



## Westphal (1876) berichtet folgenden Fall:

“Ein Dienstmann, mit Namen Ehlert, bekommt, während ihm ein Herr einen Auftrag erteilt, einen Anfall, bei dem er im Stehen einnickt und – den Kopf auf der Brust – wie ein Schlaftrunkener wankt. Der Kunde hält ihn für betrunken und macht einen in der Nähe befindlichen Schutzmann auf ihn aufmerksam, der ihn arretieren will. Inzwischen ist der Anfall jedoch vorüber und der Schutzmann ist sehr erstaunt, als ihm der Dienstmann ganz verständlich auseinandersetzt, das sei ein Krankheitszustand gewesen.”

Westphal schließt seinen Bericht der Begebenheit damit, daß der Patient noch Zeit hatte, dem Herrn nachzulaufen, um sich von Neuem den Auftrag zu erbitten.

# **Narkolepsie und Hypersomnie**

Hartmut Schulz

FU Berlin

Seminar: Diagnostik und Therapie  
von Schlafstörungen

SoSe 2006

# 3 Gründe für Tagesschläfrigkeit

## 1. Ungenügender Schlaf

- Mangelnde Schlafhygiene
- Schlafmangelsyndrom
- Jet Lag
- Langschläfer

# 3 Gründe für Tagesschläfrigkeit

## **2. Fragmentierter Schlaf**

- Obstruktive Schlafapnoe
- Zentrale Schlafapnoe
- Restless Legs Syndrom
- Parasomnien

# 3 Gründe für Tagesschläfrigkeit

## 3. Erhöhte Schlafbereitschaft

- Narkolepsie
- Idiopathische Hypersomnie
- Zirkadiane Rhythmusstörung
- Medizinische Erkrankung

# Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2, 2005)

- Insomnien
- **Narkolepsie**
- **Hypersomnien**
- Schlafapnoe-Syndrom
- Restless Legs Syndrom (RLS)

# Narkolepsie: Begriffserklärung

## Narkolepsie:

- narke (griech.): Lähmung, Erstarrung
- lepsis (griech.): ergreifen

## Kataplexie:

- stürzen, zusammenbrechen

# Kardinalsymptome der Narkolepsie

- Tagesschläfrigkeit und Schlafattacken
- Kataplexie (affektiver Tonusverlust)



# Schlafattacke



# Kataplexie



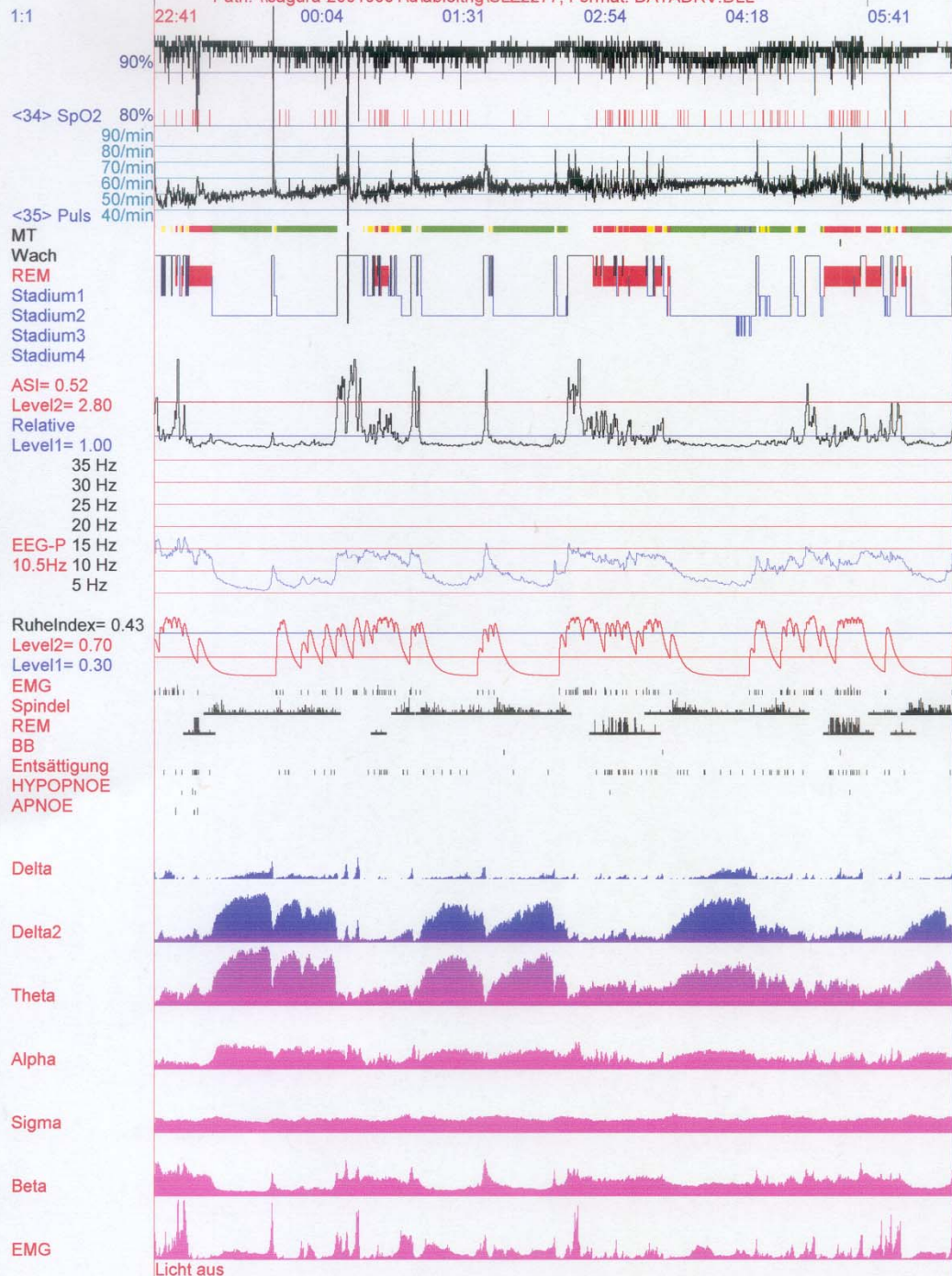
# Die narkoleptische Tetrade

(Yoss & Daly, 1957)

- Tagesschläfrigkeit und Schlafattacken
- Kataplexie
- Hypnagoge Halluzinationen
- Schlaflähmungen (Schlafparalyse)

# Weitere Kennzeichen der Narkolepsie

- Fragmentierter Nachtschlaf
- Einschlaf-REM-Episoden (SOREM)
- Tagschlafepisodes meist kurz und erholsam



# Schlafprofil bei Narkolepsie

Typisch:  
REM-Schlaf am  
Schlafbeginn  
(SOREM)

# Prävalenz der Narkolepsie

<b>Fälle pro 100.000</b>	<b>Land</b>	<b>Autoren</b>
<b>40</b>	<b>Großbritannien</b>	<b>Ohyon et al. (1996)</b>
<b>26</b>	<b>Finnland</b>	<b>Hublin et al. (1994)</b>
<b>13-20</b>	<b>Tschechoslowakei</b>	<b>Roth (1962)</b>
<b>160</b>	<b>Japan</b>	<b>Honda et al. (1983)</b>
<b>0,23</b>	<b>Israel</b>	<b>Wilner et al. (1988)</b>

# Prävalenz der Narkolepsie

## Schätzung für Berlin

**3,33 Mio. Einwohner**

**Prävalenz 0,2-0,6/1.000**

**666 – 1.998 Patienten**

## Schätzung für Thüringen

**2,54 Mio. Einwohner**

**Prävalenz 0,2-0,6/1.000**

**508 – 1.522 Patienten**

# Altersverteilung bei drei Patientengruppen

<b>Alter (Jahren)</b>	<b>Narkolepsie</b>	<b>Hypersomnie</b>	<b>Schlafapnoe</b>
<b>&lt;20</b>	<b>7,7%</b>	<b>17,3%</b>	<b>0%</b>
<b>21-30</b>	<b>28,2%</b>	<b>35,8%</b>	<b>&lt;1%</b>
<b>31-40</b>	<b>43,6%</b>	<b>59,3%</b>	<b>8,1%</b>
<b>41-50</b>	<b>46,2%</b>	<b>80,2%</b>	<b>28,7%</b>
<b>51-60</b>	<b>82,1%</b>	<b>91,4%</b>	<b>65,1%</b>
<b>61-70</b>	<b>94,9%</b>	<b>96,3%</b>	<b>92,3%</b>
<b>71 und mehr</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>



# Pathophysiologie der Narkolepsie

- Sleep onset REM (SOREM): Enthemmung des REM-Schlafs durch hohe Aktivierung von REM-on-Neuronen (cholinerge Aktivierung)

# Pathophysiologie der Narkolepsie

- Sleep onset REM (SOREM)
- Familiäre Häufung: Das Krankheitsrisiko ist bei Verwandten 1. Grades etwa 50 Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dies spricht für eine genetische Komponente.

