

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

Essverhalten, Körpergewicht und Körperzusammensetzung bei Patienten mit
Narkolepsie in zeitlichem Zusammenhang mit dem Erkrankungsbeginn

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Pierre-Alois Bernard Henri Beitinger

aus

Ingolstadt

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Pollmächer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Engel
Priv. Doz. Dr. J. Schirra

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. A. Schuld

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. D. Reinhardt

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.06.05

für Frigga und Erik

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einführung.....	6
1.1 Die Narkolepsie.....	6
1.1.1 Definition	6
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Klinisches Bild.....	9
1.2 Körperzusammensetzung und Regulation des Körpergewichts.....	12
1.2.1 Körperzusammensetzung	12
1.2.2 Modelle zur näheren Beschreibung der Körperzusammensetzung.....	13
1.2.3 Bestimmung der Körperzusammensetzung	13
1.2.4 Regulation des Körpergewichts	18
1.3 Auffälligkeiten im Metabolismus bei Narkolepsiepatienten.....	23
1.4 Auffälligkeiten im Metabolismus bei Schlafapnoepatienten.....	25
1.5 Fragestellung	27
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Ethische Aspekte	28
2.2 Populationen.....	28
2.2.1 Narkolepsiepatienten	28
2.2.2 Schlafapnoepatienten	28
2.2.3 Bundesgesundheitsurvey 1998	29
2.3 Fragebogen.....	29
2.3.1 Vorgehensweise.....	29
2.3.2 Teil 1: Identifikation, Geburtsdatum, Größe und Gewicht.....	31
2.3.3 Teil 2: Beginn der Symptome der Tetrade und Veränderungen des Gewichts und des Essverhaltens	31
2.3.4 Teil 3: Aktuelle Medikation und Begleiterkrankungen.....	31
2.3.5 Teil 4: Frage nach früheren Untersuchungen	31
2.4 Bestimmung der Körperzusammensetzung	32
2.4.1 Vorgehen.....	32
2.4.2 Körpermasseindex	33

2.4.3	Bauch-Hüft-Umfangs-Quotient und Bauchumfang.....	33
2.4.4	Hautfaltendickemessung.....	34
2.4.5	Bioimpedanzanalyse.....	35
2.5	Messung des Leptinspiegels.....	37
2.6	Statistische Datenanalyse.....	38
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Fragebögen.....	39
3.1.1	Population.....	39
3.1.2	Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index.....	39
3.1.3	Symptome der Narkolepsie.....	41
3.1.4	Veränderungen im Essverhalten und des Körpergewichts.....	43
3.1.5	Prävalenz der Begleiterkrankungen.....	46
3.1.6	HLA-Status.....	47
3.1.7	Multiple Schlaflatenztestung.....	47
3.2	Anthropometrie.....	49
3.2.1	Patienten mit Narkolepsie.....	49
3.2.2	Patienten mit Schlafapnoesyndrom.....	51
3.2.3	Vergleich der Patienten mit Narkolepsie und Schlafapnoe.....	52
3.3	Leptinspiegel bei den unterschiedlichen Patientengruppen.....	53
4	Diskussion.....	55
4.1	Zusammenfassung der Befunde.....	55
4.2	Limitationen der Studie.....	56
4.3	Gewichtsauffälligkeiten bei Narkolepsie.....	57
5	Zusammenfassung.....	64
6	Anhang.....	66
7	Abkürzungsverzeichnis.....	67
8	Abbildungsverzeichnis.....	69
9	Literatur.....	71
10	Danksagungen.....	82
11	Lebenslauf.....	83

1 Einführung

Die Narkolepsie ist eine die Lebensführung stark beeinflussende chronische Erkrankung mit einer erheblichen Störung des Schlaf-Wach-Verhaltens.

In den letzten Jahren konnten neue Erkenntnisse für die Erforschung der Pathogenese der Narkolepsie gewonnen werden. Man stellte bei Narkolepsiepatienten ein erworbenes zentrales Defizit eines Neuropeptids, des Orexins, fest. Dies scheint bei den Patienten mit einer Reihe weiterer endokriner und metabolischer Auffälligkeiten, unter anderem im Sinne eines Leptindefizits und einer Adipositas, verbunden zu sein. Mit vorliegender Arbeit soll ein Beitrag geleistet werden, zu klären, wie das hohe Körpergewicht zustande kommt. Bei einer großen Anzahl von Patienten wurden Veränderungen von Appetit und Körpergewicht in Zusammenhang mit dem Erkrankungsbeginn erfragt, zusätzlich untersuchten wir eine Gruppe von Patienten anthropometrisch und bestimmten den Leptinspiegel im Plasma.

1.1 Die Narkolepsie

1.1.1 Definition

Die Narkolepsie ist eine Erkrankung aus der Gruppe der Schlafstörungen. Sie ist charakterisiert durch Hypersomnie mit imperativen Schlafattacken sowie kataplektischen Anfällen. Zusätzlich bestehen eine Reihe weiterer Symptome, die wahrscheinlich in der Störung des Übergangs zwischen verschiedenen Vigilanzzuständen begründet sind (Aldrich, 1990).

Die Beschreibung der Krankheitssymptomatik reicht schon über 100 Jahre zurück (Gélineau, 1880; Westphal, 1877; Loewenfeld, 1902). Daniels beschrieb 1934 die so genannte Narkolepsie-Tetrade (Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmung) (Daniels, 1934). Im Rahmen der „International classification of sleep disorders“ (ICSD) einigte man sich auf einheitliche Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1) (American Sleep Disorders Association, 1995). Dazu zählen als die beiden Hauptkriterien übermäßige Schläfrigkeit und plötzliche Muskelschwäche. Als akzessorische Symptome gelten Schlaflähmung, hypnagoge Halluzinationen, Verhaltensautomatismen und gestörter Nachtschlaf. Eine kurze Einschlaf- und „Rapid Eye

Movement“ (REM)-Schlaf latenz sowie eine positive „Humanes Leukozytenantigen“ (HLA)-Typisierung für DR2 stellen charakteristische Untersuchungsbefunde dar.

Diagnostische Kriterien: Narkolepsie nach ICSD

- A. Die Beschwerden bestehen in übermäßiger Schläfrigkeit oder plötzlicher Muskelschwäche.
- B. Wiederholt auftretende Tagesnickerchen oder ein unwillkürliches Einnicken tritt nahezu täglich mindestens drei Monate lang auf.
- C. Ein plötzlicher auftretender bilateraler Verlust des, die Körperhaltung stabilisierenden Muskeltonus bei intensiven Gefühlsempfindungen (Kataplexie).
- D. Nebenmerkmale beinhalten:
 - 1. Schlafparalyse;
 - 2. Hypnagoge Halluzinationen;
 - 3. Verhaltensautomatismen;
 - 4. Unterbrochene Hauptschlafperiode.
- E. Die Polysomnographie zeigt eines oder mehrere der folgenden Merkmale:
 - 1. Schlaf latenz unter 10 Minuten;
 - 2. REM-Schlaf latenz unter 20 Minuten und
 - 3. Einen MSLT, der eine mittlere Schlaf latenz unter 5 Minuten aufweist;
 - 4. 2 oder mehr Schlafperioden beginnen mit REM-Schlaf.
- F. Die HLA-Typisierung ist DR2 positiv.
- G. Kein Vorliegen irgendeiner anderen körperlichen oder psychiatrischen Störung, die für diese Symptome verantwortlich sein könnten.
- H. Andere Schlafstörungen können zwar vorhanden sein, dürfen aber nicht die primäre Ursache der Symptome sein; z.B. periodische Beinbewegungen oder zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Minimal kriterien: B + C, oder A + B + E + G

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose Narkolepsie nach ICSD
(American Sleep Disorders Association, 1995)

Erläuterung:

Schlafparalyse beschreibt den Zustand einer Unfähigkeit zu Willkürbewegungen beim Einschlafen oder Aufwachen. Hypnagoge Halluzinationen sind Wahrnehmungsstörungen vor dem Einschlafen. Verhaltensautomatismen sind stereotype Verhaltensfortführungen in schlafähnlichem Zustand. Schlaf latenz stellt die Zeit bis zum Auftreten des Schlafes dar. REM – rapid eye movement. HLA – human leucocyte antigen. Nähere Erläuterungen siehe Kapitel 1.3

1.1.2 Epidemiologie

Narkolepsie ist eine seltene Erkrankung. Je nach Bevölkerungsgruppe schwankt die Prävalenz zwischen 20 und 60 Fällen auf 100 000 Einwohner (Hublin et al., 1994b). Die Spannweite beträgt in Europa 0,018-0,05 % (Hublin et al., 1994b; Ohayon et al., 1999). In anderen Regionen wie Japan erreicht sie Größenordnungen von 0,2%, während in Israel Narkolepsie in der vorselektierten Gruppe der Patienten mit erhöhter Tagesmüdigkeit im Vergleich um 1/60 bis 1/160 seltener vorkommt (Lavie und Peled, 1987). Wilner et al. geben die Prävalenz in Israel mit 0,23/100 000 an (Wilner et al., 1988).

Männer sind 1,6 mal häufiger betroffen als Frauen (Silber et al., 2002). Der Krankheitsbeginn liegt meist in der Pubertät oder im Jahrzehnt danach, allerdings können auch schon Kinder erkranken. Im 3. und 4. Lebensjahrzehnt gibt es einen zweiten Gipfel des Erstmanifestationsalters. Die Extreme reichen vom fünften bis zum 55. Lebensjahr (Ohayon et al., 2002; Hublin et al., 1994a).

Eine familiäre Häufung ist seit langem bekannt. Das Risiko als Verwandter ersten Grades eines an Narkolepsie Erkrankten betroffen zu sein, ist sechs bis 40 mal höher als für den Durchschnitt der Bevölkerung. Monozygote Zwillinge zeigen keine zwingende Konkordanz für das Auftreten der Erkrankung (Pollmächer et al., 1990). Dies weist auf eine entscheidende Rolle nichtgenetischer Ursachen hin.

Zwischen bestimmten Human-Leukozyten-Antigen-(HLA)-Gruppen und der Erkrankung besteht eine sehr enge Assoziation. Nahezu 100% der japanischen Patienten (Honda et al., 1983; Juji et al., 1984; Matsuki et al., 1985), über 90-95% der kaukasischen Patienten (Billiard et al., 1986; Poirier et al., 1986; Guilleminault et al., 1989; Aldrich, 1990) aber nur 60% der afroamerikanischen Betroffenen (Neely et al., 1987; Lin et al., 2001) sind für das serologische Merkmal HLA-DR2 positiv. Des Weiteren sind 88-98% der Patienten mit Kataplexie DQB1*0602, einem genotypischen Marker, positiv (Lin et al., 2001). Dies stellt die engste bisher bekannte Assoziation einer Erkrankung mit einem immunogenetischen Marker dar (Klein und Sato, 2000). Weitere Besonderheiten in verschiedenen Haplotypen, z.B. dem Allel DQA1*0102, gelten als Hinweis auf etwaige Suszeptibilitätsmerkmale bei Patienten mit Narkolepsie (Mignot, 1998; Mignot et al., 1993). Auch in der Normalbevölkerung weisen HLA DQB1-positive Personen eine verkürzte REM-Latenz auf (Mignot et al., 1999).

Wegen dieser immunogenetischen Besonderheiten wurde schon lange die pathophysiologische Rolle eines Autoimmunprozesses diskutiert. Bisher wurden allerdings keine konkreten Befunde erhoben, die diese Hypothese stützen würden. Vielmehr scheinen eine Reihe von Immunparametern sich kaum von Gesunden zu unterscheiden (Hinze-Selch et al., 1998; Honda et al., 1986b).

1.1.3 Klinisches Bild

Kinder werden zu Krankheitsbeginn durch Unruhe, Stürze, Unfälle und durch dem hyperkinetischen Syndrom ähnliche Verhaltensweisen auffällig (Guilleminault und Pelayo, 2000). Bei Erwachsenen manifestiert sich die Narkolepsie vor Diagnosestellung regelmäßig mit Einschlafattacken, Kataplexien, hypnagogen Halluzinationen, gestörtem Nachtschlaf, Erinnerungslücken und Unfällen (Mayer und Kotterba, 2001). Vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung vergehen im Durchschnitt zehn Jahre (Silber et al., 2002).

Die **Tagesschläfrigkeit** ist das häufigste, aber auch das am wenigsten spezifischste Symptom (Aldrich, 1996; Overeem et al., 2001). Die Tagesschläfrigkeit ist eines der frühesten Anzeichen für eine Narkolepsie, das sich oft langsam entwickelt. Sie kann durch spezifische Verhaltensmodifikationen geringgradig beeinflusst werden. Die Tagesschläfrigkeit ist zirkadian moduliert und zeigt einen fluktuierenden Verlauf mit einem Gipfel vor allem um die Mittagszeit (Broughton et al., 1998).

Es existiert eine große Anzahl an Differentialdiagnosen, die als Leitsymptom eine erhöhte Tagesschläfrigkeit aufweisen. Neben Narkolepsie sind als prominente Beispiele das Kleine-Levin-Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom, Morbus Pick, viele psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Substanzmissbrauch oder Demenzen, aber auch Infektionen anzuführen. Auch das Schlafapnoesyndrom manifestiert sich unter anderem mit stark erhöhter Tagesmüdigkeit.

Deutlich spezifischer sind im Gegensatz dazu **imperative Einschlafattacken**, anfallsartige, kaum kontrollierbare Schlafepisoden. Diese werden durch die gleichen Umstände wie die Tagesmüdigkeit gefördert und gehen zum Teil übergangslos aus diesen hervor. Die Dauer beträgt wenige Sekunden bis Stunden. Die Häufigkeit reicht von einmal bis mehrmals täglich. Die Patienten können diese imperativen Tagschlafepisoden wie auch die Tagesmüdigkeit durch 20-30-minütige Schlafepisoden positiv beeinflussen.

Zu den Wachstörungen am Tage kommen Schlafstörungen in der Nacht. Die Patienten haben häufig Schwierigkeiten, ein- und durchzuschlafen und liegen nachts häufig wach. Polysomnographisch zeigt sich bei 2/3 der Betroffenen eine gestörte Schlafarchitektur mit vorzeitigem REM-Schlaf, vermehrtem Stadienwechsel und mangelnder Schlaftiefe. In der Hälfte der Fälle liegt ein Periodic-Leg-Movement-Syndrom vor. Man geht bei Narkolepsie von einer Komorbidität von zehn bis 15 Prozent mit dem Schlafapnoesyndrom aus (Guilleminault und Dement, 1977).

Eine **Kataplexie** ist definiert als plötzlicher, bilateraler Verlust des Haltemuskeltonus der quergestreiften Muskulatur (Overeem et al., 1999). Glatte Muskulatur ist nie betroffen. Der Muskeltonus kann immer wieder ruckartig einschießen. Kataplexien können durch intensive Gefühlsempfindungen wie Lachen, Wut oder Trauer ausgelöst werden. Diese stellen den klassischen affektiven Tonusverlust dar. Man diskutiert hierbei das Einschießen der REM-assoziierten Muskeltonussuppression im Wachzustand. Gehäuft treten für diese REM-Intrusionen bei gleichzeitigem Bestehen von Müdigkeit auf. Während einer Kataplexie ist der Patient stets bei Bewusstsein. Katapletkische Attacken variieren im Schweregrad von vollständigem Tonusverlust bis zu einfachem Herabsinken des Unterkiefers oder Instabilität in den Knien. Die Dauer ist meist auf fünf bis 30 Sekunden beschränkt, kann aber auch bis zu einer halben Stunde betragen. Ein über mehrere Stunden andauernder „Status cataplecticus“ kann nach plötzlichem Absetzen von antikatapletisch wirkender Medikation auftreten (Mayer und Kotterba, 2001). Im Ausnahmefall ist ein Übergang in eine Schlafattacke oder hypnagoge Halluzination möglich.

Als Diagnosekriterium ist die Kataplexie am aussagekräftigsten von allen Symptomen bzw. Untersuchungsmethoden. Differentialdiagnosen bei klar isolierten Kataplexien sind das Prader-Willi-Syndrom und der Morbus Niemann-Pick Typ C. Der Kataplexie ähnlich sind alle Arten von Synkopen und Drop-attacks, einschließlich zerebraler Krampfanfälle.

Die folgenden Symptome sind häufig mit der Narkolepsie assoziiert, jedoch nicht obligatorisch.

Die **Schlaflähmung** beschreibt die periodisch auftretende Unfähigkeit, beim Einschlafen oder Aufwachen willkürliche Bewegungen auszuführen. Diese Episoden sind nur von kurzer Dauer. 6,2% der Bevölkerung erfahren einmal in ihrem Leben eine Schlaflähmung (Ohayon et al., 1999).

Hypnagoge Halluzinationen sind realistische Träume mit oft ängstigendem Inhalt, die entweder beim Einschlafen, dann werden sie hypnagog genannt, oder beim Aufwachen, hypnopomp, auftreten. Sie können alle Sinnesqualitäten betreffen. Es dominieren aber visuelle Eindrücke (Krahn et al., 2001; Aldrich, 1996). Vor allem hypnopompe Halluzinationen erweisen sich als guter Prädiktor für das Auftreten von Narkolepsie (Ohayon, 2000).

Automatisches Verhalten ist gekennzeichnet durch das Fortführen von Tätigkeiten während der Patient sich in einem schlafähnlichen Zustand befindet. Häufig liegt eine anterograde Amnesie vor.

Der menschliche Schlaf lässt sich grob in zwei verschiedenen Schlafstadien einteilen. Zum gibt es einen „Rapid Eye Movement“-Schlaf (REM-Schlaf), charakterisiert durch schnelle Augenbewegungen, einen reduzierten Muskeltonus und einem dem Wachzustand ähnlichen elektroenzephalographischen (EEG-) Bild. Dazu lässt sich ein in vier Stadien einteilbarer „non-REM“-Schlaf (nREM-Schlaf) mit einem langsameren und von der Amplitude höheren EEG-Muster abgrenzen.

Erhöhte Tagesmüdigkeit und automatisches Verhalten zählt man zur nREM-Symptomatik, Kataplexie, hypnagoge Halluzination und Schlafparalyse hingegen zu den REM-assoziierten Symptomen.

Mit der Technik der Polysomnographie wurden in der Schlafarchitektur bei Narkolepsiepatienten REM-Phasen beim Einschlafen (Sleep onset rapid eye movement periods, SOREMs) entdeckt (Vogel, 1960; Rechtschaffen et al., 1963). Um erhöhte Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung und diese SOREMs zu objektivieren, bedient man sich des Multiplen-Schlaflatenz-Tests (multiple sleep latency test, MSLT) (Carskadon et al., 1986). Bei diesem Test gibt man dem Probanden unter polysomnographischer Überwachung alle zwei Stunden die Gelegenheit zu schlafen. Idealerweise werden fünf Durchgänge registriert. Als Parameter wird die Zeit bis zum Einschlafen (Sleep onset latency, SOL) und das Vorkommen von REM innerhalb von zehn Minuten nach der SOL (Sleep Onset REM, SOREM) erfasst. Als pathologische mittlere Einschlafatenz wird im Allgemeinen eine Zeit unter fünf Minuten gewertet (Richardson et al., 1978; Roehrs und Roth, 1992). Dieser Befund alleine ist jedoch nicht sehr spezifisch, da viele Faktoren auch bei Gesunden zu einer verkürzten Schlaflatenz führen können (Folkerts et al., 1996; Carskadon et al., 1986). Mehr als zwei SOREMs bei fünf MSLT-Einheiten hingegen sind ein typisches Kennzeichen der

Narkolepsie (Mittler et al., 1979). In Verbindung mit einer verkürzten Einschlafzeit erhält man ein zuverlässiges Kriterium zur Festigung der Diagnose Narkolepsie (Folkerts et al., 1996; Amira et al., 1985).

1.2 Körperzusammensetzung und Regulation des Körpergewichts

1.2.1 Körperzusammensetzung

Der Körper eines kaukasischen Mannes (in Klammern Werte für Frauen) setzt sich vereinfacht aus folgenden Bestandteilen zusammen: 9,4-13,0kg (7,5-9,3kg) Protein, 19,8-27,2kg (15,9-30,6kg) Fett, 2,9-3,6kg (2,2-2,7kg) Mineralstoffe und 35-45l (27,7-31,4l) Wasser (Ellis, 1990). Normalwerte für den Fettanteil am Körpergewicht sind für Männer 12-18% und für Frauen 18-25% (Ganong, 2001). Die Lipide haben mehrere Funktionen: Zum einen sind sie strukturelle Fette in den Zellmembranen und dienen unter anderem als Grundgerüst für Steroidhormone. Zum anderen erfüllen mechanische Aufgaben mit Stütz- und Schutzfunktion. Außerdem stellen sie als Neutralfette den Energiespeicher in Form von Triglyceriden dar. Der größte Anteil wird als Unterhautfettgewebe und als intraabdominelles Fett gespeichert (Ganong, 2001). Bei Männern sind 20% und bei Frauen nur 6% des Körperfetts viszeral gespeichert (Montague und O'Rahilly, 2000). Das Körperfett und seine Verteilung unterliegen verschiedenen Faktoren. Die Fettverteilung ist zu einem Großteil erblich (Feitosa et al., 2000; Davey et al., 2000). Daneben spielen auch Umweltfaktoren eine große Rolle (Rose et al., 1998; Rice et al., 1995). Adipositas der oberen Körperhälfte, ausgedrückt durch einen erhöhten Bauch-Hüftumfangs-Quotienten (Waist-Hip-Ratio, WHR), ist ein Prädiktor für eine gesteigerte Morbidität und Mortalität durch koronare Herzkrankheiten, Malignome, Diabetes mellitus und das Auftreten des metabolischen Syndroms. [Übersichtsarbeit:(Montague und O'Rahilly, 2000)]

1.2.2 Modelle zur näheren Beschreibung der Körperzusammensetzung

Um die Körperzusammensetzung abzuschätzen, kann man, je nach vorhandener Datenlage, verlangter Information und Genauigkeit, unterschiedlich differenzierte Modelle des Körpers und seiner Bestandteile heranziehen.

Nach der WHO, basierend auf der Arbeit von Wang, kann man die Körperzusammensetzung auf fünf Ebenen beschreiben (Wang et al., 1992; WHO, 1995).

Die erste Stufe stellt das atomare Niveau dar. Hier wird in die chemischen Elemente wie Wasserstoff und Kohlenstoff unterteilt. Sie wird mit Methoden der Ganzkörperanalyse wie der Neutronenaktivierung untersucht.

Die zweite Ebene beinhaltet auf Molekülebene Wasser (total body water, TBW), Lipide, Eiweiße usw. Bestandteile wie Wasser lassen sich direkt bestimmen, Fette jedoch nur indirekt, indem man über messbare Parameter Annahmen über deren Menge macht, wie beispielsweise mit der Densitometrie. Anthropometrische Methoden zur Abschätzung des Gesamtkörperfettmenge (total body fat, TBF) und der fettfreien Masse (fat-free mass, FFM) basieren auf indirekten Techniken.

Auf der dritten, zellulären Ebene unterscheidet man extrazelluläre Flüssigkeit (extracellular fluid, ECF), extrazelluläre Feststoffe (extra-cellular solid, ECS) und Zellmasse bestehend aus Fett und der fettfreien Zellmasse (body-cell mass, BCM).

