

Vermehrte Müdigkeit und atone Anfallsereignisse bei einem 8jährigen Jungen

Dr. med. M. Pritsch
Chefarzt der Abteilung
Neuropädiatrie
DRK-Kinderklinik Siegen



*Die Lebensqualität für Kinder verbessern.
Das ist unser Auftrag.*

Anamnese

- Seit einer Woche vermehrt müde, schläft manchmal plötzlichem ein, schläft bis zu 12h/d
- Plötzlicher Tonusverlust, sackt in sich zusammen, ist ansprechbar, nach dem Aufstehen unsicheres Gangbild, „wie betrunken“
- Zusammensacken auch nachdem er gelacht hat

Eigenanamnese

- Unauffällige Zwillingsschwangerschaft, Sectio aus Schädellage
- Unauffällige postpartale Adaptation
- Ergotherapie zur Motorikförderung
- Integration in der Schule schwierig, schlechte Regelakzeptanz, stört, neigt zu Wutausbrüchen

Eigenanamnese

- 4/2013 Vorstellung in unserem SPZ wegen Konzentrationsstörungen in der Schule und Störung des Sozialverhaltens
- Einstellung auf Methylphenidat 10, im Verlauf 20mg/d
- Konzentrationsverbesserung in der Schule, wegen Zunahme der Wutanfälle, Absetzen durch die Mutter

Untersuchungsbefund bei Aufnahme

- Freundlich zugewandt, zu allen Qualitäten orientiert, kooperativ, gähnt vermehrt
- Schläft während des Anamnesegespräches mit den Eltern ein, wird geweckt ist kurz desorientiert, aber sofort ansprechbar
- Unauffällige allgemeinpädiatrische und neurologische Untersuchung

Diagnostik

- Blutparameter, Liquor
- EEG mit Provokation, Schlaf-EEG nach Schlafentzug
- LZ-EEG: mehrere dokumentierte Phasen mit Tonusverlust ohne epilepsietypische Potentiale
- MRT
- EKG, Langzeit-EKG

Beobachtung auf Station

- Ausgeprägtes Schlafbedürfnis, schläft in verschiedenen Situationen ein, nicht nur in seinem Bett
- Häufiges Stolpern, unsicherer Gang, sackt immer wieder in sich zusammen bis hin zu Stürzen
- Verletzt sich aber nie





Verdachtsdiagnose

Narkolepsie mit Kataplexie

Pathophysiologie

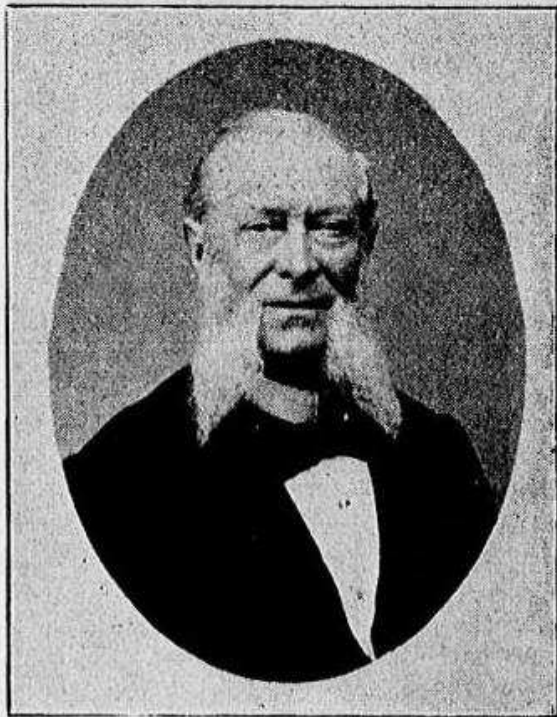


- Carl Westphal (1833-1890)
- Deutscher Psychiater und Neurologe
- „Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle“