# Pathophysiologie der Narkolepsie

- Sleep onset REM (SOREM)
- Familiäre Häufung: Genetische Komponente
- HLA-Assoziation: Die Krankheit hat die höchste bekannte Bindung mit dem HLA-System
- HLA = Human leucocyte antigen, gehört zum Major histocompatibility complex (MHC) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6
- HLA-DR15(2)/DQ6 positiv (Obefächenantigen)

# Genetik der Narkolepsie

- Empfänglichkeitsgen für Narkolepsie auf dem kurzen Arm von Chromosom 6
- Nach Stammbaumanalysen handelt es sich um eine meist erbliche Krankheit
- Autosomal (kein Geschlechtschromosom) rezessiver Erbgang
- Diploide Organismen haben jeweils zwei Kopien der gleichen genetischen Information.

# Genetik: Narkolepsie bei Hunden

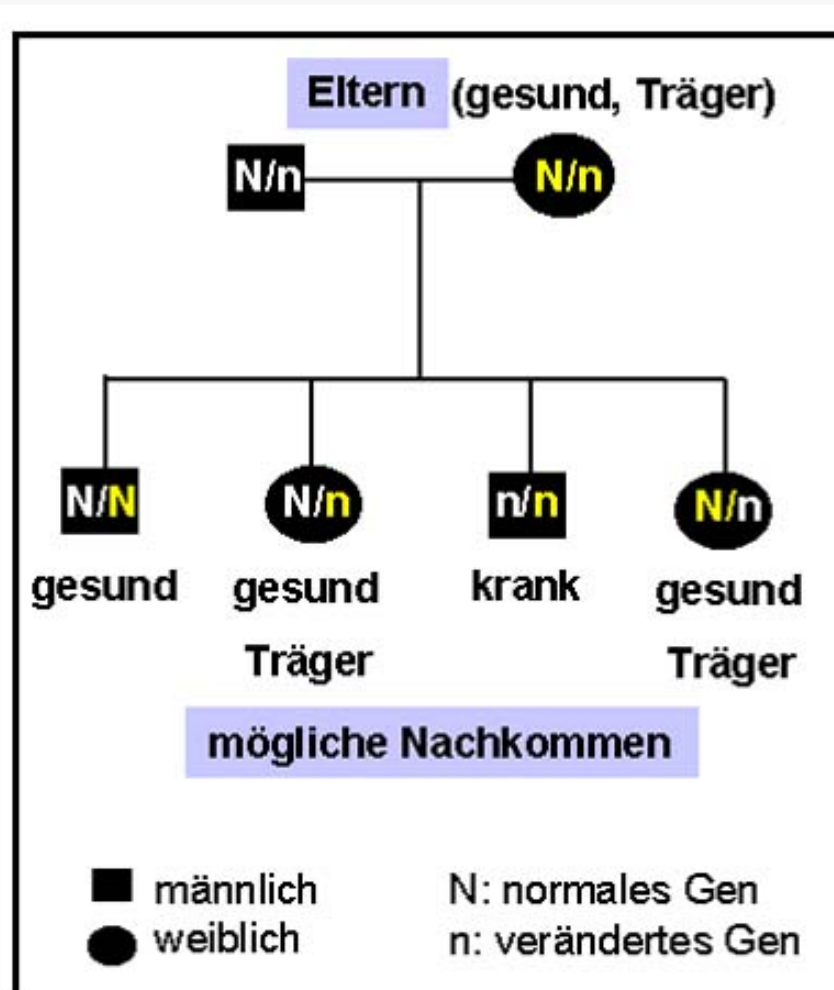


Abbildung 1. Die Erbkrankheit Narkolepsie wird beim Dobermann autosomal-rezessiv vererbt.

# HLA = Humanes Leukozyten Antigen

- HLA ist ein Komplex eng benachbarter Gene auf dem kurzen Arm von Chromosom 6
- Hochpolymorphe Moleküle, die auf der Oberfläche von kernhaltigen Zellen exprimiert werden.
- Immunologische Eigenschaften bei der Unterscheidung von Selbst und Nicht-Selbst (wichtig z. B. bei Gewebetransplantation)
- binden antigene Fragmente und präsentieren sie spezifischen T-Zellpopulationen

# Die Assoziation von HLA und Narkolepsie

- Narkolepsiepatienten zeigen die höchste bekannte Assoziation einer Krankheit mit dem HLA-System (>95% bei Kaukasiern und Asiaten).
- Narkolepsie-Empfänglichkeitsgen in der HLA DR- und DQ-Region: Patienten sind serologisch DR15(2) positiv
- Durch DNA (Deoxyribonucleinsäure)-Typisierung fand man kritische Allele (DQB1\*)

# Pathophysiologie der Narkolepsie

- Sleep onset REM (SOREM)
- Familiäre Häufung: Genetische Komponente
- HLA-Assoziation: Hypothese einer Autoimmunerkrankung
- Hypocretin (Orexin) Defizit



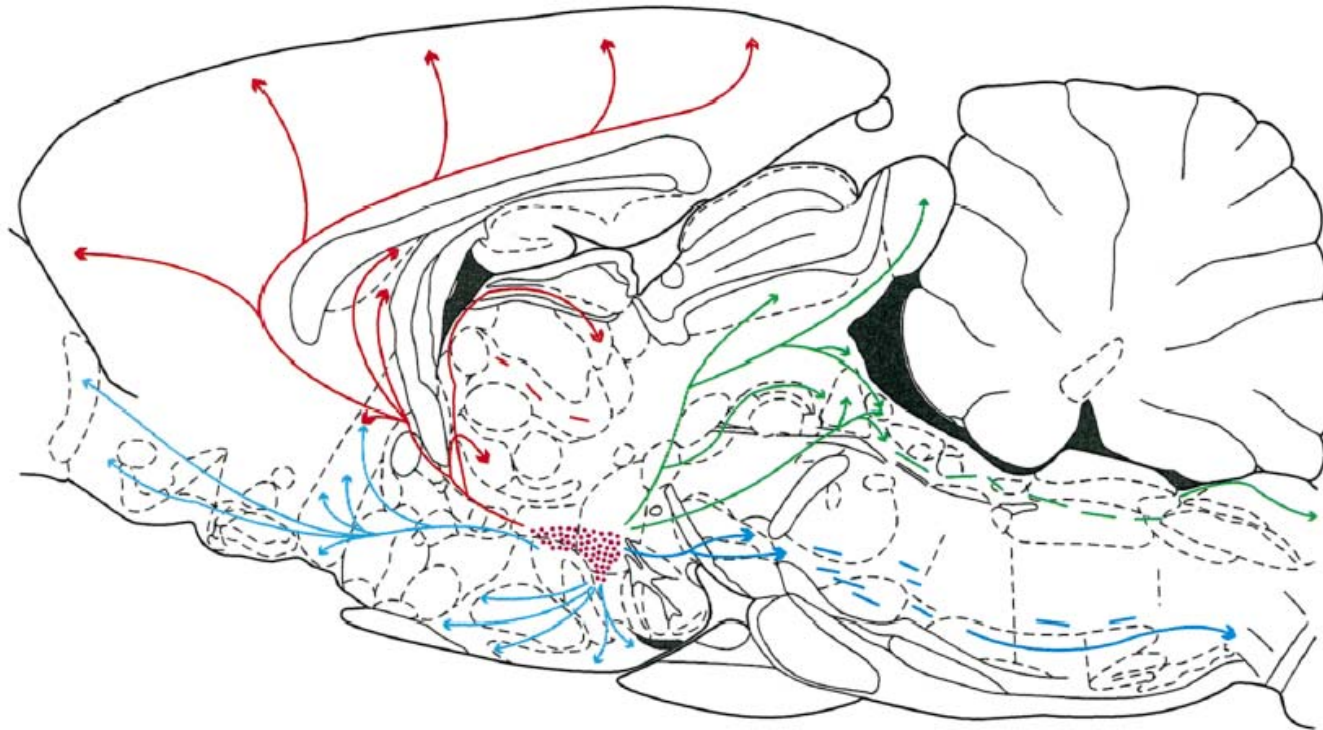
# Hypocretin

- Neuronengruppe des lateralen Hypothalamus
- Diese Neurone produzieren das Peptid Hypocretin (auch Orexin genannt)
- Hypocretin (Orexin) ist an der Appetitregulation beteiligt.
- Hypocretin fehlt bei Tieren (Hunden) und Menschen mit Narkolepsie-Kataplexie.
- Orexin-knock-out Mäuse zeigen kataplexieartiges Verhalten

