

Narkolepsie

K. W. Lange

Institute of Neurology and The National Hospital for Nervous Diseases und
Institute of Psychiatry and King's College School of Medicine, University of London

Das narkoleptische Syndrom wurde im Jahre 1880 von Gelineau (10) beschrieben und ist durch übermäßige Schläfrigkeit und imperatives Einschlafen am Tage (Narkolepsie), Anfälle von plötzlichem Tonusverlust der Muskulatur und Hin- und Herstürzen, verbunden mit Emotionen (Kataplexie), Schlafähmung, Halluzinationen beim Einschlafen (hypnagoge Halluzinationen) und gestörten Nachtschlaf gekennzeichnet. Der Begriff Narkolepsie wird sowohl zur Beschreibung der Schlafanfälle als auch für das Syndrom mit den obengenannten Symptomen verwendet. Schätzungen ergeben eine Häufigkeit des narkoleptischen Syndroms von zwei bis zehn Erkrankten je 10 000 Einwohner (5, 6, 31). Da das Manifestationsalter am häufigsten in der Pubertät, Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter liegt (34) und die Patienten für den Rest ihres Lebens an dieser Erkrankung leiden, hat die Narkolepsie durchaus klinische Bedeutung.

Ätiologie

Die symptomatische Narkolepsie als Folge einer bestimmten Krankheit ist äußerst selten. Verschiedene strukturelle Läsionen zum Beispiel durch Enzephalitiden, Hirntraumata, vaskuläre Störungen, Tumoren oder multiple Sklerose können eine pathologische Schläfrigkeit hervorrufen, doch unterscheidet sich das klinische Bild oft beträchtlich von der Narkolepsie, und die typischen Begleitsymptome werden meist nicht beobachtet. Die Authentizität einer symptomatischen Narkolepsie ist daher sehr fragwürdig.

Die Ursache der wesentlich häufigeren idiopathischen Narkolepsie ist nicht bekannt. Ein familiäres Auftreten wurde beschrieben (15, 21, 32, 42). Die Häufigkeit, mit der Verwandte ersten Grades von Narkoleptikern an Narkolepsie erkranken, wird mit bis zu 50% geschätzt (1, 20). Das Vererbungsmu-

ster der Narkolepsie ist unbekannt. Es ist bemerkenswert, daß fast alle bislang untersuchten Narkoleptiker das Histokompatibilitätsantigen HLA-DR₂ aufweisen, während nur etwa ein Viertel der Kontrollpersonen dieses Antigen besitzt (22, 23). Das ist die bisher höchste Assoziation zwischen einem Krankheitsbild und einem spezifischen HLA-Faktor. Dieser Befund unterstützt den genetischen Ursprung der Krankheit und bringt sie mit dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in Verbindung.

Klinische Symptome

Fast jeder Patient mit narkoleptischem Syndrom zeigt ausgeprägte Schläfrigkeit während des Tages und Schlafanfälle. Etwa zwei Drittel der Patienten leiden an Kataplexie, etwa ein Drittel weist hypnagoge Halluzinationen und etwa ein Viertel Schlafähmung auf (37, 40). Die häufigste Symptomenkombination ist Narkolepsie und Kataplexie. Nur etwa 10–15% der Patienten erleben alle Symptome der narkoleptischen Tetrad (34). Schlafanfälle sind das erste Symptom bei etwa 80% der Fälle; einige Patienten weisen jedoch zuerst Kataplexie oder Schlafähmung auf (12, 34) (Tabelle 1).

Narkolepsie

Unüberwindliches Schlafbedürfnis am Tage und Schlafanfälle sind charakteristische Merkmale des narkoleptischen Syndroms. Die meisten Patienten haben durchschnittlich zwei bis sechs dieser Schlafanfälle je Tag. Ein einzelner Anfall dauert üblicherweise etwa 5–30 Minuten, er kann jedoch auch nur wenige Sekunden oder mehrere Stunden dauern. Die Anfälle treten häufig nach Mahlzeiten oder Alkoholkonsum, in warmen Räumen, bei monotonen Tätigkeiten, beim Lesen oder beim Reisen in Autos und der Eisenbahn auf. Auch viele Menschen ohne Narkolepsie schlafen unter solchen schlaffördernden Umständen ein, das typische Merkmal der Narkolepsie ist jedoch, bei welchen bizarren Gelegenheiten Narkolepsiepatienten einschlafen. Manche Narkoleptiker haben plötzliche Schlafanfälle beim