Arch Psychiatr 7, 1877

Pathophysiologie

„ De la narcolepsie“, 1880



D^r JEAN-BAPTISTE-ÉDOUARD GÉLINEAU

Narkoleptische Tetrade

- Kataplexie
- Tagesschläfrigkeit
- Schlaflähmung
- Hypnagoge Halluzinationen

Pathogenese

- **Tagesmüdigkeit**

- Überwältigend
- Nicht durch Schlafmangel bedingt
- Einschlafen nicht nur in monotonen, sondern auch in ungewöhnlichen Situationen
- Schnelles Einschlafen
- Schlafdauer oft nur 10 min
- Schlaf wird trotzdem als erholsam empfunden

Pathogenese

- **Schlaflähmung**

- Dissoziation von Muskelatonie und REM-Schlaf
- Patienten haben das Gefühl sich beim Einschlafen oder Aufwachen nicht mehr richtig bewegen zu könne
- Kann erhebliche Ängste hervorrufen

Pathogenese

- **Halluzinationen**

- Hypnagog (beim Einschlafen)
- Hypnopomp (mit dem Aufwachen weiterbestehend)

- **Automatisches Handeln**

- Unsinnige oder „halbsinnige“ Handlungen
- Erfolgen oft im Halbschlaf
- Können oft nicht erinnert werden

Pathogenese

- **Kataplexie**

- Affektiver, plötzlicher Verlust der Muskelspannung

- Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2)*

- Bewusstsein erhalten

- Auslöser sind oft starke Emotionen insbesondere Lachen
Gelolepsie („Lachschlag“)

- Tonusverlust von kranial nach kaudal auch ohne Sturz,
Augenmuskeln, Gesichts und Nackenmuskulatur sind oft
mit einbezogen

- Dauer wenige Sekunden bis 2min

Epidemiologie

- Prävalenz in der Allgemeinpopulation 25-50/100000
- Bei Kindern vermutlich 20-30/1.000.000
- ESPED-Studie 2002 in Deutschland 1,2/1.000.000

Epidemiologie

- **24 Patienten von 1995-1912, davon 19 in 2011 u. 2012**
Schlüter et al. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 12. Jg. (2013) Nr. 3
- **Vermutlich Zunahme der Erkrankung**
 - Vorgegangene Infekte?
 - H1N1 Impfung? In Ländern mit hohem Durchimpfungsgrad (Schweden, Finnland, Frankreich wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Zunahme hergestellt)
- **23 Patienten unter 18** Cataplexy Features in Childhood Narcolepsie, Serra, L., Movement Disorders Vol. 23, Nr. 2 2008

Diagnosekriterien

Narcolepsy during Childhood: An Update Rocca et al.

Table 3 Diagnostic criteria of narcolepsy according to ICSD-3

	Narcolepsy type 1	Narcolepsy type 2
ICD-9-CM code	347.01	347.00.00
ICD-10-CM code	G47.411	G47.419
Alternate names	Hypocretin deficiency syndrome, narcolepsy-cataplexy, narcolepsy with cataplexy	Narcolepsy without cataplexy
Diagnostic criteria	<p>Criteria A and B must be met</p> <p>A. The patient has daily periods of irrepres-sible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least 3 mo¹</p> <p>B. The presence of one or both of the following:</p> <p>1. Cataplexy (as defined under essential fea-tures) and a mean sleep latency of ≤ 8 min and two or more sleep onset REM periods (SOREMPs) on an MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 min of sleep onset) on the preceding nocturnal polysomnogram may replace one of the SOREMPs on the MSLT²</p> <p>2. CSF hypocretin-1 concentration, measured by immunoreactivity, is either ≤ 110 pg/mL or $< 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same standard-ized assay</p>	<p>Criteria A–E must be met</p> <p>A. The patient has daily periods of irrepres-sible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least 3 mo</p> <p>B. A mean sleep latency of ≤ 8 min and two or more sleep onset REM periods (SOR-EMPs) are found on a MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 min of sleep onset) on the preceding nocturnal polysomnogram may replace one of the SOREMPs on the MSLT</p> <p>C. Cataplexy is absent¹</p> <p>D. Either CSF hypocretin-1 concentration has not been measured or CSF hypocretin-1 concentration measured by immunoreac-tivity is either > 110 pg/mL or $> 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay²</p> <p>E. The hypersomnolence and/or MSLT find-ings are not better explained by other causes such as insufficient sleep, obstruc-tive sleep apnea, delayed sleep phase dis-order, or the effect of medication or substances or their withdrawal</p>
Notes	<p>1. In young children, narcolepsy may some-times present as excessively long night sleep or as resumption of previously discontinued daytime napping</p> <p>2. If narcolepsy type 1 is strongly suspected clinically but the MSLT criteria of B1 are not met, a possible strategy is to repeat the MSLT</p>	<p>1. If cataplexy develops later, then the disorder should be reclassified as narcolepsy type 1</p> <p>2. If the CSF hypocretin-1 concentration is tested at a later stage and found to be either ≤ 110 pg/mL or $< 1/3$ of mean val-ues obtained in normal subjects with the same assay, then the disorder should be reclassified as narcolepsy type 1</p>

