

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A narkolepszia diagnosztikájáról és terápiájáról**

Készítette: A Neurológiai Szakmai Kollégium

Betegség/betegségcsoport neve:

**Narkolepszia
BNO:G 4740**

I. Alapvető megfontolások

1. A klinikai irányelv alkalmazási / érvényességi területe

Neurológia, alvásmedicina
Alap és szakellátás, speciális ellátás (alváslaboratóriumok)

2. A klinikai irányelv bevezetésének alapfeltétele

A kórkép alapos ismerete az alap és szakellátásban, alváslaboratóriumok, melyek képesek a speciális vizsgálatok megbízható elvégzésére. Megfelelő szakmai kapcsolat az ellátó rendszer elemei között.

3. Definíció

A narkolepszia elsősorban a fiatal felnőttkorban jelentkező, krónikus neurológiai megbetegedés. Olyan, mind az alvást, mind az ébrenlétet érintő összetett szabályozási zavar, ami főleg az alvás-ébrenlét ritmus ultradián komponenseit, elsősorban a REM fázis szabályozását érinti. A kórkép lényege a REM alvás Rapid Eye Movement = álom-fázis) közvetlen, jellegében és szerkezetében is kóros, repetitív betörése az éber állapotba, az ébrenlét vigilancia szintjének csökkenése, a NREM alvás felszínessége és mindkét alvófázist egyaránt érintő gyakori ébredések által történő fragmentáltsága.

A narkolepszia jellemző klinikai tüneteinek alapját a klasszikus klinikai tetrad:

1. A napközbeni aluszékonyság különböző klinikai megnyilvánulásai és az automatikus cselekvésekkel járó amnesztikus epizódok;
2. A cataplexia;
3. A hypnagog hallucinációk;
4. Az alvásparalízis képezik.

E jellemzők hasonlatosak a REM alvás jellemzőihez, de patofiziológiájukban különböznek is azoktól. További tünetek még a felszínes, fragmentált alvás (a „pentád” ötödik tagja) és sokszor a klinikai panaszokat elfedő, másodlagosan kifejlődő pszichopatológiai jelenségek. Számítani kell arra, hogy a betegek életének egy-egy szakaszát más és más tünetkombináció, vagy – kezeletlen esetben az élethosszig tartó aluszékonyság mellett – hosszabb ideig csak egy-egy önállóan jelentkező tünet uralja. A narkolepszia betegek körében magas a részben alváshoz kötődő repetitív fejfájások (cluster fejfájás, migrén) gyakorisága, kis részükre jellemző a magasabb testsúly is.

Ma már az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozása (ICSD) 2005-ös kritériumai szerint a betegség három klinikai megnyilvánulását tartjuk számon, melyek az újabb genetikai és patomechanizmusra vonatkozó vizsgálatok tükrében mind jobban elkülönülnek egymástól és ez a diagnosztikus kritériumokban, illetve a kivizsgálás menetében is megnyilvánul:

1. Narkolepszia-cataplexia (N/C)

2. Narkolepszia cataplexia nélkül (N)

3. Tüneti narkolepszia (tN)

3.1. Kiváltó tényezők

Genetikai tényezők

A narkolepszia statisztikailag bizonyítható módon kötődik a 6-os kromoszómán elhelyezkedő humán leukocita antigén 3-as osztályához, ezen belül a HLA DQB1 0602 haplotípushoz, mely az ilyen szempontból nem érintett amerikai és európai átlagnépesség 25%, a napközbeni aluszékonyságban szenvedők 60%, a narkolepszia-cataplexia (C/N) betegek 90-95%-ában található meg. Megtalálták azokat a genetikai alcsoportokat is (DR2 alatt), melyek a kaukázusi, afro-amerikai, amerikai, ázsiai népességben jelezhetik a narkolepszia irányában mutató hajlamot.

Egyelőre nincs közvetlen bizonyíték arra nézve, milyen (közvetett) szerepet játszik a HLA antigén rendszer a narkolepszia kialakulásában. Lokális mediátor anyagokra, receptorokra irányuló autoimmun mechanizmust, apoptotikus génmutációt feltételeznek.

3.2. Kockázati tényezők

a. Gyógyszerek: REM depresszióhoz vezető SSRI, nSSRI és triciklikus antidepresszánsok, stimulánsok, melyek hirtelen kihagyása status kataplektikust válthat ki.

b. Az emocionális terhelés specifikusan a cataplexiás attackok jellemzője (ld. ott).

c. Kondíciók: Rendezetlen alváshigiéniá, többműszakos munkakör, pszichés feszültség, stresszállapotok.

d. A pubertáskor egyértelmű (összetett) provokáló tényező a narkolepszia kialakulásában. Terhesség a tapasztalatok szerint kevésbé provokáló állapot.

e. Tüneti narkolepszia okai.

4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők

4.1. Napközbeni aluszékonyság (a betegek 100%-ában) (EDS) (5-68 év között)

A napközbeni aluszékonyság a narkolepszia leggyakoribb, az esetek túlnyomó többségében a betegeket leginkább megviselő, a tetrád tagjai közül egyedül élethosszig tartó tünete. A betegeket folyamatos álmoság érzés, visszatérő akaratlan szunyókálások, szakaszosan jelentkező, nehezen legyőzhető álmoság, váratlan alvásrohamok terhelik. A szunyókálások utáni felfrissülés csak átmenetinek bizonyul, mert az álmoság rövid időn belül visszatér. A beteg hiába próbálja ezt az állapotot szellemi-fizikai elfoglaltsággal legyőzni, az előbb-utóbb ismét elhatalmasodik rajta. Az aluszékonyság gyakran alvásrohamok képében jelentkezik: Vizsgálat, megbeszélés, étkezés, séta, sportolás, autóvezetés közben a beteg hirtelen alszik el néhány percre, egy-két órára.

Az aluszékonyság felszínesebb formái memória nehezítettségben és automatikus cselekvésekben nyilvánulnak meg, melyek főleg monoton aktivitást jelentő elfoglaltság közben jönnek elő. Az automatikus cselekvések során a beteg látszólag folytatja az aktuális tevékenységet, beszéde átmenetileg értelmetlenné válhat, nem oda illő szavakat, fordulatokat használ, tevékenységében értelmetlen, nem oda illő elemek keveredhetnek. A következmények a balesetveszély, vagy a környezeti kontaktus vonatkozásában az aluszékonysággal azonosak. A jelenség félreértelmezhetőségére azonban – ahogy ezt a mindennapokban látjuk – még nagyobb az esély.

A beteg mind az alvás, mind az automatikus cselekvés időszakára amnéziás.

Az aluszékonyság és az automatikus cselekvések más súlyos alvászavarok (obstruktív alvási apnoe, periodikus lábmozgás, nyugtalan láb szindróma) vejejárója is lehet.

Az EDS narkolepsiára vonatkozó jellemzői az alábbiak:

- az alvászavarok 70 %-a 20 percnél, 15 %-a 30 percnél rövidebb, ritkán előfordulnak fél, két óránál hosszabbak is.
- a betegek 80%-a kevesebb, mint 4 epizódot mutat naponta.

- c. Az EDS sajátos megnyilvánulási közül narkolepsiára különösen jellemzőek az automatikus cselekvéssel kísért amnesztikus epizódok és az alvásrohamok.
- d. Az EDS epizódok – legalábbis az enyhe formákban – du. 2 és 7 óra körül halmozódnak.

4.2. Cataplexia (a betegek 65 %-ában 15-70 év között)

A cataplexia (cataplexiás roham) a **narkolepszia egyetlen specifikus tünete.**

Lényege a vázizomzat hirtelen bekövetkező tónusvesztése, amit rendszerint hirtelen komplex pozitív és negatív érzelmi behatás (sorrendben: vicceselés, nevetés, hirtelen verbális válasz kényszere, izgalom, düh, öröm, felhangoltság, gyermekfegyelmezés, izgalmas játék, régi affektustelített esemény felidézése, félelem, szorongás) vált ki. Versenyszerű atletizálás, szexuális tevékenység, gépkocsivezetés kevésbé provokál.

Lehet részleges, ilyenkor sorrendben, térdmegrögygnyásban, lábgyengeségben, fej előreesésben, ptosisban, szájkinyitásban, mimikaszegénységben, beszédnehezítettségben, látászavarban nyilvánulhat meg. Szabálytalan légzés is előfordulhat.

Amennyiben a jelenség generalizált, akkor a posturalis izmok szimmetrikus, vagy aszimmetrikus tónusvesztése következtében a beteg hirtelen a földre zuhan, vagy ültében eldőli és képtelen megmozdulni. Mindezek alapján nem véletlen, hogy gyakran pszichogén eredetűnek tartják. Előfordul, hogy a cataplexia parciálisan kezdődik, és progresszíven válik generalizálttá, a folyamatot pedig semmilyen külső behatás nem képes meggátolni. (Tapasztalt vizsgáló a cataplexiás roham közben felfigyelhet a REM alvás egyes jellemzőire, mint gyors szemmozgások, ciklusos miklónusok).

Az epizódok néhány másodperctől fél- két percig is tartanak a tudat kezdeti megtartottságával, melyet ritkábban hypnagog hallucinációk is kísérnek. Egyénenként és életszakaszonként változó módon ritkán, vagy naponta többször előfordulhatnak. A betegek 60%-a heti három, vagy ennél több attackot szenved el.

Primer narkolepszia esetében hosszú, fél- egy óra hosszát is tartó, nem egyszer fluktuáló lefolyású status cataplecticus ritkán fordul elő. Legtöbbször a terápiára is alkalmazott noradrenalin és szerotonin reuptake gátlók, valamint – enyhébb formában – amfetamin származékok hirtelen elhagyás esetén jelentkeznek. A cataplexia abortív megnyilvánulásai (ld. igen enyhe, parciális jelenségek) az N típusban is megjelenhetnek.

4.3. Hypnagog hallucináció (a betegek 40 %-ában 9-70 év között)

A narkolepsiában jelentkező alvásfüggő hallucinációk rendkívül élet- és valóságzerűek, többnyire az álomélmények alapvető ismérveit hordozzák magukon: álom/valóság dilemma, az énhatárok, valamint az idő- és térbeli meghatározottság hiánya, feloldódása jellemzi őket. Többnyire komplex színes vizuális élmények (tárgyak, személyek, állatok, idomok) és/vagy akusztikus élmények (melódia, zöreij, társalgás) jelentkeznek. Megjelenhetnek az éjszakai alvás kezdetén, az éjszakai, vagy reggeli felébredések során, vagy az alvásrohamok környezetében. Egyik jellemező megnyilvánulásuk az ún. levitáció érzése. A beteg ébrenlét és REM alvás közötti átmeneti állapotban tudatosan éli meg az antigravitációs izmok teljes tónusvesztését, azt érezve, hogy lebeg az ágy felett. Hasonlóképpen „áramütésnek” élheti meg a beteg a vázizomzat mioklónusait. Rendkívül erős szorongás keltőek a beteg számára.