Tab. 1 Symptome des narkoleptischen Syndroms

	Narkolepsie	Kataplexie	Schlaflähmung	Halluzinationen
charakteristische Kennzeichen	starke Schläfrigkeit und imperatives Einschlafen, sowohl in schlaffördernden als auch in ungewöhnlichen Situationen	plötzlich auftretender Verlust des Muskeltonus, häufig hervorgerufen durch Emotionen (»affektiver Tonusverlust«)	Bewegungsunfähigkeit beim Einschlafen oder Erwachen aus dem Schlaf, Augenbewegung und Atmung nicht betroffen, starke Angstgefühle	visuelle, akustische oder somästhetische Trugwahrnehmungen während des Einschlafens oder Aufwachens
durchschnittliche Anfallshäufigkeit	2–6 je Tag	sehr unterschiedlich	einige Anfälle je Jahr	sehr unterschiedlich
durchschnittliche Anfallsdauer	5–30 Minuten	wenige Sekunden	wenige Minuten	–

Spazierengehen, Fahrradfahren, Skifahren oder wenn sie ein Auto oder Flugzeug steuern, andere schlafen beim Essen oder beim Geschlechtsverkehr ein oder selbst dann, wenn bei ihnen eine schmerzhafte Zahnbehandlung durchgeführt wird. Die Patienten beschreiben, daß sie dem Drang zu schlafen nicht widerstehen können. Typische Prodrome der Schlafanfälle sind Parästhesien, Augenbrennen, Verschwommensehen und Diplopie. Der Nachtschlaf ist bei vielen Narkoleptikern gestört (4, 17, 34). Oft geäußerte Beschwerden sind leichter und wenig erquickender Schlaf, häufiges Aufwachen und Kopfschmerzen am Morgen.

Kataplexie

Die Kataplexie ist durch einen plötzlich auftretenden Verlust des Muskeltonus gekennzeichnet. Der Tonusverlust kann sich auf einzelne Muskelgruppen beschränken, so daß sich beispielsweise ein Augenlid schließt, der Unterkiefer heruntersinkt oder der Kopf nach vorne fällt, es kann aber auch die gesamte Körpermuskulatur betroffen sein, so daß der Patient zu Boden stürzt. Das Bewußtsein ist während des Anfalls erhalten. Kataplektische Anfälle dauern üblicherweise wenige Sekunden und nur selten bis zu zehn Minuten. Sie werden häufig durch Lachen ausgelöst, vielfach sind plötzliche freudige Erregung oder Aufregung die Auslöser. Ein Fußballspieler mit Kataplexie verlor immer dann die Kraft, wenn er in guter Schußposition war (34). Auch Ärger, Furcht, Zorn, plötzlicher Schreck und andere Gemütsbewegungen, Husten, Niesen, intensive Konzentration oder körperliche Anstrengung können Auslöser sein; kataplektische Anfälle beim Orgasmus sind nicht selten (12). Die Anfälle können mehrmals täglich auftreten, in wenigen Fällen ist nur ein einziger Anfall innerhalb einiger Jahre zu beobachten.

Schlaflähmung

Im Zustand der Schlaflähmung ist der Patient bei klarem Bewußtsein und völlig unfähig, Willkürbewegungen auszuführen. Schlaflähmung stellt sich vor allem beim Einschlafen oder Aufwa-

chen ein. Während eines Anfalls ist der Patient nicht fähig, sich zu bewegen, zu sprechen oder seine Augen zu öffnen, obwohl er sich seines Zustandes bewußt ist und sich später vollständig an ihn erinnern kann. Das kann besonders bei den ersten Anfällen großen Schrecken auslösen, vor allem wenn sie mit ängstigenden Halluzinationen verbunden sind. Manche Patienten haben den Eindruck, daß sie sterben, und da sie sich nicht bewegen können, glauben sie, man könne sie als Lebende begraben. Ein Anfall dauert wenige Minuten; er endet spontan oder kann durch starke Sinnesreize beendet werden. Schlaflähmung ist als Symptom des narkoleptischen Syndroms weniger häufig als Kataplexie. Sie tritt vergleichsweise selten auf mit höchstens ein oder zwei Anfällen in der Woche.

Hypnagoge Halluzinationen

Hypnagoge Halluzinationen sind komplexe visuelle, akustische oder somästhetische Halluzinationen, die in der Übergangsphase vom Wachen zum Schlafen auftreten; solche Halluzinationen werden manchmal auch im Halbschlaf beim Aufwachen (hypnopompe Halluzinationen) oder am Tage beobachtet. Meistens handelt es sich um visuelle Erscheinungen, die bloß aus einfachen bunten Formen bestehen oder die Gestalt von Tieren oder Personen annehmen können. Gewöhnlich sind es ängstigende oder erotische Szenen. Geräusche, Stimmen oder Melodien sind weniger häufig. Narkoleptiker erleben diese Halluzinationen als wirklich und sehr lebhaft.

