



## Aktuelle Entwicklungen

Obwohl verschiedene Studien in Europa, USA und Asien gezeigt haben, dass die Narkolepsie mit einer Prävalenz von etwa 0,5 pro 1.000 keineswegs eine seltene Erkrankung ist, und obwohl die Diagnose in der Regel klar und eindeutig zu stellen ist, handelt es sich um eine immer noch unterdiagnostizierte Erkrankung. Auf Österreich umgelegt würde das bedeuten, dass rund 4.000 Menschen an Narkolepsie leiden. Experten gehen davon aus, dass möglicherweise nur jeder fünfte bis zehnte Betroffene richtig diagnostiziert wird. In den letzten Jahren haben Genom-weite Assoziationsstudien beeindruckend belegt, dass es sich bei der Narkolepsie tatsächlich um eine Autoimmunerkrankung handelt. Vor allem in Finnland, aber auch in Schweden und Island wurde vorwiegend bei Kindern ein Zusammenhang mit der H1N1-Impfung (Pandemrix®) berichtet. Dieser Zusammenhang wurde jedoch nicht in allen europäischen Ländern gefunden; eine endgültige Bewertung steht noch aus.

Für die Behandlung der Narkolepsie sind einige neue Substanzen (zum Beispiel Histamin H3-Rezeptorantagonisten oder inverse Agonisten) in Entwicklung beziehungsweise befinden sich in der Phase klinischer Studien. Weitere, ganz neue Therapie-Möglichkeiten könnten sich demnächst bereits aus dem besseren Verständnis der Pathophysiologie ergeben. Das gilt vor allem für die near-to-onset Narkolepsie, bei welcher immunmodulierende Behandlungsstrategien diskutiert werden. Eine umgehende Diagnosestellung binnen wenigen Wochen nach erstem Auftreten der Symptome wird immer wichtiger.

## Krankheitsbilder

Die klassische Symptom-Tetrad der Narkolepsie umfasst exzessive Tages-schläfrigkeit und imperative Einschlaf-attacken, Kataplexien, Schlafähmung und hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen. Die internationale Klassifikation der Schlafstörungen ICSD-2 unterscheidet zwei wesentliche Krankheitsbilder: Narkolepsie mit Kataplexie und die Narkolepsie ohne Kataplexie.

Die Narkolepsie ohne Kataplexie kann nach ICSD-2 dann diagnostiziert werden, wenn exzessive Schläfrigkeit seit mindestens drei Monaten täglich oder nahezu täglich besteht, auch wenn keine typischen Kataplexien vorhanden sind. In diesem Fall muss die Diagnose durch Polysomnographie und multiplen Schlaflatenz-Test gesichert werden. Wiederum wird gefordert, dass die mittlere Einschlaf-latenz im multiplen Schlaflatenz-Test bei den fünf Durchgängen weniger als acht Minuten beträgt und mindestens zwei Sleep Onset REM-Perioden auftreten. Es ist wichtig, dass der multiple Schlaflatenz-Test nach einer Nacht mit Polysomnographie durchgeführt wird.

## Genetik

Bereits frühe Studien haben eine erhöhte Inzidenz von Narkolepsie bei Angehörigen ersten Grades von betroffenen Patienten gezeigt. Allerdings zeigte sich auch eine vergleichsweise hohe Diskordanz bei 25 bis 30 Prozent homozygoter Zwillinge. Interessant ist auch, dass in Familien von Narkolepsie-Patienten eine deutlich erhöhte Inzidenz von Tagesschläfrigkeit

# Narkolepsie

Bei Narkolepsie handelt es sich um eine autoimmunologisch bedingte Erkrankung. Für den Ausbruch der Erkrankung wird allerdings ein zusätzlicher Faktor wie beispielsweise eine Infektion verantwortlich gemacht. Die Narkolepsie zählt nach wie vor zu den unterdiagnostizierten Erkrankungen.

**Von Birgit Högl und Birgit Frauscher\***

und Parasomnien besteht, allerdings ohne die Kriterien für Narkolepsie zu erfüllen. Bei Hunden und anderen Tieren etwa ist die Narkolepsie autosomal rezessiv vererblich mit voller Penetranz.

Eine Assoziation mit dem HLA DRB1\*1501, HLA DQB1\*0602 und HLA DQA1\*0102 wurde bereits in den 1990er Jahren gezeigt. Sie ist bei mehr als 90 Prozent der kaukasischen Narkolepsie-Patienten mit und ohne Kataplexie vorhanden, aber besonders hoch bei Narkolepsie mit Kataplexie. Da diese HLA-Konstellation jedoch auch in der normalen Bevölkerung ohne Narkolepsie bei bis zu 25 Prozent auftritt, spricht man von einem prädisponierenden Faktor, der jedoch die Narkolepsie nicht beweisen kann. In einzelnen Fällen kann er jedoch zur Stützung der Diagnose beitragen. Die Arbeitsgruppe von Emanuel Mignot in Stanford, Kalifornien konnte ferner bereits vor mehr als zehn Jahren zeigen, dass es neben prädisponierenden HLA-Konstellationen auch protektive Konstellationen gibt; eine Tatsache, die in neueren genetischen Studien bestätigt werden konnte.

