

Ramin Khatami,
Kompetenzzentrum für Schlafmedizin,
Klinik Barmelweid, Barmelweid

Zusammenfassung

Die Kataplexie ist definiert als emotional getriggert, kurzer bilateraler Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur bei erhaltenem Bewusstsein. Die Kataplexie tritt häufig partiell in einzelnen Muskelgruppen auf, kann aber auch generalisiert die gesamte antigravitorische Muskulatur betreffen. Die Kataplexie ist das spezifische Symptom der Narkolepsie und daher beweisend für die Diagnose Narkolepsie-Kataplexie. Neuere Daten zur Neurobiologie der Narkolepsie weisen dem hypothalamischen Orexin-/Hypokretinsystem eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Kataplexie zu. Trotz relativ typischer Charakteristika, wie der emotionalen Auslösung und dem erhaltenen Bewusstsein, kann die Kataplexie mit epileptischen Anfällen verwechselt werden. Im Folgenden werden das klinische Bild und die Pathophysiologie der Kataplexie beschrieben und differenzialdiagnostische Fallstricke zur Abgrenzung von epileptischen Anfällen herausgearbeitet. Abschliessend werden die aktuelle Pharmakotherapie und mögliche Therapieperspektiven zur Behandlung der Kataplexie vorgestellt.

Epileptologie 2012; 29: 33 – 40

Schlüsselwörter: Narkolepsie, Kataplexie, Orexin/Hypokretin, Hypothalamus, exzessive Tagesschläfrigkeit, emotionale Trigger

Cataplexy – a Differential Diagnosis for Epileptic Seizures

Cataplexy is defined as a sudden transient bilateral loss of muscle tone triggered by emotions while consciousness remains preserved. Cataplexy is partial in most of the times, but generalized in one third of cases. Cataplexy is specific for the disease narcolepsy-cataplexy and the best diagnostic marker of the disease. Recent research provides converging evidence that narcolepsy-cataplexy is caused by a loss of the hypothalamic neuropeptide hypocretin (also called orexin). Although cataplexy presents with typical key features, including emotional triggers and preserved consciousness, mild or atypical forms may be misdiagnosed as epileptic attacks. This article provides an overview of the clinical picture and pathophysiology of

cataplexy and its differential diagnosis with a special emphasis on epileptic attacks. Finally, current and future treatment options of cataplexy are described.

Key words: Narcolepsy, cataplexy, orexin/hypocretin, hypothalamus, excessive daytime sleepiness, emotional triggers

Cataplexie – un diagnostic différentiel avec les crises d'épilepsie

La Cataplexie est définie par une perte bilatérale brève du tonus des muscles striés déclenchée par un état émotionnel avec la conscience conservée. La cataplexie se produit souvent sous forme partielle dans les groupes musculaires individuels, mais peut également affecter l'ensemble de la musculature antigravitationnelle. La narcolepsie est le symptôme spécifique de la narcolepsie et ainsi la preuve du diagnostic de narcolepsie-cataplexie. Des données récentes sur la neurobiologie de la narcolepsie indiquent un rôle important du système hypothalamique d'orexine/d'hypocrétine dans la physiopathologie de la cataplexie. Malgré ses caractéristiques relativement typiques comme par exemple le déclenchement émotionnel et la conscience conservée, la cataplexie peut être confondue avec des crises d'épilepsie. Dans la suite, le tableau clinique et la physiopathologie de la cataplexie sont décrits et des pièges dans le cadre du diagnostic différentiel avec les crises d'épilepsie sont discutés.

Enfin, la pharmacothérapie actuelle et des thérapies potentielles pour le traitement de la cataplexie sont présentées.

Mots clés : Narcolepsie, cataplexie, orexine/hypocrétine, hypothalamus, somnolence excessive, facteurs émotionnels

Einführung

Die Kataplexie bezeichnet einen kurzen, transienten Verlust der motorischen Haltefunktion bei erhaltenem Bewusstsein. Die Kataplexie ist spezifisch für die Erkrankung Narkolepsie-Kataplexie, eine chronische Erkrankung des Schlaf-/Wachsystems verursacht durch eine Defizienz des Hypokretin-/Orexinsystems. Neben

der Kataplexie sind die exzessive Tagesschläfrigkeit, die hypnagogen/hypnopompen Halluzinationen sowie Schlaf lähmungen die Hauptsymptome der Narkolepsie. Diese Symptomkonstellation wurde von Joss und Daly als „narkoleptische Tetrade“ in die Literatur eingeführt, liegt aber nur bei ca 10-15 % der Fälle vor [1]. Häufig wird der schwer fragmentierte Schlaf als fünftes Symptom der Narkolepsie genannt („narkoleptische Pentade“). Der Narkolepsie-Kataplexie liegt vermutlich eine autoimmun-vermittelte Destruktion der Orexin- (auch Hypokretin genannt) Neurone zugrunde. Die Orexin-/Hypokretin-Neurone sind im ventrolateralen Hypothalamus lokalisiert und haben weitläufige, überwiegend exzitatorische Projektionen zu subkortikalen und kortikalen Hirnarealen. Sie sind für die Kontrolle von Schlaf-/Wachfunktionen verantwortlich, spielen aber auch eine wichtige Rolle beim Motivationsverhalten, der Regulation des Energiehaushaltes, des Belohnungssystems sowie des Ess- und Suchtverhaltens bei Mensch und Tier [2, 3].

