



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Característiques distintives del Test de Latències de Son Múltiples (MSLT) en la narcolèpsia

Gerard Mayà Casalprim

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

CARACTERÍSTIQUES DISTINTIVES DEL TEST DE LATÈNCIES DE SON MÚLTIPLES (MSLT) EN LA NARCOLÈPSIA

Memòria de tesi doctoral presentada per

Gerard Mayà Casalprim

per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per

Carles Gaig Ventura

Alejandro Iranzo de Riquer

Secció de Proves Funcionals, Servei de Neurologia, Hospital Clínic de
Barcelona

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Desembre 2022



INFORME DELS DIRECTORS DE TESI

El Dr. Carles Gaig Ventura, doctor per la Universitat de Barcelona i el Dr. Alejandro Iranzo de Riquer, doctor per la Universitat de Barcelona

Certifiquen:

Que la memòria titulada: "Característiques distintives del Test de Latències de Son Múltiples (MSLT) en la narcolèpsia", presentada per Gerard Mayà Casalprim, ha estat realitzada sota la nostra direcció i considerem que reuneix les condicions necessàries per ser defensada davant el Tribunal corresponent per optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona.

Firmat,

Dr. Carles Gaig

Secció de Proves funcionals

Servei de Neurologia

Hospital Clínic de Barcelona

Universitat de Barcelona

Dr. Alejandro Iranzo

Secció de Proves funcionals

Servei de Neurologia

Hospital Clínic de Barcelona

Universitat de Barcelona

Barcelona, 21 de Desembre de 2022

A la Rosa i en Josep,

AGRAÏMENTS

A la Sílvia Mayà, la meva germana, i al meu pare, Josep Mayà, per posar-me la idea al cap de fer medicina, aquella carrera que mai hauria volgut fer i per la qual no tenia vocació. Descobrir la medicina, la neurologia i el son i més concretament poder realitzar aquesta tesi ha significat la sort de poder dedicar-me a una feina que m'omple i fascina, i un espai on he pogut coincidir i aprendre d'experts, però sobretot, bones persones.

Al Joan Santamaria, per fer possible aquesta tesi doctoral, per totes les idees que han marcat decisivament cadascun dels treballs, per tota la guia versió a versió dels manuscrits (fins arribar a 50 si cal). Però per sobre de tot, gràcies per tota la docència i generositat.

A l'Àlex Iranzo i en Carles Gaig, per l'oportunitat que m'han donat, per permetrem treballar, aprendre i créixer professionalment al seu costat. Pel seu pragmatisme i visió clara per enfocar els projectes.

Agraeixo a altres companys que tot i no contribuir a la tesi directament m'han format com a neuròleg durant els últims 6 anys. A l'Ana Tercero, per ensenyar-me la monitorització intraoperatòria. A l'Amaia Muñoz, una persona excepcional. A l'Aurora Arqueros i la resta d'equip de tècnics de la secció, per la seva feina imprescindible. Al servei de neurologia de l'Hospital Clínic, a tots els adjunts i residents de qui he tingut la sort d'aprendre dia a dia. Al Banc de Teixits Neurològics. A la Laura Molina per la motivació que contagia i per l'assessorament. A l'Iban Aldecoa, per ensenyar-me la neuropatologia dels trastorns neurodegeneratius. Als pacients, el motiu dels treballs que conformen aquesta tesi doctoral.

Als meus pares, la Rosa Casalprim i en Josep Mayà, que m'ho han donat tot perquè pogués seguir el meu camí. A la Sònia Suñer, companya de viatge des de fa 10 anys. A en Tomàs Xuclà, el primer amic que vaig fer amb 4 anys, i amb qui he tingut la sort de compartir la majoria d'etapes. A en Pol Olivas, per ser des de la infantesa l'amic que sé que hi serà sempre. A en Tomàs Pujol, en Sebastià Corró i l'Adrià Tomé, sense ells no seria qui sóc, i tanta altra gent que m'ha ajudat a arribar fins a escriure aquestes línies.

Aquesta tesi doctoral ha estat possible gràcies al finançament per part de l'Hospital Clínic i la Fundació Catalunya- La Pedrera mitjançant un contracte fi de residència "Clínic- La Pedrera".

ÍNDEX

Llistat d'abreviatures	13
Presentació	15
I. Introducció	17
1.1 La narcolèpsia tipus 1	19
1.1.1 Etiologia	19
1.1.2 Epidemiologia	19
1.1.3 Manifestacions clíniques	20
1.1.4 Diagnòstic	21
1.1.5 Tractament	23
1.2 La narcolèpsia tipus 2: un diagnòstic controvertit	25
1.3 El test de latències de son múltiples (MSLT) en la narcolèpsia	27
1.3.1 Història del desenvolupament del MSLT	27
1.3.2 Què mesura el MSLT i la seva indicació	28
1.3.3 Protocol del MSLT	29
1.3.4 Interpretació del MSLT	30
1.3.5 Optimització del MSLT per al diagnòstic de narcolèpsia tipus 1	32
II. Hipòtesis	37
III. Objectius	41
IV. Material i mètodes i Resultats	45
1. REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep. Sleep Med 2022; 90-142-144	47
2. Temporal Distribution of sleep onset REM periods and N3 sleep in the MSLT and night polysomnogram of narcolepsy type 1 and other hypersomnias. Sleep Med. 2022; 102: 32-38	53
V. Discussió	69
VI. Conclusions	77
VII. Referències	81

LLISTAT D'ABREVIATURES

AH: altres hipersòmnies

ECG: electrocardiograma

EEG: electroencefalograma

EMG: electromiograma

EOG: electrooculograma

ICSD-1: Classificació Internacional dels Trastorns del Son – 1a versió o *“International Classification of Sleep Disorders – version 1”*

ICSD-2: Classificació Internacional dels Trastorns del Son – 2a versió o *“International Classification of Sleep Disorders – version 2”*

ICSD-3: Classificació Internacional dels Trastorns del Son – 3a versió o *“International Classification of Sleep Disorders – version 3”*

Latència de son: interval de temps entre l'inici de la prova i la primera època de son

LSM: latència de son mitjana

Latència REM: interval de temps entre l'inici de son i la primera època de son REM.

MSLT: Test de Latències de Son Múltiples o *“Multiple Sleep Latency Test”*

N1-SOREMP: SOREMP amb transició a REM des de son N1

N2-SOREMP: SOREMP amb transició a REM des de son N2

NT1: Narcolèpsia tipus 1

NT2: narcolèpsia tipus 2

PSG: polisomnograma

R&K: normes de codificació del son de Rechtschaffen i Kales

SOREMP: període d'entrada en son REM o *“Sleep Onset REM Period”*

VPP: valor predictiu positiu

W/N1-SOREMP: SOREMP amb transició a REM des de vigília o son N1

W-SOREMP: SOREMP amb transició a REM des de vigília

PRESENTACIÓ

Aquesta Tesi Doctoral es presenta en format compendi d'articles, que corresponen a la mateixa unitat temàtica: l'estudi de trets distintius de la narcolèpsia en el Test de Latències de Son Múltiples (MSLT).

En aquesta tesi es plantegen cinc objectius principals que es desenvolupen en dos articles originals:

El primer objectiu és avaluar si existeixen diferències en la determinació de la latència REM amb els nous criteris de codificació del manual de codificació de son de l'Acadèmia Americana de Medicina del Son - versió 2.1. (2014) en comparació amb els criteris previs de Rechtschaffen i Kales (1968) en el MSLT en pacients amb narcolèpsia tipus 1 (NT1) i amb altres hipersòmnies (AH). Aquest objectiu s'aborda en el primer treball:

Mayà G, Gaig C, Iranzo A, Santamaria J. REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep. *Sleep Medicine*, 2022; 90: 142-144. Impact Factor JCR 2021: 4.842 (Q2) Clinical Neurology. *Rank per JCI 2021: Q1 in Clinical Neurology. Rank per SJR 2021: Q1 in Medicine (miscellaneous).*

El segon, tercer i quart objectius són comparar la distribució temporal dels períodes d'entrada de son en fase REM o "*sleep onset REM periods*" (SOREMPs), els seus subtipus (W/N1-SOREMPs i N2-SOREMPs), i també la distribució temporal de la presència del son N3, en el MSLT en pacients amb NT1 i amb AH. El cinquè objectiu és determinar quines de les variables analitzades prèviament tenen una millor capacitat de **diferenciació diagnòstica** de la NT1 respecte a AH. Tots quatre objectius s'aborden en el segon treball:

Mayà G, Gaig C, Iranzo A, Santamaria J. Temporal Distribution of sleep onset REM periods and N3 sleep in the MSLT and night polysomnogram of Narcolepsy type 1 and Other hypersomnias. *Sleep Medicine*, 2022; 102: 32-38. Journal Impact Factor JCR 2021: 4.842 (Q2) Clinical Neurology. *Rank per Journal Citation Indicator (JCI): Q1 in Clinical Neurology. Rank per SJR 2021: Q1 in Medicine (miscellaneous).*

I . Introducció

1.1 LA NARCOLÈPSIA TIPUS 1

1.1.1. ETIOLOGIA

La narcolèpsia tipus 1 (NT1) és una malaltia neurològica que es caracteritza per una somnolència diürna excessiva, cataplexia, períodes d'entrada en son REM (SOREMPs de l'anglès "*Sleep Onset REM Period*") i deficiència d'hipocretina. Es creu que es produeix degut a la co-ocurrència de: **1)** predisposició genètica (principalment ser portador de l'al·lel HLA*DQB1 06:02), **2)** factors ambientals i **3)** factors desencadenants (exposicions a infeccions/vacunes o toxines en l'edat infantil podrien alterar el desenvolupament del sistema immunitari i en persones predisposades generar una reacció immunitària creuada, amb la conseqüent destrucció de les neurones productores d'hipocretina, ubicades en l'hipotàlem lateral. La hipocretina és una proteïna hipotalàmica promotora de la vigília i suprimeix el son REM.(1)

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La prevalença de la NT1 a Europa i Amèrica del Nord és aproximadament 20-50 casos per 100.000 habitants.(2-6) No obstant, un estudi recent a Catalunya va reportar una prevalença diagnòstica molt més baixa, de 3.7 casos per 100.000 habitants, afectant per igual homes i dones.(7)

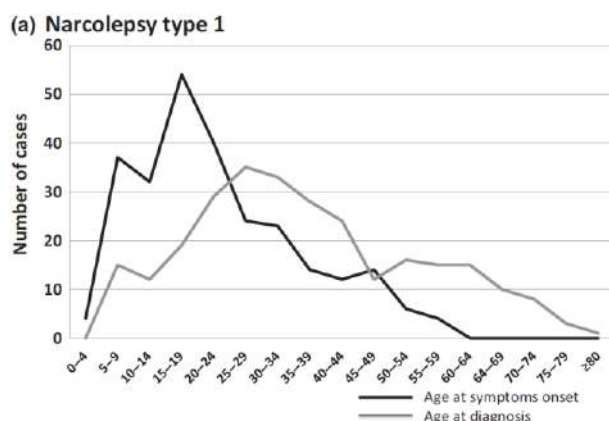


Figura 1. Edat al debut simptomàtic i al diagnòstic de narcolèpsia tipus 1 a Catalunya. Representat en nombre de casos per franges de 5 anys. Extret de Tió et al. [7]

La NT1 sol debutar a l'adolescència, amb un pic entorn als 15-25 anys, i es fa menys freqüent amb l'edat (figura 1).(7,8) Només en un 10-15% dels casos apareix abans dels 10 anys.(9) És rar però no impossible que debuti després dels 50 anys.

Els pacients amb NT1 sovint són diagnosticats de forma errònia, amb retard, i és probable que sigui una malaltia infradiagnosticada. De fet, la latència mitjana

entre l'inici de símptomes i el diagnòstic és de 13-15 anys.(7,10)

1.1.3. MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

Els símptomes guia de la NT1 són la somnolència diürna excessiva i la cataplexia, ja descrits al 1672 per Willis(11) i de forma més precisa al 1880 per Gélinau, que va anomenar a la malaltia narcolèpsia, provinent del grec i que significa “pres per la somnolència”.(12)

La somnolència diürna excessiva habitualment és el primer símptoma en aparèixer, al llarg de setmanes/mesos i posteriorment persisteix de forma crònica. Pot presentar-se en forma d'atacs de son irresistibles. La majoria de pacients amb NT1 necessiten fer becaines involuntàries, que de forma característica són curtes (15-20 minuts) i reparadores, habitualment acompanyades de contingut oníric.(13) A causa de la somnolència intensa, els pacients en ocasions poden tenir conductes automàtiques (ex: posar sal al cafè, escriure més enllà del marge del paper) que sovint no recorden.(1)

El terme cataplexia va ser encunyat per Löwenfeld el 1902 per descriure la pèrdua sobtada del to muscular que Gélinau havia descrit com astàsia.(14) És l'únic símptoma pràcticament patognomònic de la malaltia. Consisteix en episodis sobtats i breus de pèrdua del to muscular provocats per una emoció, generalment positiva (riure, sorpresa, satisfacció, etc.) i amb preservació de la consciència.(15) La cataplexia pot ser parcial, per exemple, afectant només a la musculatura facial o cervical, o completa, afectant a tots el grups musculars excepte el diafragma i la musculatura extraocular i arribant a provocar la caiguda brusca al terra del pacient. La durada habitual és de segons i rarament minuts, si l'estímul persisteix o associat a la discontinuació de la medicació anti-cataplexia. Durant els episodis els reflexes tendinosos profunds solen estar abolits.(16) L'intensitat dels atacs de cataplexia és molt variable, així com la freqüència, que pot ser des de múltiples atacs al dia, fins a pocs en un any. En el 90% dels casos la cataplexia apareix després de la somnolència, habitualment durant els següents mesos, però en un 10% dels casos pot aparèixer fins a 10 anys després o inclús més tard.(17)

Al 1928, les al·lucinacions hipnagògiques (a l'adormir-se) i hipnopòmiques (al despertar) i les paràlisis de son van ser relacionades amb la narcolèpsia.(16) Aquests dos símptomes poden estar presents en un 50-60% dels malalts amb NT1.(15) Les paràlisis del son consisteixen en episodis en que el pacient és incapaç de moure's o de parlar, amb una consciència preservada,

de breu duració i que ocorren en la transició son-vigília o vigília-son, a l' adormir-se o despertar-se del son nocturn o d'una migdiada. Normalment s'acompanyen d'una sensació d'angoixa molt desagradable. Les al·lucinacions són predominantment visuals però en un 85% dels casos també afecten altres sentits com el gust o l'olfacte, i poden coincidir amb les paràlisis de son.(18) Ambdós símptomes no són específics de la NT1 i poden observar-se en la població general o en altres trastorns del son (sobretot en situacions de privació de son) o psiquiàtrics.(19)

Un altre símptoma que pot aparèixer en un 30-80% dels pacients (en funció de la definició i metodologia de detecció empleada) és el son nocturn fragmentat amb despertars breus freqüents.(20) A més, els pacients amb NT1 tenen una major prevalença d'altres trastorns del son com el trastorn de conducta del son REM (30-60%), (21) les apnees obstructives del son (un 25% tenen un índex d'apnea-hipopnea >10)(22), els moviments periòdics de les cames durant el son (40% amb un índex de >15/h)(23), o la síndrome de cames inquietes (15%).(24)

La NT1 també s'associa a obesitat (amb un augment mitjà del 10-20% de l'índex de massa corporal), depressió i ansietat (20-30%), i també altres comorbiditats com trastorns funcionals, alteracions del sistema nerviós autònom, cefalea o alteració de l'olfacte.(1)

1.1.4. DIAGNÒSTIC

Tot i que el diagnòstic de la NT1 és principalment clínic, disposem d'una sèrie de proves diagnòstiques, algunes d'elles necessàries per confirmar el diagnòstic segons els criteris vigents de la Classificació Internacional dels Trastorns del Son – 3a versió o “International Classification of Sleep Disorders – version 3”, ICSD-3 (taula 1).

Test de latències de son Múltiples (MSLT de l'anglès “*Multiple Sleep Latency Test*”). Al 1963 es va descobrir la desregulació del son REM en els pacients amb narcolèpsia, que freqüentment presentaven una entrada en son REM durant els primers 15 minuts de son nocturn (SOREMPs).(25) Aquesta tendència a entrar ràpidament en son REM juntament amb l'objectivació de la somnolència diürna excessiva seria la base del MSLT com a test diagnòstic, que consisteix en realitzar quatre o cinc becaines al llarg del dia sota condicions soporíferes. Fou publicat al 1977,(26) estandarditzat el 1986(27), i amb una última actualització al 2021.(28) Els criteris MSLT de narcolèpsia són 1) una latència de son mitjana ≤ 8 minuts i 2) ≥ 2 SOREMPs (una

latència REM inferior a 15 minuts). Si el pacient entra en son REM els primers 15 minuts del polisomnograma (PSG) de la nit abans, es pot comptabilitzar també com a un SOREMP juntament amb els del MSLT.(29) Es discuteix el seu paper diagnòstic en l'apartat 1.3.

HLA DQB1*06:02. Durant els anys 80 i 90 es va descobrir la forta associació de la NT1 amb l'HLA DQB1*06:02, present en el 99% dels pacients versus el 10-20% de la població. (7,30–32) Així, la oportunitat relativa o “*odds ratio*” per a NT1 és de 251, tot i que només 1 de cada 1000 persones amb aquest HLA desenvoluparà la malaltia.(33) En conseqüència, tot i que la determinació de l'HLA no forma part dels criteris diagnòstics té un gran valor predictiu negatiu.

Hipocretina. Al 1999 es va demostrar que la NT1 està causada per una pèrdua d'un petit grup de 50.000-70.000 neurones de l'hipotàlem lateral productores d'hipocretina o orexina (neuropèptid anomenat de dues formes diferents al ser descobert simultàniament per dos grups investigadors).(34,35) Aquestes neurones secretores d'hipocretina estan especialment actives durant la vigília i ajuden a mantenir períodes llargs de vigília i durant el son inhibeixen el son REM.[25] El dèficit d'hipocretina és mesurable en el líquid cefalorraquidi i constitueix actualment el “*gold standard*” diagnòstic de la malaltia, tot i que la seva determinació a nivell de laboratori és poc accessible i requereix la realització d'una punció lumbar.

TAULA 1. CRITERIS DIAGNÒSTICS DE LA ICSD-3 DE NARCOLÈPSIA TIPUS 1 (29)
S'han de complir els criteris A i B. A. El pacient té episodis diaris de necessitat de dormir irresistibles o lapses de son diürns durant ≥ 3 mesos. B. El pacient presenta ≥ 1 dels següents: 1. Cataplexia i una latència de son mitjana de ≤ 8 minuts i dos o més entrades en son REM en els primers 15 minuts de son (SOREMPs) en un MSLT realitzat segons els estàndards. El SOREMP en el polisomnograma nocturn previ també es comptabilitza. 2. Nivells d'hipocretina en el líquid cefalorraquidi $\leq 110\text{pg/ml}$ o $\leq 1/3$ del valor mitjà obtingut en subjectes sans amb la mateixa tècnica estandarditzada. Notes: - En nens la narcolèpsia a vegades es presenta com son nocturn excessiu o la reaparició de becaines diürnes. - Altres trastorns del son poden estar presents, però han d'estar tractats adequadament abans que un diagnòstic en aquesta categoria pugui ser establert.

