

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 030/056	Entwicklungsstufe:	1
--------------------------	-------------	--------------------	---

### Zitierbare Quelle:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

# Narkolepsie

## Was gibt es Neues?

- Der Wirkstoff Modafinil unterliegt nicht mehr dem BtMG (21. BtMÄndV vom 01. 03. 2008).
- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> (Gamma-Hydroxybuttersäure, GHB) ist europaweit für die Therapie der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die Zulassung wurde Anfang 2007 auf die Behandlung aller Kernsymptome (exzessive Tagesschläfrigkeit, Kataplexie und fragmentierter Nachtschlaf) erweitert (Black u. Houghton 2006) **(B)**.
- 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 u. Houghton 2006) **(B)**.
- 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). Die Effekte waren uneinheitlich und müssen in einer prospektiven Studie evaluiert werden **(C)**.
- 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 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 **(A)**.
- Als Alternative zu Modafinil kommt Methylphenidat<sup>BtMG</sup> **(B)** in Frage. Die Umstellung von Methylphenidat<sup>BtMG</sup> auf Modafinil ist bei 95% der Patienten problemlos möglich **(B)**.
- Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagogische Halluzinationen können mit Antidepressiva behandelt werden. Empfohlen werden Clomipramin 10-150 mg/d **(B)**, Venlafaxin 37,5-300 mg/d **(B)**, Fluoxetin 20-60 mg/d **(B)**, Reboxetin 4-12 mg/d **(B)**, Citalopram 20-40 mg/d **(C)**. Die Stärke der Kataplexie-Suppression ist abhängig von der noradrenergen Wiederaufnahmehemmung **(B)**. 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 orthostatischer Dysregulation limitiert **(B)**.
- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> ist wirksam in der Therapie von Kataplexie, fragmentiertem Nachtschlaf und exzessiver Tagesschläfrigkeit. Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> hat den Vorteil, keinen Rebound von Kataplexien zu verursachen **(A)**. 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.
- 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 **(B)**.

## 1. Einleitung

Die Narkolepsie gehört zu den Hypersomnien zentraler Ursache. Die neue ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders, 2. Auflage) ist der ICD 10 CM-Klassifikation angepasst und 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.

## 2. Definition

Die Narkolepsie ist eine Schlaf-Wach-Störung mit REM-(Rapid-Eye Movement-) und Non-REM-Schlafstadien assoziierten Symptomen wie länger als 6 Monate bestehende Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, fraktionierter Nachtschlaf und automatisches Verhalten. Polysomnographisch treten verkürzte Einschlaflatenzen und vorzeitiger REM-Schlaf (Sleep-Onset-REM = SOREM) auf.

## 3. 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 (EM) vorwiegend in der 2. Dekade (2. kleinerer Gipfel in der 4. Dekade; ca. 20% der EM in den ersten 10 Lebensjahren (Guilleminault u. Pelayo 1998)

## 4. Pathophysiologie

- Die Ursache ist ungeklärt; in wenigen Fällen symptomatisch (z. B. Hirnstamm- oder diencephale Läsionen) (Übersicht bei Dauvilliers et al. 2003).
- Multifaktoriell mit Störungen im cholinergen und noradrenergen (NA) System sowie in der Verminderung Hypocretin-(Hcr)-haltiger Neurone im dorsolateralen Hypothalamus (Lin et al. 1999). Die Reduktion von Hcr im Liquor unter die Nachweisgrenze ist ein hochsensitiver und -spezifischer Befund für die Narkolepsie (Nishino et al. 2000, Ripley et al. 2001, Bassetti et al. 2003). In 5-10% der Fälle, vor allem bei hereditären/familiären Formen der Krankheit, können allerdings auch bei "klassischer Narkolepsie" die Hypocretinwerte im Normbereich liegen (Khatami et al. 2004). Auch eine Dysfunktion der Amygdala wird angenommen (Khatami et al. 2007). Exzessive Schläfrigkeit und Einschlafattacken beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind möglicherweise ebenfalls Folge einer Verminderung Hcr-haltiger Neurone (Thanickal et al. 2007).
- Krankheit mit der höchsten HLA-Assoziation: 98% der kaukasischen Narkolepsiepatienten haben den HLA DRB1\*1501, DQB1\*0602-Typ; hohe Sensitivität dieses HLA-Typs: 95%; 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 Narkolepsiepatienten haben ein 38- bis 40-fach erhöhtes Risiko, an Narkolepsie zu erkranken (Mayer 2000, Mayer 2006). Eine Gen-Umwelt-Interaktion ist hochwahrscheinlich (Übersicht bei Longstreth et al. 2007, Dauvilliers et al. 2007). Eine genomweite Assoziationsstudie weist auf eine besondere Bedeutung von Polymorphismen im NLC 1-A-Gen hin (Kawashima et al. 2006).

