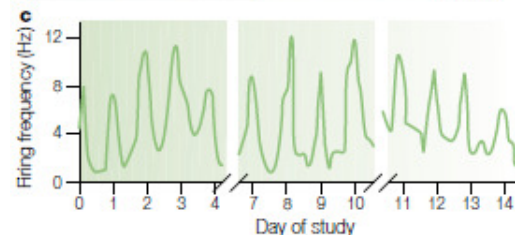
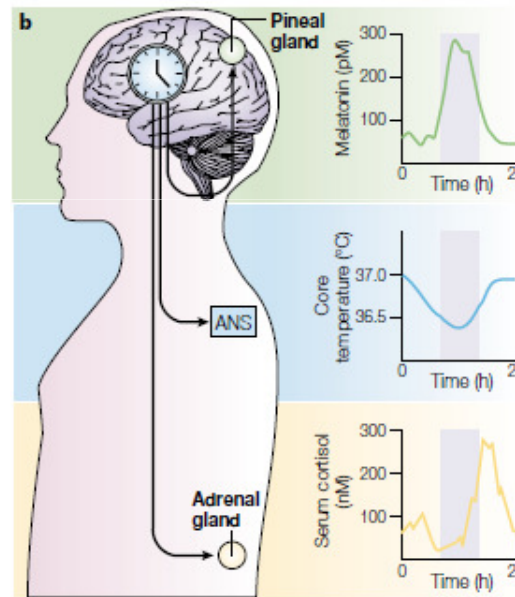


Circadianer Rhythmus – Vorstellungen einst und jetzt

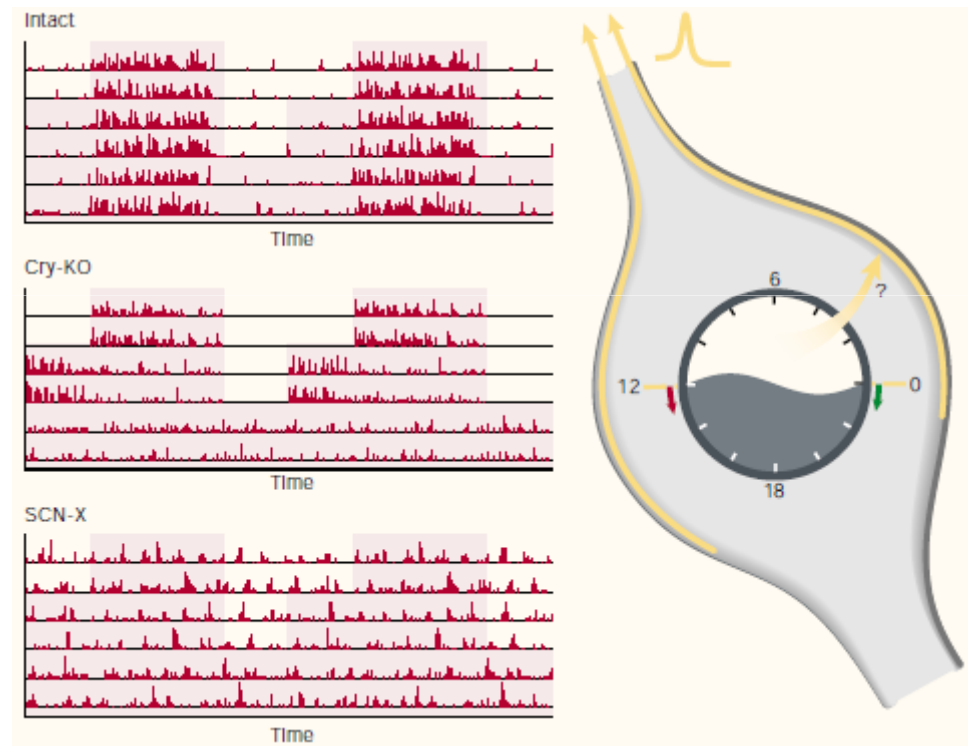
a
Blood, which is brought from a clock
in the night till 3 in the morning; tholee tis
3 in the morning till 9: Melancholy: fro
9: till 3: in the eue: flegme from 3: till
9: at last in the night