## Diagnosekriterien der Narkolepsie (ICSD-2)

### Narkolepsie mit Kataplexie

- A.** Exzessive Tagesschläfrigkeit täglich oder nahezu täglich seit mindestens drei Monaten
- B.** Definitive Kataplexie (plötzliche und transiente Episoden von Muskeltonusverlust getriggert durch Emotionen)
- C.** Wenn immer möglich Bestätigung mittels Polysomnographie und multiplem Schlaf-latenztest (mittlere Einschlaf-latenz unter acht Minuten\* + mindestens zwei Sleep Onset REM-Perioden)
  - ODER**
  - Hypocretin-1 Spiegel ist im Liquor erniedrigt ( $\leq 110$  pg/ml oder ein Drittel der normalen mittleren Kontrollwerte)
- D.** Die Hypersomnie ist nicht durch andere schlafmedizinische, neurologische beziehungsweise psychiatrische oder internistische Erkrankungen besser erklärt, auch nicht durch Gebrauch von Medikation oder Substanzen.

### Narkolepsie ohne Kataplexie

- A.** Exzessive Tagesschläfrigkeit täglich oder nahezu täglich seit mindestens drei Monaten
- B.** Eindeutige Kataplexien fehlen
- C.** Bestätigung mittels Polysomnographie und multiplem Schlaf-latenztest (mittlere Einschlaf-latenz unter acht Minuten\* + mindestens zwei Sleep Onset REM-Perioden)
- D.** Die Hypersomnie ist nicht durch andere schlafmedizinische, neurologische beziehungsweise psychiatrische oder internistische Erkrankungen besser erklärt, auch nicht durch Gebrauch von Medikation oder Substanzen.

\* Schlaf-latenzen unter acht Minuten sind nicht spezifisch und können auch in anderem Zusammenhang vorkommen. Vor dem multiplen Schlaf-latenztest ist die Durchführung einer Polysomnographie gefordert, welche eine nächtliche Schlafzeit von mindestens sechs Stunden aufweist.

Tab. 1



► In einer rezenten genetischen Untersuchung, an der auch die Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck/Bereich Schlafmedizin mitgewirkt hat, konnte bestätigt werden, dass es sich bei der Narkolepsie um eine autoimmunologisch bedingte Erkrankung handelt. Neben der charakteristischen HLA-Typisierung (meist HLA DRB1\*1501, HLA DQB1\*0602, siehe unter Diagnose), konnte eine Variante im T-Zell-Rezeptor Locus alpha nachgewiesen werden. Neben diesen beiden genetisch determinierten Faktoren ist für den Ausbruch der Erkrankung ein weiterer Faktor (zum Beispiel eine Infektion) verantwortlich. Konsekutiv kommt es über eine autoimmunologische Reaktion zum Untergang der Hypocretin 1-produzierenden Zellen im dorsolateralen Hypothalamus. Bei Patienten mit Narkolepsie sind 85 bis 95 Prozent der hypocretinergen Zellen zerstört. Hypocretin ist ein Botenstoff mit zahlreichen Funktionen, u.a. spielt er eine wichtige Rolle in der Wachregulation aber auch in der Regulation von Muskeltonus und Nahrungsaufnahme. Im Tiermodell zeigen Hypocretinrezeptor-Knock-out Mäuse und Hunde mit Defekt im Hypocretinrezeptor Symptome einer Narkolepsie.

## Verlauf und psychosoziale Folgen

Die Narkolepsie hat erhebliche psychosoziale Folgen. Da die Symptome häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter auftreten, kommt es oft zu Problemen bei der Ausbildung. Wird die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt, wird die Ausbildung möglicherweise auch abgebrochen. Auch im Berufsleben erfahren die Betroffenen erhebliche Einschränkungen durch den täglich oft mehrmals auftretenden Schlafdrang. In der Partnerschaft kommt es zu Problemen, wenn der Partner die Erkrankung nicht akzeptiert. Das Unfallrisiko ist erhöht, vor allem vor dem Zeitpunkt der korrekten Diagnosestellung. Insgesamt kommt es zu einer ausgeprägten Lebensqualitätsminderung bei Patienten mit Narkolepsie, zu der die Tagesschläfrigkeit meist beiträgt.

