**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2019

Immer müde – Narkolepsie und Hypersomnie

Hackenberg, Annette

Abstract: Zu den zentralen Hypersomnien zählen Narkolepsie Typ 1 (NT1) und Typ 2 (NT2), idiopathische Hypersomnie und Kleine-Levin-Syndrom. Am häufigsten ist die NT1 mit einer Prävalenz von 1/2000. Erste Symptome treten häufig vor dem 15. Geburtstag auf. Leitsymptome sind exzessive Tagesmüdigkeit, Kataplexie (affektiver Tonusverlust), hypnagoge Halluzinationen, Schlafparalyse und fragmentierter Nachtschlaf. Die Kataplexie kann bei Kindern durch eine anhaltende faziale Hypotonie und Zungen-Protrusion gekennzeichnet sein. Der Verlust des Neurotransmitters Hypocretin im Liquor gilt als spezifischer Biomarker. Die differenzialdiagnostische Einordnung der zentralen Hypersomnien gelingt in der Regel anhand der Anamnese und der Befunde von Polysomnografie (PSG) und multiplem Schlaflatenz-Test (MSLT). Frühe Diagnosestellung und Therapie führen zu einer Verbesserung der Lebensqualität und erleichtern die Eingliederung in das Berufsleben. Die Tagesmüdigkeit kann durch regelmäßigen Nachtschlaf und kurze Schlafpausen tagsüber gelindert werden, in der Regel werden zusätzlich Stimulanzien verabreicht. Das bei der NT1 häufig eingesetzte Natriumoxybat ist auch gegen die Kataplexie wirksam.

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0879-7784>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-181736>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Hackenberg, Annette (2019). Immer müde – Narkolepsie und Hypersomnie. *Kinder- und Jugendmedizin*, 19(03):200-205.

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0879-7784>

Persönliche PDF-Datei für Annette Hackenberg

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Immer müde – Narkolepsie und Hypersomnie

DOI 10.1055/a-0879-7784
Kinder- und Jugendmedizin 2019; 19: 200–205

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1617-0288

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

Immer müde – Narkolepsie und Hypersomnie

Always tired – narcolepsy and hypersomny

Autoren

Annette Hackenberg

Institute

Abteilung für Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital
Zürich

Schlüsselwörter

Tagesmüdigkeit, Kataplexie, Sleep onset REM period (SOREMP), multipler Schlaflatenz-Test (MSLT)

Key words

Daytime sleepiness, cataplexy, sleep onset REM period (SOREMP), multiple sleep latency test (MSLT)

eingereicht 24.01.2019

akzeptiert 01.02.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0879-7784>

Kinder und Jugendmedizin 2019; 19: 200–205

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1617-0288

Korrespondenzadresse

Dr. med. Annette Hackenberg
Abteilung für Neuropädiatrie
Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinwiesstraße 75
CH-8032 Zürich
Tel.: +41 44 266–7585
Fax: +41 44 266–8467
Annette.Hackenberg@kispi.uzh.ch

ZUSAMMENFASSUNG

Zu den zentralen Hypersomnien zählen Narkolepsie Typ 1 (NT1) und Typ 2 (NT2), idiopathische Hypersomnie und Kleine-Levin-Syndrom. Am häufigsten ist die NT1 mit einer Prävalenz von 1/2000. Erste Symptome treten häufig vor dem 15. Geburtstag

auf. Leitsymptome sind exzessive Tagesmüdigkeit, Kataplexie (affektiver Tonusverlust), hypnagoge Halluzinationen, Schlafparalyse und fragmentierter Nachtschlaf. Die Kataplexie kann bei Kindern durch eine anhaltende faziale Hypotonie und Zungen-Protrusion gekennzeichnet sein. Der Verlust des Neurotransmitters Hypocretin im Liquor gilt als spezifischer Biomarker. Die differenzialdiagnostische Einordnung der zentralen Hypersomnien gelingt in der Regel anhand der Anamnese und der Befunde von Polysomnografie (PSG) und multiplen Schlaflatenz-Test (MSLT). Frühe Diagnosestellung und Therapie führen zu einer Verbesserung der Lebensqualität und erleichtern die Eingliederung in das Berufsleben. Die Tagesmüdigkeit kann durch regelmäßigen Nachtschlaf und kurze Schlafpausen tagsüber gelindert werden, in der Regel werden zusätzlich Stimulanzien verabreicht. Das bei der NT1 häufig eingesetzte Natriumoxybat ist auch gegen die Kataplexie wirksam.

