



Neues von Narkolepsie und Narcoleptic Borderland

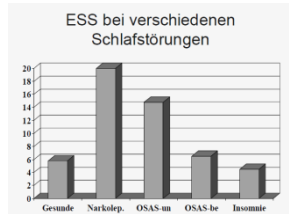


Dr. Sigrid von Manitius
Klinik Neurologie

Kantonsspital
St.Gallen

Narkolepsie

- **Exzessive Tagesschläfrigkeit**
- 1/2000 Menschen in Europa betroffen
- Ungewollte Nickerchen während des Tages in der Schule, bei der Arbeit etc.
- Am Morgen erholt, nach kurzem Schlaf erholt
- Erkrankungsbeginn: Am häufigsten frühes Teenageralter!
- Kinder schlafen in der Schule ein, entwickeln Hypersomnie
- Im Verlauf zunehmend fragmentierter Nachtschlaf
- Lebhaftige Träume
- Oft abrupte Gewichtszunahme, vorzeitige Pubertät
- Kataplexien oft erst später

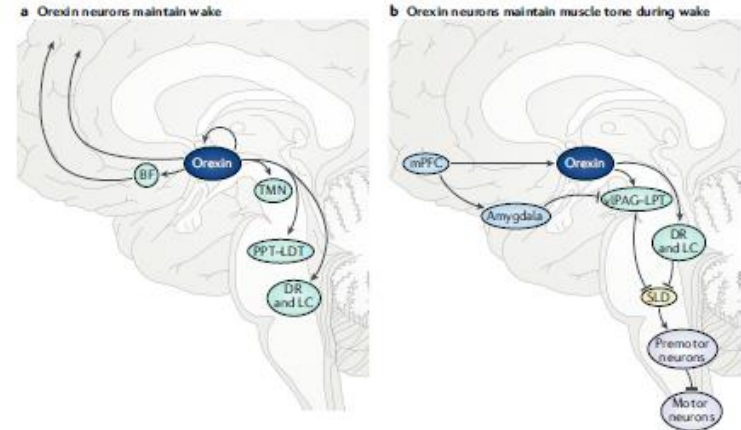


- **Abnormaler REM-Schlaf**
- REM-Schlaf tagsüber und nachts
 - REM-Schlaf-Elemente vermischen sich mit Wachzustand:
 - Hypnagoge Halluzinationen
 - Schlafparalyse
 - Kataplexie mit typischem Beginn im Gesicht
 -
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung nachts (fehlender Tonusverlust im REM-Schlaf)

Pathophysiologie der Narkolepsie



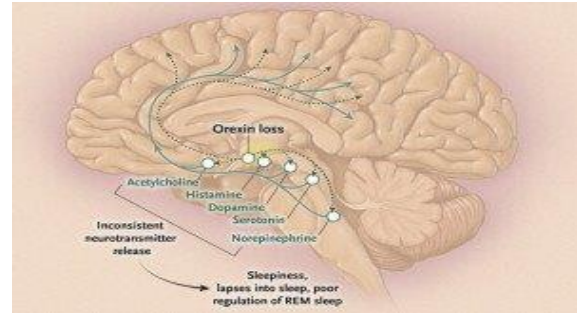
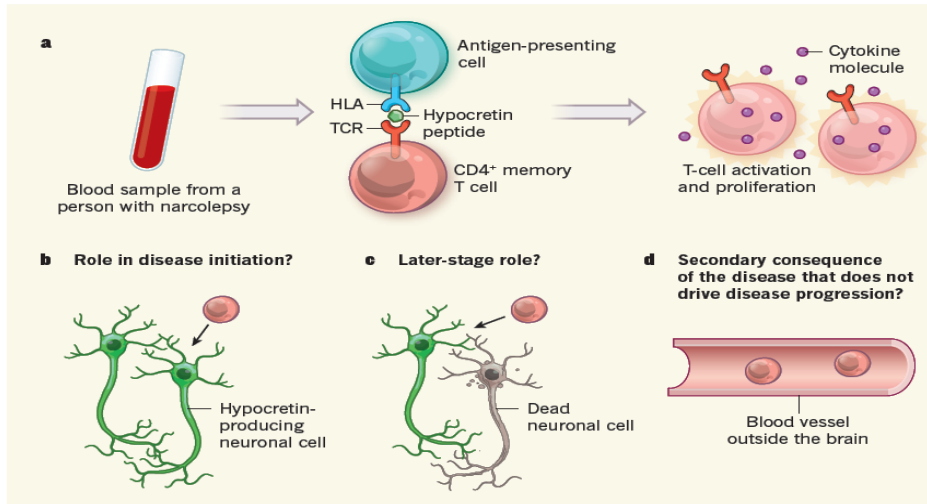
- 1998 Entdeckung Orexin A and B, (bzw. Hypocretin 1 und Hypocretin 2) im lat. Hypothalamus
- Exzitatorischer Effekt auf postsynaptische Neurone durch Aktivierung des Orexin-1-Rezeptor
- 2000 Orexinspiegel im Liquor path. erniedrigt →
- 2014 Klassifikation nach ICSD: NT1 und NT2