1.1.5. TRACTAMENT

La narcolèpsia és una malaltia crònica, no té cura i requereix un tractament simptomàtic de per vida. Alguns casos lleus poden tenir una bona qualitat de vida només amb mesures d'higiene del son com un horari de son-vigília regular o becaines curtes programades, típicament reparadores, però la majoria requereixen medicació diària. Al 1935 es va publicar el primer estudi on es demostrava l'eficàcia de les amfetamines, estimulants capaços de reduir la somnolència diürna excessiva en els pacients amb narcolèpsia.(36) Actualment disposem de múltiples opcions farmacològiques per a mitigar els símptomes, revisades en l'última guia de maneig terapèutic de la narcolèpsia de la societat europea de son del 2021.(37) El més important a l'hora de dissenyar l'esquema terapèutic és identificar quins són els principals símptomes a tractar donat que la medicació pot anar dirigida a tractar la somnolència diürna excessiva, la cataplexia /paràlisi de son i/o el son nocturn fragmentat (taula 5).

SDE	Cataplexia/paràlisi de son	Son nocturn fragmentat
Oxibat sòdic	Oxibat sodic	Oxibat sodic
Pitolisant	Pitolisant	Fàrmacs Z (curt plaç)
Modafinil	Venlafaxina	
Solriamfetol	Clomiparina	
Metilfenidat	Fluoxetina	
Amfetamines	Altres antidepressius	

Taula 5. Fàrmacs emprats per al control simptomàtic en la narcolèpsia. SDE: somnolència diürna excessiva. Modificat de Bassetti et al.(37)

L'únic tractament que pot millorar els tres principals símptomes és l'**oxibat sòdic** (4.5-9g/d), metabòlit del Gamma-hidroxibutirat (GHB) que actua de neurotransmissor via receptors propis i també estimulant els receptors GABA_B. El **pitolisant** (9-36mg/d) pot millorar tant la somnolència diürna excessiva com la cataplexia si és lleu-moderada, mitjançant un efecte d'antagonista/agonista invers dels receptors histaminèrgics H₃ presinàptics. La resta de fàrmacs o bé redueixen la somnolència diürna excessiva o bé tracten la cataplexia/paràlisi de son o bé faciliten un millor descans nocturn menys fragmentat. Pel tractament de la somnolència diürna excessiva disposem de medicaments promotors de la vigília. El **modafinil** (100-400mg/d) bloqueja el transportador de dopamina augmentant la dopamina extracel·lular però podria tenir

un efecte també en els sistemes serotoninèrgic, noradrenèrgic i GABAèrgic. El **solriamfetol** (75-150mg) és un inhibidor selectiu de la recaptació de dopamina i noradrenalina. El **metilfenidat** (10-60mg/d) bloqueja la recaptació de monoamines, principalment dopamina sense inhibir el transportador de monoamines vesicular. Les **amfetamines** (ex: d-amfetamina sulfat 5-60mg/d) a dosis baixes provoquen una alliberació de dopamina i en menor mesura noradrenalina mitjançant un flux revers dels transportadors monoaminèrgics vesiculars, i a dosis altes, també es produeix una inhibició de la recaptació. Per les cataplexies/paràlisis del son, tot i no disposar d'assaigs clínics aleatoritzats, existeix un ampli consens d'experts de l'efectivitat dels **antidepressius tricíclics** (ex: clomipramina 10-100mg/d), els **inhibidors de la recaptació de la serotonina i noradrenalina** (ex: venlafaxina 75-300mg/d) i els **inhibidors selectius de la recaptació de serotonina** (ex: fluoxetina 20-60mg/d, citalopram 20-40mg/d). Per a millorar el son durant la nit es pot considerar l'ús de **benzodiazepines** (ex: clonazepam) o medicaments Z (ex: zolpidem o zopiclone), tots ells agonistes del receptor GABA_A, tot i que el seu ús crònic no és recomanat. També és important tractar altres trastorns del son sovint associats, com les apnees obstructives del son, el trastorn per moviments periòdics de les cames durant el son o el trastorn de conducta del son REM, i altres comorbiditats com la depressió i la obesitat.(1,37–39)

1.2. LA NARCOLÈPSIA TIPUS 2: UN DIAGNÒSTIC CONTROVERTIT

La vigent classificació internacional dels trastorns del son – 3a edició de 2014 (ICSD-3)(29) va classificar la narcolèpsia en dues variants. Per una banda la NT1, una malaltia ben definida des del punt de vista clínic, amb la somnolència i la cataplexia, i amb una fisiopatologia clara, la pèrdua de les neurones secretores d'hipocretina de l'hipotàlem lateral. Per l'altra, la narcolèpsia tipus 2 (NT2), una entitat controvertida per diverses raons.

En primer lloc, la NT2 no presenta una fisiopatologia clara. El seu diagnòstic es basa en la presència de somnolència diürna excessiva i un MSLT que compleix els criteris de narcolèpsia (una latència mitjana de son de menys de 8 minuts i almenys 2 SOREMPs), però en absència de cataplexia, amb uns nivells d'hipocretina-1 en LCR normals (o no mesurats) i amb l'exclusió d'altres causes de somnolència conegudes que poden presentar SOREMPs com la privació de son (síndrome de son insuficient), trastorns del ritme circadià, apnees obstructives, depressió o abús de certes medicacions/substàncies (criteris de la ICSD-3 a la taula 2). Per tant, si no s'exclouen de forma rigorosa tots aquests altres trastorns, hi ha el risc de sobre-diagnosticar la NT2. En segon lloc, la majoria dels pacients diagnosticats amb NT2 quan es repeteix el MSLT ja no compleixen criteris per a una narcolèpsia, a diferència dels pacients amb NT1, on la presència de 2 o més SOREMPs és una troballa consistent i que es manté en el re-test.(40–43)

Mentre que alguns treballs publicats sobre el MSLT amb pacients consecutius presenten una proporció similar de pacients amb NT1 i NT2,(44–47) altres treballs suggereixen que la NT2 és molt més infreqüent, podent ser en alguns casos una forma inicial o lleu de narcolèpsia, però la majoria de pacients sense cataplexia amb un MSLT que compleixen criteris de narcolèpsia tenen en realitat altres causes de somnolència que expliquen aquestes troballes. Un estudi va reportar que dels 191 pacients amb un MSLT compatible amb narcolèpsia sense cataplexia només sis tenien una NT2. La resta van ser diagnosticats de síndrome de son insuficient (n=128), apnees obstructives (n=34), treball per torns (n=19) o retard de fase (n=4). (48) A més, dels sis NT2, dos van acabar presentant cataplexia i per tant el seu diagnòstic final va ser NT1. Així, la NT2 podria ser, almenys en alguns casos, una forma lleu de narcolèpsia que en alguns casos acaba progressant a NT1.

De fet, l'existència de la NT2 és recolzada per diverses observacions. En primer lloc, la cataplexia pot aparèixer mesos o anys després de la somnolència diürna excessiva.(17) Segon, s'ha demostrat una certa pèrdua de neurones productores d'hipocretina en cervells de pacients amb narcolèpsia sense cataplexia.(49) Tercer, en models animals amb pèrdua parcial d'hipocretina s'ha reproduït la somnolència diürna excessiva sense cataplexia.(50) Quart, al determinar els nivells d'hipocretina-1 en LCR en pacients amb narcolèpsia sense cataplexia un 24% tenia concentracions baixes (≤ 110 pg/ml, 100% HLA DQB1*06:02), un 8% concentracions intermèdies (110-200 pg/ml, 62% HLA DQB1*06:02) i un 68% normals (>200 pg/ml, 26% HLA DQB1*06:02).(51)

Així, recentment s'ha proposat unificar els dos diagnòstics en narcolèpsia en l'edició futura de la classificació internacional de trastorns del son, i dividir els graus de certesa diagnòstica de narcolèpsia en dos: segur o probable, en funció de la clínica (cataplexia, paràlisi de son, al·lucinacions) i les proves complementaries (MSLT, hipocretina i HLA).(52)

TAULA 2. CRITERIS DIAGNÒSTICS DE LA ICSD-3 DE NARCOLÈPSIA TIPUS 2 (29)
--

S'han de complir els criteris A-E

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">A. El pacient té episodis diaris de necessitat de dormir irresistibles o lapses de son diürns durant ≥ 3 mesos.B. Latència de son mitjana de ≤ 8 minuts i dos o més entrades en son REM en els primers 15 minuts de son (SOREMPs) en un MSLT realitzat segons els estàndards. El SOREMP en el polisomnograma nocturn previ també es comptabilitza.C. Absència de cataplexia.D. La concentració d'hipocretina en líquid cefalorraquidi no ha estat mesurada o bé és >110pg/ml o $>1/3$ del valor mitjà obtingut en subjectes sans amb la mateixa tècnica estandarditzada.E. La hipersomnolència i/o les troballes en el MSLT no són explicades millor per cap altre trastorn del son, condició mèdica, trastorn psiquiàtric o ús de fàrmacs o altres substàncies. |
|---|

1.3 EL TEST DE LATÈNCIES DE SON MÚLTIPLES (MSLT) EN LA NARCOLÈPSIA

1.3.1. HISTÒRIA DEL DESENVOLUPAMENT DEL MSLT

Inicialment, la identificació de l'inici del son es basava en observacions conductuals, que sovint depenien de característiques com falta de moviment, absència de resposta als estímuls o roncar.(53) Això va canviar arran del descobriment el 1929 del ritme alfa, característic de la vigília, en un electroencefalograma amb elèctrodes de superfície(54) i posteriors treballs que van descriure les diferències entre la vigília i el son amb l'EEG de superfície(55,56) i les diferents fases del son NREM(57) i anys més tard de la fase REM, (58) fins que al 1968 es va publicar la primera tècnica estandarditzada per a la codificació dels estadis de son de Rechtschaffen i Kales (R&K).(59)

No obstant, fins al 1976, només s'utilitzaven mesures subjectives de la somnolència, com ara l'escala de somnolència de Stanford,(60) i els primers intents per mesurar la somnolència indirectament de forma objectiva van ser mitjançant la valoració del rendiment en tests cognitius(61) i també mesurant el diàmetre pupil·lar,(62) tècniques que no es van acabar implementant en la pràctica clínica. Un preludi del MSLT va ser l'estudi del son amb cicles de 90 minuts, alternant 60 minuts de vigília i 30 minuts de son.(63)

Al 1976 Carskadon et al. (64) van dissenyar el MSLT per estudiar la somnolència en la privació de son mesurant la latència de son amb becaines realitzades durant la vigília cada 2 hores on es deixava al pacient una oportunitat de 20 minuts per dormir. Posteriorment Richardson et al.(65), al 1978 van definir 5 moments del dia per fer les becaines, i van proposar una la latència de son mitjana patològica de ≤ 5 minuts, i en cas d'adormir-se aturar la prova 10 minuts després, donat que una entrada en fase REM en els primers 10 minuts de son (SOREMP) es considerava suggestiu de narcolèpsia.(66) Més tard, s'allargaria el SOREMP fins als 15 minuts des de l'inici de son, en l'estandardització del protocol MSLT de 1986,(27) i s'exigirien 2 o més SOREMPs en el MSLT en els criteris diagnòstics de narcolèpsia de la primera edició de la classificació internacional de trastorns del son (ICSD-1) de 1991.(67) L'any 2005 s'allargaria la latència de son mitjana patològica fins a ≤ 8 minuts en els criteris de narcolèpsia de la segona edició de la

Classificació Internacional de Trastorns del Son (ICSD-2).(68) Diverses actualitzacions del protocol MSLT al 1992,(69) 2005(70) i 2021(28) han aclarit la indicació de la prova i regulat la medicació, les activitats alertants, el tractament d'altres trastorns del son concomitants o altres factors que podrien modificar els resultats.

HISTÒRIA DELS CRITERIS MSLT DE NARCOLÈPSIA

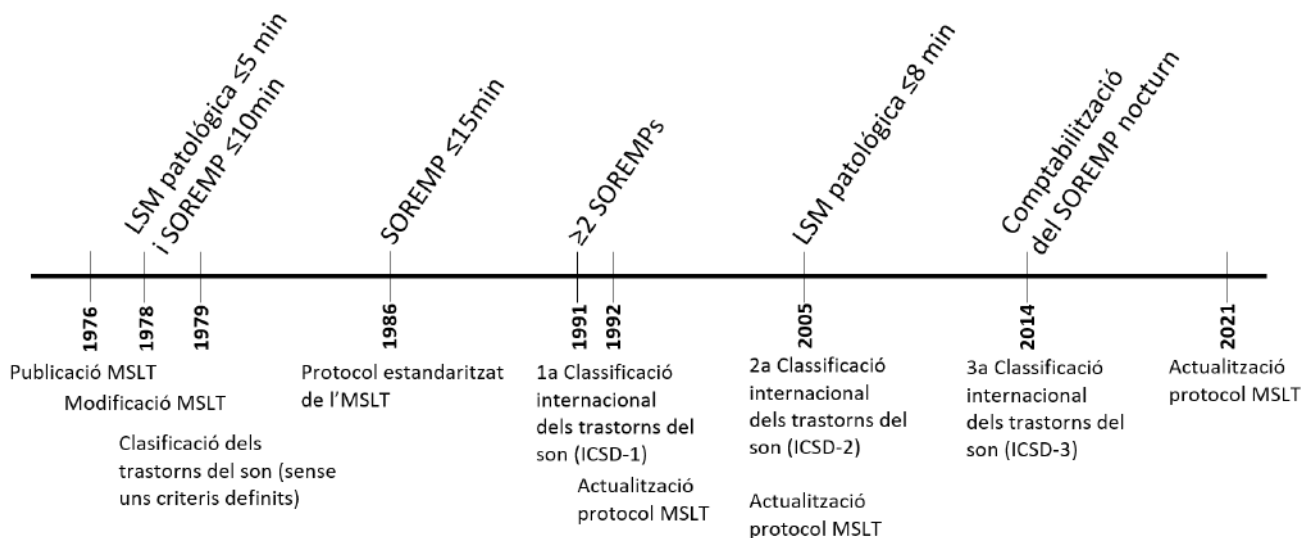


Figura 2. Fris cronològic dels criteris MSLT de narcolèpsia. Des de 1976 fins al 2021, s'han realitzat 5 actualitzacions del MSLT (1978,1986, 1992, 2005, 2021) i els criteris de narcolèpsia han estat revisats en 4 ocasions (1979, 1991, 2005, 2014). No obstant, els criteris MSLT de narcolèpsia sempre han tingut en compte dues variables, la latència de son mitjana (LSM) que inicialment era ≤ 5 min i es va allargar fins a ≤ 8 min, i els SOREMPs, que inicialment eren definits com l'entrada en son REM en els primers 10 min de son i es van allargar fins als 15 min, sent necessaris ≥ 2 SOREMPs. Finalment es va acceptar el SOREMP nocturn del polisomnograma (PSG) realitzat la nit prèvia al MSLT per al còmput dels 2 SOREMPs.

SOREMPs: períodes d'entrada de son REM o "Sleep Onset REM Period". **LSM:** latència de son mitjana.

1.3.2. QUÈ MESURA EL MSLT I LA SEVA INDICACIÓ

EL MSLT és un test objectiu emprat per mesurar **1)** la tendència a dormir en absència de factors alertants, o en altres paraules, la facilitat que tindria una persona en adormir-se durant el dia i **2)** la presència anòmala de SOREMPs, característica de la narcolèpsia.(27) Està basat en l'assumpció que la somnolència fisiològica escurça la latència de son. Cal tenir en compte que els resultats del MSLT estan condicionats per variables fisiològiques però també psicològiques i pel propi protocol del test. (71,72)

Està indicat per a diagnosticar narcolèpsia, és a dir, en l'estudi de pacients amb sospita de narcolèpsia i és útil en l'estudi de pacients amb sospita d'hipersòmnia idiopàtica, principalment amb la finalitat de descartar narcolèpsia. Per contra, el MSLT no està indicat en l'avaluació inicial i diagnòstic de pacients amb sospita d'apnees obstructives, o en l'avaluació d'un canvi clínic després d'iniciar tractament amb CPAP. En general, tampoc està indicat realitzar un MSLT per l'avaluació de la somnolència secundària a una malaltia neurològica (a excepció de la narcolèpsia), insomni o trastorns del ritme circadià. En totes aquestes condicions que poden causar somnolència diürna excessiva només estaria indicat realitzar un MSLT si persisteix la somnolència tot i un tractament òptim d'aquestes causes, amb la finalitat de descartar una narcolèpsia associada.(70)

1.3.3. PROTOCOL DEL MSLT

Els objectius del protocol són controlar aquelles variables que podrien causar falsos positius o negatius en el resultat del MSLT per al diagnòstic d'una narcolèpsia.(28,70) Les dues setmanes prèvies al MSLT s'han de registrar les hores de son amb un diari de son i/o actigrafia donat que cal dormir almenys 6h cada nit, i idealment més de 7h per poder descartar la privació de son. La nit abans del MSLT cal realitzar un PSG d'almenys 7h que demostrï una durada del son de com a mínim 6h, i que a més descartarà altres causes de somnolència diürna excessiva. Els pacients amb apnees obstructives del son han d'estar correctament tractats. En els casos amb un índex d'apnees <10/h s'ha de valorar amb el pacient si pot ser pitjor la intolerància a la CPAP que les apnees sense tractar. Els pacients amb trastorns del ritme circadià o treball per torns, idealment s'haurien de realitzar el test en una època on poguessin mantenir un ritme de son-vigília estable, o també es podria valorar modificar les hores de realització de la prova, com ara allargar el PSG al matí en els casos de retràs de fase per no privar del son REM nocturn al pacient, i per tant retardar també l'inici del MSLT. Les medicacions que suprimeixen el son REM haurien de deixar de prendre's almenys les dues setmanes prèvies al test tot i que en casos amb vida mitja llarga seria necessari deixar-les fins a 6 setmanes abans, malgrat que sovint no és possible. Idealment el pacient s'hauria d'abstenir de prendre cafeïna els dies del PSG i del MSLT. Les activitats estimulants, incloses fumar o utilitzar aparells electrònics no estan permeses 30 minuts abans de les becaines. Durant la becaina el pacient ha d'estar estirat al llit, amb roba còmoda (no pijama),

amb els llums tancats, amb una temperatura confortable i silenci. En total es realitzen 4 o 5 becaines; si el pacient compleix ja criteris de narcolèpsia amb 4 becaines es permet aturar la prova tot i que es recomana realitzar la cinquena. La primera becaina s'inicia entre 1.5-3h després de finalitzar el PSG i les becaines es separen de dues hores, realitzant-se per exemple a les 9:30, 11:30, 13:30, 15:30 i 17:30. El registre del MSLT inclou electroencefalografia (EEG) amb 6 elèctrodes (F3, F4, C3, C4, O1, O2) referenciats a orel·la o mastoides contralateral, electrooculograma (EOG) amb un elèctrode al marge lateral de cada ull i electromiograma (EMG) amb 2 elèctrodes al mentó, que permeten codificar les fases de son, a més d'un canal d'electrocardiograma (ECG). Cada becaina s'inicia al tancar els llums i convidar al pacient a adormir-se. El pacient té 20 minuts per adormir-se, i si no s'adorm la becaina s'atura. En cas d'adormir-se, la prova s'allarga 15 minuts des de la primera època de son per valorar si entra en son REM (SOREMP). Entre becaines el pacient no pot dormir ni estar estirat al llit. Al matí se li ofereix un esmorzar i al migdia un dinar lleugers, i abans de cada becaina se li ofereix anar al lavabo.

