

KAPITEL  
Schlafstörungen

Narkolepsie

Entwicklungsstufe: S1  
Stand: September 2012  
Gültig bis: Dezember 2015  
AWMF-Registernummer: 030-056  
COI-Erklärung folgt

Federführend  
Prof. Dr. Christian Gerloff, Hamburg  
[gerloff@uke.de](mailto:gerloff@uke.de)

21.08.2015: Gültigkeit der Leitlinie  
nach Überprüfung durch das  
Leitliniensekretariat verlängert bis  
29.9.2017

Was gibt es Neues?

- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> (Gamma-Hydroxybuttersäure, GHB) ist europaweit für die Therapie der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten zugelassen. Es bessert alle Kernsymptome der Narkolepsie und wirkt sich positiv auf die nächtliche Schlafarchitektur aus (Black et al. 2006, Black et al. 2010, Poryazova et al. 2011).
- Intravenöse Immunglobuline (IVIG) hatten in Einzelfällen einen anhaltend günstigen Effekt auf Kataplexien und/oder Schläfrigkeit, wenn sie in der Frühphase der Erkrankung gegeben wurden. (Lecendreux et al. 2003, Dauvilliers et al. 2004, Dauvilliers 2006, Zuberi et al. 2004, Knudsen et al. 2010). Die Effekte waren uneinheitlich und müssen in einer prospektiven Studie evaluiert werden.
- Armodafinil (Nuvigil), das länger wirksame R-Isomer von Modafinil, verbessert die Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie (Schwartz et al. 2010). Das Medikament ist in den USA zugelassen, nicht jedoch in Deutschland, Österreich oder der Schweiz.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Modafinil (200–400 mg/d, in Einzelfällen bei residueller exzessiver Schläfrigkeit bis 600 mg/d) ist wirksam in der Therapie der Tagesschläfrigkeit.
- Als Alternative zu Modafinil kommt Methylphenidat<sup>BtMG</sup> infrage. Die Umstellung von Methylphenidat<sup>BtMG</sup> auf Modafinil ist bei 95 % der Patienten problemlos möglich.
- Kataplexien, Schlaf lähmungen, hypnagoge Halluzinationen können mit Antidepressiva behandelt werden. Empfohlen werden Clomipramin 10–150 mg/d, Venlafaxin 37,5–300 mg/d, Fluoxetin 20–60 mg/d, Reboxetin 4–12 mg/d, Citalopram 20–40 mg/d. Die Stärke der Kataplexie-Suppression ist abhängig von der noradrenergen Wiederaufnahmehemmung. Clomipramin ist erfahrungsgemäß besonders potent in der Suppression der Kataplexien, seine Anwendung ist jedoch durch das häufigere Auftreten von Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Obstipation, Seh-/Akkommodationsstörungen, Benommenheit, Unruhe, Appetitsteigerung, Störungen der Libido/Potenz oder orthostatische Dysregulation limitiert.
- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> ist wirksam in der Therapie von Kataplexie, fragmentiertem Nachtschlaf, Halluzinationen, Schlafparalyse und (wenn auch weniger ausgeprägt) exzessiver Tagesschläfrigkeit. Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> hat den Vorteil, keinen Rebound von Kataplexien zu verursachen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Kataplexie zusätzlich zur Tagesschläfrigkeit vorliegt oder bei denen Kataplexie, fragmentierter Nachtschlaf und exzessive Tagesschläfrigkeit äquivalent vorhanden sind, kann Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> als Medikament der ersten Wahl (z. B. vor Modafinil) auch für das Zielsymptom Tagesschläfrigkeit eingesetzt werden. Die Anwendung bei Kindern (off-

label) mit schwerer Narkolepsie und Kataplexie zeigte in einer Studie eine vergleichbar gute Wirksamkeit wie bei Erwachsenen (Murali u. Kotagal 2006).