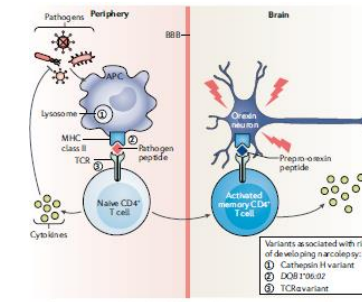
Narkolepsie (nach ICSD3 2014)

- Narkolepsie Typ 1 (NT1)
 - **A:** Exzessive Tagesschläfrigkeit oder Einschlafattacken seit > 3 Monate
 - **B:** mind. eines der folgenden Kriterien:
 - 1. Kataplexien und mittl. Einschlaflatenz im MSLT < 8 min., sowie 2 SOREM-Phasen (Sleep onset REM - Schlaf)
 - Ein SOREM-Schlaf in PSG (Polysomnographie) in der vorausgehenden Nacht vor MSLT kann einen SOREM im MSLT ersetzen
 - 2. Hypocretin-1 im Liquor < 110 pg/ml
- Narkolepsie Typ 2 (NT2)
 - **A:** Exzessive Tagesschläfrigkeit oder Einschlafattacken seit > 3 Monate
 - **B:** mittl. Einschlaflatenz im MSLT < 8 min., sowie 2 SOREM-Phasen (Sleep Onset REM - Schlaf)
 - Ein SOREM-Schlaf in PSG (Polysomnographie) in der vorausgehenden Nacht vor MSLT kann einen SOREM im MSLT ersetzen
 - **C:** Keine Kataplexien
 - **D:** Hypocretin-1 im Liquor > 110 pg/ml, falls gemessen
 - **E:** Keine anderen Erklärung der Tagesschläfrigkeit möglich
 -

Immunologische Pathophysiologie Narkolepsie



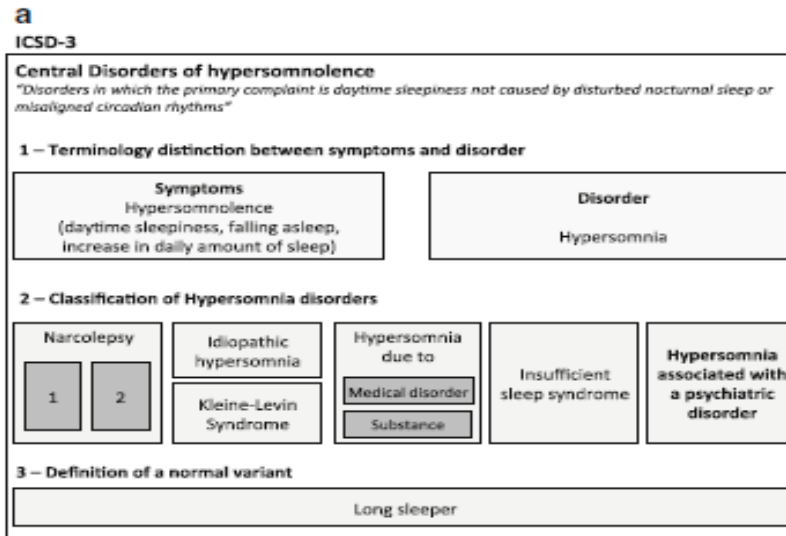
Häufig: **HLA-DQB1*06:02** positiv
 (HLA-A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DBP1)
 Vermutung: bei Kataplexien > 80% der Orexin Neuronen abgestorben
 Orexin-Neuronen sterben vermutlich über einen Zeitraum von Wochen oder Monaten



T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons
 Daniela Latorre et al, Nature 2018