Die Narkolepsie beginnt in der Regel in der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter; es gibt jedoch einen zweiten Erkrankungsgipfel etwa um das 50. Lebensjahr. Bereits vor einigen Jahren wurde gezeigt, dass bei zumindest 50 Prozent der Betroffenen im Vorfeld eine medizinische Erkrankung, beispielsweise eine Infektion oder eine massive Belastungssituation mit oder ohne Schlaf-Wach-Rhythmusänderung, zu registrieren waren. Häufig ist die Tagesschläfrigkeit das erste Symptom der Narkolepsie und Kataplexien treten erst ein bis zwei Jahre später auf.

Ferner werden seltenere symptomatische Formen von Narkolepsie beschrieben. Dazu gehören vor allem Erkrankungen des Hypothalamus (zum Beispiel Raumforderungen, Sarkoidose, Multiple Sklerose-Plaques), paraneoplastische Symptome, der Morbus Niemann-Pick Typ C und andere. Narkolepsie-ähnliche Krankheitsbilder wurden ferner bei Patienten mit myotoner Dystrophie, Multipler Sklerose, Prader Willi-Syndrom, Morbus Parkinson und Multisystematrophie beschrieben. Auch in diesen Fällen gilt, dass bei Fehlen von Kataplexien die MSLT-Kriterien oder erniedrigte Hypocretin 1-Spiegel im Liquor nachgewiesen werden müssen.

## Symptome

### Exzessive Tagesschläfrigkeit und imperative Einschlafattacken

Die Tagesschläfrigkeit ist das herausragende Symptom und wird oft als unüberwindlich geschildert, selbst wenn der Schlaf in der Nacht zuvor ausreichend und erholsam war. Charakteristisch ist auch, dass kurze Tagschlafepisoden (Naps) als erholsam empfunden werden. Patienten mit Narkolepsie können jedoch nicht so lange wach bleiben wie Kontrollpersonen. Das heißt, dass sie im Verlauf eines Tages mehrmals unüberwindliche Schläfrigkeit oder ein Schlafbedürfnis erfahren, das nach einem kurzen Nap deutlich gebessert ist und manchmal auch von selbst wieder vergeht. Wie immer sind besonders monotone Situationen dazu geeignet, die

Schläfrigkeit deutlich hervorzubringen, auch Auto fahren gehört dazu. In Phasen von ausgeprägter Schläfrigkeit kann auch automatisches Verhalten auftreten. Dabei werden beispielsweise Routinetätigkeiten ausgeführt, ohne dass dafür eine Erinnerung besteht (zum Beispiel sinnloses Aufräumen).

### Kataplexie

Die Kataplexie ist in der Regel einfach zu diagnostizieren, wenn man gezielt nach dem Zusammenhang mit Emotionen fragt. Die Betroffenen berichten auf Nachfrage beispielsweise, dass sie in Momenten starker Gemütsregungen, beispielsweise Freude, Ärger, Überraschung, wenn sie einen wirklich guten Witz hören oder in einer peinlichen Situation erappt werden, eine plötzliche, in der Regel beidseitige Schwäche der Skelettmuskulatur erfahren, die ohne Beeinträchtigung von Bewusstsein oder Gedächtnis auftritt. Die Schwäche kann allerdings auch nur partiell sein (beispielsweise ein kurzes Absacken des Kopfes oder Entgleiten der Gesichtszüge) oder große Muskelgruppen betreffen (zum Beispiel Einsinken in den Knien). Auch im Fall einer vollständigen Kataplexie bleibt den Betroffenen jedoch manchmal noch Zeit, ein Hinstürzen zu verhindern, indem sie sich hinsetzen oder aufstützen.

Die Dauer der Kataplexie beträgt in der Regel nur Sekunden oder wenige Minuten. Nur in Extremfällen, insbesondere nach abruptem Absetzen der antikataplexischen Medikation, kann es zum Auftreten eines sogenannten „Status cataplecticus“ kommen. Während der Kataplexie sind die Muskeleigenreflexe nicht auslösbar. Nach Honda sind die diagnostischen Kriterien für die Kataplexie wie folgt definiert: 1) bei der Kataplexie kommt es zu einem plötzlichen bilateralen Tonusverlust der Haltemuskulatur, 2) Kataplexie wird durch einen emotionalen Stimulus ausgelöst, 3) während der Kataplexie besteht kein Bewusstseinsverlust, 4) die Kataplexie dauert zwischen Sekunden bis wenige Minuten und 5) auf Clomipramin und Imipramin kommt es zur Besserung der Kataplexien. ►►