Nur die Kataplexie ist für die Narkolepsie pathognomonisch, die anderen Symptome sind unspezifisch oder fakultativ vorkommend. So treten Schlaf lähmungen und hypnagoge Halluzinationen in ca. 6-38 % auch bei Gesunden auf [4]. Familiäre Fälle mit isolierter Kataplexie ohne Narkolepsie existieren zwar, sind aber auf wenige Einzelfälle beschränkt [5]. Die Kataplexie ist somit ein wichtiges abgrenzendes Kriterium zu anderen Schlaf-/Wachstörungen und ihr frühzeitiges Erkennen Diagnose-entscheidend für die Narkolepsie-Kataplexie, die häufig mit einer Latenz von 8-12 Jahren viel zu spät gestellt wird [6].

Epidemiologie der Narkolepsie-Kataplexie

Die Narkolepsie/Kataplexie gilt als seltene Erkrankung, neue epidemiologische Studien nehmen für Europa eine Prävalenz von 26-47 pro 10'000 an [4]. Die Erkrankung beginnt üblicherweise in der Jugend oder Adoleszenz, aber bereits Kinder können an Narkolepsie erkranken. Ein zweiter Erkrankungsspeak liegt um das 40ste Lebensjahr [7]. Die Mehrheit der Fälle sind sporadischer Natur (90-95 %), symptomatische oder familiäre Formen sind selten. Das manifestierende Erstsymptom ist in aller Regel die behindernde Tagesschläfrigkeit, die Kataplexie folgt durchschnittlich 1-4 Jahre später. Lediglich in 5-10 % präsentiert sich die Kataplexie vor der Tagesschläfrigkeit, und nur in Einzelfällen bleibt sie als isoliertes Symptom über Jahre bestehen [8]. Üblicherweise nimmt die Intensität der Kataplexie über die Jahre ab und verschwindet in ca. 20-30 % der Patienten vollständig.

Klinische Symptomatik

Die Dauer des Tonusverlustes der Kataplexie ist kurz, in der Regel weniger als eine Minute, und nur in 10-20 % der Fälle länger als ca. zwei Minuten [9]. Die Kataplexie kann partiell in einzelnen Muskelgruppen oder generalisiert in der gesamten Haltemuskulatur (dann verbunden mit Stürzen) auftreten. Etwa zwei Drittel der Kataplexien sind partiell und für Laien oder unerfahrene Ärzte kaum erkennbar. Die Patienten selbst berichten von einem kurzen Erschlaffen der Gesichtsmuskulatur, Schwierigkeiten bei der Artikulation von Worten, einem Herunterfallen des Unterkiefers oder des Kopfes sowie von einem Einknicken in den Knien oder einem unsicheren Gang. In der Mehrzahl der Fälle betrifft der Tonusverlust die untere Extremität sowie die Nacken- und Gesichtsmuskulatur. Bei Kindern stellt sich die Kataplexie vor allem zu Krankheitsbeginn etwas atypisch dar. Die betroffenen Kinder fallen durch ein hypotones („flapsiges“) Gangbild oder durch hyperkinetisch-dystones Bewegungsmuster auf [10]. Typisch sind Ptosis, ein bizarres Grimassieren der Gesichtszüge mit perioralen Automatismen und repetitive Zungenprotrusionen. Die Atemmuskulatur und die glatte Muskulatur sind nie betroffen. Die Kataplexie wird immer durch Emotionen ausgelöst, typischerweise durch positive Emotionen, vor allem herzhaftes Lachen, überraschende und unerwartete Situationen oder während Spiel- bzw. Sportaktivitäten [11 - 13]. Zu den stärksten Auslösern gehört das Erzählen von Witzen oder pointierter Situationen. Selbst die gedankliche Vorstellung einer solchen Situation genügt, um den Tonusverlust auszulösen. Zu den häufigsten negativen Auslösern zählen Wut, Angst und Verlegenheit, seltener auch Sorgen, Schmerzen oder Scham. In Einzelfällen führen auch Aufregung, Erschrecken und Orgasmus zur Kataplexie. Unspezifische Symptome wie verschwommen sehen und ein Erstickungsgefühl können vorkommen, ebenso vegetative Symptome wie Tachykardie, Blutdruckerhöhungen oder Schwitzen. Längere Episoden, das

Tabelle 1: Kataplexie-Kriterien nach Honda (alle 5 Kriterien müssen vorliegen) [27]

1. **Plötzlicher bilateraler Tonusverlust der Skelettmuskulatur**
2. **Provokation durch starke Emotionen**
3. **Erhaltenes Bewusstsein und erhaltenes Gedächtnis**
4. **Kurze Dauer**
5. **Ansprechen auf antikataplektische Medikation**

heisst länger als 30 Minuten, werden als Status catalepticus bezeichnet und treten nach abruptem Absetzen antikataleptischer Medikamente auf [14, 15].

Differenzialdiagnose der Kataplexie mit besonderer Berücksichtigung epileptischer Anfälle

Die Abgrenzung von Kataplexie zu epileptischen Anfällen sollte kein generelles Problem darstellen. Es gibt jedoch spezielle Konstellationen und Aspekte, die in Abhängigkeit vom epileptischen Anfallstyp differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können, insbesondere bei milden Kataplexien, atypischen Formen oder seltenen Kataplexien.