Weitere Symptome

Schlafanfälle, Kataplexie, Schlaflähmung und hypnagoge Halluzinationen bilden den Kern des narkoleptischen Syndroms, es werden jedoch auch andere Symptome wie automatische Handlungen mit Gedächtnislücken beobachtet. Etwa 40% der Narkoleptiker haben anhaltende Zustände verminderter Vigilanz; solche Zustände werden von Episoden von Schläfrigkeit oder Schlaftrunkenheit mit unterschiedlich stark ausgeprägter Amnesie begleitet. Während solcher narkoleptischer Hypovi-

gilanzzustände können automatische Handlungen auftreten, an die sich die Patienten nicht oder nur kaum erinnern können (4, 13, 34). Dabei werden einmal begonnene Aktivitäten fortgeführt, wegen der geistigen Abwesenheit können sie jedoch oft nicht mehr korrekt ausgeführt werden, und es treten Fehler auf. Einfache Fragen können dann noch richtig beantwortet werden; wenn das Gespräch jedoch mehr gedankliche Arbeit erfordert, antwortet der Patient mit unzusammenhängenden und sinnlosen Sätzen. Autounfälle durch Mißachtung von Verkehrszeichen oder Benutzung der falschen Straßenseite sind bei dieser Symptomatik häufig. Es kann vorkommen, daß Narkoleptiker während dieser Phasen automatischen Handelns meilenweit ein Auto steuern und sich dann an ihnen unbekannten Orten befinden, ohne zu wissen, wie sie dort hingelangt sind (13). Selbst ungewollte Ladendiebstähle werden beschrieben (44). Die Bewußtseinsänderung während dieser Episoden wird von den Patienten nicht wahrgenommen, und eine vollständige oder teilweise Amnesie für diese Anfälle ist üblich (44).

Angesichts der vielgestaltigen und bizarren Symptome beim narkoleptischen Syndrom sind Beunruhigung und Verwirrung bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl der Patienten verständlich; reaktive Depression oder Angstzustände sind daher häufig.

Pathophysiologie

Bisher wurden bei Narkoleptikern keine auffälligen morphologischen oder biochemischen Befunde erhoben. Neurophysiologische Untersuchungen ergaben jedoch eine Störung von Schlafmechanismen. Normaler Schlaf beginnt mit elektroenzephalographischen Veränderungen, und zwar geht die für den Wachzustand charakteristische schnelle Aktivität in zunehmend langsamere Frequenzen über. Ungefähr 70–90 Minuten nach dem Einschlafen gibt es eine etwa 10–15 Minuten dauernde Phase, in der rasche Augenbewegungen (»rapid eye movements«, REM) zu beobachten sind, die von Verlust des Muskeltonus, Unterbrechung von Körperbewegungen und gewöhnlich von Träumen begleitet werden. Drei bis sechs dieser REM-Schlafphasen treten in einer Nacht auf; sie werden im Laufe der Nacht immer länger und machen zusammen etwa 20–25 % der Gesamtschlafdauer aus.

Viele Narkoleptiker haben REM-Phasen unmittelbar oder innerhalb von 15 Minuten nach dem Einschlafen (29, 36). Auch die Schlafanfälle am Tage beginnen üblicherweise mit REM-Schlafperioden. Schlaf lähmung und hypnagoge Halluzinationen werden immer von REM-Schlaf begleitet. Während der kataplektischen Anfälle sind ebenfalls Salven von REM-Aktivität zu beobachten. Diese neurophysiologischen Befunde weisen auf eine abnormale Dissoziation zwischen den Hirnstammstrukturen hin, die

für eine Aufrechterhaltung des Wachzustandes durch eine Aktivierung des Kortex zuständig sind, und anderen Strukturen im Hirnstamm, die REM-Aktivität erzeugen und den Muskeltonus aufrechterhalten. Grundlage für Narkolepsie könnte also einerseits eine Übererregbarkeit der Strukturen sein, deren Aktivierung zu REM-Schlaf führt; einige Autoren halten den Locus coeruleus (19), andere retikulär-pontine Kerne (18) für entscheidend. Andererseits könnte eine Verminderung der aktivierenden Funktion des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems Narkolepsie hervorrufen. Die Ursache der gestörten Kontrolle des REM-Schlafs bei Narkolepsie ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Untersuchungen liefern Hinweise dafür, daß Schlafmechanismen von Neuronenbahnen in der Formatio reticularis im Hirnstamm kontrolliert werden, die Monoamine als Neurotransmitter verwenden (11, 19). Das könnte erklären, warum Pharmaka wie Amphetamin und trizyklische Antidepressiva, die Monoamine im Gehirn beeinflussen, bei der Narkolepsiebehandlung verwendet werden.

