia molekyyliä, joiden avulla nämä solut esittelevät solun

ulkopuolisten proteiinien osia. Tämä haplotyyppi jostain syystä pystyy esittelemään myös oreksiinin osia, joka johtaa autoimmunireaktioon. Muitakin mekanismeja narkolepsian autoimmunitetille on, sillä haplotyyppin esiintyvyys ei ole 100 %.

Narkolepsian viisi keskeisintä oiretta ovat poikkeava päiväaikainen nukahtelutaipumus, tunnereaktioiden laukaisema lihasjänteiden menetys eli katapleksia, unen ja valvetilan rajamailla ilmenevät harha-aistimukset, unihalvaukset ja rikkonainen yöuni (11,12).

Narkolepsiaa sairastava herää usein virkeänä, mutta päivän kuluessa väsymys tulee usein aaltomaisesti muutaman tunnin välein. Tällöin narkolepsiaa sairastavan voi olla hyvin vaikeaa pysyä hereillä etenkin passiivisissa, mutta joskus myös aktiivisissa tilanteissa. Usein narkolepsiaa sairastavat ovat koko päivän väsyneitä. Päiväaikaista väsymystä voivat aiheuttaa useat muutkin tilat tai sairaudet, kuten krooninen univaje, uniapnea tai monet psykiatriset sairaudet(11,13,14).

Katapleksia on kohtauksittainen narkolepsialle spesifi oire, jossa henkilö menettää yhtäkkisesti lihasjänteiden. Yleisimmin ilmenee lievempiä kohtauksia, jotka näkyvät ulospäin kasvojen ilmeen katoamisena, suun avautumisena, kielen ulostyöntymisenä tai pään notkahduksena niskalihasten jänteiden kadotessa. Vaikea katapleksia-kohtaus taas voi johtaa kaikkien lihasten lihastonuksen totaaliseen menetykseen ja siten lyyhistymiseen. Lyyhistyessäkin tajunta sekä muisti säilyvät. Pääasiallisesti kohtaukset ovat lyhyitä alle 2 minuuttia kestäviä. Enimmäkseen katapleksian laukaisevana tekijänä on positiivinen tunnetila, kuten nauru. Harvemmin myös esim. vahva aggressio voi laukaista katapleksian. Häpeä, pelko ja suru eivät yleensä provosoi kohtauksia (11,12). Katapleksian patofysiologiaksi on ajateltu samaa aivorungon mekanisme, jolla REM–unen aikana lihastonus katoaa. Mekanismi perustuu noradrenergisten neuronien vähentyneeseen stimulaatioon ja luurankolihasia ohjaavien neuronien inhibitioon GABA-neuronien toimesta. Tunnetilat taas laukaisevat tämän risteävien hermoratojen johdosta (15).

Unen ja valvetilan rajamailla esiintyvät harha-aistimukset voivat olla tyypiltään erilaisia: näkö-, liike-, tunto- tai kuuloharhoja. Mekanismiltaan ja oireeltaan nämä eroavat valveilla koetuista harha-aistimuksista, joita voi esiintyä esim. Parkinsonin taudissa ja skitsofreniassa. Unitiloihin liittyvät hallusinaatiot ovat kokonaisvaltaisempia ja niihin osallistuu enemmän aivoalueita ja siten myös aisteja. Skitsofreniaan liittyvä psykoottisuus ilmenee useimmiten kuuloaistimuksina, jotka voivat olla sanallisia ja usein liittyvät jotenkin

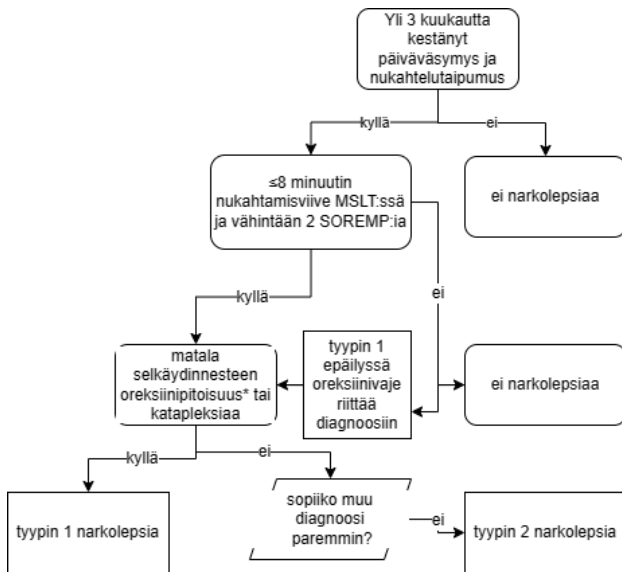
myös ympäristöön tai sen tapahtumiin. Harhaluuloja narkolepsiaa sairastuvilla ei esiinny muuta väestöä enempää (16,17).

Unihalvaus tarkoittaa herätessä tai nukahtaessa koettavaa vaihetta, jonka aikana henkilöltä puuttuu kyky hallita lihaksiaan, mekanismi on todennäköisesti sama kuin REM-unessa tapahtuva lihasjänteiden katoaminen. Unihalvausten yhteydessä koetaan tavallisesti ahdistusta, tukehtumisen tunnetta ja painon tunnetta rintakehällä. Unihalvaukseen liittyy usein hallusinaatioita ja tunne vaaran läsnäolosta. Unihalvauksia esiintyy monissa tapauksissa myös narkolepsiasta riippumattomista syistä, kuten traumaperäisessä stressihäiriössä (PTSD), REM-unen aikaisessa käytöshäiriössä sekä tiettyjen lääkkeiden haittavaikutuksena (18).

Oreksiini vakaannuttaa siirtymiä univaiheista toiseen, erityisesti REM-uneen ja siitä pois, näin ollen tyyppin 1 narkolepsiassa univaiheiden välisiä siirtymiä on epätarkoituksenmukaisen paljon. Yön ongelmat pohjautuvat siis samaan uni-valverytmin epävakauteen kuin päiväväsymyksiin. Tyyppin 1 narkolepsiassa on ainutlaatuisia piirteitä univaiheiden profiilissa ja sen pystyy myös niiden perusteella erottamaan muista uniongelmista (19). Selvin esimerkki tästä on NREM1 unesta siirtyminen suoraan REM-uneen. Normaalisti REM-uneen siirrytään syvän unen kautta. Tällaista äkillistä REM-uneen siirtymistä (SOREMP, Sudden Onset REM-sleep Period) etsitään myös narkolepsiadiagnostiikkaan käytettävässä univaihetestissä MSLT (Multiple Sleep Latency Test) (12).

1.2 Diagnoosi

Narkolepsiaa voidaan alustavasti erotella muista unisairauksista Ullanlinnan narkolepsia-asteikolla, UNS (The Ullanlinna Narcolepsy Scale), joka pisteyttää em. Narkolepsian pääoireita. Tämä on tarpeellista, sillä narkolepsialle tyypilliset 5 keskeistä oiretta voivat esiintyä useista eri syistä, kuten aiemmin on todettu. Epävarmoissa tilanteissa käytettäessä tämä pistemäärä voi ohjata, ketkä tulee ohjata tarkempiin diagnostisiin jatkotutkimuksiin (20,21) Toisaalta pääsääntöisesti tyyppioireiden esiintyminen ja muuten sopiva kliininen kuva riittää perusteeksi jatkotutkimuksille.