Die Stürze im Rahmen eines tonisch-klonischen generalisierten Anfalls können aufgrund des Bewusstseinsverlustes, der tonisch-klonischen Phase und der längeren Dauer klar von Stürzen bei generalisierter Kataplexie abgegrenzt werden. Der Tonusverlust bei astatischen und atonischen Anfällen ist hingegen von vergleichbarer kurzer Dauer, aber meist abrupt und kompletter als bei der Kataplexie [16, 17]. Der Begriff des kataleptischen Tonus-„Verlustes“ ist insofern irreführend, da der Beginn von Kataplexien selten abrupt auftritt, und der Verlauf durch ein „waxing and waning“ gekennzeichnet ist. Typischerweise unterbrechen kurze phasische Muskeltonuserhöhungen die Muskelatonie, was klinisch als repetitive kurze Zuckungen („twitches“) imponiert. Dies führt dazu, dass der Sturz nicht komplett, sondern stufenartig erfolgt und die Patienten oftmals die Möglichkeit haben, sich abzustützen oder hinzusetzen. In manchen Fällen breitet sich die generalisierte Muskelatonie über mehrere Sekunden in kranio-kaudaler Richtung aus, was die Patienten generell vor Stürzen bewahrt [18, 19]. Entsprechend selten führen kataleptische Anfälle zu ernsthaften Verletzungen im Vergleich zu teilweise schweren Verletzungen bei astatischen epileptischen Anfällen. Nur bei kindlicher Kataplexie sind Verletzungen, meist oberflächliche Hämatome häufig [20]. Für manche Narkolepsie-Patienten stehen weniger der Tonusverlust mit Sturz im Vordergrund, sondern viel häufiger die Unfähigkeit sich zu bewegen bzw. aus dem Liegen oder Sitzen aufzustehen (sog. „affektive Adymie“) [21, 22]. Die kurzen intermittierenden Muskeltonuserhöhungen während Kataplexien können mit Myoklonien oder Tics verwechselt werden. Insbesondere partielle Kataplexien der Arme müssen gegen bilaterale Armmyoklonien bei juveniler Myoklonus-Epilepsie (JME) abgegrenzt werden, zumal das Erkrankungsalter beider Erkrankungen ähnlich und das Bewusstsein während Myoklonien auch bei JME-Patienten erhalten ist. JME-Patienten beschreiben jedoch bereits anamnestic positive Myoklonien mit Wegschleudern von in der Hand gehaltenen Gegenständen. Zudem helfen die morgendliche Prädilektion der Myoklonien und die typischen EEG-Veränderungen bei der Abgrenzung. Die Kataplexie tritt zwar per defi-

nitionem bilateral auf, unilaterale Manifestationen sind mit bis zu 19 % der Fälle jedoch nicht selten [23]. Unilaterale oder seitendominante Kataplexie finden sich vor allem im Gesicht perioral und können mit fokalen epileptischen Anfällen verwechselt werden. Vor allem zu Krankheitsbeginn präsentiert sich die Kataplexie mit vielen positiven (tonischen und dyston-dyskinetischen) und negativen (hypotonen) Bewegungsauffälligkeiten, die erst im Verlauf der Erkrankung in den Hintergrund treten [10]. Dies bedeutet, dass die Kataplexie vor allem bei Kindern erst mit zunehmender Krankheitsdauer der klassischen Definition entspricht und vorher gegen andere Bewegungsstörungen inklusive epileptischer Anfälle abzugrenzen ist [24]. Die emotionalen Trigger sind normalerweise ein zuverlässiges Kriterium für Kataplexie. Es ist allerdings zu beachten, dass die Trigger individuell verschieden und die Schwelle der emotionalen Auslösung so niedrig sein kann, dass sie nur bei sorgfältiger Anamnese deutlich werden. Zudem gibt es seltene Fälle mit spontanem Auftreten der Kataplexie. Epileptische gelastische Anfälle stellen eine wichtige Differenzialdiagnose zur Kataplexie dar [25, 26]. Bei verbleibender Unsicherheit kann im Einzelfall ein Medikamentenversuch mit einem trizyklischen Antidepressivum oder einem SSRI erfolgen [27].

Kataplexie-ähnliche Symptome bei Gesunden

Eine schwierige Abgrenzung der Kataplexie sind Kataplexie-ähnliche Symptome bei Gesunden getriggert durch starke Emotionen [12, 28]. Etwa 16 % in der Normalbevölkerung berichten über eine solche vorübergehende Schwäche während Emotionen [29]. Diese Episoden treten bei schläfrigen Personen auf, Auslöser sind Stress, Kummer oder Angst. Die Muskelschwäche betrifft überwiegend die Beine, während die Gesichtsmuskulatur weitgehend ausgespart bleibt [12]. Pathophysiologisch kommt es – vergleichbar mit dem Mechanismus der Kataplexie – über absteigende Bahnen zu einer Inhibition der Motoneurone auf spinaler Ebene. Interessanterweise findet man auch bei herzhaftem Lachen eine Suppression des H-Reflexes. Dies wirft die prinzipielle Frage auf, ob die Kataplexie eine Extremvariante einer physiologischen emotional induzierten Muskelschwäche ist.