- Verhaltensmodifizierende Maßnahmen wie individuell angepasste Tagschlafepisoden können bei einigen Patienten mit oder ohne Medikamente hilfreich sein, werden aber nicht generell empfohlen, sondern nur bei residueller Tagesschläfrigkeit.

## Einführung

Die Narkolepsie gehört zu den Hypersomnien zentraler Ursache. Die ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders, 2. Auflage) unterscheidet Narkolepsie mit Kataplexie („klassische Narkolepsie“), Narkolepsie ohne Kataplexie (syn. monosymptomatische Narkolepsie) und sekundäre Narkolepsie (symptomatisch z. B. bei strukturellen Läsionen des Hypothalamus oder oberen Hirnstamms infolge Ischämie, Tumor, Neurosarkoidose). Alle Medikamente, die dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) unterliegen, sind mit einem „BtMG“ (hochgestellt) gekennzeichnet.

## Definition und Klassifikation

Die Narkolepsie ist eine Schlaf-Wach-Störung mit REM-(Rapid Eye Movement-) und Non-REM-Schlafstadien assoziierten Symptomen wie eine länger als 6 Monate bestehende Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, Schlafähmungen, hypnagogen/hypnopompen Halluzinationen, fraktionierter Nachtschlaf und automatisches Verhalten. Polysomnografisch treten verkürzte Einschlaflatenzen und vorzeitiger REM-Schlaf (Sleep-Onset-REM = SOREM) auf. Weitere biologische Marker der Krankheit sind eine hohe HLA-Assoziation und ein Hypocretinmangel.

## Epidemiologie

- Prävalenz: 26–50/100000 (Hublin et al. 1994b, Ohayon et al. 1996, Longstreth et al. 2007)
- Inzidenz: 0,74/100000/Jahr (Silber et al. 2002)
- hohe Dunkelziffer (Mignot et al. 2006)
- Erstmanifestation vorwiegend in der 2. Dekade (2. kleinerer Gipfel in der 4. Dekade; ca. 20 % der Erstmanifestationen in den ersten 10 Lebensjahren) (Guilleminault u. Pelayo 1998, Mayer et al. 2002, Dauvilliers et al. 2007)

## Pathophysiologie

- Die Ursache ist ungeklärt; infektiöse Auslöser und autoimmune Prozesse werden diskutiert (u. a. Influenza-Virus und Streptokokkeninfektion; Fontana et al. 2010, Han et al. 2011); in wenigen Fällen symptomatisch (z. B. Hirnstamm- oder diencephale Läsionen) (Übersicht bei Nishino u. Kanbayashi 2005).
- Multifaktoriell mit starker Verminderung oder Fehlen Hypocretin-(Hcrt-)haltiger Neurone im dorsolateralen Hypothalamus (Lin et al. 1999) sowie Störungen im cholinergen, noradrenergen, histaminergen und weiteren Transmittersystemen (Bassetti et al. 2010). Die Reduktion von Hcrt im Liquor unter die Nachweisgrenze ist ein hochsensitiver und -spezifischer Befund für die idiopathische, nicht familiäre Narkolepsie mit Kataplexie (Nishino et al. 2000, Ripley et al. 2001, Bassetti et al. 2003), hingegen weniger sensitiv bei Narkolepsie ohne Kataplexie. In 5–10 % der Fälle, vor allem bei hereditären/familiären Formen der Krankheit, können auch bei „klassischer Narkolepsie“ die Hypocretinwerte im Normbereich liegen (Khatami et al. 2004). Exzessive Schläfrigkeit und Einschlafattacken beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind wahrscheinlich nur bei fortgeschrittenen Fällen Folge einer Verminderung Hcrt-haltiger Neurone (Thannickal et al. 2007).
- Eine Dysfunktion der Amygdala mit veränderter Emotionsverarbeitung wird angenommen und für psychiatrische Manifestationen der Krankheit mitverantwortlich gemacht (Khatami et al. 2007, Ponz et al. 2010).
- Krankheit mit der höchsten HLA-Assoziation: 98 % der kaukasischen Narkolepsie-Patienten haben den HLA DRB1\*1501, DQB1\*0602-Typ; hohe Sensitivität dieses HLA-Typs von 95 %; aber geringe Spezifität, da nachweisbar bei 25–35 % der Normalbevölkerung (Poirier et al. 1986, Guilleminault et al. 1988, Mignot et al. 1994, Mignot et al. 1999). Angehörige ersten Grades von HLA DQB1\*0602-positiven Narkolepsie-Patienten haben ein 38- bis 40-fach erhöhtes Risiko, an Narkolepsie zu erkranken (Mayer 2006). Eine Gen-Umwelt-Interaktion ist hochwahrscheinlich (vgl. Dauvilliers et al. 2007, Longstreth et al. 2007, Fontana et al. 2010, Han et al. 2011). Genomweite Assoziationsstudien fanden eine Assoziation mit einem Polymorphismus des T-Zell-Rezeptor-Alpha-Locus (Hallmayer et al. 2009) und SNP in der Region P2RY11, dem Rezeptor-Subtyp-P2Y11-Gen (Kornum et al. 2011). Das krankheitsassoziierte Allel korreliert mit einer Reduktion von P2YR11 in CD8+ T-Lymphozyten und Natural-Killer-(NK-)Zellen. Erhöhte Autoantikörper gegen Trib2 in den ersten beiden Jahren nach Krankheitsbeginn (Cvetkovic-Lopes et al. 2010, Kawashima et al. 2010) liefern zusätzliche Hinweise dafür, dass die Narkolepsie autoimmunvermittelt auftritt. Die genomweiten Analysen zeigen auch protektive HLA-Gene gegen Narkolepsie (Mignot et al. 2001, Hor et al. 2010).