John Wren's Herbal Treatise 1632

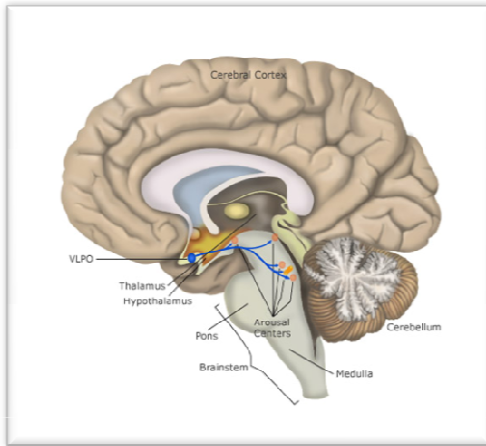


Heutige Sicht der
circadianen Organisation

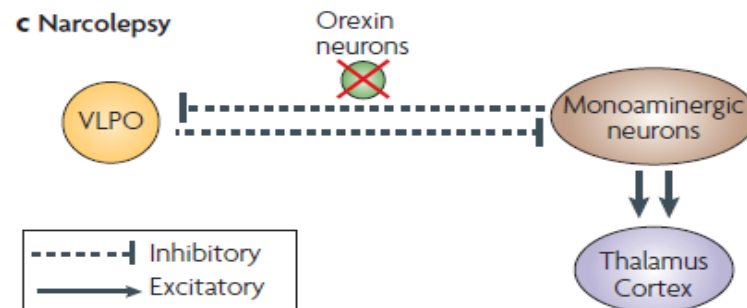
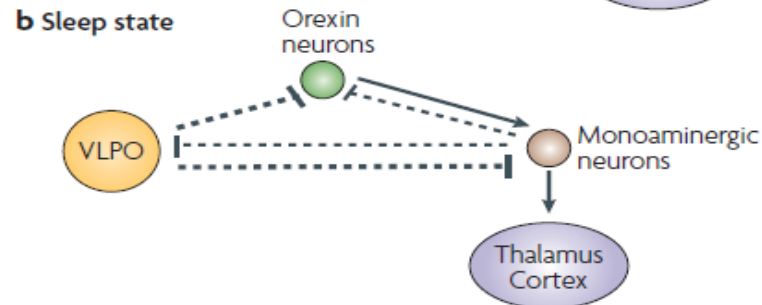
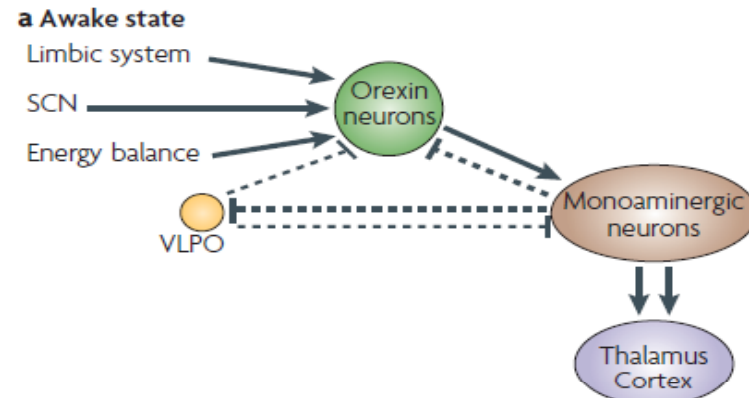
Wechsel von Licht und Dunkelheit und die (circadiane) Uhr



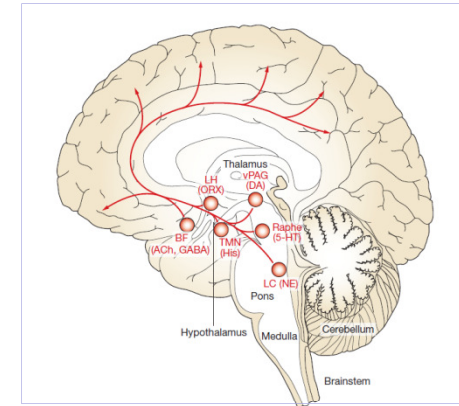
Stabilisierung von Schlaf und Wachheit durch das Orexin-System