Neurobiologie der Kataplexie

Die Kataplexie wird traditionell als dissoziiertes REM-Schlaf-Phänomen erklärt. Nach dieser Hypothese stellt die Muskelatonie eine Intrusion des REM-Schlafs während des Wachseins dar, und der Tonusverlust der Kataplexie entspricht der normalen REM-Schlafatonie, die normalerweise verhindert, dass Träume während des REM-Schlafes ausagiert werden [30]. Vermutlich werden bei der Kataplexie die gleichen absteigenden

ponto-medullären Bahnen rekrutiert, die auch die REM-Schlafatonie vermitteln. Der Ausgangspunkt besteht in einer Aktivierung spezifischer Nuclei in der dorsalen Pons, latero-dorsaler (LDT) und pedunkulopontiner tegmentaler Nuclei (PPT). Diese Aktivierung generiert über exzitatorische Bahnen der medialen Medulla eine glyzinerge Inhibition spinaler Motoneurone. Die aktive Hemmung der Motoneurone auf Rückenmarksebene ist der Grund, warum während der Kataplexie die Muskeleigenreflexe erloschen sind. Analog ist auch der H-Reflex, das elektrophysiologische Korrelat des monosynaptischen Reflexbogens, während der Kataplexie und während des REM-Schlafes maximal supprimiert. Die beiden Symptome Schlafähmung und hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen werden ebenfalls als dissoziierte REM-Schlafphänomene erklärt. Während die Schlafähmung vermutlich auch eine REM-Schlafatonie darstellt, sind hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen vermutlich Träume des REM-Schlafs, die während des Wachseins auftreten. Broughton hat aufgrund der dissoziativen Phänomene bei der Narkolepsie bereits in den 90iger Jahren die Theorie der „state boundary dyscontrol“ als Kernkonzept der Narkolepsie vorgeschlagen [31]. Seiner Theorie folgend fehlt Narkolepsie-Patienten ein „neuronaler Klebstoff“ („neuronal glue“), der die Vigilanzzustände zusammenhält, sodass die Zustände Schlaf und Wach in ihre Einzelbestandteile zerfallen und unkontrolliert, isoliert voneinander auftreten können. Die Instabilität der Vigilanzzustände könnte auch erklären, warum Narkolepsie-Patienten am Tage unvermittelt einschlafen und nachts nicht schlafen können. Sowohl Wachheit wie auch Schlaf sind zu instabil, um aufrechterhalten werden zu können. Die Hypothese der „state boundary dyscontrol“ hat mit der Entdeckung der Orexine/Hypokretine eine eindrucksvolle Bestätigung gefunden [2, 32]. Zahlreiche tierexperimentelle und humane Daten weisen darauf hin, dass die Hypokretine eine integrative Funktion haben, die verschiedenen neuronalen Systeme zu orchestrieren, und möglicherweise stellen sie den „neuronal glue“ dar, der Schlaf und Wachsein stabilisiert.

Auch wenn das Konzept der dissoziativen Zustände zahlreiche Befunde der Narkolepsie erklären kann, blieb es in den letzten Jahren nicht unumstritten. So war der Mechanismus, wie Emotionen an der Auslösung der Kataplexie beteiligt sind, durch die dissoziativen Phänomene nicht ausreichend erklärt. Alternative Hypothesen wie „atonic immobility“, eine abortive Form des Totstellreflexes wurden vorgeschlagen [33]. Die Zusammenhänge zwischen emotionalen Triggern und Muskelatonie konnten in den letzten Jahren durch elektrophysiologische Untersuchungen und mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) näher geklärt werden. So zeigten hypokretindefiziente Narkolepsie-Kataplexie-Patienten bei der Startle-Reflex-Untersuchung und gleichzeitiger emo-

tionaler Stimulation keine Verstärkung der Startle-Reaktion bei unangenehmen Reizen [34]. Dieses Fehlen der physiologischen Startle-Reaktion wird nahezu ausschliesslich bei Patienten mit amygdalärer Läsion oder Dysfunktion gefunden. Zudem konnte mittels fMRI gezeigt werden, dass Narkolepsie-Patienten beim Betrachten von humorvollen Bildern eine fehlende Aktivierung der hypothalamischen Region (passend zum Orexin-/Hypokretin-Defizit), dafür eine Überaktivierung der Amygdala haben [35]. Hingegen fehlte die physiologische Aktivierung der Amygdala bei einer klassischen aversiven Konditionierungsaufgabe [36]. Zusammenfassend suggerieren diese Befunde eine mögliche primäre Amygdala-Dysfunktion bei Narkolepsie. Diese Hypothese ist gut vereinbar mit neueren Studienergebnissen, die auf eine relevante Rolle des Hypokretin-/Orexin-Systems beim Belohnungslernen und bei Suchterkrankungen weisen [2, 3, 37]. Tatsächlich ist auch bei hypokretin-defizienten Narkolepsie-Patienten die Verarbeitung von Belohnungsreizen sowohl bei der Erwartung von Belohnungsreizen wie auch während der Belohnungsphase gestört [38].