# Hypocretin-System im Gehirn der Ratte

Peyron et al. • Distribution of Hypocretins in the Rat Brain

J. Neurosci., December 1, 1998, 18(23):9996–10015 10013



*Figure 14.* Schematic summary drawing of pathways taken by hcrf processes that widely innervate rat brain. The sagittal section used is taken from the atlas of Paxinos and Watson (1986). *Purple dots:* Hypocretin-labeled neurons; *red:* dorsal ascending pathway; *light blue:* ventral ascending pathway; *green:* dorsal descending pathway; *dark blue:* ventral descending pathway.

# Geschichte der Narkolepsie

1877	Westphal, C.	Erstbeschreibung
1880	Gelineau, J.	De la narcolepsie
1965	Rechtschaffen	SOREM bei Narkolepsie
1973	Dement & Mitler	Narkolepsie bei Hunden
1981	Honda et al.	HLA-DR2
1999	Lin et al.	Hypocretin
	Chemelli et al.	Orexin
2001	Siegel et al.	Weniger Hypocretin- produzierende Neuronen im Gehirn bei Narkolepsie

# Therapie der Tagesschläfrigkeit

# Medikamente bei Tagesschläfrigkeit

- Behandelt wird mit Stimulanzien
- Erste Wahl ist heute Modafinil (Vigil®)
- Weitere Substanzen sind Amphetamine (Wirkung auf das dopaminerge Transmittersystem)
- Selbstanwendung: Koffein (meist nicht ausreichend wirksam)

# Medikamente bei Kataplexie

- Eingesetzt werden Medikamente, die den REM-Schlaf hemmen und den Muskeltonus (im REM-Schlaf) erhöhen.
- Medikamente der 1. Wahl sind Antidepressiva: Tri-/Tetrazyklische Antidepressive; Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer); selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI); Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

# Nicht-medikamentöse Therapie

- Information (Patient, Angehörige),
- Aufklärung über die Krankheit
- Krankheitsbewältigung
- Berufsplanung
- Geplante Schlafpausen am Tage
- Weitere Maßnahmen
- Selbsthilfegruppe (DNG)

# Differentialdiagnosen (ICSD-2)

- Narkolepsie
- Idiopathische Hypersomnie
- Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) / SBAS
- Rezidivierende Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom)
- Schlafmangel-Syndrom
- Restless legs Syndrom
- Hypersomnische Depression
- Hypersomnie bei Substanzmissbrauch
- Posttraumatische Hypersomnie



# Differentialdiagnosen (ICSD-2)

- Narkolepsie
- Idiopathische Hypersomnie
- Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) / SBAS
- Rezidivierende Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom)
- Schlafmangel-Syndrom
- Restless legs Syndrom
- Hypersomnische Depression
- Hypersomnie bei Substanzmissbrauch
- Posttraumatische Hypersomnie

D I E

IDIOPATHISCHE, CHRONISCHE  
SCHLAFSUCHT.

BESCHRIEBEN

UND DURCH KRANKHEITSFÄLLE ERLÄUTERT

DR. HEINRICH BRUNO SCHINDLER.

HIRSCHBERG 1829,

DRUCK UND VERLAG VON C. W. I. KRAHN.

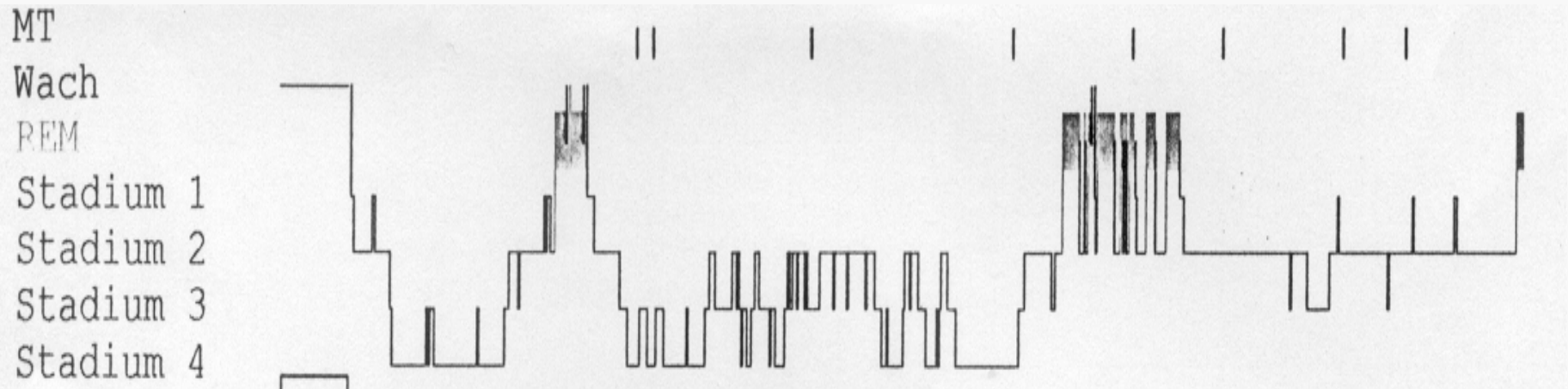
# Geschichte der Hypersomnie

Heinrich Bruno Schindler  
*Die idiopathische,  
chronische Schlafsucht.*  
Beschrieben und durch  
Krankheitsfälle erläutert.  
Hirschberg: C.W.I.  
Krahn, 1829