## ►► Schlafähmung

Die Schlafähmung tritt häufig in Zusammenhang mit Narkolepsie auf; es gibt allerdings auch die sogenannte isolierte Schlafparalyse ohne Narkolepsie. Die Schlafähmung kann beim Einschlafen oder beim Aufwachen auftreten und dauert in der Regel nur Sekunden oder wenige Minuten. Charakteristisch ist eine vollständige Bewegungsunfähigkeit, nicht nur eine partielle Lähmung, Schwäche oder Schwerfälligkeit. Pathophysiologisch liegt der Schlafähmung eine Dissoziation der ansonsten exakt getrennten Zustände von Schlaf und Wach vor. Konkret kommt es zur Intrusion der im REM-Schlaf normalerweise vorhandenen physiologischen Muskel-Atonie in einen Zustand von Wachheit. Die Betroffenen sind wach und erfahren eine vollständige Bewegungsunfähigkeit, die häufig besonders unangenehm wird, da auch die Atemhilfsmuskulatur gelähmt ist. Im REM-Schlaf betrifft die Muskel-Atonie auch die Atemhilfsmuskulatur und das Zwerchfell ist der einzige aktive Atemmuskel. Dadurch wird oft zusätzlich ein Gefühl der Atemnot und Schwere auf der Brust erzeugt. Besonders unangenehm ist auch, wenn die Schlafähmung noch verbunden ist mit dem gleichzeitigen Auftreten von hypnagogischen Halluzinationen.

Schlafähmungen enden spontan oder durch externe Stimuli wie beispielsweise Berührung.

## Hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen

Darunter versteht man sehr intensive, häufig auch sehr bizarre Halluzinationen beim Einschlafen (hypnagog) oder beim Aufwachen (hypnopomp). Diese sind häufig visuell, können aber auch akustischer oder taktiler Natur sein. Sie werden häufig als so realistisch erlebt, dass die Betroffenen sich mehrfach vergewissern müssen, dass ihre Wahrnehmungen nicht doch der Wirklichkeit entsprechen. Vielfach sind sie auch sehr beängstigend und unangenehm, beispielsweise Fratzen oder bedrohliche Tiere, ängstigende und schmerzhaft Berührungen.

## Automatisches Handeln

Bei ausgeprägter Schläfrigkeit können Routinehandlungen in der Regel noch weiter ausgeführt werden. Dies führt aber zu sinnlosen Aktionen: Beispielsweise werden Gegenstände beim Aufräumen verlegt (zum Beispiel werden gerade gekaufte Wurstwaren in den Kleiderschrank gestellt). Es besteht auch eine Amnesie für die Ereignisse: Die Betroffenen wissen

beispielsweise nicht mehr, wie sie von A nach B gekommen sind.

## Nachtschlafstörung

Weniger bekannt ist, dass zur Narkolepsie häufig eine Störung des Nachtschlafs gehört. Es ist jedoch sogar charakteristisch, dass Patienten mit Narkolepsie in der Nacht zwar rasch einschlafen, dann allerdings nicht durchschlafen, sondern häufig aufwachen. Dabei sind die Patienten in der Regel nur für kurze Zeit wach. Die Insomnie kann jedoch bei einigen Patienten im Vordergrund stehen und auch behandlungsbedürftig werden. Ferner zeigt sich bei bis zu 40 Prozent der Narkolepsie-Patienten auch eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die jedoch nur bei einem kleineren Teil mit wirklich violenten Entäußerungen im REM-Schlaf in Zusammenhang mit Trauminhalt einhergeht. Bei einem größeren Teil besteht lediglich eine REM-Schlaf-Dissoziation; das bedeutet: In den elektromyographischen Ableitungen der Polysomnographie zeigt sich eine isolierte Aufhebung der Muskel-Atonie ohne relevante Bewegungen in den eingesehenen Videoabschnitten.

Manche Patienten, bei denen beispielsweise beim Lesen im Rahmen exzessiver Schläfrigkeit ein latenter Strabismus manifest wird, klagen möglicherweise zunächst über Sehstörungen.

## Adipositas und Schlafapnoesyndrom

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Narkolepsie-Patienten häufiger einen höheren Body Mass Index haben als Personen ohne Narkolepsie. Möglicherweise steht damit zumindest teilweise auch die erhöhte Häufigkeit von Schlafapnoe-Syndromen bei Patienten mit Narkolepsie in Zusammenhang. Dies ist in der klinischen Praxis wichtig, da Narkolepsie-Patienten mit gleichzeitigem Schlafapnoe-Syndrom natürlich auch für die Schlafapnoe behandelt werden müssen, und umgekehrt Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom bei residualer Schläfrigkeit trotz suffizienter CPAP-Therapie auf Narkolepsie hin abgeklärt werden müssen.