Kuva 1. Narkolepsian diagnoosiperusteet. MSLT = nukahtamisviivetutkimus, SOREMP = REM-alkuinen unijakso. *alle 110 pg/ml riittää diagnoosiin ilman unitestejäkin (2).

1.3 Narkolepsian ja sen oireiden vaikutus toimintakykyyn ja elämänlaatuun

Narkolepsia on krooninen loppuelämän sairaus, joka voi olla hyvinkin invalidoiva. Yhdysvaltojen National Health and Wellness Survey (NHWS) on ehkä suurimpia kartoituksia eri tautien vaikutuksesta elämänlaatuun. Muuhun väestöön verrattuna narkolepsiaa sairastavat polttivat huomattavasti useammin tupakkaa, harrastivat vähemmän liikuntaa, omasivat korkeamman BMI:n sekä heillä oli enemmän somaattista sairastavuutta (22). Samankaltaistettuun kontrolliryhmään verrattuna esiintyi 2–4 kertaa enemmän mielenterveyshäiriöitä (tutkittavan raportoimana) kuten masennusta, ahdistuneisuushäiriöitä, pakko-oireista häiriötä, kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Elämänlaatukin oli merkittävästi heikentynyt, kuten myös työssä pärjääminen. Heillä oli moninkertaisesti enemmän lääkärikäyntejä päivystyksessä, psykiatrilla, neurologilla sekä yleislääkärillä (22). Narkolepsia altistaa myös erilaisille onnettomuuksille kotona, autoa ajaessa tai töitä tehdessä. Ongelmat avioliitossa olivat myös yleisiä (23).

Eniten käytetty kysely narkolepsian elämänlaatuvaikutuksen (HRQoL) mittaamisessa on ollut Short Form Health Survey (SF-36 = Rand-36) (24). Kaikilla kyselyn osa-alueilla huomattiin merkittävästi alemmat pisteet kuin populaatioissa keskimäärin (USA, UK, Norja, Ranska). Suurimmat erot tulevat vitaliteetin (elinvoimaisuus, virkeys), fyysisen roolin, emotionaalisen roolin sekä sosiaalisen toimintakyvyn osa-alueilta. Fyysisen roolin osa-alueella selvitetään aikaansaamista, erilaisia rajoituksia ja vaikeuksia fyysisissä

suoritteissa. Emotionaalinen rooli taas pisteyttää aikaansaamista sekä huolellisuutta ja tarkkuutta työssä. Sosiaalisen toimintakyvyn osa-alueella selvitetään osallistumista sosiaalisiin aktiviteetteihin ja sairauden asettamia rajoituksia siihen.

Verrattuna muihin kroonisiin sairauksiin kuten verenpainetautiin (HTA), diabetekseen (DM), MS-tautiin ja epilepsiaan, oli narkolepsia lähes kaikilla osa-alueilla eniten elämänlaatua huonontava. Poikkeuksena MS-tauti oli fyysisen roolin ja toimintakyvyn osalta selvästi vaikeampi. DM, HTA ja MS-tauti ovat toki progressiivisia tauteja, mikä lisää näiden viiteryhmien heterogeenisuutta.

Lasten narkolepsian elämänlaatuvaikutusta verratessa muihin vastaavasta päiväväsyydestä kärsiviin ei juuri löydetä eroja millään osa-alueella, mikä viittaisi siihen, että päiväväsymys on olennaisin elämänlaadun heikentäjä narkolepsiassa (25). Nuorilla aikuisilla on huomattu narkolepsiaan liittyvän kokemusta stigmasta, joka sitten mielialan kautta on suuri osatekijä narkolepsian aiheuttamasta elämänlaatuhaitasta (26). Lapsilla on todettu masennuksen (Children's Depression Inventory -pistemäärä) olevan tärkein mekanismi, jonka kautta narkolepsia vaikuttaa elämänlaatuun. Masentuneisuuteen taas liittyi vahvasti väsymys, hyperaktiivisuus, käytöshäiriöt, oppimisvaikeudet sekä liiallinen päiväväsymys (27).

Narkolepsia puhkeaa usein jo kouluiässä ja sillä on merkittäviä vaikutuksia lapsen elämänlaatuun. Varsinkin koulunkäynti ja keskittymiskyky kärsivät paljon. Vanhempien arvioimina myös merkitsevästi huonompi yleinen soveltamiskyky, GAC (General Adaptive Composite). Varsinkin oma-aloitteisuudessa, kommunikaatiossa ja akateemisessa pätevyudessa on heikentynyttä kyvykkyyttä. Narkolepsiaa sairastavien lasten ja nuorten vanhemmilla on myös merkittävästi enemmän stressiä. Ja näissä perheissä on useammin huono vanhempi-lapsi-interaktio kuin populaatiossa muuten (28). Vanhempien kokemusta lapsen koulunkäynnin vaikeuksista oli moninkertaisesti kontrolleja enemmän 40,9 % vs. 7,5 %. Reputtamisia ja siitä johtuvia luokka-asteen uusimisia 28,6 % vs. 7,5 %. Merkittävää poissaoloa koulusta (kyllä-ei-asteikolla) 30,4 % vs. 9,9 % (27). Opettajien arvioimana esiintyy huomattavasti enemmän oppimisvaikeuksia eri osa-alueilla (Mean Composite Educational Scores) 1,98 vs. 0,5 asteikolla 0–4 (25).

1.4 Lääkehoito ja sen vaikutus toimintakykyyn sekä elämänlaatuun

Parantavaa hoitoa narkolepsiaan ei ole, sillä taustalla on pysyvä vaurio hypotalamuksen oreksiinia tuottavissa osissa. Myöskään täsmälääkettä, joka täysin korvaisi oreksiinin roolin aivoissa, ei ole. Lääkehoitona käytetään vireystilaan ja uneen vaikuttavia oireenmukaisia lääkkeitä. Osa lääkkeistä myös huomattavasti vähentää katapleksiakohtauksia. Tutkimuksissa on huomattu, että lääkehoidolla voidaan tehokkaasti lievittää päiväväsymystä, mutta elämänlaatu ei saavuta terveiden tasoa (29).

Natriumoksibaatti on keskushermostoa lamaava aine, tarkalleen ottaen se on gammahydroksivoihapon natriumsuola. Päävaikutusmekanismi on GABA_B-reseptorien agonismi, jolla se lamaa laaja-alaisesti aivoalueita (30). Sen auttava vaikutus narkolepsiaan perustuu REM-unen osuuden vähentämiseen ja syvän unen osuuksien pidentämiseen. Se myös vähentää siirtymisiä eri unitilojen välillä tasapainottaen unta (31). Parantunut yölepo sitten parantaa päiväaikaista valveillaoloa (MWT:llä mitattuna) sekä vähentää tahattomia nukahduksia. Myös katapleksiakohtauksia se vähentää huomattavasti, vaikka lääkkeen varsinainen vaikutusaika ei päiväaikaan yletykään (32).

Natriumoksibaattiannos tulee titrata hitaasti. Annostuksina ovat 4,5 g/vrk sekä yleisemmin 9 g/vrk. Molemmassa tapauksissa jaettuna kahteen yhtä suureen osaan, joista ensimmäinen juuri ennen nukkumaanmenoa ja toinen 2,5–4 tuntia ensimmäisen jälkeen. Lääkeaineen puoliintumisaika on 40–60 minuuttia ja narkolepsian takia hoidettavat yleensä tämän ajan sisään heräävätkin. (33).