Gyakran a nappali alvasepizódok bevezetőjeként is fellép pszichotikus élmény vélelmét keltve.

4.4. Alvásparalízis (a betegek 60 %-ában 9-70 év között).

Akaratlagos mozgás képtelensége, ami az atóniával függ össze. A beteg számára a bénulás élményt, testséma zavart okoz, gyakran társul hypnagog hallucinációval. Jelentkezhet az alvás kezdetekor, az ébredések, során, illetve a napközbeni alvasepizódokhoz társulva. Amennyiben külső személy észleli, erős ébresztő ingerrel megszakítható. A gyakran 10 – 20 percig tartó epizódokat a betegek tiszta tudattal élik át. Rendkívül erős szorongás keltőek a beteg számára.

4.5. Az éjszakai alvás elégtelensége

Gyakori felébredések, rövidült alvástartam társul az eddigi tünetekhez.

4.6. Jámulékos tünetek

a. Fejfájás (10 %)

A narkolepszia betegek körében kiemelkedően gyakoriak a fejfájás repetitív formái, különösen a cluster és migrén fejfájás. Ismert az is, hogy a fejfájás formák poliszomnográfias vizsgálatai egyértelműen utaltak előbbi REM fázishoz, utóbbi ébredés előtti mély, NREM fázisban töltött szakaszhoz való kapcsolódásához.

b. Testsúlynövekedés (< 5 %).

4.7. Pszichopatológiai tünetek, pszichoszociális hatások

A kognitív és affektív deficittünetekből, illetve a tünetek félreértelmezésből származó egzisztenciális nehézségekből adódnak. Másodlagosnak tartjuk őket, de nem kizárt, hogy sok elemük a narkolepszia sajátos alvás-ébrenlét regulációs zavarából közvetlenül ered.

A leküzdhetetlen álmoság mentális deficittünetekkel (figyelem-, memóriazavarral, a tanulási képesség csökkenésével) jár, az alvásrohamok részben a mentális működéseket, részben a környezettel való kapcsolatokat rombolják, ugyanakkor jelentősen növelik a gépjármű, a háztartási, a dohányzással kapcsolatos súlyos balesetek rizikóját.

A narkolepszia jelentős szociális és életvezetési nehézségekkel és következményekkel jár. Az orvosok, hozzátartozók, tanárok, munka- és tanuló társak által évek hosszú során fel nem ismert, félreismert, alábecsült, félre- és alulkezelt kórkép másodlagosan súlyos, személyiségzavarhoz, beilleszkedési problémákhoz, zárkózottsághoz, bizalmatlansághoz vezetnek. Az egyébként tehetséges, jó képességű beteg a nehezen kezelhető, képezhető, megbélyegzett csoportba kerül. E súlyos pszichológiai, szociális következmények, mire a beteg megfelelő szakmai kontroll alá kerül már nehezen, vagy egyáltalában nem rendezhető. A hosszabb- rövidebb terápiás és az egyre súlyosbodó szociális életvezetési kudarcok következtében a betegek el is fordulnak az orvostól és családi, iskolai, munkahelyi környezetüktől, bizalmatlanságuk következtében tüneteiket titkolják és disszimulálnak.

A bizalmatlanság leküzdése az alvásmedicinában jártas szakember számára a közvetlen szakmai ellátásnál az esetek egy részében sokkal nagyobb problémát jelent.

Az étkezés, beszélgetés, szexuális kapcsolat közben fellépő alvásrohamok súlyos zavarokat okoznak a családi és személyes kapcsolatokban. A betegek többsége munkáját elveszti, hiszen teljesítménye rossz, vagy romlik, megfelelő kezelés hiányában a gyógyulásra pedig nincs reménye.

5. A betegség leírása

5.1. Általános leírás

A narkolepszia olyan, az esetek többségében sporadikusan előforduló, krónikus neurológiai kórkép, melyet napközbeni kifejezett aluszékonyság (excessive daytime sleepiness=EDS), cataplexia, alvásparalízis, hypnagog hallucinációk és gyakori, álmokkal kísért felébredésekkel jellemzett alvászavarok jellemez. Az alvási diagnosztikai laboratóriumokban kivizsgálásra kerülő, napközbeni aluszékonyság elsődleges és másodlagos formáiban szenvedő (ld. EDS-nél) betegek között a narkolepszia a második vezető ok. Ma a narkolepsiát poligenetikusan öröklődő betegségnek tartjuk, melynek kialakulásában igen lényeges a külső tényezők szerepe.

A tünetek hátterében elsősorban az alvás-ébrenlét ultradián (kevésbé cirkadián) szabályozásának zavarát találták, ami elsősorban a REM alvás kóros jellegű túlprodukciónak jelenti, mind az ébrenlétben, mind az éjszakai alvás során. Patomechanizmusának tengelyében a mesocortico-limbicus dopamin rendszer alulműködése, illetve a bazális előagy és az agytörzs cholinerg hiperszenzitivitása áll. Állatkísérletekben bizonyosodott be a dopamin kiválasztás jelentős csökkenése, illetve a muscarin érzékeny acetylcholin receptorok számának jelentős megemelkedése és hiperszenzitivitása az agytörzsben. N/C betegekben kimutatták a striatalis D₂ receptorok diszfunkcióját is.

Az utóbbi években a narkolepszia értelmezhetőségét új megvilágításba helyezték a hypocretinre vonatkozó felfedezések. A hypocretin a cortexet (különösen a frontális területeket), az amygdalát, a laterális hypothalamust, a locus ceruleust, a mediális előagyi területeket, tubermamillaris magot, a raphe magokat, a pontin REM be- és kikapcsoló magcsoportokat, a pontin formatio reticulárist és a nyúltvelői gigantocelluláris magot összekötő pálya mediátor anyaga. Lin és munkatársai fedezték fel, hogy a narkolepsiás kutyatörzsekben a laterális hypothalamusban a két hypocretin altípusra (1. és 2.) reagáló receptorok közül a 2-esnek megfelelő génben mutáció mutatható ki. Emberben ilyen változást csak a 6 hónapos kor előtt kezdődő narkolepszia néhány esetében sikerült bizonyítani. Kiderült azonban, hogy a cataplexiát is mutató, (95 %-ban a HLA DQ B10602 génhez kötődő) narkolepszia betegek

liquorában a hypocretin 1 szint alacsony (< 110 pikog/ml), vagy mérhetetlen (<40 pikog/ml). 110 pikog/ml alatti értéket narkolepszia betegek mellett csak Guillain-Barré szindrómában találtak. Narkolepsziás betegekben a hypothalamusban a prehypocretin átkódolása nem történik meg, elhalt narkolepszia betegekben a hypocretint termelő neuronok súlyosan megfogyatkoznak.

A HLA rendszer és a hypocretin termelő sejtek pusztulása közötti kapcsolatot lokális autoimmun mechaizmus alapján képzelik el elsősorban, emellett jelentős lehet az e sejtekben kimutatott apoptotikus gének jelenléte is. Ezek a felismerések felvetik az alvás ultradián szabályozásában egyfajta karmester szerepet játszó, az alvásszerkezet átmeneteit dinamikusan biztosító hypocretin rendszer jelentős, de nem kizárólagos szerepét a humán narkolepszia patomechanizmusában.

A narkolepszia alaptünetei hasonlatosak a REM fázis jellemzőihez, de számos vonásban különböznek is azoktól (disszociált REM jelenségek nagy száma, a cataplexia szelektív emocionális triggerelődése, cataplexiás roham alatt a spinális alfa motoneuron gátló neuronra gyakorolt második lépcsős visszagátló hatásának erősségét mutató H-reflex amplitúdójának csökkenése, illetve átmeneti elmaradása). Cataplexiás roham alatt – a REM alvással ellentétben – a raphe magvak fokozott, a pontin formatio reticularis csökkent aktivitást mutatnak. Ismert az is, hogy a cataplexia kezelésében sikerrel alkalmazott SSRI szerek gátolják a cataplexiát, de hatékony REM szuppresszív szerek is egyben. Az ultradián alvásszabályozás mellett a cirkadián rendszer is érintett: a betegek 24 órás hőmérsékletprofiljának amplitúdója alacsonyabb, mélypontja időben korábbra tolódik.

5.2. Genetikai háttér

A narkolepszia az esetek többsége sporadikus, azonban a betegek elsőrendű családtagjainak 1-2 %-a enyhe narkolepszia-cataplexia szindrómát, 2-4%-a az ahhoz hasonló enyhe szimptomákat mutat. A rokonok között 20-25% panaszkodik kóros álmoságról, mentális deficittünetekről. E körben a narkolepszia-cataplexia előfordulása 20-80-szor gyakoribb, mint az általános népességben

Egyetjű ikrekben a narkolepszia-cataplexia konkordancia viszont csak 25-31%, ami egyéb (másodlagos, külső) faktorok lényegi szerepére is utal.

A narkolepszia N/C formája statisztikailag bizonyítható módon kötődik a 6-os kromoszómán elhelyezkedő humán leukocita antigén 3-as osztályához, ezen belül a HLA DQB1 0602 haplotípushoz. A DR2-n csoporton belül megtalálták azokat a genetikai alcsoportokat is, melyek a kaukázusi, afro-amerikai, amerikai, ázsiai népességben jelzik a narkolepszia irányában mutató hajlamot. A DQB10602 haplotípus az ilyen szempontból nem érintett átlagnépesség 25%, a napközbeni aluszékonyságban szenvedők 60%, az alacsony liquor hypocretin szinttel rendelkező N/C betegek > 95%-ában található meg.

Mindezek alapján a genetikai vizsgálatok még nem kerültek be az obligát diagnosztikai feltételek közé, azonban a klinikai betegek családvizsgálataiban gyakorlati segítséget nyújthatnak a megelőzés (szűrés) terén (HLA DQB1 0602 gén az N/C betegek felderítésében).

5.3. Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon

A narkolepszia Európában és Észak Amerikában a lakosság 0,03-0,07 %-át érinti. Ez azt jelenti, hogy minden 2000 ember közül egy narkolepszia beteget találunk. Ez az USA-ban 125 ezer, Angliában 20 ezer, Magyarországon 5000 beteget jelenthet. Ez a szám alábecsült. Oka az, hogy a narkolepsziát nem ismerik fel, a klinikai megnyilvánulásokat epilepsziának, TIA-nak, depresszióknak, schizophreniának, myastheniának tartják. A prevalencia az egyes országok között nagyságrendbeli eltérést mutat, (Japánban 1/600, USA-Európa 1/4000, Izrael 1/500 000) ami jelenleg is folyó kutatások tárgya. Európában ma a narkolepszia prevalenciája a neurológiai betegségek között a amyotrophiás lateral sclerosis és a sclerosis multiplex közé tehető.