Tabelle 2: Differenzialdiagnose der Kataplexie

Kataplexieähnliche Episoden bei normalen Gesunden

Startle-Syndrome

Atonische und astatische epileptische Anfälle

Gelastische Anfälle

Synkopen, insbesondere gelastische Synkopen

Drop attacks

Stürze im Rahmen anderer Genesen (v.a Hypokalämie, Myasthenia gravis u.a.)

Transitorische Attacken im vertebrobasilären Stromgebiet

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der Kataplexie beruht allein auf der klinischen Anamnese, da Kataplexien praktisch nie während der ärztlichen Konsultation auftreten und bisher kein Test etabliert ist, der Kataplexien zuverlässig evoziert oder im freien Intervall diagnostizieren kann [39]. Da die Patienten während der Kataplexie das Bewusstsein nicht verlieren und den Ablauf meist lückenlos mitbekommen, bereitet die Diagnose bei klar

abgrenzbaren Kataplexien und sorgfältiger Anamnese wenig Probleme. Wichtig sind Fragen nach kurzen Episoden einer verwachsenen Sprache, einem Schweregefühl der Zunge oder einem Herabfallen der Augenlider und/oder des Unterkiefers, um subtile partielle Kataplexien nicht zu verpassen. Da häufig die Beine betroffen sind, sollte auf Worte wie „Einknicken in den Beinen“ oder dem „Gefühl der weichen Knie“ geachtet werden. Bei Kindern sollte gezielt auf die oben erwähnten dyston-dyskinetischen oder hypotonen Bewegungsauffälligkeiten geachtet werden. Obligat ist die gute Dokumentation der emotionalen Trigger oder deren gedankliche Antizipation. Auch wenn per definitionem die Kataplexie bilateral auftritt, spricht ein einseitiges Auftreten prinzipiell nicht gegen eine Kataplexie. Standardisierte validierte Fragebögen zur Kataplexie, zum Beispiel „Stanford Cataplexy Questionnaire“ bzw. zur Narkolepsie, wie die „Swiss Narcolepsy Scale“ (< 0 Punkte suggestiv für Narkolepsie) [12] oder zur Schläfrigkeit („Epworth Sleepiness Score“ üblicherweise > 14/24 Punkte) haben eine hohe Sensitivität und Spezifität (ca 80-90 %). Die Swiss Narcolepsy Scale korreliert zudem gut mit dem vorliegenden Hypokretindefizit. Der neurologische Status ist im kataplexiefreien Intervall unauffällig. Während der Kataplexie hingegen sind die Muskeleigenreflexe erloschen. Sollte also die seltene Situation auftreten, dass eine Kataplexie während der ärztlichen Konsultation auftritt, sind rasch die Muskeleigenreflexe zu prüfen. Elektrophysiologische Untersuchungen oder bildgebende Verfahren sind für die Diagnose der sporadischen Kataplexie wenig hilfreich. Im EEG finden sich üblicherweise Zeichen der Schläfrigkeit mit Übergängen in physiologische Schlafstadien oder Übertritt in REM-Schlaf innerhalb von 20 Minuten und eventuell vegetative Zeichen, beispielsweise plötzliches starkes Schwitzen. Die während der Kataplexie nachgewiesene Suppression des H-Reflexes ist unspezifisch und findet sich auch während expiratorischer Manöver wie forcierte Ausatmung, Husten, simuliertes Lachen und herzhaftes Lachen [40]. Zwei Gruppen haben unabhängig voneinander eine gesteigerte Startle-Response bei akustischer Stimulation gefunden [34, 41]. Ob diese diagnostisch zu verwerten ist, bleibt noch unklar. Die Polysomnographie, Vigilanztests (MLST) und Laborparameter (HLA-Marker, Hypokretin im Liquor, Trib2-Antikörper) dienen der Diagnose der Narkolepsie. Bestimmte Befundkonstellationen sind direkt mit dem Vorliegen der Kataplexie assoziiert. So ist der positive Nachweis bestimmter HLA-Marker im Rahmen der Narkolepsie eng an das Vorliegen der Kataplexie gebunden, das heisst nur bei klarer Kataplexie finden sich spezifische HLA-2-Subtypen in der DQ-Region, DQB1*0602, HLA DQA1*0102 [42], während bei atypischer Kataplexie und bei monosymptomatischer Narkolepsie (= Narkolepsie ohne Kataplexie) die Wahrscheinlichkeit des Nachweises der HLA-Marker auf das Niveau der Normalbevölkerung (12-38 %) sinkt. Eine ähnlich enge Assoziation findet sich zwischen dem Vorliegen einer Ka-

taplexie und dem Orexin-/Hypokretin-Defizit im Liquor [2, 43]. Die PSG weist narkolepsietypische Befunde (fakultativ SOREM sleep-Episode, Schlafragmentierung und längere Wachphasen) nach, der MSLT objektiviert die Einschlafneigung der Patienten zu definierten Tageszeiten sowie das Auftreten von zwei oder mehr SOREM-Episoden. Die Spezifität des MSLT steigt mit der Anzahl der SOREM-Episoden bei gleichzeitig kurzer Einschlaflatenz (< 5 Minuten) mit einer Spezifität von bis zu 97 % und Sensitivität von ca. 70 % [44]. Die strukturelle bildgebende Diagnostik ist bei sporadischer Narkolepsie unauffällig, bei seltenen symptomatischen Formen finden sich Läsionen in der Pons oder im Hypothalamus [45, 46]. Frühe Studien mit der „voxel based morphometry“ (VBM) hatten Narkolepsie-typische Befunde suggeriert [47], was durch nachfolgende Studien nicht bestätigt wurde [48, 49].