Untersuchungsbefunde und Differentialdiagnose

Der neurologische Untersuchungsbefund ist bei den meisten Narkoleptikern völlig unauffällig. Bei manchen Patienten findet man Augensymptome, wie leichte Ptosis und Konvergenzschwäche. Ist es möglich, einen Narkoleptiker während eines Schlafanfalls zu untersuchen, so kann ein dem normalen Schlaf entsprechender Befund erhoben werden: schlaffer Muskeltonus, schwache Ausprägung oder Fehlen der Eigenreflexe, möglicherweise positive Pyramidenzeichen und mehr oder minder ausgeprägte Miosis.

Elektroenzephalographische Aufzeichnungen enthalten bei Narkoleptikern zahlreiche Hinweise auf Schlafaktivität; abgesehen von den Zeichen für Schläfrigkeit und Schlaf sind die EEG-Befunde bei Narkoleptikern üblicherweise unauffällig, und abnormale EEG-Manifestationen sind nicht häufiger als bei gesunden Probanden (3, 9). Das Elektroenzephalogramm ist vor allem bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der narkoleptischen Symptome von epileptischen Veränderungen bedeutsam.

Aufschlußreich bei der Narkolepsiediagnostik sind polysomnographische Ableitungen, wenn gleichzeitig EEG, Augenbewegungen, Atmung und Muskelaktivität aufgezeichnet werden. Auf diese Weise lassen sich REM-Schlaf von Nicht-REM-Schlaf und verschiedene Stadien des Nicht-REM-Schlafs voneinander unterscheiden. Bei den meisten Narkoleptikern zeigen sich kurze Einschlaf latenzen von weniger als fünf Minuten (30) und frühe REM-Phasen, das heißt REM-Schlafphasen unmittelbar oder innerhalb von 15 Minuten nach dem Einschlafen (29, 36); diese frühen REM-Phasen kann man während

des Schlafens sowohl am Tage als auch in der Nacht beobachten. Die Periodizität von REM- und Nicht-REM-Phasen ist im Vergleich mit Gesunden gestört. Während eines kataplektischen Anfalls tritt ebenfalls REM-Aktivität auf.

Die Diagnose Narkolepsie gründet sich vor allem auf die Krankengeschichte. Gelegentlich ist es schwierig, die für Narkolepsie typische stark ausgeprägte Schläfrigkeit und die Schlafanfälle während des Tages von der Bandbreite normalen Schlafverhaltens zu unterscheiden. Der beste Hinweis auf pathologische Schläfrigkeit ist eine eindeutige Anamnese mit unangemessenen Schlafepisoden am Tage. Das imperative Schlafbedürfnis und die bizarren Situationen, in denen Narkoleptiker einschlafen, sind von entscheidender Bedeutung, und das Auftreten von kataplektischen Anfällen beseitigt Zweifel an der Diagnose. Eine sorgfältige Anamneseerhebung ergibt bei den meisten Narkoleptikern Episoden von automatischem Verhalten mit Amnesie. Polysomnographische Untersuchungen (Tabelle 2) können die Diagnose Narkolepsie bestätigen. Sie müssen allerdings in einigen Fällen mehrmals wiederholt werden, bis REM-Aktivität innerhalb von 15 Minuten nach dem Einschlafen nachgewiesen werden kann.

Tab. 2 Befunde bei Narkolepsie

Polysomnographie:

- Einschlaf latenz unter 5 Minuten
- REM-Schlaf unmittelbar oder innerhalb von 15 Minuten nach dem Einschlafen
- Störung der Periodizität von REM- und Nicht-REM-Schlaf
- verminderter Tiefschlafanteil

Human leucocyte antigen DR₂ (HLA-DR₂): positiv

REM = rapid eye movements

Eine häufige Fehldiagnose bei Narkoleptikern ist Epilepsie (16). Schlafanfälle, die plötzlich auftreten und bei denen die Patienten sich nicht an vorhergehende Schläfrigkeit erinnern, können als epileptische Anfälle verkannt werden. Es besteht zwar für die Dauer des Schlafes eine Amnesie, und die Patienten können kurz nach dem Aufwachen durch Schlaftrunkenheit verwirrt erscheinen, doch bei Narkoleptikern werden, anders als bei Epileptikern, kein postiktaler Dämmerzustand und keine Kopfschmerzen beobachtet. Auch kataplektische Anfälle werden leicht mit Epilepsie verwechselt. Ein kataplektischer Sturz ist allerdings üblicherweise weniger rasch und heftig als ein Sturz bei Epilepsie. Die automatischen Handlungen mit nachfolgender Amnesie können mit psychomotorischen Anfällen der Temporallappen-Epilepsie verwechselt werden. Die automatischen Handlungen bei Narkoleptikern sind hinsichtlich Dauer und Ausprägung wechselhafter und nicht so stereotyp wie psychomotorische Anfälle; sie können durch Intervention von außen unterbrochen werden.