## Klinische Symptome

- Tagesschläfrigkeit mit Tagschlafepisoden, praktisch obligat (meist Erstmanifestationssymptom)
- Kataplexie (gilt nahezu als beweisend) in 80–90 % der Fälle (meist 2. Symptom). Typische Auslöser der

Kataplexie sind Lachen, Freude und Überraschung, Ärger, Furcht oder andere starke Gemütsregungen. Während der Kataplexie besteht eine Areflexie.

- Schlafähmung bei ca. 50 % der Betroffenen
- hypnagoge Halluzinationen bei ca. 50 %
- gestörter Nachtschlaf bei ca. 50%
- automatisches Verhalten

Begleiterscheinungen sind Kopfschmerzen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, einschlafbedingte Unfälle, Depression, Potenzstörungen, Persönlichkeitsveränderungen (systematische Analyse des klinischen Spektrums siehe Sturzenegger u. Bassetti 2004).

Die Lebensqualität von Patienten mit Narkolepsie ist messbar eingeschränkt (SF-36, EQ-5 D). 43 % einer Stichprobe von 75 Patienten mit Narkolepsie waren arbeitslos und führten die Arbeitslosigkeit auf die Erkrankung zurück (Dodel et al. 2007).

Die Narkolepsie ist eine lebenslang andauernde Erkrankung mit variabler Intensität der Symptome im Verlauf; langfristig besteht eine Tendenz zur Besserung. Eine Assoziation mit degenerativen Erkrankungen wird derzeit diskutiert (Economou et al. 2012). Die Mortalität ist nicht erhöht.

## Diagnostik

### Untersuchungen

► Notwendige Untersuchungen bei Erstdiagnostik:

1. gezielte Anamnese der Kernsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexie; Familienanamnese
2. Dokumentation durch Schlafragebögen und Schlaftagebücher: Epworth Sleepiness Score (ESS), Abend- und Morgenprotokolle, Stanford Narcolepsy Questionnaire (Anic-Labat et al. 1999), Ullanlinna Narcolepsy Score (UNS) (Hublin et al. 1994a), Swiss Narcolepsy Score (SNS; Sturzenegger u. Bassetti 2004)
3. Polysomnografie/MSLT (Multiple Sleep Latency Test); der MSLT zeigt bei ca. 20 % der Patienten keine zweimaligen SOREM = „falsch negativ“; zudem werden SOREM auch nicht selten bei Gesunden gesehen, z. B. bei Schichtarbeitern oder Schlafmangel