ABSTRACT

Narcolepsy type 1 (NT1), narcolepsy type 2 (NT2), idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin syndrome belong to the group of central hypersomnias. NT1 is the most frequent, with a prevalence of 1/2000. First symptoms usually develop before age 15. Leading symptoms of NT1 are excessive daytime sleepiness, cataplexy (loss of muscle tone associated with emotion), hypnagogic hallucinations, sleep paralysis and fragmented sleep. In children prolonged facial hypotonia and tongue protrusion are characteristic symptoms of cataplexy. The loss of hypocretin in cerebrospinal fluid is a specific biomarker. The remaining central hypersomnias can usually be ruled out with polysomnography (PSG) and multiple sleep latency test (MSLT). Early diagnosis and therapy improve quality of life and shall allow normal working life. For excessive daytime sleepiness, regular bed times and short naps during daytime are recommended, and usually an additional treatment with stimulants is necessary. Sodium Oxybate is often used in NT1 and also effective in treating cataplexy.

Einleitung

Tagesmüdigkeit ist ein häufiges und unspezifisches Symptom bei Jugendlichen. Von einer exzessiven Tagesmüdigkeit wird gesprochen, wenn es den Betroffenen nicht möglich ist, während der üblichen Wachphasen am Tag wach und aufmerksam zu bleiben, es kommt zu einem imperativen Einschlafen. Spätestens bei Auftreten über einen Zeitraum von mehreren Wochen sollte eine Abklärung

erfolgen. Die Differenzialdiagnose der chronischen Müdigkeit umfasst chronisch infektiöse und entzündliche Erkrankungen, eine Anämie, endokrinologische und psychische Erkrankungen, eine medikamentös bzw. durch einen Substanzabusus bedingte Müdigkeit sowie Störungen des Tagesrhythmus. Häufig werden in einem nächsten Schritt schlafbezogene Atemstörungen erwogen. Die exzessive Tagesmüdigkeit ist zudem aber auch Leitsymptom der zen-

► **Abb. 1** Kataplektische Episode bei einem 8-jährigen Jungen mit NT1: faziale Hypotonie und Zungen-Protrusion

tral bedingten Schlafstörungen. Zu diesen gehören die Narkolepsie, die idiopathische Hypersomnie und das Kleine-Levin-Syndrom. Bei der Narkolepsie werden 2 Typen unterschieden. Am häufigsten tritt die Narkolepsie Typ 1 (NT1) auf, sie geht in der Regel mit einer Kataplexie (affektiver Tonusverlust) einher. Sie betrifft etwa 1 von 2000 Personen, die Inzidenz wird mit 0,74/100 000 angegeben [17]. Die Narkolepsie Typ 2 (NT2) ist seltener und unterscheidet sich in erster Linie durch das Fehlen der Kataplexie. Die Diagnose wird häufig erst nach mehreren Jahren gestellt, was zu einem entsprechend verzögerten Therapiebeginn führt [33]. Sowohl idiopathische Hypersomnie als auch Kleine-Levin-Syndrom sind selten, beim Kleine-Levin-Syndrom tritt die Tagesmüdigkeit episodisch auf. Die korrekte diagnostische Einordnung der zentralen Hypersomnien ist Voraussetzung sowohl für die Abschätzung der Prognose als auch die Therapieempfehlungen. Therapeutische Ziele sind eine Minimierung der Einschränkungen im Alltag und eine Verbesserung der möglichen assoziierten Symptome wie kognitive Einschränkungen oder Verhaltensauffälligkeiten [18].

Narkolepsie

Symptome

Erste Symptome der Narkolepsie treten häufig in der 2. Dekade auf, der Beginn kann abrupt oder schleichend sein [30]. Leitsymptome („narkoleptische Tetrad“) sind exzessive Tagesmüdigkeit, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen und Schlafparalyse verbunden mit einem fragmentierten Nachtschlaf. Bei Erkrankungsbeginn sind meistens nicht alle Symptome vorhanden. Die Schläfrigkeit ist häufig gravierend; sie kann als Aufmerksamkeitsstörung, Irritabilität oder Depressivität fehlgedeutet werden. Mögliche Folgen sind eine Verschlechterung der Schulleistungen oder auch das Aufgeben von Hobbies. Neben der chronischen Müdigkeit kommt es zum Teil mehrfach täglich zu Episoden imperativen Einschlafens, gehäuft während langweiliger Situationen wie bei Bus- oder Autofahrten.