Wenn Kataplexie das vorherrschende Symptom des narkoleptischen Syndroms ist, müssen eine Reihe von Erkrankungen mit Sturzanfällen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (25). Kataplektische Anfälle haben Ähnlichkeiten mit Sturzanfällen bei Insuffizienz im Bereich der Arteria vertebralis und der Arteria basilaris. Das Bewußtsein ist bei beiden Anfallsarten erhalten. Sturzanfälle bei vertebrobasilärer Insuffizienz haben keine affektiven Auslöser, treten vornehmlich bei älteren Leuten auf und sind häufig mit anderen Hirnstammsymptomen kombiniert. Bei pressorischen Synkopen, wie Lach-, Husten- oder Miktions-synkopen, tritt die Synkope nicht wie bei Kataplexie sofort, sondern zum Beispiel erst nach längerem Lachen oder Husten auf. Intermittierende Ptosis und Diplopie können im Zusammenhang mit kataplektischen Störungen an eine Myasthenia gravis erinnern, bei der die Symptomatik jedoch belastungsabhängig fluktuiert.

Diagnostische Probleme können bei der Abgrenzung der übermäßigen Schläfrigkeit und der Schlafanfälle bei Narkoleptikern von anderen Formen der Hypersomnie auftauchen. Eine symptomatische Hypersomnie, die nicht anfallsartig auftritt, kommt bei einer Reihe organischer Hirnerkrankungen vor, wie Enzephalitiden, Tumoren, traumatischen oder vaskulären Hirnstammschädigungen sowie metabolischen oder toxischen Enzephalopathien.

Abgesehen vom narkoleptischen Syndrom ist das Schlafapnoe-Syndrom die häufigste Ursache für länger anhaltende Schläfrigkeit am Tage. Schlafapnoe ist durch häufiges Aussetzen der Atmung, Schnarchen und motorische Unruhe charakterisiert. Schlafapnoe tritt bei Patienten mit einer Verengung der oberen Luftwege, beispielsweise durch tonsilläre Hypertrophie, Akromegalie oder Struma, auf, ferner bei sehr adipösen Personen mit chronischer alveolärer Hypoventilation und kompensatorischer Polyglobulie, Cor pulmonale und Rechtsherzinsuffizienz (Pickwick-Syndrom) sowie bei Patienten mit primärer alveolärer Hypoventilation (Undine-Syndrom). Die Diagnose wird durch polygraphische Untersuchungen während des Schlafes bestätigt; es zeigen sich Phasen von Apnoe, die 10 Sekunden oder länger dauern.

Die idiopathische Hypersomnie ist durch übermäßig verlängerten Nachtschlaf gekennzeichnet. Die Patienten sind am Morgen nur außerordentlich schwer zu wecken und schlaftrunken; auch während des Tages sind längere Schlafepisoden häufig (33). Die Patienten können, wenn sie nicht gestört werden, bis zu 15 oder 20 Stunden je Tag schlafen. Sie haben keine Kataplexie oder Schlaf lähmung, und auch das Schlafmuster unterscheidet sich deutlich vom leichten Schlaf, den häufigen Schlafunterbrechungen und dem frühen Aufwachen vieler Narkoleptiker.

Das Kleine-Levin-Syndrom tritt vor allem bei jungen Männern auf. Es kommt zu einige Tage oder wenige Wochen dauernden Perioden von Schlafsucht mit oft stark gesteigertem Eßbedürfnis (Bulimie). Während der Schlafperioden können die Patienten geweckt werden, schlafen aber schnell wieder ein. Die symptomfreien Intervalle zwischen den Schlafperioden dauern meistens einige Monate oder auch Jahre.

Neurotische Hypersomnie wird manchmal bei einer nur unzureichend definierten Patientengruppe diagnostiziert, deren chronische Müdigkeit Persönlichkeitsproblemen, Angst oder Hysterie zugeschrieben wird. Klagen über große Müdigkeit sind nicht ungewöhnlich bei Depression, und das gemeinsame Auftreten von Hypersomnie und Depression wurde beschrieben (7).

Beim nächtlichen Myoklonus-Syndrom kommt es zu kurzen Anfällen von Muskelzuckungen während der Nacht, die den Schlaf stören. Dies wird von großer Unruhe bei Nacht und Schläfrigkeit am Tage begleitet.