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen

4. Bestimmung des Hypocretin-(Orexin-)Spiegels im Liquor (bei Narkolepsie ohne Kataplexie, familiärer Narkolepsie und sekundärer Narkolepsie allerdings oft normal)
5. HLA-Klasse-II-Typisierung
6. zerebrale Bildgebung (nur bei Verdacht auf sekundäre Narkolepsie)

Die unter 4. und 5. genannten diagnostischen Maßnahmen werden empfohlen, wenn differenzialdiagnostische Unsicherheiten bestehen bei

- Patienten mit SOREM, aber ohne eindeutige Kataplexie oder mit seltener oder atypischer Kataplexie
- Komorbidität mit anderen Schlafstörungen wie schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS)
- (Klein-)Kindern (keine validierten MSLT-Kriterien, Kataplexie schwer zu evaluieren)
- atypischen elektrophysiologischen Befunden
- prominenten psychiatrischen Symptomen
- zwingender Dauermedikation mit Substanzen, bei denen eine Beeinträchtigung der Validität des MSLT nicht auszuschließen ist (z. B. Antikonvulsiva)

### Typische Befunde in Polysomnografie und Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

► Nächtllicher Schlaf:

- kurze Einschlaf- und REM-Latenz (< 10 Minuten)
- gestörte Schlafkontinuität / Schlafragmentierung
- „periodic limb movements“ in Non-REM- und REM-Schlafstadien

Auch REM-Schlaf ohne Atonie wird nicht selten beobachtet.

Untersuchung am Tag (MSLT):

- verkürzte Einschlaflatenz (< 8 Minuten) mit Auftreten von verfrühtem REM (≥ 2 SOREM bei 5 MSLT-Durchgängen)

### Differenzialdiagnosen (nach Häufigkeit gelistet)

► Bei Kataplexie:

- Kataplexie-ähnliche Zustände bei Gesunden
- orthostatische Dysregulation
- Synkopen (z. B. kardiogen, vestibulär)
- Myoklonien (insbesondere negativer Myoklonus; Anmerkung: in der Kataplexie kann es zu kurzer willkürlicher Muskeltonuserhöhung kommen)
- dissoziative Anfälle
- Epilepsie mit atonischen/astatischen Anfällen ohne Bewusstseinsverlust
- gelastische Anfälle
- transitorische ischämische Attacke (vor allem vertebrobasilär)
- neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. periodische Lähmungen)
- Kataplexie-ähnliche Episoden bei neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Norrie-Syndrom, Morbus Niemann-Pick Typ C, Coffin-Lowry-Syndrom)

► Bei Tagesschläfrigkeit:

- chronische Schlafdeprivation
- Störungen des zirkadianen Rhythmus, angeboren oder erworben (z. B. Schichtarbeit, „jet lag“)
- andere Schlafstörungen (z. B. Schlaf-Apnoe-Syndrom [SAS], Restless-Legs-Syndrom [RLS], Insomnie; Anmerkung: auch ein komorbides SAS bei Narkolepsie ist nicht selten, zumal eine Subgruppe der Narkolepsie-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einem höheren Body-Mass-Index tendiert; vgl. Schuld et al. 2002)
- Medikamente oder Drogen (z. B. Tranquilizer, Antidepressiva, Neuroleptika, Dopaminergika, Betablocker, Antihistaminika, Antiepileptika)
- idiopathische Hypersomnie (Bassetti u. Aldrich 1997)
- periodische/rekurrente Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom)
- neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson-Syndrom, Chorea Huntington, myotone Dystrophie, Zustand nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma
- Epilepsie mit häufigen nächtlichen Anfällen
- postvirale Zustände/chronische Infekte (z. B. Mononukleose, Borreliose)
- Depression