Die Kataplexie ist durch einen transienten Tonusverlust der Haltemuskulatur charakterisiert und wird ausgelöst durch emotionale Stimuli wie Freude, aber auch Aufgeregtheit oder Ärger.

Das Bewusstsein ist erhalten. Der Tonusverlust betrifft zunächst das Gesicht und den Hals, es können auch Rumpf- und Extremitäten-Muskulatur einbezogen werden, sodass die Betroffenen zu Boden stürzen können. Die Episoden dauern in der Regel Sekunden bis wenige Minuten. Kataplektische Episoden bei Kindern unterscheiden sich häufig von denen bei Erwachsenen. Im Vordergrund steht eine länger andauernde faziale Hypotonie mit geöffnetem Mund und Protrusion der Zunge (► **Abb. 1**), wofür der Begriff „Facies cataplectica“ geprägt wurde [24].

Insbesondere zu Beginn der Erkrankung können komplexere und länger dauernde Bewegungsstörungen auftreten wie eine anhaltende Hypotonie, eine Gangstörung sowie auch faziale Hyperkinesien wie z. B. Grimassieren [25, 27]. Das Vorhandensein einer Kataplexie ist nahezu pathognomonisch für die Narkolepsie Typ 1. Seltener wird eine Kataplexie beim M. Niemann-Pick Typ C, dem Prader-Willi-Syndrom sowie bei hypothalamischen bzw. pontomedullären Läsionen beobachtet. Bei Patienten mit Coffin-Lowry-Syndrom werden ähnliche Episoden mit Stimulus-induziertem Tonusverlust beschrieben [31]. Narkolepsie mit und ohne Kataplexie kann zudem bei folgenden seltenen und durch DNMT1-Mutationen verursachten Erkrankungen auftreten: der hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie (HSAN1E) und der autosomal-dominanten zerebellären Ataxie mit Taubheit und Narkolepsie (ADCA-DN), in der Regel aber erst im Erwachsenenalter [21]. Kataplektische Episoden müssen gezielt erfragt werden, da sie von den Betroffenen oft nur schwer einzuordnen sind und nicht immer spontan berichtet werden. Die weiteren Leitsymptome hypnagoge (während des Einschlafens) und hypnopompe (während des Aufwachens) Halluzinationen können sich im Verlauf manifestieren, werden oft von akustischen Halluzinationen begleitet und als beängstigend und realistisch erlebt. Auch die Schlafparalyse oder -lähmung tritt ebenfalls bei Schlaf/Wach-Übergängen auf. Die Betroffenen sind bei Bewusstsein, können sich aber über einige Minuten nicht bewegen.

Neben den 4 Leitsymptomen und dem fragmentierten Schlaf werden häufig psychische und endokrine Auffälligkeiten wie eine prämatüre Pubertät beobachtet [26]. Bei Beginn der Erkrankung nehmen viele Patienten erheblich an Gewicht zu [10], erwachsene

► **Abb. 2** Diagnosekriterien Narkolepsie und idiopathische Hypersomnie nach der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen III-4.2.1.
x: Untersuchung nicht obligat

Patienten mit NT1 sind durchschnittlich 15 % schwerer als Nicht-Betroffene. Als Ursache wird auch hier eine hypothalamische Dysregulation angenommen. Neuropsychologische Auffälligkeiten reichen von einer Aufmerksamkeitsstörung, einer vermehrten Ängstlichkeit, einer depressiven Verstimmung bis zu kognitiven Einschränkungen [6, 27]. Es ist nicht ganz klar, ob sie direkte Folge der Schlafstörungen und Halluzinationen sind, auch ein Hypometabolismus im Bereich der Frontallappen mag eine Rolle spielen [9].