5.4. Jellemző életkor

A narkolepszia általában a pubertás korban és a fiatal felnőttkorban jelentkezik, egyaránt érintve mindkét nemet. Az incidencia 15 és 30 év közötti csúcspontot mutat: A betegek 70-80 %-ában az első tünetek a 25. életév előtt – leggyakrabban a pubertás körül – jelentkeznek. A narkolepszia azonban nem kizárt gyermek és kisgyermek korban, de közép- és időskorban sem.

5.5. Jellemző nem

Nincs. Férfiak és nők érintettsége minden életkorban egyforma.

6. Gyakori társbetegségek

Depresszió, szuicid veszély, személyiségzavar

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok

Ma már rendelkezünk annyi klinikai és kutatási tapasztalattal a narkolepszia 3 klinikai típusa felől, hogy diagnosztikájuk algoritmusok mentén rendezhető az ICSD 2005-ben felállított kritériumai szerint. Sajnos a narkolepsziát önállóan 100%-ban bizonyító („gold standard”-nak tartható) klinikai tünet, elektrofiziológiai, laboratóriumi, genetikai lelet nincs. Ezt tükrözi az alábbi kritériumrendszer is, melyből még N/C esetében is hiányoznak a genetikai eredmények.

A 3 típus feltételeinek leírása ICSD 2005 alapján

N/C

- A. Legalább 3 hónapja tartó egyértelmű EDS
- B. Egyértelműen cataplexiás rohamok jelentkezésére utaló anamnézis és/vagy monitorozott roham.
- C. MSLT: < 8 perces alváslatencia átlag, 2, vagy több alváskezdeti REM fázis, vagy liquor hypocretin-1 szint < 110 pikog/ml.

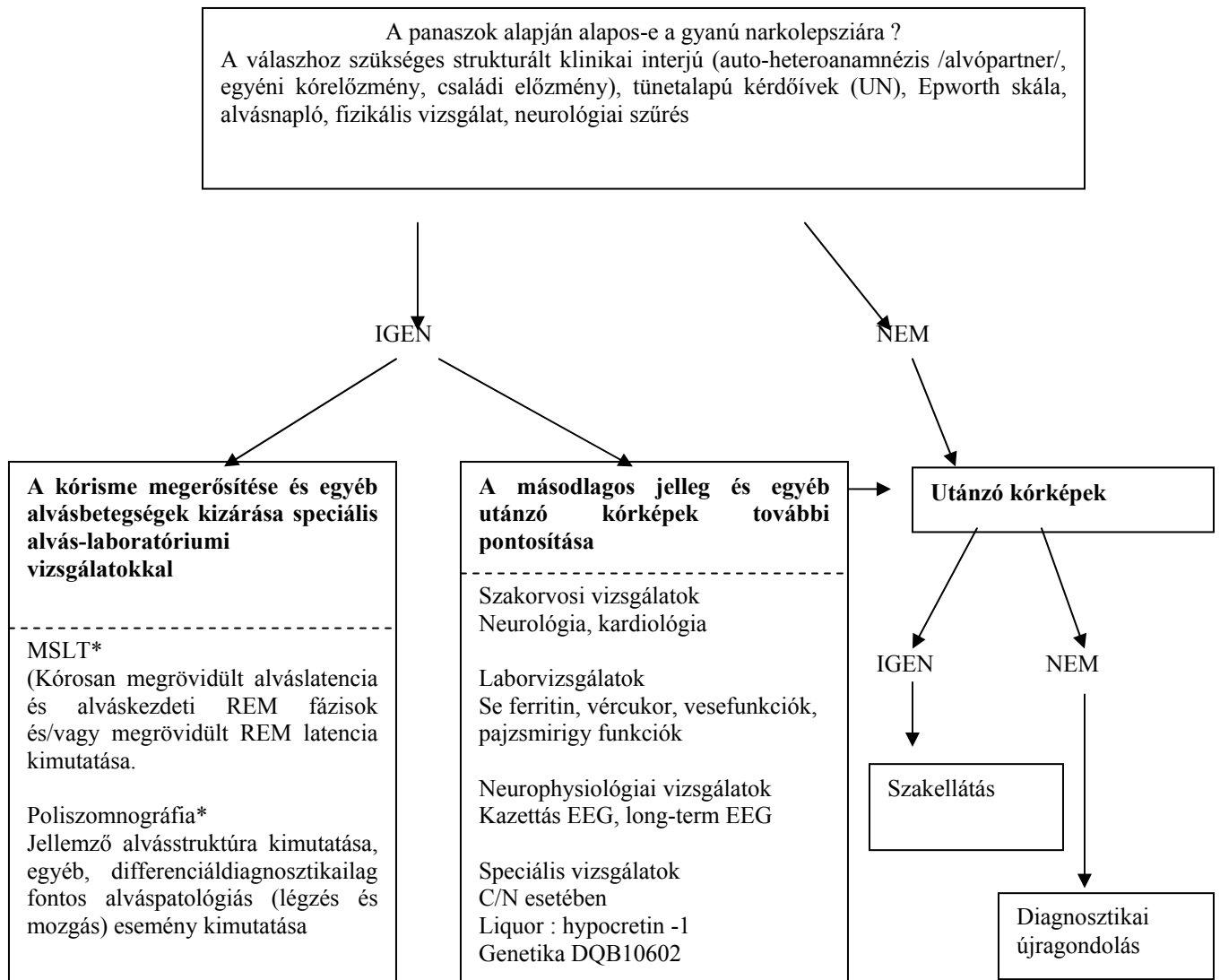
N

- A. Id. fent.
- B. Az előzményben nem igazolható cataplexiás roham.
- C. Id. fent :MSLT.

t N

- A. Id. fent.
- B. Egyértelmű cataplexiás rohamok az előzményben, vagy monitorozott cataplexiás roham. vagy MSLT Id. Fent vagy, Liquor hypocretin-1 szint > 110 pikog/ml
- C. Olyan neurológiai, illetve egyéb kórkép és/ vagy gyógyszerhasználat bizonyítása, mely egyértelműen ok-okozati kapcsolatba hozható a narkolepszia tünetekkel.

A narkolepszia diagnosztikai algoritmus



* A poliszomnográfia (és lehetőleg az MSLT) szükséges csatornái: 2 EEG, 2 EOG, 1 EMG mellett, EKG, pulzus, légzési effort, légzési hang, SaO₂, testhelyzet, videó.
(a plusz EEG és EOG és EMG csatornák indokait ld. a szövegben: II.4.3.)

2. Anamnézis

2.1. Strukturált klinikai interjú, mely a narkolepszia jellemző vonásaira épül

a. Tájékoztató kérdések narkolepsiára

Van –e parancsoló, ellenállhatatlan, vagy nehezen ellensúlyozható alvászényszere annak ellenére, hogy az éjszakát végigaludta?*

(aluszékonyosság)

Rohamszerűen álomba zuhan-e akkor is ha nem akarja, akár étkezés, beszélgetés, autóvezetés, vagy figyelmet igénylő munka közben ?*

(aluszékonyosság)

Nevetés, düh, megrettenés, meglepetés vált-e ki hirtelen összeesést, térdmegroggyanást, fej előreesést, szemlecsukódást, szájnyitást?*

(cataplexia)

Elalváskor és /vagy felébredéskor van-e olyan visszatérő élménye, hogy ébren van ugyan, de képtelen megszólalni, vagy megmozdulni?

(alvásparalízis)

Elalváskor, esetleg ébredés körül vannak-e visszatérő jelleggel élet- és valóságyszerű, összetett, önt esetenként érzelmileg megviselő álmélményei, melyek álm/valóság jellegének eldöntése sokszor nehézséget okoz?

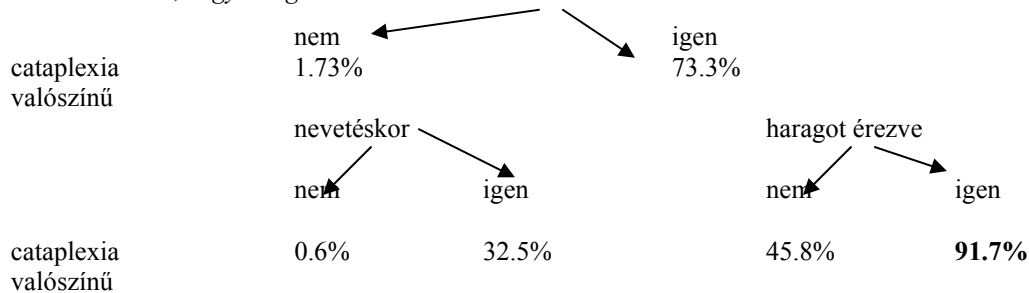
(hypnagog hallucinációk)

Fogyaszt-e rendszeresen alkoholt, szed-e tartósan antidepresszáns gyógyszert?

(farmakológiai, toxikus okok)

b. A cataplexia speciális felismerésére szolgáló kérdések: (Mignot 1999)

*Észlelt-e hirtelen lábgyengeséget, vagy térde roggant-e meg,
viccmondás, vagy hallgatás közben*



c. Kiegészítő általános kérdések

Egyéni kórelőzmény (betegtől és alvópartnerétől):

Vannak –e a szindrómákra jellemző panaszok és tünetek?

Amennyiben vannak, ezek mikor kezdődtek, az évek során mikor kerültek előtérbe?

Volt-e már gyógyszeres terápiás kísérlet és milyen eredménnyel?

Vannak-e, voltak-e olyan betegségek, melyek elsődleges okai lehetnek a szindrómáknak?

Alkalmaztak-e olyan gyógyszereket, melyek szedése, vagy elhagyása provokálták a szindrómákat?

Vannak-e jelen az előzményben tüneti narkolepsiához vezető betegségekre utaló adatok?

Családi kórelőzmény

Voltak-e e szindrómák tünete jelen az első-, másodrendű rokonokban?

Amennyiben igen, pontosan kik ezek, apai, és/vagy anyai ágon található-e?

Vannak-e a családban olyan örökletes betegségek, olyan nagy gyakoriságú anyagcsere betegségek, melyek provokálhatják a tüneteket?