Die Gewebeebene unterscheidet als viertes Niveau unter anderem Muskel-, Knochen- und Fettgewebe. Letzteres ist hauptsächlich subkutan und viszeral verteilt.

Die letzte Ebene stellt den Körper als ganzes dar.

1.2.3 Bestimmung der Körperzusammensetzung

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung (Ellis, 2000; WHO, 1995).

Direkte Methoden sind neben der chemischen Analyse von Biopsien die Untersuchung von Leichen. Indirekte Methoden gehen von speziellen Annahmen bezüglich der physikalischen Eigenschaften verschiedener gemessener Parameter in Bezug auf die Zusammensetzung des Körpers aus (Heyward, 1998). Hierzu zählen unter anderen folgende Methoden:

Bei der **Densitometrie** geht man von der spezifischen Dichte von Körperfett und fettfreiem Anteil aus. Sie ist eine klassische, und lange Zeit als „Goldstandard“ angese-

hene, auf dem Zweikomponenten-Modell basierende Methode. Durch Wasser- oder Luftverdrängung wird die Dichte des Körpers (D_B) bestimmt. Bei bekannter Dichte der Komponenten Fett (D_{Fett}) und fettfreie Masse (D_{FFM}) lässt sich deren Anteil berechnen (Wang et al., 2003).

$$Fett = \frac{D_{Fett} \times (D_{FFM} - D_{KG})}{D_{KG} \times (D_{FFM} - D_{Fett})} \times KG$$

Formel 1

Die Dichtewerte für Fett und die FFM liegen relativ konstant bei 0,090g/cm³ bzw. 1,100g/cm³ (Wang et al., 2003). Das Verhältnis von TBW zu FFM ist – erstaunlich regelmäßig bei allen Säugetieren – konstant bei 73% (Wang et al., 1999). Die Hydrodensitometrie ist ein aufwendiges, Raum beanspruchendes und stark auf die Mitarbeit des Probanden angewiesene Methode. Anthropometrische Abschätzungsverfahren und auch die Bioimpedanzanalyse werden allerdings mit ihren Berechnungsformeln an diesen Werten kalibriert und validiert (Heyward, 1998).

Weitere Verfahren sind die **“Dual-energy x-ray”-Absorbtometrie (DEXA)**, die **Ganzkörper-Kalium-Methode** und die **„difference technique“** aus in vivo Neutronenaktivierung und Tritiumverteilung (Pietrobelli et al., 1996; Pierson, Jr. und Wang, 1988; Beddoe und Samat, 1998). Auch bildgebende Verfahren sind geeignet, das Körperfett zu bestimmen. Mit der abdominalen Computertomographie und Kernspintomographie lässt sich die Fettmenge und -verteilung differenziert berechnen (Ellis, 2000).

Diese Methoden werden als Referenzmethoden zur Vorhersage der Körperzusammensetzung für die folgenden Verfahren herangezogen. Da jede dieser Methoden die Körperzusammensetzung stark vereinfachen, versucht man durch die Kombination verschiedener Methoden, die Schwächen der einzelnen zu kompensieren.

Als indirekte und nicht invasive Methoden gelten die **Bioimpedanz-Analyse (BIA)** sowie die **anthropometrischen Messverfahren** der Körperbaumaße und Hautfaltendicke (Kushner, 1992; Brodie et al., 1998; Ellis, 2001). Anthropometrie ist eines der einfachsten Mittel, um den Ernährungszustand zu bestimmen. Die am häufigsten benutzten Methoden stellen Messungen der Hautfaltendicke, Umfangsmessungen sowie verschiedene Körperhöhen- und Gewichtsindizes dar (WHO, 1995). Dem Vor-

teil der einfachen, schnellen und nichtinvasiven Anwendung stehen die Nachteile einer schwierigen Reproduzierbarkeit als methodischer Fehler gegenüber. Des Weiteren werden als systematischer Fehler die Ungenauigkeiten der Referenzmethoden weitergetragen. Außerdem sind die verwendeten Regressionsgleichungen populationspezifisch. Ein weiterer Punkt ist die zusätzliche starke Vereinfachung auf ein Körpermodell hin (Heyward, 1998).

Aufgrund der Studienanforderungen sowie der Erfahrungen der Untersucher wurden bei der vorliegenden Untersuchung der Body-Mass-Index (BMI), Bauch-/ Hüftumfangmessungen sowie die Bioimpedanzanalyse (BIA) angewendet.

Der **body mass index (BMI)** wird auch Quetelet-Index genannt. Dieser Indikator ist definiert als Körpergewicht geteilt durch Körpergröße im Quadrat (Quetelet, 1867; WHO, 1995):

$$BMI = \frac{m[\text{kg}]}{h[\text{m}]^2}$$

Formel 2

Der BMI korreliert stark mit der durch die Densitometrie bestimmten Körperfettmenge (Pierson, Jr. et al., 1991). Die Beziehung zwischen BMI und dem Gesamtkörperfett variiert je nach Alter, Geschlecht und Rasse. Im Allgemeinen steigt der BMI in der westlichen Welt mit dem Alter (Deurenberg et al., 1991). Der BMI wird zur Klassifizierung der Adipositas herangezogen. Man unterteilt nach WHO Report wie folgt (WHO, 1995):

	BMI [kg/(m) ²]
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25,0 – 29,9
Adipositas I°	30,0 – 34,9
Adipositas II°	35,0 – 39,9
Adipositas III°	>40

Tabelle 2

Der BMI und die Sterblichkeit korrelieren sehr stark in Form einer J-förmigen Kurve (Manson et al., 1995; WHO, 1995). Das heißt bei sehr niedrigen und hohen BMI-Werten steigt die Mortalität an. Aus dem BMI kann die Fettmasse mittels Formeln abgeschätzt werden (Deurenberg et al., 1991).

Der **Bauchumfang** steht in Relation zur abdominalen Adipositas (Chan et al., 2003; Perry et al., 1997). Bei Männern reicht der Bauchumfang alleine aus, um die Menge des abdominalen Fetts ausreichend genau abzuschätzen (Chan et al., 2003). Basierend auf MRT-Bildern wurden Gleichungen entwickelt, die die Berechnung des viszeralen abdominalen Fettgehalts aus anthropometrischen Daten wie dem Bauchumfang zulassen (Ellis, 2000).

Der Bauchumfang ist stark mit erhöhten Insulinspiegeln assoziiert und ist ein besserer Prädiktor für das metabolische Syndrom als die WHR (Lev-Ran, 2001).

Man geht davon aus, dass ein Bauchumfang von mehr als 100cm als Indikator für atherogene metabolische Störungen gilt (Pouliot et al., 1994).

In Deutschland haben Männer einen mittleren Bauchumfang von $96,4 \pm 11,4$ cm und Frauen von $85,0 \pm 13,1$ cm (Bergmann und Mensink, 1999). Die Werte zeigen jedoch regionale Unterschiede. Eine Population von knapp 5 000 Personen aus Augsburg zeigte Mittelwerte von 95,3cm bei Männern und 82,5cm bei Frauen (Liese et al., 2001).

Eine Methode, die weniger zur Bestimmung der Fettmasse dient, sondern eher zur Abschätzung des Verhältnisses zwischen abdominalen und peripheren Fettdepots und somit der abdominalen Adipositas ist der **Bauch-Hüft-Umfangs-Quotient** (Waist-Hip-Ratio, WHR). Er wird aus dem Quotient des Körperumfangs des Bauches (waist) und Hüfte (hip) errechnet.

$$WHR = \frac{\text{Bauchumfang}(Waist)[cm]}{\text{Hüftumfang}(Hip)[cm]}$$

Formel 3

Eine zentrale Verteilung des Körperfetts, entsprechend einer WHR größer als 0,9 bei Frauen und 1,0 bei Männern, führt zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität (Kissebah und Krakower, 1994).

Die **elektrische Impedanzanalyse** nutzt die Beziehung zwischen elektrischer Leitfähigkeit und Körperzusammensetzung. Sie basiert auf einem Dreikomponenten-Modell, das aus Körperfettmasse (TBF), extrazellulärer Masse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) besteht. Diese Differenzierung kann man mit einer phasensensitiven bioelektrische Impedanzanalyse nachvollziehen (Dörhöfer und Pirlich, 2003).

Die elektrische Impedanz (Z) ist der Scheinwiderstand in einem Wechselstromkreis. Er setzt sich zusammen aus dem ohmschen Widerstand, der die extrazelluläre Körperflüssigkeit darstellt, und dem kapazitiven Widerstand durch die Körperzellen und ihren Zellmembranen, die aufgrund ihrer schlecht leitenden Phospholipidbilayermembranen als Dielektrikum fungieren.

Die Grundformel für Impedanz nach dem Volumen V aufgelöst ergibt:

$$V = \rho \frac{L^2}{Z}$$

Formel 4

Der spezifische Widerstand ρ ist konstant. Die Länge L wird gemessen. Die Impedanz Z ergibt die Bioimpedanzanalyse. Das Prinzip der BIA wird bei Kushner 1992 zusammengefasst (Kushner, 1992).

Im Wechselstromkreis führt ein Kondensator zu einer Phasenverschiebung. Diese ist proportional zur Reaktanz und ein Maß für die Zellmasse. Während bei höheren Frequenzen der kapazitive Widerstand gegen Null geht, steigt dieser bei niederen Frequenzen mit dem resistiven Widerstand an. Dies wird durch einen Vergleich der Vektoren der angelegten und der gemessenen Spannung erfasst. Im Mittel beträgt der Phasenwinkel Φ bei Gesunden $< 15\%$ (Baumgartner et al., 1988).

Das Ergebnis repräsentiert das Volumen des Gesamtwassergehalts (TBW). Die Magermasse (lean body mass, LBM) wird berechnet durch Multiplikation mit dem Faktor 0,73, da man eine 73% Hydratation des lean body mass annimmt (Wang et al., 1999).

Eine weit verbreitete Methode der Körperfettbestimmung basiert auf der Messung der subkutanen Fettschicht. Sie ist billig und einfach anwendbar, jedoch sind die Messergebnisse stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Es steht eine Vielzahl von Formeln zur Berechnung des Körperfettanteils zur Verfügung. Dies spiegelt die hohe Variabilität der Beziehung zwischen Körpergesamtfett und subkutaner Fettschicht bei unterschiedlichen Populationen wieder.

Bei der Hautfaltendicke-Messung wird an definierten Körperstellen die Hautfaltendicke gemessen. Sie setzt sich aus der doppelten Kutis und der doppelten subkutanen Fett- und Bindegewebsschicht zusammen. Die Dicke der Kutis ist an der jeweiligen Stelle relativ konstant. Man geht davon aus, dass ca. ein Drittel des gesamten Körperfettanteils subkutan lokalisiert ist (Lohman, 1981). Die Dicke der Hautfalten korreliert ebenso sowie der BMI direkt mit der Höhe des Leptinspiegels im Blut (Ruhl und Everhart, 2001).

1.2.4 Regulation des Körpergewichts

Der Mensch nimmt pro Jahr ungefähr 4 200 000 kJ an Nahrung auf. Damit das Gewicht konstant bleibt, muss die Energiezufuhr dem Energieverbrauch auf 0,17% genau entsprechen. Die Regulation der Energiezufuhr und das Anlegen von Vorräten in Form von Fett ist ein komplexes, aber robustes System. So elementar wichtig eine „speichernde“ Veranlagung in Zeiten des Mangels ist, so sind doch Adipositas und eine hohe Körperfettmenge mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert (WHO, 1995; Ganong, 2001).

Die Organisation des Energiehaushalts ist sehr komplex und nur zum Teil verstanden (Schwartz et al., 2000; Woods et al., 2000). Ein Zusammenspiel von peripheren und zentralnervösen Mechanismen sorgt für eine in der Regel ausgeglichene Energiebilanz. Periphere Signale sind zum einen Hormone wie Insulin, Leptin, Glukokortikoide, Geschlechtshormone sowie Zytokine und zum anderen die viszerale Afferenzen wie der Nervus vagus vom Gastrointestinaltrakt an den Hirnstamm (Ahima und Osei, 2001). Der Hypothalamus spielt die zentrale Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und des Stoffwechsels. Der laterale Hypothalamus ist im Speziellen für die Initiierung der Nahrungsaufnahme, während mediobasale Anteile für Vermittlung des Sättigungsgefühls zuständig sind (Schwartz et al., 2000; Willie et al., 2001; Ganong, 2001). Im Folgenden soll auf die Interaktion der regulatorischen

Seit der Entdeckung 1994 weiss man um die wichtige Rolle des peripher von Adipozyten gebildeten Hormons **Leptin** bei der Regulation des Energiehaushalts (Zhang et al., 1994). Es informiert unter anderem das ZNS über die Energiereserven (Flier und Maratos-Flier, 1998). Der Leptinspiegel korreliert mit der Körperfettmasse und deren Veränderung. Leptin reduziert die Nahrungsaufnahme und steigert den Energieverbrauch des Organismus. Man geht davon aus, dass Leptin auf der einen Seite als „Stimme“ des Fettgewebes zu großen Fettreserven, also Adipositas, vorbeugen soll. Zum anderen soll es als Mediator zur Anpassung der verschiedenen Stoffwechselsysteme des Organismus auf den Fastenzustand dienen (Ahima und Flier, 2000b). Des Weiteren hat Leptin einen Einfluss auf die Reproduktion, die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, die Regulation der Schilddrüsenfunktion und das Immunsystem (Caprio et al., 2001; Gomez et al., 2002; Licinio et al., 1997; Bornstein et al., 1998). Viele stoffwechselaktive Botenstoffe haben Einfluss auf die Leptin-Synthese. Einen Überblick über diese Zusammenhänge gibt Ahima (Ahima und Flier, 2000a).

Leptinrezeptorpolymorphismen sind mit der Menge an abdominellem Fett assoziiert. Diese Polymorphismen spielen eine Rolle bei der Fettverteilung und könnten so zu einer abdominellen Adipositas prädisponieren (Wauters et al., 2001). Je nach Körperregion werden unterschiedliche Leptinmengen produziert. Subkutanes Fettgewebe sezerniert mehr Leptin als viszerales Fettgewebe (van Harmelen et al., 1998).

Das **Neuropeptid Y** (NPY) gilt als klassisches orexigenes Peptid. Es wird an mehreren Stellen des Gehirns synthetisiert. Als interessant für die Regulation der Nahrungsaufnahme gelten die Neuronen im Nucleus arcuatus (ARC), die in den lateralen Hypothalamus (LHA) projizieren (Kalra et al., 1999). Diese Neuronen werden durch Leptin, das die Blut-Hirnschranke überwunden hat, inhibiert (Buchanan et al., 1998). Über eigene NPY-Rezeptoren Y_1 und Y_6 werden im LHA orexinerge und MCH-produzierende Nervenzellen stimuliert (Broberger et al., 1998). NPY, Orexin und MCH zeigen ein gegenläufiges Verhalten zu Leptin und zur Menge der zur Verfügung stehenden Energiereserven des Organismus (Beck und Richy, 1999).

Das **Agouti-Related-Peptid** (AgRP) ist ein orexigenes Neuropeptid, das von NPY-Neuronen im ARC produziert wird (Li et al., 2000). Es verstärkt die Nahrungsaufnah-

me über eine kompetitive Hemmung des α -MSH an dessen Rezeptor (Rossi et al., 1998).

Orexin A und B, auch Hypocretin 1 und 2 genannt, sind erst vor einigen Jahren entdeckte Neuropeptide, die hauptsächlich im lateralen und posterioren Hypothalamus synthetisiert werden und einen stimulierenden Effekt auf die Nahrungsaufnahme ausüben (Sakurai et al., 1998). Im Rahmen einer systematischen Suche nach endogenen Peptidliganden für sogenannte „orphan“-G-Protein-gekoppelte Zelloberflächenrezeptoren identifizierten Sakurai et al. zwei Peptide, Orexin A und B, die zwei dieser Rezeptoren aktivierten (Sakurai et al., 1998). Zur gleichen Zeit beschrieben De Lecea et al. „Messenger“-Ribonukleinsäure (mRNA), die spezifisch im Hypothalamus vorkommt und „Prepro-Hypocretin“ als Vorläuferpeptid von Hypocretin 1 und 2 kodiert (De Lecea et al., 1998).

Dieses Peptid Orexin spielt eine Rolle in der Regulation des Energiehaushalts, der Steigerung der Nahrungsaufnahme und des Schlaf-/Wachrhythmus (Sakurai, 1999; Beuckmann und Yanagisawa, 2002). Im Tiermodell führt die Injektion von Orexin zu einer Veränderung der Nahrungsaufnahme, insbesondere zu einer kurzfristigen Steigerung (Sakurai, 1999). Aktuelle Studien zeigen, dass Orexin A trotzdem aber nicht zu Fettleibigkeit führt. Im Gegensatz dazu liegt bei bestimmten Orexin-Knock-Out-Mäusen Übergewichtigkeit vor (Chemelli et al., 1999). Auch transgene Orexin/ataxin-3-Mäuse, die wenige Wochen nach der Geburt die orexinergen Neuronen verlieren, sind hypophag, entwickeln aber Fettleibigkeit (Hara et al., 2001). Genetisch adipöse Mäuse weisen eine verminderten Orexinexpression auf (Yamamoto et al., 1999).

Orexin beeinflusst die sympathische Aktivität und die Insulinsekretion (Dun et al., 2000; Horvath et al., 1999b; Nowak et al., 2000). Es moduliert unter anderem auch den REM-Schlaf und die HPA-Achse (Bourgin et al., 2000; Russell et al., 2001).

Im für den Energiemetabolismus wichtigen Wirkort des Leptins, dem Nucleus arcuatus, führt ein Leptindefizit zu einer gesteigerten NPY-Expression. Der Nucleus arcuatus ist reziprok mit den Orexin-Neuronen des LHA verschaltet (Horvath et al., 1999a). Das von Orexin gesteuerte Nahrungsverhalten wird sowohl über leptinsensitive, retrograd über NPY, als auch über leptinunabhängige, vermutlich extrahypothalamische, Mechanismen vermittelt (Zhu et al., 2002). Leptin hat zentral einen Orexin senkenden Effekt (Beck und Richey, 1999; Lopez et al., 2000).

Die Orexin-Expression wird in komplexer Weise reguliert und steht nicht in einfacher Korrelation zu Änderungen des Körpergewichts, des Insulins und Leptins. Bei Ratten erhöht Nahrungskarenz die Präpro-Orexin-Expression. Chronische Nahrungsrestriktion senkt die Menge an Präpro-Orexin-mRNA (Cai et al., 1999). Ein Leptinmangel aktiviert neuroendokrine Schemata und Verhaltensprofile, die denen bei chronischer Unterernährung ähneln (Butler und Cone, 2001).

Bei Leptin-Knockout-ob/ob-Mäusen und Leptin-Rezeptor-defizienten-db/db-Mäusen ist die NPY-Expression erhöht, während die Orexin-Expression verringert ist (Yamamoto et al., 1999). Dies ist an sich widersprüchlich, da das Fehlen von Leptin die Orexin-Expression steigern sollte (Beck und Richey, 1999; Lopez et al., 2000; Zhu et al., 2002). Wenn man jedoch berücksichtigt, dass Orexin-Neurone glukosesensitiv im Sinne einer Inhibition durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel sind, ist oben genannter Widerspruch erklärbar, da ein Leptindefizit zu Hypoglykämie führt (Moriguchi et al., 1999).

Orexin-Neurone scheinen komplexe Signale im Bereich der Gewichtsregulation, aber auch bei der Steuerung der Vigilanz, zu integrieren. Hungernde Wildtyp-Mäuse sind wacher als orexindexiziente Mäuse, ausserdem ist bei orexindexizienten Mäusen die fasteninduzierte Aktivitätssteigerung weniger ausgeprägt (Yamanaka et al., 2003). Man kann also davon ausgehen, dass die orexinergen Neurone des LHA eine zentrale Rolle in der Steuerung des Verhaltens und der Vigilanz in Bezug auf exogene und endogene Reize spielen (Willie et al., 2001).

Das **Melanin konzentrierende Hormon** (melanin-concentrating hormone, MCH) wird von Nervenzellen des LHA synthetisiert. Diese Nervenzellen innervieren viele Regionen des ZNS (Bittencourt et al., 1992). Zentrale MCH-Gabe stimuliert die Nahrungsaufnahme (Rossi et al., 1999). MCH-defiziente Mäuse nehmen weniger Nahrung auf, haben eine höhere Stoffwechselrate und sind deswegen schlanker (Shimada et al., 1998). Die MCH-mRNA-Expression steigt sowohl bei Unterernährung als auch durch Leptingabe (Qu et al., 1996; Huang et al., 1999).

Die Orexin- und MCH-Neuronen des LHA synthetisieren jeweils ein gegensätzlich wirkendes Peptid der Pentraxin-Gruppe in unterschiedlicher Menge (Reti et al., 2002). Diese Eiweiße modulieren über Komplexbildung die Synaptogenese (Xu et al., 2003). MCH-Neurone produzieren ein modulationsdämpfendes Pentraxin, Orexin das

aktivierende Pentraxin Narp. Das Verhältnis der beiden Komponenten könnte das regulatorische Ergebnis entscheidend beeinflussen (Reti et al., 2002).

Das Melanocortin **α -Melanocyten-stimulierendes Hormon** (α -MSH) ist ein Peptid, das vom Pro-Opio-Melanocortin-(POMC)-Gen codiert wird und im gesamten Hypothalamus vorkommt (Jacobowitz und O'Donohue, 1978). α -MSH hemmt die Nahrungsaufnahme über den zugehörigen Melanocortin-Rezeptor (MC-R). Knock-out-Mäuse für verschiedene MC-R zeigten, dass MC4-R das akute Verhalten und die schnelle metabolische Antwort im Sinne einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, der „diet-induced thermogenesis“ und der Aktivität koordiniert. Dies geschieht auch bei Leptinmangel. Der Verlust der Funktion von MC3-R belässt diese akute Regulation intakt, führt jedoch zu einem höheren Anteil von Fett am Körpergewicht (Butler und Cone, 2001).

1.3 Auffälligkeiten im Metabolismus bei Narkolepsiepatienten

In den letzten Jahren erlebte die Erforschung der Narkolepsie einen großen Aufschwung. Anhand von Tiermodellen, später dann auch bei Patienten, konnte ein zentrales Defizit des Neuropeptids Orexin festgestellt werden, das wohl für die Klinik verantwortlich ist.

Bei Hunden mit autosomal-rezessiv erblicher Narkolepsie zeigten sich Orexin-Rezeptor-2-Genmutationen (Lin et al., 1999). Des Weiteren weisen Knock-out-Mäuse mit verschiedenen Veränderungen im Prepro-Orexin-Gen der menschlichen Narkolepsie sehr ähnliche Phänotypen auf (Chemelli et al., 1999; Hara et al., 2001). Über das Verständnis der Tiermodelle wurde der Bogen zur Aufklärung einer wahrscheinlichen Ursache der Narkolepsie geschlagen (Nishino et al., 2000). Bei Narkolepsiepatienten konnte gezeigt werden, dass im Liquor Orexin A fast immer nicht nachweisbar ist (Nishino et al., 2000; Nishino et al., 2001; Ripley et al., 2001; Dalal et al., 2002).