Tab. 3 Differentialdiagnose des narkoleptischen Syndroms

Erkrankung	Unterschiede zum narkoleptischen Syndrom
epileptischer Anfall	Zungenbiß, Einnässen, Stürze, rascher und heftiger, postiktaler Dämmerzustand mit Verwirrtheit und Kopfschmerzen, keine Weckbarkeit
Schlafapnoe-Syndrom	Schläfrigkeit am Tage, lautes Schnarchen und Atemstillstände bis zu einer Minute während des Nachtschlafs bei behinderter Luftpassage im Rachen
idiopathische Hypersomnie	übermäßig verlängerter Nachtschlaf, längere Schlafepisoden am Tage, keine Kataplexie oder Schlafähmung
Kleine-Levin-Syndrom	periodisch auftretende Schlafsucht für mehrere Tage, begleitet von Bulimie und Sexualstörungen, vornehmlich junge Männer
symptomatische Hypersomnie	Symptome der Primärerkrankung (Hypothyreose, Enzephalitiden, Hirntumoren)
nächtliches Myoklonus-Syndrom	kurze Anfälle von Muskelzuckungen und große Unruhe bei Nacht
Sturzanfälle bei vertebro-basilarer Insuffizienz	keine affektiven Auslöser, häufig andere Hirnstammsymptome
pressorische Synkopen	vorausgehendes ausgiebiges Lachen oder Husten, Bewußtseinsverlust
Myasthenia gravis	belastungsabhängige Fluktuation der Symptome
psychotische Halluzinationen	Symptome der Primärerkrankung

Hypnagoge Halluzinationen können zur Fehldiagnose Schizophrenie führen (35). Im Gegensatz zu Psychotikern erkennen Narkoleptiker im Nachhinein üblicherweise den Trugcharakter ihrer Halluzinationen (Tabelle 3).

Therapie

Wichtig ist die frühzeitige Aufklärung des Patienten über die Art der Erkrankung. Insbesondere eine Beratung bei der Berufswahl ist von großer Bedeutung; Schichtarbeit und Tätigkeiten, bei denen Schläfrigkeit und Stürze gefährlich sind, müssen vermieden werden. Ausreichender Nachtschlaf, ein regelmäßiger Mittagsschlaf und ausgiebige körperliche Aktivität können hilfreich sein. Eine medikamentöse Therapie ist jedoch bei den meisten Patienten erforderlich. Die verfügbaren Pharmaka sind nicht gegen alle Symptome des narkoleptischen Syndroms wirksam und müssen in Abhängigkeit von den Symptomen kombiniert werden. Ein nützliches Hilfsmittel bei der Suche nach der richtigen Dosierung ist ein Schlaftagebuch.

Gegen Narkolepsie werden zentralnervös stimulierende Substanzen wie Methylphenidat (41) oder Amphetamin (28) verwendet, die in vielen Fällen wirksam sind. Ernsthafte Probleme mit der Langzeitgabe dieser Substanzen sind selten. Die häufigsten Beschwerden sind Schwitzen, Reizbarkeit, Redseligkeit, Hyperaktivität oder Euphorie. Die akute Gabe von Amphetamin hat einen Anstieg des systolischen Blutdrucks zur Folge. Bei chronischer Gabe stellt sich jedoch rasch eine Toleranz gegenüber den kardiovaskulären Nebenwirkungen ein, und eine Hypertonie wird selten beobachtet. Bei etwa einem Drittel der behandelten Narkoleptiker entwickelt sich eine Toleranz gegenüber der vigilanzsteigernden Wirkung von Amphetamin. Therapieunterbrechungen für ein bis zwei Wochen können bei Patienten, die nach einigen Wochen Behandlung über nachlassende Wirksamkeit klagen, die gleiche Wirkung wie bei Therapiebeginn wiederherstellen. Nach langfristiger Anwendung von Psychostimulanzien können paranoide und paranoid-halluzinatorische Psychosen auftreten; die Stimulanzien müssen dann sofort abgesetzt werden. Amphetamin, Methylphenidat und Phenmetrazin weisen ein nicht zu vernachlässigendes Suchtpotential auf. Mazindol ist diesbezüglich weniger gefährlich (27). Diese Substanz erhöht die Vigilanz, hat geringe vasopressorische Wirkungen, führt kaum zu Stimmungsänderungen und ist meistens besser verträglich als die übrigen Pharmaka. Bei den in Tabelle 4 aufgeführten Medikamenten zur Behandlung der Narkolepsie sollten die Patienten versuchen, mit einer möglichst geringen Dosis auszukommen. Andere Substanzen, die manchmal empfohlen werden, wie Methysergid (39), Propranolol (24), γ -Hydroxybuttersäure (2) und Monoaminoxidase-A-Inhibitoren (38) sind üblicherweise nur begrenzt hilfreich; die therapeutische Wirksamkeit von L-Tyrosin erscheint zweifelhaft (8).