## Charakteristische Nachtschlafstruktur bei Narkolepsie

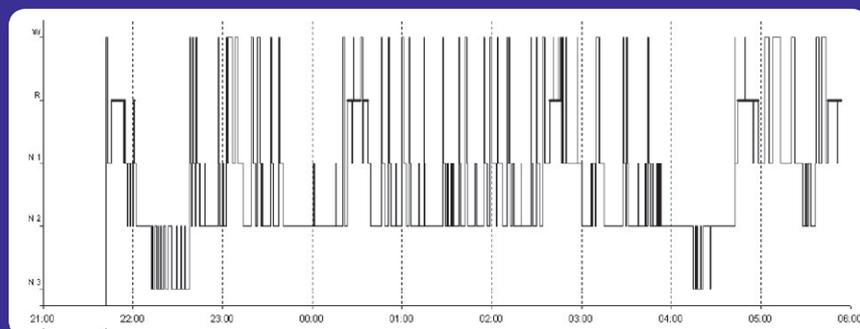


Abb. 1

Charakteristisch für Patienten mit Narkolepsie ist neben einer sehr kurzen Einschlaf latenz das Auftreten einer Sleep Onset REM-Periode unmittelbar nach dem Einschlafen sowie eine ausgeprägte Schlaf fragmentierung, erkennbar an den äußerst zahlreichen kurzen Wachphasen



## » Diagnose

Die Diagnosestellung der Narkolepsie kann häufig bereits aus der Anamnese erfolgen. Wichtig ist, in erster Linie überhaupt daran zu denken. Jede Tages-schlaftrigkeit nach suffizientem Nachtschlaf ist primär als nicht physiologisch anzusehen und sollte auf Narkolepsie abgeklärt werden. Häufig dauert es allerdings sehr lange, bis die Betroffenen selbst überhaupt einen Arzt aufsuchen. Oft denken Menschen mit Narkolepsie, dass sie sich selbst mehr zusammenreißen sollen oder versuchen die Schläfrigkeit zu verbergen. Bei Narkolepsie ohne Kataplexie ist eine Polysomnogra-

phie inklusive multiplem Schlaflatenztest unabdingbar.

Bei Narkolepsie mit Kataplexien kann die Diagnose bereits aufgrund der Anamnese gestellt werden. Auch in diesem Fall empfiehlt sich jedoch die Dokumentation und Sicherung der Diagnose mittels Polysomnographie und multiplem Schlaflatenztest in jedem Fall, weil es sich um eine lebenslange Erkrankung handelt, die erhebliche berufliche Konsequenzen hat und teilweise mit Suchtgift-pflichtigen Medikamenten behandelt werden muss.

Aus der Schlaflaboruntersuchung ergeben sich in der Regel charakteristi-

sche Hinweise wie kurze Einschlaflatenz, Sleep Onset REM-Periode, Schlaffragmentierung, und REM-Schlaf Dissoziation (siehe Abb. 1).

Zur Diagnosesicherung ist der multiple Schlaflatenztest untertags wesentlich. Den Betroffenen wird hierbei fünfmal für 20 Minuten über den Tag verteilt eine kurze Schlafgelegenheit gegeben. Zur Diagnosestellung ist eine mittlere Schlaflatenz unter acht Minuten sowie das Auftreten von mindestens zwei Sleep Onset REM-Perioden notwendig. Entscheidend ist, dass vor der multiplen Schlaflatenztest-Untersuchung eine Polysomnographie stattfindet, die eine Nachtschlafdauer von mindestens sechs Stunden aufweist. Abb. 2 stellt den klassischen Befund bei Narkolepsie im multiplen Schlaflatenztest dar.

### Charakteristischer Befund im multiplen Schlaflatenztest für Narkolepsie

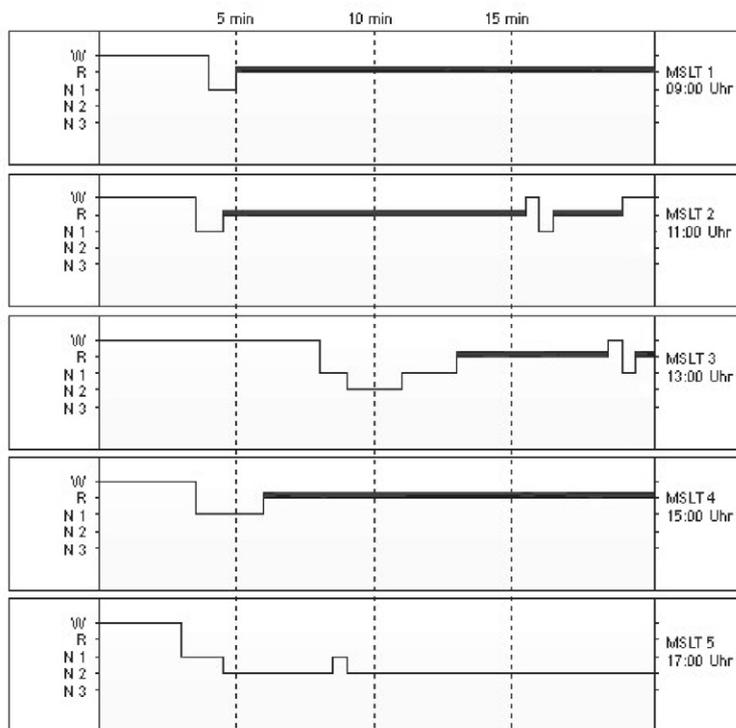


Abb. 2

**Multipler Schlaflatenztest bei Narkolepsie. Die mittlere Einschlaflatenz beträgt 4,4 Minuten. Weiters finden sich in vier der fünf Durchgänge Sleep-Onset REM-Perioden.**