VLPO ventro-laterales
Präoptisches Areal

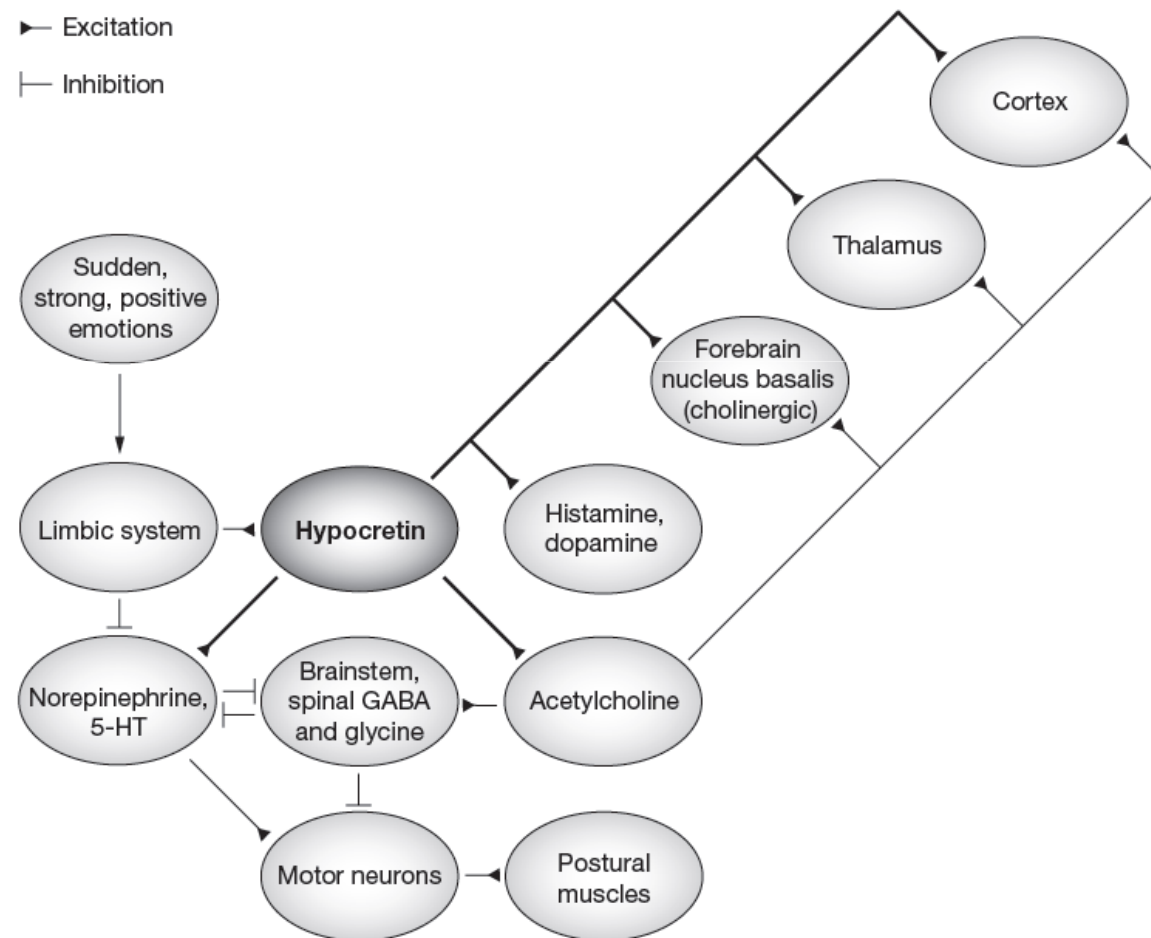


-----| Inhibitory
—————> Excitatory

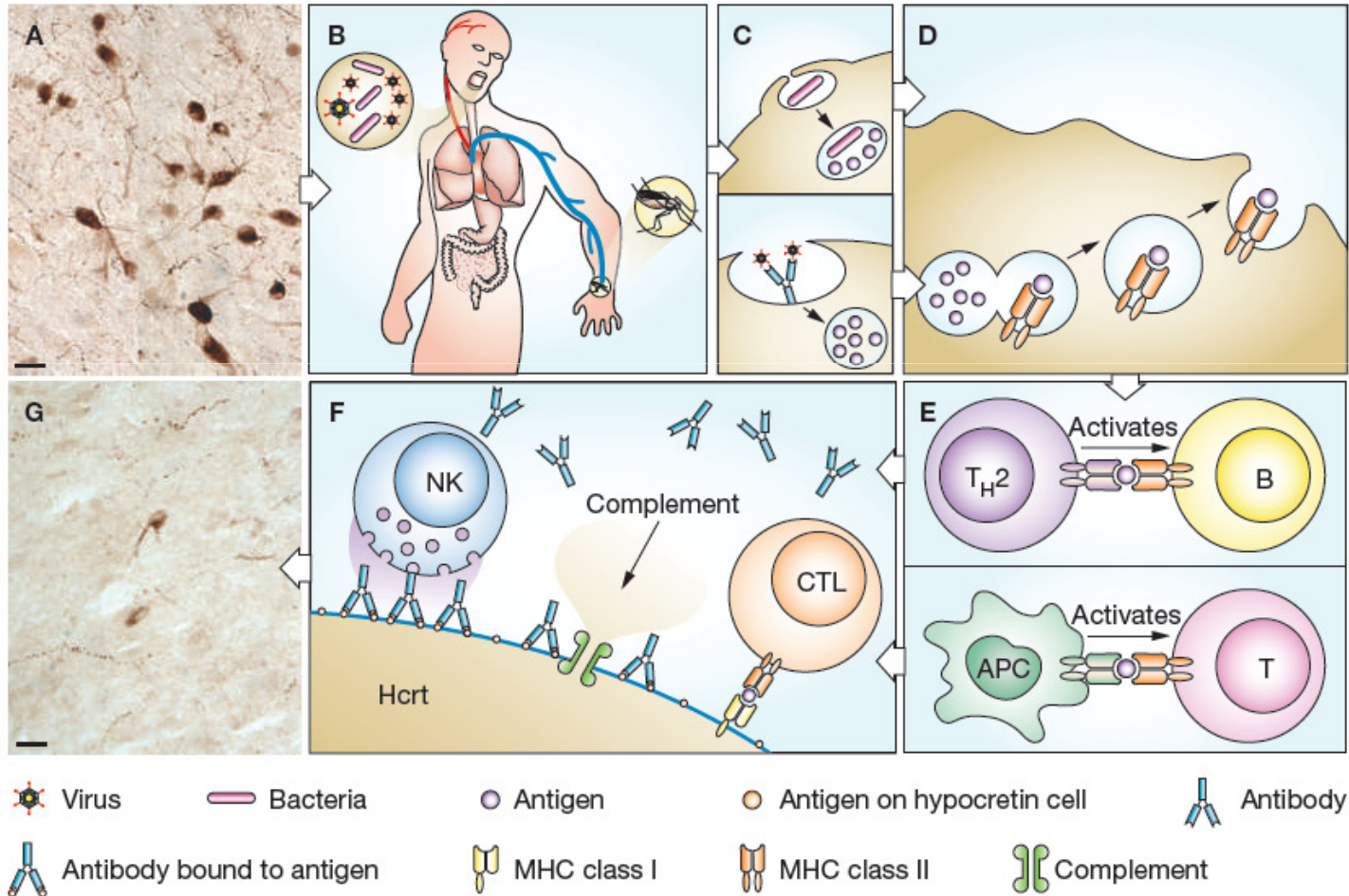


Postero-lateraler
Hypothalamus

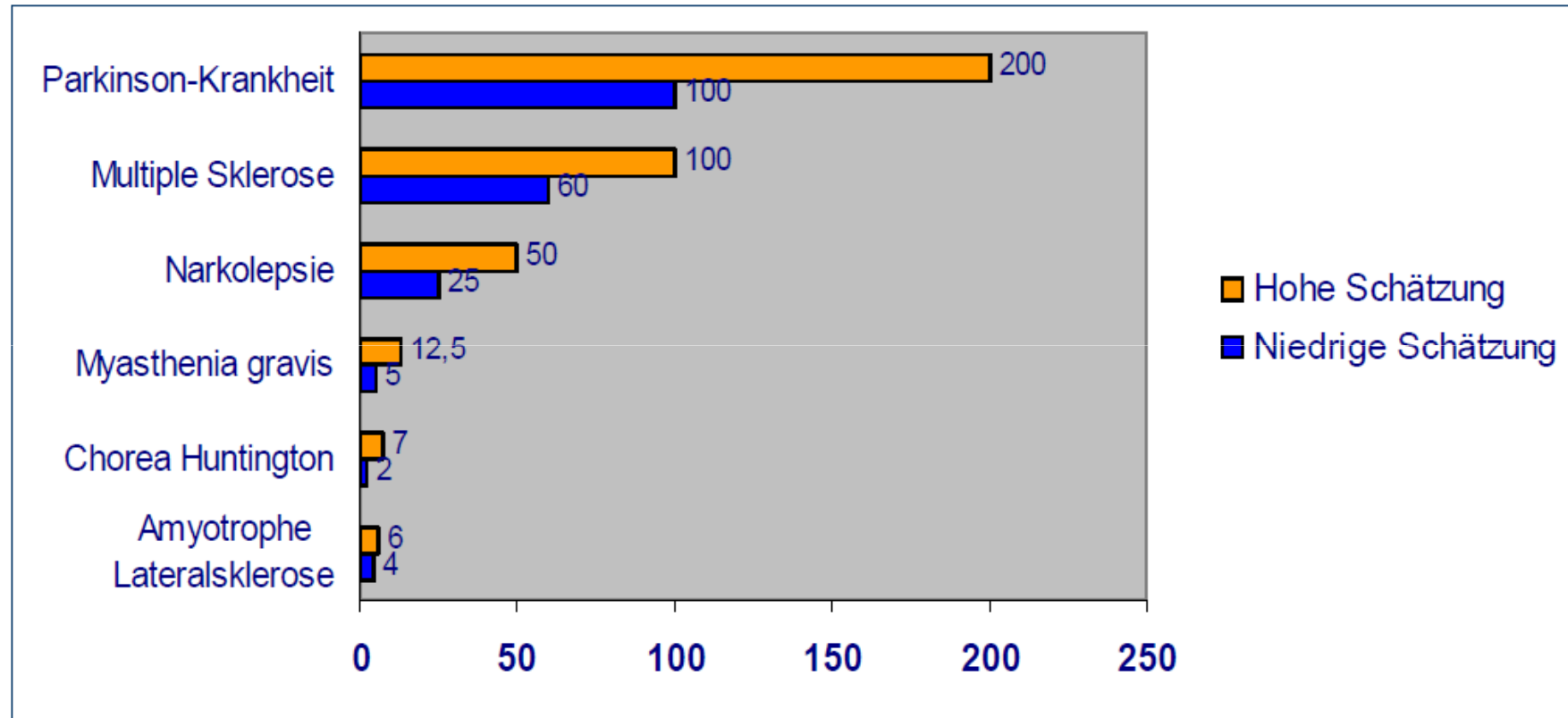
Bedeutung der Hcrt-Zellen für Kataplexie und Schläfrigkeit bei Narkolepsie