3. Validált kérdőívek, skálák

a. Ullanlinna Narcolepsy Score (UNS), szenz.: 96%, spec.: 98% (*1.melléklet*)

Hublin és mtsai szerint két nagy vizsgálatban az UN kérdőív szenzitivitása 100%, specificitása 98,8%-nak bizonyult. A N/C betegeket jól elkülönítette a hyperszomniás, illetve alvásfragmentálódás szindrómában szenvedőktől.

b. Bassetti féle módosított változat

Bassetti az UN kérdőív fenti értékeit sorrendben 98%-nak és 56%-nak találta. Módosított kérdőívvel (melyben a cataplexiára részletesebb kérdéseket tett fel az azt kiváltó affektusokra és élethelyzetekre vonatkozóan a szenzitivitás 96%-nak, a specificitás 98%-nak bizonyult.

c. Klinikai skálák a nappali aluszékonyság és kimerültség mértékének becslésére

- **Epworth aluszékonyság skála** 8 jellemző élethelyzetben szubjektíven értékelt alvaskészletésre kérdez rá. Jelenleg ez a legszélesebb körben alkalmazott, validált kérdőív. A betegek megbecülik elbóbiskolásuk valószínűségét egy 4 pontos skálán (0=soha-tól a 3=erősen valószínű-ig). A 8 szituációra adott pont értékek összege adja a teszt eredményét. 10 pontig fiziológias napközbeni ébrenléti szintre, 10 (különösen 12 pont) felett kóros aluszékonyságra utal. Az Epworth skála legérzékenyebb narkolepszia esetében a napközbeni aluszékonyság kimutatására. (*2 .melléklet*)
- **Fatigue Severity Scale=FSS**
A skálát Krupp és munkatársai dolgozták ki és validálták a kimerültség mérésének céljából. Kilenc kérdésből áll, ezeket az igen és a nem válaszok függvényében egy 1-7 közötti skálán kell megválaszolni. 4-et meghaladó átlagérték (teljes pontszám osztva a kérdések számával) már közepes kimerültségre utal.

d. Egyéb skálák

Az életminőség alakulására számos kérdőív használatos, ezek közül leggyakrabban alkalmazott az SF-36 (36 kérdéses rövidített egészség felmérő skála).

e. Alvásnapló

Segítségével napról napra követhető a tünetek alakulása, később emellett a gyógyszerbevitel idejének hatása a tünetek alakulásra, ki lehet jelölni az alváshigiénés tréning, a magatartás- és kronoterápia szabályozó időpontjait. Jó beteg orvos kapcsolatot, a beteg megfelelő felvilágosítását feltételezi, azt tovább erősíti.

4. Fizikális vizsgálatok

Belgyógyászati rutinvizsgálat, neurológiai status (különösen a másodlagos kórképek felfedezése céljából)

5. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

a. Laboratóriumi vizsgálatok:

- Elsősorban differenciáldiagnosztikai igény esetén szekunder esetekben, utánzó kórképek kizárása céljából.

- Gyógyszerszint (ld. status cataplecticus)
Vércukor, fe, tvk, ferritin, vesefunkciók, TSH,

-Vagylagosan C/N és tN esetében liquor hypocretin-1 szint.

-Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
Steroidok, antibiotikumok

-Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
Máj- és veseelégtelenség, cukorbetegség

6. Képzővizsgálatok

Rutin protokollban nincs igény rájuk, szekunder kórképek okainak protokollja esetén szükségesek lehetnek.

7. Egyéb: Speciális vizsgálatok

7.1. MSLT (Multiplex Sleep Latency Test, multiplex alvászlatencia teszt)

A narkolepszia mindhárom formájának diagnosztikához szükséges elsőrendű vizsgálat. Eredményessége érdekében a rendkívül szigorú kritériumrendszer pontos betartása szükséges.

Szigorú előírások betartásával, alváslaboratóriumi módszerekkel és környezetben végezhető objektív tesztek során az ébrenlét és alvás átmenetnek a tartamát, a NREM alvás (kezdet) és a REM kezdet latenciát mérik a nap során 5 alkalommal, lehetőleg egy polyszomnografiával kontrollált éjszakai alvás után.

MSLT esetén mind az instrukció, mind a környezet az alvást elősegítő. (Az O1-A2 és O2-A1 EEG, valamint supra- és infraorbitális EOG csatornák az ébrenlét és REM jobb elkülönítésére ajánlják a háttéraktivitás, valamint a REM-re jellemző horizontális-paroxizmális szemmozgások jobb detektálása céljából).

Napközben az aluszékonyság enyhe fokára 10-13 perces, közepes mértékére 5-9 perces, súlyos formájára 5 percnél rövidebb alvászlatencia átlagértékek utalnak. A teszt az ellenőrző statisztikai vizsgálatok szerint megbízható, ez azonban csak az 5 teszt kivitelezése és a standardok szigorú betartása esetén áll fenn. Az öt tesztből legalább kettőben jelentkező alvászlatencia REM fázis (soREM) -megfelelő – egyéb klinikai kritériumok teljesedése esetén – narkolepsiára utal. (Amennyiben egy soREM van csak, az általában az első teszt során jelenik meg. Az eddigi tapasztalatok szerint az N/C betegek több soREM-et mutatnak a teszt során) .

A teszt szenzitivitása 80, specifitása 98%.

(A teszt előírásait a **3. melléklet mutatja be.**)

(Az MSLT-hez hasonló feltételek mellett végzett MWT(Maintenance of Waking Test)

esetében a teszt során az átlagos megvilágítású szobában kényelmesen ülő beteget arra szólítjuk fel, hogy mindenképpen próbáljon ébren maradni. A teszt elsősorban OSAS esetén vált be, (ott sem a rutin része) narkolepszia kimutatására alacsony hatékonyságú).

7.2. Poliszomnográfia

Az MSLT-t megelőző éjszakán lehetőleg elvégzendő, az MSLT procedura szerves tartozéka.

Célja:

1. A diff. dg. szempontjából fontos alváskórképek kimutatása (OSAS, UARS, PLMD, bruxizmus)
2. A narkolepsiához gyakran társuló alvás-rendellenességek kimutatása (PLMS, CA, RBD)
3. Alvásfüggő epilepsziák iktális és/vagy interiktális jeleinek kimutatása (primer generalizált, frontális, temporális, formák elsősorban)

4. A narkolepsiára jellemző alvásstruktúra igazolása (soREM, csökkent REM latencia, felszínes NREM alvás, hosszabb REM fázisok, nagyobb REM denzitás, gyakori ébredések mindkét állapotból.

A minimum 8 órás éjszakai polyszomnográfia során két EEG (elektroencefalogram) csatornát (C3-A2 és C4-A1, esetenként O1-A2 és O2-A1), két (négy) EOG (elektrookulogram) csatornát és egy EMG (m. digastricus, mentalis, submentalis) izomaktivitás elvezetést használunk, az ébrenlét és az alvásszerkezet megítélésére. A plusz EEG és EOG elvezetéseknek az ébrenlét és REM átmenetek pontosabb megítélése érdekében lehet szükség. A PLMS felfedezésére az alvásszerkezetre és a kardiorespiratórikus funkciókra vonatkozó paraméterek mellett mindkét alsó végtagon (m. tibialis anterior, m. soleus) elhelyezett EMG elvezetés is szükséges. Más testrészekre (karok, arc, rágóizmok, törzs stb.) vonatkozó motoros panaszok esetén, a célterületen addicionális EMG elvezetéseket kell alkalmazni. Mindemellett az alvás alatti magatartás és mozgások pontos megítélésére videomonitorozás is alkalmazandó. Epilepsziák kimutatási igénye esetén az EEG montázst minimálisan a 10-20 rendszernek megfelelően (esetleg ettől eltérő, jobban lokalizált elektródák is szükségesek lehetnek) kell kiépíteni legyen!

7.3. Aktigráfia

Az aktigráf kombinált, kisméretű mozgásérzékelő szenzor (accelerométer), amely alkalmas a különböző végtag és törzsmozgások detektálására, a jelek tartós (néhány órától több hétig tartó) gyűjtésére és tárolására. Az aktigráf szenzor egységét bokára, vagy csuklóra kell felerősíteni. Az aktigráf technikát jelen fejlettségi szintjén narkolepsiában az alvás anamnézis részletesebb megismeréséhez, kontrolljához, valamint a terápia követés egyik eszközeként használható.

8. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Liquor hypocretin-1 szint N/C-nél > 90 %-ban < 110 pikog/ml
Vagylagos diagnosztikai feltétel N/C és tN esetében.

9. Diferenciál-diagnosztika

Alapvető feladata és célja:

1. a narkolepsiát (főleg egyes tüneteit illetve tünetkapcsolódásait) utánzó kórképek kizárása
2. az EDS-t okozó alvászavarok igazolása
3. a másodlagos kórképek igazolása

Ehhez megfelelő szakorvosi vizsgálatok (neurológiai, pszichiátriai, laboratóriumi és a korábban ismertett (II. 4. 3. pont) speciális alváslaboratóriumi vizsgálatok) szükségesek. A diagnosztika menetét a II. 1. pontban mutattuk be.

9.1. A narkolepszia egyes tüneteit, tünetkapcsolódásait utánzó kórképek (lehetséges téves kórismék), valamint alvászavarok.

a. Alvás és/vagy cataplexiás rohamok esetén, melyek esetlegesen hypnagog hallucinációval kombinálódnak

- Epilepszia (myoclonusos astaticus formák, komplex parciális roham, temporális roham)
- TIA, drop attack, vertebrobasiláris keringészavar
- hypokalémiás bénulás, hypoglikémia, myasthenia
- Drog abúzus, pszichiátriai betegséghez társuló hallucinációk

b. Különösen singuláris hypnagog hallucinációk és/vagy alvásparalízis esetén.

Schizophrenia, drog abúzus

c. Napközbeni aluszékonyság esetén

Obstruktív alvási apnoét, nyugtalan/periodikus lábmozgás szindrómát kísérő aluszékonyság, recidiváló hypersomniák (Klein–Levin szindróma), idiopátiás hypersomnia, tüneti hypersomniák (neurológiai, pszichiátriai, metabolikus okok).

d. Intenzív szokatlan álmélmények esetén

REM rebound napközben, antidepresszáns kezelés, droghasználat, alkoholizmus, illetve súlyos, rendszerint OSA-hoz társuló alvászfragmentálódás, vagy tartós alvásmegvonás következtében. Kóros álmélmények (parasomniák /rémálmom/, depresszió) esetében.

9.2. A tüneti narkolepszia-cataplexia lehetséges okai

Koonya trauma, sclerosis multiplex, Niemann-Pick betegség C típusa, neurosarcoidosis, Coffin-Lowry szindróma, Moebius szindróma, IV.kamra ependymoma, hypothalamus tu., III. kamra arteriovenosus malformatio és tumor, pontomedulláris astrocytoma, gyógyszermegvonás (SSRI, triciklikus, amfetamin)

10. Differenciál-diagnosztikai eszközök

10.1. Recidiváló hypersomniák (klinikai jellemzők, alvász szerkezet)

A Klein-Levin szindróma évente 1-2 alkalommal néhány hétig megnövekedett alvási igényből, aluszékonyságból, hyperphagiából áll. Az alvász szerkezet nem mutat sem kvalitatív, sem kvantitatív eltérést. A hormonális profilok életkornak megfelelők.

10.2. Idiopátiás hypersomina (klinikai tüneti elemzés, anamézis, PSG, MSLT, genetika)

Az idiopátiás hypersomnia esetében a mély NREM alvás cirkadián zavara (az éjszakai alvás első felének delta hullám telítettsége jelentősen csökken, a mély NREM túlsúlyt mutató alvás a nappali órákra is kiterjed) mutatható ki. Genetikailag a HLA CW2 és DR5 pozitivitás jellemző. A családi halmozódás az első allélhez kötött. A betegek egy csoportjában mononucleosis szerepel az előzményben.