Bei Postmortem-Untersuchungen an Gehirnen von Narkolepsiepatienten wurde eine reduzierte Menge an Orexin-enthaltenden Zellen im Hypothalamus deutlich (Peyron et al., 2000; Thannickal et al., 2000). Weiter wurde in zwei Studien eine Gliose der betroffenen Region festgestellt (Erich und Itabashi, 1986; Thannickal et al., 2000). Dies könnte für eine erworbene, degenerative Genese der Erkrankung sprechen. Der

Befund konnte jedoch in einer Studie von Peyron et al. nicht nachvollzogen werden (Peyron et al., 2000).

Im Gegensatz zur Narkolepsie bei Hunden fanden sich bei fast allen Studien keine Assoziation der Erkrankung mit Polymorphismen im Bereich von Genen des Orexin (Peyron et al., 2000; Gencik et al., 2001; Hungs et al., 2001; Olafsdottir et al., 2001; Nishino, 2003). Dies spricht für eine erworbene Erkrankung. Nur bei einem Fall von „early-onset“-Narkolepsie eines sechs Monate alten Kindes konnte eine Punktmutation im Präpro-Orexin-Gen gefunden werden (Peyron et al., 2000).

Die Rolle des Orexins bei der Initiierung der Nahrungsaufnahme und im Energiehaushalt veranlassten zur Überlegung, dass Narkolepsiepatienten weniger essen würden und schlanker seien als der Durchschnitt (Sakurai, 1999; Siegel, 1999). Das Gegenteil scheint jedoch der Fall zu sein.

Im klinischen Alltag fiel eine Tendenz zur Übergewichtigkeit bei Narkolepsiepatienten auf. Die konnte mittlerweile durch mehrere Studien objektiviert werden. Bei einem Vergleich der Body-Mass-Indizes von 35 Narkolepsiepatienten mit einer standardisierten Vergleichsgruppe im Rahmen der „Nationalen Verzehrstudie“ wurde deutlich, dass Narkolepsiepatienten für ihr Geschlecht und Alter einen erhöhten BMI aufweisen (Schuld et al., 2000b). Der durchschnittliche Prozentrang der BMI-Werte der Narkolepsiepatienten liegt alterskorrigiert bei $71,1 \pm 26,8$. Dieses Ergebnis wurde durch weitere Studien, auch bei anderen Volksgruppen, bestätigt. Patienten asiatischen und afroamerikanischen Ursprungs wiesen die höchsten Werte auf (Nishino et al., 2001; Okun et al., 2002; Kok et al., 2003). Der höhere BMI war unabhängig von der Medikation, obwohl Medikamente, wie trizyklische Antidepressiva, die bei der Therapie der Narkolepsie häufig verwendet werden, vielfältigen Einfluss auf das Körpergewicht haben (Kraus et al., 2001; Hinze-Selch et al., 2000; Kraus et al., 2000). In einer weiteren, von uns durchgeführten Studie an 30 Narkolepsiepatienten konnte jedoch gezeigt werden, dass der BMI von behandelten wie unbehandelten Patienten erhöht ist, bei letzteren aber tendenziell sogar noch stärker (Schuld et al., 2002). Kok et al. wiesen bei Narkolepsiepatienten einen überdurchschnittlich erhöhten Bauchumfang nach (Kok et al., 2003).

Seit 1976 wurde postuliert, dass Narkolepsiepatienten ein verstärktes Verlangen nach Kohlenhydraten verspüren würden und mehr Nahrung zu sich nähmen (Bell,

1976). Dies konnte jedoch widerlegt werden (Lammers et al., 1996; Pollak und Green, 1990).

Als ein Erklärungsansatz wurde eine aufgrund der Erkrankung vorliegende geringere physische Aktivität mit einem geringeren Energieumsatz diskutiert. Das konnte durch Aktigraphenmessungen an Narkolepsiepatienten und Kontrollen nicht bestätigt werden. Bei beiden Gruppen ergaben sich bei unterschiedlichem Schlafverhalten keine signifikanten Differenzen in der Dauer der motorischen Aktivität (Mayer et al., 1997). Außerdem zeigte sich, dass Narkolepsiepatienten nicht mehr Energie in Form von Nahrung zuführen.

Eine wichtiger Baustein zur Aufklärung dieses Paradoxons könnte die Tatsache darstellen, dass Narkolepsiepatienten eine erniedrigte Leptinkonzentration im Blut haben (Schuld et al., 2000a; Kok et al., 2002).

Eine gestörte Verwertung der zugeführten Energie ist wahrscheinlich. In einer aktuellen Studie konnte festgestellt werden, dass Narkolepsiepatienten häufiger einen pathologischen oralen Glukosetoleranztest haben (Beitinger et al., 2004). Narkolepsiepatienten erkranken auch häufiger an Diabetes mellitus Typ II, wobei unklar ist, inwieweit es sich um eine Folge des Übergewichts handelt (Honda et al., 1986a).

1.4 Auffälligkeiten im Metabolismus bei Schlafapnoepatienten

Ebenso wie an Narkolepsie Erkrankte leiden Schlafapnoepatienten unter erhöhter Tagesmüdigkeit und weisen einen erhöhten BMI auf. Bei diesen Patienten kommt es zu nächtlichen Schlafapnoephasen mit konsekutiver Hypoxämie. Eine Apnoe ist eine Unterbrechung des Atemluftstromes für mehr als zehn Sekunden, verbunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4%. Als Hypopnoe wird eine inkomplette Unterbrechung des Luftstromes für mehr als zehn Sekunden mit einer Reduktion des Tidalvolumens um mehr als 50 % bezeichnet (Bassiri und Guilleminault, 2000). Zur Diagnose einer Schlafapnoe müssen mindestens 30 Apnoe- oder Hypopnoeereignisse während eines siebenstündigen Schlafs vorliegen. Das Schlafapnoesyndrom (SAS) umfasst kardiozirkulatorische oder zentralnervöse Folgeerscheinungen. Zu letzteren gehören vor allem Schlafstörungen und –fragmentierung sowie exzessive Tagesmüdigkeit. Viele Umstände und Erkrankungen erhöhen die Inzidenz des SAS. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Adipositas, der Diabetes

mellitus, die Hyperthyreose und der Substanzgebrauch zu sehen. Ein erhöhter BMI ist mit einem starken Anstieg des SAS-Risikos verbunden (Young et al., 1993). Der Halsumfang erwies sich als bester Prädiktor für das Auftreten einer Schlafapnoe. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass die „Oberkörper“-Adipositas eine wichtige Rolle für das Auftreten der Schlafapnoe spielt. So korreliert auch eher die Menge des intraabdominellen Fetts mit der Häufigkeit des Auftretens von Apnoeereignissen (Schäfer et al., 2002).

Schlafapnoepatienten haben wohl auch einen höheren Leptinspiegel als gleichgewichtige Kontrollpersonen (Phipps et al., 2002). Es besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl der Apnoeereignisse pro Nacht und dem Leptinspiegel (Schäfer et al., 2002).

Chin et al. konnten zeigen, dass der Leptinspiegel unter der Behandlung mit einer nächtlichen „Continuous Positive Airway Pressure“-Beatmung um etwa ein Drittel absinkt (Chin et al., 1999; Ip et al., 2000; Vgontzas et al., 2000).

Segal et al. wiesen nach, dass die Insulinresistenz, ein Merkmal des metabolischen Syndroms, mit erhöhten Leptinspiegeln assoziiert ist (Segal et al., 1996). Auch Schäfer et al. zeigten bei Schlafapnoepatienten eine Korrelation zwischen dem Leptinspiegel und Hinweisen auf eine Insulinresistenz. Sie vermuten einen „adipo-insulären Feedback“-Mechanismus, bei dem die Beta-Zellen des Pankreas Leptinrezeptoren exprimieren und Leptin die Insulinsekretion dieser Zellen supprimiert (Kieffer et al., 1996; Kieffer et al., 1997; Schäfer et al., 2002).

Aufgrund der gleichsam bei der Narkolepsie sowie dem Schlafapnoesyndrom vorkommenden Symptome können diese Patientenpopulationen im Rahmen einer klinischen Studie gut verglichen werden. Bei unterschiedlicher Ätiologie der beiden Erkrankungen eignen sie sich gut zur vergleichenden Untersuchung anthropometrischer Merkmale und hormoneller Parameter.

1.5 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollten Auffälligkeiten der Körpergewichts- und Appetitregulation bei Narkolepsiepatienten untersucht werden.

Bekanntermaßen kommt es im Rahmen der Erkrankung zu Auffälligkeiten des Essverhaltens und des Körpergewichts der Patienten. Offen ist, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung die Veränderungen des Essverhaltens und des Körpergewichts eintreten. Daher wurde zunächst eine retrospektive Befragung von Patienten mittels eines Fragebogens über Änderung des Essverhaltens, Gewichtsveränderungen und dem Krankheitsbeginn der Narkolepsie durchgeführt. So sollte die Hypothese überprüft werden, dass es im Jahr nach Auftreten der Symptome der Narkolepsie zu gesteigertem Appetit, vermehrtem Verlangen nach Kohlenhydraten und zur Zunahme des Körpergewichts kommt.

Ebenso weiß man, dass der BMI von Narkolepsiepatienten im Durchschnitt erhöht ist. Bisher ist allerdings nicht genau definiert, welche Körperbestandteile, das Körperfett oder die fettfrei Masse zum Übergewicht beitragen. Bei einer Untergruppe von Patienten, die unter Narkolepsie leiden, wurde das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung gemessen. Dadurch sollte versucht werden, Vorbefunde bezüglich der Adipositas bei Narkolepsiepatienten mittels anthropometrischer Daten zu bestätigen und mit einer Kontrollgruppe von Schlafapnoepatienten zu vergleichen. So sollte das Postulat überprüft werden, dass der erhöhte BMI auf einen erhöhten Körperfettanteil zurückzuführen ist. Des Weiteren sollte die Verteilung des Körperfetts im Sinne einer androgenen oder gynoiden Fettverteilung untersucht werden.

Es ist bekannt, dass es bei Narkolepsie zu einer Störung des stoffwechsel- und wachstumsregulierenden Systems mit einem zentralem Orexin- und einem peripherem Leptindefizit kommt. Deswegen sollte der Plasmaspiegel von Leptin als wichtigem, vom Fettgewebe gebildeten Hormons bestimmt werden. Möglicherweise kann sich so ein verändertes Essverhalten und Körpergewicht auch in den gemessenen Leptinspiegeln abbilden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethische Aspekte

Das klinische Experiment wurde der unabhängigen Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer als Studie mit dem Titel „Gewichtsregulierende Neuropeptide und Regulation des Schlaf-/Wach Verhaltens“ eingereicht und genehmigt (Ethikkommissions-Nr. 01028; Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer). Über die Durchführung der Studie und ihre Ziele wurden die Patienten ausführlich aufgeklärt.

2.2 Populationen

2.2.1 Narkolepsiepatienten

Die Studienpopulation wurde im Rahmen einer Fragebogenaktion bei 500 Mitgliedern der Deutschen Narkolepsie Gesellschaft (DNG e.V.) rekrutiert. Aus datenschutzrechtlichen Gründen schickten wir jeweils 500 Briefe mit Fragebögen und an das Max-Planck-Institut für Psychiatrie adressierte und maschinell frankierte Rückumschläge an die DNG. Dieses Set wurde von der DNG an die einzelnen Mitglieder versandt. 293 Fragebögen wurden bis Oktober 2000 an das Max-Planck-Institut für Psychiatrie zurückgesandt. Im Anschluss wurde, soweit dies möglich war, über Arztbriefe der behandelnden Einrichtungen die Diagnose Narkolepsie bzw. die Nebendiagnosen verifiziert. Die Patienten gaben dafür eine Einwilligungserklärung zur Entbindung der ärztlichen Schweigepflicht ab.

Bei 81 betroffenen Mitgliedern der DNG wurden zusätzlich während des Jahrestreffens 2000 anthropometrische Messungen sowie Blutabnahmen durchgeführt.

2.2.2 Schlafapnoepatienten

Die Kontrollpopulation bestand aus 31 Patienten der Schlaflabore am BKH Regensburg und der II. Medizinischen Klinik der Universität Regensburg. Sie wurden im No-

vember 2000 und April 2001 konsekutiv rekrutiert. Sie erklärten ebenfalls schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.2.3 Bundesgesundheitssurvey 1998

Als Kontrolldaten zur Einordnung der in der vorliegenden Studie erhobenen anthropometrischen Befunde BMI, Bauch- und Hüftumfang wurden Werte des Bundesgesundheitssurveys herangezogen.

Das Robert-Koch-Institut in Berlin führte von 1997 bis 1999 ein gesamtdeutsches Gesundheitssurvey durch. Bei 7124 Personen im Alter von 17-79 Jahren wurden unter anderem Größe, Körpergewicht und die Bauch- und Hüftumfänge gemessen sowie die Prävalenzen des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie untersucht. Die Response-Rate betrug 61,4 %. Um repräsentative Aussagen zu ermöglichen, wurden die Daten in Bezug auf die Bevölkerungsstruktur des Jahres 1998 gewichtet (Thefeld et al., 1999). Die verwendeten Daten der Körpermaße wurden der Arbeit von Bergmann und Mensink entnommen (Bergmann und Mensink, 1999).

2.3 Fragebogen

2.3.1 Vorgehensweise

Es wurde ein einseitiger Fragebogen verwendet. Auf der Vorderseite wurde der Hintergrund der Studie erklärt und um das Einverständnis in die anonymisierte, wissenschaftliche Verwendung der erhobenen Daten gebeten. Die Rückseite war als eigentlicher Fragebogen in vier Abschnitte unterteilt. Der Fragebogen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Fragebogen zum Zusammenhang zwischen dem Beginn der Narkolepsie und dem Essverhalten

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____

Größe (cm): _____ Gewicht (kg): _____

In welchem Alter traten bei Ihnen folgende Symptome der Narkolepsie erstmals auf (machen Sie einfach einen Strich, falls Sie ein Symptom noch nie hatten) ?

erhöhte Tagesmüdigkeit _____ Kataplexien _____

hypnagoge Halluzinationen _____ Schlaf lähmungen _____

Hat im Jahr VOR dem ersten Auftreten von Symptomen den Narkolepsie

Ihr Appetit abgenommen / zugenommen/ ist gleichgeblieben (bitte das zutreffende unterstreichen)

Ihre Lust auf Süßes* abgenommen / zugenommen/ ist gleichgeblieben (bitte das zutreffende unterstreichen)

Ihre Gewicht abgenommen / zugenommen/ ist gleichgeblieben (bitte das zutreffende unterstreichen)

*Süßigkeiten, Nudeln, Kartoffeln, Reis, andere Kohlehydrate (Zuckerstoffe)

Wenn sich ihr Gewicht verändert hat, wie viele kg haben sie zugenommen: _____ oder abgenommen: _____ ?

Hat im Jahr NACH dem ersten Auftreten von Symptomen den Narkolepsie

Ihr Appetit abgenommen / zugenommen/ ist gleichgeblieben (bitte das zutreffende unterstreichen)

Ihre Lust auf Süßes* abgenommen / zugenommen/ ist gleichgeblieben (bitte das zutreffende unterstreichen)

Ihre Gewicht abgenommen / zugenommen/ ist gleichgeblieben (bitte das zutreffende unterstreichen)

*Süßigkeiten, Nudeln, Kartoffeln, Reis, andere Kohlehydrate (Zuckerstoffe)

Wenn sich ihr Gewicht verändert hat, wie viele kg haben sie zugenommen: _____ oder abgenommen: _____ ?

Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein ?

Präparat	Dosis

Leiden Sie neben der Narkolepsie an (zutreffendes bitte unterstreichen)

Bluhtochdruck ? ja/nein _____ Schlafapnoe ? _____

Zuckerkrankheit ? ja/nein _____ REM-Schlaf Verhaltensstörung ? _____

Erhöhten Blutfettwerten ? ja/nein _____ Restless Legs Syndrom ? _____

Wenn ja, wo und wann wurden bei Ihnen einen Nachtschlafuntersuchung oder ein MSLT durchgeführt ? _____

Wenn ja, wo und wann wurde bei Ihnen eine HLA-Untersuchung durchgeführt ? _____

Sind sie bereit, die genannten Ärzte/Krankenhäuser gegenüber dem Max Planck Institut für Psychiatrie von der Schweigepflicht zu entbinden ? Wenn ja, unterschreiben Sie bitte hier: _____

Senden Sie diesen Bogen bitte ausgefüllt zurück an:

PD Dr. Thomas Pollmächer
 Max Planck Institut für Psychiatrie
 Kraepelinstrasse 10
 D-80804 München

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Abbildung 2: Fragebogen

2.3.2 Teil 1: Identifikation, Geburtsdatum, Größe und Gewicht

Es wurde nach Namen, Vornamen, Geburtsdatum und Geschlecht, sowie nach der Körpergröße in Zentimeter und dem Körpergewicht in Kilogramm gefragt.

2.3.3 Teil 2: Beginn der Symptome der Tetrade und Veränderungen des Gewichts und des Essverhaltens

Hier wurde erfragt, in welchem Alter die vier Symptome erhöhte Tagesmüdigkeit, Kaptaplexie, hypnagoge Halluzination und Schlaflähmung jeweils das erste Mal auftraten.

Als Auswahlfrage mit zweimal drei Items mit wiederum jeweils drei Antwortmöglichkeiten wurde gefragt, wie sich jeweils im Jahr vor bzw. im Jahr nach Beginn der Symptome der Appetit, die Lust auf Süßes und das Körpergewicht verändert hatten. Als Antwortmöglichkeiten standen zur Auswahl „abgenommen“, „zugenommen“ und „gleichgeblieben“. Für den Punkt „Lust auf Süßes“ wurde mit Hilfe einer Fußnote der Begriff „Süßes“ als „Süßigkeiten, Nudeln, Kartoffeln, Reis, andere Kohlehydrate (Zuckerstoffe)“ definiert. Dieses Verlangen nach kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln entspricht dem „carbohydrate craving“. Als viertes Item wurde auch jeweils für das Jahr vor bzw. nach Beginn der Symptome gefragt, um wie viel kg das Körpergewicht im Falle einer Änderung als absolute Zahl ab- oder zugenommen habe.

2.3.4 Teil 3: Aktuelle Medikation und Begleiterkrankungen

Als frei formulierbare Antwort wurde in Tabellenform mit drei Zeilen und Spalten für Präparat und Dosis nach aktuell eingenommenen Medikamenten gefragt.

Als Ja/Nein-Frage wurde nach sechs relevanten Begleiterkrankungen gefragt: Bluthochdruck, Zuckerkrankheit, erhöhte Blutfettwerte, Schlafapnoe, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Restless-Legs-Syndrom.

2.3.5 Teil 4: Frage nach früheren Untersuchungen

Es wurde gefragt, ob in der Vergangenheit schon einmal ein MSLT bzw. eine Polysomnographie und eine HLA-Typisierung stattgefunden habe. Falls dies der Fall war, baten wir um eine Schweigepflichtentbindung für die jeweilige Einrichtung, um die Untersuchungsergebnisse einsehen zu können.

2.4 Bestimmung der Körperzusammensetzung

2.4.1 Vorgehen

Die anthropometrischen Messungen fanden auf der Jahrestagung der DNG 2000 statt. Die Patienten wurden in einem separaten Vorraum über den Hintergrund der Studie informiert und aufgeklärt. Das anthropometrische Programm wurde von zwei Untersuchern gemeinsam nach dem Messprotokoll ausgeführt und in diesem schriftlich fixiert. Zuerst erfolgte die Bestimmung der Körpergröße und der Körpergewichts, anschließend des Bauch- und Hüftumfanges und zum Schluss der Hautfaltendicke. Daraufhin wurde die Bioimpedanzanalyse im Liegen durchgeführt. Zuletzt wurde 7,5 ml venöses Blut auf Eis zur Bestimmung des Leptinspiegels entnommen. Nach der Untersuchung erhielt jeder Teilnehmer auf Wunsch eine persönliche Computerauswertung mit der Software des BIA-Geräts der Firma Data Input mit Angaben zur berechneten Körperzusammensetzung. Die Gesamtdauer aller Untersuchungen an einer Person betrug 15 bis 20 Minuten.

Auf dieselbe Weise wurden die Patienten der Schlafapnoegruppe untersucht. Die Untersuchungsorte waren das Schlaflabor der II. Medizinischen Klinik der Universität Regensburg sowie das Schlaflabor des Bezirkskrankenhauses Regensburg.

Sämtliche anthropometrischen Untersuchungen wurden nach den Messvorschriften der WHO 1995 am nahezu unbedeckten Körper in Unterwäsche vorgenommen (WHO, 1995).

Zur Vorbereitung der Messungen und der Schulung des sicheren Umgangs mit den Messinstrumenten wurden im Rahmen eines vorangegangenen Projektes 30 Probanden auf gleichartige Weise untersucht. Da das Hautfaltendickemessinstrument und das Bioimpedanzanalysegerät im Max-Planck-Institut für Psychiatrie auch für weitere Projekte benutzt werden, lag insgesamt ein hoher Vertrauensgrad der Untersucher mit den Messmethoden vor.

Mittels des Körpermasseindex, des Bauchumfangs, der Hautfaltendicke und der Bioimpedanz wurden mit den jeweils angegebenen Methoden Aussagen über Fettmasse und Fettanteil gemacht.

2.4.2 Körpermasseindex

Die Angaben der Patienten im Fragebogen zu Körpergröße und –gewicht wurden auf einen Zentimeter bzw. auf ein Kilogramm zur Berechnung des BMI gerundet.

Im Rahmen der Messung der Patienten wurde die Körpergröße mittels der kliniküblichen, fest an der Wand bzw. an der Waage installierten Messvorrichtungen mit einer Genauigkeit von einem Zentimeter bestimmt. Die Patienten wurden ohne Schuhe vermessen. Das Körpergewicht wurde mit der Stationswaage auf ein Kilogramm genau in leichter Bekleidung, d.h. in Unterwäsche bzw. in Freizeitkleidung, gewogen. Der BMI wurde nach folgender Formel auf eine Dezimalstelle nach dem Komma berechnet:

$$BMI = \frac{m[kg]}{h[m]^2}$$

Formel 2

Die gewonnenen Werte wurden nach der Adipositas-Klassifikation der WHO 1995 eingeteilt (Tabelle 2). Aus den gewonnenen Werten wurden Altersgruppen zu je zehn Jahren gebildet und T-Scores ermittelt. Diese wurden zu den Daten von Bergmann aus dem Bundesgesundheits-Survey 1998 in Beziehung gesetzt (Bergmann und Mensink, 1999).

2.4.3 Bauch-Hüft-Umfangs-Quotient und Bauchumfang

Die Patienten wurden aufgefordert, aufrecht und entspannt zu stehen. Gemessen wurde der Bauchumfang auf Höhe des Nabels in Expiration und der größte Umfang der Hüfte.

Der Bauch-Hüft-Umfangs-Quotient (Waist-Hip-Ratio, WHR) wurde aus dem Quotienten des Körperumfangs des Bauches (Waist) und der Hüfte (Hip) errechnet (siehe Formel 3). Der erhaltene Wert wurde mit dem Faktor 100 multipliziert.