Natriumoksibaatilla on merkittävä hyöty narkolepsiapotilaan elämänlaatuun. Kahdeksan viikon hoitokokeilussa 9 g vuorokausiannoksella saatiin SF36 kyselyssä merkittävää vaikutusta. SF36 osa-alueista merkittävät parannukset lääkehoidosta saatiin elinvoimaisuuden, fyysisen sekä sosiaalisen toimintakyvyn ja yleisenterveyden osa-alueilla (34).

Modafiniili on stimulantti, joka ei kuitenkaan stimuloi aivoja kauttaaltaan kuten metyyliifenidaatti- tai amfetamiinipohjaiset yhdisteet ja näin ollen sen väärinkäyttö potentiaali on alhaisempi. Modafiniili on näiden kanssa yhtä tehokkaasti valveillaoloon vaikuttava. Sen stimuloiva vaikutus aivoissa rajoittuu vireystilan, unen ja valppauden säätelystä vastaaviin alueisiin. (33). Modafiniili on Suomessa ensilinjan lääke ja siihen saa narkolepsiadiagnoosilla alemman erityiskorvattavuuden. Korvattuna se kustantaa potilaalle n. 40 euroa kuussa 200 mg annoksella ja 80 euroa kuussa 400 mg annoksella.

Elämänlaadun osalta modafiniili parantaa SF36 -kyselyn perusteella elämänlaatua fyysisen roolin, sosiaalisen toimintakyvyn ja vitaliteetin osa-alueilla. POMS-mielialakyselyssä (Profile Of Mood States-questionnaire) se vähentää merkitsevästi väsymyksen tunnetta ja lisää tarmokkuuden tunnetta ja kokemusta kognition paranemisesta (35).

Solriamfetoli on dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä (DNRI), jolla on indikaatio päiväväsymyksen hoitoon sekä narkolepsiassa että uniapneassa. Hyödyt näkyvät työkyvyttömyyden ja aktiivisen elämän rajoitteiden vähenemisenä. (36). Suomessa Kela myöntää ainoastaan peruskorvattavuuden ja senkin ainoastaan, mikäli modafiniili ei auta tai sovi (37). Peruskorvattavanakin lääke maksaa potilaalle n. 120 euroa kuussa 75 mg annoksella ja 240 euroa 150 mg annoksella. Lääkekatto vuonna 2023 on 592,16 e, jonka jälkeen potilas maksaa vain 2,50 euron omavastuun.

Pitolisantti on h3 vastavaikuttaja, eli tavallaan antihistamiini. Se kuitenkin salpaa h3-reseptoria, joka aktivoituessaan hillitsisi histamiinin vapautusta ja siten sen salpaus lisää histaminergisten solujen aktiivisuutta aivoissa. Histaminergiset solut ja järjestelmät ovat merkittäviä vireystilan positiivisia säätelijöitä. (38). Pitolisantti ei juuri eroa kliiniseltä teholtaan modafiniilista vireyden ja nukahtamisviiveen pidentymisen eikä subjektiivisen uneliaisuuden osalta (ESS), mutta on tehokkaampi katapleksiaan (39,40). Kuten solriamfetolinkin kohdalla pitolisanttiin saa peruskorvauksen, mikäli modafiniili ei sovi tai auta. Pitolisantin hinta potilaalle on peruskorvattunakin n. 193 euroa kuussa 4,5 tai 18 mg annoksilla ja n. 386 euroa kuussa 9 tai 36 mg annoksilla. Yhteysvaikutuksia on muutamia liittyen pitolisantin veripitoisuuden muuttumiseen, mutta nämä ovat yleensä annostuksella korjattavissa.

1.5 Narkolepsiiaan liittyvät potilaslähtöiset tulostimet ja muut kyselyt

Narkolepsiapotilaiden toimintakyvyn mittaamiseen ei ole vakiintunutta mittaria. Tutkimuksissa on käytetty useita generisiä elämänlaatua kartoittavia mittareita ja muutamia narkolepsiassa spesifejä oirekyselyitä. Nyt ICF-luokituksen (International Classification of Functioning and disability) käyttö on laajenemassa ja nykyiset mittarit eivät suoraan istu tähän luokitukseen.

Yleisin narkolepsian vaikutuksesta elämänlaatuun käytetty kysely on SF-36 (24,41). Sen narkolepsian kannalta oleellisia kohtia kuvattiin lyhyesti toimintakyky ja elämänlaatu -kappaleessa. Se on siis yleiskäyttöinen mittari, joka kuvaa potilaan kokemusta toimintakyvystä ja elämänlaadusta. Se ei ole millekään taudille spesifi, joten se mahdollistaa vertailun eri ryhmien välillä. Sitä on myös sovitettu ICF-luokitukseen (42).

FOSQ (Functional Outcomes of Sleep disorders Questionnaire) mittaa elämänlaatua alueilla, joihin unihäiriöt ja väsymys helposti vaikuttavat. Siinä arvioidaan yleistä vireyttä ja aktiivisuutta, vaikutusta keskittymiseen, muistiin, työntekoon ja yleiseen aikaansaamiseen; haittaa ihmissuhteisiin sekä erilaisiin arjen toimintoihin kuten kotitöihin ja autolla ajamiseen. Siitä on tehty lyhyempi FOSQ-10-versio, jonka katkaisuarvot on säädetty lääkevastetutkimuksen yhteydessä PGI-C- ja CGI-C-vasteiden (Patient/Clinical Global Impression of Change) perusteella, jolloin sen tulkinta vastaa myös potilaan ja klinikon kokemusta toimintakyvyn ja elämänlaadun muutoksista (43).

Liiallista päiväväsymystä aiheuttajasta riippumatta arvioidaan yleensä käyttämällä uneliaisuuskyselyä, ESS (Epworth Sleepiness Scale). ESS-kyselyssä potilas arvioi edellisen kahden viikon ajalta, kuinka todennäköisesti olisi nukahtanut tietyissä passiivisissa ja hieman aktiivisimmissakin tilanteissa (44). Viime aikoina tiedeyhteisössä on ollut huolta ESS:n tulosten vaihtelusta samalla henkilöllä ilman välissä olevaa interventiota. Kuitenkin käytettäessä ESS:a kategorisesti normaali-poikkeava -jakaumalla on tämä suure kyselyssä varsin hyvä. MSLT:ssa tämä suure taas on huonompi, joka viittaisi päiväväsymyksen itsessään olevan varsin vaihteleva oire (45). ESS korreloi huonosti objektiivisten mittareiden (MSLT, MWT) kanssa (46,47). Myös korrelaatio muuhun unikäyttäytymiseen ja koettuun unenlaatuun on heikko viitaten siihen, ettei kysely mittaa päiväväsymystä niin laaja-alaisesti, kuin sitä tällä hetkellä käytetään (48). Korrelaatio uniapnean objektiivisiin löydöksiin on hyvä (49). Tietyllä hetkellä henkilön kokemaa väsymystä voidaan arvioida lyhyillä Likert-asteikkoa käyttävillä kyselyillä, jossa potilas itse arvioi virkeytensä tasoa, kuten KSS (Karolinska Sleepiness Scale) ja SSS (Stanford Sleepiness Scale) (50). Kuten ESS, myös ainakin SSS korreloi huonosti objektiivisten mittarien kanssa: MSLT ja MWT (47). Mikään näistä ei myöskään mittaa tutkittavan toimintakykyä tai elämänlaatua.