## 5. Klinische Symptom

- 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, aber auch starke Konzentration oder starke körperliche Anstrengung. 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).

## 6. Typische Befunde in Polysomnographie und Multiple-Sleep-

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

## Latency-Test (MSLT))

### Nächtlicher Schlaf

- Kurze Einschlaf- und REM-Latenz
- Gestörte Schlafkontinuität

### Untersuchung am Tag (Multiple-Sleep-Latency-Test = MSLT)

- Verkürzte Einschlafatenz (< 8 min) mit Auftreten von verfrühtem REM (≥ 2 SOREM bei 5 MSLT-Durchgängen)

## 7. Differentialdiagnosen (nach Häufigkeit gelistet)

### Bei Kataplexie

- Kataplexie-ähnliche Zustände bei Gesunden
- Orthostatische Dysregulation
- Synkopen (z. B. kardiogen, vestibulär)
- Myoklonien (insbesondere negativer Myoklonus; Anm.: in der Kataplexie kann es zu kurzer willkürlicher Muskeltonuserhöhung kommen)
- Dissoziative Anfälle
- Epilepsie mit atonischen/astatischen Anfällen ohne Bewusstseinsverlust
- Gelastische Anfälle
- Transitorische ischämische Attacke (TIA, vor allem vertebrobasilär)
- Neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. periodische Lähmungen)
- Kataplexie-ähnliche Episoden bei neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Norrie-Syndrom, 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)
- Medikamente oder Drogen (z. B. Tranquilizer, Antidepressiva, Neuroleptika, Dopaminergika, Betablocker, Antihistaminika, Antiepileptika)
- Idiopathische Hypersomnie (Bassetti u. Aldrich 1997)
- 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 Delir-Formen (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 (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 Schlafparalyse (auch bei Gesunden)
- Familiäre Schlaf lähmung ohne weitere Symptome
- Dyskaliämische Lähmungen

## 8. Untersuchungen

### Notwendig bei Erstdiagnostik

1. Gezielte Anamnese der Kernsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexie; Familienanamnese
2. Dokumentation durch Schlaffragebögen und Schlaftagebücher: Epworth-Sleepiness-Score (ESS), Abend- und Morgenprotokolle, Stanford Narcolepsy Questionnaire (Anic-Labat et al. 1999), Ulanlinna Narcolepsy Score (UNS) (Hublin et al. 1994a), Swiss-Narcolepsy-Score (SNS; Sturzenegger u. Bassetti 2004)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

3. Polysomnographie/MSLT (MSLT zeigt bei ca. 20% der Patienten keine zweimaligen SOREM = "falsch negativ"; zudem werden SOREM auch nicht selten bei Gesunden gesehen)

#### Im Einzelfall erforderlich

4. Bestimmung des Hypocretin-(Orexin-)Spiegels im Liquor (bei Narkolepsie ohne Kataplexie allerdings meist 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

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

## 9. Ambulant / stationär

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

## 10. Therapie

### 10.1 Nichtmedikamentös

Verhaltensmodifizierende Maßnahmen (⇔) **(B)**

- Verbesserung von Copingstrategien
- Schlafhygiene
- Individuell angepasste Tagschlafepisoden

### 10.2 Medikamentös (Tab. 1)

#### 10.2.1 Tagesschläfrigkeit

Tagesschläfrigkeit wird mit Stimulanzien behandelt (Mittler u. Hajdukovic 1991). Gute und große Studien (einschließlich Evaluation der Lebensqualität) gibt es nur für Modafinil (Beusterien et al. 1999). Große, vergleichende Studien zwischen den unterschiedlichen Substanzen existieren nicht (Übersicht EFNS Guidelines 2006).