Pathogenese

Ursache der Narkolepsie mit Kataplexie ist wahrscheinlich ein Autoimmunprozess, der zu einem selektiven Verlust der Hypocretin-produzierenden Neurone im lateralen Hypothalamus führt [32]. Hypocretin 1 und 2 sind neuroexzitatorische Peptide, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Schlaf-/Wachrhythmus und der Stabilität der Übergänge der Vigilanzstadien spielen [16]. Weitere Funktionen haben sie bei Energie-Homöostase, autonomer Regulation, Appetit und emotionaler Verarbeitung. Der Verlust von Hypocretin führt nicht nur beim Menschen zu einer NT1, auch Hunde und Pferde können an einer NT1 erkranken, es gibt zudem ein Mausmodell. Die Genese des Hypocretin-Verlustes ist wahrscheinlich multifaktoriell. Mehr als 98 % der Patienten sind HLA-DQB1*06:02 positiv, somit liegt eine starke HLA-Assoziation vor und die Vermutung einer autoimmunen Genese nahe. Jedoch tragen etwa 25 % der Allgemeinbevölkerung HLA-DQB1*06:02, sodass noch andere Mechanismen eine Rolle spielen müssen. In einigen Studien wurden nach Erkrankungsbeginn erhöhte Streptokokken-Antikörper-Titer beschrieben, sodass eine Infektion ein Trigger sein kann [2]. Zudem sind eine T-Zell-Aktivierung, Polymorphismen von Genen, die den T-Zell-Rezeptor kodieren und Antikörper gegen Tribbles homolog 2, das in Hypocretin-produzierenden Neuronen exprimiert wird, gefunden worden [8, 14]. Eine 5- bis 14-fache Zunahme der Inzidenz der Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen wurde in Nord-Europa im Zusammenhang mit der Schweinegrip-

pe-Impfung beobachtet [29]. Diese Zunahme betraf ausschließlich mit dem Präparat Pandemrix® geimpfte Personen. Das Risiko eines monozygoten Zwillings eines betroffenen Patienten, ebenfalls an einer NT1 zu erkranken, liegt bei etwa 30 %, das Risiko eines Kindes eines Betroffenen bei 1 %. Der Begriff sekundäre Narkolepsie bezeichnet eine Destruktion der Hypocretin-produzierenden Neurone durch zugrundeliegende neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Tumore oder auch Traumata [23]. Die Pathogenese der Narkolepsie Typ 2 ist nicht geklärt. Sie hat keinen spezifischen Biomarker, das Hypocretin im Liquor kann etwas erniedrigt sein, sodass eine geringer ausgeprägte Schädigung der Hypocretin-produzierenden Neurone diskutiert wird [4]. Etwa 50 % der Patienten mit NT2 sind HLA-DQB1*06:02 positiv.

Diagnosestellung

Die Verdachtsdiagnose NT1 ist bei Vorliegen einer Kataplexie und exzessiver Tagesmüdigkeit rasch zu stellen (► **Abb. 2**).

Zur Abschätzung des Ausmaßes von Schläfrigkeit und Schlafdauer ist das Führen eines Schlaf-Tagebuches über mehrere Wochen hilfreich. Anschließend wird eine nächtliche Polysomnografie (PSG) durchgeführt, gefolgt von einem multiplen Schlaflatenz-Test (MSLT) am darauffolgenden Tag. Bei Patienten mit Narkolepsie zeigt die PSG in der Regel sowohl einen fragmentierten Schlaf mit häufigem Erwachen als auch einen raschen Übergang in den REM-Schlaf (< 15 Minuten nach dem Einschlafen), sogenannte sleep onset REM-Perioden (SOREMPs) [18]. Sie dient auch dem Ausschluss der Differenzialdiagnosen wie dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und dem Restless-Legs-Syndrom. Mit der PSG wird zudem dokumentiert, dass der Patient in der Nacht ausreichend geschlafen hat, was vor Durchführung des MSLTs gewährleistet sein muss. Während des MSLTs wird der Patient im Abstand von jeweils 2 Stunden ermuntert einzuschlafen. Eine Schlaflatenz < 8 Minuten und ein mehrfaches Registrieren eines REM-Schlafes, der tagsüber bei Gesunden nicht auftritt, erhärten die Verdachtsdiagnose. Medikamente, die

den REM-Schlaf beeinflussen können (Stimulanzien!), müssen mit ausreichendem Abstand vor dem MSLT abgesetzt werden. Etablierte Normwerte für Kinder stehen nicht zur Verfügung, ab dem Alter von 8 Jahren entsprechen sie in etwa denen der Erwachsenen [35].