Abkürzungen: R=REM, N1-3=Schlafstadien nach den aktuellen Kriterien der AASM 2007

In der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen wird darauf hingewiesen, dass das Auftreten von Sleep Onset REM-Perioden relativ spezifisch für Narkolepsie ist, während die verkürzte Einschlaflatenz im multiplen Schlaflatenztest bei bis zu 30 Prozent der normalen Population gefunden werden kann, da sowohl Trait-Marker (angeborene Einschlaflatenz) als auch State-Marker (vorangehende Schlafdeprivation, das heißt beispielsweise ein kumulatives Schlafdefizit in den vergangenen Tagen oder Wochen) die Einschlaflatenz im multiplen Schlaflatenztest beeinflussen können. Es ist jedoch zu beachten, dass „falsch positive“ SOREM-Perioden auch bei Schichtarbeitern, anderen schlafmedizinischen Erkrankungen oder substanzinduziert auftreten können.

Ergänzend ist eine Laborabnahme zur HLA-Typisierung zu empfehlen. HLA DQB1\*0602 und HLA DRB1\*1501 sind beispielsweise bei 93 Prozent aller Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie positiv. Allerdings ist die Spezifität der HLA-Typisierung nur gering, da auch circa 25 Prozent der Durchschnitts-Bevölkerung HLA-positiv ist.



► Laut den Kriterien der Internationalen Schlafklassifikation ICSD-2 ist neu, dass bei Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit und Kataplexien anstelle der Polysomnographie eine Bestimmung von Hypocretin 1 im Liquor zur Diagnosestellung möglich ist. Bei der Narkolepsie mit typischen Kataplexien hat ein erniedrigter Hypocretin 1-Wert im Liquor eine Sensitivität von 87 Prozent und eine Spezifität von 99 Prozent. In der Praxis spielt die Liquordiagnostik hierzulande noch keine große Rolle, da Resultate erst viele Wochen oder Monate nach der Untersuchung eingehen, da auch spezialisierte Labore die Diagnostik nur einige Male im Jahr durchführen. Derzeit gibt es in Österreich noch kein Labor, das eine Hypocretin 1-Bestimmung durchführt. Zum Ausschluss einer symptomatischen Narkolepsie ist bei jedem Patienten ein cerebrales MRT erforderlich.

## Differentialdiagnose

Für differentialdiagnostische Überlegungen ist eine Unterscheidung der Begrifflichkeiten „Tagesschläfrigkeit“ und „Tagesmüdigkeit“ essentiell. Erhöhte Tagesschläfrigkeit ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Einschlafbereitschaft untertags verbunden mit Schwierigkeiten, sich wach zu halten. Betroffene haben ein unüberwindbares Bedürfnis, zu schlafen und es kommt zu unabsichtlichem Einnicken. Im Gegensatz zu erhöhter Tagesschläfrigkeit besteht bei erhöhter Tagesmüdigkeit in erster Linie eine verminderte Leistungsfähigkeit untertags, jedoch keine vermehrte Einschlafbereitschaft und kein unabsichtliches Einnicken. In der Anamnese ist diese Differenzierung von großer Bedeutung.

Die Ursachen für erhöhte Tagesschläfrigkeit sind zahlreich und die Narkolepsie stellt eine potentielle Differentialdiagnose dar. Andere weit häufigere Ursachen stellen das chronische Schlafmangelsyndrom und Schlaf-bezogene Atmungsstörungen, bei denen zu wenig beziehungsweise fragmentierter Schlaf zu erhöhter Tagesschläfrigkeit führt, dar. Üblicherweise

benötigen Frauen zwischen acht und neun Stunden Nachtschlaf, Männer zwischen sieben und acht Stunden. Beim Schlafmangelsyndrom sind sich die Betroffenen meist nicht bewusst, zu wenig zu schlafen. Auf Nachfrage ergeben sich allerdings häufig verlängerte Schlafzeiten am Wochenende. Weitere Ursachen für erhöhte Tagesschläfrigkeit stellen circadiane Rhythmusstörungen, zu denen das Schichtarbeitersyndrom zählt, zahlreiche ZNS-wirksame Medikamente sowie Alkohol und die Gruppe der Erkrankungen mit erhöhter Tagesschläfrigkeit im engeren Sinn dar. Auch können zahlreiche neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankungen zu erhöhter Tagesschläfrigkeit führen.