Pharmakologische Therapie der Kataplexie

Symptomatische Therapie

Die Therapie der Kataplexie steht im Gegensatz zur Therapie der behindernden Tagesschläfrigkeit weniger im Vordergrund. Die Patienten fühlen sich durch die Kataplexien meist weniger beeinträchtigt und haben gelernt, mit den emotionalen Triggern umzugehen bzw. Kataplexie auslösende Situationen zu vermeiden. Eine Pharmakotherapie sollte sich daher an der Ausprägung und Häufigkeit der Kataplexien orientieren, ist aber bei generalisierten Kataplexien unumgänglich. Trizyklische Antidepressiva sind seit den 60-er Jahren weltweit zur Behandlung der Kataplexie eingesetzt worden, obwohl es bis heute keine offizielle Zulassung dafür gibt und alle Vertreter dieser Gruppe off-label-Produkte sind. Der Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva ist unspezifisch und involviert eine Vielzahl von Transmitter- und Rezeptorgruppen. Während man früher den anticholinergen und damit REM-Schlaf-supprimierenden Effekt als einen entscheidenden Mechanismus gegen Kataplexien angenommen hat, zeigten spätere Studien eine lineare Dosis-/Wirkungsbeziehung der (nor)adrenergen und serotonergen Aktivität [50]. Die beste Datenlage ist für Clomipramin verfügbar, prinzipiell sind andere Vertreter aus dieser Substanzgruppe aber ebenso geeignet. Übliche Tagesdosierungen liegen zwischen 50-75 mg, es können jedoch bereits niedrige Dosierungen von 10-20 mg wirksam sein. Wegen des ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungsprofils, wie Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Akkommodationsstörungen, Tachykardien oder Harnverhalt sowie Gewichtszunahme werden heute Serotonin „re-uptake“-Hemmer (SSRI) bevorzugt. Ähnlich wie für die klassischen trizyklischen Antidepressiva liegen für diese Substanzen kaum kontrollierte Studien bei Narkolepsie-Patienten vor. Der Wirkmechanismus der SSRI

ist im Vergleich zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva spezifischer, ihre Wirkstärke aber weniger ausgeprägt, weshalb höhere Dosierungen für den vergleichbaren kataplektischen Effekt notwendig sind. Fluoxetin wird in Dosierungen von 20-60 mg pro Tag, Paroxetin in Dosierungen von 20-40 mg pro Tag gegeben. Das Nebenwirkungsprofil ist typisch für die SSRI. Nervosität, gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Libidostörungen sind führend, selten können Bewegungsstörungen induziert werden. Auch Norepinephrin-/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zum Beispiel Venlafaxin, können in Dosierungen von 37,5-300 mg pro Tag eingesetzt werden [51]. Spezifische Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) können ebenfalls eingesetzt werden, ihre Wirkung ist jedoch schwächer und das Nebenwirkungsprofil geringer ausgeprägt. Übliche Dosierungen von Atomoxetin sind 18-100 mg pro Tag, von Reboxetin 2-10 mg pro Tag, von Viloxazin 100-200 mg pro Tag [52]. Das Problem der Toleranzentwicklung bei der Behandlung von Kataplexien betrifft vor allem die trizyklischen Antidepressiva und ist bei Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern weniger ausgeprägt. In Ausnahmefällen können auch Selegilin, Pemolin und Mazindol eingesetzt werden, allerdings sind teils schwere Nebenwirkungen (zum Beispiel Hepatotoxizität) zu beachten. Neuere Therapieformen stehen mit Gammahydroxybutyrat bzw. dessen Natriumsalz (Sodium Oxybate) zur Verfügung. Der Vorteil dieser Substanz besteht in der gleichzeitigen Wirksamkeit gegen die Tagesschläfrigkeit und den gestörten Nachtschlaf. Das Medikament wurde 1990 in den USA wegen des hohen Missbrauchs durch Bodybuilder zum Muskelaufbau von der FDA vom Markt genommen und ist nach mehreren doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien unter Beachtung eines besonderen Pharmakovigilanzprogramms auch in Europa/Schweiz zugelassen worden [53, 54]. Das Medikament ist als flüssige Form (Xyrem®) erhältlich und muss wegen seiner kurzen Halbwertszeit zweimal pro Nacht eingenommen werden, die erste Dosis unmittelbar vor dem Schlafengehen sowie etwa vier Stunden später. Die empfohlene Gesamtdosis liegt bei 3-6 g, in Einzelfällen muss bis 9 g pro Nacht gesteigert werden. Das Nebenwirkungsprofil sind vor allem Kopfschmerzen, Übelkeit, virale Effekte, Schmerzen und Sedierung, therapielimitierend sind häufig Enuresis-induziertes Schlafwandeln sowie die potenzielle Missbrauchsgefahr oder Abhängigkeit. Bei Narkolepsie-Patienten sind allerdings bisher nur wenige solche Fälle dokumentiert.