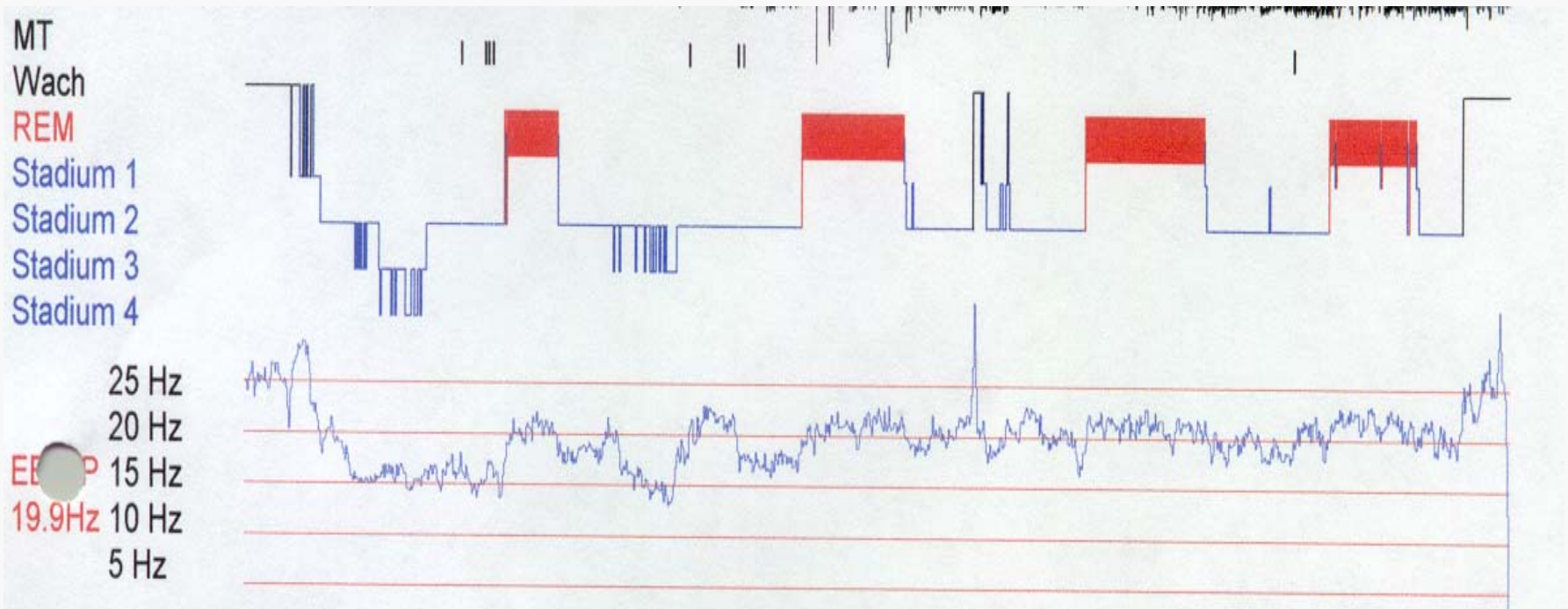
# Idiopathische Hypersomnie

- Tagesschläfrigkeit
- Keine REM-Schlaf-gebundenen Symptome
- Nachtschlaf zeigt Besonderheiten:
  - hohe Schlafeffizienz
  - hoher Tiefschlafanteil (Schlafstadien 3 und 4)
  - REM-Schlafanteil kann erhöht sein

# Schlafprofil bei idiopathischer Hypersomnie (Pat. C. B.)



# Schlafprofil bei idiopathischer Hypersomnie (Pt. H. G.)



# Idiopathische Hypersomnie

- Normale oder verlängerte Hauptschlafphase
- Übermäßige Tagesschläfrigkeit
- Langdauernde (1-2 Std.) Schlafperioden am Tage ohne Erholungsgefühl
- Mangelnde Monotonieresistenz

# Messung der Tagesschläfrigkeit

- Epworth Sleepiness Scale                      ESS
- Multipler Schlaflatenz-Test                      MSLT
- Multipler Wachbleibe-Test                      MWT
- Pupillometrie
- Neuropsychol. Tests, z. B. für Vigilanz

# MSLT: Schlaflatenz (S2 < 8 Minuten) bei Narkolepsie und Idiopathischer Hypersomnie

<b>Zeit</b>	<b>8:00</b>	<b>10:00</b>	<b>12:00</b>	<b>14:00</b>	<b>16:00</b>
<b>NAR</b>	<b>38%</b>	<b>38%</b>	<b>38%</b>	<b>50%</b>	<b>25%</b>
<b>IH</b>	<b>14%</b>	<b>14%</b>	<b>21%</b>	<b>21%</b>	<b>0%</b>



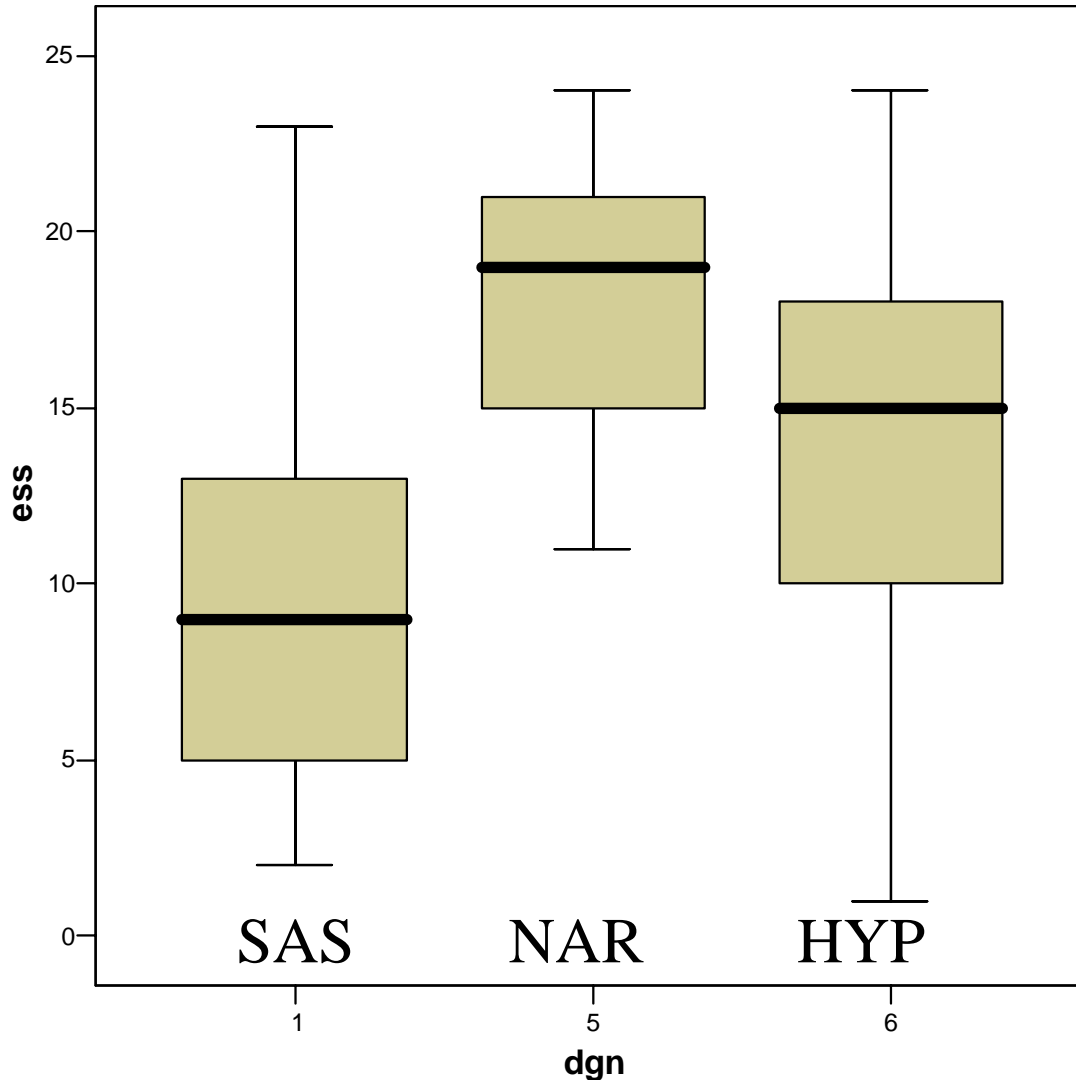
MSLT: REM-Latenz (< 8 Minuten)  
bei Narkolepsie und Idiopathischer  
Hypersomnie

<b>Zeit</b>	<b>8:00</b>	<b>10:00</b>	<b>12:00</b>	<b>14:00</b>	<b>16:00</b>
<b>NAR</b>	<b>75%</b>	<b>63%</b>	<b>75%</b>	<b>63%</b>	<b>13%</b>
<b>IH</b>	<b>0%</b>	<b>21%</b>	<b>0%</b>	<b>14%</b>	<b>7%</b>