Auch hier wurden die Ergebnisse zu den Daten von Bergmann aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998 und dem Nationalen Untersuchungssurvey 1990/92 in Relation gesetzt (Bergmann und Mensink, 1999).

2.4.4 Hautfaltendickemessung

Die Messung der Hautfaltendicke erfolgte mit einem Metallkalliper der Firma Holtain LTD, Crymych, U.K. Dies ist eine Art Zange, deren beide Schenkel immer senkrecht aufeinander stehen und einen konstanten Druck ausüben. Auf einer Anzeige wird die erfasste doppelte Hautdicke mit der jeweiligen subkutanen Fett- und Bindegewebsschicht in Millimetern mit einer Genauigkeit von einem Millimeter angezeigt. Die maximal erfassbare Hautfaltendicke beträgt 45mm bei einer Ablesegenauigkeit von 0,2 mm. Der Anpressdruck ist 10 g/mm².

Unter Anwendung des Kallipers wurde an folgenden vier Stellen gemessen: *Musculus biceps brachii*, *Musculus triceps brachii*, Subskapulär und Suprailiakal.

Jede Stelle wurde dreimal durch den gleichen Untersucher gemessen. Am Bizeps, Trizeps und Suprailiakal wurde auf der nicht dominanten Körperseite eine vertikale Hautfalte abgehoben, an der Schulter im Winkel von 45° unterhalb der *Spina scapularis*. Die Patienten wurden aufgefordert, aufrecht und entspannt zu stehen. Die Anzeige des Kallipers wurde nach Beruhigung des Zeigers nach einigen Sekunden abgelesen. Werte über 45 mm konnten nicht erfasst werden. Dies war der Fall bei zwei Patientinnen mit Narkolepsie.

Wir zogen zur Berechnung der Fettmasse die Formeln nach Durnin und Womersley für vier Hautfalten heran (Brodie et al., 1998; Deurenberg und Deurenberg-Yap, 2002). Zur Anwendung kamen für jedes Geschlecht altersabhängige Formeln für die Altersbereiche 16-69 Jahre bei Frauen und 17-72 Jahre bei Männern. Sie unterteilen in 10-Jahresgruppen und berücksichtigen die geschlechts- bzw. altersabhängige Faktoren *c* und *m*. Mit dieser Formel wird die Körperdichte abgeschätzt (Abbildung 2) (Durnin und Womersley, 1974).

$D_{KG} = c - m \times \log\left(\sum \text{Hautfaltendicke}\right)$ <p>Lineare Regressionsgleichung zur Abschätzung der Körperdichte $D_{KG} \times 10^3$ (kg/m³) aus dem Logarithmus von vier Hautfaltendicken</p>													
Männer							Frauen						
Alter	17-19	20-29	30-39	40-49	50+	17-72	Alter	16-19	20-29	30-39	40-49	50+	16-68
c	1,1620	1,1631	1,1422	1,1620	1,1715	1,1765	c	1,1549	1,1599	1,1423	1,1333	1,1339	1,1567
m	0,0630	0,0632	0,0544	0,0700	0,0799	0,0744	m	0,0678	0,0717	0,0632	0,0612	0,0645	0,717

Abbildung 3: Berechnungsgrundlagen zur Bestimmung des Körperfettanteils mittels Hautfaltendickemessung (nach Durnin, 1974)

In einem zweiten Schritt wird daraus der Körperfettanteil in Prozent über die Formel von Siri berechnet (siehe Formel 5).

$$\% \text{ Fett} = \left(\frac{4,95}{D_{KG}} - 4,50 \right) \times 100$$

Formel 5

2.4.5 Bioimpedanzanalyse

Die Patienten wurden bequem horizontal gelagert. Die Extremitäten waren leicht abduziert. Es wurde besonders darauf geachtet, dass diese sich nicht untereinander und auch nicht das Gestell der Liege berührten. Die Messungen wurden gemäß der Anleitung auf der dominanten Seite tetrapolar und ipsilateral durchgeführt. Hände und Füße waren unbedeckt. Die Handelektroden wurden einmal distal-medial des Processus styloideus ulnae und des Weiteren über den distalen Metakarpale-Köpfchen II und III angebracht. Die Fußelektroden wurden analog distal-medial über

dem Malleolus lateralis und über den Metatarsale-Köpfchen des zweiten und dritten Strahls befestigt. Feuchte oder fettige Haut wurde mit Desinfektionstupfern gereinigt. Es wurden die selbstklebenden Ag/AgCl-Elektroden BIANOSTIC® der Firma Data Input GmbH, Frankfurt, verwendet. Die Messkabel wurden gemäß der Geräteanleitung über Krokodilklemmen mit den Klebeelektroden verbunden. Als Messgerät kam das B.I.A. 2000-S der Firma Data Input in Verbindung mit einem handelsüblichen Notebook der Firma Toshiba zur Datenverarbeitung und -ausgabe zum Einsatz. Von der Lagerung bis zum Messbeginn vergingen 10 Minuten.

Die Berechnung der Körperzusammensetzung erfolgte mit der Software Nutri3 der gleichen Firma Data Input. Der Berechnung des Gesamtkörperwassers (TBW) lag die modifizierte Formel nach Kushner 1986 zugrunde, in die die gemessene Resistance und die eingegebenen Personendaten einfließen (Kushner und Schoeller, 1986). Die Magermasse wurde aus der TBW durch Multiplikation mit dem Faktor 0,73 errechnet. Die Körperfettmasse ergab sich aus der Differenz zwischen Körpergewicht und Magermasse.

2.5 Messung des Leptinspiegels

Durch venöse Punktion der Vena mediana cubiti wurden 7,5 ml Blut mit einem Multifly® Set 21G der Firma Sarstedt AG & Co (Nümbrecht, Deutschland) gewonnen. Es wurde direkt nach Abnahme durch mehrmaliges Kippen des Probenröhrchens mit den vorgelegten 0,5 ml Proteasehemmer Aprotinin (Trasylol 0,5 ml; Bayer) gemischt und auf Eis kühl gestellt. Innerhalb von maximal drei Stunden wurden die Proben 10 Minuten bei 4° C und 7000 Umdrehungen zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipetiert und mit Trockeneis in Eppendorfcups eingefroren und transportiert. Im Institut wurden die Proben bei -80° C aufbewahrt.

Die quantitative Leptinbestimmung erfolgte durch einen Radioimmuno-Assay. Die Methode basiert auf der Competition von Peptiden um Antigenbindungsstellen von Antikörpern (AKs). Als Vorgabe dient eine standardisierte Menge von AKs, die mit radioaktiv markierten Peptiden gesättigt sind. Zur Kalibrierung werden definierte Mengen an nicht markiertem Peptid zugegeben, um markiertes Peptid zu verdrängen. Nach einer gewissen Zeit stellt sich ein Gleichgewicht ein. Durch Zugabe eines zweiten AK werden die ersten Immunkomplexe ausgefällt und separiert. Man misst die Radioaktivität. Die Menge des gesuchten Antigens stellt sich indirekt proportional zur Radioaktivität dar.

Zur Messung der Leptinspiegel im Serum wurde das „Human Leptin RIA Kit“ der Firma Linco Research, Inc. (St. Charles, USA) verwendet. Die mit diesem Kit niedrigste bestimmbare Leptinkonzentration liegt bei 0.5 ng/ml. Die Spezifität für Humanleptin ist 100 %, für Nagetierleptin <0.2 % und für andere Proteine nicht nachweisbar. Die Intra- und Interassayvariabilität beträgt 0,8% bzw. 8,5%. Die Bestimmung wurde im RIA-Labor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie durchgeführt. Es wurde routinemäßig gemäß der Anleitung vorgegangen.

2.6 Statistische Datenanalyse

Die Auswertung der erhaltenen Daten erfolgte mit Hilfe der EDV-Software „SPSS für Windows 10.0“ der Firma SPSS GmbH Software (München, Deutschland).

Der BMI und die Umfangsmaße des Bauches und der Hüfte wurden zu Daten des Bundesgesundheits surveys 1998 des Robert-Koch-Instituts mittels des T-Scores über folgende Formel in Beziehung gesetzt:

$$T - \text{Score} = \left(\frac{\bar{X} \text{ der beobachteten Population} - \bar{X} \text{ der Referenzpopulation}}{\text{Standardabweichung der Referenzpopulation}} \right) \times 10 + 100$$

Formel 6

Bei der Veränderung des Essverhaltens und des Körpergewichts wurde der Vorzeichen-Test als nicht parametrischer Test bzw. der t-Test bei gepaarten Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte angewandt.

Der Vergleich der Mittelwerte der Ergebnisse der Fettmasse und des Körperfettanteils, die mittels der Methoden BIA und Hautfaltendicke gewonnen wurden, erfolgte mit dem t-Test für gepaarte Stichproben. Die Übereinstimmung der Methoden der Körperfettbestimmung wurde mittels Bland-Altman-Plots geprüft (Bland und Altman, 1986).

Die Leptinspiegel der Narkolepsie- und Schlafapnoepatienten wurden mit einem univariaten Test verglichen. Die Leptinspiegel wurden in ein Perzentildiagramm eingetragen. Mittels zweifacher linearer Interpolation bezüglich der BMIs und Prozentränge für Leptinspiegel von Blum 1997 wurden Prozentränge berechnet und Mittelwerte gebildet (Blum und Juul, 1997).

Die im Text und den Tabellen abgebildeten Zahlenwerte stellen jeweils den Mittelwert \pm eine Standardabweichung dar. In den Abbildungen werden die Mittelwerte mit der dazugehörigen Standardabweichung gezeigt.

3 Ergebnisse

3.1 Fragebögen

3.1.1 Population

Die Gesamtgruppe der Patienten, die Fragebögen beantwortet hatten, bestand aus 174 Frauen und 119 Männern. Der Altersmedian lag bei 50,8 Jahren, die 10 %- bzw. 90 %-Perzentilen bei 27,0 bzw. bei 71,8 Jahren. Die Gruppe der 82 Patienten, die anlässlich der DNG-Tagung untersucht wurden, weist 48 Frauen und 28 Männer auf. Der Altersmedian liegt bei 48,9 Jahren mit den 10 %- bzw. 90 %-Perzentilen bei 25,7 bzw. bei 67,0 Jahren.

In die abschließende Analyse wurden 118 Patienten, bei denen die Diagnose Narkolepsie verifiziert werden konnte, eingeschlossen. Die Daten der Gesamtstichprobe werden in einer Tabelle im Anhang dargestellt. In dieser Gruppe befinden sich 67 Frauen (56,8 %) und 51 Männer (43,2 %). Vier Patienten mit der zusätzlichen Diagnose eines Schlafapnoesyndroms wurden ausgeschlossen. An schlafmedizinisch relevanten Nebendiagnosen lag bei sieben Patienten ein Periodic-Leg-Movement-In-Sleep-Syndrom vor. Ein Patient litt an einem Restless-Legs-Syndrom. Zwei Patienten hatten eine REM-Schlafverhaltensstörung.

Es ergab sich ein mittleres Alter von $49,8 \pm 16,1$ Jahren (Frauen: $47,1 \pm 16,0$; Männer: $53,5 \pm 15,7$)(Abb. 3).

3.1.2 Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index

Die Körpergröße betrug im Durchschnitt $170,5 \pm 8,6$ cm (Frauen: $165,6 \pm 6,5$ cm; Männer $176,8 \pm 6,5$ cm), das Körpergewicht $80,5 \pm 15,7$ kg (Frauen: $76,7 \pm 15,9$ kg; Männer $85,2 \pm 14,2$ kg). Der Mittelwert für den BMI lag bei $27,6 \pm 4,8$ kg/m² (Frauen: $27,9 \pm 5,2$ kg/m²; Männer $27,2 \pm 4,1$ kg/m²)(Abb. 4). Bezüglich der Werte für Größe, Gewicht und BMI wurde ein Patient wegen offenkundig fehlerhafter Antwort ausgeschlossen.

Nach der Unterteilung der Adipositas der WHO ergab sich folgendes Bild: Von 113 Patienten waren 2 untergewichtig (1,8 %), 34 normalgewichtig (30,1 %) und 41 übergewichtig (36,3 %). 28 Patienten (24,8 %) fielen in die Kategorie Adipositas ersten Grades und 8 Patienten in die Kategorie Adipositas zweiten Grades (7,1 %)(Tab. 2; Abb. 5). Damit lagen 77 Patienten (68,2 %) über dem Normalgewicht.

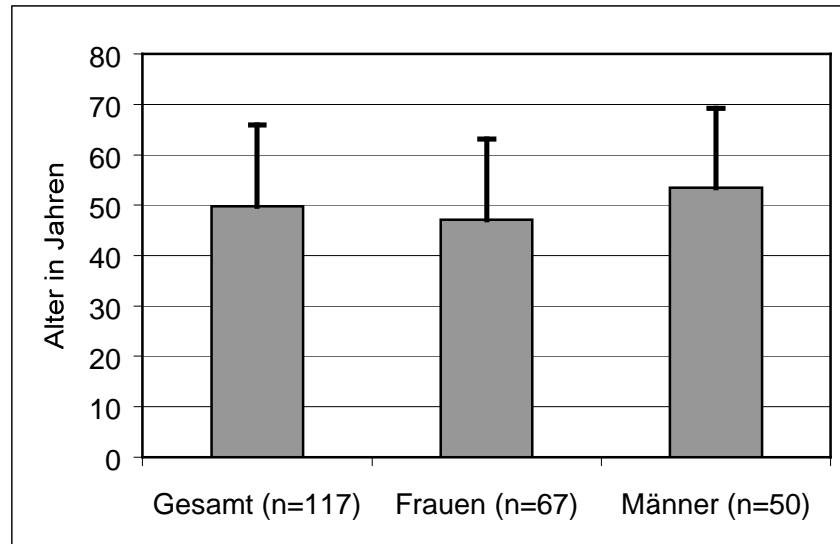


Abbildung 4: Alter der Narkolepsiepatienten

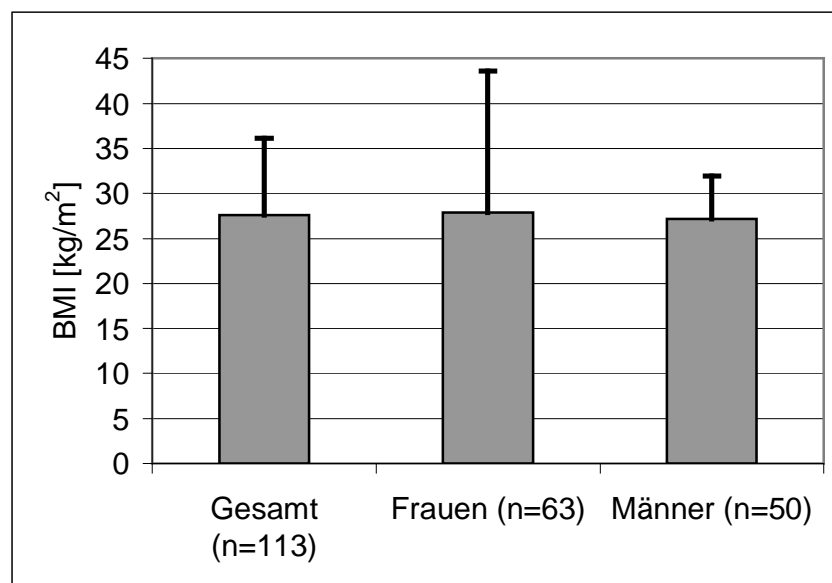


Abbildung 5: BMI der Narkolepsiepatienten

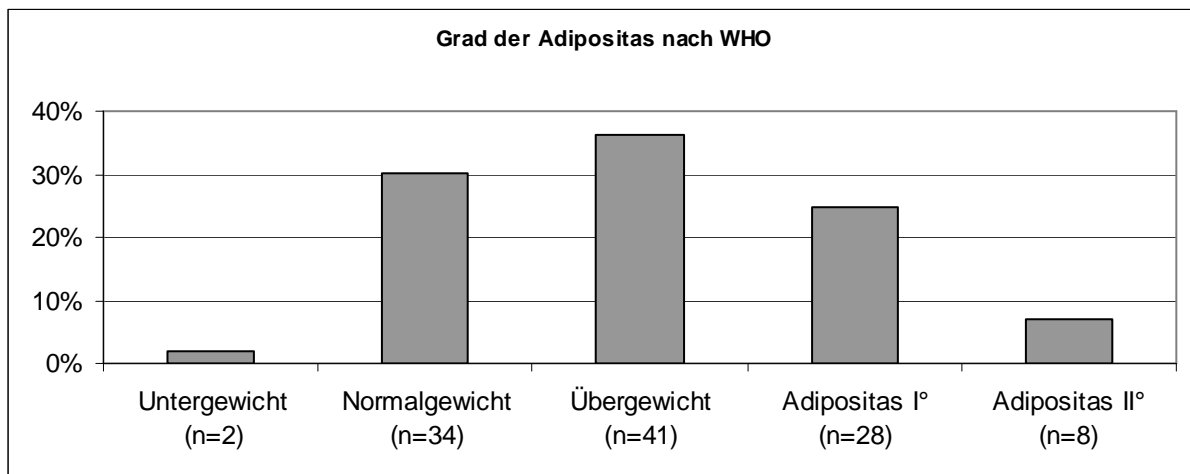


Abbildung 6: Anteil der Narkolepsiepatienten in Prozent laut Fragebogen in den Kategorien des BMI nach WHO, 1995

3.1.3 Symptome der Narkolepsie

Die Fragen nach den Symptomen der Narkolepsie wurden von 10 Patienten beim Item „Erhöhte Tagesmüdigkeit“, von 8 Patienten bei „Kataplexie“, von 10 Patienten bei „hypnagoger Halluzination“ und von 15 bei „Schlaf lähmung“ nicht beantwortet. Von den verbleibenden Patienten beantworteten alle die Frage nach der erhöhten Tagesmüdigkeit als vorhanden. Das Alter bei erstmaligem Auftreten des Symptoms Tagesmüdigkeit lag bei $23,2 \pm 10,6$ Jahren. Drei Patienten verneinten eine Kataplexie erlebt zu haben. Das mittlere Erstmanifestationsalter bezüglich der Kataplexien ergab $27,6 \pm 11,7$ Jahre. Bezüglich des Symptoms „hypnagoge Halluzination“ gaben 10 Patienten an daran nicht zu leiden. Das Erstmanifestationsalter der übrigen Patienten war $28,8 \pm 12,2$ Jahre. Das Symptom „Schlaf lähmung“ verneinten 15 Patienten. Hier lag das durchschnittliche Alter beim ersten Auftreten bei $29,8 \pm 12,8$ Jahren (Abb. 6). Die Anamnesen der Arztbriefe wurden in Bezug auf die Symptome „erhöhte Tagesmüdigkeit“, „Kataplexie“, „hypnagoge Halluzination“ und „Schlaf lähmung“ ausgewertet. Es ergaben sich zu den in den Fragebögen gemachten Aussagen vergleichbare Angaben, wobei die Angaben der Arztbriefe etwas niedriger lagen (Abb. 7).

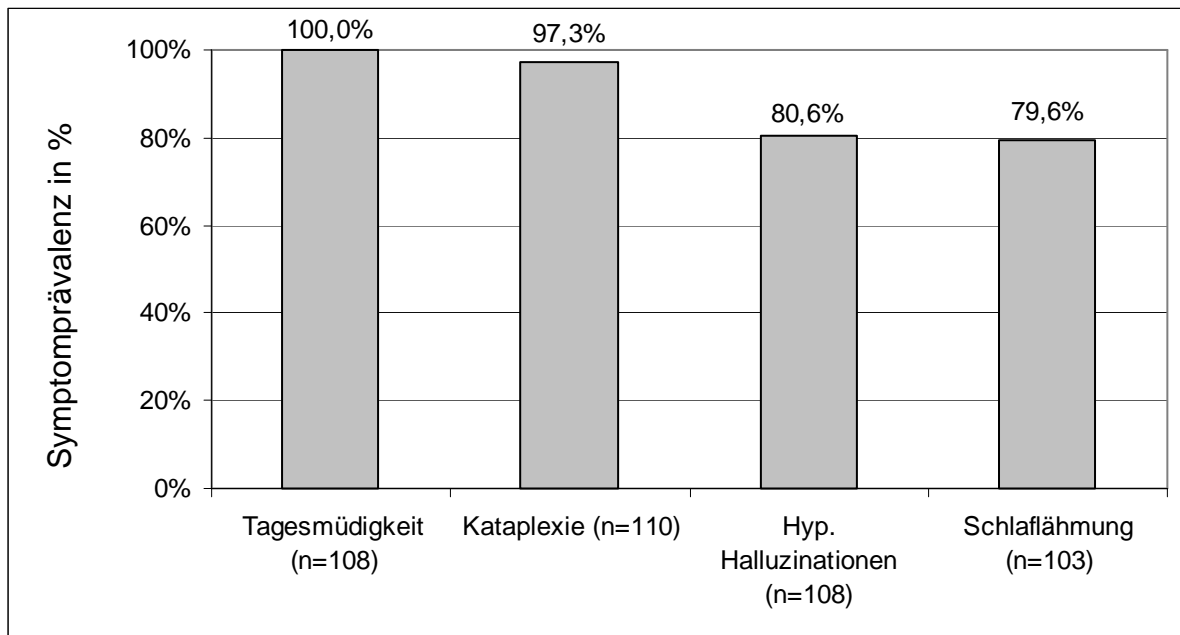


Abbildung 7: Symptomprävalenz laut Fragebogen

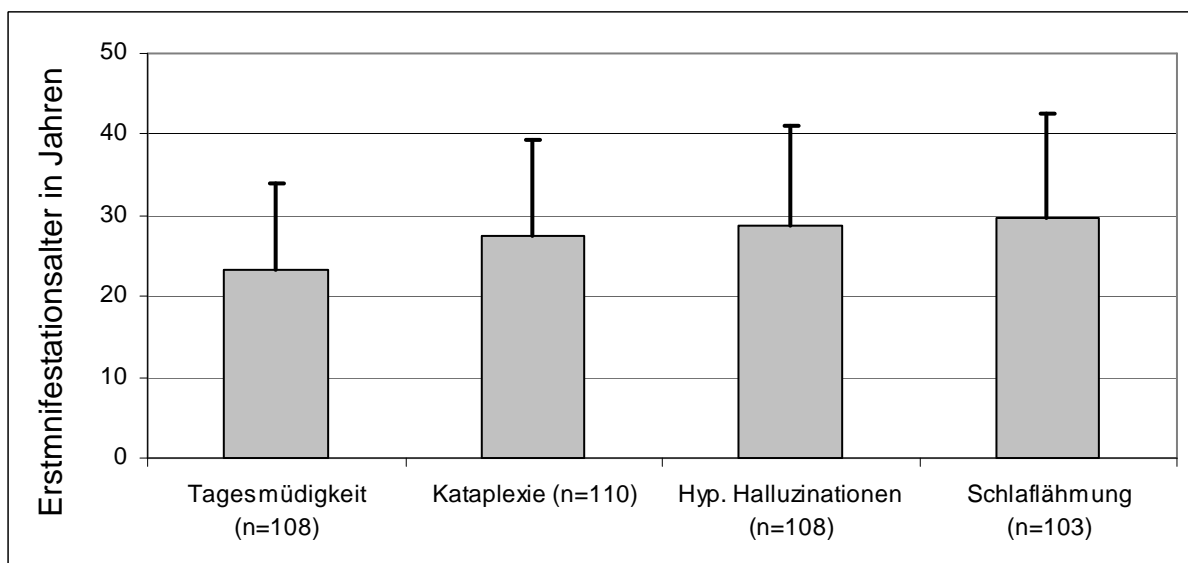


Abbildung 8: Erstmanifestationsalter laut Fragebogen

3.1.4 Veränderungen im Essverhalten und des Körpergewichts

Von 118 eingeschlossenen Fällen haben 91 Patienten die Frage nach Veränderung des Appetits und jeweils 88 Patienten die Fragen nach Veränderung der „Lust auf Süßes“ und des Körpergewichts beantwortet.