Narkolepsie-Kataplexie assoziiert mit HLA DQB1*0602 - eine autoimmune Hypothese



Narkolepsie ist selten : 25-50/100'000



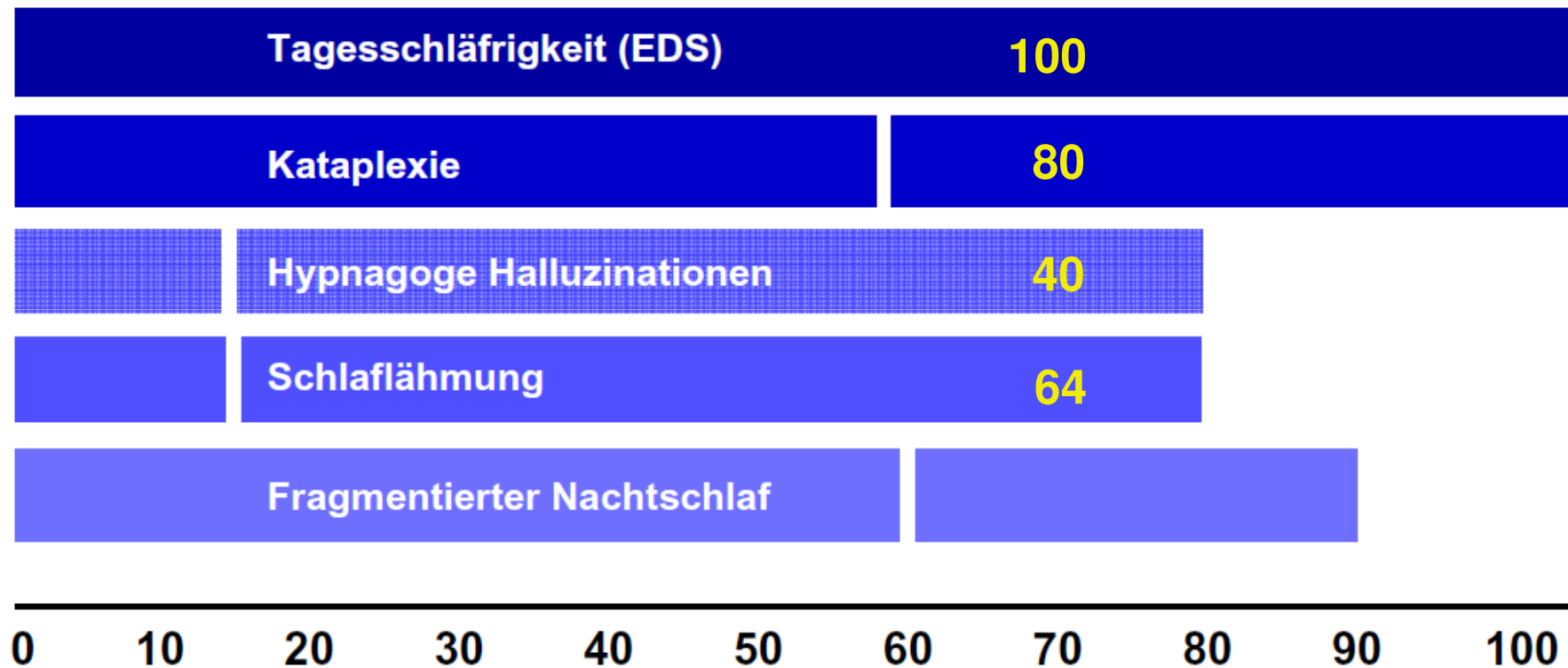
Prävalenz pro 100.000

Billiard and Dauvilliers. In: *Sleep, Physiology, Investigations and Medicine*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003. Aug 2005 (50)

Diagnostik der Narkolepsie

- Anamnese
- Ausschluss anderer Ursachen
- Schlaftagebuch (Patient)
- Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- Stanford Sleepiness Scale (SSS)
- Schlafmedizinische Spezialdiagnostik
 - Polysomnographie
 - Multipler Schlaflatenztest (MSLT)
 - Mehrfach-Wachbleibe-Test (MWT)
- Hypocretin-Spiegel im Liquor
- HLA-Klasse-II Typisierung

Symptome und ihre Häufigkeit bei Narkolepsie



Unterbrechungen zeigen untere Grenze an.