1.3.4. INTERPRETACIÓ DEL MSLT

Les dades que s'interpreten de la prova són dues: la latència de son mitjana de les becaines i el nombre de SOREMPs. La latència de son es defineix com el temps entre l'inici de la prova (quan es tanca el llum i s'ha indicat al pacient que provi d'adormir-se) i la primera època de son. Posteriorment es calcula la latència de son mitjana entre les 4 o 5 becaines del MSLT. Els pacients amb narcolèpsia tenen una latència de son mitjana de 3.1 ± 2.9 min mentre que els controls sans 11.6 ± 5.2 min (en el MSLT de 5 becaines).(70) Tot i que la diferència entre pacients amb narcolèpsia i controls sans és significativa, 2 desviacions estàndard amb un interval de confiança del 95% en controls sans situa la latència de son mitjana entre 1.2-20 min (en el MSLT de 5 becaines), pel que la latència de son no discrimina entre narcolèpsia i controls, tot i ser una mesura molt útil en el diagnòstic, que cal integrar a la història clínica.(70)

Per altra banda, un SOREMP és la presència de son REM en els primers 15 minuts des de l'inici de son. Inicialment es creia que tenir ≥ 2 SOREMPs tenia una gran especificitat del 99-100% per narcolèpsia.(65,73,74) Posteriors estudis van demostrar que ≥ 2 SOREMPs poden registrar-se en pacients amb altres hipersòmnies (AH) i fins i tot en el 3.9% de la població general sense

queixes de somnolència.(75) De fet, en un estudi on van comparar pacients amb narcolèpsia amb cataplexia i AH, tenir ≥ 2 SOREMPs va mostrar una sensibilitat del 78.5% i especificitat de només el 62%.(76) Per altra banda, una revisió recent considera la sensibilitat i especificitat del MSLT per la NT1 en la pràctica clínica del 70-80%.(1)

La literatura sobre la sensibilitat i especificitat del MSLT per la narcolèpsia, és heterogènia principalment per quatre motius. Primer, la definició de narcolèpsia ha anat canviant al llarg dels anys fent que els grups de pacients analitzats en diferents estudis siguin heterogenis. En la primera edició de la classificació internacional de trastorns del son de 1991 no es diferenciava la narcolèpsia amb cataplexia de la narcolèpsia sense cataplexia.(67) Al 2005 es va publicar una segona edició on es diferenciaven les dues entitats(68) i al 2014, en la tercera i vigent edició, es modificava novament separant la narcolèpsia tipus 1 (amb dèficit d'hipocretina i típicament però no necessàriament amb cataplexia) de la narcolèpsia tipus 2 (sense dèficit d'hipocretina- o no mirat- i sense cataplexia). A més, es permetia comptabilitzar el SOREMP del PSG de la nit prèvia amb els SOREMPs del MSLT per tal d'arribar al mínim de 2 SOREMPs necessaris per a complir criteris d'una narcolèpsia. De fet, el SOREMP nocturn va demostrar-se ser poc sensible però altament específic per a narcolèpsia tipus 1.(29) Segon, molts estudis no han exclòs sistemàticament altres causes de SOREMPs en pacients sense cataplexia amb un MSLT positiu, pel que es creu que probablement s'hagi sobre-diagnosticat la NT2.(48) Tercer, el grup control és molt variable en els diferents estudis. Mentre que en la població sana és altament infreqüent presentar un MSLT positiu, en hipersòmnies com la privació de son, les apnees obstructives del son o trastorns del ritme circadià és freqüent.(77) Quart, l'adherència al protocol MSLT dels diferents laboratoris de son és variable, fins i tot la definició de la latència de son.(78) En definitiva, els criteris MSLT tenen una especificitat sub-òptima per al diagnòstic de narcolèpsia, però podria ser millorada si s'aprofitessin altres característiques del son distintives en la narcolèpsia que no han estat considerades en els criteris diagnòstics fins al dia d'avui.

1.3.5. OPTIMITZACIÓ DEL MSLT PER AL DIAGNÒSTIC DE NARCOLÈPSIA

Els pacients amb narcolèpsia presenten una desregulació del son REM que en el MSLT es tradueix a múltiples nivells: major freqüència de transicions a fase REM sense passar per son N2, una latència REM més curta, una major proporció de son REM durant les becaines, i una distribució temporal característica dels SOREMPs, essent el nocturn el més específic. Són trets distintius que podrien permetre augmentar l'especificitat per al diagnòstic de narcolèpsia.

La seqüència d'estadis que precedeixen el son REM dels pacients amb NT1 és diferent. Al 2009, Marti et al. van demostrar que el 71% dels SOREMPs de la NT1 tenien una transició ràpida a son REM, des de la fase N1, sense passar per fase N2, és a dir, transicions vigília-N1-REM (N1-SOREMPs) i només un 29% de les transicions a REM eren des de son N2 (vigília-N1-N2-REM o N2-SOREMPs), que seria la forma fisiològica d'entrar en fase REM. En canvi, les AH presentaven un 15% de N1-SOREMPs i el 85% restant eren N2-SOREMPs.(79) Nombrosos treballs posteriors han confirmat aquesta tendència en el MSLT,(45–47,80) i en el PSG nocturn,(44,81) i han evidenciat que l'entrada a REM directament des de vigília (W-SOREMP) seria encara més específica per a la narcolèpsia, tot i que un estudi recent no va replicar els resultats.(82) Els detalls dels estudis que descriuen la seqüència d'estadis de son en la narcolèpsia i altres hipersòmnies estan resumits a la taula 3.

La latència REM és definida en el protocol MSLT com el temps entre l'inici de son i l'inici de la fase REM,(27) i en pacients amb NT1 és més curta que en pacients amb AH. Murer et al. van reportar que una latència REM ≤ 5 minuts diferencia una becaïna de pacients amb NT1 comparat amb AH, amb una sensibilitat del 49%, especificitat del 95% i valor predictiu positiu (VPP) del 96%.(80) Per altra banda, Zhang et al. van trobar que una latència REM mitjana < 5.6 minuts diferencia la NT1 de la NT2 amb una àrea sota la corba de 0.75 (65% sensibilitat, 75% especificitat, 64% VPP, 9% VPN).(83) No obstant, els criteris per codificar el son REM van modificar-se al 2014(84) i els tres estudis, publicats després, van ser realitzats durant un període de temps llarg i podrien incloure estudis on l'inici del son REM podia haver estat codificats amb ambdós criteris.

		Transicions a son REM		
	Diagnòstic	W-REM	N1-REM	N2-REM
Estudis MSLT				
Martí et al.(79)	N+C	0%	71%	29%
	SSI	0%	15%	85%
Drakatos et al.(45)	N+C	3%	75%	21%
	N-C	3%	52%	46%
	HI, SSI, TMPC	0%	0%	100%
Liu et al.(46)	NT1	39%	53%	8%
	NT2	8%	61%	31%
	controls	0%	39%	61%
Murer et al.(80)	NT1	8%	63%	29%
	AOS	0%	13%	87%
	SSI	0%	28%	72%
Kawai et al.(47)	NT1	19%	51%	30%
	NT2	9%	49%	42%
	AH	3%	30%	67%
Schinkelshoek et al.(82)	NT1	66%	21%	13%
	NT2	50%	21%	29%
	HI	21%	73%	6%
	AOS	34%	33%	33%
	SSI	71%	16%	13%
Estudi PSG nocturn				
Drakatos et al.(44) *	N+C	9%	54%	37%
	N-C	2%	19%	63%
	HI		0%	90%
	SSI		0%	88%

Taula 3. Transicions a son REM segons el diagnòstic en estudis MSLT i polisomnograma (PSG) nocturn. En tots els treballs [44,45,46,47,79,80] excepte Schinkelshoek et al.[82] es va replicar que les transicions a REM des de vigília o N1 són més freqüents en la narcolèpsia i en canvi les transicions a REM des de N2 més freqüents en AH.

N+C: narcolèpsia amb cataplexia. N-C: narcolèpsia sense cataplexia. NT1: narcolèpsia tipus 1. NT2: narcolèpsia tipus 2. HI: hipersòmnia idiopàtica. SSI: síndrome de son insuficient. TMPC: Trastorn de moviments periòdics de cames. AOS: apnees obstructives del son. AH: altres hipersòmnies. *: Té en compte el primer període de son REM encara que no sigui en els primers 15 minuts. En tots els diagnòstics menys en la N+C, alguns pacients presenten son N3 previ a l'inici de la fase REM (no representats en la taula).

Codificació del son REM. Per codificar l'inici del son REM segons les normes de codificació clàssiques de 1968 de R&K (que en aquesta tesi anomenarem com a REM definitiu) es requeria la concurrència de **1)** EEG amb freqüències mixtes de baix voltatge, **2)** EMG del mentó amb atonia muscular i **3)** moviments oculars ràpids. Hi havia una excepció en les transicions de N2 a REM, on les èpoques de son precedents i contigües al REM definitiu podien codificar-se com a REM en absència de moviments oculars ràpids si l'EEG i l'EMG eren compatibles. Per les

transicions de N1 a REM el manual reconeixia la falta d'unes normes específiques (nota 5, secció I, pag. 26, v2.0)(85) i recomanava codificar REM des de N1 quan s'identifiquessin moviments oculars ràpids juntament amb un EEG i EMG compatibles. Aquestes normes van ser modificades al 2014 amb la versió 2.1. i les versions subseqüents, permetent codificar com a fase REM, independent de la fase de son prèvia, a segments de son precedents o contigus a REM definitiu (en aquesta tesi s'anomenarà com a REM precedent) en absència de moviments oculars ràpids si el mentó presenta atonia muscular, l'EEG freqüències mixtes de baixa amplitud sense fusos de son ni complexes K, i sense despertars ("arousals") ni moviments oculars de son lents després d'un despertar o vigília. Per tant, la modificació d'aquest criteris podria escurçar només els SOREMPs precedits de vigília/N1 (W/N1-SOREMPs), que són més freqüents en la NT1 (figura 3), ja que el canvi de norma no afecta al SOREMPs que segueixen a la fase N2. No s'ha estudiat com pot modificar aquest canvi de codificació a les latències REM en el MSLT, i si això podria diferenciar encara més les latències de pacients amb NT1 comparat amb les AH.

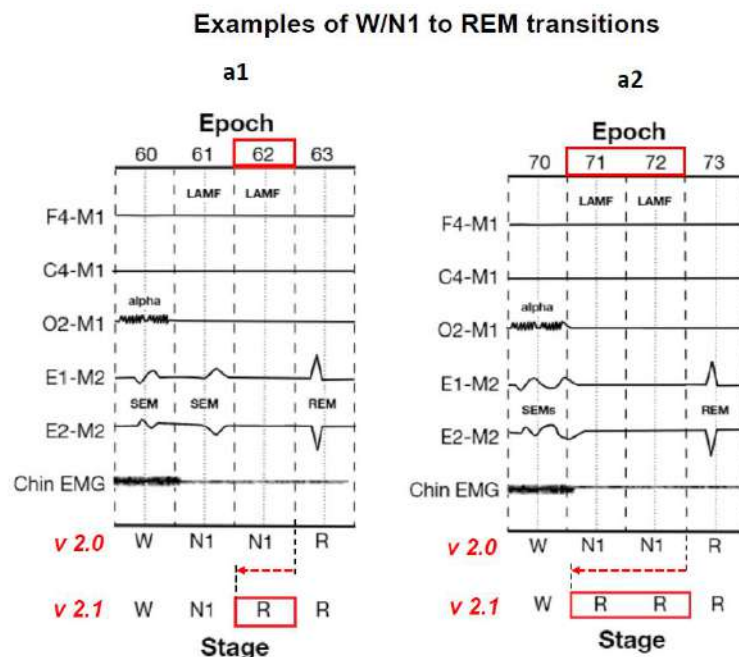


Figura 3. Exemples de transicions W/N1 a REM. **a1:** utilitzant els criteris clàssics les èpoques 61 i 62 es codifiquen com a N1 però seguint els criteris v2.1 l'època 62 canvia a REM (fletxa vermella horitzontal) perquè precedeix i és contigua a REM definitiu a l'època 63 i té l'electromiograma (EMG) de barbata amb atonia i electroencefalograma (EEG) compatible, és a dir, amb freqüències mixtes de baixa amplitud i absència de: despertars, moviments oculars lents (SEM) després d'un despertar o vigília, complexos K i fusos del son. **a2:** utilitzant criteris clàssics, les èpoques 71 i 72 es codifiquen com a N1 però seguint la v2.1 els criteris canvien a REM (fletxa vermella horitzontal) ja que l'època 73 és REM definitiu i les èpoques 71 i 72 tenen atonia en l'EMG de barbata i EEG compatible. Extret de Mayà et al.(86)

La durada o percentatge de son REM en les becaines dels pacients amb NT1 és superior. Murer et al. (80) van reportar que un percentatge de son REM de $\geq 40\%$ tenia una sensibilitat del 60% i especificitat i VPP del 100%. La combinació d'una latència REM ≤ 5 minuts i un percentatge de son REM de $> 50\%$ va presentar una sensibilitat del 50% i especificitat i VPP del 99%. A més, la combinació d'un percentatge de son REM de $> 50\%$ i un SOREMP des de vigília o N1 (W/N1-SOREMP) una sensibilitat del 53%, especificitat del 96% i VPP del 97%. (80)

La distribució temporal dels SOREMPs pot tenir un valor diagnòstic. El SOREMP nocturn apareix aproximadament en la meitat dels pacients amb NT1 però es considera que té un 99% d'especificitat. (77) A més, el SOREMP a la quarta becaïna va resultar ser menys freqüent en pacients amb hipersòmnies, (87) particularment amb narcolèpsia, (88) o fins i tot aparèixer només en pacients amb narcolèpsia, (45) tot i que en un altre estudi no van trobar diferències en la distribució temporal dels SOREMPs en el MSLT. (89) No obstant, la distribució temporal dels diferents subtipus de SOREMPs, W/N1-SOREMP i N2-SOREMMP només ha estat marginalment citada, (47) però no estudiada específicament. Els principals estudis que han avaluat la distribució temporal dels SOREMPs en el MSLT i el PSG en la NT1 i AH estan recollits a la taula 4.

Principals estudis MSLT i PSG que han analitzat la distribució temporal dels SOREMPs	
Sansa et al. (88)	4a becaïna en narcolèpsia té menor freqüència de SOREMPs
Drakatos et al. (45)	4a becaïna en hipersòmnies: 100% específic per narcolèpsia
Cairns et al. (87)	Hipersòmnies: tendència a disminuir els SOREMPs al llarg del dia, 4a becaïna mínim
Dietmann et al. (89)	No diferències en la distribució temporal en les hipersòmnies en el MSLT SOREMP nocturn en NT1 té especificitat del 100% i sensibilitat del 45%
Andlauer et al. (77)	SOREMP nocturn en NT1 té especificitat del 99% i sensibilitat del 55%

Taula 4. Principals estudis MSLT i PSG que han avaluat la distribució temporal dels SOREMPs. En els moments del dia amb menys pressió de son REM (4a becaïna de l'MSLT i PSG nocturn, un SOREMP podria tenir més especificitat per a la NT1. PSG: polisomnograma. NT1: narcolèpsia tipus 1. Narcolèpsia inclou pacients amb cataplexia i sense cataplexia.

A més, en el PSG però no en el MSLT, s'ha demostrat que durant el son REM els pacients amb NT1 tenen un **índex de son REM sense atonia** més alt (90), més freqüentment un **trastorn de conducta del son REM**(21,91,92) i un major **nombre de moviments oculars ràpids**.(93,94)

Son N3. Per últim, recentment s'ha observat que els pacients amb NT1 tenen més minuts de son N3 que les AH en el MSLT. Murer et al. (80) van descriure que els pacients amb NT1 tenien una mitjana de 4 ± 8 minuts de son N3, mentre que les apnees obstructives del son tenien 1 ± 3 minuts i els privats de son 1 ± 2 minuts ($p < 0.001$). En aquest treball totes les oportunitats de becaïna van durar 20 minuts (no s'esperava a registrar 15 minuts des de l'inici del son), fet que podria infraestimar el temps en N3. A més, no s'analitza de forma dicotòmica si la presència o absència de son N3 és diferent en la NT1 comparat amb les AH, ni si el son N3 presenta una variació circadiana en el MSLT. Fins ara el son N3 ha tingut un paper marginal en el MSLT però podria ser un biomarcador útil per diagnosticar la NT1.

II. Hipòtesis

HIPÒTESIS

Treball 1

- 1) La modificació en les normes de codificació de l'inici del son REM proposades en el manual per a la codificació del son de l'Acadèmia Americana de Medicina del Son - versió 2.1 (2014), produeix un escurçament de la **latència REM** comparat amb les normes prèvies de Rechtschaffen i Kales (1968) en el Test de Latències de Son Múltiples en pacients amb narcolèpsia tipus 1 i amb altres hipersòmnies.

Treball 2

- 2) La **freqüència dels períodes d'entrada de son REM (SOREMPs)** en cadascuna de les becaines del Test de Latències de Son Múltiples i el polisomnograma nocturn previ canvia all llarg del dia i aquesta **distribució temporal** és diferent en els pacients amb narcolèpsia tipus 1 comparat amb els pacients amb altres hipersòmnies.
- 3) La **freqüència dels subtipus de períodes d'entrada de son REM (SOREMPs)**, segons els estadis de son que el precedeixen (vigília/N1 o fase N2), en cadascuna de les becaines del Test de Latències de Son Múltiples i el polisomnograma nocturn previ canvia all llarg del dia i aquesta **distribució temporal** és diferent en els pacients amb narcolèpsia tipus 1 comparat amb els pacients amb altres hipersòmnies.
- 4) La **freqüència de la presència de son N3** en cadascuna de les becaines del Test de Latències de Son Múltiples i els primers 15 minuts del polisomnograma nocturn previ canvia all llarg del dia i aquesta **distribució temporal** és diferent en els pacients amb narcolèpsia tipus 1 comparat amb els pacients amb altres hipersòmnies.
- 5) L'anàlisi de la distribució temporal dels SOREMPs i els estadis de son que els precedeixen i la presència de son N3 **millora el grau de diferenciació diagnòstica** de la narcolèpsia en el Test de Latències de Son Múltiples.

III. Objectius

OBJECTIUS

Treball 1

- 1) Comparar la **latència REM** mesurada amb les actuals normes de codificació proposades en el manual de codificació de l'Acadèmia Americana de Medicina del Son - versió 2.1 (2014) amb les normes prèvies de Rechtschaffen i Kales (1968), en el Test de Latències de Son Múltiples (MSLT) de pacients amb narcolèpsia tipus 1 i amb altres hipersòmnies amb períodes d'entrada de son REM (SOREMPs) al MSLT.

Treball 2

- 2) Comparar la **distribució temporal** al llarg del dia dels períodes d'entrada de son REM o "**SOREMPs**" en les cinc becaines del Test de Latències de Son Múltiples (9:30, 11:30, 13:30, 15:30, 17:30) i el polisomnograma nocturn previ (23:00) de pacients amb narcolèpsia tipus 1 i amb altres hipersòmnies amb SOREMPs al MSLT.
- 3) Comparar la **distribució temporal** al llarg del dia dels **subtipus** de períodes d'entrada de son REM o "**SOREMPs**" (els que entren en fase REM **des de vigília o son N1** comparat amb els que el son REM va **precedit de son N2**) en les cinc becaines del Test de Latències de Son Múltiples (9:30, 11:30, 13:30, 15:30, 17:30) i el polisomnograma nocturn previ (23:00) de pacients amb narcolèpsia tipus 1 i amb altres hipersòmnies.
- 4) Comparar la **distribució temporal** al llarg del dia de la presència de son **N3** en les cinc becaines del Test de Latències de Son Múltiples (9:30, 11:30, 13:30, 15:30, 17:30) i els primers 15 minuts del polisomnograma nocturn previ (23:00) de pacients amb narcolèpsia tipus 1 i amb altres hipersòmnies.
- 5) Determinar quines variables dels paràmetres del MSLT estudiats presenten millor capacitat de **diferenciació diagnòstica** (sensibilitat, especificitat i valor predictiu positiu) per la narcolèpsia tipus 1 en relació a altres hipersòmnies que presenten SOREMPs en el Test de Latències de Son Múltiples.