Narkolepsian oireiden vaikeusasteen arvioimiseksi on kehitetty Narcolepsy Severity Scale (NSS). Se arvioi väsymyksen lisäksi myös katapleksian ja muiden narkolepsian tyyppioireiden aiheuttamaa koettua haittaa. Se myös huomioi päiväväsymyksen sekä katapleksian aiheuttamia rajoituksia työhön ja harrastuksiin.

Narkolepsiaspesifeistä mittareista se siis huomioi laajimmin toimintakykyä myös käytännön tasolla. Pistemäärä korreloi positiivisesti ESS-pistemäärän kanssa, jolloin se kuvaa päiväväsyyden astetta realistisesti. Vaikeammat objektiiviset löydökset (lyhyt univiive hereilläpysymistestissä, MWT) antavat korkeammat pisteet. Pistemäärä korreloi myös BDI:n (Beck Depression Inventory) ja ISI:n (Insomnia Severity Index) kanssa eli se myös luotettavasti kartoittaa narkolepsiapotilailla usein ilmenevää masennusta sekä häiriintynyttä yöunta, joka on yksi pääoireista (51,52). Vaikeisiin oireisiin viittaavat pisteet korreloivat myös elämänlaadun alhaisuuden kanssa (53).

Ullanlinnan narkolepsia-asteikko (UNS) on lyhyt (11 kysymystä) kysely, jonka avulla voidaan erottaa narkolepsia uniapneasta, MS-taudista ja epilepsiasta (21). Myöhemmin on todettu sen kykenevän erottamaan narkolepsian myös muista hypersomnioista sekä levottomat jalat -syndroomasta (20). Korkean herkkyyden (83,5 %) ja tarkkuuden (84,1 %) vuoksi se sopisi seulontatutkimukseksi (20), mutta näin harvinaisen taudin kohdalla oireettomien seulonta ei ole järkevää ja oireisten kohdalla tyyppillinen taudinkuva riittää perusteeksi jatkoselvittelyille.

SNS eli Swiss Narcolepsy Scale on lyhyempi 5 kysymyksen patteri narkolepsian seulontaan. Potilas vastaa jokaiseen kysymykseen asteikolla 1–5 ja näistä lasketaan kaavan kautta pistemäärä (54). Narkolepsiaa se pystyy erottamaan muista unihäiriöistä 77,2 % herkkyydellä ja 88,6 % tarkkuudella.

NarQoL-21 (55) ja KIDSCREEN-10 (56,57) ovat lapsilla käytettyjä elämänlaatukyselyitä. Näistä NarQoL-21 on erityisesti narkolepsiaa varten kehitetty. KIDSCREEN-10 taas on yleiskäyttöinen ja lyhyt lasten elämänlaatumittari.

1.6 The International Classification of Functioning, Disability and Health eli ICF

ICF on uusi WHO:n luokittelujärjestelmä, joka luokittelee toimintakykyä ja sen rajoitteita oli niiden taustalla sitten tautiprosessien yhdistelmä, henkilön ominaisuus tai ulkoinen syy. ICF-luokitus asettaa yhteisiä pelisääntöjä ja termistöä eri taudeista ja tiloista johtuvien toimintakyky- sekä terveyshaittojen välille. Se myös yhdistää käytettävää kieltä eri ammattiryhmien ja käyttötarkoitusten välillä. ICF ottaa huomioon toimintakykyyn vaikuttavat asiat laaja-alaisesti: puutteet tai ongelmat kehontoiminnoissa ja rakenteissa (myös psyykkiset tekijät, kognitio), rajoitteet erilaisten aktiviteettien suorittamisessa tai niihin

osallistumiseen sosiaalisista syistä. Siinä huomioidaan myös eri ympäristötekijöiden vaikutus toimintakykyyn, oli kyseessä sitten sitä heikentävä tai parantava tekijä esim. esteettömyys, stigma, palvelut tai apuvälineet (58). Koska perusajatuksena on yhdenmukaistaa toimintakyvyn mittaamista ja ilmoittamista, tulisi tästä perspektiivisistä tehtyjen tutkimusten kuvata lopputuloksensa tähän luokitteluun soveltuvassa muodossa.

WHODAS 2.0 on toimintakyvyn ja elämänlaadun mittaamiseen kehitetty työkalu, joka ottaa kantaa kaikkiin ICF:n osa-alueisiin. Tarkemmin sen osa-alueita on 1. kognitio, 2. liikkuminen (sisällä ja ulkona), 3. itsestä huolenpittäminen (hygienia, ruoka, pukeutuminen), 4. sosiaalisessa vuorovaikutuksessa toimeen tuleminen sekä tuttujen että tuntemattomien kanssa, 5. pärjääminen aktiviteeteissä, kuten työ, kotityöt, vapaa-aika; 6. osallistumista yhteisöön ja sen toimintoihin tai syrjäytymistä näistä. WHODAS 2.0 on käytettävissä sekä kyselylomakkeena että strukturoidun haastattelun pohjana (59).

2.0 HAASTATTELUTUTKIMUKSEN METODIT

Haastattelututkimuksen tarkoitus on siis ICF-luokittelua käyttäen kartoittaa laajemmin narkolepsian vaikutusta toimintakykyyn eri osa-alueilla. Samalla myös saadaan paremmin kuvaa siitä, mikä näistä taudin oireista aiheuttaa subjektiivisesti eniten elämänlaatuhaaitta. Oleellista on myös sovittaa narkolepsian toimintakykyvaikutukset tähän yhteiseen ICF-luokitteluun, jotta niitä voi helpommin verrata muissa sairauksissa esiintyviin toimintakyvyn puutoksiin. Saatavaa tietoa on myös tarkoitus käyttää kehitettäessä uutta toimintakykymittaria, joka sopisi hyvin ICF-luokitteluun, mutta keskittyisi kuitenkin narkolepsian kannalta oleellisiin asioihin.

Tutkittavat on valittu unihäiriöpoliklinikoilta TAYS-keskussairaalaan ja yksityisvastaanotoilta. Narkolepsia-diagnoosi on haastattelijoiden puolesta varmistettu olevan ICD-kriteerien mukainen. Haastattelu on puolistrukturoitu, joten siinä on johdonmukaisesti käyty läpi elämänlaadun osa-alueet ICF-luokituksen mukaisesti, mutta annettu haastateltavan myös tarkemmin kuvata kokemuksiaan. Haastatteluista esiin nousseet asiat koodattiin sitten parhaiten vastaavaan ICF-kategoriaan käyttäen Atlas.ti-ohjelmaa, jolloin saadaan esiin usein toistuvat kohdat. Haastateltavia kertyi yhteensä 11, jonka jälkeen ei enää nähty uusien teemojen ilmenemistä.

3.0 TULOKSET

Haastateltujen välillä eroa koodien kokonaismäärässä oli melko vähän (35–57, mediaani 40, keskiarvo 24,7, keskihajonta 7,5), joka kertoo yhtäläisyydestä oirekuivissa. Subjektiiivisesti tutkijoille tuli selväksi suuret erot tutkittavien kokonaiselämänlaadusta, mutta tällä analyysillä siihen ei voida objektiivisemmin kantaa ottaa. Kokonaisuudessaan löydettiin 825 koodattavaa kohtaa, jotka menivät 78 eri kategorian alle. Taulukossa 1 näytetään näistä jokainen ja niiden polku järjestelmässä.