Mögliche zukünftige Therapieoptionen

Substitution von Hypokretinen/Orexinen

Nach Entdeckung des Hypokretin-Defizits als kausale Ursache der Narkolepsie-Kataplexie wurde rasch die Idee einer Substitutionstherapie von Hypokretinen verfolgt. Verfügbare Daten liegen über die Substitution des Neuropeptids selbst, den Einsatz von Hypokretin-/Orexin-Agonisten, Transplantation von Hypokretin-produzierenden Zellen sowie die Genterapie vor. Die Substitution des Neuropeptids selbst ist wegen der kurzen Halbwertszeit und der geringen Passage der Blut-Hirn-Schranke problematisch. An einem narkoleptischen Mausmodell konnte ein Effekt auf Kataplexie-ähnliche Arrestsymptome nur bei kontinuierlicher, intraventrikulärer Gabe von Hypokretinen beobachtet werden. Vielversprechend hingegen war die Gabe von Orexin-Agonisten, die eine längere Halbwertszeit haben und die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Präklinische Studien beim Menschen konnten die positiven Ergebnisse im Tierexperiment allerdings nicht bestätigen [55, 56]. Einen anderen Ansatz verfolgt man mit der Transplantation von Hypokretin-produzierenden Zellen. An Hypokretin-defizienten Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass die transplantierten Zellen tatsächlich Hypokretin ins Gewebe abgaben und einen klinischen Effekt auf die narkoleptische Tetrad inklusive Kataplexie-ähnlicher Arreste hatten [57]. Auch genterapeutische Ansätze [58, 59] sind im Tierexperiment verfügbar, lassen aber noch keine Konklusionen für die Therapie am Menschen zu.

Immunmodulatorische und immun-suppressive Therapien

Die Hypothese einer immunvermittelten Zerstörung der hypothalamischen Hypokretin-/Orexin-Neurone wird durch neue Ergebnisse gestützt. Ein möglicher pathognomonischer Antikörper im Blut wurde kürzlich identifiziert [60]. Dies eröffnet die Perspektive für immun-modulatorische Therapien mit dem Ziel die verbliebenen Hypokretin-Neurone möglichst frühzeitig vor einer weiteren Destruktion zu bewahren. Die Gabe von Kortikoiden und serieller IV-Immunglobulingabe sind in Einzelfällen oder kleinen Fallserien mit unterschiedlichem Ergebnis publiziert worden, teils mit beeindruckender Reduktion der Kataplexien. Bisher fehlen langfristige Verläufe und dokumentierte objektive Marker der Remission, zum Beispiel die Verlängerung der Schlaflatenzen im MSLT bzw. im MWT oder serielle Hypokretinmessungen [61-63]. Therapeutische Empfehlungen können aus den bisher verfügbaren Daten nicht gezogen werden. Das Hauptproblem dieser Studien und zukünftige Aufgabe der Forschung ist, die Narkolepsie-Patienten im frühen Krankheitsstadium zuver-

lässig zu erfassen, um die Progredienz der Erkrankung kausal beeinflussen zu können.