IV. Material, mètodes i resultats

Treball número 1

REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep

Gerard Mayà, Carles Gaig, Alex Iranzo, Joan Santamaria

Sleep Med 2022; 90: 142-144

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.01.019>

Impact Factor JCR 2021: 4.842 (Q2) *Clinical Neurology*

Rank per JCI 2021: Q1 *Clinical Neurology*

Rank per SJR 2021: Q1 *Medicine (miscellaneous)*

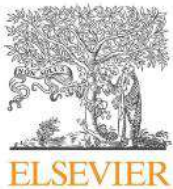
RESUM:

Introducció: Els criteris clàssics per codificar el son REM van canviar a la versió 2.1 del manual per codificar el son de l'Acadèmia Americana de Medicina del Son, en permetre que les èpoques de son N1 amb atonia muscular precedents i contigües a èpoques de son REM definitiu es codifiquessin com a son REM en absència de moviments oculars ràpids quan l'EEG era compatible. Això pot escurçar la latència REM a la prova de latències de son múltiples (MSLT) en migdiades amb transicions de vigília/N1 a REM, característiques de la narcolèpsia tipus 1 (NT1). Com que la latència REM de <5 o <6 min és un biomarcador de NT1, vam avaluar l'impacte d'aquest canvi de codificació del son REM al MSLT.

Mètodes: Es van incloure 92 estudis consecutius MSLT de cinc migdiades (460 migdiades) realitzats al nostre centre entre el 2013 i el 2019 per a l'avaluació de la hipersomnolència amb ≥ 1 període d'entrada en son REM (SOREMP). Les latències REM es van mesurar mitjançant els criteris clàssics i nous.

Resultats: Els SOREMPs es van produir en 255 (55,9%) migdiades, 134 directament des de la despertar/N1. Mitjançant l'ús dels nous criteris, la latència REM es va escurçar en el 29,1% d'aquestes migdiades (mitjana 0.2 ± 0.5 , rang 0-3 min, $p < 0.01$), predominantment en dones. El 28% dels MSLT van tenir almenys una migdiada amb una latència REM escurçada (mitjana $0.1 \text{ min} \pm 0.2$, $p < 0.01$). Només dos MSLT van canviar la seva latència REM a <5 min i cap a <6 min amb les noves regles.

Conclusions: El criteri per definir l'inici del son REM influeix significativament en la seva latència i s'ha de tenir en compte a l'hora de comparar estudis realitzats abans o després de la modificació de la versió 2.1. La rellevància clínica d'aquest canvi de codificació és probablement mínima.



Brief Communication

REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep



Gerard Mayà, Carles Gaig, Àlex Iranzo, Joan Santamaria*

Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERNED: CB06/05/0018-ISCIII, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 November 2021

Received in revised form

21 December 2021

Accepted 21 January 2022

Available online 31 January 2022

Keywords:

REM sleep onset

REM latency

AASM manual for scoring sleep

Multiple sleep

Latency test

Narcolepsy

ABSTRACT

Background: The classical criteria for scoring REM sleep changed in version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep, by allowing N1 epochs with atonia precedent and contiguous to definite REM sleep to be scored as REM sleep in the absence of rapid eye movements when the EEG was compatible. This may shorten the REM latency in the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) in naps with wake/N1 to REM transitions, characteristic of narcolepsy type 1. Since REM latency of <5 or <6 min is a biomarker of NT-1 we have assessed the impact of this change in scoring REM sleep in the MSLT.

Methods: Ninety-two consecutive five-nap MSLT studies (460 naps) performed in our center between 2013 and 2019 for evaluation of hypersomnolence with ≥ 1 sleep onset REM (SOREM) naps were included. REM latencies were measured using both classical and new criteria.

Results: SOREMs occurred in 255 (55.9%) naps, 134 directly from wake/N1. By using the new criteria REM latency shortened in 29.1% of these naps (mean 0.2 ± 0.5 , range 0–3 min, $p < 0.01$), predominantly in females. Twenty-eight percent of MSLTs had at least one nap with a shortened REM latency (mean $0.1 \text{ min} \pm 0.2$, $p < 0.01$). Only two MSLTs changed their REM latency to <5 min and none to <6 min with the new rules.

Conclusions: The criterion to define REM sleep onset significantly influences its latency and should be considered when comparing studies performed before or after version 2.1 modification. The clinical relevance of this scoring change is probably minimal.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Sleep scoring rules were first assembled in 1968 [1] and were not modified until 2007, with the appearance of the AASM manual for scoring sleep and associated events [2], a landmark publication that incorporated important changes, including the addition of frontal electrodes, the lumping of N3 and N4 NREM sleep into a single stage (N3), or the introduction of arousal rules.

Since 2007 the scoring manual has been periodically updated but the rules for scoring REM sleep onset did not change in 2007 nor in the next four online versions of the Manual. To score REM sleep (known as definite REM sleep) it was required the concurrence of low amplitude mixed frequency (LAF) EEG, chin EMG atonia and rapid eye movements. There was an exception in

transitions from N2 to REM sleep, where preceding and contiguous epochs to definite REM sleep could also be scored as REM in the absence of rapid eye movements if the EEG and the EMG were compatible. For transitions from stage N1 to REM sleep the Manual acknowledged the lack of specific rules (note 5 of section I; page 26 v2.0) [3] and recommended that when coming from stage N1 “stage REM should only commence when rapid eye movements are seen in association with low muscle tone and the typical EEG.”

This rule changed in 2014, with version 2.1 [4] and subsequent versions of the Manual, by allowing to score as stage REM segments of sleep preceding and contiguous to definite REM sleep in the absence of rapid eye movements, when chin atonia is present, there is a LAF EEG without sleep spindles or K-complexes, there is no intervening arousal and slow eye movements following and arousal or wake are absent.

This scoring change may shorten REM latency in the MSLT (Figure A), particularly in naps with wake/N1 to REM transitions, which are typical of narcolepsy type 1 (NT-1) [5]. The determination of REM latencies is increasingly being considered for use in

* Corresponding author. Sleep Unit, Emeritus researcher, Biomedical research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

E-mail addresses: maya@clinic.cat (G. Mayà), cgaig@clinic.cat (C. Gaig), airanzo@clinic.cat (À. Iranzo), joan.santamaria@idibaps.org (J. Santamaria).

improving diagnostic ability of the MSLT since REM latencies ≤ 5 min differentiated NT-1 from other hypersomnias in one study [6] and latencies < 6 min NT-1 from NT-2 in another [7], with each decrement in 1-min of mean REM latency increasing the odd of being NT-1 by a factor of 1.12. Herein, we have assessed the impact of this scoring change in the determination of REM sleep latency in the MSLT.

2. Methods

We evaluated 92 consecutive five-nap MSLT studies (460 naps) performed in our center for evaluation of hypersomnolence between 2013 and 2019 with ≥ 1 sleep onset REM (SOREM) nap. All patients had a 10-day actigraphy or sleep diary preceding an overnight video-polysomnography (V-PSG) and a MSLT the ensuing day [8]. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the hospital.

REM latencies (time from sleep onset to REM sleep onset), number of naps with a REM latency of < 5 and < 6 min and sleep stage sequence were measured in each nap. REM sleep onset latencies were measured first using the classical criteria (first epoch of definite REM sleep) and then the new one (considering as REM sleep also preceding and contiguous epochs to definite REM sleep with LAMF EEG and chin EMG atonia without sleep spindles, K complex or slow eye movement following wake or arousal). Number of SOREMs and mean REM sleep onset latency per MSLT, and number of MSLT with a mean REM latency of < 5 and < 6 min were also calculated.

We compared the results of the two different scoring criteria. Those variables that were different in MSLTs with shortened REM latency in the univariate analysis (sleep latency, number of SOREMs, number of W/N1 SOREMs, classical REM latency, NT-1 diagnosis, age, and sex) were used to perform a logistic regression analysis to assess their impact on the presence of REM latency change. Statistical analyses were performed using SPSS (version 22).

3. Results

Demography

The mean age was 39.8 ± 15.7 (range 14–80) years and 44.6% were female. The clinical diagnoses were NT-1 ($n = 44$), NT-2 ($n = 5$), insufficient sleep syndrome ($n = 21$), obstructive sleep apnea ($n = 7$), depression ($n = 3$), idiopathic hypersomnia ($n = 2$), and multifactorial sleepiness ($n = 10$).

Assessment of individual naps

SOREMs occurred in 255 (55.9%) naps, 8 (3.1%) arising from wake, 126 (49.4%) from N1 and 121 (47.5%) from N2, using the new criteria. Only one nap changed the sleep stage sequence from W-N1-R to W-R with the new rules. The majority (95/134, 70.9%) of W/N1-SOREMs had the same REM latency using both criteria, but 39 (29.1%) shortened their REM latency with the new criteria by one epoch ($n = 21$, 53.8%), two ($n = 15$, 38.5%), three ($n = 1$, 2.6%), four ($n = 1$, 2.6%), or even six epochs ($n = 1$, 2.6%). As expected, REM latency with the new criteria was shorter than with the classical one in W/N1 SOREMs (mean 2.4 ± 1.9 vs. 2.7 ± 1.9 min), with a difference of 0.23 ± 0.46 min, $p < 0.01$. Four of the 111 W/N1-REM naps with a REM latency of ≥ 5 min and one of the 121 naps with a REM latency of ≥ 6 min using the classical criteria changed to < 5 and < 6 min with the new one ($p: 0.13$ and $p: 1$ respectively). NT-1 patients and patients with other diagnoses shortened the REM latencies similarly (0.24 ± 0.5 vs. 0.25 ± 0.41 respectively; $p = 0.9$) using the new criteria.

Assessment of MSLTs

Sixty-six (71.7%) MSLTs showed no REM latency changes in any nap, but 26 (28.3%) had a change affecting one (17, 65.4% of

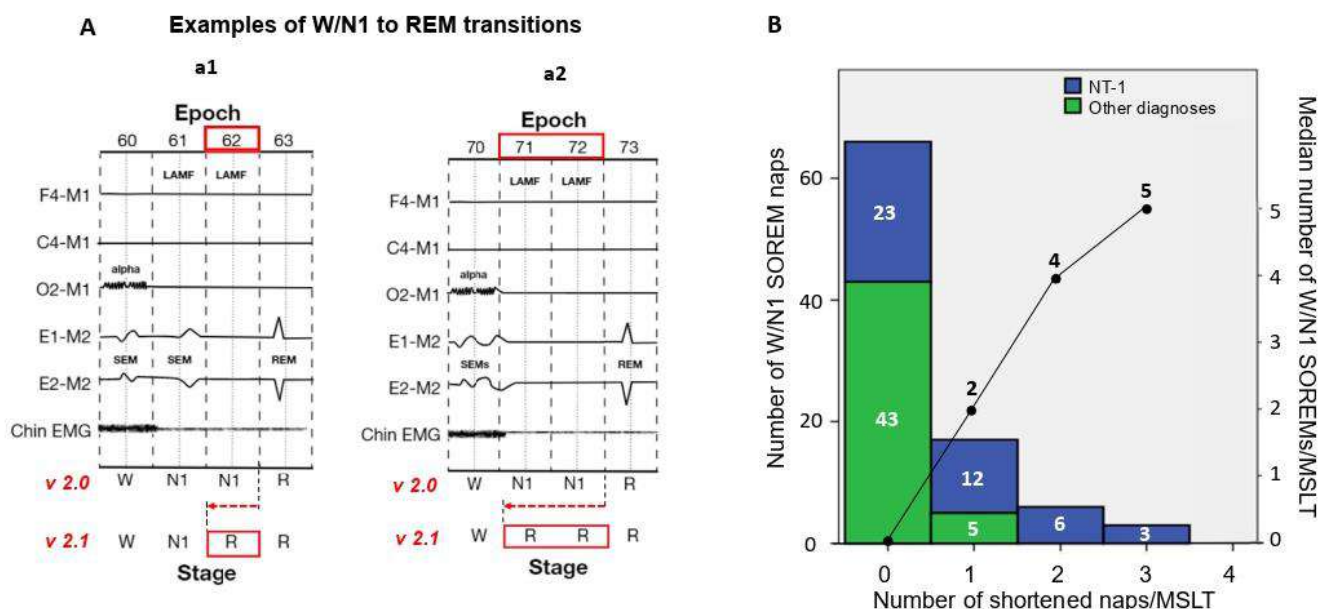


Fig. 1. A. Examples of W/N1 to REM transitions (modified from reference3). a1: Using classical criteria epochs 61 and 62 are scored as N1 but following v2.1 criteria epoch 62 changes to REM (horizontal red arrow) because it precedes and is contiguous to definite REM in epoch 63 and has low amplitude mixed frequencies (LAMF), chin EMG atonia without arousal, slow eye movements (SEM) following an arousal, K complexes or sleep spindles. a2: Using classical criteria epochs 71 and 72 are scored as N1 but following v2.1 criteria they change to REM (horizontal red arrow) since epoch 73 is definite REM and epochs 71 and 72 have chin EMG atonia, LAMF and absence of arousal, SEM, K complexes or sleep spindles. **B. Number of shortened naps according to diagnosis and median number of W/N1 SOREMs per MSLT.** In blue: NT-1 diagnosis. In Green: Other diagnoses. In all the patients with other diagnoses only one nap was shortened in their MSLT. The line graph with black numbers show the median number of W/N1 SOREMs. The number of shortened naps/MSLT is proportional to the median numbers of W/N1 SOREMs. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

patients), two (6, 23.1%) or three (3, 11.5%) of the naps. Twenty-one of the 26 (80.8%) MSLTs with ≥ 1 nap with shortened REM latencies and all 9 MSLTs with ≥ 2 naps with shortened REM latencies were from NT-1 patients (Fig. 1B). The mean REM latency with the new criteria was shorter than with the classical one (mean 5.9 ± 3.6 vs. 6 ± 3.6 min respectively), with a difference of 0.11 ± 0.22 , range 0–1 min, $p < 0.01$. Zero of the 52 MSLTs with a REM latency of ≥ 6 min and two of the 46 MSLTs with a REM latency of ≥ 5 min using the classical criteria changed to < 6 and < 5 min ($p = 0.5$) respectively with the new one.

Compared to MSLTs with stable mean REM latencies with both criteria, MSLTs with a mean REM latency change after the new criteria had shorter sleep latency (1.9 ± 1.7 vs. 3.2 ± 2.4 min, $p < 0.01$), more SOREMs (3.7 ± 1.5 vs. 2.4 ± 1.4 , $p < 0.01$), more W/N1 SOREMs (2.9 ± 1.5 vs. 0.9 ± 1.4 , $p < 0.01$), shorter mean REM latencies (3.8 ± 2.2 vs. 6.9 ± 3.6 min, $p < 0.01$) and a higher percentage of REM latencies < 6 min (88.5% vs. 43.9%, $p < 0.01$) or ≤ 5 min (73.1% vs. 37.9%, $p < 0.01$) measured with the classical criteria. Patients with a REM latency change with the new criteria were mainly NT1 patients (47.7% vs. 12.5% in other diagnoses, $p < 0.01$), had a younger age (34.8 ± 13.3 vs. 37.8 ± 16.3 years, $p < 0.001$) and were more often females (69.2% vs. 34.8%, $p < 0.01$).

A logistic regression was run to predict the presence of REM latency change in the MSLT with the new criteria. Only the number of W/N1 SOREMs and female gender related significantly with the presence of REM latency change with the new criteria ($p: 0.02$ both).

4. Discussion

We have found that the 2014 v2.1 criteria for scoring REM sleep onset produce a measurable shortening in the REM latency in the MSLT that affects particularly NT-1 patients because they show the largest amount of Wake/N1 to REM transitions and has a higher prevalence in females. Thus, this scoring change may produce artificial differences in REM latency measures between studies performed before or after 2014 or when comparing studies without considering the different criteria.

Although the diagnosis of narcolepsy does not require specific SOREM latency, a mean short REM latency (either ≤ 5 or < 6 min) has value supporting NT-1 instead of NT-2 and other hypersomnias. Murer et al. reported that a mean REM latency ≤ 5 min had a 49% sensitivity, 95% specificity and 96% positive predictive value for NT-1 and when analyzed isolated naps, the combination of REM latency ≤ 5 min and a REM sleep percentage of $\geq 50\%$ had a 50% sensitivity, 99% specificity and 99% positive predictive value [6]. In another study, Zahng et al. reported that the mean REM latency correlated with hypocretin levels in NT-1 but not NT-2 and HLA DQB1*06:02 positivity occurred more often in patients with shorter mean REM latency [7]. Since both studies were performed during a relatively large time period before their publication, they probably were scored using classical criteria, or may have MSLTs scored with both criteria. This is important to realize when comparing these values with REM latencies obtained using the new criteria.

A shorter mean sleep latency has been reported in NT-1 female using classical criteria, but there are no differences in REM latency when comparing by sex [9]. However, our finding of a higher fre-

quency of REM latency shortenings in females could suggest a distinctive way of REM sleep onset in females.

5. Conclusions

The scoring change with version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep produces a small but statistically significant REM latency shortening in the MSLT more frequent in females. This should be considered when comparing REM latencies in studies performed before or after version 2.1 modification to avoid artificial differences related to the scoring criteria. The new rules, however, do not appear to change the diagnostic accuracy of the MSLT.

Funding

Dr. Mayà was funded by Contracte de Recerca “Clínic-La Pedrera,” granted by Hospital Clínic de Barcelona.

Credit author statement

Gerard Mayà: data analysis, manuscript conception, manuscript draft.

Carles Gaig: revision.

Alex Iranzo: revision.

Joan Santamaria: data analysis, manuscript confection, revision.

Conflict of interest

None declared.

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.01.019>.

References

- [1] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: Brain Informative Service/Brain Research Institute; 1968.
- [2] Iber C, Ancoli-Israel S, Cheson A, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. 1st ed. Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [3] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2012., version 2.0.
- [4] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2014., Version 2.1.
- [5] Marti I, Valko PO, Khatami R, et al. Multiple sleep latency measures in narcolepsy and behaviourally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep Med* 2009;10:1146–50.
- [6] Murer T, Imbach LL, Hackius M, et al. Optimizing MSLT specificity in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2017;40(12):1–9.
- [7] Zhang Z, Mayer G, Dauvilliers Y, et al. Exploring the clinical features of narcolepsy type 1 versus narcolepsy type 2 from European Narcolepsy Network database with machine learning. *Sci Rep* 2018;8:10628.
- [8] Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113–21.
- [9] Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network Study. *J Sleep Res* 2013;22:482–95.

Treball número 2

Temporal distribution of sleep onset REM periods and N3 sleep in the MSLT and night polysomnogram of narcolepsy type 1 and other hypersomnias

Gerard Mayà, Carles Gaig, Alex Iranzo, Joan Santamaria

Sleep Med

Sleep Med 2022; 102: 32-38

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.12.018>

Impact Factor JCR 2021: 4.842 (Q2) Clinical Neurology

Rank per JCI 2021: Q1 Clinical Neurology

Rank per SJR 2021: Q1 Medicine (miscellaneous)

RESUM:

Introducció: La presència de ≥ 2 períodes d'inici de son REM (SOREMP) a la prova de latència del son múltiple (MSLT) i al polisomnograma nocturn anterior (PSG) forma part dels criteris diagnòstics de la narcolèpsia. Tots els SOREMPs tenen el mateix valor diagnòstic, malgrat evidència que suggereix que el temps d'aparició del SOREMP i la seva seqüència d'estadis de son anterior podrien ser rellevants. Estudiem la distribució temporal dels SOREMP i les etapes del son prèvies associades en el MSLT de pacients amb narcolèpsia tipus 1 (NT1) i altres hipersòmnia (AH).