Im Jahr vor Auftreten der Symptome berichteten drei Patienten von einer Abnahme des Appetits, 74 von keiner Änderung und 14 von einer Zunahme. Im darauf folgenden Jahr erhöhte sich die Anzahl derer, die angaben „vermehrten Appetit verspürt zu haben“, auf 30. Siebenundfünfzig Patienten gaben an, der Appetit sei gleich geblieben, und vier, er habe abgenommen (Abb. 8). Der Vergleich der Veränderungen in beiden Zeiträumen erwies sich im Vorzeichentest als signifikant (11 negative, 26 positive Differenzen und 54 Bindungen: $z = -2,302$; $p = 0,020$). Dies spricht für eine Zunahme des Appetits nach Beginn der Erkrankung.

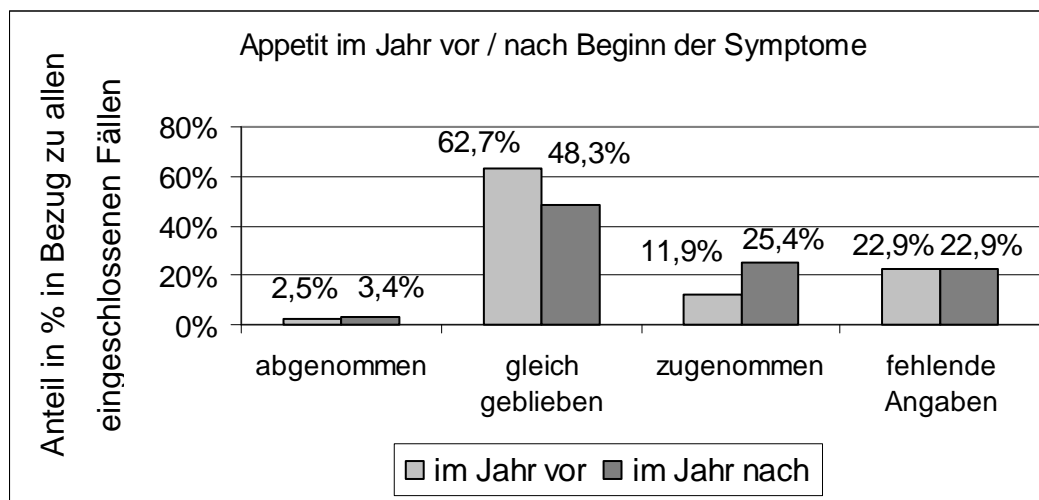


Abbildung 9: Entwicklung des Appetits im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome (n=118)

Bezüglich der „Lust auf Süßes“ teilten zwei Patienten mit, der Kohlenhydrathunger habe im Jahr vor dem ersten Auftreten der Symptome abgenommen. Bei 63 Patienten sei er gleich geblieben und bei 23 habe er zugenommen. Im Jahr nach klinischem Beginn der Erkrankung stieg die Zahl der Patienten, die von einer vermehrten Lust auf Kohlenhydrate berichteten auf 33, während nur noch 53 angaben, es sei zu keiner Veränderung gekommen, und zwei, es sei zu einer Abnahme gekommen

(Abb. 9). Dies entspräche der Tendenz zu einer Zunahme des Verlangens nach Süßem. Der Vergleich dieser Werte mit dem Vorzeichentest ergab keinen signifikanten Unterschied (13 negative, 22 positive Differenzen und 53 Bindungen: $z = -1,352$; $p = 0,175$).

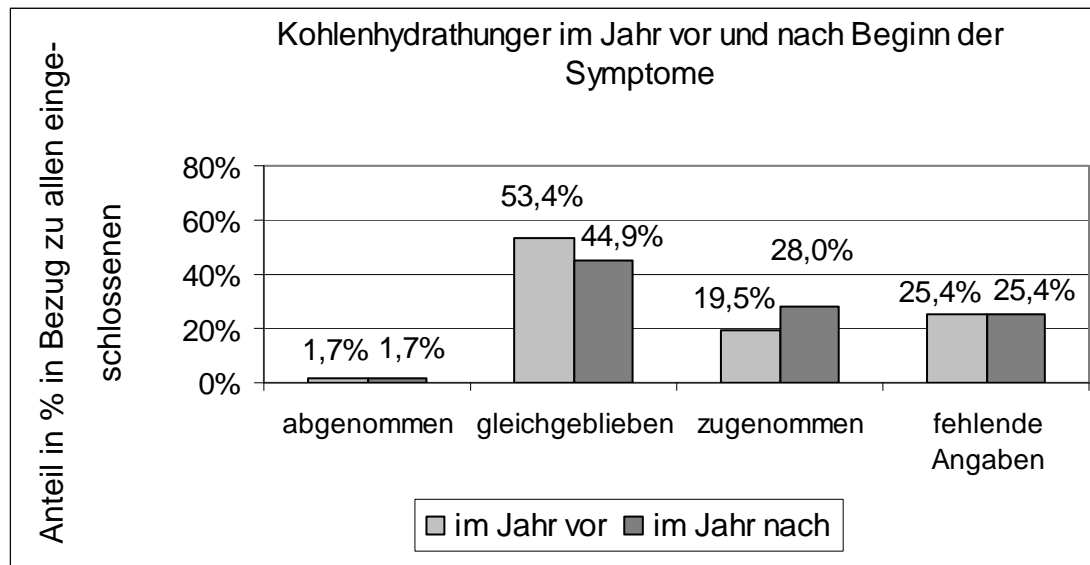


Abbildung 10: Entwicklung des Kohlenhydrathungers im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome (n=118)

Passend zu diesen Veränderungen des Essverhaltens zeigten sich Gewichtsveränderungen. Dreiundzwanzig Patienten erwähnten, sie hätten im Jahr vor Krankheitsmanifestation eine Gewichtszunahme erlebt, vier, sie hätten in diesem Zeitraum an Gewicht verloren und 61, das Gewicht sei stabil geblieben. Im folgenden Jahr berichteten mit 41 Patienten knapp ebenso viele, sie hätten an Gewicht zugenommen, wie mit 43 Patienten, es sei unverändert geblieben. Vier hätten ihr Gewicht reduziert (Abb. 10). Dieser Verlauf war im Vorzeichentest signifikant (9 negative, 25 positive Differenzen und 54 Bindungen: $z = -2,572$; $p = 0,009$). Es scheint also eine verstärkte Gewichtszunahme nach Auftreten der Symptome bestanden zu haben.

Gefragt nach der absoluten Gewichtsänderung in Kilogramm berichteten 80 Patienten, sie hätten eine Zunahme von im Mittel $2,29 \pm 6,27$ kg im Jahr vor Krankheitsmanifestation erfahren. Im Jahr danach habe der durchschnittliche Gewichtszuwachs $6,08 \pm 10,81$ kg betragen (Abb. 11). Diese Werte unterscheiden sich signifikant ($t[79] = -2,656$, $p = 0,010$).

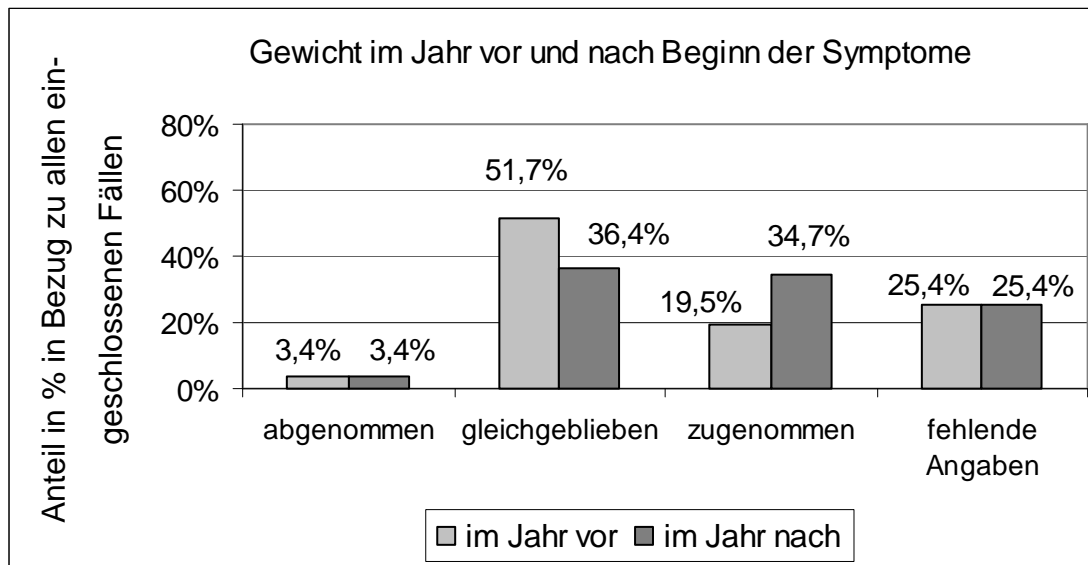


Abbildung 11: Entwicklung des Körpergewichts im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome (n=118)

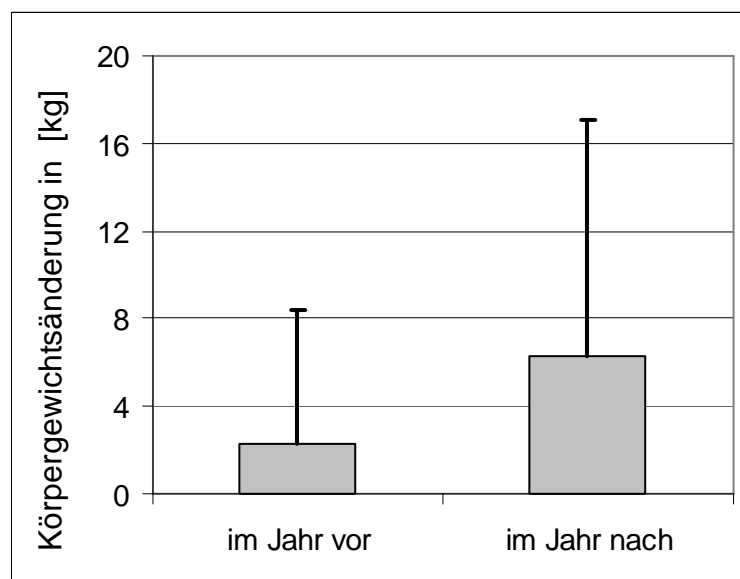


Abbildung 12: Entwicklung des Körpergewichts in Kilogramm im Jahr vor und nach Auftreten der Symptome

3.1.5 Prävalenz der Begleiterkrankungen

Etwas weniger als ein Drittel der Patienten gaben an, an Bluthochdruck (27,1 %) und erhöhten Blutfettwerten (28,0 %) zu leiden. 2,5 % bejahten das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und 11,0 % eines Schlafapnoesyndroms (Abb. 12). Die Frage nach REM-Schlafverhaltensstörung wurde nicht in die Auswertung miteinbezogen, da ein Großteil der Befragten die Erkrankung Narkolepsie als REM-Schlafverhaltensstörung interpretiert und somit als „vorhanden“ markiert hatte.

Die Auswertung der Arztbriefe ergaben in Bezug auf Begleiterkrankungen allerdings diskrepante Ergebnisse zumindest bezüglich des Restless-Legs-Syndroms. Hier besagten die Angaben, dass 16,1 % zusätzlich an arterieller Hypertonie, 1,7 % an Diabetes mellitus und 22,9 % an erhöhten Blutfettwerten leiden. 3,4 % würden an einem Schlafapnoesyndrom und nur 0,8 % an einem Restless-Legs-Syndrom leiden (Abb. 13).

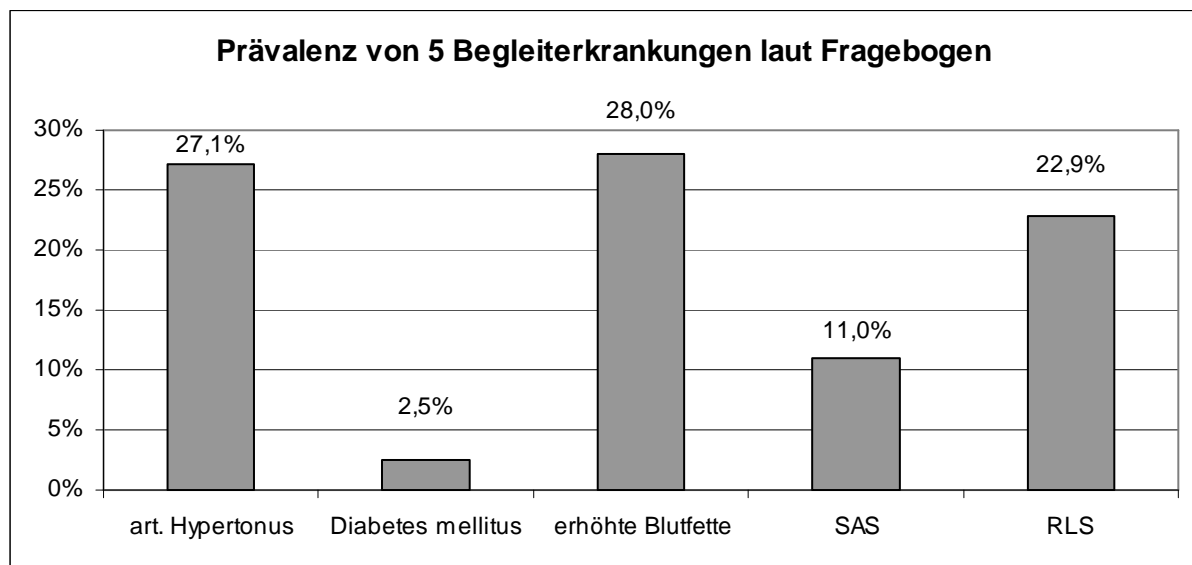


Abbildung 13: Prävalenz von fünf Begleiterkrankungen laut Fragebogen (n=118)

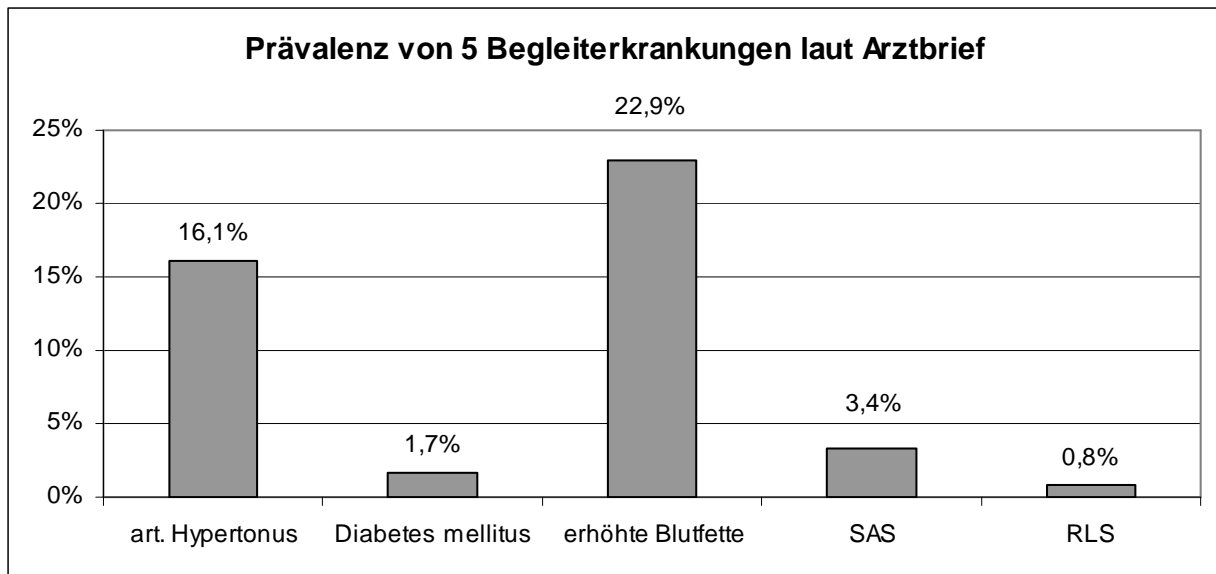


Abbildung 14: Prävalenz von fünf Begleiterkrankungen laut Arztbrief (n=118)

3.1.6 HLA-Status

Es wurde versucht, Informationen bezüglich des HLA-Status aus den Arztbriefen zu gewinnen. Da die Arztbriefe und damit auch die entsprechende Typisierung teilweise schon lange zurück lagen, wurde als „HLA-positiv“ das Auftreten von HLA-DR2 gewertet. Auf eine weitere Spezifizierung musste verzichtet werden. Von 118 Patienten lag bei 80 eine HLA-Typisierung vor. 93,8 % davon waren als HLA-positiv angegeben.

3.1.7 Multiple Schlaflatenztestung

Laut Arztbrief war bei 76 Patienten ein MSLT durchgeführt worden. Zweiundsiebzig (94,7 %) davon wiesen die üblichen vier oder fünf Durchgänge auf. Die Anzahl der durchschnittlichen Sleep-Onset-REM-Phasen (SOREM) lag bei $3,1 \pm 1,5$. Die mittlere Einschlaf latenz (Sleep onset latency, SOL) betrug $3,6 \pm 1,8$ Minuten. Dreizehn Patienten (18,1 %) derer mit 4 oder 5 MSLT-Durchgängen (n=72) wiesen weniger als 2 SOREMs auf (Abb. 15 und 16). Diese Gruppe zeigte eine mittlere SOL von $4,5 \pm 2,4$ Minuten.

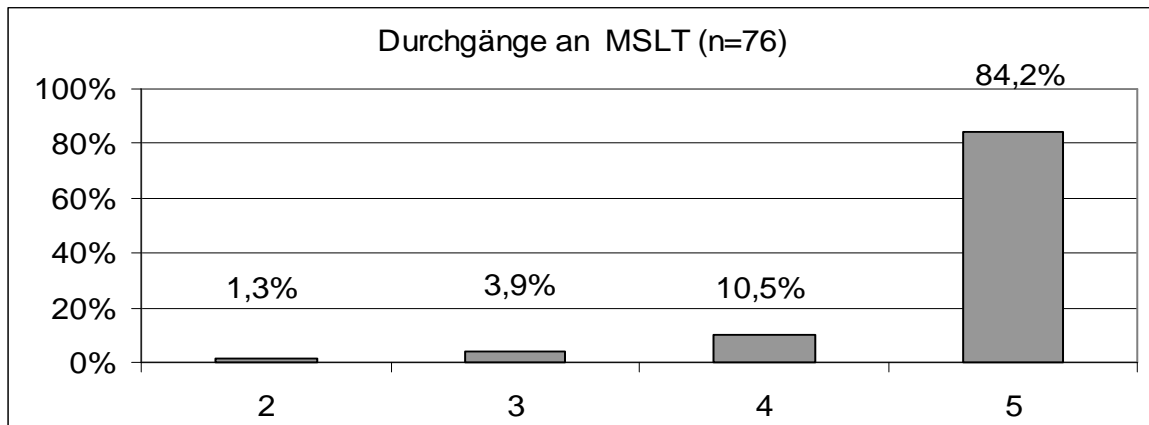


Abbildung 15: Verteilung der Anzahl der MSLT-Durchgänge laut Arztbrief

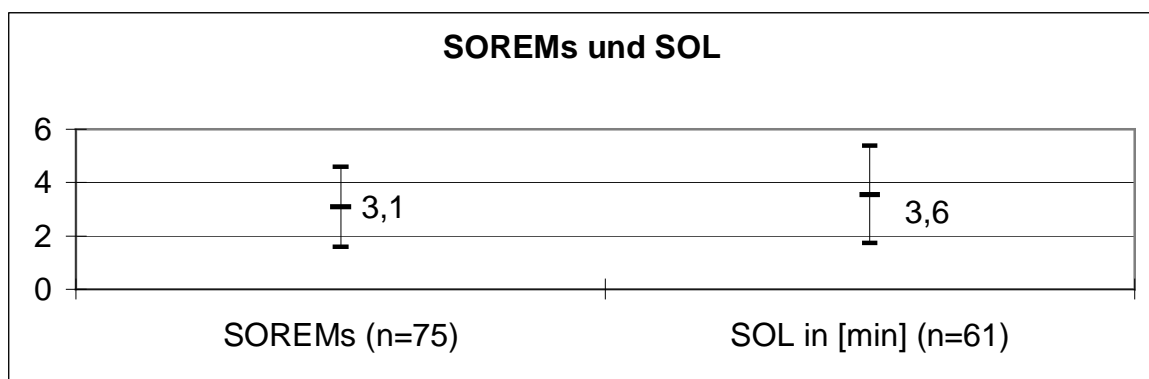


Abbildung 16: Mittlere Anzahl an SOREMS und mittlere Dauer der Einschlaf latenz (SOL) laut Arztbrief

Bezüglich der Populationsdaten Alter, Geschlecht sowie der Körperbaumaße zeigte ein Vergleich der entsprechenden Werte des gesamten Fragebogenkollektivs mit der Gruppe der Fragebögen mit verifizierter Diagnose keine wesentlichen Unterschiede. Die Symptome der Narkolepsietetrade wurden in der Gesamtgruppe etwas seltener angegeben. Das Alter der Erstmanifestation war hingegen fast identisch. Bezüglich der Antworten nach dem Essverhalten und der Gewichtsveränderung zeigten sich allenfalls geringe Unterschiede (siehe Tabelle im Anhang 2).

3.2 Anthropometrie

3.2.1 Patienten mit Narkolepsie

Die Population der Anthropometriegruppe umfasste 76 Personen. Bei nur 30 von ihnen konnte die Diagnose Narkolepsie durch Arztbriefe verifiziert werden, da viele die erforderliche Schweigepflichtsentbindung für die vorbehandelnden Ärzte nicht unterzeichnet hatten. Zwei männliche Patienten wurden wegen der Nebendiagnose Schlafapnoesyndrom ausgeschlossen. In der Gruppe befanden sich 21 Frauen im Alter von 18 bis 71 Jahren (Mittel $53,7 \pm 13,7$ Jahre) und 7 Männer im Alter von 28 bis 72 Jahren (Mittel $50,9 \pm 17,7$ Jahre). Die von uns durchgeführten Messungen der Körperbaumaße Größe und Gewicht ergaben einen durchschnittlichen BMI von $31,3 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ für beide Geschlechter. Die Frauen wiesen mit $31,9 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ einen im Mittel höheren BMI auf als die Männer mit $29,5 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$. Beim Vergleich zwischen erfragtem und gemessenem BMI ergab sich ein im Mittel $1,1 \text{ kg/m}^2$ niedriger erfragter als gemessener BMI ($t[66]=-5,296$; $p<0,001$). Der alters- und geschlechtsspezifische T-Score bezogen auf den Bundesgesundheitsurvey betrug $108,1 \pm 9,9$.