# Epworth Schläfrigkeits-Skala (ESS)

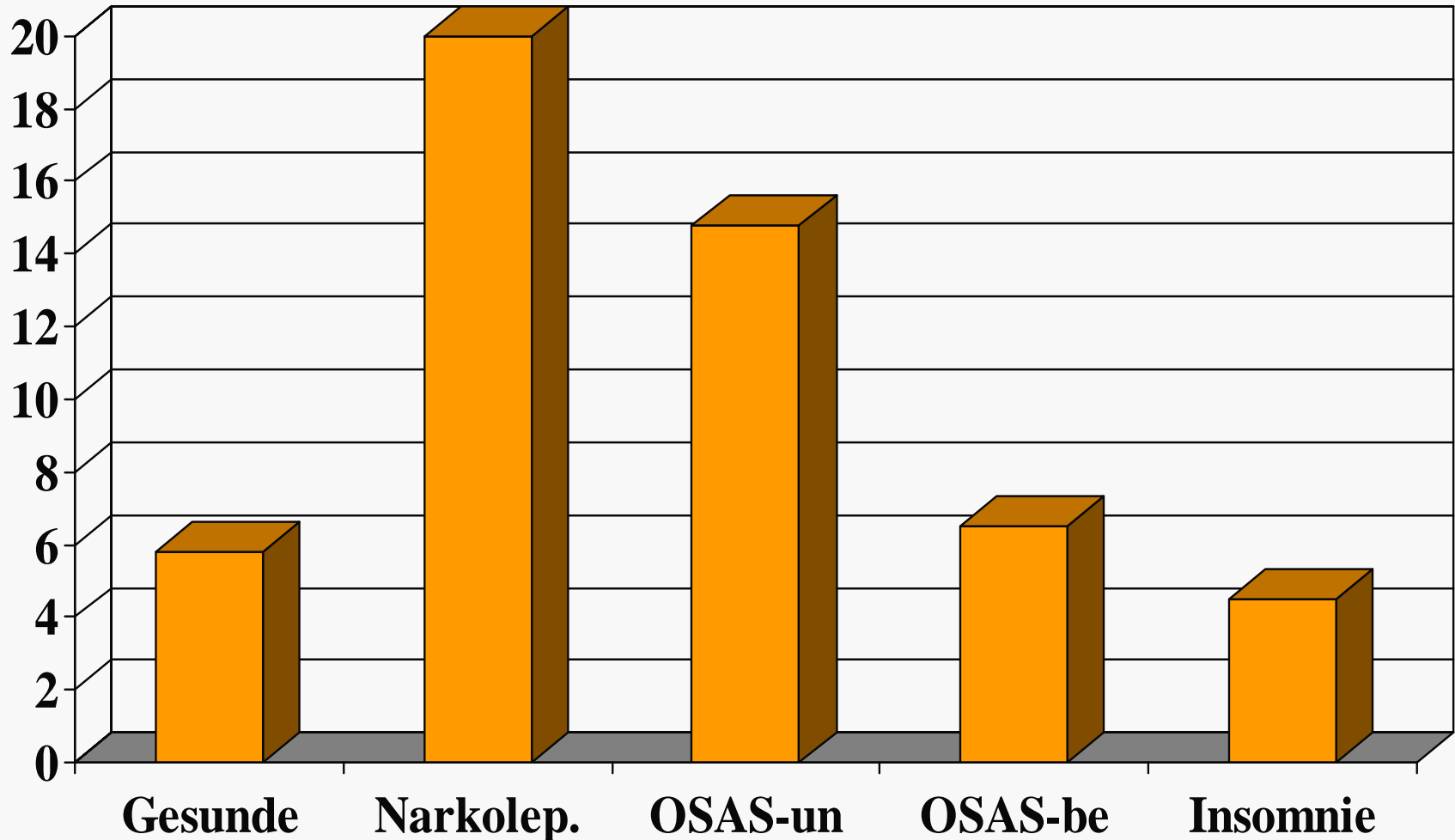
<b>Situation</b>	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	0 – 1 – 2 – 3
Beim Fernsehen	0 – 1 – 2 – 3
Passiv in der Öffentlichkeit sitzen (z. B. Vortrag)	0 – 1 – 2 – 3
Als Beifahrer im Auto bei einstündiger Fahrt	0 – 1 – 2 – 3
Am Nachmittag hinlegen, um auszuruhen	0 – 1 – 2 – 3
Sitzen und sich mit jemand unterhalten	0 – 1 – 2 – 3
Ruhiges Dasitzen nach dem Mittagessen	0 – 1 – 2 – 3
Als Fahrer eines Autos im Stau	0 – 1 – 2 – 3

# Tagesschläfrigkeit (ESS)



SAS: Schlafapnoe  
NAR: Narkolepsie  
HYP: Hypersomnie

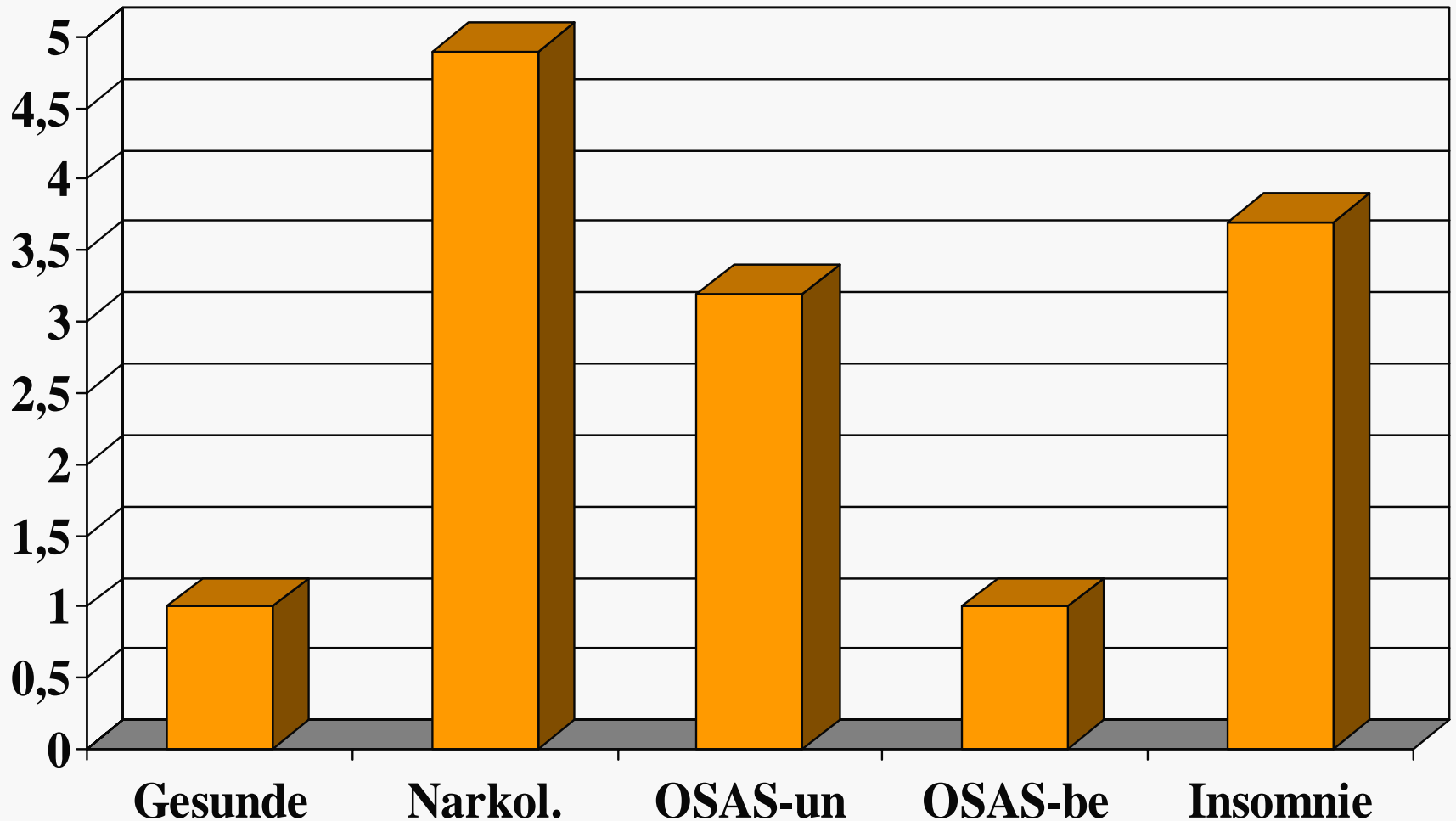
# ESS bei verschiedenen Schlafstörungen



# Müdigkeits-Symptome-Skala (TSS)

- Schweregefühl im Kopf
- Brennen der Augen
- Tränen der Augen
- Schwere Augenlider
- Schwere Beine
- Kraftlosigkeit
- Frösteln
- Geräuschempfindlichkeit
- Gähnen
- Interesselosigkeit
- Konzentrationsmangel
- Reizbarkeit
- Herabgesetzte Kommunikation
- Bewegungsdrang

# TSS bei verschiedenen Schlafstörungen



# Schläfrigkeit vs. Müdigkeit

**Mit Schläfrigkeit  
verbunden sind:**

**Mit Müdigkeit  
verbunden sind:**

Hypersomnien

Insomnien

Narkolepsie

Depressive  
Schlafstörungen

Schlafapnoe

# Differentialdiagnose

<b>MERKMALE</b>	<b>HYPERMOMNIE</b>	<b>NARKOLEPSIE</b>
Tagesschläfrigkeit	+ (100%)	+ (100%)
Schlafattacken	(+)	+
Kataplexie	-	+ (90%)
Hypnag. Halluzin.	-	+ (45%)
Schlaflähmung	-	+ (40%)