Mètodes: Es van revisar els MSLT consecutius de cinc migdiades i el seu PSG anterior de 83 pacients adults no medicats amb hipersomnolència i ≥ 1 SOREMP. Es va analitzar la presència i el temps d'aparició de Vigília/N1(W/N1)-SOREMPs, N2-SOREMPs i N3.

Resultats: Trenta-nou pacients tenien NT1 i 44 OH. Hi va haver 183 (78%) SOREMPs en pacients amb NT1 (67% d'ells des de W/N1) i 83 (31%) en pacients amb AH, 20% des de N1 ($p < 0,001$), cap des de vigília. La majoria dels pacients (94%) amb ≥ 2 W/N1-SOREMP tenien NT1 (especificitat 95%, sensibilitat 82%). En pacients amb NT1 però no en AH, els W/N1-SOREMP van disminuir al llarg del dia (del 79% a la primera migdiada al 33% a la nit anterior, $p < 0,001$), mentre que els N2-SOREMP no van canviar. La freqüència del son N3 a la cinquena becaina va ser més alta en NT1 que en AH (28% versus 7%, $p: 0,009$). La presència de ≥ 4 SOREMP diürns + SOREMP nocturn, transicions vigília-REM i REM seguit de N3 només es van veure a NT1.

Conclusions: Mesurar la seqüència d'estadis de son i la distribució temporal dels SOREMPs ajuda a identificar pacients amb narcolèpsia al MSLT.

Highlights

- There are two different types of SOREMP in the MSLT, Wake/N1 (W/N1) and N2-SOREMPs
- In narcolepsy type 1 (NT1), each SOREMP type has a specific temporal distribution
- N3 in the 5th nap is more frequent in NT1 and only occurred after a SOREMP in NT1
- ≥ 4 SOREMPs, ≥ 2 W/N1-SOREMPs and a 4th nap W/N1-SOREMP occur only in narcolepsy
- Measuring SOREMP subtypes and their temporal distribution helps identify NT1



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Temporal distribution of sleep onset REM periods and N3 sleep in the MSLT and night polysomnogram of narcolepsy type 1 and other hypersomnias

Gerard Mayà, Carles Gaig, Alex Iranzo, Joan Santamaria*

Sleep Disorders Center, Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), CIBERNED: CB06/05/0018-ISCIII, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 July 2022

Received in revised form

2 December 2022

Accepted 20 December 2022

Available online 21 December 2022

Keywords:

Multiple sleep latency test

MSLT

Sleep onset REM period

SOREMP

Sleep stage sequence

Temporal distribution

Narcolepsy

Narcolepsy type 1

Hypersomnia

ABSTRACT

Introduction: The presence of ≥ 2 sleep onset REM periods (SOREMP) in the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) and the previous night polysomnogram (PSG) is part of the diagnostic criteria of narcolepsy, with every SOREMP having the same diagnostic value, despite evidence suggesting that time of SOREMP appearance and their preceding sleep stage might be relevant. We studied the temporal distribution of SOREMPs and associated sleep stages in the MSLT of patients with narcolepsy type 1 (NT1) and other hypersomnias (OH).

Methods: We reviewed consecutive five-nap MSLTs and their preceding PSG from 83 untreated adult patients with hypersomnolence and ≥ 1 SOREMPs. Wake/N1(W/N1)-SOREMPs, N2-SOREMPs, and N3 sleep presence and time of appearance were analyzed.

Results: Thirty-nine patients had NT1 and 44 OH. There were 183 (78%) SOREMPs in patients with NT1 and 83 (31%) in OH. Sixty-seven percent of SOREMPs in NT1 were from W/N1, and 20% -none from wake- in OH ($p < 0.001$). Most patients (94%) with ≥ 2 W/N1-SOREMPs had NT1 (specificity 95%, sensitivity 82%). In patients with NT1 but not in OH, W/N1-SOREMPs decreased throughout the day (from 79% in the 1st nap to 33% in the preceding night, $p < 0.001$), whereas N2-SOREMPs did not change. N3 sleep frequency in the 5th nap was higher in NT1 than in OH (28% vs. 7%, $p:0.009$). Nocturnal-SOREMP plus ≥ 4 daytime SOREMPs, Wake-REM transitions, and REM followed by N3 were only seen in NT1.

Conclusion: Measuring the sleep stage sequence and temporal distribution of SOREMP helps to identify patients with narcolepsy in the MSLT.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The Multiple Sleep Latency Test (MSLT) consists of four or five nap opportunities every 2 h during the day performed under soporific, standard conditions, following nocturnal polysomnography (PSG). The MSLT objectively measures the tendency to fall asleep and detects the presence of sleep onset REM periods (SOREMP) [1]. The test, which is part of the diagnostic criteria of narcolepsy type 1 (NT1) and type 2 (NT2), requires the presence of ≥ 2 SOREMPs and initially a mean sleep latency of < 5 min [2], later adjusted to ≤ 8 min to increase sensitivity [3]. The diagnostic criteria were finally

modified to include a SOREMP in the preceding nocturnal PSG as a substitute for one SOREMP in the MSLT [4,5]. These rules, however, do not consider the sleep stage preceding each SOREMP nor the time of the day when SOREMP appears, two aspects that could add diagnostic value to the test given that SOREMP may appear in conditions associated with hypersomnia other than narcolepsy [6,7] or in the general population [8]. There are two ways of entering REM sleep in the MSLT, one following N2 sleep (N2-SOREMPs) and another directly from Wake or N1 (W/N1) stage (W/N1-SOREMPs). Currently, both ways are given the same diagnostic value, even though W/N1 to REM sleep transitions are much more frequent in NT1 than in other hypersomnias (OH) associated with SOREMPs, such as sleep deprivation [9–13] although these studies did not describe how many of them occur in each patient and if there is a cut-off that could have clinical relevance to identify NT1 patients. Also, the time of the day when SOREMPs appear could

* Corresponding author. Emeritus consultant and researcher, Neurology Service, IDIBAPS, Villarroel 170, Barcelona, 08036, Spain.

E-mail addresses: maya@clinic.cat (G. Mayà), cgaig@clinic.cat (C. Gaig), airanzo@clinic.cat (A. Iranzo), jsantama@clinic.cat (J. Santamaria).

have additional diagnostic relevance. For instance, a night-SOREMP, although occurring only in 51% of the NT1 patients, was very specific for this disorder (99%) [5]. In addition, SOREMP occurrence in the 4th nap of the MSLT was reported to be less frequent than in the other naps [14], particularly in patients with narcolepsy [15] or to be only present in patients with narcolepsy [16]. However, other studies did not find it [17]. To our knowledge, the temporal distribution of W/N1-SOREMPs and N2-SOREMPs has only been marginally mentioned in one study [9].

Finally, although one study reported that N3 sleep percentage in the MSLT is higher in NT1 than in other sleep disorders [12], the temporal distribution of N3 sleep in the MSLT has not been assessed.

We aimed to characterize the temporal distribution and number of the different SOREMP types and N3 sleep presence in the MSLT of patients with NT1 and OH. We hypothesized that the appearance of a specific SOREMP type or N3 sleep at a particular time of the day or a given number of W/N1-SOREMPs could have a diagnostic value for NT1.

2. Methods

This observational and retrospective study was conducted at the Sleep Center of the Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Spain. The study protocol was approved by the Ethics Committee of this institution.

2.1. Patients

We analyzed five-nap MSLT studies showing ≥ 1 SOREMP of 83 consecutive patients who were not taking REM-influencing medication between 2013 and 2019. Diagnoses were NT1 ($n = 39$) or OH ($n = 44$). All patients had a 2-week actigraphy or sleep diary preceding an overnight video-PSG before the MSLT [18]. NT1 and OH were diagnosed according to the international classification of sleep disorders -3rd edition [19]. For the diagnosis of insufficient sleep syndrome, the sleep extension resulting in the remission of sleepiness was not indispensable for the diagnosis if the clinical suspicion was high, it was not feasible for the patient and met all the other criteria. Insufficient sleep time was considered < 7 h in adults and < 8 h in adolescents. For long sleepers, sleep time was higher. The significant increase in sleep time on holidays or weekends was defined as > 2 h and had to be documented in the actigraphy/sleep log. Delayed sleep phase was considered if bedtime was $> 1:00$ – $2:00$ a.m. Obstructive sleep apnea syndrome was diagnosed with a minimum of 10 apneas/hypopneas per hour. Depression was diagnosed by a psychiatrist. Demographic, clinical characteristics, and ancillary tests were reviewed from patient clinic charts.

2.2. PSG and MSLT

PSG and MSLT were recorded with a Deltamed-Coherence 7 system and analyzed with the BrainRT software. The nocturnal PSG and the MSLT were performed following the AASM protocol [18]. The previous night PSG started at 23:00 and ended at 7:30. The MSLT began 2 h later with the following nap schedule: 1st nap (9:30), 2nd (11:30), 3rd (13:30), 4th (15:30), and 5th (17:30). Sleep stage scoring was done manually in all naps and PSG following the AASM criteria [20]. We assessed in each MSLT nap and the previous nocturnal PSG the presence of SOREMP and its sleep stage sequence and the presence of N3 sleep in the first 15 min of sleep according to the AASM scoring criteria version 2014 [21]. The two patients with NT2 who were HLA DQB1*06:02-positive were lost to follow-up and restudied five and nine years later, one because of worsening

sleepiness and the other as a result of this investigation. Only the data from their first MSLT was used for the analysis.

2.3. Statistical analysis

First, we analyzed the demographical, clinical, and ancillary tests data according to diagnosis (NT1 vs. OH). Second, in an individual nap analysis (without considering the time of the day), we compared SOREMP types (all, W/N1-SOREMPs and N2-SOREMPs) and N3 sleep presence by diagnoses (NT1 vs. OH). Third, we compared the number of each SOREMP type in each MSLT according to diagnoses (NT1 vs. OH). For the three previous comparisons, we used the Chi-square test for nominal data and t-student for quantitative ones, and P values less than 0.05 were considered significant. Then, we tested if analyzing the two SOREMP subtypes (W/N1-SOREMPs and N2-SOREMPs) independently, we could identify a SOREMP value that was more specific than the current criteria without losing much sensitivity to discriminate NT1 from OH. Sensitivity, specificity, Youden Index, ROC curve, and positive predictive values (PPV) for NT1 were calculated. A sub-analysis of the MSLTs having two or three SOREMPs was also performed since this was the number of SOREMPs that more often had patients with other causes of sleepiness, trying to find clues associated with a diagnosis of NT1 (supplementary material). Fourth, in the temporal distribution analysis, we compared within each diagnostic group (NT1 or OH) SOREMP types and N3 sleep presence at each time of the day with the other times of the day. Here, we used the Holm's method to correct for multiple comparisons [22]. Once the temporal distribution trends of NT1 and OH were calculated, we described the differences observed. Data were reported as a number, percentage, mean, standard deviation, and range. Even though the PSG study was performed the night before the MSLT, for the sake of clarity, the previous nocturnal PSG results are presented in the figures with a broken time bar at the end of the MSLT naps.

3. Results

3.1. Demographical and clinical data

The mean age of the 83 patients was 39 ± 15 (range 14–80) years, and 46 (55%) were male (Table 1). Thirty-nine patients had NT1 and 44 OH, including three NT2, 23 insufficient sleep syndrome (ISS), 6 obstructive sleep apnea (OSA), 1 depression, 1 idiopathic hypersomnia, and 10 multifactorial sleepiness (4 ISS + OSA, 2 ISS + delayed sleep phase, 1 ISS + depression, 2 ISS + shift work and 1 ISS + periodic leg movements of sleep fragmenting sleep). Of the 33 patients with ISS with or without other sleep disorders, 15 were able to extend their sleep duration and presented a remission of the symptoms, whereas the remaining 18 were unable to change their daily sleep amount.

3.2. Sleep stage sequence preceding SOREMP

3.2.1. Individual nap analysis

415 MSLT daytime naps and 83 nocturnal PSG (498 naps/PSG) were analyzed. SOREMPs occurred 266 times: in 8 (3%) naps arising directly from wake, in 131 (49%) from N1, and in 127 (48%) from N2 sleep. SOREMPs were more frequent in patients with NT1 than with OH (78% vs. 31%, $p < 0.001$) and arose from wake/N1 more often in patients with NT1 (67% vs. 20%, $p < 0.001$). Direct Wake-REM transitions occurred only in six patients (8 naps) with NT1.

3.2.2. MSLT analysis

The current criterion for narcolepsy of ≥ 2 SOREMPs (without characterizing their type) had 100% sensitivity, but only 45%

Table 1

Demographic clinical and ancillary tests of patients with narcolepsy type 1 (NT1) and other hypersomnias (OH) with ≥ 1 SOREMP in the MSLT.

	NT1 (n = 39)	OH (n = 44)	P value
Demographic and clinical data			
Age (years)	37 $\pm$ 14 (14–73)	40 $\pm$ 14 (16–80)	0.5
Gender (male)	17 (44)	29 (66)	0.05
Age at reported onset (years)	20 $\pm$ 10 (5–45)	30 $\pm$ 18 (8–79)	0.06
Age at diagnosis (years)	34 $\pm$ 13 (14–73)	40 $\pm$ 16 (16–79)	0.06
Cataplexy	38 (97)	0	<0.01
Sleep paralysis	30 (77)	16 (37)	<0.01
Hypnagogic/hypnopompic hallucinations	26 (67)	8 (18)	<0.01
Poor sleep quality	24 (62)	10 (23)	<0.01
Epworth Sleepiness Scale	20 $\pm$ 3 (11–24)	16 $\pm$ 5 (1–21)	<0.01
Ancillary tests			
HLA DQB1*06:02	37/37 (100)	5/19 (26)	<0.01
Hypocretin-1 levels in CSF (pg/ml)	41 $\pm$ 44 (0–129)	186 (160–211)	NA
≤ 110 pg/mL	11/12 (92)	0	
> 110 – <200 pg/mL	1/12 (8)	1 (50)	
≥ 200 pg/mL	0	1 (50)	
PSG			
TST (min)	423 $\pm$ 50 (294–495)	458 $\pm$ 37 (346–510)	<0.01
Sleep efficiency (%)	85 $\pm$ 9 (58–97)	90 $\pm$ 7 (60–97)	0.01
REM latency (min)	62 $\pm$ 96 (0–381)	69 $\pm$ 39 (4–179)	0.7
SOREMP	24 (65)	3 (6)	<0.01
AHI	5 $\pm$ 13 (0–67)	5 $\pm$ 7 (0–29)	1
<10	36 (92)	32 (73)	0.02
10–30	1 (3)	8 (18)	0.03
>30	2 (5)	0 (0)	0.1
CPAP treatment	2 (5)	4 (9)	0.7
PLMS Index	22 $\pm$ 30 (0–127)	9 $\pm$ 22 (0–147)	0.02
MSLT			
Mean sleep latency	1.8 $\pm$ 1.7 (0.2–8.4)	3.9 $\pm$ 2.4 (0.3–10.9)	<0.01
≤ 8 min	38 (97)	40 (91)	0.2
≤ 5 min	37 (95)	31 (70)	<0.01
Number of SOREMPs	4.1 $\pm$ 1.1 (2–5)	1.8 $\pm$ 0.9 (1–5)	<0.01
≥ 2	39 (100)	24 (55)	<0.01
Mean sleep latency ≤ 8 and ≥ 2 SOREMPs	38 (97)	22 (50)	<0.01

CSF: cerebrospinal fluid. TST: total sleep time. REM: rapid eye movement. AHI: Apnea-hypopnea index. CPAP: continuous positive airway pressure. PLMS: periodic limb movements of sleep. Data are presented as number, percentage, and mean $\pm$ standard deviation and range.

specificity for NT1, and none of the patients with 1 daytime SOREMP had an additional nocturnal SOREMP to meet this criterion. In an exploratory analysis of how many MSLT SOREMPs of each type better discriminate NT1 (Table 2, ROC curves and Youden Index in Fig. S1), we found that there were different cut-offs for SOREMP types to differentiate all the patients with narcolepsy (either NT1 or NT2 HLA DQB1*06:02-positive) from the other sleep disorders. At least two W/N1-SOREMPs occurred in 34 narcolepsy patients: 32/34 (94%) had NT1 (95% specificity, 82% sensitivity, $p < 0.001$), and two had NT2, one with intermediate hypocretin levels (160 pg/ml), (Table S1). Similarly, ≥ 4 SOREMPs occurred in 30 patients with narcolepsy, 29 with NT1 (98% specificity but a lower sensitivity of 74%, $p < 0.001$), and 1 NT2. In contrast, N2-SOREMPs had always a sensitivity below 50%.

3.3. Temporal distribution of SOREMPs

In patients with NT1, there was a decreasing trend of SOREMP frequency throughout the day, which was not seen in patients with OH (Fig. 1A, Tables S2–3). The PPV of a SOREMP for NT1 was highest in the night (89%), followed by the 4th nap (77%). However, in the night, there was a difference when considering patients with ≥ 4 daytime SOREMPs, where the PPV for NT1 was 100% (21/21), and patients with only 2 or 3 SOREMPs where the PPV for NT1 was only 50% (3/6), (Table S4). W/N1-SOREMP frequency had a decreasing trend throughout the day in patients with NT1 (Fig. 1B and D),

whereas they were always similarly infrequent in patients with OH (Fig. 1B and E). The eight direct Wake-REM transitions occurred in six patients with NT1, on five occasions in the 1st nap. Comparing by diagnoses, W/N1-SOREMPs were at all times significantly more frequent in NT1 than in OH, and its PPV for NT1 was $>90\%$ in the 1st and the 4th naps and the night, and between 80 and 90% in the remaining naps. N2-SOREMPs in patients with NT1 had an opposite trend to that of W/N1-SOREMPs, with a minimum frequency in the 1st nap and a maximum in the 4th nap (Fig. 1C and D), whereas in patients with OH, the temporal distribution of N2-SOREMPs was similar in all daytime naps and decreased in the night (Fig. 1C and E). In patients with OH, N2-SOREMPs were significantly more frequent in the 1st nap (PPV for NT1 of only 25%), whereas they occurred more frequently in patients with NT1 in the 4th nap (PPV for NT1 65%) and the nocturnal PSG (PPV for NT1 85%). In patients with 2 or 3 daytime SOREMPs ($n = 33$), the presence of an N2-SOREMP in the 5th nap was only seen in six, all with OH (Table S4).

3.4. Temporal distribution of N3 sleep

N3 sleep was recorded in 55/498 (11%) naps/PSG without differences comparing NT1 and OH ($p:0.8$) (Fig. 1F, Tables S2–4). N3 sleep mainly occurred in the 4th and 5th naps and in the night (87%) and did not appear in the 1st nap. Notably, patients with NT1 had a significantly higher N3 sleep frequency in the 5th nap than OH (28% versus 7%, PPV for NT1 79%, $p:0.009$). In contrast to the 5th

Table 2
Sensitivity, specificity, and positive predictive value (PPV) for NT1 of SOREMPs in the MSLT.