Der Bauchumfang betrug bei den Frauen im Mittel $108,3 \pm 9,9 \text{ cm}$ und bei den Männern $102,9 \pm 8,4 \text{ cm}$. Der Hüftumfang betrug jeweils $109,0 \pm 14,9 \text{ cm}$ bzw. $105,4 \pm 5,9 \text{ cm}$. Die Waist-Hip-Ratio betrug bei Frauen $100,0 \pm 14,6$ und bei Männern $97,7 \pm 5,4$. Der alters- und geschlechtsspezifische T-Score betrug für den Bauchumfang $113,3 \pm 9,7$, für den Hüftumfang $101,0 \pm 12,9$ und für die WHR $124,3 \pm 23,5$.

Die bei 20 Frauen mittels BIA ermittelte Fettmasse lag bei $32,4 \pm 10,1 \text{ kg}$. Im Verhältnis zum Körpergewicht betrug der Fettanteil im Mittel $46,9 \pm 8,1 \%$. Bei sieben Männern ergab die Bioimpedanzanalyse eine Fettmasse von $25,4 \pm 6,7 \text{ kg}$ und einen Körperfettanteil von $27,5 \pm 4,8 \%$. Aus den Hautfaltendicken wurde unter Berücksichtigung des Alters bei den weiblichen Patienten ein Fettmassemittelwert von $34,4 \pm 7,9 \text{ kg}$ und ein mittlerer Anteil von $41,3 \pm 4,6 \%$, sowie bei den männlichen Patienten ein Fettmassemittelwert von $27,3 \pm 7,1 \text{ kg}$ und ein mittlerer Anteil von $29,6 \pm 5,8 \%$ berechnet (Tab. 4).

Ein Vergleich der beiden Methoden nach Bland-Altman zeigt pro Patient ein maximale Abweichung um $11,3 \%$ bei einer durchschnittlichen Differenz des Körperfettanteils von $1,9 \pm 4,5 \%$. Die Methoden korrelieren positiv ($r=0,83$; $p<0,001$). In der Dar-

stellung als Bland-Altman-Plot zeigt sich eine relativ homogene Verteilung der Werte (Abb. 17). In der Abszisse ist der Mittelwert für den Körperfettanteil aufgetragen. Dieser wird aus den Werten berechnet, die für jeden Patienten mittels BIA und Hautfaltendickemessung gewonnen werden. Die Ordinate repräsentiert die Differenz der jeweiligen beiden Werte. Diese graphische Analyse zeigt, dass beide Methoden vergleichbare Ergebnisse lieferten.

Ergebnisse der Körperfettbestimmung bei Narkolepsie- und Schlafapnoepatienten					
			n=	Fettmasse in kg	Fettanteil in % des Körpergewichts
Bioimpedanz- analyse	Narkolepsie	Gesamt	27	32,4 ± 10,1	36,9 ± 8,1
		Frauen	20	34,8 ± 10,1	40,1 ± 6,3
		Männer	7	25,4 ± 6,7	27,5 ± 4,8
	Schlafapnoe	Gesamt	27	28,6 ± 9,3	32,0 ± 7,3
		Frauen	8	33,8 ± 8,6	39,7 ± 4,5
		Männer	19	26,4 ± 8,8	28,8 ± 5,6
Hautfaltendicke- messung	Narkolepsie	Gesamt	25	32,4 ± 8,2	38,0 ± 7,2
		Frauen	20	34,4 ± 7,9	41,3 ± 4,6
		Männer	7	27,3 ± 7,1	29,6 ± 5,8
	Schlafapnoe	Gesamt	10	28,4 ± 7,2	33,1 ± 7,8
		Frauen	2	35,5 ± 10,7	45,0 ± 5,6
		Männer	8	26,6 ± 5,7	30,1 ± 4,8
Ergebnisse des Mittelwertvergleichs durch univariate Varianzanalyse: Narkolepsie- und Schlafapnoepatienten unterscheiden sich hinsichtlich des Ergebnisses der BIA nicht signifikant: Fettmasse in [kg]: F[1]=0,002; p=0,968 Fettmasseanteil in [%]: F[1]=0,044; p=0,835					

Tabelle 3: Ergebnisse der Körperfettbestimmung bei Narkolepsie- und Schlafapnoepatienten (oben) und Varianzanalyse bezüglich des Körperfettanteils (unten)

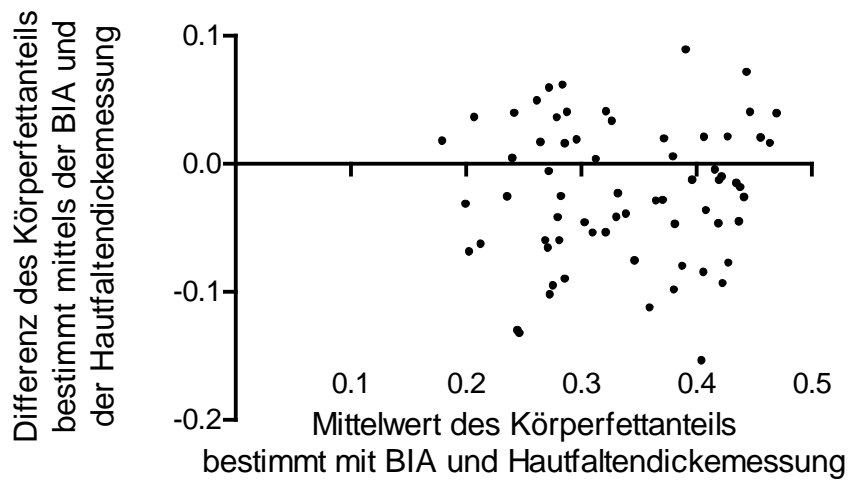


Abbildung 17: Bland-Altman-Plot für den Körperfettanteil der Narkolepsiepatienten

3.2.2 Patienten mit Schlafapnoesyndrom

Es wurden 30 Patienten mit der Diagnose Schlafapnoesyndrom untersucht. Darunter befanden sich neun Frauen mit einem mittleren Alter von $60,9 \pm 5,7$ Jahren und 21 Männer mit einem mittleren Alter von $53,5 \pm 9,9$ Jahren. Der BMI betrug bei den Frauen $29,9 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ und bei den Männern $29,3 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$. Der zugehörige T-Score ist $108,3 \pm 12,6$.

Die Waist-Hip-Ratio betrug bei Frauen $90,0 \pm 4,4$ und bei Männern $101,1 \pm 4,3$. Sie setzt sich zusammen aus dem Bauchumfang von $107,4 \pm 14,0 \text{ cm}$ und einem Hüftumfang von $119,6 \pm 16,4 \text{ cm}$ bei Frauen, bzw. $109,7 \pm 10,3 \text{ cm}$ und $108,4 \pm 10,8 \text{ cm}$ bei Männern. Der T-Score für den Bauchumfang beträgt $110,8 \pm 10,2$, für den Hüftumfang $105,2 \pm 15,4$ und für die WHR $112,0 \pm 7,5$.

Die Bioimpedanzanalyse ergab bei acht Frauen eine Fettmasse von $33,8 \pm 8,6 \text{ kg}$ und einen Körperfettanteil von $39,7 \pm 4,5 \%$. Die 19 Männer mit Schlafapnoe zeigten eine Fettmasse von $26,4 \pm 8,8 \text{ kg}$ und einen Körperfettanteil von $28,8 \pm 5,6 \%$. Die Hautfaltendickemessung ergab mit den altersgruppierten Formeln bei zwei Frauen

eine Fettmasse von $35,5 \pm 10,7$ kg, entsprechend $45,0 \pm 5,6$ % Körperfettanteil, und bei acht Männern $26,6 \pm 5,7$ kg bzw. $30,1 \pm 4,8$ %.

3.2.3 Vergleich der Patienten mit Narkolepsie und Schlafapnoe

Die Gruppe der 28 Narkolepsiepatienten und der 30 Schlafapnoesyndrom-Patienten unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters und BMI (siehe Tabelle 3). Eine multivariate Varianzanalyse hinsichtlich des BMI, des absoluten Körperfettanteils in Kilogramm und relativen Anteils des Fetts am Körpergewicht sowie des T-Scores der Bauchumfänge für die beiden Gruppen Narkolepsie und Schlafapnoe mit dem Geschlecht als Kovariate ergab keinen signifikanten Unterschied ($F=0,371$; $p=0,828$).

	Narkolepsie	Schlafapnoesyndrom
Geschlechterverteilung (Frauen / Männer)	21 / 7	9 / 21
Alter in Jahren ^a	$53,0 \pm 14,5$	$55,7 \pm 9,4$
BMI ^b	$31,3 \pm 4,9$	$31,7 \pm 6,0$
a: t-Test nach Student nicht signifikant $t(29)=-0,713$, $p=0,479$ b: t-Test nach Student nicht signifikant $t(29)=-0,427$, $p=0,671$		

Tabelle 4

3.3 Leptinspiegel bei den unterschiedlichen Patientengruppen

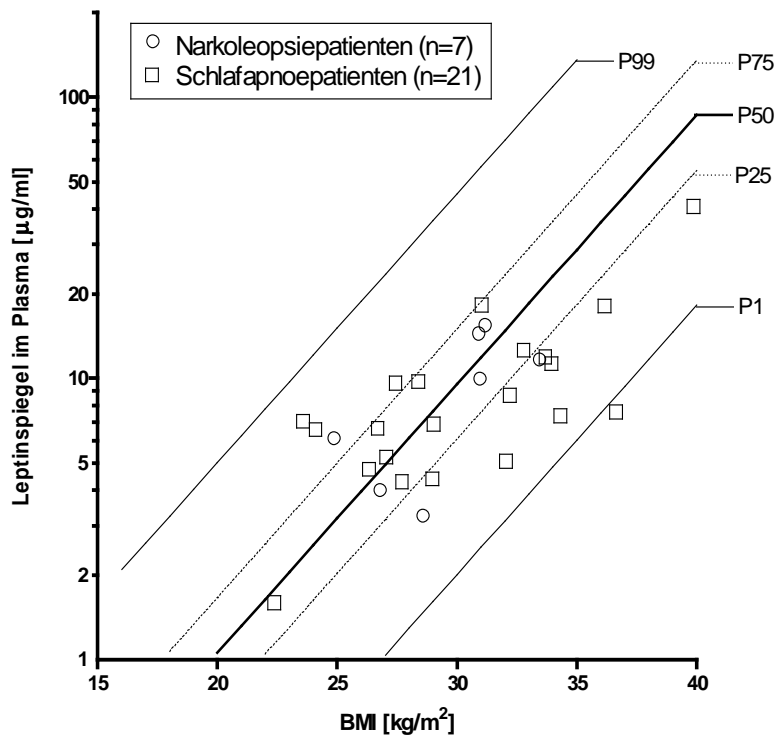
Bei den Narkolepsiepatienten lag der Leptinspiegel der 21 Frauen im Mittel bei $29,4 \pm 14,9$ ng/ml und der neun Männer bei $8,8 \pm 4,6$ ng/ml.

Aus den gesammelten Blutproben der Schlafapnoepatienten wurde für die neun Frauen ein mittlerer Serumleptinspiegel von $32,2 \pm 25,0$ ng/ml und für die 21 Männer von $9,8 \pm 8,2$ ng/ml ermittelt.

Die unter Berücksichtigung des Geschlechts berechneten Mittelwerte für Schlafapnoepatienten, die erfolgreich therapiert worden waren und die derer Patienten, die keinen Behandlungserfolg zeigten, ergaben keinen signifikanten Unterschied (erfolgreich behandelt: $17,0 \pm 15,3$ ng/ml; ohne Erfolg behandelt: $16,0 \pm 15,3$ ng/ml; $F=0,30$; $p=0,863$).

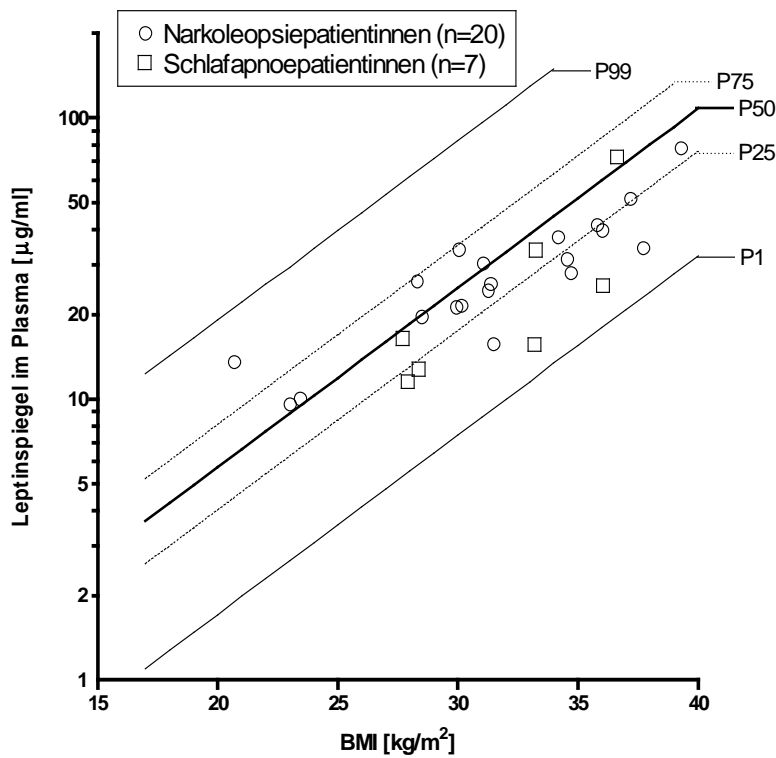
Eine univariate Varianzanalyse bezüglich des Leptinspiegels für die beiden Gruppen Narkolepsie und Schlafapnoe und des Geschlechts als Kovariate ergab keinen signifikanten Unterschied (Narkolepsie: $20,4 \pm 13,8$ ng/ml; SAS: $22,2 \pm 14,1$ ng/ml; $F=0,36$; $p=0,582$).

Die Berechnungen der Perzentilränge bezüglich des Leptinspiegels erbrachten bei Männern mit Narkolepsie einen durchschnittlichen Rang von $45,5 \pm 8,5$ %, mit Schlafapnoesyndrom von $40,4 \pm 6,5$ %, bzw. bei Frauen $38,3 \pm 4,9$ % und $26,4 \pm 7,4$ %. Die Ränge der Frauen unterscheiden sich signifikant von 50 % (Narkolepsie: $t[19]=-2,396$; $p=0,027$; Schlafapnoesyndrom: $t[6]=-3,200$; $p=0,019$). Dies bedeutet, dass bezogen auf das Körpergewicht weniger Leptin als erwartet gemessen wurde.



Verteilung der Leptinspiegel-Werte nach Geschlecht getrennt mit Narcolepsie und Schlafapnoesyndrom im Vergleich mit Standardperzentilen.

Abbildung 18:
Verteilung der Leptinspiegel der Narcolepsie- und Schlafapnoepatienten getrennt nach Geschlecht (Perzentilränge nach Blum, 1997)



Verteilung der Leptinspiegel-Werte der Frauen mit Narcolepsie und Schlafapnoesyndrom im Vergleich mit Standardperzentilen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Befunde

Die vorliegende Untersuchung umfasst mehrere Teilstudien. Im ersten Teil wurde mittels eines Fragebogens festgestellt, dass Narkolepsiepatienten einen erhöhten BMI von im Mittel $27,9 \text{ kg/m}^2$ aufweisen. Aus den Fragen nach dem Essverhalten und dem Gewicht ergab sich, dass sich signifikant mehr Patienten an einen Anstieg des Appetits und des Gewichts im Jahr nach Beginn der Symptome erinnerten im Vergleich zum Jahr davor. Im Jahr danach war die mittlere Gewichtszunahme um $4,1 \text{ kg}$ höher als im Jahr zuvor. In Bezug auf das Verlangen nach Kohlenhydraten zeigte sich eine ähnliche Tendenz, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Im zweiten Teil wurden Narkolepsiepatienten anthropometrisch vermessen. Es zeigte sich ein erhöhter durchschnittlicher BMI, der mit $31,1 \text{ kg/m}^2$ im Bereich der Adipositas ersten Grades lag. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass eine im Vergleich mit der Normalbevölkerung verstärkte abdominelle Adipositas vorliegt. Der Bauchumfang der Narkolepsiepatienten war im Mittel 15 cm größer als bei der deutschen Bevölkerung. Dass dieser hohe BMI wirklich aus einem erhöhten Fettanteil resultiert, zeigen die anthropometrischen Untersuchungen. Die Fettmasse erwies sich bei beiden Geschlechtern als sehr hoch (Frauen $34,8 \text{ kg}$; Männer: $24,2 \text{ kg}$). Vor allem bezogen auf das Körpergewicht sind Werte von $40,1 \%$ bei Frauen und $26,6 \%$ bei Männern als sehr hoch einzuschätzen. Der Vergleich mit der Kontrollgruppe mit Schlafapnoesyndrom zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Körpermaße und –zusammensetzung.

Mit einem Vorkommen von arterieller Hypertonie zwischen 16 und 27% sowie von Diabetes mellitus zwischen $1,6$ und $3,3 \%$ ist die Prävalenz von Erkrankungen des metabolischen Syndroms bei Narkolepsiepatienten laut Fragebogen nicht erhöht. Die Prävalenz der arterielle Hypertonie beträgt laut Bundesgesundheitsurvey in Deutschland bei Männern $29,7 \%$ und bei Frauen $26,9 \%$ (Thamm, 1999) und Thefeld berichtet von einer Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung von $4,7 \%$ für alle Geschlechter und Altersstufen (Thefeld, 1999). Damit kommen wir zu anderen Resultaten als Honda et al., die $12,5 \%$ Diabetiker unter den Narkolepsiepatienten identifizierten (Honda et al., 1986a).

Der dritte Studienteil betrifft den Plasmaspiegel des Leptins. Die erhaltenen Werte (Frauen: 29,4 ng/ml; Männer: 8,8 ng/ml) liegen etwas niedriger als Durchschnittswerte von Gesunden bei vergleichbarem BMI (Levy et al., 2001; Blum und Juul, 1997). Die Perzentilen-Diagramme zeigen, dass dies verstärkt für den höheren BMI-Bereich ab 30 kg/m² gilt. Die Ergebnisse bei den Patienten mit SAS unterscheiden sich nicht signifikant.

4.2 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterliegen Einschränkungen. Der verwendete Fragebogen ist nicht standardisiert und validiert. Die im Fragebogen erhobenen Werte basieren auf Patientenangaben und sind keine gemessenen Werte. Bei 76 Patienten lagen erfragte und gemessene Werte zum BMI vor. Hierbei war der erfragte Wert um 1,1 kg/m² niedriger als der gemessene. Dieser signifikante Unterschied bestätigt die Gefahr des Unterschätzens der Adipositas durch Umfragen (Palta et al., 1982; Nawaz et al., 2001). Aufgrund der gemessenen Werte bei einem Teil der Studienpopulation kann jedoch eine Einschätzung von Körpergröße und –gewicht auch für das Gesamtkollektiv getroffen werden.

Zu einer weiteren Einschränkung führt der zum Teil sehr lange Zeitraum, über den ein nicht unbedingt immer reflektiertes Verhalten erfragt wird. Einige berichteten von einem Beginn der Symptome in jahrzehntelang zurückliegender Kindheit. Dies bestätigen auch die Briefe, die von einigen Patienten dem Rückbrief beigelegt wurden. Darin wird aber auch deutlich, dass viele sich sehr wohl genau an den Beginn der Erkrankung erinnern.

Die Frage nach dem Vorliegen von Begleiterkrankungen zieht eine subjektive Antwort je nach Krankheitsverständnis des Patienten nach sich. Dies wird deutlich, wenn man die Auswertung der Arztbriefe hinzu zieht. Daraus geht hervor, dass z.B. beim RLS zweiundzwanzigmal häufiger ein Vorhandensein angegeben wird als in den Arztbriefen angegeben. 50,8 % der befragten Patienten gaben eine REM-Schlafverhaltensstörung an. Dies lässt sich im Nachhinein so erklären, dass viele Patienten dachten, Narkolepsie stelle eine REM-Schlafverhaltensstörung dar und müsse somit als vorhanden markiert werden.

Bei der Anthropometrie müssen Schwächen der Methodik berücksichtigt werden. Sie beruhen auf den Unsicherheiten der Referenzmethoden, der Verallgemeinerung der Körpermodelle und auf starken interindividuelle Verschiedenheiten (Ellis, 2001; Heyward, 1998). Die Werte unterscheiden sich abhängig von der verwendeten Methode. Die Schätzung über die Hautfaltendicke, die das Alter berücksichtigte, hatte höhere Werte zur Folge (Frauen: 41 %; Männer: 30 %). Die Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse lagen darunter. Diese Abweichungen der Ergebnisse werden in den Bland-Altman-Plots deutlich. Sie spiegeln die Ungenauigkeiten und systematischen Fehler der indirekten Methoden und der auf Referenzmethoden basierenden Gleichungen wider. Eine Auswertung bezogen auf ein Individuum ist folglich mit Vorsicht durchzuführen. Aussagen über Populationen können jedoch getroffen werden.

Auch die Bestimmung des Hormons Leptin enthält Ungenauigkeiten. Der periphere Leptinspiegel unterliegt in Abhängigkeit von den eingenommen Mahlzeiten einem Tagesrhythmus (Elimam und Marcus, 2002). Die höchsten Blutspiegel werden in der Nacht erreicht (Langendonk et al., 1998). Aufgrund des Ablaufs und des Umfeldes der Untersuchung konnte keine standardisierter Abnahmezeitpunkt und kein einheitlicher Nahrungsaufnahmestatus erreicht werden.

Die Leptinspiegel der Gruppe mit Schlafapnoesyndrom zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Narkolepsiepatienten. Dies ist eventuell auf die inhomogene Population zurückzuführen. Obwohl zu jedem Patienten ein Arztbrief mit der Bestätigung der Diagnose vorlag, konnte keine sichere Aussage zum aktuellen Zustand des Patienten, wie beispielsweise durch den Apnoe-Hypopnoe-Index gestellt werden. Gerade bei dem Schlafapnoesyndrom besteht jedoch ein wichtiger Unterschied zwischen unbehandeltem und suffizient behandelten Krankheitszustand. Dies betrifft vor allem auch den Leptinspiegel, der sich nach erfolgreicher Behandlung normalisiert (Chin et al., 1999; Saarelainen et al., 1997; Ip et al., 2000).