Tab. 4 Pharmakologische Therapie des narkoleptischen Syndroms

Medikamente	tägliche Dosis (mg)
<i>gegen Narkolepsie</i>	
Methylphenidat (Ritalin®)	10–60
Amphetamin*	5–40
Phenmetrazin (Preludin®)	25–75
Mazindol (Teronac®)	2–8
<i>gegen Kataplexie</i>	
Clomipramin (Anafranil®)	10–100
Imipramin (Tofranil®)	25–100

* Amphetamin ist in der Bundesrepublik Deutschland zur Zeit nicht im Handel erhältlich

Gegen Kataplexie und Schlaflähmung sind trizyklische Antidepressiva wirksam. Clomipramin hat sich am besten bewährt und reduziert die Zahl der kataplektischen Anfälle bei mehr als zwei Drittel aller Narkoleptiker deutlich (14, 26). Imipramin ist weniger wirksam als Clomipramin. Die Dosis, die zur Unterdrückung der Kataplexie ausreicht, ist im allgemeinen niedriger als diejenige, die zur Depressionsbehandlung erforderlich ist. Die antikataplektische Wirkung des Clomipramins setzt im Gegensatz zur antidepressiven Wirkung schon innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn ein. Clomipramin-Entzug führt für einige Tage zu deutlicher Verschlimmerung der Kataplexie. Nebenwirkungen der Langzeitgabe von Clomipramin sind gesteigerter Appetit und Gewichtsabnahme bei vielen Patienten und verzögerte Ejakulation bei Männern. Amphetaminverwandte Substanzen können zusammen mit trizyklischen Antidepressiva verabreicht werden (43), allerdings sollte der Blutdruck wegen der Gefahr einer Hypertonie regelmäßig kontrolliert werden.

Literatur

- Baraitser, M., J. D. Parkes: Genetic study of narcoleptic syndrome. *J. med. Genet.* 15 (1978), 254.
- Broughton, R., M. Mamelak: The treatment of narcolepsy and cataplexy with nocturnal gamma hydroxybutyrate. *Canad. J. neurol. Sci.* 6 (1979), 1.
- Daly, D. D., R. E. Yoss: Electroencephalogram in narcolepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. (Montreal)* 9 (1957), 109.
- Daniels, L. E.: Narcolepsy. *Medicine (Baltimore)* 13 (1934), 1.
- Dement, W., V. Zarcone, V. Varner, E. Hoddes, S. Nassau, B. Jacobs, J. Brown, A. MacDonald, K. Horan, R. Glass, P. Gonzales, E. Friedman, R. Phillips: The prevalence of narcolepsy. *Sleep Res.* 1 (1972), 148.
- Dement, W. C., M. A. Carskadon, R. Ley: The prevalence of narcolepsy, part II. *Sleep Res.* 2 (1973), 147.
- Detre, T., J. Himmelhoch, M. Swartzburg, C. M. Anderson, R. Byck, D. J. Kupfer: Hypersomnia in manic-depressive disease. *Amer. J. Psychiat.* 128 (1972), 1303.
- Elwes, R. D. C., H. Crewes, L. P. Chesterman, B. Summers, P. Jenner, C. D. Binnie, J. D. Parkes: Treatment of narcolepsy with L-tyrosine. Double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1989/II, 1067.
- Gastaut, H., B. Roth: A propos des manifestations électroencéphalographiques de 150 cas de narcolepsie avec ou sans cataplexie. *Rev. Neurol.* 97 (1957), 388.
- Gélineau, J. B.: De la narcolepsie. *Gaz. Hôp. (Paris)* 53 (1880), 626.
- Gillin, J. C., W. B. Mendelson, N. Sitaram, R. J. Wyatt: The neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978), 563.
- Guilleminault, C., R. A. Wilson, W. C. Dement: A study on cataplexy. *Arch. Neurol. (Chic.)* 31 (1974), 255.
- Guilleminault, C., M. Billiard, J. Montplaisir, W. C. Dement: Altered states of consciousness in disorders of daytime sleepiness. *J. neurol. Sci.* 26 (1975), 377.
- Guilleminault, C., P. Raynal, S. Takahashi: Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta neurol. scand.* 54 (1976), 71.
- Guilleminault, C., E. Mignot, F. C. Grumet: Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989/II, 1376.
- Hess, C. W.: Narkolepsie – Epilepsie: Differentialdiagnose. *Schweiz. Rundschau Med.* 73 (1984), 773.
- Heyck, H., R. Hess: Zur Narkolepsiefrage. *Klinik und Elektroenzephalogramm. Fortschr. Neurol. Psychiat.* 12 (1954), 531.
- Hobson, J. A.: The cellular basis of sleep cycle control. In Weitzmann, E. D. (Ed.): *Advances in Sleep Research*, Vol. 1 (Spektrum: New York 1974), 217.
- Jouvet, M.: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-wake cycle. In Jouvet, M., G. Moruzzi (Ed.): *Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Ergebn. Physiol.* 64 (1972), 166.
- Kessler, S., C. Guilleminault, W. Dement: A family study of 50 REM narcoleptics. *Acta neurol. scand.* 50 (1974), 503.
- Krabbe, F., G. Magnussen: Familial narcolepsy. *Acta psychiat. neurol.* 17 (1942), 149.
- Langdon, N., K. I. Welsh, M. van Dam, R. W. Vaughan, J. D. Parkes: Genetic markers in narcolepsy. *Lancet* 1984/II, 1178.
- Lock, C. B., A. K. L. So, K. I. Welsh, J. D. Parkes, J. Trowsdale: MHC class II sequences of an HLA-DR2 narcoleptic. *Immunogenetics* 27 (1988), 449.
- Meier-Ewert, K., K. Matsubayashi, L. Benter: Propranolol long-term treatment in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 8 (1983), 95.
- Mumenthaler, M.: Synkopen und Sturzanfälle (Thieme: Stuttgart 1984).
- Parkes, J. D.: Clomipramine (anafranil) in the treatment of cataplexy. *J. int. Med. Res.* 1 (1973), 427.
- Parkes, J. D., M. Schachter: Mazindol in the treatment of narcolepsy. *Acta neurol. scand.* 60 (1979), 250.
- Prinzmetal, M., G. A. Alles: Central nervous system stimulant effects of dextroamphetamine sulphate. *Amer. J. med. Sci.* 200 (1940), 665.