% der Patienten

Bassetti and Aldrich. *Neurol Clin.* 1996;14:545:

Guilleminault. Narcolepsy syndrome. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 1994;

Overeem et al. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18:78; Thorpy. *Sleep Med.* 2001;2:5.

In gelb Vgl-zahlen
im KSSG

Epworth Sleepiness Scale, ESS

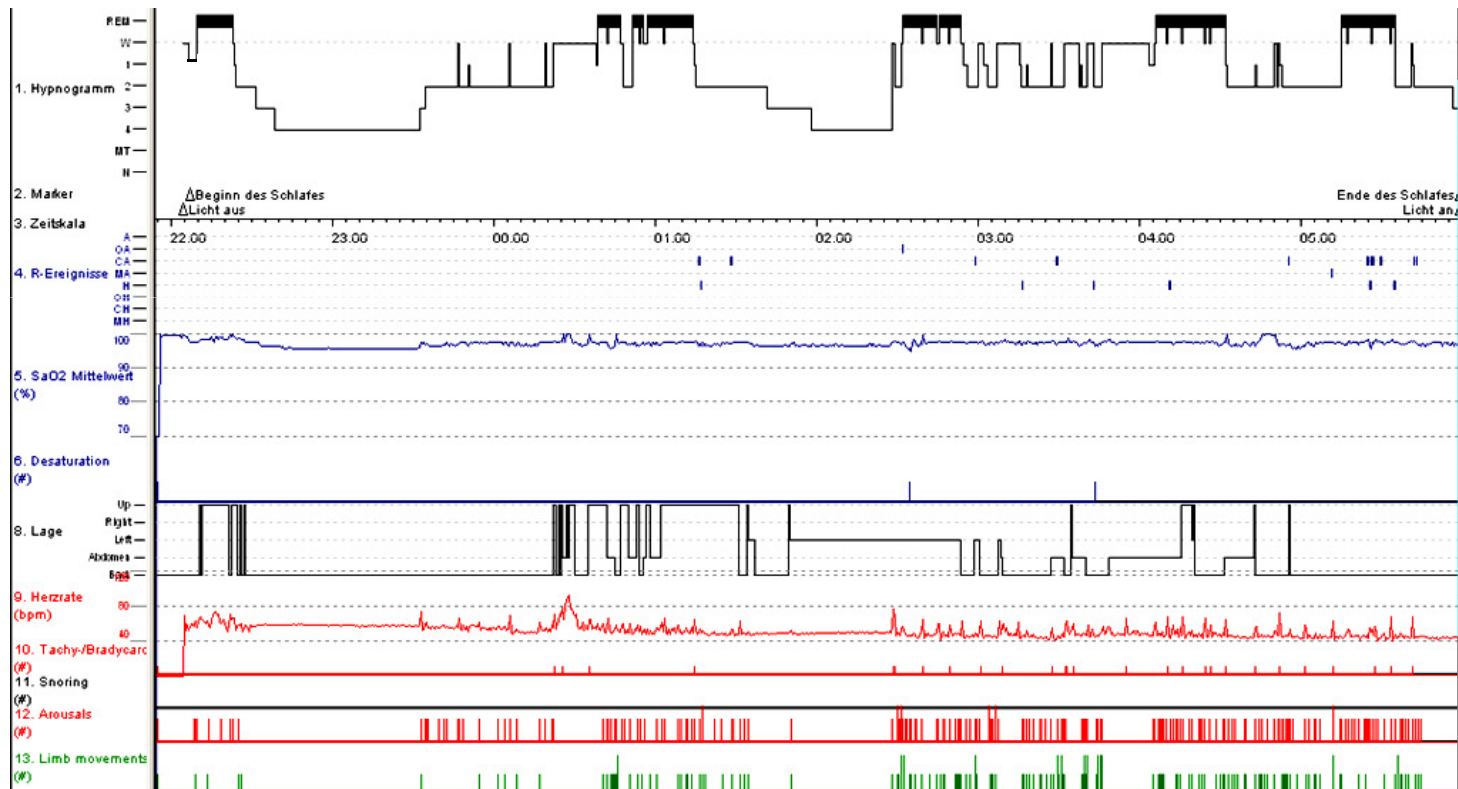
Wie wahrscheinlich schlafen Sie in folgenden Situationen ein. Verwechseln Sie dies bitte nicht mit gewöhnlicher Müdigkeit. Die Antworten sollen die übliche Tendenz in letzter Zeit wiedergeben. Wenn diese Situationen zuletzt nicht zutrafen, versuchen sie herauszufinden, wie diese auf Sie wahrscheinlich gewirkt hätten. Benutzen Sie folgende Skala:

- 0 = würde nie einschlafen,
- 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen,
- 2 = mässige Wahrscheinlichkeit einzuschlafen,
- 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen.