10.3. REM rebound napközben drog, illetve súlyos, rendszerint OSA-hoz társuló alvászfragmentálódás, vagy tartós alvásmegvonás (cirkadián alvás-ébrenlét zavar) következtében. (kórelőzmény, PSG, MSLT, alvásnapló.)

10.4. Kóros álmélmények (parasomniák /rémálmom/, depresszió) (klinikum elemzése, PSG, pszichopatológia)

10.5. Epilepszia (myoclonusos astaticus formák, komplex parciális roham.) (EEG, kazettás EEG, video monitorozás)

10.6. TIA, myasthenia, hypokalémiás bémulás, drop attack, vertebrobasiláris keringésszavar (tüneti elemzés, megerősítő vizsgálatok, szükség esetén az adott kórkép megerősítő protokollja)

10.7. Tüneti narkolepszia kizárása (tüneti elemzés, megfelelő neurológiai protokoll)

III. Kezelés

Tekintettel arra, hogy a narkolepszia pontos patomechanizmusa még tisztázatlan oki kezelést (kivéve a tüneti narkolepsziákat!) ma még nem tudunk nyújtani. A megfelelő diagnózison alapuló és időben elkezdett kezelés azonban igen eredményes lehet. A terápia mindig összetett, tünetre és egyénre szabott:

- Gyógyszeres kezeléssből
- Speciális felismerésekre épülő életmód változtatásból
- Általánosabb életmódbeli és életvezetési tanácsokból, szociális elemekből áll.

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Szakellátás és alvásambulanciák (megfelelő indikáció esetén alváslaboratóriumok), két szakkontroll vizsgálat (fél-egy év) között alapellátás.

2. Általános intézkedések

2.1. Gépjárművezetés

Az A kategóriás jogosítványt, mennyiben egy évig tünet-és rohammentesek elvet csak az EU országainak felében alkalmazzák. A másik felében vagy megtiltják, vagy erre nézve nincsenek világos szabályok.

2.2. Munkaköri korlátozások

Egyéni. Általában a betegséget provokáló feltételeket támaztó munkakörök kerülése szükséges (több műszak, fegyveres szolgálat, veszélyes gépek, magasban való munkavégzés)

2.3. Katonai szolgálat

A megváltozott alkalmassági feltételek szerint a protokoll alapján igazolt narkolepszia alkalmatlanságot jelent.

3. Speciális ápolási teendők

Nincsenek

4. Fizikai aktivitás

Nem megterhelő, rendszeres, mely figyelembe veszi a krono- és életmód-terápia igényeit.

5. Diéta

Étkezési rend fontos. Az N/C rohamok az étkezések után 1- 0,5 órával szaporodnak. Nikotin, alkohol, koffein csökkentés, elhagyás.

6. Betegoktatás

A betegség természetének és terápiás lehetőségeinek közérthető magyarázata, családi vonatkozások megválaszolása, a megfelelő diétás tanácsok indoklása, a kerülendő gyógyszerek és lehetséges mellékhatások ismertetése, a fizikai aktivitás és a nem gyógyszeres terápiák magyarázata és indoklása, emellett elsajátíttatása. Kiemelendő terhességben és gyermekkorban a speciális felvilágosítás. Fontos a javasolt gyógyszerelés indokainak megadása, a gyógyszerelés formájának, rendjének, kronoterápiás módszerekkel való összefüggésének indoklása mind a beteg, mind a családtagok részére.

7. Nem gyógyszeres kezelés

A nem gyógyszeres kezelés egyes elemeit együttesen kell alkalmazni minden narkolepszia beteg esetében. Eredményességük a jó orvos-beteg kapcsolatot, a megfelelő felvilágosítást és a betegre, valamint környezetére is vonatkozó együttműködést feltételezi. Segítségükkel a gyógyszeres kezelés enyhe esetekben halasztható, máskor a rendszeresség révén hatékonyabb (a szerek többségének hatékonysága az alvás-életviteli szokásoktól függő bevételi időpontokhoz kötött), csökkenthetők az alkalmazott gyógyszerek napi dózisa és a kombinációk száma.

7.1. Struktúrált alvásrend (kronoterápia).

Az a tapasztalat, hogy időben és tartamban korlátozott éjszakai alvás (maximum 8 óra, reggeli ébredés legkésőbb 8h) mellett 11 és 12 óra, illetve 16-18 óra közé illesztett 20-30 perces szunyókálás jelentősen javít a

tüneteken (egyres tréningek szerint napközben a 4 óránkénti fél órás szunyókálás hatékonyabb). Mindkettő jelentős mértékben érinti a beteg életvitelét. A gondozó orvos nem csekély feladata, hogy az iskolával, munkahellyel elfogadtassa a napközbeni sajátos alvási igényt. Amennyiben ez sikerül, nem egyszer drámai javulás következik be az iskolai, általában a mentális teljesítményben.

7.2. Ismert, hogy a napközbeni főétkezés előtti 90 percben a szunyókálások száma csökken, a követő fél-két órában viszont a tünetek rosszabbodnak. Gyakoribb, kisebb volumenű étkezés szükséges. Adatok vannak az édességek fogyasztásának rossz hatására.

7.3. Alváshigiénés szabályok (ld. 5. melléklet)

7.4. Szociális elemek

A narkolepszia, mint krónikus betegség gondozást igényel, Fontos, hogy a beteg tisztában legyen betegségével, közreműködjön a terápiás protokollok kivitelezésében, maga és környezete tisztában legyen annak céljaival, az esetleges várható mellékhatások természetével. Mindezek mellett speciális, egyénre és betegségre szabott törődésre szorul, amit legjobban az alváslaboratóriumok köré szervezett, a specialistával együttműködő beteg érdekvédelmi csoportok képesek biztosítani.

8. Gyógyszeres kezelés

A jelenleg alkalmazható gyógyszerek többsége nem képes a narkolepszia összes tünetét befolyásolni. Ma még megkülönböztetünk:

- Az EDS-re ható gyógyszerek
- Cataplexiát (disszociált REM jelenségeket) gátló szereket (az igen enyhe, parciális kataplexiás jelenségek gyógyszeres kezelésétől el lehet tekinteni!).
- A fragmentált alváásra ható szereket.
- A stimuláns amfetamin derivátumok és a selegilin mérsékelt anticataplexiás hatással is rendelkeznek. EDS-re és cataplexiára gyakorolt együttes hatás azonban csak a GHV esetében bizonyított megfelelő szinten.

Megjegyzés: Ma már az AASM (American Academy of Sleep Medicine) és az EFNS (European Federation of Neurological Societies) ajánlásai alapján két csoportot különböztetünk meg:

- *narkolepsiára specifikus szerek (modafinil, gamma hidroxijavajsav /GHV/)*
- *egyéb –elsősorban az egyes tüneteket célzó – szerek.*

8.1. Az EDS megoldására szolgáló gyógyszerek (a gyógyszerek részletes ismertetését ld. 4. melléklet)

Vegyület név	DD (mg)	T1/2 (h)	Ajánlás és bizonyítékok szintje-*	Jellemző mellékhatások	Abúzus tolerancia, pszichés dependencia
Modafinil	200-800	10-12	A I	Fejfájás, feszültség, gyógyszerinterakciók (P450)	Nincs
<i>Methylphendiat</i>	10-150	8-12	C IV	Feszültség, tremor, palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia, étvágytalanság.**	Van**
<i>Dextroamphetamin</i>	50-100	10-30	C V	Feszültség, tremor, palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia, étvágytalanság.	Van
<i>Methamphetamin</i>	5-100	12-34	C V	palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia, hányás, étvágytalanság	Van
Selegilin	20-40	9-14	C V	Hányinger, szájszárazság, zavartság, szédülés	Nincs

Vastag betűvel a hazánkban elérhető, dőlt betűvel az amfetamin derivátumok.

* ld. irodalom : Sacket ,** az amfetamin derivátumok közül a legkevésbé jelentkezik

8.2. Cataplexiás rohamok (és disszociált REM jellemzők) gátlására használt szerek

(GHV kivételével mindegyik elérhető Magyarországon)

(a gyógyszerek részletes ismertetését ld. 4. melléklet)

* ld. irodalom : Sacket kritériumok

Vegyület név	DD(mg)	T1/2(h)	Ajánlás és bizonyítékok szintje-*	Jellemző mellékhatás
Triciklikus antidepresszánsok				
clomipramin	50-250	32	C V	Szájszárazság, izzadás, aluszékonyság
imipramin	50-300	6-20	C V	Szájszárazság, dysuria, székrekedés, aluszékonyság
protryptilin	5-30	67-89	C IV	Szájszárazság, dysuria, székrekedés
SSRI				
fluoxetin	20-60		C V	Fejfájás, sexuális diszfunkció, szájszárazság
nSSRI				
venlafaxin	37,5- 375	3-7	C V	Fejfájás, szájszárazság, hányinger, inszomnia, RR emelkedés
Egyéb				
GHV	3 -9	0.5-1	B II	Hányinger, fejfájás, szédülés, Enuresis nocturna, alvajárás.
selegilin	20-40	9-14	C V	Hányinger, szájszárazság, zavartság, szédülés

8.3. Az alvás fragmentáltságát csökkentő szerek

- GHV (ld. fent).
- Clonazepam (REM szupresszió)
- Antidepresszánsok (REM szupresszió) (ld fent)
- Egyéb, közepes bérszintfelezési idejű BDZ hipnotikumok

9. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Alvásambulancia, szakellátás. Az előírt gyógyszerelés folyamatosságának sz.sz. ellenőrzése két fél (egy) éves kontroll között az alapellátásban.

10. Speciális ápolási teendők

Egyes szekunder formák protokolljának megfelelően

11. Ajánlott gyógyszeres kezelés

11.1. Általános szempontok:

- a. A gyógyszeres terápia csak a protokoll szerint történő kivizsgálás és pontos diagnózis után indítható.

b. Mindegyik szert titrálva (a legkisebb dózistól, a szer farmakokinetikájától függő napi elosztásnak megfelelő módon szabad emelni a klinikailag hatékony mennyiségig a mellékhatások monitorozása mellett.

c. Az alkalmazott gyógyszerelés- a meglévő, biztosan igazolt klinikai szindróma és az arra adott hatástani csoportba tartozó gyógyszereken, várható mellékhatásokon túlmenően-mindig egyéni!

d. Az egyes gyógyszer csoportokat a tünetek természetének megfelelően folyamatosan, vagy megszakítva, de mindenképpen hosszú éveken át kell adni. Használhatóságukat tehát a krónikus gyógyszerelés szempontjai szerint (változó élethelyzetek, betegségek, terhesség, hozzászokás lehetősége, krónikus mellékhatások stb.) is meg kell ítélni.

ld. protokoll.