Koodatut lainaukset ovat pääasiassa b, kehontoimintojen ja d, suoritusten ja osallistumisen alla. Ympäristötekijöistä, e on ainoana kategoriana lääkitykset, sillä muutoin ne eivät juuri ole olennaisia tämän taudin aiheuttaman elämänlaatuhaitan tutkimisessa. Neljäs pääluokka on ruumin/kehon rakenteet, joissa tutkittavilla ei ollut puutteita.

Useimmin esiintynyt ongelma oli tietoisuustoiminnot, b110, jonka alaluokkiin tuli yhteensä 135 viittausta. Tutkituiden kohdalla oleellimmat syyt tähän olivat tarkkaavuuden häiriöt, koettu aivosumu sekä erilaiset sekavuustilat kovan väsymyksen yhteydessä. Kaikilla haastatelluilla, jotka näitä oireita ilmaisivat, ne liittyivät vaikeaan väsymykseen ja nukahtelun tai päiväunien välittömään läheisyyteen. Esimerkkejä haastatteluista:

”Mikrounien aikanahan tulee aina. ne on sellasia pieniä blackoutteja ja kroppa ei oikee toimi niiden aikana. ... ja niiden jälkee on sit tosi virkeä olo ja sit huomaa et tää asia, jota oli tekemässä oliko tosi helppo.”

Toinen haastateltava:

”Se on yhteydes aina siihen vireystilan madaltumiseen. Et ei niitä tapahu silleen tässä [virkeänä]... sellasii ajan- ja paikantajun hämartymsii.”

Toiseksi yleisin oli unitoiminnot, b134, jonka alaluokkiin tuli yhteensä 86 viittausta. Tarkemmin yleisimmät unen ongelmat olivat b1343, unen laatu, 25 viittausta ja b1344, unisyklin ongelmat (rikkonaisuus), 23 viittausta. Muut määritetyt unitoiminnot, b1348, sai 18 viittausta, tämä sisältää mm. ylimääräiset torkahtelut. Esimerkkinä yksi haastatelluista kertoo narkolepsian aiheuttamasta haitasta yleisesti:

”Se aiheuttaa sellaista nukahtelua. Tai sellaista että väsymystä, että siinä ei hereillä pysty olemaan ollenkaan.”

Kolmanneksi yleisin b152, tunne-elämän toiminnot, sai 62 viittausta, suurin alaluokka tässä on muut tunne-elämän toiminnot, johon sisältyy haastatteluissa ilmi tullut vahvojen tunnereaktioiden varominen katapleksia kohtausten ehkäisemiseksi sekä tunne-elämän latistuminen muista syistä, useat ehdottavat lääkitystä tähän syyksi. Esiintyi myös väsymykseen liittyvää ärsyyntyneisyyttä. Esimerkiksi kysyttäessä tunne-elämän säätelystä:

”Osaltaan tietysti tän katapleksianki takii yrittää vähän enemmän hallita niitä tunteita, ettei tulis se kohtausta. Mutta ei ehkä oo sillee samalla tavalla enää elämänilonen, tai semmonen mitä ehkä joskus.”

Katapleksialle ei ole omaa kohtaa ICF:ssä, joten nyt siihen käytettiin kohtia b1478, muut psykomotoriset toiminnot ja b7358, muut lihasjänteiden toiminnot, niihin tuli 39 viittausta.

Päivittäisten toimintojen suorittaminen, d230, sai 38 viittausta, mikä haastatteluissa johtui valtaosin unihäiriöön liittyvästä väsymyksestä ja aikaansaamisen vaikeuksista. Osalle tähän auttoi vapaa-ajankin tarkka aikatauluttaminen. Muita ongelmia olivat b1400, keskittymisen ylläpito, 29 viittausta, tässä haastateltujen vastaukset hajaantuivat tasaisesti koko skaalalle ”ei yhtään”-”vain väsyneenä” -”jatkuvana” ja tästä on vaikea tehdä johtopäätöksiä. Kulkuvälineillä liikkuminen, d470, joka sisältää matkustamisen julkisilla kulkuneuvoilla, d4702, 15, sekä autolla, d4751, 21. Tyypillistä on, että lyhyitä matkoja narkolepsian kanssa voi ajaa, mutta pidempiä vältetään. Esimerkkinä ajamisesta:

”Työmatka mulla on sillai et mä tiputan lapsen kouluun ja ajan töihin, jonku 14 km. Mut se on niinku maksimi.” Julkisilla kulkuvälineillä ongelmaksi useat kokivat nukahtamisen.

Syöminen, d550, sai 18 viittausta, ne sisältävät sekä lisääntyneitä ruokahalua, että ateriakokojen rajoittamista väsymyksen välttämiseksi. Vähentynyt ruokahalu on myös stimulanttien yleinen sivuvaikutus. Näiden lisäksi viittauksia saivat b1301, motivaatio, 10 viittausta, lähimuisti, b1440, 16 viittausta.

Narkolepsia myös rajoittaa sitä sairastavien elämää: haitta koulutusvalintoihin ja koulunkäymiseen, d839, sai 25 viittausta; haitta tuottavaan työhön, d850, 24 viittausta; haitta harrastamiseen, d9024, 20 viittausta;

haitta muiden henkilöiden kanssa vuorovaikutukseen, d720, 34 viittausta. Koulunkäyntiin haittaa koki useampikin, mutta ainoastaan kaksi haastateltavaa koki narkolepsian olleen pääasiallinen koulutussuuntaukseen vaikuttava tekijä. Valtaosa haastatelluista oli työelämässä ja kokivat pärjäävänsä. Sopeutumiskeinoina yleisiä olivat taukoja päiväunia varten ja yötoista luopuminen. Harrastusten osalta enemmistöllä oli jäänyt harrastuksia pois sairastumisen jälkeen, varsinkin väsymys oli yleensä syynä tälle:

”Ei se yksinomaan narkolepsian takia, mutta lopetin paljon harrastuksia sen jaksamisen takia, koripalloa määharrastin pitkään, kuorolaulua.”

4.0 KESKUSTELU

Eniten viitatuksi kategoriat ovat odotettuja narkolepsian oireita. Tietoisuustoiminnot haastatelluilla liittyivät väsymykseen, joka on narkolepsian pääoire. Toiseksi yleisimpänä esiintyneet unitoimintojen häiriöt ovat myös narkolepsian pääoireita. Seuraavaksi yleisin kategoria, tunne-elämän toiminnot, koski latistumisen kokemusta narkolepsiassa, jonka on jo aiemmin ajateltu olevan sopeutumismenetelmä katapleksoiden estämiseksi (60). Lähimuistin ongelmia on raportoitu ennenkin narkolepsiaa sairastavien toimesta, mutta yhdessä tutkimuksessa ei huomattu eroa edes ei-väsyneisiin kontroleihin (61).