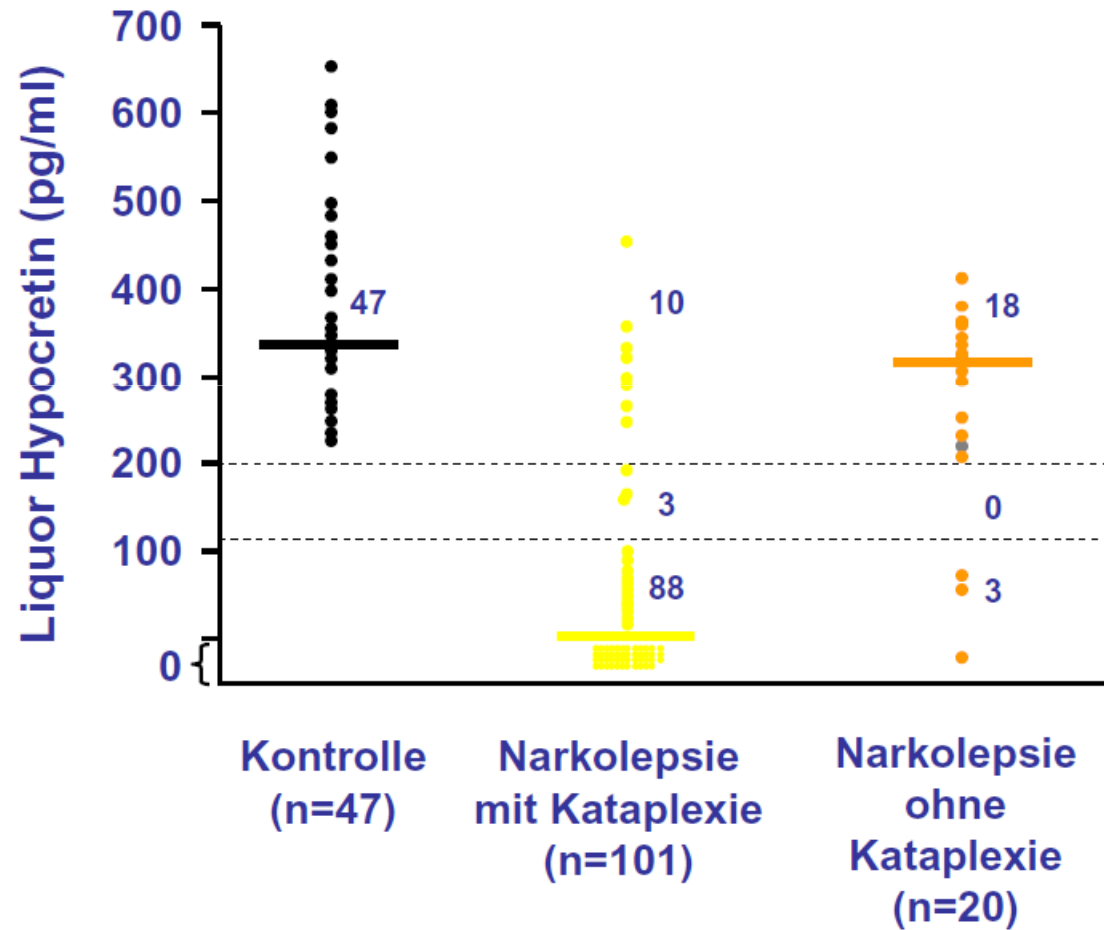
1. Sitzend und lesend	0	1	2	3
2. TV schauend	0	1	2	3
3. Sitzend, inaktiv in einem öffentlichen Raum (z.B. Theater)	0	1	2	3
4. Als Mitfahrer in einem Auto während 1 Std ohne Halt	0	1	2	3
5. Sich am Nachmittag zur Ruhe hinlegend sofern möglich	0	1	2	3
6. Sitzend und sich mit jemand unterhaltend	0	1	2	3
7. Ruhig sitzend nach einem Mittagessen ohne Alkohol	0	1	2	3
8. Im Auto während eines Stop im Verkehr	0	1	2	3

Am Sleep Dis Association and Sleep Res Soc, Sleep 1991, 14: 540-545

Kasuistik – Polysomnographie bei Narkolepsie



Hypocretinmangel und Narkolepsie



Patienten mit Narkolepsie (I) und Narkolepsie-ähnlicher (II) Symptomatik am KSSG, 2004-2009

	I, N = 25	II, N = 15
Orexin erniedrigt	12(14)	0(13)
Sex	11 f, 14 m	8f, 7m
Alter bei Dg	38.8 \pm 14.5*	28.5 \pm 12.2*
Latenz bis zur Dg	16.8 \pm 15.0*	7.1 \pm 8.7*
ESS	20.0 \pm 7.1*	13.9 \pm 4.6*
Schlafattacken	100 %	100 %
Kataplexien	80 %	0 %
Schlaflähmungen	40 %	23 %
Halluzinationen	64 %	8 %
MSLT, Latenz	2.0 \pm 1.2*	5.2 \pm 2.6*
MSLT, SOREM	68 %	43 %

* S.D.

Patienten mit Narkolepsie-ähnlicher Symptomatik am KSSG, 2004-2009

N = 15

Schlafmangel (BIISS*, durch Aktigrafie verifiziert)	5
UARS	3
Depression	2
Ungeklärt	2
Epilepsie	1
I° Hypersomnie	1
RLS-PMLS	1

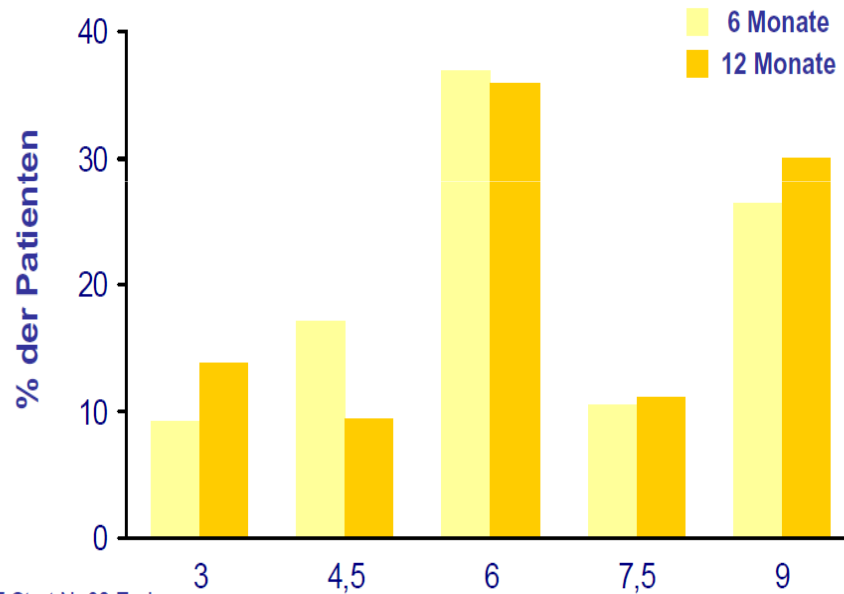
**Behaviorally induced insufficient sleep syndrome*