#### Therapie der 1. Wahl:

- Modafinil (↑↑) **(A)**: 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 ist wirksam gegen residuelle exzessive Schläfrigkeit im späteren Tagesverlauf (↑) **(B)**.
- Natrium-Oxybat<sup>BtMG</sup> (Gamma-Hydroxybuttersäure) (↑) **(B)** (U.S. Xyrem Multicenter Study Group 2003). Es 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). 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.
- Methylphenidat<sup>BtMG</sup> (↑) **(B)**: 10-60 mg/d

#### Therapie der 2. Wahl:

- Ephedrin (⇔) **(C)**: 25-75 mg/d bis max. 250 mg/d
- Dextroamphetamin<sup>BtMG</sup> (Methamphetamin) (↑) **(C)**: 40-60 mg/d (Mittler 1994)
- MAO-Hemmer (↑) **(C)**: nur bei refraktärer Therapie, z. B. Selegilin ab 30 mg/d

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Meist 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).

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der am häufigsten eingesetzten Medikamente

Medikament	Indikation ("Evidenz"level in Klammern)	Häufigste Nebenwirkungen	Dosierung
Modafinil	Tagesschläfrigkeit (↑↑) <b>(A)</b>	Kopfschmerzen, innere Unruhe, Übelkeit	200-400 mg/d (bei residueller Tagesschläfrigkeit Dosissteigerung bis auf 600 mg/d) (↑) <b>(B)</b>
Natrium-Oxybat <sup>BtMG</sup> (Gamma- Hydroxybuttersäure)	Kataplexie, fragmentierter Nachtschlaf, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen, Tagesschläfrigkeit (↑↑) <b>(B)</b>	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 (↑) <b>(B)</b>	Übererregbarkeit, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tremor, Schwitzen	10-60 mg/d
Ephedrin	Tagesschläfrigkeit (⇒) <b>(C)</b> off-label	Übererregbarkeit, Palpitationen, Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit	25-75 mg/d bis max. 250 mg/d
Dextroamphetamin <sup>BtMG</sup> (Methamphetamin)	Tagesschläfrigkeit (↑) <b>(C)</b> off-label	Schwitzen, Mundtrockenheit, Schwindel, Tremor, plötzlicher Blutdruckabfall, Euphorie, Angstzustände	40-60 mg/d
Selegilin	Therapieresistente Tagesschläfrigkeit (↑) <b>(C)</b> off-label	Gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit), Müdigkeit, Kopfschmerzen, orthostatische Dysregulation  <b>Cave:</b> Tyramin-arme Diät notwendig	20-40 mg/d
Fluoxetin	Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen (⇒) <b>(B)</b> off-label	Obstipation, Verminderung der Potenz/Libido, Schwitzen	20-60 mg/d
Reboxetin	Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen (⇒) <b>(B)</b> off-label	Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen, Miktionsbeschwerden	4-12 mg/d
Venlafaxin	Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen (⇒) <b>(B)</b> off-label	Übelkeit, Obstipation, Schwindel, Abnahme der Libido, Tremor, Mundtrockenheit, Schwitzen	37,5-300 mg/d

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Clomipramin	Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen (⇔) <b>(B)</b>	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, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen (⇔) <b>(C)</b> off-label	Je nach Präparat; vor allem anticholinerge Nebenwirkungen, gastrointestinale Beschwerden und orthostatische Dysregulation	Je nach Präparat

### 10.2.2 Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen

Kataplexien, Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen werden mit Natrium-Oxybat/BtMG oder Antidepressiva behandelt.

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

## 11. Verlauf und Prognose

- Lebenslang andauernde Erkrankung
- Variable Intensität der Symptome im Verlauf
- Keine erhöhte Mortalität

## 12. Spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz

Die Empfehlungen für Österreich decken sich mit denen für Deutschland. Natrium-Oxybat/BtMG 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/BtMG 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.