# Diagnostik: Zusatzuntersuchungen

## VERFAHREN

## WORAUF ACHTEN?

PSG

SOREM, SWS, REMS

MSLT

SOREM, Latenzen

HLA

DR15(2)

Orexin

Nachweis (Liquor)

# Differentialdiagnosen (ICSD-2)

- Narkolepsie
- Idiopathische Hypersomnie
- Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) / SBAS
- Rezidivierende Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom)
- Schlafmangel-Syndrom
- Restless legs Syndrom
- Hypersomnische Depression
- Hypersomnie bei Substanzmissbrauch
- Posttraumatische Hypersomnie

# Epidemiologie

	<b>HYPERMOMNIE</b>	<b>NARKOLEPSIE</b>	<b>SCHLAFAPNOE</b>
<b>Prävalenz</b>	<b>?</b>	<b>3-5 / 10.000</b>	<b>&lt;2% F / 4% M</b>
<b>Manifestationsalter</b>	<b>15-30 J.</b>	<b>15-30 J.</b>	<b>&gt;30 J.</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>F:M = 1:1</b>	<b>F:M = 1:1</b>	<b>M &gt; F</b>
<b>Gewicht (BMI)</b>	<b>normal</b>	<b>leicht erhöht</b>	<b>stark erhöht</b>

# Pathomechanismen

<b>HYPERSOMNIE</b>	<b>NARKOLEPSIE</b>	<b>SCHLAFAPNOE</b>
?	HLA-DR15(2)	Verlegung der oberen Atemwege
SWS erhöht	Orexin- / Hypocretin-Defizit	O <sub>2</sub> -Entsättigungsphasen
REMS erhöht	Störung der Zustandsübergänge	Atmungsbezogene Arousals

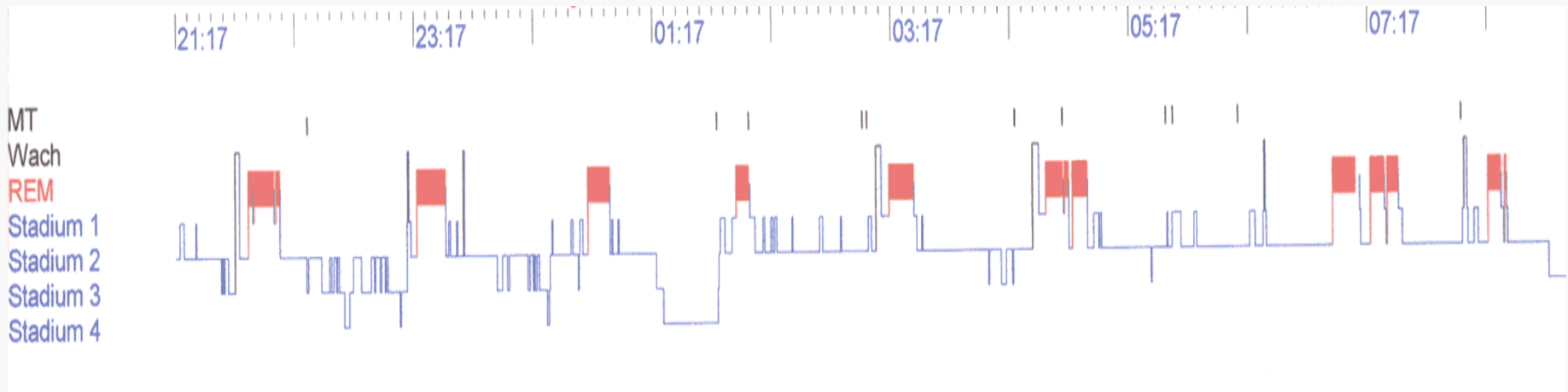
# Differentialdiagnosen (ICSD-2)

- Narkolepsie
- Idiopathische Hypersomnie
- Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) / SBAS
- Rezidivierende Hypersomnie  
(Kleine-Levin-Syndrom)
- Schlafmangel-Syndrom
- Restless legs Syndrom
- Hypersomnische Depression
- Hypersomnie bei Substanzmissbrauch
- Posttraumatische Hypersomnie

# Rezidivierende Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom)

- Episoden mit ausgeprägter Schläfrigkeit (Tage bis Wochen)
- Persönlichkeit verändert (zurückgezogen, verwirrt, reizbar)
- Hyperphagie (fakultativ)
- Hypersexualität (fakultativ)

# Schlafprofil bei Kleine-Levin-Syndrom (J.M., 16 J., w.)



# Diagnostische Strategie (nach Meier-Ewert, 1989)

Sedierende Medikamente	↓ →	Medikamentenbedingte Müdigkeit
Schnarchen mit Aussetzern	↓ →	Schlafapnoe
Kataplektische Attacken	↓ →	Narkolepsie
Morgendliche Schlaftrunkenheit	↓ →	NREM- oder symptomatische Hypersomnie
Schlafperioden mit freien Intervallen	↓ →	Episodische Hypersomnie, evtl. Kleine-Levin
Schädelhirntrauma	↓ →	Symptomatische Hypersomnie
Enzephalitis	↓	
Schichtarbeit oder häufige Interkontinentalflüge	↓ →	Chronische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
Stimulationabusus	↓ →	Medikamentenabhängigkeit
Grübeln, Schwarzseherei	↓ →	Depression mit Rückzug und vermehrter Schlafneigung
„Enuresis“, Blut und Speichel im Bett	→	Nächtliche Krampfanfälle