Bei der Medikamenten-Anamnese ist es wichtig, auf temporale Zusammenhänge zwischen der Manifestation von erhöhter Tagesschläfrigkeit und einer Änderung im Therapieregime zu achten. Die wichtigsten Substanzgruppen, die zu erhöhter Tagesschläfrigkeit führen, sind Antidepressiva, Antiepileptika, Antihistaminika, dopaminerge Substanzen, Hypnotika sowie Neuroleptika. Als seltene Differentialdiagnose für die Narkolepsie ohne Kataplexie ist die idiopathische Hypersomnie mit und ohne verlängerte Schlafzeiten anzuführen. Im Gegensatz zur Narkolepsie beschreiben Betroffene ihren Schlaf als nicht erholsam. Auch sprechen die Patienten meist schlechter auf Therapie an als Patienten mit Narkolepsie. Im multiplen Schlaflatenztest ergibt sich eine mittlere Einschlaflatenz von unter acht Minuten; allerdings zeigen sich im Gegensatz zur Narkolepsie keine zwei Sleep Onset REM-Perioden.

Von Kataplexien abzugrenzen sind Synkopen sowie epileptische atonische Anfälle, was allerdings anamnestisch im Regelfall kein Problem darstellt. Im Gegensatz zu Synkopen besteht bei der Kataplexie nie eine Störung des Bewusstseins. Typisch für die Kataplexie ist weiters das Triggern durch emotionale Stimuli und das sehr gute Ansprechen auf Antidepressiva.

## Therapie

Neben allgemeinen Verhaltens-modifizierenden Maßnahmen (gute Schlafhygiene, regelmäßige Naps untertags) stehen für die einzelnen Symptome der Narkolepsie (erhöhte Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, Schlafparalyse, hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen, Schlaffragmentierung) mittlerweile zahlreiche unterschiedliche Medikamente zur Verfügung. Die Auswahl der Medikamente (in den meisten Fällen Zweifach-Kombination) ist individuell auf die Beschwerden des jeweiligen Patienten abzustimmen.

Schon für die Therapie der erhöhten Tagesschläfrigkeit stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung, wobei Modafinil, welches in Österreich für die Behandlung der Narkolepsie seit 1998 zugelassen ist, sicher eines der am häufigsten gebrauchten Medikamente darstellt. Die typische Dosierung beträgt zwischen 200 und 400 mg. Ein langsames Aufdosieren dieser Medikation ist zu empfehlen, da gerade zu Therapiebeginn eine häufige Nebenwirkung Kopfschmerz darstellt. Auf Interaktionen durch Metabolisierung über Cytochrom P450 ist zu achten (cave: Pillenversagen). Vor Therapie sollte eine Kontrolle der Leberfunktionsparameter und des EKG erfolgen.

Weiters relativ häufig zur Anwendung kommend ist Methylphenidat (Dosierung meist zwischen 20 - 60 mg) sowie je nach Ansprechen auch andere Stimulantien (Amphetamine und amphetaminartige ZNS-Stimulantien, Mazindol, Pemolin, Phenelzin, Selegilin), von denen die meisten in Österreich nicht mehr zur Therapie zur Verfügung stehen.

Seit 2007 ist nun auch Sodiumoxybat als flüssige Darreichungsform in Österreich zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie zugelassen. Diese hat in klinischen Studien neben einer Abnahme der Tagesschläfrigkeit zur Verminderung der Kataplexien und zur Verbesserung der Nachtschlaf-Fragmentierung geführt.

Die maximale Dosis beträgt 9 g. Eine Kombination mit Modafinil erbringt einen zusätzlichen positiven Effekt auf die erhöhte Tagesschläfrigkeit. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist eine zweimalige Einnahme von Natriumoxybat während der Nacht (beispielsweise 22h und 2h) erforderlich. Neben dem Suchtpotential ist auf die potentielle Verschlechterung einer Schlaf-bezogenen Atmungsstörung zu achten. Als Nebenwirkungen können besonders bei der Einnahme von hohen Dosen Enuresis und Somnambulismus auftreten. Der Blutdruck sollte unter Natriumoxybat regelmäßig kontrolliert werden. Auch ist - zumindest bei einigen Patienten - eine Toleranzentwicklung festzustellen, sodass die Einstellung mit Natriumoxybat dem Spezialisten vorbehalten bleiben sollte.

Zur Therapie der Kataplexie, Schlafparalyse und hypnagogen/hypnopompen Halluzinationen stehen zahlreiche weitere Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva (zum Beispiel Tricyclika, SSRI, NARI, NSRI) sowie Natriumoxybat zur Verfügung. Zugelassen für die Indikation Kataplexie in Österreich sind Natriumoxybat und Clomipramin, welches zur Gruppe der tricyclischen Antidepressiva gehört. Erfahrungsgemäß wirken Tricyclika besser als andere Antidepressiva. Vergleichsstudien dazu liegen nicht vor. Die Auswahl ist individuell zu treffen. Wichtig ist es, dass die antikataleptische Medikation nie abrupt beendet werden sollte, da es sonst zum Auftreten eines Status cataplecticus kommen kann.