Therapie der Narkolepsie

1. Verhaltenstherapie EDS/Schlafattacken
2. Stimulantien
 - 2.1. Amphetamine, Methylphenidat, Bsp. Methylphenidat
 - *Steigert Ausschüttung und verhindert Wiederaufnahme von Katecholaminen und etwas schwächer auch von Serotonin*
 - Problem der Gewöhnung mit Wirkverlust*
 - 2.2. Modafinil
 - *Aktionsmechanismus unbekannt*
3. Antidepressiva
 - 3.1. Trizyklische Antidepressiva, z.B. Imipramin, Clomipramin
 - 3.2. SSRIs und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
 - *Aktion via REM-Schlafhemmung*
 - *Antikataleptischer Effekt wirkt via Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung*
4. **Neues Therapieprinzip:** Natriumoxybat (6/06 von Swissmedic freigegeben)

Langzeittherapie mit Natriumoxybat

Dosierung nach 6 und 12 Monaten bei Kataplexien

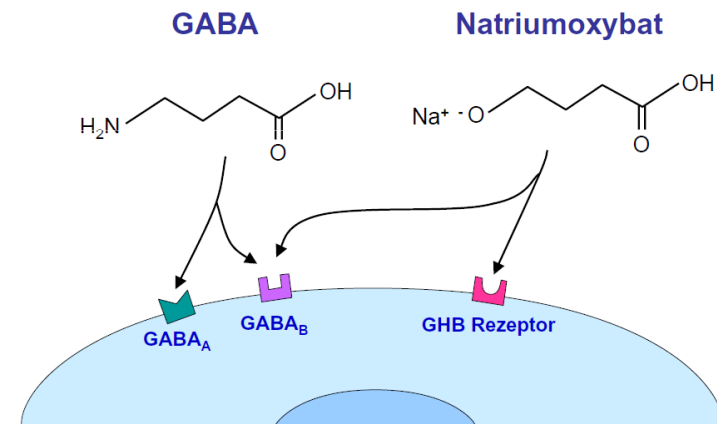


N=117 Start N=80 Ende

Psychostimulanzien beibehalten

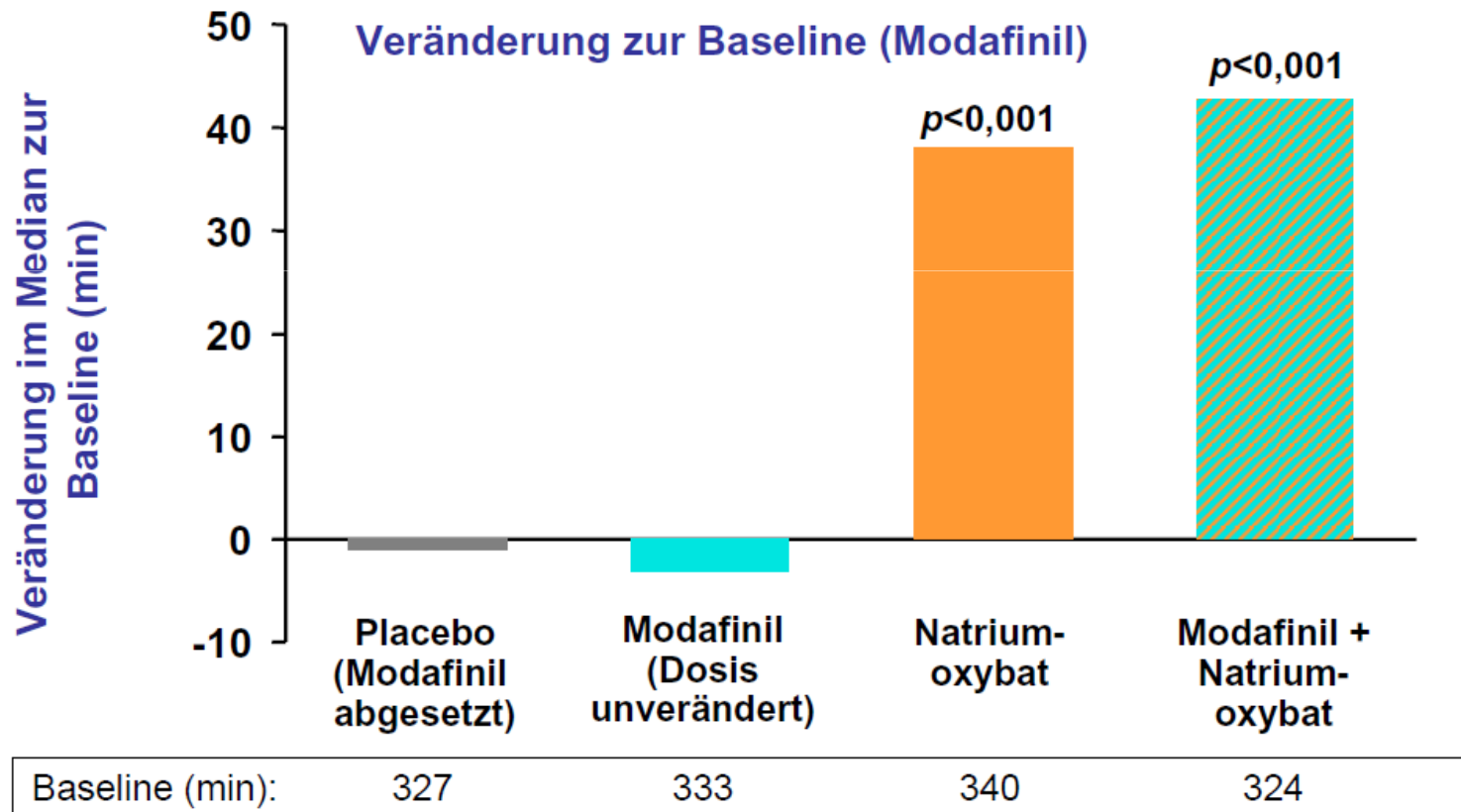
Natriumoxybat-Dosis (g)