► Bei hypnagogen/hypnopompen Halluzinationen:

- physiologisch (bei Gesunden, vor allem bei Kindern)
- medikamentös-toxisch bedingte Delirformen (z. B. Alkohol, Dopamin, LSD)
- bei neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen)
- als iktuale Phänomene bei Epilepsie
- im Rahmen von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) (z. B. bei neurodegenerativen Erkrankungen)
- bei Migräne
- bei schwerem akutem Visusabfall (Charles-Bonnet-Syndrom)
- bei fokalen Hirnläsionen (z. B. pedunkuläre Halluzinose)

Bei Schlaf lähmungen:

- Pseudo-Schlafparalyse bei Depression (exzessive morgendliche „Startschwierigkeiten“)
- sporadische oder familiäre Schlafparalyse (auch bei Gesunden)
- familiäre Schlaf lähmung ohne weitere Symptome
- dyskaliämische Lähmungen

## Therapie

### Nichtmedikamentöse Therapie

Verhaltensmodifizierende Maßnahmen:

- Verbesserung von Coping-Strategien
- Schlafhygiene
- individuell angepasste Tagschlafepisoden

### Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wird im Folgenden beschrieben und ist zusätzlich in ► Tab. 5.1 zusammengefasst.

Tab. 5.1 Zusammenfassung der bei Narkolepsie am häufigsten eingesetzten Medikamente.

Medikament	Indikation (Zulassungsstatus in Klammern)	Häufigste Nebenwirkungen	Dosierung
Modafinil	Tagesschläfrigkeit (zugelassen)	Kopfschmerzen, innere Unruhe, Übelkeit	200–400 mg/d (bei residueller Tagesschläfrigkeit Dosissteigerung bis auf 600 mg/d)
Natrium-Oxybat <sup>BtMG</sup> (Gamma- Hydroxybuttersäure)	Kataplexie, fragmentierter Nachtschlaf, Schlafähmungen, hypnagoge Halluzinationen, Tagesschläfrigkeit (zugelassen)	Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen	4,5–9 g pro Nacht, aufgeteilt in 2 Dosen, z. B. 2,25–4,5 g zur Bettzeit und erneut 2,25–4,5 g nach 2–4 Stunden
Methylphenidat <sup>BtMG</sup>	Tagesschläfrigkeit (zugelassen)	Übererregbarkeit, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tremor, Schwitzen	10–60 mg/d
Ephedrin	Tagesschläfrigkeit (off-label)	Übererregbarkeit, Palpitationen, Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit	25–75 mg/d bis max. 250 mg/d
Dextroamphetamin <sup>BtMG</sup> (Methamphetamin)	Tagesschläfrigkeit (off-label)	Schwitzen, Mundtrockenheit, Schwindel, Tremor, plötzlicher Blutdruckabfall, Euphorie, Angstzustände	40–60 mg/d
Selegilin	therapierefraktäre Tages- schläfrigkeit (off-label)	gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit), Müdigkeit, Kopfschmerzen, orthostatische Dysregulation  <b>Cave:</b> Tyramin-arme Diät notwendig!	20–40 mg/d
Fluoxetin	Kataplexien, Schlafähmungen, hypnagoge Halluzinationen (off-label)	Obstipation, Verminderung der Potenz/Libido, Schwitzen	20–60 mg/d
Reboxetin	Kataplexien, Schlafähmungen, hypnagoge Halluzinationen (off-label)	Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen, Miktionsbeschwerden	4–12 mg/d
Venlafaxin	Kataplexien, Schlafähmungen, hypnagoge Halluzinationen (off-label)	Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Abnahme der Libido, Tremor, Mundtrockenheit, Schwitzen	37,5–300 mg/d
Clomipramin	Kataplexien, Schlafähmungen, hypnagoge Halluzinationen (zugelassen)	Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Obstipation, Seh-/ Akkommodationsstörungen, Benommenheit, Unruhe, Appetitsteigerung, Störungen der Libido/Potenz oder orthostatische Dysregulation	10–150 mg/d
tri-/tetrazyklische Antidepressiva oder weitere MAO-Hemmer	Kataplexien, Schlafähmungen, hypnagoge Halluzinationen (off-label)	je nach Präparat; vor allem anticholinerge Neben- wirkungen, gastrointestinale Beschwerden und orthostatische Dysregulation	je nach Präparat

### Tagesschläfrigkeit

Tagesschläfrigkeit wird mit Stimulanzien behandelt (Billiard et al. 2006, Morgenthaler et al. 2007).