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders version 3; MSLT, multiple sleep latency test; REM, rapid eye movement.

Source: American Academy of Sleep Medicine.¹

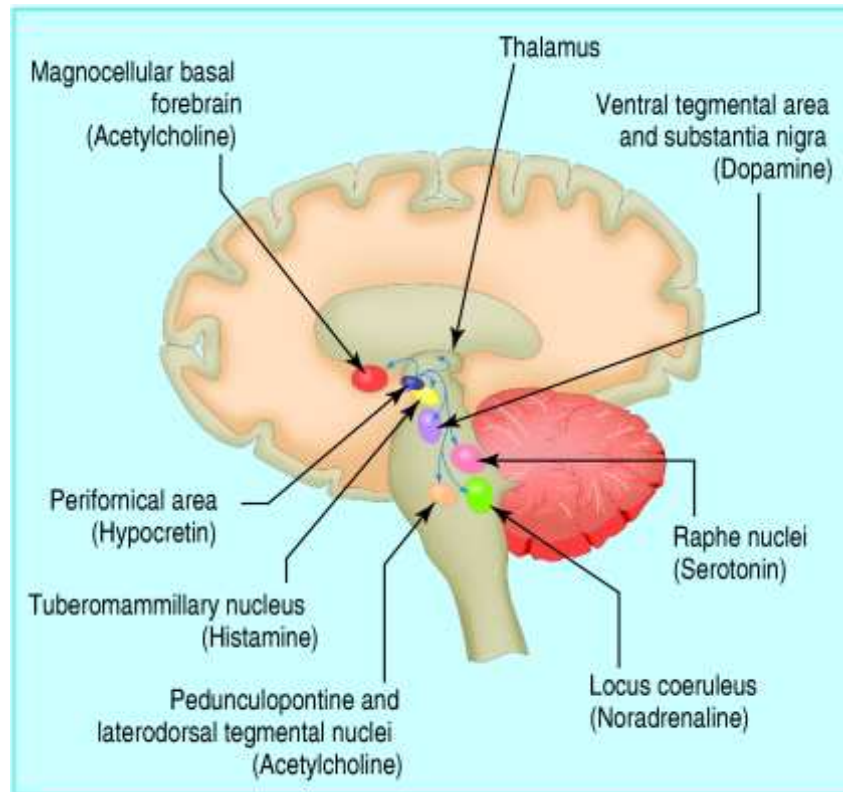
Ätiologie

- Verdacht auf eine genetische Disposition durch den Nachweis bestimmter HLA-AK (98% der Patienten)
 - DRB 1* 15
 - DQB 1* 0602
- Veränderung in der Konzentration
 - Hypokretin/Orexin im Liquor
- Narkolepsietypische schlafpolygraphische Auffälligkeiten
 - Veränderungen bei den sleep-onset-REM-Phasen

Orexin A und B (Hypocretin)

- Narkolepsie bei Hunden der Rasse Dobermann, wohl auch bei Pferden
- Autosomal-dominant vererbten Orexin-Rezeptor-2-Defekt
- Bei Narkolepsiepatienten findet man meist eine verminderte Konzentration von Orexin im Liquor
- Ein eindeutiger genetische Defekt konnte beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden

Orexin A und B (Hypokretin)