SOREMPs (n)	NT1 (n=39)	OH (n=44)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)
ALL TYPES					
5	18	1*	46	98	95
≥ 4	29	1*	74	98	97
≥ 3	34	10	87	77	77
≥ 2	39	24	100	45	62
W/N1-SOREMPs					
5	5	0	13	100	100
≥ 4	14	1*	36	98	93
≥ 3	21	1*	54	98	95
≥ 2	32	2*	82	95	94
N2-SOREMPs					
5	3	0	8	100	100
≥ 4	3	0	8	100	100
≥ 3	8	4	21	91	67
≥ 2	14	18	36	59	44

Percentage values of 100% are marked in dark green, 90–99% in medium green, and 80–89% in light green. The presence of ≥2 W/N1-SOREMPs had a high specificity and PPV (both >90%) and sensitivity of >80% for NT1, whereas ≥2 SOREMPs (without differentiating the subtypes) had 100% sensitivity but only 45% specificity. N2-SOREMPs had a low sensitivity regardless of their number (always below 50%).
*: HLA DQB1*06:02-positive NT2 patients. NT1: narcolepsy type 1. NT2: narcolepsy type 2. OH: other hypersomnias.

nap, N3 was more frequent in the night in OH than in NT1. Of note, there were only five naps, all from four NT1 patients, where REM sleep followed by N3 sleep was recorded, three occasions in the 5th nap and one each in the 3rd and 4th.

3.5. MSLT findings occurring only in narcolepsy

Three findings only occurred in NT1 patients. First, the presence of ≥4 SOREMPs in the MSLT plus a nocturnal SOREMP ($n = 21$); second, direct W-REM transitions ($n = 6$); and third, REM sleep followed by N3 sleep in the same nap ($n = 4$). Twenty-four out of 39 (62%) NT1 patients had at least one of these findings, and all the eight patients but one with either W-REM or REM-N3 transitions had ≥4 SOREMPs in the MSLT. Additionally, three findings appeared only in patients with NT1 or with NT2 HLA DQB1*06:02-positive. First, ≥4 SOREMPs in the MSLT of 30 patients, 29 (97%) with NT1 and the remaining with NT2. Second, ≥2 W/N1-SOREMPs in 34 patients, 32 (94%) with NT1 and two with NT2 (one with intermediate hypocretin levels). Third, a W/N1-SOREMP in the 4th nap in 16 patients, 15 (94%) with NT1 and one NT2. Thirty-eight out of 42 (90%) narcolepsy patients had at least one of these six findings.

4. Discussion

We have found that a detailed analysis of the SOREMP type and their temporal distribution in the MSLT and preceding PSG provides information that could help to better differentiate patients with NT1 from those with OH. A circadian variation in REM sleep propensity in narcolepsy and control subjects has been reported in several [14,15,23–25] but not all studies [17]. However, the temporal distribution of the different SOREMP subtypes was not assessed previously. We found that in patients with NT1, W/N1-SOREMPs and N2-SOREMPs have a different temporal distribution. Whereas W/N1-SOREMPs had a decreasing frequency throughout the day, from maximal in the morning to minimal in the

previous night, N2-SOREMPs remained stable or slightly increased during the day. In OH, this decreasing tendency of W/N1 SOREMPs was also less evident. Consequently, W/N1-SOREMPs in the 1st nap were more frequent in NT1 than in OH, whereas the opposite was true for N2-SOREMPs, where the presence of an N2-SOREMP in the 1st nap had a PPV for NT1 of only 25%. The physiological mechanisms generating the two SOREMP subtypes and their different temporal distribution are presently unknown. It can be speculated that a higher REM sleep propensity would facilitate a direct wake or N1 to REM transition, whereas entering REM sleep from N2 could indicate a lower abnormal REM tendency. The presence of a SOREMP, particularly of the W/N1 subtype, when REM propensity is low (in the 4th nap and the night) would have an additional diagnostic value for NT1.

We also found that the presence of N3 sleep in the naps of the MSLT may be of diagnostic value for NT1, particularly if it occurred in the 5th nap (PPV of 79%) or if it appeared in the same nap after a SOREMP (PPV 100%). Murer et al. [12] reported more time in N3 sleep in NT1 in an MSLT study, but they did not assess its circadian variation. We have found that N3 prevalence oscillates during the day, confirming previous studies in healthy subjects [26]. In our study, very few patients presented N3 sleep in the morning, whereas most of the N3 sleep occurrences were in the 4th and 5th naps and the night, with maximal differences in N3 prevalence between NT1 and OH in the 5th nap. This finding is also novel and cannot be explained easily. Patients undergoing the MSLT may have an increased homeostatic need for N3 sleep accumulating throughout the day. Still, this peak disappears by the time of the 5th nap in OH, perhaps due to an end-of-test effect, but surprisingly, it persists in some patients with NT1. N3 sleep preceded by REM sleep was found only in four NT1 patients. This sequence has not been described previously in the MSLT and was found rarely in studies of sleep/wake cycles using experimental protocols of 30/60 min during the day in both NT1 and control subjects [23,24].

The MSLT diagnostic criteria of narcolepsy require the presence

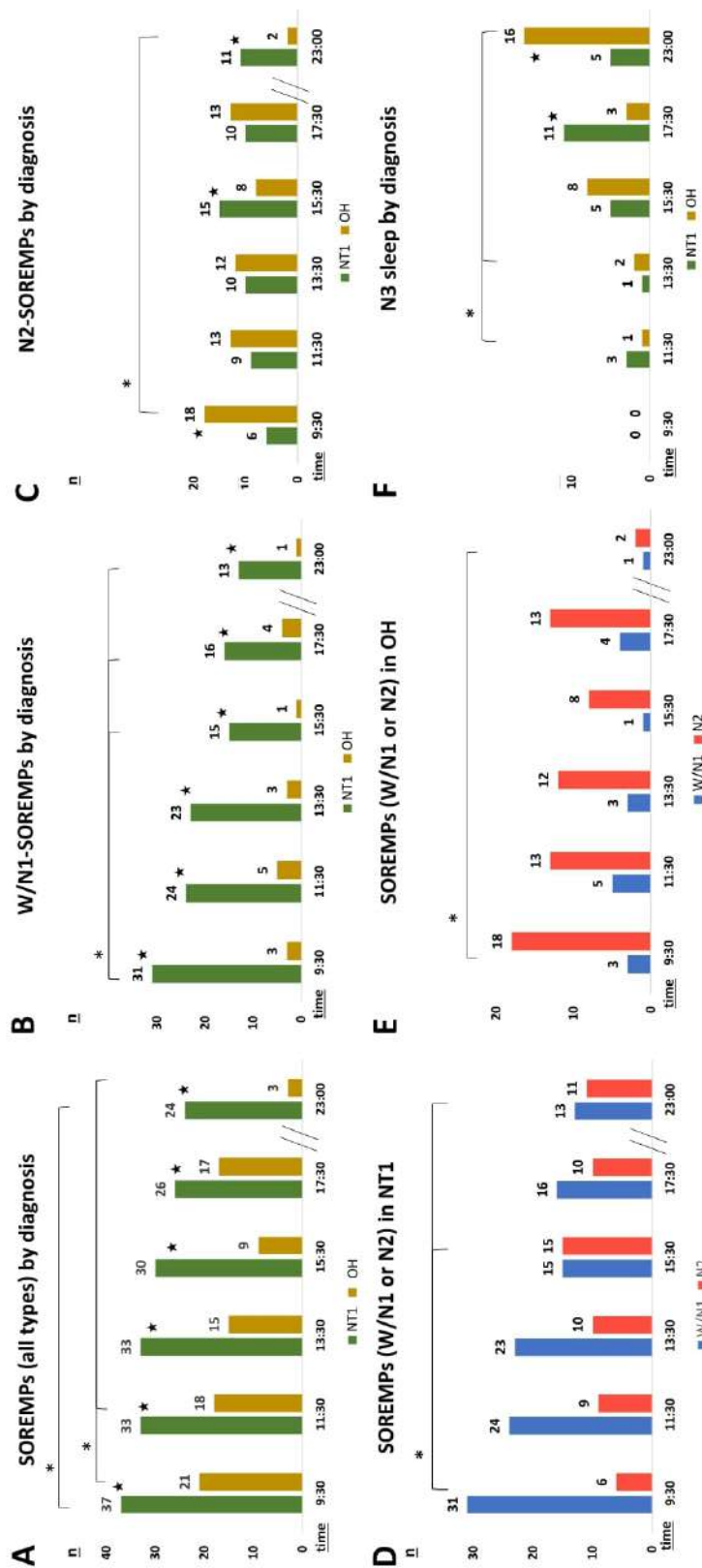


Fig. 1. Temporal distribution of SOREMPs and N3 sleep by diagnosis or sleep stage sequence

A. SOREMPs (all types). In patients with narcolepsy type 1 (NT1), SOREMP frequency was higher than the night (horizontal bracket). In patients with other hypersomnias (OH), the night-SOREMP frequency was lower than the 1st and the 2nd naps (horizontal bracket). SOREMP frequency in NT1 was higher than OH in all naps.

B. Wake/N1 SOREMPs: In patients with NT1, W/N1-SOREMP frequency in the 1st nap was higher than the 4th, 5th, and the night (horizontal bracket). This pattern was not seen in patients with OH, where W/N1 SOREMPs were infrequent all day. W/N1-SOREMPs were significantly more frequent in patients with NT1 than with OH in all naps.

C. N2-SOREMPs. In patients with OH, the previous night N2-SOREMP was less frequent than the 1st nap (horizontal bracket). This pattern was not seen in patients with NT1, where N2-SOREMP was minimal in the 1st nap and maximal in the 4th. N2-SOREMPs were more frequent in OH than NT1 in the 1st nap and more frequent in NT1 than in OH in the 4th nap and the night.

D. Type of SOREMPs (Wake/N1 or N2) in patients with NT1. The ratio W/N1:N2-SOREMP decreased throughout the day. The 1st nap ratio (5.2) was higher than the 4th (1) and the night (1.18), (horizontal bracket).

E. Type of SOREMPs (Wake/N1 or N2) in patients with OH. The ratio W/N1:N2-SOREMP in the night (0.5) was higher than the 1st nap (0.17), (horizontal bracket).

F. N3 sleep. N3 sleep occurred predominantly in the 4th and 5th naps and the first 15 min of nocturnal sleep. N3 sleep was more frequent in NT1 than in OH in the 5th nap and more frequent in OH than NT1 in the night. In OH, N3 sleep frequency in the night was higher than the 2nd and 3rd naps (horizontal bracket).

Green bars: NT1. Light brown bars: OH. Blue bars: W/N1-SOREMPs. Red bars: N2-SOREMPs.

The different comparisons between different times of the day with statistically significant differences are indicated by brackets (*; $p < 0.0016$). All p -values above 0.0016 were considered non-significant according to Holm's method to correct for multiple comparisons. Stars: comparison between diagnoses in the same nap with significant differences ($p < 0.05$). Nonrelevant differences are not detailed.

For the sake of clarity, the previous nocturnal PSG results are placed with a broken line in the time bar at the end of the MSLT naps. The values in the figure represent the number of naps having a SOREMP or N3 sleep each time, and their corresponding percentages are detailed in the results section. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

of ≥ 2 SOREMPs and a mean sleep latency of ≤ 8 min. This relatively wide range of values was shown to have a 70–92% sensitivity and high specificity for NT1 when compared with a healthy control population but has a lower specificity for the diagnosis of NT1 when assessing patients with hypersomnia of different causes, around 70–95% [5,7,27,28], which is even lower in our study as we included only OH with ≥ 1 SOREMP. This lack of specificity is accepted as one of the test's limitations. Still, it has prevented focusing on the value of other salient characteristics of the MSLT that could achieve a 100% PPV.

We have identified three findings that appeared specific for patients with NT1 and another three that were exclusively observed in narcolepsy patients of any type (present in 62% and 90% of NT1 or NT1+NT2, respectively). The presence of these MSLT findings, if confirmed by other studies, would support the diagnosis of NT1 or narcolepsy with a higher degree of certainty. The presence of ≥ 4 SOREMPs in the MSLT plus a nocturnal SOREMP in the PSG, direct W-REM transitions, and REM followed by N3 sleep in the same nap were observed only in NT1. In addition, the presence of ≥ 4 SOREMPs or ≥ 2 W/N1-SOREMPs in the MSLT or a W/N1-SOREMP in the 4th nap occurred only in NT1 or HLA DQB1*06:02-positive NT2 (in one case with intermediate hypocretin levels). Similar findings with higher specificity were previously reported in a four-nap MSLT study [12], where 96% of the patients with four SOREMPs had NT1, and in a 5-nap MSLT study [17], with 100% of patients with five SOREMPs and 80% with four SOREMPs having NT1 or NT2 [13]. SOREMP number correlated inversely with hypocretin levels [29]. We also replicate the previous findings of the diagnostic value of the sleep stage sequence of SOREMPs [9–13]. In fact, we found that direct Wake-REM transitions occurred exclusively in patients with NT1. Marti et al. [13] reported for the first time the diagnostic relevance of the sleep stage sequence preceding REM, mentioning N1-REM transitions but not Wake-REM transitions. Subsequent studies found Wake-REM transitions more specific for NT1 (8–39.1%) or NT2 (2–8.5%), although it could also be present with variable frequency in other hypersomnias (0–3.2%) or Parkinson's disease ($>20\%$) [9–12]. A recent study found that although the absolute number of W/N1-REM transitions was more frequent in NT1 and NT2 than in IH, OSA, and ISS, these differences disappeared when only naps with SOREMPs were analyzed [30]. However, in this study, the total number of SOREMPs was relatively low, probably because naps were not extended above 20 min to allow for 15 min of sleep after sleep onset. Discrepancies in the specificity of Wake-REM transitions might also be explained by other causes, including different sleep stage sequence scoring methods, inter-center, inter-rater variability, and ethnic differences. We think that direct Wake-REM transitions likely represent the highest degree of REM sleep propensity and probably are the most specific NT1 form of SOREMP.

Our results might also have implications for the identification of patients with NT2. Diagnosis of NT2 relies heavily on the MSLT findings. Still, the reproducibility of the results in repeated MSLT examinations is weak [30,31] and other sleep disorders may fulfill the standard criteria required, making it difficult to distinguish them from NT2 using current MSLT criteria. The prevalence of NT2 is probably lower than is usually considered. For instance, Baumann-Vogel et al. [32] encountered only six patients with NT2 in a series of 1392 consecutive patients with excessive daytime sleepiness, whereas there were NT1 ($n = 91$), insufficient sleep syndrome ($n = 128$), obstructive sleep apnea ($n = 34$), shift work ($n = 34$), and delayed sleep phase ($n = 4$). Similarly, in our cohort, only 3 out of 83 (4%) patients had NT2. Incorporating the findings reported in this study might help better identify genuine NT2 patients, as previously hypothesized [33]. We have found that two of our three patients diagnosed with NT2 had the same MSLT criteria

as those with definite NT1, both were HLA DQB1*06:02-positive, and one had intermediate hypocretin levels.

Although the role of the nocturnal polysomnogram in the diagnosis of NT1 is important, it cannot substitute the MSLT. In line with previous studies [31,34], we also found that the night-SOREMP was never critical for reaching the second SOREMP required to fulfill the diagnostic criteria for NT1 and NT2. In all the patients with a nocturnal SOREMP, the MSLT already had ≥ 2 SOREMPs. In addition, although a nocturnal SOREMP was highly specific [5], in patients with four or five SOREMPs in the MSLT, in the group of patients with only two or three daytime SOREMP, the specificity for NT1 decreased drastically to 50%.

There is a tendency in the protocols of electrophysiological evaluation of hypersomnolence to expand the period of observation from 9 a.m. to 5 pm to up to >24 h [35–37]. We think that the standard MSLT preceded by actimetry/sleep diary excluding sleep deprivation still has an essential role in the evaluation of increased daytime sleepiness, particularly if attention to the sleep sequence and temporal distribution of SOREMP and N3 is taken into consideration. Our results support the need to routinely perform the 5th nap in the MSLT since the specificity for NT1 significantly increases when having four or five SOREMPs. On the other side, in the group of patients with only two or three SOREMPs, the presence of N3 sleep in the 5th nap suggests NT1, whereas the 5th nap with N2-SOREMP suggests OH.

Limitations of our study are the heterogeneity of the group with other hypersomnias and the relatively low number of patients in the different diagnostic categories, which could result in different results if these numbers were larger. However, we think that this constellation of diagnostic categories reflects the type of patients evaluated for hypersomnolence and having SOREMPs in the MSLT in clinical practice in a tertiary center [32,38]. It is difficult to recruit a comparable number of patients in each diagnostic category, although a sizeable amount of patients with insufficient sleep syndrome and multifactorial sleepiness is included. The low number of patients with NT2 has also been reported to occur in other studies with a larger number of patients [32]. The strength of this study is that we analyzed in detail the temporal distribution of the different SOREMP subtypes and N3 sleep in the MSLT performed with a homogeneous five-nap protocol.

In conclusion, our study shows that analyzing in detail the SOREMP subtype, and their temporal distribution as well as that of N3 sleep may be helpful in discriminating NT1 from other hypersomnias and better identifying NT2. If replicated, these findings could be incorporated into the MSLT routine to increase the diagnostic yield of the test.

Funding

Dr. Mayà was funded by Contracte de Recerca "Clínic - La Pedrera," granted by Hospital Clínic de Barcelona.

CRediT authorship contribution statement

Gerard Mayà: Formal analysis, Conceptualization, Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Carles Gaig:** Data curation, Supervision. **Alex Iranzo:** Data curation, Supervision. **Joan Santamaria:** Formal analysis, Conceptualization, Data curation, Methodology, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have

appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.12.018>.