US Xyrem Multicenter Study Group. Sleep 26 (2003) 31-35



Veränderung der NREM-Schlafdauer unter Modafinil und Natriumoxybat

Doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 4-armige Studie über 8 Wochen

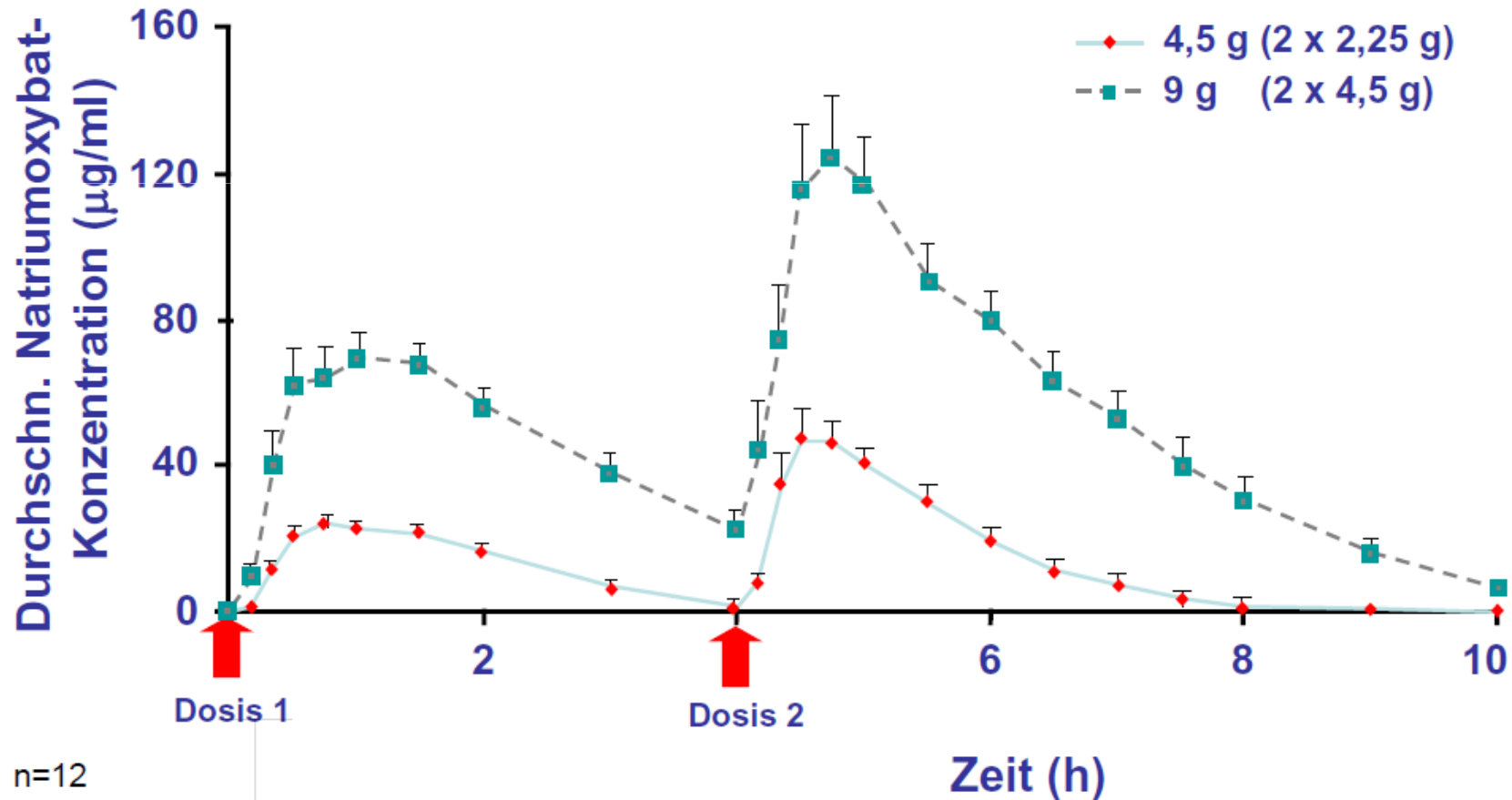


NREM = non-REM. n = 222 p-Werte im Vergleich mit Placebo.

Black J., Houghton W.C. Sleep 29 (2006) 939-946

Pharmakokinetik von Natriumoxybat erfordert eine zweimalige Gabe

Zweimalige Gabe



n=12

Scharf et al. Sleep 21: 507, 1998

Narkolepsie – Was ich wissen muss

- Prävalenz : 25-50/100'000
- Exzessive Tagesschläfrigkeit, unterbrochener Nachschlaf, Kataplexie, Schlaf-
lähmung, hypnagoge Halluzinationen, SOREM
- Kataplexien durch Emotionen getriggert
- Zusammenhang mit Verarmung an Hcrt-produzierenden Zellen im Hypothalamus
- Hcrt-produzierende Zellen ausschliesslich im Hypothalamus, ausgedehnte
Projektionen im Gehirn, exzitatorischer Effekt auf die postsynaptischen Zellen
- Beim Narkoleptikern Reduktion der Hcrt-produzierenden Zellen im Durchschnitt
auf 10%, reduzierter tonischer Effekt auf histaminerge, cholinerge, dopaminerge
und thalamische Zellen erschwert das Aufrechterhaltung der Wachheit
- Die häufigste Ursache ist eine autoimmune Genese
- Hcrt-Ersatz hat das Potential, die Symptome zurückzubilden; in der klinischen
Praxis stehen zahlreiche symptomatische Behandlungsverfahren zur Verfügung