Gute und große Studien (einschließlich Evaluation der Lebensqualität) gibt es für Modafinil und Natrium-Oxybat (Beusterien et al. 1999, Black et al. 2006). Große, vergleichende Studien zwischen den unterschiedlichen Substanzen existieren nicht.

#### ► Therapie der ersten Wahl:

- Modafinil: 200–400 mg/d (UMinMS Group 2000, Billiard et al. 2006), bei 70–80% der Patienten wirksam. Die Erhöhung auf 400 mg morgens plus 200 mg mittags kann gegen residuelle exzessive Schläfrigkeit im späteren Tagesverlauf wirksam sein. Modafinil unterliegt nicht mehr dem BtMG (21. BtMÄndV vom 01. 03. 2008).

- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> (Gamma-Hydroxybuttersäure) ist unter dem Handelsnamen Xyrem zur Behandlung aller Kernsymptome der Narkolepsie zugelassen (Dosis 4,5–9 g pro Nacht, aufgeteilt in 2 Dosen, z. B. 2,25–4,5 g zur Bettzeit und erneut 2,25–4,5 g nach 2–4 Stunden) (U. S. Xyrem Multicenter Study Group 2003). Bei Patienten, bei denen eine schwere Kataplexie zusätzlich zur Tagesschläfrigkeit vorliegt oder bei denen Kataplexie, fragmentierter Nachtschlaf und exzessive Tagesschläfrigkeit äquivalent vorhanden sind, kann Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> als Medikament der ersten Wahl (z. B. vor Modafinil) auch für das Zielsymptom Tagesschläfrigkeit eingesetzt werden.
- Die Kombination von Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> und Modafinil zeigt additive therapeutische Effekte bezüglich Tagesschläfrigkeit (im Vergleich zur Monotherapie mit Modafinil oder Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup>), ist aber erwartungsgemäß mit einer etwas höheren Inzidenz von Nebenwirkungen behaftet im Vergleich zur Monotherapie (Tremor, Parästhesien) (Black et al. 2006).
- Methylphenidat<sup>BtMG</sup>: 10–60 mg/d. Kombinationen von Modafinil und Methylphenidat<sup>BtMG</sup> in angepassten Einzeldosierung sind grundsätzlich möglich.

► Therapie der zweiten Wahl (sämtlich Off-Label-Behandlungen, vgl. ► Tab. 5.1):

- Ephedrin: 25–75 mg/d bis maximal 250 mg/d
- Dextroamphetamin<sup>BtMG</sup> (Methamphetamin): 40–60 mg/d (Mittler 1994)
- MAO-Hemmer: nur bei therapierefraktärem Verlauf, z. B. Selegilin ab 30 mg/d

Meist ist eine Dauertherapie erforderlich, häufig mit Medikamenten, die dem BtMG unterliegen (Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup>, Methylphenidat<sup>BtMG</sup>). Regelmäßige ambulante Kontrollen sind notwendig (cave: Toleranzentwicklung, selten Abhängigkeit, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Hepatotoxizität; bei fehlendem Ansprechen ggf. Plasmaspiegel bestimmen).

Kataplexien, Schlaflähmungen, hypnagoge Halluzinationen

Kataplexien, Schlaflähmungen, hypnagoge Halluzinationen werden mit Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> oder Antidepressiva behandelt.

- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> (Gamma-Hydroxybuttersäure) ist unter dem Handelsnamen Xyrem zur Behandlung aller Kernsymptome der Narkolepsie zugelassen und gegen Kataplexien besonders gut wirksam (U. S. Xyrem Multicenter Study Group 2003).
- Clomipramin: 10–150 mg/d
- selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), noradrenerg wirksame Präparate und deren Kombination, z. B. Fluoxetin 20–60 mg/d, Reboxetin 4–12 mg/d, Venlafaxin 37,5–300 mg/d
- tri-/tetrazyklische Antidepressiva oder MAO-Hemmer

## Spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz

Die Empfehlungen für Österreich decken sich mit denen für Deutschland. Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> ist zur Behandlung der Narkolepsie und Kataplexie bei erwachsenen Patienten zugelassen und befindet sich derzeit im roten Bereich („red box“) des Erstattungskodex. Modafinil ist zugelassen für die Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie, Methylphenidat<sup>BtMG</sup> und die oben genannten Antidepressiva zur Behandlung von Kataplexien können in Österreich eingesetzt werden.

Die Empfehlungen für die Schweiz decken sich mit denen für Deutschland.

## Versorgungskoordination

Ambulant durchzuführen sind die diagnostischen Maßnahmen 1, 2, 5 und 6. Für die Untersuchungen 3 und 4 ist eine stationäre Aufnahme erforderlich. Sämtliche genannten Therapien sind ambulant durchzuführen.

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. Claudio Bassetti, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik (Inselspital) Bern  
Prof. Dr. Christian Gerloff, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
(Ao. Univ.-)Prof. Dr. Birgit Högl, Universitäts-Klinik für Neurologie, Innsbruck  
Prof. Dr. Geert Mayer, Neurologische Klinik Hephata, Treysa, Schwalmstadt

Federführend: Prof. Dr. Christian Gerloff, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
E-Mail: [gerloff@uke.de](mailto:gerloff@uke.de)

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

## Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine Finanzierung der Leitlinien

## Methodik der Leitlinienentwicklung

Die Konsensusfindung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens. Dokumentenumlauf per e-mail initiiert am 6.10.2011, erneute Umläufe am 9.2.2012, 25.3.2012 und 3.4.2012, erste Telefonkonferenz am 30.3.2012, abschließende konsensusbildende Telefonkonferenz am 5.4.2012.

## Literatur

- Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC et al. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999; 22: 77–87
- Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain* 1997; 120: 1423–1435
- Bassetti C, Gugger M, Bischof M et al. The narcoleptic borderland: a multimodal diagnostic approach including cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A). *Sleep Med* 2003; 4: 7–12
- Bassetti CL, Baumann CR, Dauvilliers Y et al. Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin. *J Sleep Res* 2010; 19: 620–623
- Beusterien KM, Rogers AE, Walsleben JA et al. Health-related quality of life effects of modafinil for treatment of narcolepsy. *Sleep* 1999; 22: 757–765
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y et al., EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1035–1048
- Black J, Houghton WC, Xyrem International Study Group. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29: 939–946
- Black J, Pardi D, Hornfeldt CS et al. The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 596–602
- Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 713–719
- Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006; 60: 153
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369: 499–511
- Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F et al. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol* 2004; 56: 905–908
- Dodel R, Peter H, Spottke A et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8: 733–741
- DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994
- Economou NT, Manconi M, Ghika J et al. Development of Parkinson and Alzheimer diseases in two cases of narcolepsy-cataplexy. *Eur Neurol* 2012; 67: 48–50
- Fontana A, Gast H, Reith W et al. Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? *Brain* 2010; 133: 1300–1311
- Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA et al. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 32–37
- Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998; 43: 135–142
- Hallmayer J, Faraco J, Lin L et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 2009; 41: 708–711
- Han F, Lin L, Warby SC et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70: 410–417
- Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II variants strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010; 42: 786–789
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M et al. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994a; 3: 52–59
- Hublin C, Partinen M, Kaprio J et al. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 1994b; 17: S7–S12
- Kawashima M, Lin L, Tanaka S et al. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies are associated with recent onset in human narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33: 869–874
- Kawashima M, Tamiya G, Oka A et al. Genomewide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 252–263
- Khatami R, Birkmann S, Bassetti CL. Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *J Sleep Res* 2007; 16: 226–229
- Khatami RY, Maret S, Werth E et al. A monozygotic twin pair concorsant for narcolepsy-cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *Lancet* 2004; 363: 1199–1200
- Knudsen S, Mikkelsen JD, Bang B et al. Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *Neuropediatrics* 2010; 41:

217–222

- Kornum BR, Kawashima M, Faraco J et al. Common variants in P2YR11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 2011; 43: 66–71
- Lecendreux M, Maret S, Bassetti C et al. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003; 12: 347–348
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365–376
- Longstreth WT jr, Koepsell TD, Ton TG et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13–26
- Mayer G. Auswirkung der neuen Arzneimittelbestimmungen auf die medikamentöse Therapie der Narkolepsie. *Dtsch Med Wschr* 2004; 129: 1198–1201
- Mayer G. Narkolepsie Taschenatlas spezial. Stuttgart, New York: Thieme; 2006
- Mayer G, Fietze I, Fischer J et al. Leitlinie S3: Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen. *Somnologie* 2009; 13: 4–160
- Mayer G, Kesper K, Ploch T et al. The implications of gender and age at onset of first symptoms in narcoleptic patients in Germany – results from retrospective evaluation of hospital records. *Somnologie* 2002; 6: 13–18
- Mignot E, Guilleminault C, Bowersox S et al. Effect of alpha 1-adrenoceptors blockade with prazosin in canine narcolepsy. *Brain Res* 1988; 444: 184–188
- Mignot E, Lin X, Arrigoni J et al. DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ 1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 1994; 17 (Suppl. 8): S60–S67
- Mignot E, Lin L, Finn L et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 2006; 129: 1609–1623
- Mignot E, Lin L, Rogers W et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 686–699
- Mignot E, Young T, Lin L et al. Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1\*0602. *Sleep* 1999; 22: 347–352
- Mitler MM. Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S103–S106
- Mitler MM, Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 1991; 14: 218–220
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T et al. Standards of Practice Committee of the AASM. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30: 1705–1711
- Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate? *Sleep* 2006; 29: 1025–1029
- Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 269–310
- Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39–40
- Ohayon MM, Priest RG, Caulet M et al. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry* 1996; 169: 459–467
- Poirier G, Montplaisir J, Decary F et al. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnolence. *Sleep* 1986; 9: 153–158
- Ponz A, Khatami R, Poryazova R et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 2010; 67: 190–200
- Poryazova R, Tartarotti S, Khatami R et al. Sodium oxybate in narcolepsy with cataplexy. Zurich sleep center experience. *Eur Neurol* 2011; 65: 175–182
- Ripley B, Overeem S, Fujiki N et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253–2258
- Schramm E, Riemann D. ICSD – Internationale Klassifikation der Schlafstörungen. Weinheim: PVU-Beltz; 1995
- Schuld A, Beifinger PA, Dalal M et al. Increased body mass index (BMI) in male narcoleptic patients, but not in HLA-DR2-positive healthy male volunteers. *Sleep Med* 2002; 3: 335–339
- Schwartz JR, Khan A, McCall WV et al. Tolerability and efficacy of armodafinil in naïve patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: a 12-month, open-label, flexible-dose study with an extension period. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 450–457
- Silber MH, Krahn LE, Olson EJ et al. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25: 197–202
- Sturzenegger C, Bassetti C. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: A reappraisal. *J Sleep Res* 2004; 13: 1–13
- Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1586–1595
- UMiNMS Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology* 2000; 54: 1166–75
- US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 88–97
- U. S. Xyrem Multicenter Study Group. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 31–35
- Zuberi SM, Mignot E, Ling L et al. Variable response to intravenous immunoglobulin therapy in childhood

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Archiv – alte Auflage