Wir führen in der Regel zudem eine Lumbalpunktion durch mit Bestimmung des Hypocretins und halten die Belastung durch die Untersuchung aufgrund der hohen Spezifität des Parameters für gerechtfertigt [16, 20]. Die Untersuchung wird nur von einigen Laboren angeboten, die Angaben zum Probeversand sind zu beachten (Einfrieren des Liquors). Auch HLA-DQB1*06:02 wird in der Regel bestimmt, die Spezifität ist allerdings gering.

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf eine sekundäre Narkolepsie, sollten weitere Abklärungen wie eine Magnetresonanztomografie des Schädels durchgeführt werden.

Therapie

Die Narkolepsie ist eine lebenslange Erkrankung, die Therapie orientiert sich an den Symptomen und damit auch den Bedürfnissen und Wünschen der Patienten und deren Eltern. Elementar sind eine gute Schlafhygiene mit regelmäßigen Schlafenszeiten und geplanten kurzen Pausen mit der Möglichkeit tagsüber kurz zu schlafen („naps“), in der Regel am Mittag und am Nachmittag. Einigen Patienten gelingt es – zumindest phasenweise –, allein mit diesen Maßnahmen ihren Alltag erfolgreich zu gestalten. Meistens ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie notwendig (► **Abb. 3**).

Zur Behandlung der Tagesmüdigkeit werden in der Regel Modafinil oder Stimulanzien wie Methylphenidat eingesetzt. Modafinil vermindert die Schläfrigkeit und wird in der Regel gut vertragen, gelegentlich können Kopfschmerzen auftreten. Begonnen wird mit einer Dosis von 100 mg am Morgen, in einigen Fällen ist eine Steigerung auf 200 bis maximal 400 mg notwendig, ggf. verteilt auf 2 Einzeldosen am frühen und späteren Morgen bzw. Mittag. Methylphenidat wird in der Pädiatrie häufig verwendet und führt zu einer Verlängerung der Schlaf- und REM-Latenz. Die initial verwendete Dosis beträgt üblicherweise 10 mg, eine Tagesdosis von 60 mg sollte nicht überschritten werden, auch der Einsatz von Präparaten mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung kann sinnvoll sein.

Sowohl die Tagesmüdigkeit als auch die Kataplexien und der fragmentierte Schlaf wie auch die Gewichtszunahme können durch die Gabe des Gamma-Aminobuttersäure-B (GABA-B)-Agonisten Natriumoxybat gelindert werden. Startdosis sind in der Regel jeweils 2,25 g vor dem zu Bett gehen und 2,5 bis 4 Stunden im Anschluss daran. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit kann eine langsame Steigerung erfolgen, als maximale Tagesdosis wird 9 g angegeben. Unerwünschte Wirkungen treten in etwa 50 % der Fälle auf, in erster Linie zu Beginn der Therapie mit einer Enuresis und einer Irritabilität. Bei Einnahme von Natriumoxybat muss explizit darauf hingewiesen werden, dass gleichzeitig weder Alkohol getrunken werden darf noch andere zentral-dämpfende Medikamente eingenommen werden dürfen, da es ansonsten zu einer Atemdepression kommen kann. Sollte die Kataplexie mit Natriumoxybat nicht ausreichend behandelt sein, so kommt eine zusätzliche Therapie mit einem Antidepressivum wie Venlafaxin oder Fluoxetin in Betracht. Alle Präparate sind für die Indikation Narkolepsie bei Kindern nicht zugelassen. Methylphenidat darf zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsstörung ab dem Alter von 6 Jahren angewendet werden, Fluoxetin zu Behandlung einer Depression ab dem Alter von 8 Jahren. Modafinil, Natriumoxybat und Venlafaxin haben keine Zulassung für Patienten unter 18 Jahren. Es gibt inzwischen aber zahlreiche Publikationen, die eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl von Modafinil als auch von Natriumoxybat bei Kindern und Jugendlichen belegen [1, 15, 22], sodass diese Präparate auch in dieser Altersgruppe als „first line“-Therapie empfohlen werden [12, 27].

Zur Beurteilung des Verlaufs und des Ansprechens auf die Therapie haben sich Fragebögen wie die für Kinder modifizierte Epworth Sleepiness Scale (ESS) und die Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) bewährt [7, 19]. Sie helfen, das Ausmaß der Tagesmüdigkeit und die daraus resultierende Beeinträchtigung abzuschätzen und zu dokumentieren.