References

- [1] Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, et al. Recommended protocols for the multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test in adults: guidance from the American academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2021;17(12):2489–98.
- [2] Thorpy MJ. The international classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and Coding Manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1997.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2. In: International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, second ed. Westchester, NY: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- [4] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD-3), third ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- [5] Andlauer O, Moore H, Jouhier L, Drake C, Peppard PE, Han F, et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol* 2013;70:891–902.
- [6] Chervin RD, Aldrich MS. Sleep onset REM periods during multiple sleep latency tests in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:426–31.
- [7] Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620–9.
- [8] Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the multiple sleep latency test in community adults. *Brain* 2006;129:1609–23.
- [9] Kawai R, Watanabe A, Fujita S, Hirose M, Esaki Y, Arakawa C, et al. Utility of the sleep stage sequence preceding sleep onset REM periods for the diagnosis of narcolepsy: a study in a Japanese cohort. *Sleep Med* 2020;68:9–17.
- [10] Liu Y, Zhang J, Lam V, Ho CKW, Zhou J, Li SX, et al. Altered sleep stage transitions of REM sleep: a novel and stable biomarker of narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2015;11(8):885–94.
- [11] Drakatos P, Kosky CA, Higgins SE, Muza RT, Williams AJ, Leschziner GD. First rapid eye movement sleep periods and sleep-onset rapid eye movement periods in sleep-stage sequencing of hypersomnias. *Sleep Med* 2013;14(9):897–901.
- [12] Murer T, Imbach LL, Hackius M, Taddei RN, Werth E, Poryazova R, et al. Optimizing MSLT specificity in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2017;40(12):1–9.
- [13] Marti I, Valko PO, Khatami R, Bassetti CL, Baumann CR. Multiple sleep latency measures in narcolepsy and behaviourally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep Med* 2009;10:1146–50.
- [14] Cairns A, Trotti LM, Bogan R. Demographic and nap-related variance of the MSLT: results from 2,498 suspected hypersomnia patients: clinical MSLT variance. *Sleep Med* 2019;55:115–23.
- [15] Sansa G, Falup-Pecurariu C, Salamero M, Iranzo A, Santamaria J. Non-random temporal distribution of sleep onset REM periods in the MSLT in narcolepsy. *J Neurol Sci* 2014;341:136–8.
- [16] Drakatos P, Suri A, Higgins SE, Ebrahim IO, Muza RT, Kosky CA, et al. Sleep stage sequence analysis of sleep onset REM periods in the hypersomnias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:223–7.
- [17] Dietmann A, Gallino C, Wenz E, Mathis J, Bassetti CLA. Multiple sleep latency test and polysomnography in patients with central disorders of hypersomnolence. *Sleep Med* 2021;79:6–10.
- [18] Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113–21.
- [19] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387–94.
- [20] Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications, version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- [21] Mayà G, Gaig C, Iranzo A, Santamaria J. REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep. *Sleep Med* 2022;90:142–4.
- [22] Goeman JJ, Solari A. Statistics in Medicine Tutorial in biostatistics: multiple hypothesis testing in genomics. *Stat Med* 2012;31:27–00.
- [23] Dantiz B, Edgar DM, Dement WC. Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90(1):24–35.
- [24] Carskadon MA, Dement WC. Distribution of REM sleep on a 90 minute sleep-wake schedule. *Sleep* 1980;2(3):309–17.
- [25] Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526–38.
- [26] Lazar AS, Lazar ZI, Dijk DJ. Circadian regulation of slow waves in human sleep: topographical aspects. *Neuroimage* 2015;116.
- [27] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019;15:519–39.
- [28] Mitler MM, van den Hoed J, Carskadon MA, Richardson G, Park R, Guilleminault C, et al. REM sleep episodes during the multiple sleep latency test in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46:479–81.
- [29] Andlauer O, Moore IVH, Hong SC, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, Nishino S, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35(9):1247–55F.
- [30] Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, Sonka K, Vandi S, Cheung J, et al. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: a retrospective patient study. *J Clin Sleep Med* 2018;14(1):65–74.
- [31] Lopez R, Doukkali A, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Jaussent I, et al. Test–Retest reliability of the multiple sleep latency test in central disorders of hypersomnolence. *Sleep* 2017;40(12):1–9.
- [32] Baumann-Vogel H, Schreckenbauer L, Valko PO, Werth E, Baumann CR. Narcolepsy type 2: a rare, yet existing entity. *J Sleep Res* 2021;30(3):e13203.
- [33] Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37(6):1035–42.
- [34] Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep problems in narcolepsy and the role of hypocretin/orexin deficiency. *Front Neurol Neurosci* 2021;45:103–16.
- [35] Evangelista E, Lopez R, Barateau L, Chenini S, Bosco A, Jaussent I, et al. Alternative diagnostic criteria for idiopathic hypersomnia: a 32-hour protocol. *Ann Neurol* 2018;83(2):235–47.
- [36] Pizza F, Moghadam K, Vandi S, Detto S, Poli F, Mignot E, et al. Daytime continuous polysomnography predicts MSLT results in hypersomnias of central origin. *J Sleep Res* 2013;22:32–40.
- [37] Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep* 2009;32(6):753–9.
- [38] Schinkelshoek MS, de Wit K, Bruggink V, Fronczek R, Lammers GJ. Daytime sleep state misperception in a tertiary sleep centre population. *Sleep Med* 2020;69:78–84.

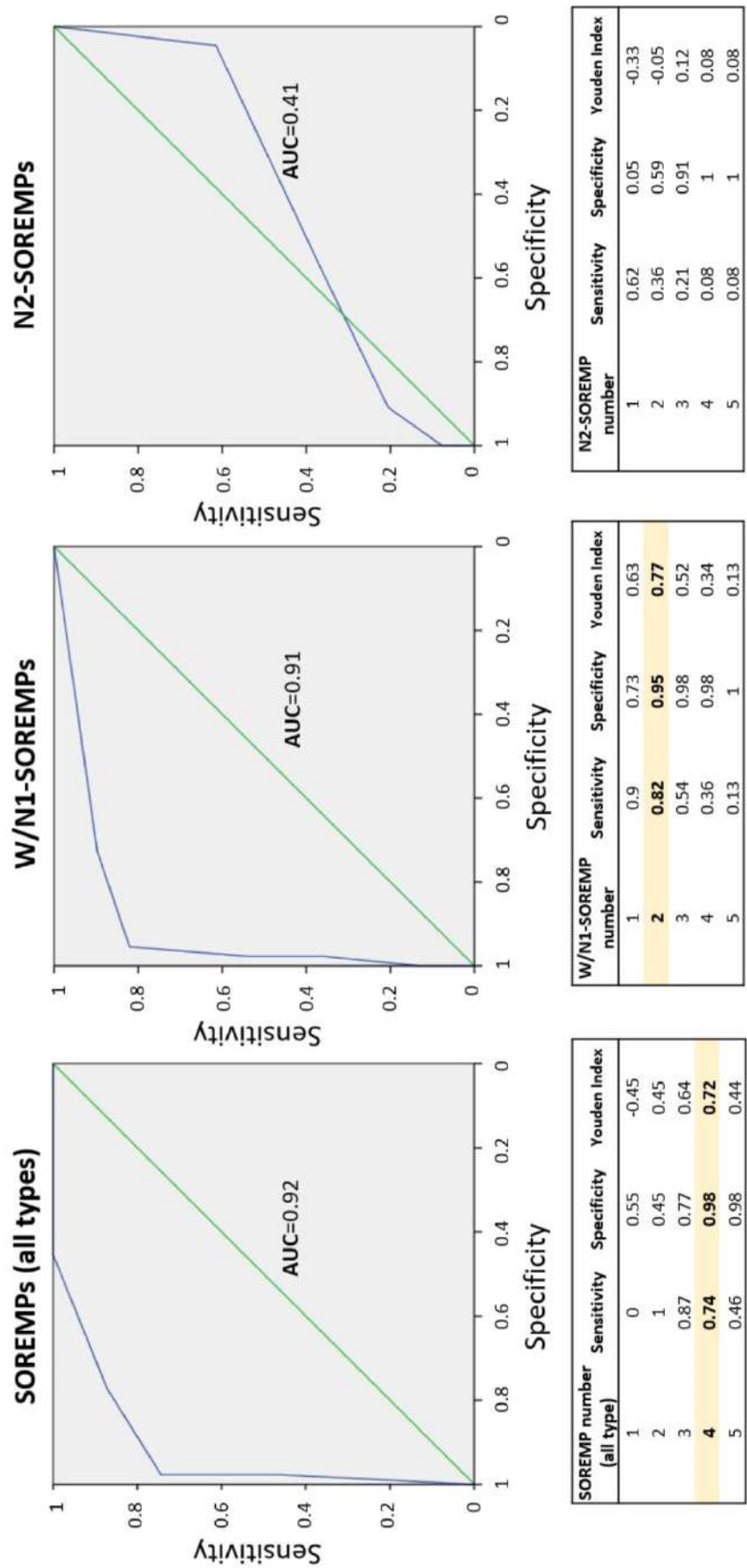


Figure S1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of SOREMP types for the diagnosis of NT1. For each ROC figure, a table with the sensitivity and specificity depending on the number of SOREMP subtypes is provided. AUC: area under the curve. AUC was above 0.90 in SOREMPs and W/N1-SOREMPs but even below 0.5 in N2-SOREMPs. The highest Youden Indexes (marked in yellow) were ≥ 2 for W/N1-SOREMPs and ≥ 4 for SOREMPs (all types), whereas N2-SOREMPs were uninformative.

		Symptoms				1st MSLT					2nd MSLT					HLA	Hypocretin (pg/ml)
Sex	Age at onset	EDS	SP	HA	Age	MSL	SOREMPs	WN1 SOREMPs	5 th nap N3	Night SOREMP	Age	MSL	SOREMPs	WN1 SOREMPs	5 th nap N3	Night SOREMP	
M	18	+	+	+	27	90"	5	4	-	-	36	90"	4	1	-	+	NA
M	12	+	-	+	31	48"	3	2	-	+	36	50"	3	2	-	+	160

Table S1. Demographic and clinical information of patients with NT2 HLA*06:02-positive. EDS: excessive daytime sleepiness. SP: sleep paralysis. HA: hallucinations. MSL: mean sleep latency. SOREMP: sleep onset REM period. NA: non-available. +: presence. -: absence.

[illegible]

Table S2. Individual results of the 39 patients with narcolepsy type 1. Pat: patient number. All: includes all the SOREMPs of the MSLT plus the previous nocturnal PSG. In the MSLT columns, the values represent the number of SOREMPs. Higher values are represented with darker brown. The values in the column "All" in N3 sleep indicate the number of N3 sleep occurrences. For all other columns, 1 indicates the presence and 0 the absence of the finding.

Table S3. Individual results of the 44 patients with Other hypersomnias. Pat: patient number. All: includes all the SOREMPs of the MSLT plus the previous nocturnal PSG. In the MSLT columns, the values represent the number of SOREMPs. Higher values are represented with darker brown. The values in the column "All" in N3 sleep indicate the number of N3 sleep occurrences. For all other columns, 1 indicates the presence and 0 the absence of the finding.

Patients with 2 or 3 daytime SOREMPs	NT1 (n=10)	OH (n=23)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)
SOREMP subtypes in the MSLT (n)					
2 or 3 W/N1-SOREMPs	7	1*	70	96	88
2 or 3 N2-SOREMPs	2	18	20	22	10
0 W/N1-SOREMP	1	14	10	39	7
0 N2-SOREMPs	5	0	50	100	100
SOREMP temporal distribution (n)					
<i>All types</i>					
5 th nap SOREMP	1	9*	10	61	10
Nocturnal SOREMP	3	3*	30	87	50
<i>Subtypes</i>					
4 th nap W/N1-SOREMP	3	0	30	100	100
Nocturnal W/N1-SOREMP	1	1	10	96	50
5 th nap N2-SOREMP	0	6	0	74	0
Nocturnal N2-SOREMP	2	2*	20	91	50
N3 temporal distribution (n)					
5 th nap N3 sleep	7	1	70	96	88

Table S4. Sensitivity, specificity, and positive predictive value (PPV) for NT1 of SOREMPs and N3 sleep and their temporal distribution in patients with 2 or 3 SOREMPs in the MSLT. For clarity, only the most discriminative findings, either positive or negative, are shown. Seventy percent of patients with 2 or 3 SOREMPs had other hypersomnias. There are four relevant findings (in italics and yellow): 1) the absence of N2-SOREMPs in all the naps, and 2) a W/N1-SOREMP in the 4th nap, both had with a PPV for NT1 of 100%; 3) a 5th nap N2-SOREMP had a PPV for NT1 of 0% and 4) a nocturnal SOREMP (all types) had a PPV for NT1 of only 50%.

*: includes one patient with NT2 HLA*06:02-positive with intermediate hypocretin levels. NT1: narcolepsy type 1. NT2: narcolepsy type 2. OH: other hypersomnias. NA: not applicable. PPV: positive predictive value.

V. Discussió

DISCUSSIÓ

Els dos treballs que conformen la present memòria de tesi doctoral pretenen millorar la capacitat diagnòstica de la narcolèpsia amb el Test de Latències de Son Múltiples (MSLT). Es tracta d'un test amb més de 40 anys d'història però probablement desaprofitat, donat que des dels seus inicis i fins al dia d'avui només es tenen en compte dues variables com a criteri diagnòstic de narcolèpsia: 1) una latència de son mitjana de ≤ 8 min i 2) dos o més SOREMPs (tenint en compte també el PSG nocturn), les quals tenen una baixa especificitat per al diagnòstic de narcolèpsia. El MSLT presenta una riquesa d'informació addicional fins ara no prou analitzada i que podria millorar la certesa diagnòstica de narcolèpsia.

El primer treball parteix de la base que la latència REM curta en el MSLT va demostrar ser un marcador de narcolèpsia tipus 1.(80,83) Murer et al. van observar que una latència REM ≤ 5 minuts tenia una sensibilitat del 49%, una especificitat del 95% i un VPP del 96% per NT1 i al combinar la latència REM ≤ 5 minuts i un percentatge de REM $\geq 50\%$ del temps total de son tenia una sensibilitat del 50%, especificat del 99% i VPP del 99%.(80) En un altre estudi, Zhang et al. van descriure que la latència REM mitjana correlacionava amb els nivells d'hipocretina en la NT1 però no en la NT2. A més, aquest estudi va constatar que l'HLA DQB1*06:02 era present més sovint en pacients amb una latència REM mitjana més curta.(83) L'any 2014 es va modificar la nova normativa de codificació del son REM,(84) i aquest fet podria escurçar la latència REM en les transicions directes des de fase N1 a REM (W/N1-SOREMPs), que són més freqüents en pacients amb NT1, i per tant, modificar la validesa dels resultats previs sobre la latència REM com a marcador de la NT1 donat que els dos estudis, publicats poc després d'aquesta modificació en la codificació de l'inici del son REM, van ser realitzats durant un període de temps llarg i podrien incloure pacients amb MSLTs codificats amb els criteris previs o potser codificats amb ambdós criteris.

Aplicant les noves normes vam observar que aproximadament un terç de les becaines del MSLT amb W/N1-SOREMPs van tenir un escurçament de la latència REM. No obstant, aproximadament el 90% d'escurçaments van ser d'una o dues èpoques (que impliquen una reducció de 30 segons o 1 minut en la latència REM) amb la qual cosa només un mínim

percentatge dels W/N1-SOREMPs i de les latències REM de les becaines va passar de tenir una latència REM ≥ 5 a < 5 (4/111, 3.6%) o ≥ 6 a < 6 (1/121, 0.8%) respectivament. A més, el 80% dels MSLTs que van tenir almenys una becaïna amb un canvi de latència REM van ser de pacients amb NT1. De fet, en el grup de MSLTs amb reducció de la latència REM, comparat amb els MSLTs que van mantenir la mateixa latència amb els dos criteris, la freqüència de NT1 va ser més alta, la latència de son més curta, la latència REM més curta, el nombre de SOREMPs i W/N1 SOREMPs més alt i el percentatge de dones més alt. No obstant, en fer una regressió logística, només el sexe femení i el nombre de W/N1-SOREMPs van resultar significatius. Així, els resultats suggereixen que la nova normativa de codificació REM provoca un escurçament estadísticament significatiu de la latència REM independentment del diagnòstic, que afecta majoritàriament a pacients amb NT1 perquè tenen més W/N1-SOREMPs, i afecta predominantment a dones. Per tant, aquest canvi de codificació podria produir diferències artificials en la mesura de la latència REM entre estudis fets abans o després de 2014, o al comparar estudis sense considerar el diferent criteri. Per últim, podria ser que les dones entrin en son REM de forma diferent als homes. En models de rata de narcolèpsia s'ha vist recentment que les femelles tenen més cataplexia, i en elles la cataplexia s'expressa abans durant la pèrdua activa de neurones productores d'hipocretina. (95) Tot i així, falten més estudis per entendre millor les diferències de gènere en la desregulació del son REM de la narcolèpsia.

En el segon treball demostrem que un anàlisi detallat dels subtipus de SOREMP i la seva distribució en les diferents becaines del MSLT i el PSG nocturn previ, així com la distribució temporal del son N3, aporten informació addicional que podria servir per diferenciar millor els pacients amb NT1 dels pacients amb altres hipersòmnies (AH) i que també presenten SOREMPs en el MSLT.

Una variació circadiana en la propensió de son REM ha estat reportada en alguns, (88,96–99) però no tots els estudis.(89) La distribució temporal en les diferents becaines del MSLT i el PSG nocturn previ dels subtipus de SOREMP, tanmateix, no ha estat analitzada prèviament. Vam trobar que en pacients amb NT1, els W/N1-SOREMPs i els N2-SOREMPs tenen una distribució temporal diferent. Mentre que els W/N1-SOREMPs tenen una freqüència decreixent al llarg del dia, des d'un màxim al matí fins a un mínim a la nit, els N2-SOREMPs van mantenir-se estables

o mínimament en augment durant el dia. En els pacients amb AH aquesta tendència decreixent va ser menys evident. En conseqüència, els W/N1-SOREMPs en la primera becaïna van ser més freqüents en NT1 que en AH, mentre que els N2-SOREMPs van ser més freqüents en AH. Així, la presència d'un N2-SOREMP en la primera becaïna tenia un VPP per NT1 del 25%. Els mecanismes fisiològics que generen els dos subtipus de SOREMP i la seva distribució temporal actualment es desconeixen. Es pot especular que la presència d'una pressió de son REM superior podria facilitar una transició directe des de vigília o N1 a REM, mentre que entrar a REM des de N2 podria indicar una menor tendència REM anòmala. Per altra banda, la presència d'un SOREMP, particularment del subtipus W/N1, en moments del dia amb menys propensió de son REM (durant la quarta becaïna i la nit) podrien suggerir que aquests SOREMPs tenen un valor diagnòstic addicional, superior per exemple, que un SOREMP a la segona becaïna.

També vam trobar que la presència de son N3 en les becaïnes del MSLT podria tenir un valor diagnòstic per la NT1, particularment si ocorria a la cinquena becaïna (VPP del 80%), o si apareixia en la mateixa becaïna després del SOREMP (VPP del 100%). Tot i que Murer et al. (80) van reportar que els pacients amb NT1 presentaven més minuts de son N3 en el MSLT, no van analitzar-ne la variació circadiana. Hem trobat que la incidència de son N3 oscil·la durant el dia, confirmant resultats previs en subjectes sans, on va ser màxima en la segona meitat del dia.(100) De fet, en el nostre estudi, molt pocs pacients van presentar son N3 al matí, mentre que la majoria de les ocurrencies de son N3 van ser a la quarta i cinquena becaïnes i a la nit, amb la màxima diferència de prevalença entre NT1 i AH a la cinquena becaïna. Aquesta troballa és també nova i no és fàcil d'explicar. Els pacients a qui se'ls fa un MSLT podrien tenir una necessitat homeostàtica creixent al llarg del dia de son N3, però aquest pic desapareix al arribar a la cinquena becaïna en AH, potser per un efecte de final de test, o bé per un mecanisme circadià, però, sorprenentment, persisteix en alguns pacients amb NT1. La pressió homeostàtica de son NREM, màxima a la primera meitat de la nit, també podria explicar la baixa freqüència de SOREMP nocturn. El son N3 precedit de son REM va ser registrat en només quatre pacients amb NT1. Aquesta seqüència no ha estat descrita prèviament en el MSLT i va ser trobada rarament tant en pacients amb NT1 com amb AH en estudis de cicles de son/vigília experimentals de 30/60 minuts.(96,97)

Els criteris MSLT de narcolèpsia van demostrar una sensibilitat del 70-92% i una alta especificitat de fins al 100% per NT1 al comparar amb controls sans, però una baixa especificitat per NT1 al comparar amb altres hipersòmnia, aproximadament 70-95%(1,74,77,101), la qual encara és més baixa (48%) en el nostre treball al incloure de grup control només pacients amb AH i ≥ 1 SOREMP. Aquesta falta d'especificitat és assumida com una de les limitacions del test, però ha posat fora del punt de mira altres característiques destacables del MSLT, que de ser presents, podrien fer que la prova tingués un VPP del 100% per al diagnòstic de narcolèpsia.