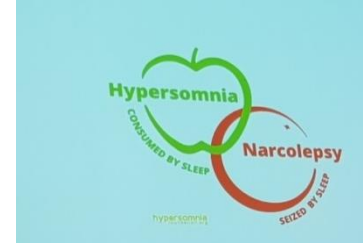
Differentialdiagnosen «Narcoleptic Borderland»

- Zentrale Störungen mit Tagesschläfrigkeit
neuer Oberbegriff der Hypersomnien nach ICSD3, 2014

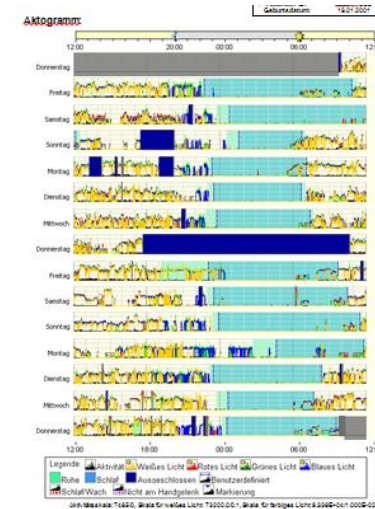


Barateau L et al, Curr Psychiatry Rep

Idiopathische Hypersomnie (IH)



- Prävalenz ähnlich wie NT2, etwas unterschiedlich in verschiedenen Untersuchungslaboren, vermutlich durch unterschiedliches work-up bedingt, ca. 1-2% der Bevölkerung
- Beginn typischerweise in Adoleszenz
- Ca 30% positive Familienanamnese
- Tagesschläfrigkeit, etwas leichter als bei Narkolepsie
- Häufig lange Naps, kurze Naps nicht erfrischend
- Nachtschlaf ungestört, gut organisiert, viel Tiefschlaf
- Schlafenszeiten können verlängert sein
- Erwachen am Morgen oft erschwert (“Schlaftrunkenheit”)
- Automatic behaviour häufig, Remissionen möglich



Insufficient Sleep Syndrome (ISS)



- Häufig bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen
- Prävalenz nicht sicher bekannt
- Gelegentlich ähnlich in der Symptomatik wie Narkolepsie Typ 2
- Ca 10% Prävalenz in typ. Schlaflabor
- Wird verbessert nach mehr Schlaf und am Wochenende
- Patienten oft vorgestellt wegen “blackouts”, Einschlafattacken in der Schule, Unfälle
- Verlauf fluktuierend, Remissionen häufig



« ich gehe in die Schule um zu schlafen»

Therapie der Narkolepsie und neue Behandlungsmethoden

- Verhaltenstherapie
 - Regelmässige Bettzeiten
 - Naps
- **Medikamente bei Tagesschläfrigkeit (Stimulanzen)**
 - Modafinil
 - Methylphenidat
 - (Dextroamphetamin)
 - (Armodafinil)
- **Medikamente bei Kataplexie**
 - Natriumoxybat (Xyrem)
 - Venlafxin, Duloxetin und Fluoxetin
- **Neu:**
 - Pitolisant (Inv. H3- Receptor- Agonist)

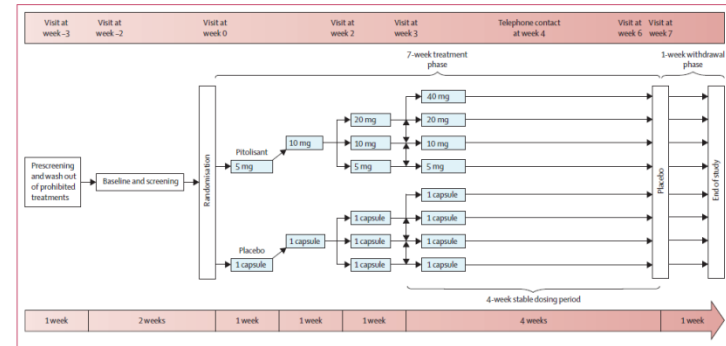


Figure 2: Trial design

Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant; Michael W Calik
 Nature and Science of Sleep 2017:9 127–133

Hypocretin/Histamine



- Verlust der Orexin-Neuronen
=> Anstieg der Anzahl der tuberomamillären Neuronen (Produktion von Histamin!)
- Histamin ebenfalls Wachzustand erzeugender Neurotransmitter
- H3-Rezeptoren relevant
- Histaminerge Neurone auch während Kataplexie aktiv
- Evtl. aber auch für fragmentierten Schlaf verantwortlich
- Aber ws. auch dafür, dass bei Katalexien nicht kompletter Bewusstseinsverlust einsetzt