Einige neue Therapien werden entwickelt [5]. Es werden Substanzen mit Beeinflussung des histaminergen, noradrenergen, dopaminergen und GABAergen Systems untersucht. Die Möglichkeit des Ersatzes des Hypocretins ist durch die Blut-Hirn-Schranke

► **Abb. 4** Ausschnitt eines Flyers, The 3 Rs of Narcolepsy (Quelle: www.wakeupnarcolepsy.org)

limitiert. Mögliche Lösungen könnten z. B. die Entwicklung kleiner Moleküle oder eine intranasale Applikation sein. Auch eine Gen- oder Stammzelltherapie werden diskutiert. Aufgrund der autoimmunologischen Genese der Erkrankung wurden Therapieversuche mit Steroiden und Immunglobulinen unternommen, ein eindeutiger Effekt konnte bislang nicht dokumentiert werden [11, 13].

In vielen Ländern gibt es zudem Patientenorganisationen (s. www.narcolepsy.ch, www.dng-ev.de, www.narcolepsie.at), die sowohl über die Erkrankung und mögliche Einschränkungen (z. B. Erwerb Führerschein) informieren, Symptome und Diagnose einer größeren Öffentlichkeit präsentieren (► **Abb. 4**) und einen persönlichen Austausch ermöglichen.

Idiopathische Hypersomnie

Die idiopathische Hypersomnie ist ebenfalls durch eine exzessive Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet, die häufig mit einer verlängerten Schlafdauer einhergeht, diese ist aber nicht obligat [34]. Die Prävalenz ist nicht bekannt, sie ist wahrscheinlich etwa 10-mal seltener als die Narkolepsie und beginnt häufig in der Adoleszenz. Auch die Pathogenese ist unklar, eine Veränderung der GABAergen Transmission wird diskutiert [28]. Viele Betroffene schlafen auch am Tag überdurchschnittlich lang und fühlen sich nach dem Aufwachen nicht ausgeruht, sodass sie von der Empfehlung, sich tagsüber kurz hinzulegen, nicht immer profitieren. Weitere typische Symptome sind eine vermehrte „Schlaftrunkenheit“, Stimmungsschwankungen und kognitive Einschränkungen. Die idiopathische Hypersomnie ist eine Ausschlussdiagnose. Im Gegensatz zu den Narkolepsien finden sich in der PSG und im MSLT keine vermehrten SOREMPs. Eine Spontanremission wird in etwa 20% der Fälle berichtet. Die Behandlung der Tagesschläfrigkeit wird ähnlich wie bei der Narkolepsie gehandhabt.

Kleine-Levin-Syndrom

Das seltene Kleine-Levin-Syndrom ist charakterisiert durch das episodische Auftreten von Phasen mit plötzlich auftretender Hypersomnie verbunden mit kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperphagie, Depressivität oder sexualisiertem Verhalten (3). Die erste Episode wird häufig durch eine Infektion getriggert. Die Symptome ähneln somit einer akuten Enzephalopathie, die Befunde von zerebraler Bildgebung und Laboruntersuchungen sind aber unauffällig, lediglich im EEG kann eine Verlangsamung zu finden sein. Die Dauer der Episoden beträgt im Median 10 Tage (wenige Tage – einige Wochen), durchschnittlich treten 19 Rezidive in einem Intervall von jeweils durchschnittlich 6 Monaten auf. Im Intervall sind die Patienten unauffällig. Während der Episoden können die Patienten häufig ihren üblichen Alltag nicht bewältigen. In einzelnen Fällen können während der Episoden in Abhängigkeit von dem im Vordergrund stehenden Symptom Stimulanzien oder Neuroleptika verabreicht werden. In der Regel sistiert die Erkrankung im Verlauf spontan.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Bei exzessiver Tagesmüdigkeit sollen die differenzialdiagnostischen Erwägungen neben den schlafbezogenen Atemstörungen auch die zentralen Hypersomnien umfassen. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz spielt die Narkolepsie Typ 1 die größte Rolle. Die Diagnose wird häufig erst nach mehrjähriger Verzögerung gestellt. Die Symptome sind häufig so gravierend, dass sowohl die Schullaufbahn als auch die persönlich soziale Entwicklung gefährdet sind. Die Kenntnis der Leitsymptome, insbesondere der Besonderheiten der Kataplexie bei Kindern und Jugendlichen mit prolongierter fazialer Hypotonie und der vielschichtigen assoziierten Symptome wie der häufig vorkommenden überproportionalen Gewichtszunahme, können die Diagnosestellung beschleunigen. Die Sicherung der Diagnose erfordert in der Regel eine Untersuchung in einem Schlaflabor. Eine umfassende Aufklärung der Patienten und ihres Umfelds über die lebenslange Erkrankung soll die Akzeptanz erleichtern und die Compliance verbessern. Die Therapie ist symptomatisch. Mit einer Lifestyle-Modifikation, in erster Linie einer Regulierung des Schlafes, und einer medikamentösen Therapie können die Symptome in der Regel ausreichend kontrolliert werden. Aufgrund der vielschichtigen Symptomatik ist eine regelmäßige Begleitung der Patienten in einer Spezialambulanz mit der Möglichkeit auch einer psychosozialen Intervention zu empfehlen. Neue therapeutische Optionen könnten in Zukunft eine Hypocretin-Substitution, die Entwicklung kleiner Moleküle oder auch eine Gentherapie sein.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literaturverzeichnis