Referenzen

1. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. *Med Clin North Am* 1960; 44: 955-968
2. Baumann C, Bassetti CL. Hypokretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol* 2005; 4: 673-682
3. Scammell E, Saper CB. Orexin, drugs and motivated behaviors. *Nat Neurosci* 2005; 10: 1286-1288
4. Ohajon MM, Priest RG, Zulley J et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58: 1826-1833
5. Gelardi JAM, Brown JW. Hereditary cataplexy. *JNNP* 1967; 30: 455-457
6. Rye DB, Dihenia B, Weissmann JD et al. Presentation of narcolepsy after 40. *Neurology* 1998; 50: 459-465
7. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001; 57: 2029-2033
8. van Dijk JG, Lammers GJ, Blansjaar BA. Isolated cataplexy of more than 40 years duration. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 719-721
9. Guilleminault C. Cataplexy in Narcolepsy. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P (eds): *Proceedings of the First International Symposium on Narcolepsy*. Montpellier: Spectrum Publications Inc., 1976: 125-143
10. Plazzi G, Pizzi F, Palaia V et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011; 134: 3477-3489
11. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC et al. Validation of cataplexy questionnaire in 983 sleep disordered patients. *Sleep* 1999; 22: 77-87
12. Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: A reappraisal. *J Sleep Res* 2004; 13: 395-406
13. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL et al. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011; 12: 12-18
14. Martinez-Rodriguez J, Iranzo A, Santamaria J et al. Status cataplecticus induced by abrupt withdrawal of clomipramine. *Neurologia* 2002; 17: 113-117
15. Poryazova R, Siccoli M, Werth E, Bassetti CL. Unusually prolonged rebound cataplexy after withdrawal of fluoxetine. *Neurology* 2005; 65: 967-968
16. Plazzi G, Tonon C, Rubboli G et al. Narcolepsy with cataplexy associated with holoprosencephaly misdiagnosed as epileptic drop attacks. *Mov Disord* 2010; 25: 788-790
17. McLeod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 13-17
18. Parkes JD, Barasiter M, Marsden CD et al. Natural history, symptoms and treatment of the narcoleptic syndrome. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 337-353
19. Rubboli G, d'Orsi G, Zanboni A et al. A video-polygraphic analysis of the cataplectic attack. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(Suppl 2): 120-128
20. Guilleminault C, Peayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998; 43: 135-142
21. Rosenthal C. Über das Auftreten von halluzinatorisch-kataplectischem Angstssyndrom, Wachanfällen und ähnlichen Störungen bei Schizophrenen. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1939; 102: 11-38
22. Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurol Clin* 1996; 14: 545-571
23. Gelb M, Guilleminault C, Kraemer H et al. Stability of cataplexy over several months. *Sleep* 1994; 17: 265-273
24. McLeod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 13-17
25. Duchowny MS, Deray MJ, Papazian O. Narcolepsy-cataplexy and gelastic atonic seizures. *Neurology* 1985; 35: 775-776
26. Jacome DE, Risko M. Pseudocataplexy gelastic atonic seizures. *Neurology* 1984; 34: 1381-1383
27. Honda Y. Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences. In: Honda Y and Juji T (eds): *HLA in Narcolepsy*. Berlin: Springer Verlag, 1988: 24-75
28. Paskind HA. Effect of laughter on muscle tone. *Archi Neurol and Psychiatry* 1932; 623-628
29. Guilleminault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. *Adv Neurol* 1995; 67: 65-77
30. Hishikawa Y, Kaneko Z. Electroencephalographic study on narcolepsy. *Electroencephalogr Clin Neuro Physiol* 1965; 18: 249-259
31. Broughton R, Valley V, Aguirre M et al. Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy. A laboratory perspective. *Sleep* 1986; 9: 205-215
32. Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (Orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40
33. Overeem S, Lammers GJ, van Dijk JG. Cataplexy: Tonic immobility rather than "REM sleep atonia"? *Sleep Med* 2002; 3: 471-477
34. Khatami R, Birkmann S, Bassetti CL. Amygdala dysfunction in narcolepsy/cataplexy. *J Sleep Res* 2007; 16: 226-229
35. Schwartz S, Ponz A, Poryazova R et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2008; 131: 514-522
36. Ponz A, Khatami R, Poryazova R et al. Reduced amygdala activity during aversive conditioning in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2010; 67: 394-398
37. Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: A dichotomy in Orexin function. *TNS* 2006; 26: 571-577
38. Ponz A, Khatami R, Poryazova R et al. Abnormal reward activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 2010; 67: 190-200
39. Krahn LE, Boeve BF, Olson BF. A standardized test for cataplexy. *Sleep Med* 2000; 1: 125-130
40. Overeem S, Taal W, Gezici Öcal E et al. Is motor inhibition during laughter due to emotional or respiratory influences? *Psychophysiology* 2004; 41: 254-258
41. Lammers GJ, Overeem S, Tijssen MA, van Dijk JG. Effects of startle and laughter in cataplectic subjects: A neurophysiological study between attacks. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1276-1281
42. Mignot E, Lin L, Rogers W et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy/cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 686-699
43. 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
44. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of Multiple Sleep Latency Test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997; 20: 620-629
45. 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
46. Kanbayashi T, Sagawa Y, Takemura F et al. The pathophysiologic basis of secondary narcolepsy and hypersomnia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 235-241
47. Draganski B, Geisler P, Hajak G et al. Hypothalamic grey matter change

- in narcoleptic patients. *Nat Med* 2002; 8: 1186-1188
48. Overeem S, Steens SC, Good CD et al. Voxel-based morphometry in hypocretin deficient narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 44-46
49. Kaufmann C, Schuld A, Pollmächer T, Auer DP. Reduced cortical grey matter in narcolepsy: Preliminary findings with voxel-based morphometry. *Neurology* 2002; 58: 1852-1855
50. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 27-78
51. Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of narcoleptic syndrome. *JSR* 1996; 5(Suppl 1): 217
52. Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S et al. Stimulant and anticataplectic effects of Reboxetine in patients with narcolepsy. *Sleep* 2001; 24: 282-285
53. U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25: 42-49
54. US 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
55. Porter RA, Chan WN, Coulton S et al. 1,3-Biarylureas as selective non-peptide antagonists of the Orexin-1 receptor. *Bioorg & Med Chem Lett* 2001; 11: 1907-1910
56. Langmead CJ, Jerman JC, Brough SJ et al. Characterisation of the binding of [3H]-SB-674042, a novel non-peptide antagonist to the human Orexin-1 receptor. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 340-346
57. Mieda M, Willie JT, Hara J et al. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an Orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004; 101: 4649-4654
58. Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode R et al. Orexin Gene transfer into zona incerta neurons suppresses muscle paralysis in narcoleptic mice. *J Neurosci* 2011; 31: 6028-6040
59. Liu M, Thankachan S, Knauer S et al. Orexin (hypocretin) gene transfer diminishes narcoleptic sleep behavior in mice. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 1382-1393
60. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S et al. Elevated tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 713-719
61. Dauvilliers Y, Carlander B, Touchon J. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol* 2004; 56: 905-908
62. Zuberi SM, Mignot E, Ling L et al. Variable response to intravenous immunoglobulin therapy in childhood narcolepsy. *J Sleep Res* 2004; 13(Suppl 1): 828
63. Valko PO, Khatami R, Baumann CR, Bassetti CL. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008; 255: 1900-1903

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Ramin Khatami
KompetenzZentrum für Schlafmedizin
Klinik Barmelweid
CH 5017 Barmelweid
Tel. 0041 62 857 2228
Fax 0041 62 857 2225
ramin.khatami@barmelweid.ch