Neuropeptid

- Neurone vermitteln
 - Schlaf und Arousel
 - Energiehomöostase
 - Gefühlen
 - Belohnungssystem
- Regulierenden Einfluss auf den Schlaf/Wach Rhythmus
- Zentrale Rolle in der Appetitregulation
- Zentrale Injektion von Hypocretin steigert die Wachheit bei Mäusen

Schlafpolygraphische Auffälligkeiten

- Veränderung in der Abfolge der Schlafstadien
- Frühes Auftreten von sleep-onset-REM Phasen
 - Kurz nach dem Einschlafen zeigen sich REM-Phasen
- Schlafdefragmentierung, mit Verschiebung der Schlafphasen zueinander
- dissoziativen REM-Schlaf, der Tonus der Muskulatur verhält sich bei der Kataplexie wie im REM-Schlaf

Befunde

- DR-2; DRB 1*15; DQB 1*06 AK waren positiv
- Orexin/Hypokretin im Liquor erniedrigt
- Im Multiplen Schlaflatenztest 5 Episoden mit verkürzter Einschlaf latenz und frühen sleep-onset-REM-Phasen

Therapie

- **Modafinil (Vigil)**

- Die Wachphasen fördernde Wirkung
- Verstärkt die Aktivität des glutaminergen Systems
- Interaktion mit der Histaminfreisetzung
- Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin
- Blockiert die Aktivierung der schlaffördernden Neurone im Nucleus preopticus
- Sehr effektiv gegen Müdigkeit
- Kaum Wirkung auf die Kataplexie

Therapie

- **Methylphenhydát**

- Ritalin ist das einzige MPH-Präparat mit Zulassung zur Behandlung der Narkolepsie
- Katecholamien und Dopaminwiederaufnahmehemmer
- Verstärkt die Serotoninwirkung
- Reduziert die Tagesschläfrigkeit
- Reduziert den prozentualen Anteil von REM Phasen
- verlängert die REM Schlaf Latenz
- Max. Dosis 30mg/kg/KG

Therapie

- **Natriumoxybat (Xyrem)**
 - Aktiver Metabolit ist gamma-Aminobuttersäure
 - Hohe Konzentration im Hypothalamus und den Basalganglien
 - Bindet als Agonist an die GABA_A- Rezeptoren
 - Unterdrückt die Dopaminaktivität
 - Ist effektiv insbesondere bei **Kataplexie** auch bei Tagesschläfrigkeit, Halluzinationen und Schlafparalyse
 - Wird zeitversetzt in 2 abendlichen Dosen verabreicht

Therapie

- Trizyklisches Antidepressiva
- Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
- Selektive Serotonin- und Noradrenelin Wiederaufnahmehemmer
- Intravenöse Immunglobuline

Therapie

- Methylphenidat 1mg/kg/KG
 - Darunter wesentlich weniger Tagesschlafphasen
 - Zunahme der Wutanfälle
 - Vorübergehendes Pausieren führt zur Zunahme der Schlafphasen
 - Zeigt Zungenpropulsionen
 - Seltener, aber weiterhin Kataplexien
 - In 2 Gaben
 - Morgens als Retardpräparat



Therapie

- Tic?
- NW Methylphenidat?
- Im Rahmen der Erkrankung?

- Facies kataplektika
 - Atone Gesichtsmuskulatur
 - Geöffneter Mund
 - Hängende Augenlider („Schlafzimmerblick“)
 - Zungenpropulsionen

Cataplexy Features in Childhood Narcolepsie, Serra, L., Movement Disorders Vol. 23, Nr. 2 2008

Therapie

- **Xyrem**

- Erst eine Dosis kurz vor dem Schlafengehen
- 2. Dosis zwei Stunden später
- Wurde vom Patienten nicht toleriert
- Sehr positiven Effekt auf die Kataplexien
- Aktuelle Dosis 750 mg

Zusammenfassung

- Narkolepsie im Kindesalter ist eine seltene Erkrankung
- Lässt sich ebenso schwer behandeln wie im Erwachsenenalter
- Prognose ist zweifelhaft

Vielen Dank