Für die Behandlung der Nachtschlafstörung stehen neben Natriumoxybat, Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten und Benzodiazepine zur Verfügung. Wichtig ist es, dabei zu beachten, dass alle drei genannten Substanzgruppen eine Schlaf-bezogene Atmungsstörung potentiell aggravieren und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten beziehungsweise Benzodiazepine sich negativ auf die ohnehin bereits belastende erhöhte Tagesschläfrigkeit auswirken können.

Andere Therapieansätze sind derzeit als experimentell anzusehen. Basierend auf pathophysiologischen Überlegungen dürften in naher Zukunft vermutlich immunmodulierende Substanzen an Bedeutung gewinnen. Bisher finden sich in der Literatur Einzelfallberichte und kleine Fallserien zu Prednisolon und Immunglobulinen, wobei der Erfolg dieser Therapien als kontroversiell einzustufen ist. Ein Grund für die divergenten Ergebnisse könnte möglicherweise auf die zum Teil erhebliche Latenz zwischen Erkrankungs- und Behandlungsbeginn zurückzuführen sein. Gerade für immunmodulatorische Therapieformen dürfte somit für die Zukunft eine möglichst rasche near-to-onset Diagnose der Narkolepsie absolut essentiell werden.

## Wichtige Fallgruben

Prinzipiell sollte die Diagnose bei Patienten mit der klassischen narkoleptischen Tetrade keine Probleme bereiten. Schwieriger ist die Diagnosestellung bei Narkolepsie ohne Kataplexie, bei der die Patienten klinisch häufig isoliert über erhöhte Tagesschläfrigkeit und imperative Einschlafattacken klagen. Um diese nicht zu übersehen, sollte jede länger dauernde exzessive Tagesschläfrigkeit ohne klare Ursache im Schlaflabor untersucht werden. Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung können sich ebenso zu Erkrankungsbeginn ergeben, da zu diesem Zeitpunkt gelegentlich noch nicht alle diagnostisch geforderten Kriterien (Schlafatenz unter acht Minuten sowie mindestens zwei Sleep Onset REM-Perioden) vorliegen müssen. In Fällen, in denen weiter der Verdacht bestehen bleibt, ist eine polysomnographische Kontrolle nach sechs bis zwölf Monaten zu empfehlen.

Weitere Schwierigkeiten in der Diagnosestellung können atypische Kataplexien darstellen. Auch in diesen Fällen kann die Polysomnographie Klarheit bringen. Als Rarität kann trotz mehrfacher Polysomnographie inklusive multiplen Schlafatenztest der Nachweis von Sleep Onset REM-

Perioden nicht bestätigt werden. In diesen Fällen kann bei begründetem Verdacht (sogenannte MSLT-negative Narkolepsie) eine Liquorpunktion zur Hypocretin 1-Bestimmung hilfreich sein. Die Bestimmung von Hypocretin 1 im Liquor ist ebenso sinnvoll zur Diagnosesicherung bei Patienten, bei denen die antikataleptische Medikation nicht abgesetzt werden kann (durch die antikataleptische Medikation wird REM-Schlaf supprimiert und das Auftreten von Sleep Onset REM-Perioden kann verzögert werden).

Eine weitere diagnostische Schwierigkeit stellt die Komorbidität von Schlaf-bezogenen Atmungsstörungen und Narkolepsie dar. Pragmatisch wird in diesen Fällen in einem ersten Schritt die Schlaf-bezogene Atmungsstörung suffizient therapiert. Sollte die erhöhte Tagesschläfrigkeit trotz effizienter Einstellung persistieren, ist in einem zweiten Schritt eine Erweiterung der Abklärung mittels multiplen Schlafatenztest indiziert, bei der dann die komorbide Narkolepsie nachgewiesen werden kann. ◀◀

*\*) Ao. Univ. Prof. Dr. Birgit Högl,  
Priv. Doz. Dr. Birgit Fauscher; beide:  
Universitätsklinik für Neurologie/  
Bereich Schlafmedizin,  
Medizinische Universität Innsbruck,  
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck;  
Tel.: 0512/504/23811 oder 23890;  
E-Mail: birgit.ho@i-med.ac.at*

**Herausgeber:**  
Österreichische Gesellschaft für Neurologie

**Lectureboard:**  
*Univ. Prof. DDr. Josef Zeitlhofer/  
Medizinische Universität Wien,  
Universitätsklinik für Neurologie  
Priv. Doz. Dr. Michael Saletu/  
Schlaflabor Rudolfinerhaus, Wien  
Univ. Prof. Dr. Gregor Wenning/  
Medizinische Universität Innsbruck,  
Abteilung für klinische Neurobiologie*