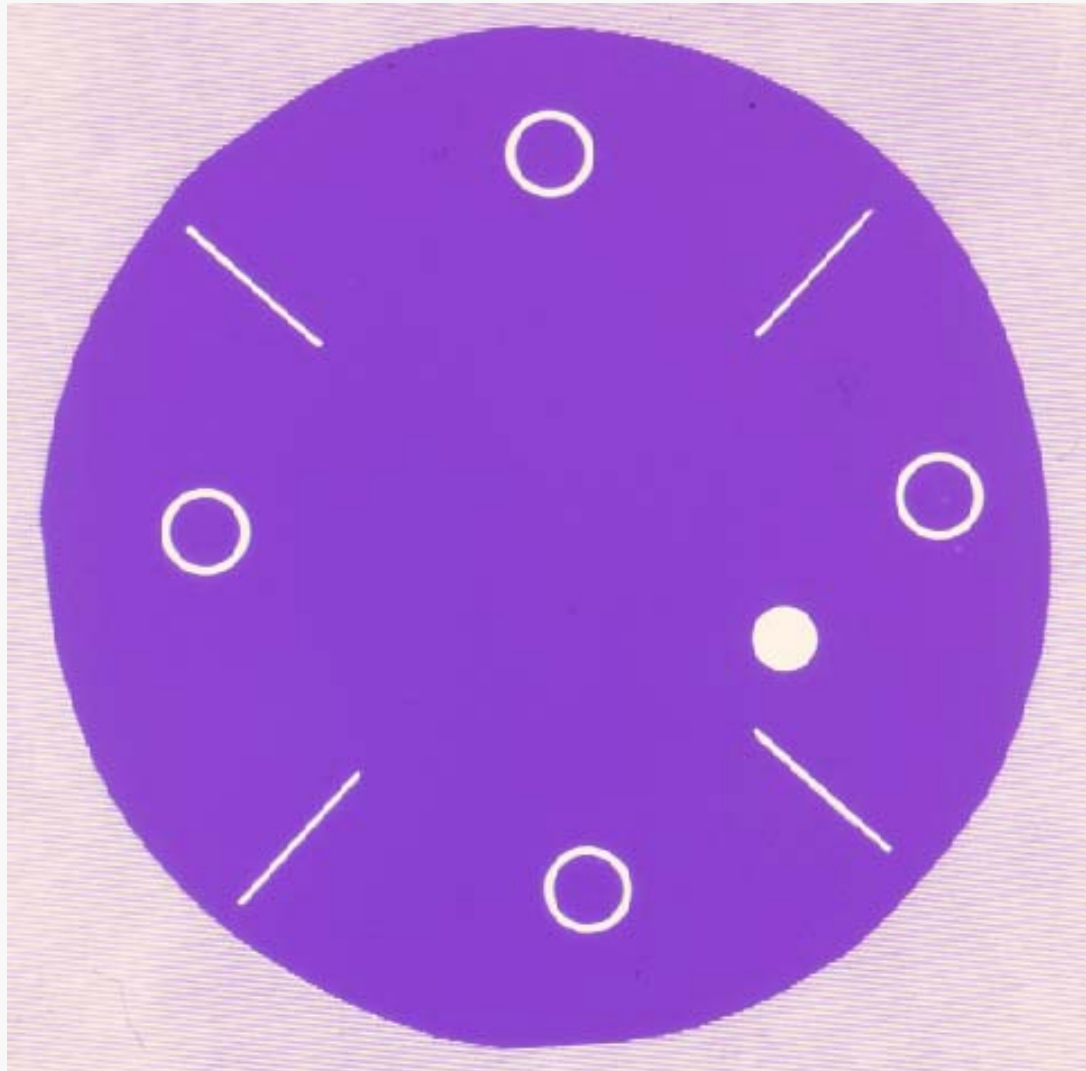
# Differentialdiagnose

Beitrag neuropsychologischer  
Testuntersuchungen

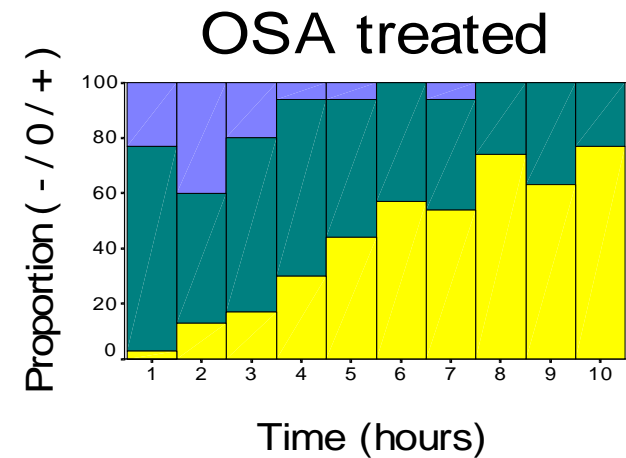
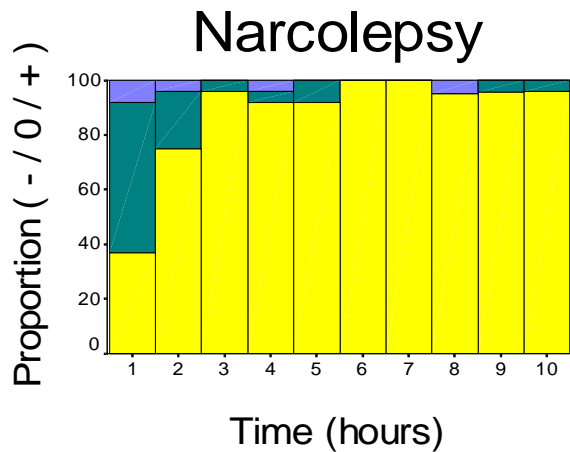
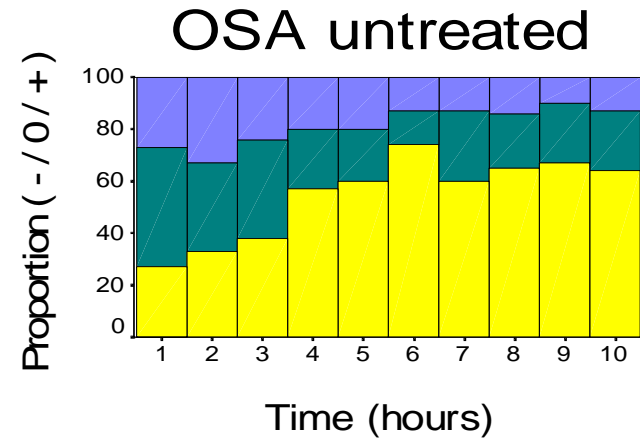
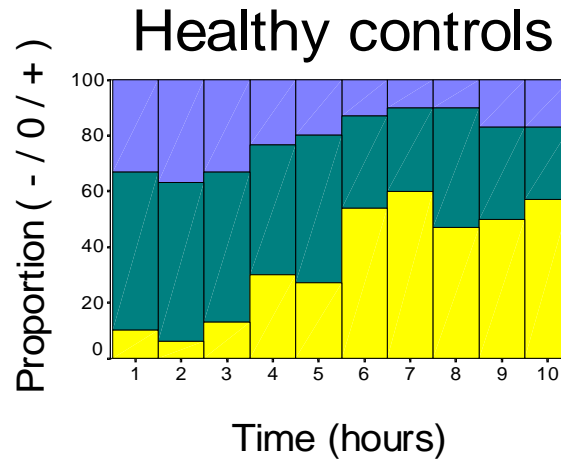
# CFF-Test