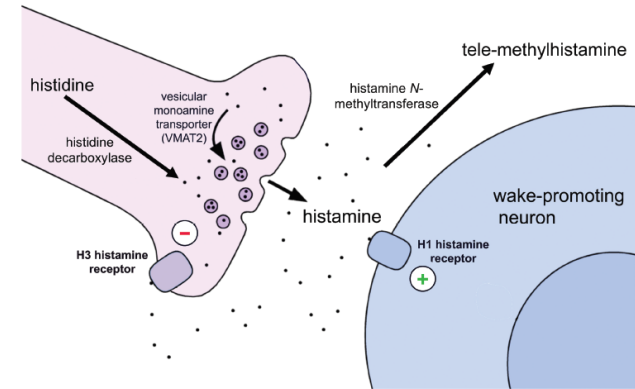


Figure 1. Histamine neurotransmission. Histamine is synthesized from histidine and then packaged into synaptic vesicles by vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2). Upon release into the synaptic cleft, histamine can excite neurons via the H1 receptor leading to wakefulness, or it can inhibit histaminergic and other neurons via the H3 receptor. There is no reuptake mechanism for histamine, and it is broken down to tele-methylhistamine by histamine-N-methyltransferase.

Histamine: neural circuits and new medications

T.E. Scammell, A.C. Jackson, N.P. Franks, W. Wisden and Y. Dauvilliers; *SLEEPJ*, 2019

Pitolisant

- Inverser Histamin H3 Receptor Agonist
- Die Folge ist eine vermehrte Histamin-Ausschüttung in den synaptischen Spalt.

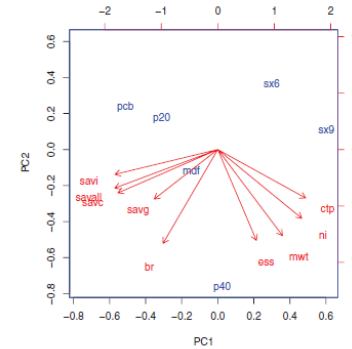
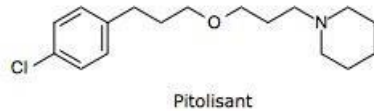


Figure 4. PCA of compared efficacy and safety profiles. PCA was conducted on the three treatments described by nine components, resulting in a BR ratio. The percentage of explained variance was 53% and 35% for the first two factors, showing two clusters of strongly correlated variables: the efficacy endpoints included the weekly cataplexy rate (WCTR), the narcolepsy index (NI), the MWT, and the ESS. The three TIAE safety BR for gastro-intestinal serious adverse events (SAVG), central nervous system serious adverse events (SAVC). Other AEs included SAVG, and all AEs, including all serious adverse events (SAWALL) are inversely correlated with these (as opposed to efficacy endpoints on the first axis). The BR ratio appears as a compromise between efficacy and safety. This efficacy/safety mapping allows comparison of the treatments by their mutual position: placebo (pcb) confirmed with the best safety and the worst efficacy, and modafinil (MDF) as a balanced profile for both efficacy and safety; efficacy for SX has a higher incidence of AE, particularly for SX9. P40 shows a similar efficacy compared with SX9, but with a better safety profile and the best BR ratio.

Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis
Philippe Lehert and Bruno Falissard; *SLEEPJ*, 2018, Vol. 41, No. 12

Zusammenfassung

- Autoimmungenese der Narkolepsie konnte bestätigt werden, ernsthafte Erkrankung
- Pathophysiologie durch Ausfall der Hypocretin-produzierenden Neuronen mehrheitlich erklärbar, aber nicht komplett
- Differentialdiagnosen der Narkolepsie oft schwierig, dabei Anamnese in Bezug auf Verhaltensweisen, Bettzeiten, psychiatrische Komorbiditäten und Aktigraphie von enormer Wichtigkeit, dabei oft variabler Verlauf wegweisend
- Histamin als exzitatorischer Neurotransmitter als neuer therapeutischer Ansatzpunkt relevant
- Neues Wissen immer wichtiger für Behandlung => Teilnahme an schweizweitem Netzwerk für Narkolepsie (SNANE) für Datenbank und Expertise
- Weitere Studien sinnvoll (z.B. SPHYNCS)



Kompetent
Umfassend
Nah

**Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit.**