## Literatur

1. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999;22:77-87.
2. Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain* 1997;120:1423-1435.
3. Bassetti C, Gugger M, Bischof M, Mathis J, Sturzenegger C, Werth E, et al. The narcoleptic borderland: a multimodal diagnostic approach including cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A). *Sleep Med* 2003;4:7-12.
4. Beusterien KM, Rogers AE, Walsleben JA, Emsellem HA, Reblando JA, Wang L, et al. Health-related quality of life effects of modafinil for treatment of narcolepsy. *Sleep* 1999;22:757-765.
5. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al., EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-1048.
6. Black J, Houghton WC, and the Xyrem International Study Group. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-946.
7. Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006;60:153.
8. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
9. Dauvilliers Y, Baumann C, Maly F, Billiard M, Bassetti C. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine Levin syndrome, other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1667-1673.
10. Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, Tafti M. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol* 2004;56:905-908.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

11. Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2007 [doi:10.1016/j.sleep. 2006.10010].
12. DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.). American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
13. Fischer J, Mayer G, Peter JH, Riemann D, Sitter H. Leitlinie "S 2" Nicht-erholsamer Schlaf. *Somnologie* 2001;5(Suppl. 3).
14. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94:32-37.
15. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998;43:135-142.
16. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkila K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994a;3:52-59.
17. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 1994b;17:S 7-S 12.
18. Kawashima M, Tamiya G, Oka A, Hohjoh H, Juji T, Ebisawa T, et al. Genomewide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. *Am J Hum Genet* 2006;79:252-263.
19. Khatami R, Birkmann S, Bassetti CL. Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *J Sleep Res* 2007;16:226-229.
20. Khatami RY, Maret S, Werth E, Rétey J, Schmid D, Maly F, et al. A monozygotic twin pair consorsant for narcolepsy-cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *Lancet* 2004;363:1199-1200.
21. Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. 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.
22. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-376.
23. Longstreth WT jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30:13-26.
24. Mayer, G. Auswirkung der neuen Arzneimittelbestimmungen auf die medikamentöse Therapie der Narkolepsie. *Dtsch Med Wschr* 2004;129:1198-1201.
25. Mayer G. Narkolepsie Taschenatlas spezial. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006.
26. Mignot E, Guilleminault C, Bowersox S, Rappaport A, Dement WC. Effect of alpha 1-adrenoceptors blockade with prazosin in canine narcolepsy. *Brain Res* 1988;444:184-188.
27. 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):S 60-S 67.
28. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 2006;129:1609-1623.
29. Mignot E, Young T, Lin L, Finn L. Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1\*0602. *Sleep* 1999;22: 347-352.
30. Mitler MM. Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy. *Sleep* 1994; 17:S 103-S 106.
31. Mitler MM, Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 1991;14:218-220.
32. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
33. Ohayon MM, Priest RG, Caulet M, Guilleminault C. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry* 1996;169:459-467.
34. Poirier G, Montplaisir J, Decary F, Momege D, Lebrun A. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnolence. *Sleep* 1986;9:153-158.
35. Ripley B, Overeem S, Fujiki Net al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57:2253-2258.
36. Schramm E, Riemann D. ICSD - Internationale Klassifikation der Schlafstörungen. Weinheim: PVU-Beltz, 1995.
37. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002;25:197-202.
38. Sturzenegger C, Bassetti C. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: A reappraisal. *J Sleep Res* 2004;13:1-13.
39. Thannickal TC, Lai Y-Y, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586-1595.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Zuberi SM, Mignot E, Ling L, McArthur I. Variable response to intravenous immunoglobulin therapy in childhood narcolepsy. *J Sleep Res* 2004;13(Suppl 1):828.

---

## Verfahren zur Konsensbildung

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

### Expertengruppe

Prof. Dr. Claudio Bassetti, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Zürich  
PD Dr. Ilonka Eisensehr, München  
Prof. Dr. Christian Gerloff, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
(Ao. Univ.-)Prof. Dr. Birgit Hoegl, Universitäts-Klinik für Neurologie, Innsbruck  
Prof. Dr. Geert Mayer, Neurologische Klinik Hephata, Treysa, Schwalmstadt  
Prof. Dr. Thomas Pollmächer, Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Ingolstadt

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

Die Konsensusfindung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

### Erstellungsdatum:

04/2002

### Letzte Überarbeitung:

10/2008

### Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

---

XXXXXXXXXXXX Beachte [Präambel](#) zu den Leitlinien Neurologie XXXXXXXXXXXX

---

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008**

© **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 19.03.2009; 12:42:24

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.