Toimintakyvyn rajoitteilla tarkoitetaan toimintakykypuutoksia suhteessa ympäristöön. Ne estävät suorittamasta tarpeellisia toimintoja tai osallistumasta tilanteisiin ja tapahtumiin. Esimerkkeinä kyky kävellä on yksilöntason toimintakykyä ja kyky selvitä kotona on toimintakykyä suhteessa ympäristöön. Näissä rajoitteissa eniten viittauksia tuli päivittäisistä toimista selviämiseen, joka liittyi väsymykseen ja aikaansaamisen vaikeuteen, kuten haitta harrastuksiin ja motivaation tasoonkin. Autolla ja julkisilla liikkumisen ongelmat liittyivät nukahtelutaipumukseen, joka autoillessa altistaa vaaratilanteille ja julkisissa kulkuneuvoissa kiusallisille tilanteille. Suurin osa haastatelluista oli työelämässä, tuottavan työn kohta sai 24 viittausta, mutta tässä aineistossa se enimmäkseen tarkoitti pakollisia päiväunia työpäivän aikana ja yötoiden välttämistä. Kouluiässä sairastuneilla oli kaikilla koulunkäyntiongelmia, mikä sopii aiemmin johdannossa käsitellyyn tietoon. Syöminen sai 18 viittausta, joista osa koski tunnettua narkolepsian metabolista vaikutusta eli ruokahalun lisääntymistä ja painonnousua. Osa taas koski ateriakokojen hallintaa tietoisesti väsymyshiippujen välttämiseksi. Säännölliset ja harkitut elämäntavat ovat tärkeä osa narkolepsian hoitoa.

Narkolepsian oireita mittaavat asteikot ovat perinteisesti keskittyneet enemmän toimintakykyyn yksilön tasolla, eikä niinkään siihen mitä rajoitteita ne yksilön elämään aiheuttavat, kuten edellisessä kappaleessa käsitellyt kohdat. UNS ja SNS eivät seulontaan keskittyvinä mittareina huomioi näitä ollenkaan. Vaikutusta autolla ajamiseen huomioivat FOSQ ja NSS. FOSQ ei ole narkolepsialle spesifi mittari, mutta kuten nyt haastatteluissakin on käynyt ilmi, vaikuttaa väsymys ja nukahtelutaipumus olevan pääasiallinen mekanismi narkolepsian toimintakyky- ja elämänlaatuhaittoihin. FOSQ-10-versiossakin on omat kohdat sille, kuinka paljon väsymys haittaa vastaajan työelämää, harrastuksia ja kotitöiden tekoa erikseen. NSS kysymykset 4 ja 10 kartoittavat vastaajan kokemaa haittaa työelämään ja muihin aktiviteetteihin. Se myös erottelee haitan sen mekanismin mukaan, johtuuko se vastustamattomasta nukahtelusta vai kataplexiasta. Haastatteluissa suurin osa pystyi olemaan työelämässä, mutta harrastukset olivat jääneet pois, mikä tukisi ajatusta, että nämä kannattaisi käsitellä erikseen.

Tutkimustekniikka antaa tietoa, kuinka monella tapaa sairaus aiheuttaa elämänlaatuhaittaa sairastuneille, mutta ei pysty kertomaan kuinka paljon haittaa tiettyyn toimintoon kohdistuu. Mielenterveysongelmat ovat myös vahvasti narkolepsiaan yhteydessä, kuten aikaisemmin mainittu ja (NHWS) tilastokin näyttää (22). Kuitenkaan näissä tuloksissa sen osuutta haittoihin ei voi erotella. Mielialalle tai masentuneisuudelle ei ollut haastattelukysymystä tutkimuksessa, vaikka mieliala varmasti vaikuttaa haastateltavien oireiden raportointikykyyn. Koodauksessa on myös subjektiivisen näkemyksen ja ennakoasenteiden tuottamaa virheen mahdollisuutta, joka ohjaisi tulkintaa aiemmin tunnetun tiedon suuntaan.

Kaiken kaikkiaan tässä laadullisessa tutkimuksessa on myös tarkoitus hakea mahdollisesti uusia kiinnostavia aiheita jatkotutkimukselle. Tässä yhteydessä se tarkoittaisi uusien teemojen löytymistä, joita ei aikaisemmin ole narkolepsiaan yhdistetty. Haastatteluissa ilmi tulleet asiat sopivat täydellisesti ennestään olevaan tietoon, eikä juuri uusia ominaisuuksia narkolepsian kokonaisuorekuvaan löytynyt. Kuitenkin oleellista oli myös sovittaa narkolepsian oirekuva ICF-työkaluun ja nyt tiedossa on, mihin kohtiin narkolepsian oireet ja toimintakykyhaitat sijoittuvat. Eri kohtien koettua elämänlaatuhaittaa tutkitaan myöhemmin kyselytutkimuksella, jossa koettu haitta asetetaan janalle.

5.0 TAULUKOT

Taulukko 1. Haastatteluissa esiintyneet ICF-luokituksen mukaiset kohdat yläluokkiin ja siihen osuneiden lainausten määrä.

b Ruumiin/kehon toiminnot	
b1 Mielentoiminnot	
b110 Tietoisuustoiminnot	
b1100 Tietoisuuden taso	1
b1101 Tietoisuuden yhtäjaksoisuus	51
b1102 Tietoisuuden laatu	83
b114 Orientoitumistoiminnot	
b1140 Orientoituminen aikaan	1
b1141 Orientoituminen paikkaan	2
b126 Temperamentti ja persoonallisuustoiminnot	
b1269 Temperamentti ja persoonallisuustoiminnot, määrittelemätön	9
b130 Henkinen energia ja viettitoiminnot	
b1300 Henkisen energian taso	1
b1301 Motivaatio	10
b134 Unitoiminnot	
b1340 Unen määrä	13
b1341 Nukahtaminen	7
b1343 Unitilan laatu	25
b1344 Unisyklitoiminnot	23
b1348 Unitoiminnot, muu määritely	18
b140 Tarkkaavaisuustoiminnot	
b1400 Tarkkaavuuden ylläpito	29
b144 Muistitoiminnot	
b1440 Lyhytkestoinen muisti	16
b147 Psykomotoriset toiminnot	
b1470 Psykomotoristen toimintojen säätely	1
b1478 Psykomotoriset toiminnot, muu määritely	39
b152 Tunne-elämän toiminnot	
b1520 Tunteiden tarkoituksenmukaisuus	4
b1521 Tunteiden säätely	3
b1522 Tunteiden vaihteluala	6
b1528 Tunne-elämän toiminnot, muu määritely	1
b1529 Tunne-elämän toiminnot, määrittelemätön	48
b156 Havaintotoiminnot	
b1560 Kuulohavainnot	4