- 29 Rechtschaffen, A., E. A. Wolpert, W. C. Dement, S. A. Mitchell, C. Fisher: Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Amsterdam) 15 (1963), 599.
- 30 Richardson, G. S., M. A. Carskadon, W. Flagg, J. van den Hoed, W. C. Dement, M. M. Mitler: Excessive daytime sleepiness in man. Multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Shannon) 45 (1978), 621.
- 31 Roth, B.: Narcolepsy and hypersomnia from the aspect of physiology of sleep. *Státní Zdravotnické nakladatelství* (Prag) (1957), 331.
- 32 Roth, B.: Narkolepsie und Hypersomnie vom Standpunkt der Physiologie des Schlafes (VEB Volk und Gesundheit: Berlin 1962), 428.
- 33 Roth, B.: Functional hypersomnia. In Guilleminault, C., W. C. Dement, P. Passouant (Ed.): *Narcolepsy* (Spectrum: New York 1976), 333.
- 34 Roth, B.: *Narcolepsy and Hypersomnia* (Karger: Basel 1980), 1.
- 35 Shapiro, B., H. Spitz: Problems in differential diagnosis of narcolepsy versus schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 133 (1976), 1321.
- 36 Takahashi, Y., M. Jimbo: Polygraphic study of narcoleptic syndrome with special reference to hypnagogic hallucinations and cataplexy. *Folia psychiat. neurol. jap.* 7, Suppl. (1963), 343.
- 37 Wolfenden, W. H.: Narcolepsy. *Bull. postgrad. Comm. Med. Univ. Sydney* 25 (1969), 64.
- 38 Wyatt, R. J., D. H. Fram, R. Buchbinder, F. Snyder: Treatment of intractable narcolepsy with a monoamine oxidase inhibitor. *New Engl. J. Med.* 285 (1971), 987.
- 39 Wyler, A. R., R. J. Wilkins, A. S. Troupin: Methysergide in the treatment of narcolepsy. *Arch. Neurol. (Chic.)* 32 (1975), 265.
- 40 Yoss, R. E., D. D. Daly: Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc. Mayo Clin.* 32 (1957), 320.
- 41 Yoss, R. E., D. D. Daly: Treatment of narcolepsy with ritalin. *Neurology (Minneap.)* 9 (1959), 171.
- 42 Yoss, R. E., D. D. Daly: Hereditary aspects of narcolepsy. *Trans. Amer. neurol. Ass.* 85 (1960), 239.
- 43 Zarcone, V.: Narcolepsy. A review of the syndrome. *New Engl. J. Med.* 288 (1973), 1156.
- 44 Zorick, F. J., P. J. Salis, T. Roth, M. Kramer: Narcolepsy and automatic behaviour. A case report. *J. clin. Psychiat.* 40 (1979), 194.

Dr. K. W. Lange
Department of Neurology
Institute of Psychiatry
Denmark Hill
London SE5 8AF
England