Vam identificar tres troballes que són altament específiques per pacients amb NT1 i tres troballes exclusivament observades en pacients amb narcolèpsia, de qualsevol tipus (presentes en el 62% i 90% dels NT1 o NT1+NT2 respectivament). La presència d'aquestes troballes al MSLT, si es confirmessin per altres estudis, podrien afegir un grau de certesa més alt al diagnòstic de NT1 o narcolèpsia. La presència de ≥ 4 SOREMPs en el MSLT més un SOREMP nocturn en el PSG, transicions directes vigília-REM i REM seguit de son N3 en la mateixa becaïna van ser registrats només en NT1. Addicionalment, la presència de ≥ 4 SOREMPs, de ≥ 2 W/N1-SOREMPs o 1 W/N1-SOREMP a la quarta becaïna van ocórrer només en pacients amb NT1 o NT2 amb HLA DQB1*06:02 positiu (en un cas amb nivells d'hipocretina-1 en LCR intermedis). Resultats similars en quant a l'especificitat de 4 o 5 SOREMPs havien estat publicats prèviament en un estudi amb MSLT de 4 becaïnes, on el 96% dels pacients amb 4 SOREMPs tenien NT1,(80) i en un estudi amb MSLT de 5 becaïnes, amb el 100% dels pacients amb 5 SOREMPs i el 80% amb 4 SOREMPs presentant NT1 o NT2. (89) De fet, en un altre estudi, el nombre de SOREMPs va correlacionar inversament amb els nivells d'hipocretina.(51) L'observació de transicions directes de vigília a REM exclusivament en pacients amb NT1 està en línia amb investigacions prèvies que han demostrat que les transicions a REM en els pacients amb NT1 són diferents que en AH. Marti et al.(79) van reportar per primera vegada la rellevància diagnòstica de les seqüències de son que precedeixen el REM, mencionant les transicions N1-REM però no les transicions vigília-REM. Estudis subsequents van trobar que la transició vigília-REM són més específiques de NT1, però també podien ser presents en altres diagnòstics com ara el 2-8.5% de les becaïnes amb SOREMPs de pacients amb NT2, en el 0-3.2% dels SOREMPs dels pacients amb AH,(44,46,47) i fins al >20% en la malaltia de Parkinson.(80) Per altra banda, un estudi recent no va replicar els resultats.(82) Una de les causes podria ser que en aquest treball van acabar els registres de les

becaines als 20 min de l'inici del test, sense allargar el test fins als 15 min des de l'inici del son, fet que podria explicar el nombre de SOREMPs relativament baix. Les discrepàncies en l'especificitat de les transicions vigília-REM també podrien ser explicades per altres raons, incloent diferents mètodes de codificació de la seqüència d'estadis de son, variabilitat inter-centre i inter-observador o diferències ètniques. Pensem que les transicions directes de vigília a REM representen la màxima propensió a REM, habitualment observada a la primera becaïna, i probablement són la forma de SOREMP més específica de NT1.

Els nostres resultats poden tenir implicacions també en la identificació de pacients amb NT2. El diagnòstic de NT2 es basa essencialment en les troballes del MSLT però la reproductibilitat de les troballes en MSLT repetits és baixa (40–43) ja que altres causes d'hipersòmnia poden complir els criteris estàndard requerits, fent difícil diferenciar els pacients amb NT2 dels pacients amb AH només en base a la latència de son mitjana i el nombre de SOREMPs al MSLT.(48) Després d'excloure altres causes, només 3 de 22 (14%) pacients de la cohort sense cataplexia i amb un MSLT positiu (latència de son mitjana ≤ 8 minuts i 2 o més SOREMPs) van ser diagnosticats de NT2 seguint els criteris vigents, tal com s'ha descrit en estudis previs, on la majoria de pacients amb hipersòmnia sense cataplexia amb un MSLT positiu presenten altres trastorns de son com una privació de son crònica (síndrome de son insuficient), apnees obstructives del son o una alteració del ritme circadià.(48) Vam trobar que dos dels tres pacients amb NT2 tenien troballes al MSLT que només estan presents en NT1 (4 o més SOREMPs, 2 o més W/N1 SOREMPs o W/N1 SOREMP a la quarta becaïna). Ambdós casos tenien HLA DQB1*06:02 positius i en un cas també nivells intermedis d'hipocretina-1 a LCR (l'altre no va acceptar la punció lumbar).

El SOREMP nocturn va ocórrer en el 62% de pacients amb NT1 i va ser altament específic d'aquest diagnòstic.(77) Vam trobar, no obstant, que l'especificitat del SOREMP nocturn per la NT1 correlacionava amb el nombre de SOREMPs al MSLT. En tots els 21 pacients amb un SOREMP nocturn seguit de 4 o més SOREMPs en el MSLT seu diagnòstic va ser NT1, però en els sis pacients amb SOREMP nocturn seguit de només dos o tres SOREMPs en el MSLT, només tres (50%) tenien NT1. En la línia d'estudis previs,(40,102) també vam observar que el SOREMP nocturn mai era decisiu per arribar al segon SOREMP que requereixen els criteris per narcolèpsia (tant NT1 com NT2). En tots els pacients amb un SOREMP nocturn, el MSLT tenia ja ≥ 2

SOREMPs, i inclús analitzant només les primeres 4 becaines, on només un únic pacient va arribar al segon SOREMP comptabilitzant el SOREMP nocturn (tot i que també s'arribava a ≥ 2 SOREMPs afegint el SOREMP de la cinquena becaina).

Pensem que els nostres resultats donen suport a la necessitat de dur a terme de forma rutinària la cinquena becaina, ja que la especificitat per al diagnòstic de NT1 s'incrementa molt notòriament al tenir quatre o cinc SOREMPs. Per altra banda, en pacients amb només dos o tres SOREMPs, la presència de son N3 a la cinquena becaina suggereix NT1, mentre que un N2-SOREMP suggereix AH.

VI. Conclusions

CONCLUSIONS

- 1) Els canvis en la **codificació del son REM** proposats en el manual per la codificació del son de l'Acadèmia Americana de Medicina del Son – versió 2.1 (2014) produeixen un escurçament de la latència REM menor però estadísticament significatiu. El valor diagnòstic de la latència REM com a marcador de NT1 no es modifica de forma rellevant.
- 2) Els pacients amb NT1 presenten una **distribució temporal característica dels subtipus de SOREMPs** diferent dels pacients amb AH.
 - a. En la primera becaina, els W/N1-SOREMPs són més freqüents en la NT1 i els N2-SOREMPs en AH.
 - b. En la quarta becaina, només els pacients amb narcolèpsia (NT1 o NT2 amb HLA DQB1*06:02) presenten W/N1-SOREMPs.
 - c. En la cinquena becaina dels pacients amb només dos o tres SOREMPs en el MSLT, presentar un N2-SOREMP suggereix el diagnòstic d'AH.
 - d. En el PSG nocturn, un SOREMP és molt específic de NT1, independentment del subtipus, i gairebé sempre està associat a presentar 4 o 5 SOREMPs en el MSLT. Infreqüentment, el SOREMP nocturn va seguit al dia següent de només 2 o 3 SOREMPs al MSLT, i aleshores la seva especificitat per a NT1 és baixa.
- 3) La presència de **son N3 en el MSLT** podria tenir un valor diagnòstic per la NT1, particularment en la cinquena becaina (VPP del 80%), o si apareix en la mateixa becaina després del SOREMP (VPP del 100%).
- 4) L'anàlisi de la distribució temporal dels SOREMPs i els estadis de son que els precedeixen millora el grau de **diferenciació diagnòstica de la narcolèpsia**. Especialment, tres troballes van ser observades exclusivament en el 62% dels pacients amb NT1: ≥ 4 SOREMPs en el MSLT més un SOREMP al PSG, transicions directes vigília-REM, i REM seguit de son N3 en la mateixa becaina. Aquestes tres troballes juntament amb tres altres troballes addicionals (≥ 4 SOREMPs en el MSLT, ≥ 2 W/N1-SOREMPs en el MSLT i un W/N1-SOREMP a la quarta becaina) van ser observades exclusivament en el 90% de pacients amb NT1 o NT2.

VII. Referències

REFERÈNCIES

1. Bassetti C, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*; 2019(15):519–39.
2. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 2002;58(12): 1826-33
3. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: A population-based study. *Sleep*. 2002;25(2):197-202
4. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K, Koskimies S, et al. The prevalence of narcolepsy: An epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol*. 1994;35(6):709-16
5. Juji T, Matsuki K, Tokunaga K, Naohara T, Honda Y. Narcolepsy and HLA in the Japanese. *Ann N Y Acad Sci* 1988;540:106-14
6. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029–33
7. Tió E, Gaig C, Giner-Soriano M, Romero O, Jurado MJ, Sansa G, et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). *J Sleep Res* 2018;27(5): e12640
8. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57(11):2029-33
9. Rocca FL, Pizza F, Ricci E, Plazzi G. Narcolepsy during childhood: An update. *Neuropediatrics* 2015;46(3):181-98
10. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013;22:482–95
11. Lennox WG. Thomas willis on narcolepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;41(2):348-51
12. Gelineau J. De la narcolepsie. *Gazette des hopitaux* 1880;(53):626–8.
13. Khatami R, Luca G, Baumann CR, Bassetti CL, Bruni O, Canellas F, et al. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. *J Sleep Res* 2016;25:356–64
14. Löwenfeld L. Über Narkolepsie. *Münch Med Wochenschr*. 1902;(49):1041–5.
15. Sturzenegger C, Bassetti C. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J Sleep Res* 2004;13:395–406
16. McWilliam Wm. The Narcolepsies. (Brain, March, 1928.) Wilson, S. A. K. . *Journal of Mental Science* 1929; 75(308):148-9
17. Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurol Clin* 1996;14:545–71
18. Fortuyn HAD, Lappenschaar GA, Nienhuis FJ, Furer JW, Hodiamont PP, Rijnders CA, et al. Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:146–54
19. Denis D, French CC, Gregory AM. A systematic review of variables associated with sleep paralysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:141–57

20. Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, Montplaisir J, Paul J, Swick T, et al. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013;9
21. Antelmi E, Pizza F, Franceschini C, Ferri R, Plazzi G. REM sleep behavior disorder in narcolepsy: A secondary form or an intrinsic feature? *Sleep Med Rev* 2020;50:101254
22. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med* 2010;11:93–5
23. Pizza F, Tartarotti S, Poryazova R, Baumann CR, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in narcolepsy with cataplexy: a systematic analysis of 35 consecutive patients. *Eur Neurol* 2013;70:22–6
24. Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, Bayard S, Franceschini C, Cosentino FII, et al. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep* 2010;33:689–94
25. Rechtschaffen A, Wolpert EA, dament WC, Mitchell SA, Fisher C. Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:599-609
26. Carskadon M DW. Sleep tendency: an objective measure of sleep loss. *Sleep Res* 1978;48(2):495-506
27. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness. *Sleep* 1987; 9(4):519-24
28. Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2021;17(12):2489-98
29. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
30. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy: All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984;24(5):316-9
31. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and Black Americans. *Sleep*, 1994;17(8 suppl):S60-7
32. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Gelb M, Guilleminault C, Dement WC, et al. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *The Lancet* 1992;339(8800):1052
33. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Mayer G, et al. DQB1 Locus Alone Explains Most of the Risk and Protection in Narcolepsy with Cataplexy in Europe. *Sleep* 2014;37:19–25
34. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355(9197):39-40
35. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27(3):469-74
36. Prinzmetal M, Bloomberg W. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *J Am Med Assoc* 1935;105:2051-54
37. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021;28(9):2815-30

38. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger RR, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2021;17(9):1881-93
39. Barker EC, Flygare J, Paruthi S, Sharkey KM. Living with narcolepsy: Current management strategies, future prospects, and overlooked real-life concerns. *Nat Sci Sleep* 2020;12:453-466
40. Lopez R, Doukkali A, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Jaussent I, et al. Test-Retest reliability of the multiple sleep latency test in central disorders of hypersomnolence. *Sleep* 2017;40(12):1-9
41. Huang YS, Guilleminault C, Lin CH, Chen CH, Chin WC, Chen TS. Multiple sleep latency test in narcolepsy type 1 and narcolepsy type 2: A 5-year follow-up study. *J Sleep Res* 2018;27:e12700
42. Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med* 2013;9:789–95
43. Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, Sonka K, Vandi S, Cheung J, et al. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: A retrospective patient study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018;14(1):65-74
44. Drakatos P, Kosky CA, Higgins SE, Muza RT, Williams AJ, Leschziner GD. First rapid eye movement sleep periods and sleep-onset rapid eye movement periods in sleep-stage sequencing of hypersomnias 2013;14:897-901
45. Drakatos P, Suri A, Higgins SE, Ebrahim IO, Muza RT, Kosky CA, et al. Sleep stage sequence analysis of sleep onset REM periods in the hypersomnias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:223–7
46. Liu Y, Zhang J, Lam V, Ho CKW, Zhou J, Li SX, et al. Altered Sleep Stage Transitions of REM Sleep: A Novel and Stable Biomarker of Narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2015;11(8):885-94
47. Kawai R, Watanabe A, Fujita S, Hirose M, Esaki Y, Arakawa C, et al. Utility of the sleep stage sequence preceding sleep onset REM periods for the diagnosis of narcolepsy: a study in a Japanese cohort. *Sleep Med* 2020;68:9-17
48. Baumann-Vogel H, Schreckenbauer L, Valko PO, Werth E, Baumann CR. Narcolepsy type 2: A rare, yet existing entity. *J Sleep Res* 2021;30(3):e13203
49. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy. *Sleep* 2009;32(8):993-8
50. Gerashchenko D, Kohls MD, Greco MA, Waleh NS, Salin-Pascual R, Kilduff TS, et al. Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *J Neurosci* 2001;21:7273–83
51. Andlauer O, Moore IV H, Hong SC, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, Nishino S, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35(9):1247-55F
52. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev* 2020;52:1-11
53. Thorpy MJ. History of sleep medicine. 2011;98:3-25
54. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929;87:527-570
55. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Changes in human brain potentials during the onset of sleep. *Science* (1979) 1937;86(2237):448-50

56. Blake H, Gerard RW. Brain potentials during sleep. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1937;119:692–703
57. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 1937;21(2):127-144
58. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* (1979) 1953;118(3062):273-4
59. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, CA: Brain Informative Service/Brain Research Institute; 1968
60. Kryger M, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier; Philadelphia, PA, 2017
61. Wilkinson R. Some factors influencing the effect of environmental stressors upon performance. *Psychol Bull* 1969;72(4):260-72
62. Yoss RE, Moyer NJ, Hollenhorst RW. Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness, and sleep. *Neurology* 1970;20(6):545-54
63. Carskadon MA, Dement WC. Sleep studies on a 90-minute day. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:145–55
64. Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skills* 1979;48(2):495-506
65. Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, van den Hoed J, Dement WC, Mitler MM. Excessive daytime sleepiness in man: Multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;45(5):621-7
66. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1st ed. Roffwarg HP. *Sleep*; 1979;2:1-137
67. Thorpy MJ. *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1991
68. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. (ICSD-2)*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005
69. Thorpy MJ. The Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test. *Sleep* 1992;15:268–76
70. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113–21
71. Carskadon MA, Dement WC. The multiple sleep latency test: What does it measure? *Sleep* 1982;5:S67-S72
72. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The Clinical Use of the MSLT and MWT. *Sleep* 2005;28:123–44
73. Amira SA, Johnson TS, Logowitz NB. Diagnosis of Narcolepsy Using the Multiple Sleep Latency Test: Analysis of Current Laboratory Criteria. *Sleep* 1985;8:325–31
74. Mitler MM, van den Hoed J, Carskadon MA, Richardson G, Park R, Guilleminault C, et al. REM sleep episodes during the multiple sleep latency test in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46:479–81

75. Singh M, Drake CL, Roth T. The Prevalence of Multiple Sleep-Onset REM Periods in a Population-Based Sample. *Sleep* 2006;29:890–5
76. Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology* 1993;43:55–60
77. Andlauer O, Moore H, Jouhier L, Drake C, Peppard PE, Han F, et al. Nocturnal Rapid Eye Movement Sleep Latency for Identifying Patients With Narcolepsy/Hypocretin Deficiency. *JAMA Neurol* 2013;70:891–902
78. Pataka A, Yoon CH, Poddar A, Riha RL. Assessment of multiple sleep latency testing in adults in Europe. *Sleep Med* 2013;14:136–9
79. Marti I, Valko PO, Khatami R, Bassetti CL, Baumann CR. Multiple sleep latency measures in narcolepsy and behaviourally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep Med* 2009;10:1146–50
80. Murer T, Imbach LL, Hackius M, Taddei RN, Werth E, Poryazova R, et al. Optimizing MSLT Specificity in Narcolepsy With Cataplexy. *Sleep* 2017;40(12):1-9
81. Christensen JAE, Carrillo O, Leary EB, Peppard PE, Young T, Sorensen HBD, et al. Sleep-stage transitions during polysomnographic recordings as diagnostic features of type 1 narcolepsy. *Sleep Med* 2015;16:1558–66
82. Schinkelshoek MS, de Wit K, Bruggink V, Fronczek R, Lammers GJ. Daytime sleep state misperception in a tertiary sleep centre population. *Sleep Med* 2020;69:78–84
83. Zhang Z, Mayer G, Dauvilliers Y, Plazzi G, Pizza F, Fronczek R, et al. Exploring the clinical features of narcolepsy type 1 versus narcolepsy type 2 from European Narcolepsy Network database with machine learning. *Sci Rep* 2018;8:10628
84. Berry RB, Brooks R, Harding CS; Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, terminology and technical specifications. Version 2.1. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014
85. Berry RB, Brooks R, Harding CS; Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events : Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.0.1. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine; 2013
86. Mayà G, Gaig C, Iranzo À, Santamaria J. REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep. *Sleep Med* 2022;90:142-144
87. Cairns A, Trotti LM, Bogan R. Demographic and nap-related variance of the MSLT: results from 2,498 suspected hypersomnia patients: Clinical MSLT variance. *Sleep Med* 2019;55:115–23
88. Sansa G, Falup-Pecurariu C, Salamero M, Iranzo A, Santamaria J. Non-random temporal distribution of sleep onset REM periods in the MSLT in narcolepsy. *J Neurol Sci* 2014;341:136–8
89. Dietmann A, Gallino C, Wenz E, Mathis J, Bassetti CLA. Multiple sleep latency test and polysomnography in patients with central disorders of hypersomnolence. *Sleep Med* 2021;79:6–10
90. Bin-Hasan S, Videnovic A, Maski K. Nocturnal REM Sleep Without Atonia Is a Diagnostic Biomarker of Pediatric Narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018;14:245–52
91. Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon JF, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30:844–9
92. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med* 2005;6:253–8
93. Christensen JAE, Kempfner L, Leonthin HL, Hvidtfelt M, Nikolic M, Kornum BR, et al. Novel method for evaluation of eye movements in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2017;33:171–80

94. Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Med* 2013;14:775–81
95. Schmidt MH, Bassetti CLA. Gender differences in narcolepsy: What are recent findings telling us? *Sleep* 2022 In press
96. Dantz B, Edgar DM, Dement WC. Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90(1):24-35
97. Carskadon MA, Dement WC. Distribution of REM sleep on a 90 minute sleep-wake schedule. *Sleep* 1980;2(3):309-17
98. Cairns A, Trotti LM, Bogan R. Demographic and nap-related variance of the MSLT: results from 2,498 suspected hypersomnia patients: Clinical MSLT variance. *Sleep Med*. 2019 Mar 1;55:115–23.
99. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526–38
100. Lazar AS, Lazar ZI, Dijk DJ. Circadian regulation of slow waves in human sleep: Topographical aspects. *Neuroimage* 2015;116:123-34.
101. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620–9
102. Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep Problems in Narcolepsy and the Role of Hypocretin/Orexin Deficiency. *Front Neurol Neurosci* 2021;45:103-116