b1564 Kosketushavainnot	1
b1568 Havaintotoiminnot, muu määritely	12
b1569 Havaintotoiminnot, määrittelemätön	13
b160 Ajattelutoiminnot	
b1600 Ajattelun nopeus	1
b1609 Ajattelutoiminnot, määrittelemätön	12
b164 Korkeatasoiset kognitiiviset toiminnot	
b1641 Järjestely ja suunnittelu	1
b180 Itsen ja kokemuksen toiminnot	
b1801 Itsen kokeminen	1
b199 Mielentoiminnot, määrittelemätön	10
b210 Näkötoiminnot	
b2102 Näön laatu	4
b2151 Silmäluomien toiminnot	3
b255 Hajuaistitoiminto	1
b280 Kipuaistimus	
b2800 Yleistynyt kipu	1
b4 Sydän- ja verenkiertojärjestelmän sekä veri-, immuuni- ja hengitysjärjestelmän toiminnot	
b410 Sydän toiminnot	
b4100 Sydämen lyöntitiheys	1
b420 Verenpainetoiminnot	
b4200 Korkea verenpaine	2
b429 Sydän- ja verenkiertojärjestelmän toiminnot, muu määritely ja määrittelemätön	13
b440 Hengitystoiminnot	8
b455 Rasituksen sietotoiminnot	
b4552 Väsyvyys	8
b5 Ruoansulatus-, aineenvaihdunta- ja umpieritysjärjestelmän toiminnot	
b515 Ruoansulatustoiminnot	
b5159 Ruoansulatustoiminnot, määrittelemätön	1
b530 Painonhallintatoiminnot	6
b540 Yleiset aineenvaihduntatoiminnot	19
b550 Lämmönsäätelytoiminnot	
b5501 Kehon lämpötilan ylläpito	5
b640 Seksuaalitoiminnot	4
b6409 Seksuaalitoiminnot, määrittelemätön	1
b7 Tuki- ja liikuntaelimitykseen ja liikkeisiin liittyvät toiminnot,	
b735 Lihaskänteystoiminnot	
b7358 Lihaskänteystoiminnot, muu määritely	39
b8 Ihon ja ihoon liittyvien rakenteiden toiminnot	
b899 Ihon ja ihoon liittyvien rakenteiden toiminnot, määrittelemätön	2

d Suoritukset ja osallistuminen	
Oppiminen ja tiedon soveltaminen	
d175 Ongelman ratkaiseminen	1
d2 Yleisluonteiset tehtävät ja vaateet	
d230 Päivittäin toistuvien tehtävien ja toimien suorittaminen	38
d240 Stressin ja muiden psyykkisten vaateiden käsitteleminen	5
d2401 Stressin käsitteleminen	1
d3 Kommunikointi – viestien ymmärtäminen	
d330 Puhuminen	4
d350 Keskustelu	
d3500 Keskustelun aloittaminen	1
d3501 Keskustelun ylläpitäminen	1
d355 Asiakeskustelu	
d3551 Asiakeskustelu usean henkilön kanssa	1
d4 Liikkuminen	
d415 Asennon ylläpitäminen	8
d440 Käden hienomotorinen käyttäminen	3
d450 Käveleminen	
d4502 Erilaisilla alustoilla käveleminen	1
d455 Liikkuminen paikasta toiseen	
d4554 Uiminen	1
d470 Kulkuneuvojen käyttäminen	
d4702 Julkisen moottorikulkuneuvon käyttäminen	15
d475 Ajaminen	
d4751 Moottorikulkuneuvon kuljettaminen	21
d5 Itsestä huolehtiminen	
d530 WC:ssä käyminen	
d5300 Virtsaamisen säätely	1
d550 Ruokaileminen	18
d6 Kotielämä	
d660 Muiden henkilöiden avustaminen	1
d7 Henkilöiden välinen vuorovaikutus ja ihmissuhteet	
d720 Henkilöiden välinen monimuotoinen vuorovaikutus	34
d8 Keskeiset elämänalueet	
d839 Opetus ja koulutus, muu määritelty ja määrittelemätön	25
d850 Vastikkeellinen työ	24
d859 Vastikkeellinen työ, määrittelemätön	1
d860 Taloudelliset perustoimet	6
d870 Taloudellinen omavaraisuus	1

d9 Yhteisöllinen, sosiaalinen ja kansalaiselämä

d920 Virkistäytyminen ja vapaa-aika

d9201 Urheilu	19
d9202 Taiteet ja kulttuuri	1
d9204 Harrastukset	20
d9205 Sosiaalinen kanssakäyminen	2

e Ympäristökijät

e1 Tuotteet ja teknologiat

e110 Syötävät ja juotavat tuotteet ja ainekset henkilökohtaiseen kulutukseen

e1101 Lääkkeet	44
----------------	----

6.0 LÄHDELUETTELO

1. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K, Koskimies S, ym. The prevalence of narcolepsy: An epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Annals of Neurology*. 1. kesäkuuta 1994;35(6):709–16.
2. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3)*. Vsk. 2014. 2014.
3. Ruoff C, Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Current Medical Research and Opinion*. 2. lokakuuta 2016;32(10):1611–22.
4. Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, Partinen M. Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. heinäkuuta 2018;18(7):43.
5. Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M. Clinical course of H1N1-vaccine-related narcolepsy. *Sleep Medicine*. 1. maaliskuuta 2016;19:17–22.
6. De la Herrán-Arita AK, García-García F. Narcolepsy as an Immune-Mediated Disease. *Sleep Disorders*. 14. tammikuuta 2014;2014:e792687.
7. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*. 2015;278(4):369–95.
8. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Critical Reviews in Microbiology*. 4. heinäkuuta 2019;45(4):394–412.
9. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 1. syyskuuta 2017;83:95–112.
10. Capittini C, De Silvestri A, Terzaghi M, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, ym. Correlation between HLA-DQB1*06:02 and narcolepsy with and without cataplexy: approving a safe and sensitive genetic test in four major ethnic groups. A systematic meta-analysis. *Sleep Medicine*. 1. joulukuuta 2018;52:150–7.
11. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, ym. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. syyskuuta 2019;15(9):519–39.
12. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, ym. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 21. joulukuuta 2017;3(1):16100.
13. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. *Mayo Clinic Proceedings*. 1. toukokuuta 2021;96(5):1288–301.
14. Pagel JF. Excessive Daytime Sleepiness. *American Family Physician*. 1. maaliskuuta 2009;79(5):391–6.
15. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy—clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol*. heinäkuuta 2014;10(7):386–95.