11.2. A narkolepszia gyógyszeres kezelésében az utóbbi évek változást hoztak:

a. Megjelentek a gyógyszerelésben azok az éberség fenntartó és anticataplexiás szerek, melyek a narkolepszia betegség igazolása esetén hatásuk, mellékhatásaik aránya alapján első választásként ajánlottak. Ezeket ma már a narkolepsiára specifikusan ható csoportnak nevezik:

- Modafinil

-Gamma-hidroxy-vajsav (GHV).

b. Az összes eddig alkalmazott gyógyszer csoport jelentős részben a második vonalba szorul. Az eddig alkalmazott amfetamin származékok mellékhatásaik és következményeik miatt vezető szerepüket elvesztették.

Ennek elsődleges oka a modafinil megjelenése, mellyel kapcsolatos evidencia szintű (BII) vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy hatás/szövődmény arány vonatkozásában alkalmasabb a narkolepszia kezelésére. Ezért az FDA által egyetlen narkolepszia kezelésére alkalmazható szer. Európa 23 országában, hazánkban is már törzskönyvezték a narkolepszia kezelésére. Hazai tapasztalataink is igen jók. Mindezek alapján –a nem gyógyszeres eljárások preferálás mellett- a gyógyszeres ellátás vonalán első első helyre a modafinil kerül.

A cataplexia ellenes szerek terén megjelent a gamma hidroxy vajsav (GHV). Szintén evidencia szintű vizsgálatok bizonyították, hogy megfelelő kontrollal abúzus potenciálja kivédhető, a cataplexia rohamokat egyedülálló hatékonysággal védik ki, mindemellett a betegek éjszakai alvásának rendezése révén a napközbeni EDS-t is csökkenti. Az FDA által egyetlen cataplexiára törzskönyveztet szer. Az USA-ban és Európában minden más cataplexia gátlására alkalmazott antidepresszáns és selegilin csak tapasztalati szinten adható.

A cataplexia gyógyítására hazánkban egyelőre az antidepresszánsok állnak rendelkezésre, ezek közül a leginkább alkalmazott szer a clomipramin, melynek gyógyszerkönyvi javallatában szerepel a cataplexiás roham megoldása. A tri- és tetraciklikus antidepresszánsokat lassan felváltják az SRI és nSRI szerek. Az enyhe/parcialis cataplexia nem minden esetben igényel medikációt. Amennyiben az elkerülhetetlen, modafinil mellett adott clomipramin, majd fluoxetin, venlafaxin lehet a választás. Mindezek sikertelensége esetén jöhet szóba a CBZ, a szelegilin, és végső esetben (Magyarországon egyelőre csak elméleti szinten) a GHV.

A narkolepszia terhesség és szoptatási időszakban történő gyógyszeres kezelése sok tekintetben még megválaszolatlan kérdés. Itt különösen nagy a diagnosztika felelőssége (egyéb EDS okozó tényezők feltárása, cataplexiát utánzó kórképek, állapotok felismerése), valamint a nem gyógyszeres megoldások minden lehetőségének kimerítése. A stimulánsok, antidepresszánsok, selegilin ugyanis grav.II,szopt.IV jelzést viselnek, a modafinil és GHV esetében pedig még nincs elég adat ennek pontos meghatározására. Végső esetben marad a lehető legalacsonyabb dózisok alkalmazása és a kiugró vérszintek kikerülése.

Anaesthesia. Az elkerülhetetlen anaesthesia esetében több lehetőség adódik:

A gyógyszerek előzetes csökkentése (1), módosítása (2), átmeneti kihagyása (3), változatlan gyógyszerelés (4), a bevált narkolepszia gyógyszerek mellett kevesebb veszéllyel járó anaesthesia forma választása (5). A lehetőségek között konziliáriusi szinten a beteget bevonva a narkolepszia szindróma súlyossága, a beteg egyéb betegségei, illetve a megszokott és bevált gyógyszerek anaesthesia komplikációhoz vezető mellékhatásainak mérlegelése szükséges.(III. 3. 2.)

A gyógyszeres javaslatot a teljes kezelési arzenállal együttesen a terápiás protokoll tünteti fel (III. 5).

11.3. Kontraindikációk

Általános Gyógyszerérzékenység.

Amfetamin derivátumok:

Pszichózis, hypertonia hajlam, angina pect., cerebrovaszkuláris betegség hajlam, glaucoma, Tourette sy. családi előfordulása, terhesség, szoptatás (grav IV szopt II), < 6 év alatt ellenjavallt.

Antidepresszánsok:

Glaucoma, prostata hypertrophia, obstruktív pulm. betegségek, légzésdepresszió, ritmuszavarok, (grav IV szopt II), < 6 év gyermekkor nem javasolt.

Modafinil

Gyógyszerinterakciók (P450), májbetegség

Modafinil és GHV esetében a evidencia szintű biztos adat a teratogenitására vonatkozó, vagy anyatejbe való átterülésére még nincs. Az eltelt idő rövidegére tekintettel azonban mind a terhesség, mind a szoptatás egyelőre ellenjavallatnak számít.

Amennyiben gyógyszer adása elkerülhetetlen, vagy már folyamatban van, terhességben a lehető legalacsonyabb dózisban a nem gyógyszeres technikák preferálása, a gyógyszer szint kiugrások elkerülése lehetnek az alapelvek.

< 6 év előtt a narkolepszia ritkán kezdődik. Gyermekkorban megfelelő dózisban a modafinilt alkalmazzák. Itt különösen nagy a felelőssége az objektív és pontos diagnosztikának és a nem gyógyszeres módszerek lehető legpontosabb kiaknázásának.

11.4. Lehetséges jelentős interakciók

-A szindrómákra adott gyógyszerek közötti kombinációt gátló interakciókkal kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Ennek oka részben a kombinációk sokfélesége és az egyes hatékony szerek (modafinil, GHV) bevezetése óta eltelt idő rövidege. Közlések vannak, hogy a modafinil együtt adható stimulánsokkal, azok szükséges mennyiségét csökkenthetik és az áttérés stimulánsról modafinilre zavarmentes. Még nincs evidencia szintű bizonyíték (csak CV szintű modafinil-clomipramin esetében) ezek terén.

-Selegilin kezelésnél a tyraminmentes diéta (vörösbor, sajt, hering, csirkemáj) szükséges a súlyos hipertenzív reakció megelőzése céljából.

-amfetamin derivátumok egyikről másikra áttérés washout nélkül veszélyes.

-Stimulánsok, antidepresszánsok, modafinil P450-216 enzimindukció

-Anaesthesia: A P450-206 cytochrom enzim indukcióhoz vezető modafinil, stimulánsok, antidepresszánsok befolyásolhatják az altatók hatását. A triciklikus antidepresszánsok fokozhatják az atropin és az epinephrin hatását. Ketamin alkalmazása mind a stimulánsok, mind az antidepresszánsok esetében hipertenzív reakcióval fenyeget.

12. Kiegészítő / Alternatív gyógyszeres kezelés

Alternatív gyógyszerek a narkolepszia tüneteire nincsenek. Az adenosin receptorokat blokkoló koffein narkolepsiában hatástalan.

Amennyiben a narkolepsiához PLMD társul, dopamin agonista terápia vezethető be.

A RBD és lidérces álmok kezelésére egyelőre az antikatalepsiás hatású antidepresszánsok alkalmasak. Akupunktúra bizonyított hatással nem rendelkezik.

13. Terápiás algoritmusos

A narkolepszia ajánlott terápiás algoritmusát ma az alábbiak figyelembe vételével fogalmazhatjuk meg:

1. A narkolepszia három klinikai formája, azok klinikai súlyossága.
2. A klinikumon belül az egyes alaptünetek jelenléte és súlya.

Klinikai forma	Első választás	Második választás	Harmadik ajánlás
Narkolepszia-cataplexia (N/C)			
Enyhe (N/c)	NGY modafinil titrálva	NGY Modafinil emelve +/- v. methylphenidát	NGY Modafinil +/-vagy amfetamin származék v. anticataplexiás antidepresszáns titrálva v.selegilin,v.CBZ
Súlyos (N/C)	NGY Modafinil titrálva+ anticataplexiás antidepresszáns titrálva	NGY Modafinil max.+ egyéb anticataplexiás antidepresszáns	NGY modafinil emelve +egyéb anticataplexiás antidepresszáns v. amphet.szárm. v. GHV*, selegilin , CBZ
Narkolepszia (N)			
Enyhe	NGY (sz.e. modafinil kis dózisban)	NGY modafinil titrálva	NGY modafinil emelve +/-v. amfetamin származék v. selegilin
Súlyos	NGY Modafinil titrálva	NGY Modafinil emelve +/-v. methylphenidát	NGY modafinil max.+ egyéb amfetamin származék v, selegilin v. GHV*
Tüneti narkolepszia (t N)			
SM, posttraumás	Az adott kórkép protokollja szerinti gyógyszeres ellátás	NGY modafinil	Modafinil+sz.e.anticataplexiás szer NGY
Tumorok, angiómák	Az adott kórkép protokollja szerinti ellátás (műtét)	NGY modafinil	Modafinil+ sz.e. anticataplexiás szer NGY

3. Az egyes gyógyszerek hatásiránya, ajánlási foka és bizonyíték szintje

4. Az adott gyógyszer elérhetősége az EU-ban, illetve Magyarországon (Ezzel magyarázható, hogy egyes gyógyszerek (pl. GHV) az öt megilletőnél képest a hazai ajánlásban egyelőre hátrébb sorolódnak!)

5. Mindegyik választási ajánlásban a nem gyógyszeres eljárások (kronoterápia, magatartásterápia, pszichoterápia) nélkülözhetetlenek, gyermekkorban és terhesség alatt még inkább előtérbe kerülnek.

A narkolepszia ajánlott terápiás protokollja (első, második, harmadik ajánlás) (Alvásmedicina Munkacsoport)

*Magyarországon még nem elérhető

NGY= nem gyógyszeres terápia.

14. Műtét Csak a szekunder kórképek megfelelő protokolljaiban szerepel (pl. daganatok)

15. Egyéb terápia

Kronoterápia, magatartás és viselkedés terápia, alváshigiénés tréning, gyógytorna, fizikai aktivitás rendjének elsajátítása.

16. Az ellátás megfelelőségének indikátorai. Szakmai munka eredményességének mutatói

16.1. A féléves kontroll alkalmával elvégzett vizsgálati eredmények összevetése
Eszközei: kérdőíves vizsgálatok, alvásnaplók adatainak számszerűen megadható értékei.
Indokolt esetben a MSLT és PSG adatai

16.2. A klinikai interjú nem kvantifikálható eredményei.

IV. Rehabilitáció

A megfelelően beállított, gondozott, jó együttműködésben tartott beteg visszatérhet megszokott életformájához. Ez a tünetek minimálisra csökkenése, vagy megszűnése mellett elsősorban a családi, munkahelyi, szociális életre, kapcsolatokra vonatkozik. E területekre jól kvantifikálható kérdések találhatók az SF-36 kérdőívben.

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés

Félévenként alvás ambulanciák/szakellátás, ahol a szakorvos értékeli az elmúlt időszak adatait eldönti a vizsgálatok indikációját és ezek eredményeinek ismeretében jóváhagyja, vagy módosítja a terápiát.