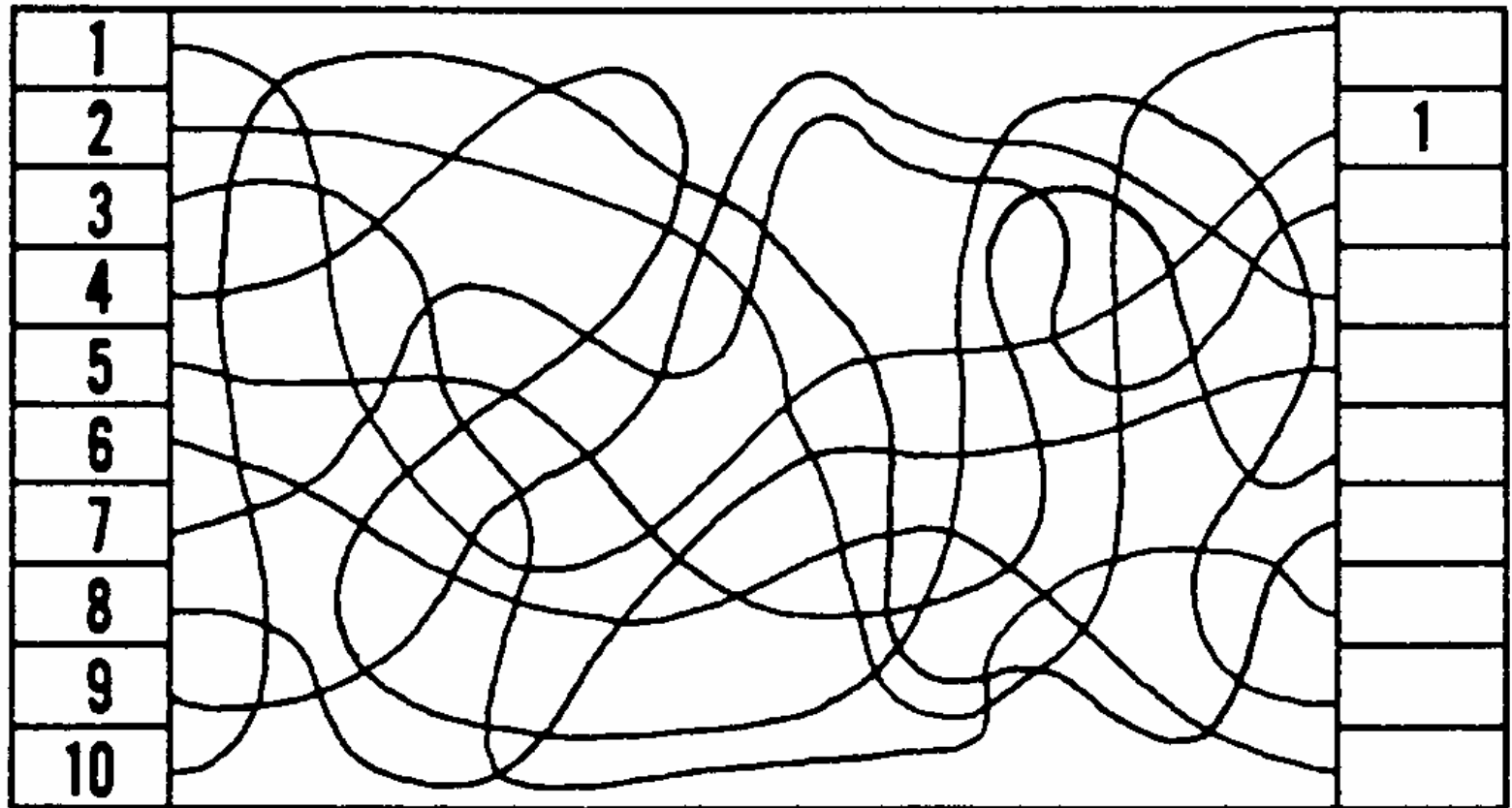
# CFF-Testaufgabe



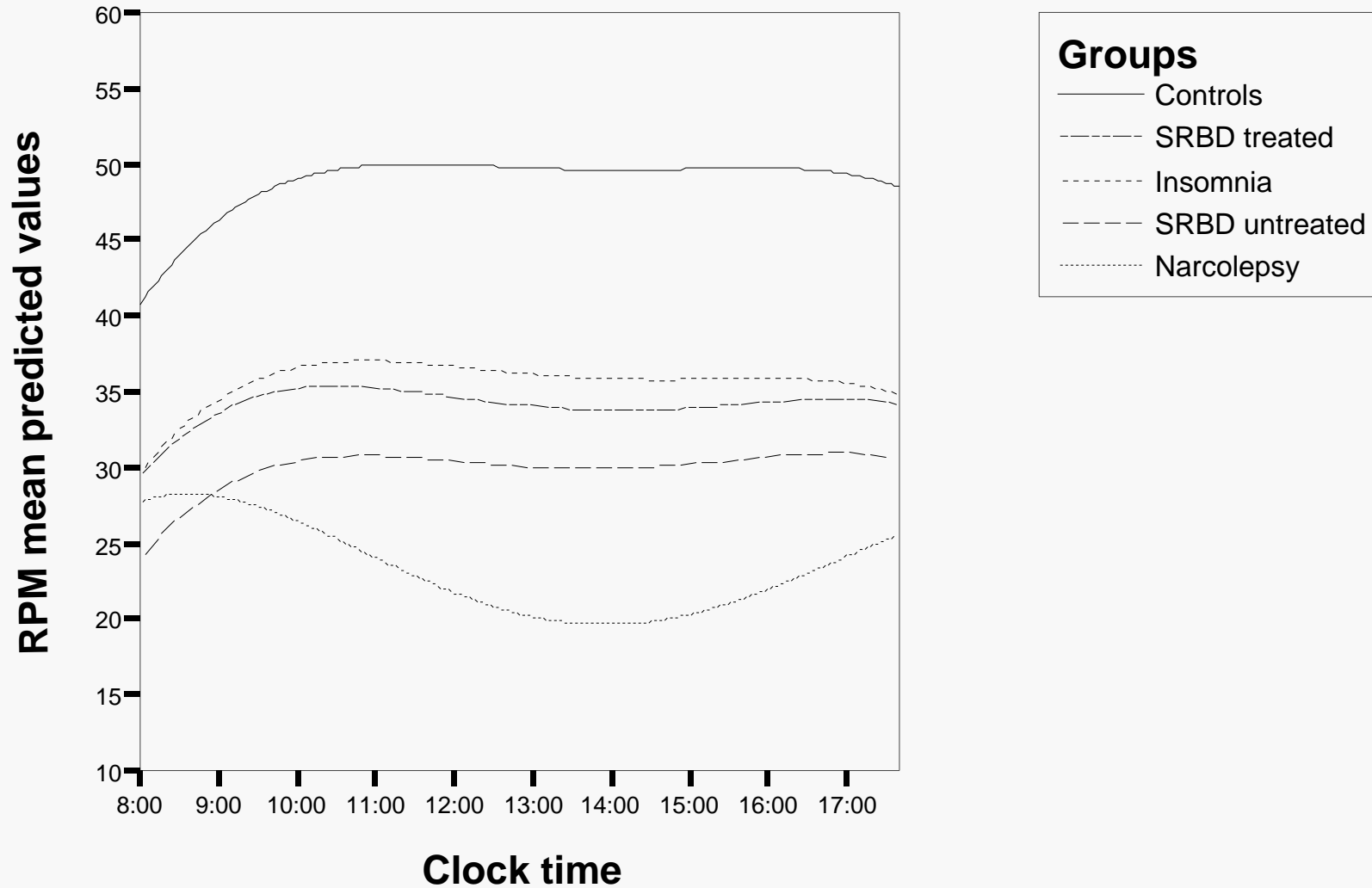
# Vigilanztest CFF über 10 Stunden



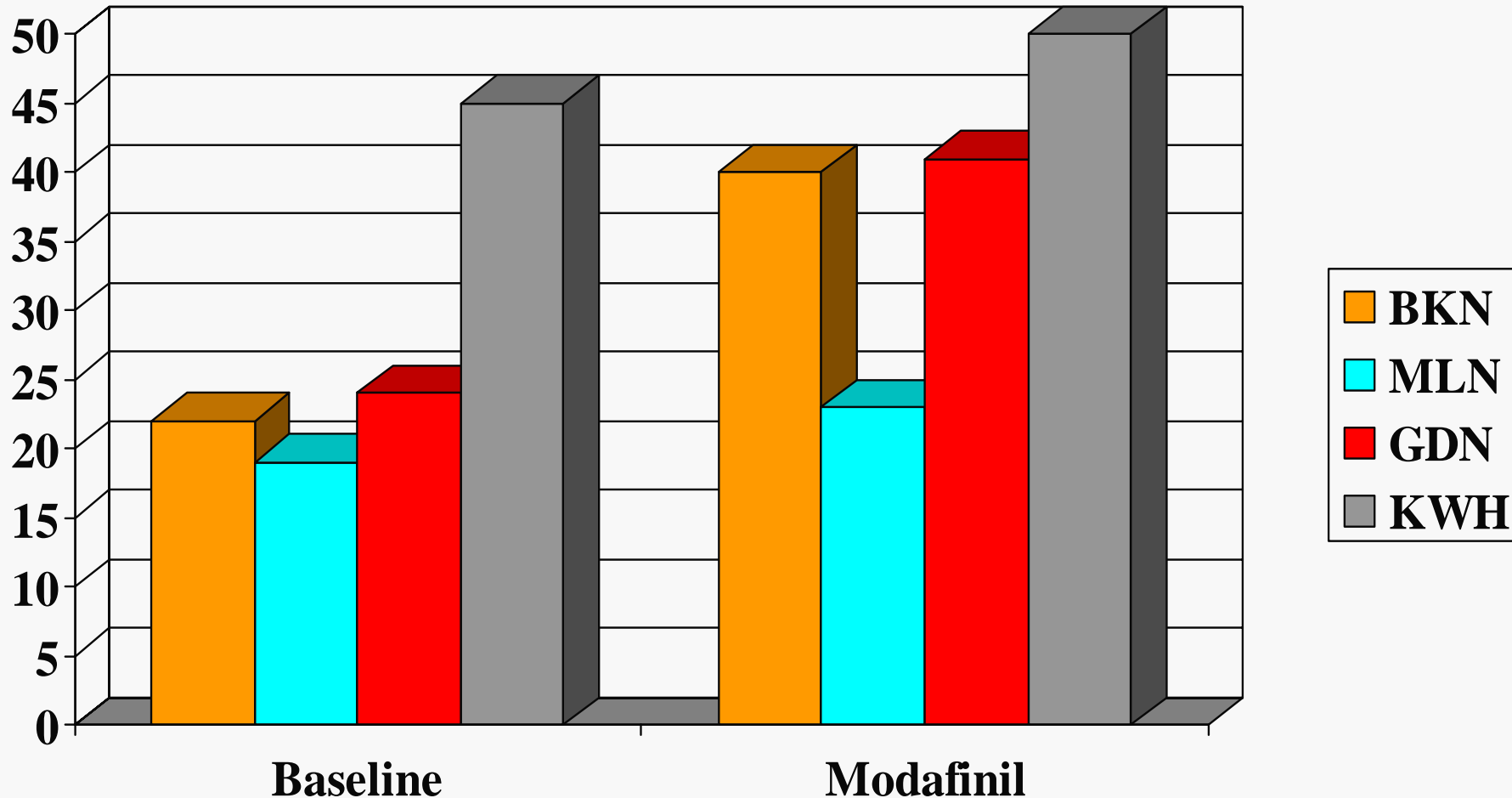
# Aufmerksamkeitstest Visualisierung (Moran & Mefferd)



# Aufmerksamkeitstest Visualisierung



# Die Wirkung von Modafinil (Vigil®) auf die Visuelle Analogskala für Müdigkeit



# Die Wirkung von Modafinil (Vigil<sup>®</sup>) auf die Tiredness Symptoms Scale (TSS)