16. Fortuyn HAD, Lappenschaar GA, Nienhuis FJ, Furer JW, Hodiamont PP, Rijnders CA, ym. Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia. *General Hospital Psychiatry*. 1. maaliskuuta 2009;31(2):146–54.
17. Waters F, Blom JD, Dang-Vu TT, Cheyne AJ, Alderson-Day B, Woodruff P, ym. What Is the Link Between Hallucinations, Dreams, and Hypnagogic–Hypnopompic Experiences? *Schizophr Bull*. syyskuuta 2016;42(5):1098–109.
18. Stefani A, Högl B. Nightmare Disorder and Isolated Sleep Paralysis. *Neurotherapeutics*. 1. tammikuuta 2021;18(1):100–6.
19. Ferri R, Pizza F, Vandi S, Iloti M, Plazzi G. Decreased sleep stage transition pattern complexity in narcolepsy type 1. *Clinical Neurophysiology*. 1. elokuuta 2016;127(8):2812–9.
20. Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M. Ullanlinna Narcolepsy Scale in diagnosis of narcolepsy. *Sleep [Internet]*. 1. maaliskuuta 2019 [viitattu 4. syyskuuta 2022];42(3). Saatavissa: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsy238/5208781>
21. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *Journal of Sleep Research*. maaliskuuta 1994;3(1):52–9.
22. Flores NM, Villa KF, Black J, Chervin RD, Witt EA. The Humanistic and Economic Burden of Narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 15. maaliskuuta 2016;12(3):401–7.
23. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial Impact of Narcolepsy. *Sleep*. 1. joulukuuta 1994;17(suppl_8):S45–9.
24. Tadrous R, O'Rourke D, Mockler D, Broderick J. Health-related quality of life in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research*. 2021;30(6):e13383.
25. Stores G, Montgomery P, Wiggs L. The Psychosocial Problems of Children With Narcolepsy and Those With Excessive Daytime Sleepiness of Uncertain Origin. *Pediatrics*. 1. lokakuuta 2006;118(4):e1116–23.
26. Kapella MC, Berger BE, Vern BA, Vispute S, Prasad B, Carley DW. Health-Related Stigma as a Determinant of Functioning in Young Adults with Narcolepsy. *PLoS One*. 21. huhtikuuta 2015;10(4):e0122478.
27. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, ym. Quality of Life in Children with Narcolepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2014;20(8):763–71.
28. Szakács A, Chaplin JE, Tideman P, Strömberg U, Nilsson J, Darin N, ym. A population-based and case-controlled study of children and adolescents with narcolepsy: Health-related quality of life, adaptive behavior and parental stress. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1. maaliskuuta 2019;23(2):288–95.
29. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A, ym. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Medicine*. 1. helmikuuta 2012;13(2):200–6.
30. Busardò FP, Jones AW. GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome. *Curr Neuropharmacol*. tammikuuta 2015;13(1):47–70.
31. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH Jr, Thomas EE, Hiller FC. The Effects of γ -Hydroxybutyrate on the Sleep of Narcolepsy Patients: A Double-Blind Study. *Sleep*. 1. marraskuuta 1990;13(6):479–90.
32. Alshaiikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, Mamdani M, Straus SE, BaHammam AS. Sodium Oxybate for Narcolepsy with Cataplexy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 15. elokuuta 2012;8(4):451–8.
33. Franceschini C, Pizza F, Cavalli F, Plazzi G. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. *Neurotherapeutics*. 1. tammikuuta 2021;18(1):6–19.
34. Bogan R, Swick T, Mamelak M, Kovacevic-Ristanovic R, Lai C, Black J, ym. Evaluation of Quality of Life in Patients With Narcolepsy Treated With Sodium Oxybate: Use of the 36-Item Short-Form Health Survey in a Clinical Trial. *Neurol Ther*. 1. joulukuuta 2016;5(2):203–13.
35. Becker PM, Schwartz JRL, Feldman NT, Hughes RJ. Effect of modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Psychopharmacology*. 1. tammikuuta 2004;171(2):133–9.
36. Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, Shapiro CM, Mayer G, Plazzi G, ym. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 1. maaliskuuta 2020;67:128–36.
37. KELA. 3035 Pitolisantti ja solriametoli [Internet]. 2022 [viitattu 21. lokakuuta 2022]. Saatavissa: <https://www.kela.fi/laake3035>
38. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol*. kesäkuuta 2011;163(4):713–21.

39. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, ym. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 1. marraskuuta 2013;12(11):1068–75.
40. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennova I, Krylov S, Jankovic S, ym. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 1. maaliskuuta 2017;16(3):200–7.
41. Raggi A, Plazzi G, Ferri R. Health-Related Quality of Life in Patients With Narcolepsy: A Review of the Literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. helmikuuta 2019;207(2):84–99.
42. Hays RD, Hahn H, Marshall G. Use of the SF-36 and other health-related quality of life measures to assess persons with disabilities. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. joulukuuta 2002;83:54–9.
43. Weaver TE, Menno DM, Bron M, Crosby RD, Morris S, Mathias SD. Determination of thresholds for minimally important difference and clinically important response on the functional outcomes of sleep questionnaire short version in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 1. syyskuuta 2021;25(3):1707–15.
44. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1. marraskuuta 1991;14(6):540–5.
45. Scharf MT. Reliability and Efficacy of the Epworth Sleepiness Scale: Is There Still a Place for It? *Nature and Science of Sleep*. 13. joulukuuta 2022;14:2151–6.
46. Erman M, Emsellem H, Black J, Mori F, Mayer G. Correlation between the Epworth Sleepiness Scale and the Maintenance of Wakefulness Test in patients with narcolepsy participating in two clinical trials of sodium oxybate. *Sleep Medicine*. 1. lokakuuta 2017;38:92–5.
47. Sullivan SS, Kushida CA. Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test. *CHEST*. 1. lokakuuta 2008;134(4):854–61.
48. Lok R, Zeitzer JM. Physiological correlates of the Epworth Sleepiness Scale reveal different dimensions of daytime sleepiness. *Sleep Advances*. 29. toukokuuta 2021;2(1):zpab008.
49. Varghese L, Rebekah G, N P, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Science*. 2022;15(Spec 1):224–8.
50. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Karolinska Sleepiness Scale (KSS). Teoksessa: Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM, toimittajat. *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 [viitattu 31. tammikuuta 2023]. s. 209–10. Saatavissa: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-9893-4_47
51. Dauvilliers Y, Beziat S, Pesenti C, Lopez R, Barateau L, Carlander B, ym. Measurement of narcolepsy symptoms: The Narcolepsy Severity Scale. *Neurology*. 4. huhtikuuta 2017;88(14):1358–65.
52. Dauvilliers Y, Barateau L, Lopez R, Rasmussen AL, Chenini S, Beziat S, ym. Narcolepsy Severity Scale: a reliable tool assessing symptom severity and consequences. *Sleep*. 15. kesäkuuta 2020;43(6):zsaa009.
53. Li C, Xie L, Shang S, Dong X, Zhang J, Gao Y, ym. The Impact of Symptom Severity on Health-Related Quality of Life in People with Narcolepsy Type 1. *Behavioral Sleep Medicine*. 21. tammikuuta 2022;0(0):1–9.
54. Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2004;13(4):395–406.
55. Chaplin JE, Szakács A, Hallböök T, Darin N. The development of a health-related quality-of-life instrument for young people with narcolepsy: NARQoL-21. *Health Qual Life Outcomes*. 4. heinäkuuta 2017;15:135.
56. Ouyang H, Gao X, Zhang J. Symptom measures in pediatric narcolepsy patients: a review. *Italian Journal of Pediatrics*. 2. kesäkuuta 2021;47(1):124.
57. The KIDSCREEN group Europe. The KIDSCREEN-10 Index [Internet]. [kidscreen.org](http://www.kidscreen.org). 2022 [viitattu 20. lokakuuta 2022]. Saatavissa: <http://www.kidscreen.org/english/questionnaires/kidscreen-10-index/>
58. Üstün TB. THE ICF: AN OVERVIEW [Internet]. CDC; Saatavissa: https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icfoverview_finalforwho10sept.pdf
59. Üstün T, Kostanjsek N, Chatterji S, Rehm J. Measuring Health and Disability, WHODAS 2.0 [Internet]. World Health Organization; 2012. Saatavissa: [https://www.who.int/publications/i/item/measuring-health-and-disability-manual-for-who-disability-assessment-schedule-\(whodas-2.0\)](https://www.who.int/publications/i/item/measuring-health-and-disability-manual-for-who-disability-assessment-schedule-(whodas-2.0))
60. Schiappa C, Scarpelli S, D’Atri A, Gorgoni M, De Gennaro L. Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behavioral and Brain Functions*. 26. joulukuuta 2018;14(1):19.
61. Rogers AE, Rosenberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep*. helmikuuta 1990;13(1):42–52.