2. Megelőzés

Nikotin, alkohol, koffein, provokáló gyógyszerek, többműszakos munka, emocionális terhelés kerülése.

3. Lehetséges szövődmények

- Status cataplecticus (clomipramin, amfetamin derivátumok hirtelen elhagyása).
- Tolerancia, hozzászokás hypertonia, cardio-cerebravaszkuláris kórképek, pszichózis, hallucinózis (amfetamin derivátumok)
- Gyógyszerinterakciók (P450 miatt) (modafinil, antidepresszánsok, stimulánsok).
- Hypertoniás reakció tyramin mentes diéta nélkül (selegilin)
- Anaesthesia ld. III.3.2.)

3.1. szövődmények kezelése

Megelőzés az ismert szövődmények lehetőségének elkerülése (pontos kórelőzményi adatok) révén, a terápia (várható mellékhatások) szoros kontrollja, az ajánlási sor és a titrálás módszerének betartása, az esetleges diéta (tyramin selegilin esetében) betartása, az ellenjavallatok ismerete jelent megoldást.

4. Kezelés várható időtartama/Prognózis

A betegek többségében a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés tünetmentességhez, a klinikai tünetek jelentős életminőség javuláshoz vezető mérséklődéséhez vezethetnek. A mentális, affektív és szociális deficit megszűnik/javul. A munkaképesség megtartható. A gyógyszerelés évekig (élethosszig) tarthat a kezelőorvos megítélése szerint. Másodlagos kórképek esetében a kiváltó kórkép protokollja is irányadó.

VI. Irodalomjegyzék

1. American Academy of sleep medicine:International classification of sleep disorders. 2nd ed.Diagnostic and coding manual.Westchester,IL (2005).
2. Ballon JF, Feifel D.: A systematic review of modafinil.: Potential uses and mechanisms of action. *J Clin. Psychiatry*, 67,4,554-566,2006.
3. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y et al.: EFNS guidelines on management on narcolepsy. *Eur.J. Neurol.* 13,10,1035-1048, 2006.
4. Billiard M., Cadilhac C.: Narcolepsy *Rev. Neurol.* 141,8-9, 515-527, 1995.
5. Berry BB, Gilmore RL.: Narcolepsy and idiopathic hypersomnia. In: *Clinical Sleep Disorders* eds: Carney PR, Berry BR, Geyer J., Lipincott Williams&Wilkins, Chapt. 14.2005.
6. Besset A., Chetrit M., Billiard M.: Use of modafinil in the treatment of narcolepsy: a long follow-up study. *Neurophysiol. Clin.*, 26,1,60-66, 1996.
7. Black J., Houghton WC.:Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*,1,29,939-946,2006.
8. Brouthon W.A., Brouthon R.J.: The psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep*, 17,45-49, 1994.
9. Carskadon MA.: Guidlines for the multiple sleep latency test. *Sleep*, 15,268-272,1992.
10. Chokroverty, Fry JM.: Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, 50,2(suppl.), 43-48, 1998.
11. Declerk A.: Driving and sleepiness caused by narcolepsy: Attitudes of neurologists and patients. *Sleep Research Online* ,2, suppl.1,345,1999.
12. Ferraro L., Fuxe K., Rambert FA., et al.: Modafinil: an antinarcoleptic drug with different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol. Psychiatry*, 42,12, 1181-1183, 1997.
13. Frey J., Darbonne C.: Fluoxetine supresses human cataplexy. *Neurology*, 1994,44,707-709.
14. Fry JM.: Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, 50,2 (suppl.), 43-48, 1998.
15. Guilleminault C., Mignot E., Partinene C.P.: Narcolepsy: diagnosis epidemiology.Controversies in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep*, 17,1-16,1994.
16. Hartse K.M., Zorick F.J., Roth T.: Daytime sleepiness and daytime wakefulness: the effect of instruction. *Sleep*, suppl.2.,107-118, 1982.
17. Hublin C., Kaprio C., Partinen M.: The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J. Sleep Res.*, 3,1,52-59, 1994.
18. Hublin C., Kaprio C., Partinen M.: Epidemiology of narcolepsy. *Sleep*, 17,7-12,1994.

19. Hublin,C., Kaprio.J., Partinen,M. et al.: The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish twin cohort.Sleep, (1994) 35,709-716.
20. Jasinski DR.: An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as reference. J Psychopharmacol. 14,1,53-60,2000.
21. Johns MW.: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep, 14, 40-45,1991.
22. Joyce AJ: Anaesthesia considerations for patients with narcolepsy. Journal of the Amer.Assoc. of Nurse Anaesthetics, 67,1,59-66,1999.
23. Köves Péter: Poligráfia, poliszomnográfia Ideggyógyászati Szemle , 53, 353-371, 2000.
24. Li J., Woecker A., Stokes SA.: A review of the effects of gamma- hydroxybutyric acid. Ann. Emerg. Med., 31,6,729- 736, 1998.
25. Kingshott RN, Venelle M, Coleman EL et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 2001,163,4,918-923.
26. Minot E., Lin X., Arrigoni J., et al.: DQB1 0602 and DQA1 0102 are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and Black Americans. Sleep, 17,60-67,1994.
27. Nakayama J., Miura M., Honda M.: Linkage of human narcolepsy with HLA association to chromosome 4p13-q21. Genomics, 1,65, 84-86, 2000.
28. Nishino S., Ripley B., Overseem S.: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet, 1,355,9197,39-40, 2000.
29. Parkes D.: Introduction to the mechanism of action of different treatments of narcolepsy. Sleep, 17, 93-96m 1994.
30. Parkes J.D., Chen S.Y., Clift M.J., et al.: The clinical diagnosis of narcolepsy. J. Sleep Res. 7,41-52, 1998.
31. Partinen M., Hublin C., Kaprio J. et al.: Twin studies in narcolepsy. Sleep, 17,8,13-16, 1994.
32. Sackett D: Rules of evidence and clinical recommendation. Can J Cardiol (1993) 9:487-489.
33. Saper, CB., Scamell TE.: Modafinil: a drug in search of mechanism. Sleep, 2004, 27, 11-12.
34. Schwatz JR., Feldman NT., Fry JM. et al.: Efficacy and safety of modafinil for improving daytime wakefulness in patients treated previously with psychostimulants. Sleep Med. 4,1,43-49,2003.
35. Sturzenegger,C., Bassetti,C.: The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal.Sleep Res. (2004),13,395-406.
36. The U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy (cataplexy). Sleep, 2003, 25,42-49.

37. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group: Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. Ann. Neurol. 43,1,88-97 1998.
38. Vaughan BV., Drouz OF.: Carbamazepine as a treatment of cataplexy. Sleep,1996,19,101-103.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

1. www.sro.org
2. www.narcolepsynetwork.org
3. www.aasmnet.org
4. www.sleepresearchsociety.org
5. www.aasm.org
6. www.esrs.org

A szakmai irányelv érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

2. Érintett társszakmákkal való konszenzus

3. Egyéb megjegyzések

4. Dokumentáció, bizonylat

1. Ullanlinna Narkolepszia Skála

1. Előfordultak-e az alábbi tünetek bizonyos helyzetekben, ha nevetett, dühös lett vagy hirtelen megőrült valaminek?

	Soha	1-5 alkalommal az életem során	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Térdek megroggyanása					
Száj kinyílása					
Fej előreesése					
Összeesés					

2. Milyen gyorsan alszik el lefekvéskor?

>40 perc	31-40 perc	21-30 perc	10-20 perc	<10 perc

3. Alszik napközben?

Nincs rá szükségem	Szeretnék, de nem tudok	Maximum hetente kétszer	Hetente 3-5 alkalommal	Naponta vagy csaknem naponta

4. Elalszik váratlanul napközben?

	Soha	Havonta vagy ritkábban	Hetente	Naponta	Naponta többször is
Olvasás közben					
Utazás közben					
Állás közben					
Évés közben					
Egyéb szokatlan helyzetben					

Minden sort 0 és 4 között pontozunk balról jobbra. Pontozás: (0-4)>14 nagy valószínűséggel narkolepszia.

2. Epworth aluszékonyosság skála

Érez-e (és milyen mértékben) álmoságot vagy alvászéktetést az alább felsorolt helyzetekben? Kérjük, hogy a kérdésekre adott válaszokat az utóbbi egy hónap tapasztalatai alapján, a megadott pontozóskála segítségével, a megfelelő szám bekarikázásával adja meg. Ha egyik, vagy másik helyzet nem is fordult elő Önnel, próbálja meg elképzelni, milyen hatással lenne éberségére az adott szituáció! 0 = nem érzek késztetést 1 = enyhe késztetést érzek 2 = kifejezett késztetést érzek 3 = igen erős késztetést érzek				
Olvadás, pihenés közben	0	1	2	3
TV nézés közben	0	1	2	3
Színházban, moziban, társaságban, találkozáson passzív résztvevőként	0	1	2	3
Autóban utasként, közel egy óras megszakítás nélküli út után	0	1	2	3
Ha lefekszik délután pihenni megfelelő csendes környezetben	0	1	2	3
Társalgás, csevegés közben	0	1	2	3
Ebéd utáni ejtőzés közben, alkoholfogyasztás nélkül!	0	1	2	3
Autóvezetés közben, ha meg kell állnia néhány percig forgalmi dugó miatt	0	1	2	3

3. Az MSLT vizsgálatok előírásai

4. A narkolepszia kezelésében használatos gyógyszerek részletes ismertetése

1. Elsősorban a kóros aluszékonytságot (EDS) befolyásoló szerek

a. Éberség fenntartó szerek:

Modafinil

Az első nem amfetamin típusú ébrenlétet javító szer, farmakológiai szempontból lényegesen eltér a többi stimulánstól. Lékötődése immunfluorescens vizsgálatok tanúsága szerint az amfetamin származékhoz képest lényegesen szelektívebb a központi idegrendszerben, hatása – valószínűen indirekt módon – csak az orexin termelő neuronokra, a tuberomamilláris magra és a perifornicalis áréra korlátozódik. Eltérően az amfetamintól és a methylphenidáttól a nucleus caudátusban és accumbensben nem kötődik le, az ébrenlétet a locomotor aktivitás növelése nélkül javítja. Részleteiben még nem tisztázott hatásának lényege az éberség fenntartó centrumokban a NE és DA transzmisszió fokozása lehet.

Az elmúlt évek multicentrikus vizsgálatai igazolták, hogy napi egy-két alkalommal történő alkalmazása igen jó klinikai hatás mellett, jó tolerálhatósággal, a hatékonyság hosszú távú fennmaradásával, egy éven túli gyógyszerelés mellett is veszélytelen és minimális mellékhatás profillal (enyhe, múltó fejfájás, szájszárazság, nausea, diarroe) rendelkezik. Toleranciát nem észleltek. A napközbeni éberséget az éjszakai alvás megzavarása nélkül javítja. A hatás elsősorban a narkolepsiához társuló aluszékonytságra kifejezett, de obstruktív alvási apnoe egyéb módszerekkel már nem szüntethető aluszékonytságára és többműszakos munkát kísérő EDS-re is jó hatással van. Stimulánsokkal együtt adva, azok dózisanak csökkentését teszi lehetővé. Az aluszékonytság csökkentésén túlmenően a kognitív teljesítményt is növeli.