- [1] Aran A, Einen M, Lin L et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010; 33: 1457–1464.
- [2] Aran A, Lin L, Nevssimalova S et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979–983.
- [3] Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 918–928.
- [4] Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014; 37: 1035–1042.
- [5] Black SW, Yamanaka A, Kilduff TS. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Prog Neurobiol* 2017; 152: 89–113.
- [6] Blackwell JE, Alammara HA, Weighall AR et al. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 82–93.
- [7] Drake C, Nickel C, Burduvali E et al. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 2003; 26: 455–458.
- [8] 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.
- [9] Huang YS, Liu FY, Lin CY et al. Brain imaging and cognition in young narcoleptic patients. *Sleep Med* 2016; 24: 137–144.
- [10] Inocente CO, Lavault S, Lecendreu M et al. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 521–528.
- [11] 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.
- [12] Kotagal S. Treatment of narcolepsy and other organic hypersomnias in children. *Paediatr Respir Rev* 2018; 25: 19–24.
- [13] Lecendreu M, Berthier J, Corny J et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Pediatric Narcolepsy: A Nonrandomized, Open-Label, Controlled, Longitudinal Observational Study. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 441–453.
- [14] Lecendreu M, Churlaud G, Pitoiset F et al. Narcolepsy Type 1 Is Associated with a Systemic Increase and Activation of Regulatory T Cells and with a Systemic Activation of Global T Cells. *PLoS One* 2017; 12: e0169836.
- [15] Lecendreu M, Poli F, Oudiette D et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep* 2012; 35: 709–711.
- [16] Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol* 2015; 14: 318–328.
- [17] Longstreth WT, Jr, Koepsell TD, Ton TG et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13–26.
- [18] Maski K, Owens JA. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1170–1181.
- [19] Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004; 114: 768–775.
- [20] Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553–1562.
- [21] Moghadam KK, Pizza F, La Morgia C, et al. Narcolepsy is a common phenotype in HSN IE and ADCA-DN. *Brain* 2014; 137(Pt 6): 1643–1655.
- [22] Moresco M, Pizza F, Antelmi E, Plazzi G. Sodium Oxybate treatment in pediatric type 1 narcolepsy. *Curr Drug Metab* 2018; 19: 1073–1079.
- [23] 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.
- [24] Pillen S, Pizza F, Dhondt K et al. Cataplexy and Its Mimics: Clinical Recognition and Management. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 23.
- [25] Plazzi G, Pizza F, Palaia V et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011; 134 (Pt 12): 3477–3489.
- [26] Poli F, Pizza F, Mignot E et al. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2013; 36: 175–181.
- [27] Postiglione E, Antelmi E, Pizza F et al. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 70–85.
- [28] Rye DB, Bliwise DL, Parker K et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABAA receptors. *Sci Transl Med*. 2012; 4: 161ra51.
- [29] Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 177–186.
- [30] Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2654–2662.
- [31] Stephenson JB, Hoffman MC, Russell AJ et al. The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 108–113.
- [32] Taheri S. The Immune Basis of Narcolepsy: What Is the Evidence? *Sleep Med Clin* 2017; 12: 279–287.
- [33] Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15: 502–507.
- [34] Trotti LM. Idiopathic Hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 331–344.
- [35] Wise MS, Lynch J. Narcolepsy in children. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8: 198–206.