4.3 Gewichtsauffälligkeiten bei Narkolepsie

Schon seit langer Zeit wird postuliert, dass Patienten mit Narkolepsie ein gestörtes Essverhalten aufweisen. Pollak und Green fanden heraus, dass die Patienten einen gestörten Rhythmus der Nahrungsaufnahme zeigten, jedoch keine größere Energie-

menge an Nahrung aufnahmen als die Kontrollgruppe. Der BMI der Narkolepsiepatienten war jedoch mit im Mittel $27,5 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu $24,9 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ bei der Kontrollgruppe erhöht (Pollak und Green, 1990). Aufgrund eines gestörten Serotoninhaushaltes wurde ein gesteigertes Verlangen nach Kohlenhydraten vermutet. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden (Lammers et al., 1996). Schuld et al. zeigten, dass Narkolepsiepatienten einen erhöhten BMI mit durchschnittlichen Perzentilrang von 71 % aufweisen (Schuld et al., 2000b). Weitere Studien kommen zu vergleichbaren Resultaten: Dahmen wies bei 132 Narkolepsiepatienten einen mittleren BMI von $28,2 \text{ kg/m}^2$ nach (Dahmen et al., 2001). Nishino zeigte bei 38 Patienten einen erhöhten BMI (Nishino et al., 2001). In einer Gruppe von 30 Narkolepsiepatienten fanden Schuld et al. zehn Patienten, die über der 90 % Perzentile lagen (Schuld et al., 2002). In einer Studie mit 138 Narkolepsiepatienten stellten Kok et al. fest, dass diese doppelt so häufig übergewichtig bzw. adipös sind wie die Normalbevölkerung (Kok et al., 2003). Dass diese Befunde über ethnische Grenzen hinweg zutreffen, zeigten Okun et al. bei 484 kaukasischen, afrikanischen und asiatischen Narkolepsiepatienten. Sie wiesen einen signifikant höheren BMI auf als die Kontrollen (Okun et al., 2002). In diese Ergebnisse reiht sich unser Befund bezüglich des erhöhten BMI gut ein. Mit einem Wert von im Durchschnitt $31,9 \text{ kg/m}^2$ liegen die Ergebnisse dieser Untersuchung deutlich im Bereich der Adipositas ersten Grades. Der hohe Wert spiegelt möglicherweise das höhere Durchschnittsalter der Population von 53 Jahren im Vergleich zu 47 Jahren bei Dahmen et al. wieder (Dahmen et al., 2001).

Die vorliegende Studie konnte nun einen Hinweis darauf erbringen, dass das zum Teil beträchtliche Übergewicht bei Narkolepsiepatienten möglicherweise keine prämorbidie Eigenschaft ist. Die Patienten berichteten von einer Zunahme des Appetits und des Körpergewichts im Jahr nach Auftreten der Symptome. Dies scheint eine vorübergehende Erscheinung zu Krankheitsbeginn zu sein. Patienten mit manifester Narkolepsie nehmen nicht mehr, sondern eher etwas weniger Joule an Nahrung auf als andere Personen (Pollak und Green, 1990; Lammers et al., 1996). Das Übergewicht scheint also eine sekundäre Manifestation der zugrunde liegenden Pathophysiologie darzustellen. Das Zusammenspiel der beteiligten neurohumoralen und neuronalen Regelmechanismen ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein gesteigerter Appetit und eine Gewichtszunahme haben einen erhöhten BMI zur Folge, was von uns klar bestätigt werden konnte.

Der BMI zeigt zwar eine gute Korrelation mit dem Körperfettanteil, der auch aus dem BMI errechnet werden kann, jedoch ist es interessant, genauer zu ergründen, wie dieser erhöhte BMI zustande kommt (Deurenberg et al., 1991). Ein hoher BMI wäre auch bei hoher Muskelmasse denkbar. Kok et al. maßen mit der "Dual-energy x-ray"-Absorptiometrie bei sechs männlichen Narkolepsiepatienten einen durchschnittlichen Fettanteil von 22,9 % (Kok et al., 2002). Dies entspricht durchaus der oberen Norm (Ellis, 1990; Ganong, 2001). Wir fanden bei neun Männern einen deutlich erhöhten Fettanteil von 26 % bis 30 %. Das Übergewicht kommt also durch einen erhöhten Fettanteil am Körpergewicht zustande. Unsere Messungen wurden mit Feldmethoden wie der Hautfaltendickemessung und der Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Wie bereits diskutiert, unterliegt die Validität gewissen Einschränkungen, vor allem bei Betrachtung von Werten einzelner Individuen.

Der Bauchumfang ist bei Narkolepsiepatienten stark erhöht. Wir fanden Werte, die im Mittel 15 cm höher waren als die der deutschen Bevölkerung im Bundesgesundheits-survey. Kok et al. maßen bei holländischen Patienten einen 5 cm größeren Bauchumfang als bei der Kontrollgruppe (Kok et al., 2003). Der BMI korreliert stark mit dem Bauchumfang und weniger mit der WHR (Seidell et al., 2001). In unserer Population lag der Hüftumfang in dem der Altersgruppe entsprechenden Bereich (T-Score: $101,0 \pm 12,9$). Ein größerer Bauchumfang bei höherem BMI ist plausibel. Es müsste folglich eine Korrektur für den BMI erfolgen, um einen Zusammenhang zwischen größerem Bauchumfang und Narkolepsie herzustellen.

Die Fettleibigkeit könnte auf eine zentrale Störung bei der Verarbeitung des Feedbacks über die Menge der Fettvorräte des Organismus zurückzuführen sein. Wie schon früher gezeigt, ergab auch die vorliegende Arbeit, dass die Plasmaleptinspiegel vor allem ab einem BMI von 30 kg/m^2 reduziert waren (Kok et al., 2002; Schuld et al., 2000a)(Abb.18). Bei den untersuchten Frauen mit Narkolepsie wich der Durchschnitt mit 38,3 % signifikant von der BMI-abhängigen 50 %-Perzentile ab. Die Tatsache eines veränderten Leptinspiegels verwundert vor dem Hintergrund des zentralen Orexindexizits bei Narkolepsiepatienten nicht. Auch hier sind die Zusammenhänge noch nicht ausreichend erforscht.

Eine mögliche Erklärung könnte die Arbeit von Zhu geben. Sie beschreibt zwei Effektorwege des Orexins: einen von Leptin abhängigen sowie einen unabhängigen Weg

überlappende - Projektionen in viele unterschiedliche Regionen des Gehirns (Broberger et al., 1998; Peyron et al., 1998). Im Hypothalamus rufen Orexin und MCH gegensätzliche Wirkungen hervor: Orexin stimuliert und MCH inhibiert die neuronale Antwort (Gao und van den Pol, 2001). Beide Neuronengruppen synthetisieren jeweils gegensätzlich wirkende Peptide der Pentraxin-Gruppe. Diese Peptide beeinflussen die Dichte von AMPA-Rezeptoren mit dem Effekt einer Modulation der Wirkung des Orexin oder MCH auf die Zielzellen. Über die jeweilige Dominanz eines der beiden sich gegenseitig beeinflussenden Systeme ist ein unterschiedliches Ergebnis der Regulation des LHA-Komplexes und damit des Signals an nachfolgende Zentren denkbar (Reti et al., 2002). Bei Narkolepsiepatienten wurde eine Reduktion der spezifisch Orexin produzierenden Neuronen im Hypothalamus festgestellt (Peyron et al., 2000; Thannickal et al., 2000). Dies führt möglicherweise zu einer lateralhypothalamischen Imbalance mit einem Überwiegen des MCH-Schenkels, der gezeigten kurzfristigen Steigerung des Appetits und der langfristigen Kompensation der Gewichtsregulation im Sinne einer viszeralen Adipositas mit reduziertem peripheren Leptinspiegel.

Ein weiterer Erklärungsweg wäre, dass bei zentralem Orexindefizit die Wachsamkeit und Aktivität abnimmt, die zur Nahrungsaufnahme nötig ist, und es deshalb kompensatorisch über andere Regelkreise zu verstärktem Appetit kommt (Yamanaka et al., 2003). Diese Annahme wäre mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zum Appetitanstieg bei Krankheitsbeginn vereinbar. Einige der Orexinneurone des LHA sind glukosesensitiv und reagieren auf Hypoglykämie mit verstärkter Genexpression (Moriguchi et al., 1999). Mit dem Ausfall des Blutzucker-Orexin-Regelkreises bei Narkolepsie wird also eine pathologische Glukoseverwertung möglich. Des Weiteren ist bekannt, dass Menschen mit einem erhöhten viszeralen Fettanteil eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen. So genannte „Oberkörper-Adipositas“ oder ein androgyner Fettverteilungstyp führt nach einer oralen Glukosebelastung zu einer Größenzunahme der Fettzellen sowie zu höheren Blutzucker- und Insulinspiegeln. Dies ist bei einer peripheren Betonung der Fettverteilung, dem gynoiden Fettverteilungsmuster, nicht der Fall (Kissebah und Krakower, 1994). Unsere Arbeitsgruppe stellte eine verminderte Glukosetoleranz bei Narkolepsiepatienten fest (Beitinger et al., 2004).

Die Leptinexpression und -sekretion ist im subkutanen Fettgewebe höher ausgeprägt als im viszeralen Fettdepot (Montague et al., 1997; van Harmelen et al., 1998;

van Harmelen et al., 2002). Es ist möglich, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Wir stellten anhand der Bauchumfangmaße eine starke viszerale Fettablagerung bei männlichen Narkolepsiepatienten fest. Möglicherweise ist das Fettgewebe bei Narkolepsiepatienten im Sinne einer zentralabdominellen Betonung anders verteilt als bei Gesunden. Patienten mit Narkolepsie haben pathologische Werte bei oraler Glukosebelastung im Sinne einer postprandialen Hyperglykämie. Das viszerale Fettgewebe ist stoffwechselaktiver und lagert deswegen die überschüssige Energie ein. Leptin als der langfristige lipostatische Faktor wird deswegen verstärkt aus dem subkutanen Depotfett sezerniert. Da bei Narkolepsiepatienten das Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe zugunsten des ersteren verschoben zu sein scheint, produzieren sie bezogen auf den Grad der Adipositas weniger Leptin.

Ein Grund für die nur mäßige Verringerung des Leptinspiegels bei den Patienten der vorliegenden Arbeit könnte das lange Zurückliegen des Krankheitsbeginns sein. Die Regelkreise des Organismus könnten sich zwischenzeitlich adaptiert haben. In unserer Studie lag zum Untersuchungszeitpunkt das Auftreten der Symptome Müdigkeit und Kataplexie zwischen zwei und 55 Jahre zurück. Es ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Leptinspiegel pro Prozent Fettmasseanteil (für das Symptom „erhöhte Tagesmüdigkeit“: $r=-0,15$; $p=0,497$; für „Kataplexie“: $r=0,08$; $p=0,718$).

Wir konnten in der vorliegenden Studie zeigen, dass unter Narkolepsiepatienten die Prävalenz an Adipositas hoch ist, dieses Übergewicht durch einen hohen Körperfettanteil zustande kommt und dass dieses Fett vermehrt viszeral verteilt ist. Des Weiteren kommen wir zu dem Ergebnis, dass es sich um eine sekundäre Gewichtszunahme nach Erkrankungsbeginn handelt. Die Ergebnisse stellen weitere Hinweise dar, dass bei der Narkolepsie nicht nur der Schlaf-Wach-Rhythmus sondern auch der Energiehaushalt gestört ist. Dies eröffnet weitere interessante Forschungsrichtungen. So sollten Stoffwechselstudien zur genaueren Charakterisierung metabolischer Parameter wie Insulin und IGF-1 durchgeführt werden. Zentralnervöse Signalwege und Interaktionsmuster, insbesondere bezüglich des MCH, sind vielversprechend. In Feldstudien könnte das Körperfettverteilungsmuster mit bildgebenden Verfahren wie MRT besser erfasst werden.

Nicht zuletzt sollte man mit Methoden der genetischen Forschung versuchen, Auffälligkeiten von Schlaf und Körpergewicht mit Polymorphismen im Bereich von Genen, die mit der hypothalamischen Regulation dieser physiologischen Prozesse verbunden sind, in Beziehung zu setzen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Entschlüsselung der Pathophysiologie der Narkolepsie nicht nur in der Erforschung der Regulation des Schlafes große Fortschritte mit sich brachte, sondern auch in Zukunft noch helfen wird, die Kenntnisse zur Regulation des Körpergewichts deutlich zu erweitern.

5 Zusammenfassung

Die Narkolepsie ist charakterisiert durch Hypersomnie mit imperativen Einschlafattacken, Kataplexie, Schlafparalyse und hypnagoge Halluzinationen.

Die letzten Jahren erbrachten neue Erkenntnisse für das Verständnis der Pathogenese der Narkolepsie. Man stellte bei Narkolepsiepatienten ein erworbenes zentrales Defizit eines Neuropeptids, des Orexins, fest. Dies scheint bei den Patienten mit einer Reihe weiterer endokriner und metabolischer Auffälligkeiten, unter anderem einem Leptindefizit und Adipositas, verbunden zu sein.

In der vorliegenden Studie wurden 500 Narkolepsiepatienten in Deutschland mittels eines Fragebogens befragt, in welchem Alter die vier Kardinalsymptome zum erstenmal aufgetreten seien. Es wurde ermittelt, ob sich ihr Appetit, das Verlangen nach Kohlenhydraten und ihr Körpergewicht jeweils im Jahr vor und im Jahr nach Beginn der Symptome verändert habe. Es sollte das Körpergewicht und die Körpergröße angegeben werden. 293 Patienten antworteten. 118 Patienten unterzeichneten weiterhin eine Schweigepflichtsentbindung; so konnte bei diesen die Diagnose Narkolepsie bestätigt werden. Die Angaben zu Gewicht und Größe ergaben einen mit 68% hohen Anteil an übergewichtigen und adipösen Patienten. Die Auswertung der Fragebögen ergab eine signifikant höhere Anzahl an Narkolepsiepatienten, die im Jahr nach Beginn der Symptomatik, im Vergleich zum Jahr davor, über eine Zunahme des Appetits ($p=0,020$) und Körpergewichts ($p=0,009$) berichteten.

Des Weiteren wurden 28 Betroffene mit anthropometrischen Methoden, der Messung der Körpermaße und -umfänge und der Hautfaltendicke, sowie der Bioimpedanzanalyse bezüglich der Körperzusammensetzung, insbesondere des Körperfettanteils, untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Narkolepsiepatienten mit $27,6 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zum Durchschnitt der deutschen Bevölkerung einen erhöhten BMI und mit einem T-Score von $113,3 \pm 9,7$ einen erhöhten Bauchumfang aufweisen. Die Körperfettbestimmung ergab mit beiden Methoden einen erhöhten Fettanteil am Körpergewicht (Hautfaltendickemessung: Frauen $41,3 \pm 4,6 \%$, Männer $29,6 \pm 5,8 \%$; BIA: Frauen $46,9 \pm 8,1 \%$, Männer $27,5 \pm 4,8 \%$).

In einem weiteren Schritt wurde in dieser Gruppe der Plasmaleptinspiegel gemessen. Die Leptinspiegel lag bei Frauen mit Narkolepsie und einem hohen BMI, signifikant unter der 50 %-Perzentile.

Bei einer Kontrollgruppe von 30 Patienten mit Schlafapnoesyndrom wurden ebenfalls Körperzusammensetzung und Leptinspiegel bestimmt. Die Messergebnisse an den Schlafapnoepatienten ergaben keine von den Narkolepsiepatienten signifikant abweichenden Unterschiede.

Wir konnten in der vorliegenden Studie zeigen, dass unter Narkolepsiepatienten die Prävalenz an Adipositas hoch ist. Bei übergewichtigen Patienten muss generell mit einer Vielzahl von Begleit- und Folgeerkrankungen gerechnet werden. Zu diesen zählen unter anderem Stoffwechselerkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen und maligne Erkrankungen. Diese Komplikationen korrelieren mit dem Fettverteilungsmuster. Das Gesundheitsrisiko ist bei androider, abdomineller Fettverteilung größer als bei unspezifischer oder gynoider Fettverteilung.

Dass das Übergewicht bei Narkolepsiepatienten durch einen hohen Körperfettanteil zustande kommt, konnte durch die Körperfettbestimmung gezeigt werden. Mit der Bestimmung des Taillenumfangs konnte gezeigt werden, dass dieses Fett vermehrt viszeral verteilt ist. Also besteht bei Narkolepsiepatienten mit der stammbetonten Adipositas ein wichtiger Promotor kardiovaskulärer Risikofaktoren und ein eigenständiger Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen.

Da bis heute die genaue Genese der Narkolepsie unbekannt ist, ist es von Interesse zu wissen, ob die Adipositas ein prämorbidem Phänomen ist oder sich mit der Erkrankung entwickelt. Da im Jahr nach Krankheitsbeginn die mittlere Gewichtszunahme der Patienten um 4 kg höher als im Jahr zuvor war, deuten unsere Ergebnisse auf eine deutliche, sekundäre Gewichtszunahme nach Beginn der Erkrankung bei Narkolepsiepatienten hin.

Diese Erkenntnisse liefern weitere Hinweise dafür, dass bei der Narkolepsie nicht nur der Schlaf-Wach-Rhythmus, sondern auch der Energiestoffwechsel gestört ist. Es ist eine komplexe Störung der Gewichtsregulation, speziell in Bezug auf ein vermindertes Leptinfeedback und die lateralhypothalamische Integration peripherer Signale, anzunehmen.

6 Anhang

Vergleich der Ergebnisse der Deskriptiven Statistik der Fragebogengruppen

Population	Alle Fragebögen n=293		verifizierte Narkolepsie n=118		
Geschlechtsverteilung	Frauen	174	59,4%	67	54,9%
	Männer	119	40,6%	55	45,1%
Altersverteilung im Mittel \pm SD in Jahren	Alle	50,8 \pm 17,2		50,2 \pm 16,0	
	Frauen	49,1 \pm 17,2		47,1 \pm 16,0	
	Männer	53,2 \pm 16,9		53,9 \pm 15,3	
Körpermaße					
Größe im Mittel \pm SD in cm	Alle	170,0 \pm 8,5		170,5 \pm 8,5	
	Frauen	165,6 \pm 6,7		165,5 \pm 6,5	
	Männer	176,5 \pm 6,5		176,4 \pm 6,5	
Größe im Mittel \pm SD in kg	Alle	81,6 \pm 17,4		81,6 \pm 18,2	
	Frauen	77,2 \pm 16,2		76,7 \pm 15,9	
	Männer	87,9 \pm 17,2		87,4 \pm 19,2	
BMI im Mittel \pm SD	Alle	28,2 \pm 5,5		27,9 \pm 5,4	
	Frauen	28,2 \pm 5,8		27,9 \pm 5,2	
	Männer	28,2 \pm 5,1		28,0 \pm 5,7	
Symptome (Vorkommen in %)					
Erhöhte Tagesmüdigkeit	100%		100%		
Kataplexie	90,7%		97,4%		
Hyp. Halluzinationen	70,3%		80,4%		
Schlaflähmung	66,5%		79,4%		
Symptome (Erstmanifestationsalter im Mittel \pm SD in Jahren)					
Erhöhte Tagesmüdigkeit	23,1 \pm 11,1		23,5 \pm 10,7		
Kataplexie	27,3 \pm 12,0		27,8 \pm 11,8		
Hyp.Halluzinationen	27,9 \pm 12,1		29,4 \pm 12,6		
Schlaflähmung	29,8 \pm 12,4		30,2 \pm 12,9		
Essverhalten in %					
Appetit abgenommen	Jahr vor	Jahr nach	Jahr vor	Jahr nach	
	2,4	3,1	4,1	3,3	
	gleichgeblieben	65,5	54,6	63,1	50,0
zugenommen	12,3	22,5	13,1	26,2	
	Kohlehydratcraving abgenommen	Jahr vor	Jahr nach	Jahr vor	Jahr nach
		2,4	2,4	1,6	2,5
gleichgeblieben		56,7	43,7	58,2	45,1
zugenommen	22,5	34,1	20,5	32,0	
	Gewicht abgenommen	Jahr vor	Jahr nach	Jahr vor	Jahr nach
		3,1	4,1	4,1	4,1
gleichgeblieben		50,9	36,5	53,3	36,9
zugenommen	25,6	39,6	21,3	39,3	
	Gewichtsveränderung im Mittel \pm SD in kg				
	Jahr vor	Jahr nach	Jahr vor	Jahr nach	
2,9 \pm 7,8	6,7 \pm 11,4	2,8 \pm 7,1	7,0 \pm 11,2		

Anhang 1: Vergleich der deskriptiven Statistik zwischen dem Gesamtkollektiv und der Gruppe mit verifizierter Diagnose Narkolepsie

7 Abkürzungsverzeichnis

AGrP	Agouti-Related-Peptid
AK	Antikörper
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
α -MSH	α -Melanocyten-stimulierendes Hormon
ARC	Nucleus arcuatus
BCM	Körperzellmasse (body-cell mass)
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Körpermasseindex (body mass index), Quetelet-Index
cm	Zentimeter
DEXA	Dual-energy x-ray-Absorbtiometrie
DNG	Deutsche Narkolepsie Gesellschaft e.V.
ECF	extrazelluläre Flüssigkeit (extra-cellular fluid)
ECS	extrazelluläre Feststoffe (extra-cellular solid)
ECM	extrazelluläre Masse (extra-cellular mass)
EEG	Elektroenzephalogramm
FFM	fettfreie Masse (fat-free mass)
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen (human leukocyte antigen)
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse (hypothalamic-pituitary-axis)
ICSD	International classification of sleep disorders
IGF-1	insulin-like growth factor
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
LBM	Magermasse (lean body mass)
LHA	lateraler Hypothalamus
MCH	Melanin konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone)
MC-R	Melanocortin-Rezeptor
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MSLT	Multipler-Schlaflatenz-Test (multiple sleep latency test)
NPY	Neuropeptid Y

POMC	Pro-Opio-Melanocortin
REM	rapid eye movement
RIA	Radioimmunoassay
SAS	Schlafapnoesyndrom
SOL	sleep onset latency
SOREM	sleep onset rapid eye movement
WHO	World Health Organisation
TBF	Gesamtkörperfettmasse (total body fat)
TBW	Gesamtkörperwasser (total body water)
WHR	Bauch-Hüftumfangs-Quotient (Waist-Hip-Ratio)
Z	elektrische Impedanz
ZNS	zentrales Nervensystem

8 Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose der Narkolepsie nach ICSD nach [6] – Seite 5
- Tabelle 2: BMI-Einteilung nach WHO – Seite 13
- Tabelle 3: Ergebnisse der Körperfettbestimmung bei Narkolepsie- und Schlafapnoepatienten und Varianzanalyse bezüglich des Körperfettanteils – Seite 48
- Tabelle 4: Vergleich der Populationen – Seite 50
-
- Formel 1: Fettberechnung aus Körperdichte und Körpergewicht – Seite 12
- Formel 2: BMI-Formel – Seiten 13 und 31
- Formel 3: WHR-Formel – Seite 14
- Formel 4: Impedanz nach Volumen aufgelöst – Seite 15
- Formel 5: Prozent an Körperfett aus Körperdichte – Seite 33
- Formel 6: T-Score – Seite 36
-
- Abbildung 1: Regulation der Nahrungsaufnahme (Überblick) – Seite 17
- Abbildung 2: Fragebogen – Seite 28
- Abbildung 3: Berechnungsgrundlagen zur Bestimmung des Körperfettanteils mittels Hautfaltendickemessung – Seite 33
- Abbildung 4: Alter der Narkolepsiepatienten – Seite 38
- Abbildung 5: BMI der Narkolepsiepatienten – Seite 38
- Abbildung 6: Anteil der Narkolepsiepatienten in Prozent laut Fragebogen in den Kategorien des BMI nach WHO – Seite 39
- Abbildung 7: Symptomprävalenz laut Fragebogen – Seite 40
- Abbildung 8: Erstmanifestationssalter laut Fragebogen – Seite 40
- Abbildung 9: Entwicklung des Appetits im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome – Seite 41
- Abbildung 10: Entwicklung des Kohlenhydrathungere im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome – Seite 42
- Abbildung 11: Entwicklung des Körpergewichts im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome – Seite 43