Alkalmazásában előnyös, hogy az amfetamin származékokról való áttérés rá közvetlen lehet, hatás-mellékhatás aránya kedvező, leépítése során nem fenyeget REM, NREM, cataplexia rebound. Metabolizációja a májban a P450 rendszer révén történik. Ezt egyéb gyógyszer interakciók (fogamzásgátlók pl.) lehetősége miatt figyelembe kell venni. Az EU számos országában (eddig összesen 23 országban, köztük hazánkban) az EFNS javaslata alapján törzskönyveztetett szer narkolepsiára, emellett néhány országban (Franciaország, Németország, Lengyelország, Szlovákia, Svájc, Írország, Nagy Britannia, USA, Kanada, Mexikó és Korea) OSAS-t és

Technikai minimumfeltételek	2 EEG (C ₃ -A ₂ , C ₄ -A ₁ , esetenként C ₃ -O ₂) 2 EOG(ROC/LOC), esetenként supra- és infraorbitális elektródák is. 1 EMG (m. mentalis) Videó-monitorozás
Öltözet, étkezés	Légzés és mozgásmonitorozás ajánlott. Utcai ruha, esetleg szabadidőruha
Előkészítés rendje	A vizsgálat napján könnyű étrend, standard időrend szerint. Előzetesen 2 hétig alvásnapló vezetése Antidepresszánsok két héttel korábban felfüggesztendők. A vizsgálat napján alkohol, koffein, altató és szedatívum tilalom.
A vizsgálat rendje:	A vizsgálat előtt 30 perces nikotin, 15 perces fizikai aktivitás tilalom, a vizsgált személy a lámpaoltásig eltelt utolsó 5 percet már a megfelelő vizsgálati pozícióban tölti ágyban fekve.
Vizsgálati instrukció lámpaoltás előtt	Teszt sorozat kezdete a reggeli ébredés után 1,5-3 órával; 2 óránként minimálisan 20 (maximum 35) percig tartó tesztek naponta 5 alkalommal; A tesztek szigorú alváslaboratóriumi feltételek mellett lámpaoltással kezdődnek. Amennyiben a beteg gyorsan elalszik, az alváskezdés után 15 perces regisztrátum is elégsége. A tesztek közben a vizsgált személy a laborban, vagy pihenő szobában passzív tevékenységet folytathat. A komplex monitorozást ajánlott ezen idő alatt is fenntartani az esetleg spontán jelentkező elalvások, tónus-tudatvesztéses (N/C) események rögzítése érdekében. MSLT: „Csukja be a szemét, engedje el magát, próbáljon elaludni!”

többműszakos munkát kísérő EDS-re. Egyéb sikeres terápiás eredmények: Parkinson szindróma, gyermekkorban ADHD szindróma, alkoholos encephalopathia. Anaesthesia esetén a tudat visszatérését megkönnyíti. A stimulánsokénál magasabb árát – tekintettel a narkolepszia magyarországi prevalencia adataira – klinikai hatékonysága ellensúlyozza.

Gamma hidroxy-vajsav (GHV)

(leírást ld. alább, anticataplexiás szereknél).

Selegilin

Irreverzibilis MAO- B gátló. 20 mg /nap felett ezen enzim szelektivitását elveszti és a hipertenzív reakció megelőzésére szigorú tyramin szegény diétát kell tartani. Ez gyakran a beteg együttműködési hajlamát rontó tényező a mellékhatásokon felül. Néhány klinikai tapasztalat szerint enyhe anticataplexiás hatása is van.

b. Stimulánsok :

Amfetamin derivátumok (Methylphenidat, methamphetamin, dextroamfetamin)

Az éberség fokozását a NE, DA és serotonin reuptake gátlása révén érik el. Legfontosabbnak a DA transzmisszióra gyakorolt hatás (a szinaptikus dopaminerg ingerület-átvitel fokozása) látszik.

Objektív álomosságvizsgáló tesztek szerint a kóros álomosságot leginkább a methylphenidat csökkenti. A figyelmi tesztekben történő javulás az álomosság csökkenésének mértékével mutat kapcsolatot. Sajnos, a gyakran szükségessé váló dózisznövelés kifejezett REM és NREM alvás redukcióval és alvásfragmentálódással, inszomniával jár. A metamphetamin esetében ehhez az is hozzájárul, hogy tartós szedés esetén az előnyös hatások csökkennek, a kellemetlen gasztrointesztinális hatások erősödnek. A methylphenidat vérszint felezési ideje rövid, ezt SR készítményekkel próbálják kompenzálni. Mindegyik szerre igaz, hogy tolerancia alakulhat ki, mind nagyobb dóziszok igényével. Az ezt gátolandó időleges gyógyszerszünetek viszont durva REM és NREM redound-dal, az EDS és – enyhe anticataplexiás hatásuk révén – cataplexiás attackok visszacsapásos megjelenésével fenyegetnek. Ugyanez a helyzet az egyes szerek gyors elhagyása, vagy spontán kihagyása esetén is.

- meglévő hajlam esetén kórosan emelhetik a szimpatikotóniát, annak minden következményével (magasvérnyomás, tachycardia, angina pectoris, étvágytalanság, fogyás, cardiovascularis kórképek megnövekedett esélye).

- a súlyos inszomnia minden (a nem gyógyszeres terápiát is zavaró) következményével együtt gyakori mellékhatás.

- különösen magasabb dóziszok esetén a betegek 40%-a csökkenti, 20%-a elhagyja a gyógyszereket a mellékhatások miatt két éven belül.

- paranoid reakciók, hallucinózis, abusus, pszichés dependencia, fejfájás, anorexia, izomdiszkinéziák kifejlődése is lehetséges. Nagypszihiátriai kórképek csak megfelelő hajlam esetén jelennek meg.

2. Anticataplexiás szerek:

a. Gamma hidroxy-vajsav (GHV)

Az egyetlen FDA által cataplexiára jóváhagyott és Európa szerte is alkalmazott szer. Hatása több szinten zajlik:

- A betegekre jellemző EDS-t az éjszakai NREM alvás mennyiségének és mélységének növelése révén csökkenti.

- Csökkenti az éjszakai felébredések számát, a hypnagog hallucinációkat, valamint az alvásparalízist.

- Napközben a cataplexiás rohamok számát dózissal arányos módon, 2-4 héten belül egy negyedére csökkenti,

A GABA metabolitja, melynek önálló receptorait mutatták ki a hippocampusban, az agykéregben és a striatumban. Az NCS-382 szelektíven antagonizálja az endogén GHV hatásait, mely kizárólag a dopamin és az opioid rendszeren keresztül fejlődik ki, és a klorid ionszertornak szabályozásában is részt vesz. Rapidan megnöveli az agyban a dopamin szintet, ugyanakkor a dopaminerg neuronok kiszűléseit csökkenti képes.

Alkalmazását kezdetben megnehezítette, hogy állatkísérletekben és a szert nem engedélyezett módon alkalmazó, alkoholfüggő emberek esetében abúzus potenciál és megvonásos szindróma mutatkozott. Az USA-ban narkolepszia betegek körében végzett nagyszámú, kettős, placebo kontrollós prospektív vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a szer a N/C betegek minden tünetére igen jó hatással van, megfelelő kontroll mellett megvonási tünetek nem jelentkeznek. A korábban észlelt panaszok (hányinger, fejfájás, szédülés, enuresis nocturna, alvajárás) megfelelően diagnosztizált és gyógyszerelt betegekben <5%-ban mutatkoztak.

E vizsgálatok nyomán az FDA az N/C betegek számára a modafinil mellett az egyetlen narkolepsiára alkalmas gyógyszernek ismeri el szemben a felsorolt antidepresszánsokkal.

A szer folyadék formában kisserelt, rövid felezési ideje miatt lefekvés előtt közvetlenül, majd 2.5-4 órával később kell alkalmazni. Lefekvés előtt legalább 4 órával lehet étkezni (az étkezés csökkenti a szer hatását), az esti és éjszakai dózist ágyban fekvéskor kell bevenni, mert a hipnotikus hatás igen gyorsan fejlődik ki. Az effektív dózis (2,5-9 mg/ nap között) a bevezetőben említett titrálás révén, egyénileg érhető el.

b. Antidepresszánsok

Szelektív, nem szelektív szerotonin reuptake gátlók, triciklikus vegyületek, MAO-B bénítók (selegilin)

A GHV megjelenése előtt a cataplexia megoldására az egyetlen hatékony gyógyszer csoportot adták. Pontos hatásmechanizmusuk még tisztázásra vár, fő hatásuk szerenként eltérő mértékben a szerotonin és NE szint növelése révén nyilvánul meg. Klinikai tapasztalatok vannak, melyek IV-V szintű evidenciáknak felelnek meg. Alkalmazásukat elsősorban az indokolja, hogy a cataplexia megoldására a klinikai gyakorlatban – egyelőre még hazánkban nem elérhető a GHV – más lehetőségünk nincs.

Korábban a leginkább bevált szer a clomipramin. Fontos, hogy hirtelen kihagyása status cataplecticus okozhat tömeges hallucinációkkal (REM rebound). A már említett farmakokinetikai tulajdonságok következtében clomipramint este 50 mg-mal ajánlatos kezdeni, majd lassú emeléssel napi 100 (max. 200) mg-ig emelni reggeli és esti dózisokban. A fluoxetint reggeli 20 mg-mal kezdjük, majd napi kétszeri adagban 40-60 (max. 80) mg-ot adunk. A venlafaxinnal is néhány jó tapasztalat van.

A selegilinnel nincs elegendő tapasztalat. Posturalis hypotonia miatt alkalmazását néhány esetben fel kellett függeszteni.

c. Antiepileptikumok :

Carbamazepinre csak néhány jó hatást leíró klinikai megfigyelés vonatkozik.

5. Alváshigiénés szabályok

- Lehetőleg minden nap azonos időben keljen fel.
- Csak akkor feküdjön le aludni, ha álmos *
- Alakítson ki relaxáló hatású szokásokat lefekvés előtt (meleg fürdő, 10-10 perces olvasás, zenehallgatás, könnyű étkezés stb.)
- Rendszeres fizikai aktivitás, ami nem megterhelő és nem az esti órákban történik
- Szabályos élet-napirendet kövessen, ami alvási, aktivitási, étkezési szokásaira kiterjed.
- Lefekvés előtt tilos koffein- és alkoholfogyasztás, valamint dohányzás
- Napközbeni álmoság esetén a nap azonos-lehetőleg délutáni- szakában szundikáljon.*
- Csak indokolt esetben és előírás szerint alkalmazzon altatót.*

* Narkolepszia esetén módosul.