-
- Abbildung 12: Entwicklung des Körpergewichts in kg im Jahr vor und nach dem ersten Auftreten der Symptome – Seite 43
- Abbildung 13: Prävalenz von fünf Begleiterkrankungen laut Fragebogen – Seite 44
- Abbildung 14: Prävalenz von fünf Begleiterkrankungen laut Arztbrief – Seite 45
- Abbildung 15: Verteilung der Anzahl der MSLT-Durchgänge laut Arztbrief – Seite 46
- Abbildung 16: Mittlere Anzahl an SOREMs und mittlere Dauer der Einschlafzeit (SOL) laut Arztbrief – Seite 46
- Abbildung 17: Bland-Altman-Plot für den Körperfettanteil der Narkolepsiepatienten – Seite 49
- Abbildung 18: Verteilung der Leptinspiegel der Narkolepsie- und Schlafapnoepatienten getrennt nach Geschlecht – Seite 52
- Abbildung 19: Interaktionen von peripheren Signalen und Zentralem Integrationskomplex des LHA und ARC bei der Stimulation der Nahrungsaufnahme – Seite 58

9 Literatur

1. Ahima, R.S., Flier, J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol.Metab.*: 11(8): 327-332, 2000a
2. Ahima, R.S., Flier, J.S.: Leptin. *Annu.Rev.Physiol.*: 62): 413-437, 2000b
3. Ahima, R.S., Osei, S.Y.: Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol.Med.*: 7(5): 205-213, 2001
4. Aldrich, M.S.: Narcolepsy. *N.Engl.J.Med.*: 323(6): 389-394, 1990
5. Aldrich, M.S.: The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology*: 46(2): 393-401, 1996
6. American Sleep Disorders Association. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: ICSD. Beltz, PsychologischeVerlagsUnion, 1995.
7. Amira, S.A., Johnson, T.S., Logowitz, N.B.: Diagnosis of narcolepsy using the multiple sleep latency test: analysis of current laboratory criteria. *Sleep*: 8(4): 325-331, 1985
8. Bassiri, A. G. and Guilleminault, C. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. In: Kryger, M. H., Roth, T., and Dement, W. C. Principles And Practice Of Sleep Medicine. W.B. Saunders Company, 2000: 869
9. Baumgartner, R.N., Chumlea, W.C., Roche, A.F.: Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am.J.Clin.Nutr.*: 48(1): 16-23, 1988
10. Beck, B., Richy, S.: Hypothalamic hypocretin/orexin and neuropeptide Y: divergent interaction with energy depletion and leptin. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*: 258(1): 119-122, 1999
11. Beddoe, A.H., Samat, S.B.: Body fat prediction from skinfold anthropometry referenced to a new gold standard: in vivo neutron activation analysis and tritium dilution. *Physiol.Meas.*: 19(3): 393-403, 1998
12. Beitinger, P., Dalal, M., Wehrle, R., Fulda, S., Bubendorf, V., Schuld, A., Wetter, T.C., Po-llmächer, T.: Sleep changes after oral glucose intake in patients with narcolepsy. Institutssymposium des Max-Planck-Institut für Psychiatrie 2004, 2004
13. Bell, J. I. Diet Histories in Narcolepsy. In: Guilleminault, C., Dement, W. C., and Passouant, P. Narcolepsy - Proceedings of the First International Symposium on Narcolepsy, July 1975. New York: S P Books Division of Spectrum Publications, Inc., 1976: 221-227
14. Bergmann, K.E., Mensink, G.B.: Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen*: 61 Spec No): S115-S120, 1999
15. Beuckmann, C.T., Yanagisawa, M.: Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *J.Mol.Med.*: 80(6): 329-342, 2002
16. Billiard, M., Seignalet, J., Besset, A., Cadilhac, J.: HLA-DR2 and narcolepsy. *Sleep*: 9(1 Pt 2): 149-152, 1986
17. Bittencourt, J.C., Presse, F., Arias, C., Peto, C., Vaughan, J., Nahon, J.L., Vale, W., Sawchenko, P.E.: The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J.Comp.Neurol.*: 319(2): 218-245, 1992

18. Bland, J.M., Altman, D.G.: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*: 1(8476): 307-310, 1986
19. Blum, W. F. and Juul, A. Reference Ranges of Serum Leptin Levels According to Body Mass Index, Gender, and Developmental Stage. In: Blum, W. F., Kiess, W., and Rascher, W. *Leptin The voice of adipose tissue*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1997: 318-326
20. Bornstein, S.R., Licinio, J., Tauchnitz, R., Engelmann, L., Negrao, A.B., Gold, P., Chrousos, G.P.: Plasma Leptin Levels Are Increased in Survivors of Acute Sepsis: Associated Loss of Diurnal Rhythm in Cortisol and Leptin Secretion. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*: 83(1): 280-283, 1998
21. Bourgin, P., Huitrón-Reséndiz, S., Spier, A.D., Fabre, V., Morte, B., Criado, J.R., Sutcliffe, J.G., Henriksen, S.J., De Lecea, L.: Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J.Neurosci.*: 20(20): 7760-7765, 2000
22. Broberger, C., De Lecea, L., Sutcliffe, J.G., Hokfelt, T.: Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J.Comp.Neurol.*: 402(4): 460-474, 1998
23. Brodie, D., Moscrip, V., Hutcheon, R.: Body Composition Measurement: A Review of Hydrodensitometry, Anthropometry, and Impedance Methods. *Nutrition*: 14(3): 296-310, 1998
24. Broughton, R., Krupa, S., Boucher, B., Rivers, M., Mullington, J.: Impaired circadian waking arousal in narcolepsy-cataplexy. *Sleep Res.Online.*: 1(4): 159-165, 1998
25. Bruck, D., Armstrong, S., Coleman, G.: Sleepiness after glucose in narcolepsy. *J.Sleep Res.*: 3(3): 171-179, 1994
26. Buchanan, C., Mahesh, V., Zamorano, P., Brann, D.: Central Nervous System Effects of Leptin. *Trends Endocrinol.Metab.*: 9(4): 146-150, 1998
27. Butler, A.A., Cone, R.D.: Knockout models resulting in the development of obesity. *Trends Genet.*: 17(10): S50-S54, 2001
28. Cai, X.J., Widdowson, P.S., Harrold, J., Wilson, S., Buckingham, R.E., Arch, J.R., Tadayyon, M., Clapham, J.C., Wilding, J., Williams, G.: Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes*: 48(11): 2132-2137, 1999
29. Caprio, M., Fabbrini, E., Isidori, A.M., Aversa, A., Fabbri, A.: Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol.Metab.*: 12(2): 65-72, 2001
30. Carskadon, M.A., Dement, W.C., Mitler, M.M., Roth, T., Westbrook, P.R., Keenan, S.: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*: 9(4): 519-524, 1986
31. Chan, D.C., Watts, G.F., Barrett, P.H., Burke, V.: Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM.*: 96(6): 441-447, 2003
32. Chemelli, R.M., Willie, J.T., Sinton, C.M., Elmquist, J.K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J.A., Williams, S.C., Xiong, Y., Kisanuki, Y.Y., Fitch, T.E., Nakazato, M., Hammer, R.E., Saper, C.B., Yanagisawa, M.: Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell*: 98): 437-451, 1999
33. Chin, K., Shimizu, K., Nakamura, T., Narai, N., Masuzaki, H., Ogawa, Y., Mishima, M., Nakamura, T., Nakao, K., Ohi, M.: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*: 100(7): 706-712, 1999

34. Dahmen, N., Bierbrauer, J., Kasten, M.: Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*: 251(2): 85-89, 2001
35. Dalal, M.A., Schuld, A., Pollmächer, T.: Undetectable CSF level of orexin A (hypocretin-1) in a HLA-DR2 negative patient with narcolepsy-cataplexy. *J.Sleep Res.*: 11(3): 273, 2002
36. Daniels, L.: Narcolepsy. *Medecine*: 13(1): 1-122, 1934
37. Davey, G., Ramachandran, A., Snehalatha, C., Hitman, G.A., McKeigue, P.M.: Familial aggregation of central obesity in Southern Indians. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*: 24(11): 1523-1527, 2000
38. De Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., Fukuhara, C., Battenberg, E.L., Gautvik, V.T., Bartlett, F.S., Frankel, W.N., van Den Pol, A.N., Bloom, F.E., Gautvik, K.M., Sutcliffe, J.G.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*: 95(1): 322-327, 1998
39. Deurenberg, P., Deurenberg-Yap, M.: Validation of skinfold thickness and hand-held impedance measurements for estimation of body fat percentage among Singaporean Chinese, Malay and Indian subjects. *Asia Pac.J.Clin.Nutr.*: 11(1): 1-7, 2002
40. Deurenberg, P., Weststrate, J.A., Seidell, J.C.: Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br.J.Nutr.*: 65(2): 105-114, 1991
41. Dörhöfer, R. and Pirlich, M. *Das BIA-Kompendium. 2. Ausgabe. 2003.*
42. Dun, N.J., Le, D., Chen, C.T., Hwang, L.L., Kwok, E.H., Chang, J.K.: Orexins: a role in medullary sympathetic outflow. *Regul.Pept.*: 96(1-2): 65-70, 2000
43. Durnin, J.V., Womersley, J.: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br.J.Nutr.*: 32(1): 77-97, 1974
44. Elimam, A., Marcus, C.: Meal timing, fasting and glucocorticoids interplay in serum leptin concentrations and diurnal profile. *Eur.J.Endocrinol.*: 147(2): 181-188, 2002
45. Ellis, K.J.: Reference man and woman more fully characterized. Variations on the basis of body size, age, sex, and race. *Biol.Trace Elem.Res*: 26-27): 385-400, 1990
46. Ellis, K.J.: Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiol.Rev.*: 80(2): 649-680, 2000
47. Ellis, K.J.: Selected Body Composition Methods Can Be Used in Field Studies. *J.Nutr.*: 131(5): 1589S-1595, 2001
48. Erlich, S.S., Itabashi, H.H.: Narcolepsy: a neuropathologic study. *Sleep*: 9(1 Pt 2): 126-132, 1986
49. Feitosa, M.F., Borecki, I., Hunt, S.C., Arnett, D.K., Rao, D.C., Province, M.: Inheritance of the Waist-to-Hip Ratio in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Obes.Res.*: 8(4): 294-301, 2000
50. Flier, J.S., Maratos-Flier, E.: Obesity and the Hypothalamus: Novel Peptides for New Pathways. *Cell*: 92): 437-440, 1998
51. Folkerts, M., Rosenthal, L., Roehrs, T., Krstevska, S., Murlidhar, A., Zorick, F., Wittig, R., Roth, T.: The reliability of the diagnostic features in patients with narcolepsy. *Biol.Psychiatry*: 40(3): 208-214, 1996
52. Ganong, W. F. *Review of Medical Physiology. 20. International Edition. Ausgabe. New York; Chikago; San Francisco; Lisbon; London; Madrid; Mexico City; Milan; New Dehli; San Juan; Seoul; Singapore; Sydney; Torornto: McGraw-Hill, 2001.*

53. Gao, X.B., van den Pol, A.N.: Melanin concentrating hormone depresses synaptic activity of glutamate and GABA neurons from rat lateral hypothalamus. *The Journal of Physiology Online*: 533(1): 237-252, 2001
54. Gélinau, J.: De la narcolepsie. *Gaz.des Hop.:* 53): 635-637, 1880
55. Gencik, M., Dahmen, N., Wieczorek, S., Kasten, M., Bierbrauer, J., Anghelescu, I., Szegedi, A., Menezes Saecker, A.M., Epplen, J.T.: A prepro-orexin gene polymorphism is associated with narcolepsy. *Neurology*: 56(1): 115-117, 2001
56. Gomez, J.M., Maravall, F.J., Gomez, N., Guma, A., Casamitjana, R., Soler, J.: Pituitary-thyroid axis, thyroid volume and leptin in healthy adults. *Horm.Metab.Res.:* 34(2): 67-71, 2002
57. Guilleminault, C., Dement, W.C.: 235 cases of excessive daytime sleepiness. Diagnosis and tentative classification. *J.Neurol.Sci.:* 31(1): 13-27, 1977
58. Guilleminault, C., Mignot, E., Grumet, F.C.: Familial patterns of narcolepsy. *Lancet*: 2(8676): 1376-1379, 1989
59. Guilleminault, C., Pelayo, R.: Narcolepsy in children: a practical guide to its diagnosis, treatment and follow-up. *Paediatr.Drugs*: 2(1): 1-9, 2000
60. Hara, J., Beuckmann, C.T., Nambu, T., Willie, J.T., Chemelli, R.M., Sinton, C.M., Sugiyama, F., Yagami, K.I., Goto, K., Yanagisawa, M., Sakurai, T.: Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*: 30(2): 345-354, 2001
61. Heyward, V.H.: Practical body composition assessment for children, adults, and older adults. *Int.J.Sport Nutr.:* 8(3): 285-307, 1998
62. Hinze-Selch, D., Schuld, A., Kraus, T., Kuhn, M., Uhr, M., Haack, M., Pollmächer, T.: Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*: 23(1): 13-19, 2000
63. Hinze-Selch, D., Wetter, T.C., Zhang, Y., Lu, H.C., Albert, E.D., Mullington, J., Wekerle, H., Holsboer, F., Pollmächer, T.: In vivo and in vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLA-DR2 matched controls. *Neurology*: 50(4): 1149-1152, 1998
64. Honda, Y., Asaka, A., Tanaka, Y., Juji, T.: Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *J.Sleep Res.:* 12): 254, 1983
65. Honda, Y., Doi, Y., Ninomiya, R., Ninomiya, C.: Increased frequency of non-insulin-dependent diabetes mellitus among narcoleptic patients. *Sleep*: 9(1 Pt 2): 254-259, 1986a
66. Honda, Y., Juji, T., Matsuki, K., Naohara, T., Satake, M., Inoko, H., Someya, T., Harada, S., Doi, Y.: HLA-DR2 and Dw2 in narcolepsy and in other disorders of excessive somnolence without cataplexy. *Sleep*: 9(1 Pt 2): 133-142, 1986b
67. Horvath, T.L., Diano, S., van Den Pol, A.N.: Synaptic Interaction between Hypocretin (Orexin) and Neuropeptide Y Cells in the Rodent and Primate Hypothalamus: A Novel Circuit Implicated in Metabolic and Endocrine Regulations. *J.Neurosci.:* 19(3): 1072-1087, 1999a
68. Horvath, T.L., Peyron, C., Diano, S., Ivanov, A., Aston-Jones, G., Kilduff, T.S., van Den Pol, A.N.: Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J.Comp.Neurol.:* 415(2): 145-159, 1999b
69. Huang, Q., Viale, A., Picard, F., Nahon, J., Richard, D.: Effects of leptin on melanin-concentrating hormone expression in the brain of lean and obese Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Neuroendocrinology*: 69(3): 145-153, 1999

70. Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Koskenvuo, M., Heikkila, K., Koskimies, S., Guilleminault, C.: The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann.Neurol.*: 35(6): 709-716, 1994a
71. Hublin, C., Partinen, M., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Guilleminault, C.: Epidemiology of narcolepsy. *Sleep*: 17(8 Suppl): S7-12, 1994b
72. Hungs, M., Lin, L., Okun, M., Mignot, E.: Polymorphisms in the vicinity of the hypocretin/orexin are not associated with human narcolepsy. *Neurology*: 57(10): 1893-1895, 2001
73. Ip, M.S., Lam, K.S., Ho, C., Tsang, K.W., Lam, W.: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*: 118(3): 580-586, 2000
74. Jacobowitz, D.M., O'Donohue, T.L.: alpha-Melanocyte stimulating hormone: immunohistochemical identification and mapping in neurons of rat brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*: 75(12): 6300-6304, 1978
75. Juji, T., Satake, M., Honda, Y., Doi, Y.: HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens*: 24(5): 316-319, 1984
76. Kalra, S.P., Dube, M.G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T.L., Kalra, P.S.: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr.Rev.*: 20(1): 68-100, 1999
77. Kieffer, T.J., Heller, R.S., Leech, C.A., Holz, G.G., Habener, J.F.: Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes*: 46(6): 1087-1093, 1997
78. Kieffer, T.J., Heller, R.S., Habener, J.F.: Leptin Receptors Expressed on Pancreatic [beta]-Cells. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*: 224(2): 522-527, 1996
79. Kissebah, A.H., Krakower, G.R.: Regional adiposity and morbidity. *Physiol.Rev.*: 74(4): 761-811, 1994
80. Klein, J., Sato, A.: The HLA system. First of two parts. *N.Engl.J.Med.*: 343(10): 702-709, 2000
81. Kok, S.W., Meinders, A.E., Overeem, S., Lammers, G.J., Roelfsema, F., Frolich, M., Pijl, H.: Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)-deficient narcoleptic humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*: 87(2): 805-809, 2002
82. Kok, S.W., Overeem, S., Visscher, T.L., Lammers, G.J., Seidell, J.C., Pijl, H., Meinders, A.E.: Hypocretin Deficiency in Narcoleptic Humans Is Associated with Abdominal Obesity. *Obes.Res.*: 11(9): 1147-1154, 2003
83. Krahn, L.E., Black, J.L., Silber, M.H.: Narcolepsy: New understanding of irresistible sleep. *Mayo Clin.Proc.*: 76(2): 185-194, 2001
84. Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Pollmächer, T.: Weight gain during treatment with mirtazapine goes along with an increase in plasma levels of cytokines and leptin. *Eur.Neuropsychopharmacol.*: 10(3): 272-273, 2000
85. Kraus, T., Zimmermann, U., Schuld, A., Haack, M., Hinze-Selch, D., Pollmächer, T.: [The physiopathology of weight regulation during treatment with psychotropic drugs]. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.*: 69(3): 116-137, 2001
86. Kushner, R.F.: Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J.Am.Coll.Nutr.*: 11(2): 199-209, 1992
87. Kushner, R.F., Schoeller, D.A.: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am.J.Clin.Nutr.*: 44(3): 417-424, 1986

88. Lammers, G.J., Pijl, H., Iestra, J., Langius, J.A., Buunk, G., Meinders, A.E.: Spontaneous food choice in narcolepsy. *Sleep*: 19(1): 75-76, 1996
89. Langendonk, J.G., Pijl, H., Toornvliet, A.C., Burggraaf, J., Frolich, M., Schoemaker, R.C., Doornbos, J., Cohen, A.F., Meinders, A.E.: Circadian Rhythm of Plasma Leptin Levels in Upper and Lower Body Obese Women: Influence of Body Fat Distribution and Weight Loss. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*: 83(5): 1706-1712, 1998
90. Lavie, P., Peled, R.: Narcolepsy is a rare disease in Israel. *Sleep*: 10(6): 608-609, 1987
91. Lev-Ran, A.: Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab.Res.Rev.*: 17(5): 347-362, 2001
92. Levy, D., Chambaz, J., Coussieu, C.: Quand et comment evaluer la leptinemie? *Rev.Fr.Labo.*: 2001(334): 71-80, 2001
93. Li, J.Y., Finniss, S., Yang, Y.K., Zeng, Q., Qu, S.Y., Barsh, G., Dickinson, C., Gantz, I.: Agouti-Related Protein-Like Immunoreactivity: Characterization of Release from Hypothalamic Tissue and Presence in Serum. *Endocrinology*: 141(6): 1942-1950, 2000
94. Licinio, J., Mantzoros, C., Negrao, A.B., Cizza, G., Wong, M.L., Bongiorno, P.B., Chrousos, G.P., Karp, B., Allen, C., Flier, J.S., Gold, P.W.: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Medicine*: 3(5): 575-579, 1997
95. Liese, A.D., Doring, A., Hense, H.W., Keil, U.: Five year changes in waist circumference, body mass index and obesity in Augsburg, Germany. *Eur.J.Nutr.*: 40(6): 282-288, 2001
96. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., de Jong, P.J., Nishino, S., Mignot, E.: The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*: 98(3): 365-376, 1999
97. Lin, L., Hungs, M., Mignot, E.: Narcolepsy and the HLA region. *J.Neuroimmunol.*: 117(1-2): 9-20, 2001
98. Loewenfeld, L.: Über Narkolpesie. *MMW Münch.Med.Wochenschr.*: 80): 1041-1045, 1902
99. Lohman, T.G.: Skinfoldds and body density and their relation to body fatness: a review. *Hum.Biol.*: 53(2): 181-225, 1981
100. Lopez, M., Seoane, L., Garcia, M.C., Lago, F., Casanueva, F.F., Senaris, R., Dieguez, C.: Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*: 269(1): 41-45, 2000
101. Manson, J.E., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Hankinson, S.E., Hennekens, C.H., Speizer, F.E.: Body weight and mortality among women. *N.Engl.J.Med.*: 333(11): 677-685, 1995
102. Matsuki, K., Juji, T., Tokunaga, K., Naohara, T., Satake, M., Honda, Y.: Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype frequencies estimated from the data on HLA class I, II, and III antigens in 111 Japanese narcoleptics. *J.Clin.Invest*: 76(6): 2078-2083, 1985
103. Mayer, G., Hellmann, F., Leonhard, E., Meier-Ewert, K.: Circadian temperature and activity rhythms in unmedicated narcoleptic patients. *Pharmacol.Biochem.Behav.*: 58(2): 395-402, 1997
104. Mayer, G., Kotterba, S.: Narkolepsie: Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*: 5): 249-256, 2001
105. Mignot, E.: Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*: 50(2 Suppl 1): S16-S22, 1998

106. Mignot, E., Lin, X.Y., Hesla, P.E., Dement, W.C., Guilleminault, C., Grumet, F.C.: A Novel Hla Dr17,Dq1 (Dqa1-0102/Dqb1-0602 Positive) Haplotype Predisposing to Narcolepsy in Caucasians. *Sleep*: 16(8): 764-765, 1993
107. Mignot, E., Young, T., Lin, L., Finn, L.: Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1*0602. *Sleep*: 22(3): 347-352, 1999
108. Mitler, M.M., Van den, H.J., Carskadon, M.A., Richardson, G., Park, R., Guilleminault, C., Dement, W.C.: REM sleep episodes during the Multiple Sleep Latency Test in narcoleptic patients. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*: 46(4): 479-481, 1979
109. Montague, C.T., O'Rahilly, S.: The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*: 49(6): 883-888, 2000
110. Montague, C.T., Prins, J.B., Sanders, L., Digby, J.E., O'Rahilly, S.: Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*: 46(3): 342-347, 1997
111. Moriguchi, T., Sakurai, T., Nambu, T., Yanagisawa, M., Goto, K.: Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci.Lett.*: 264(1-3): 101-104, 1999
112. Nawaz, H., Chan, W., Abdulrahman, M., Larson, D., Katz, D.L.: Self-reported weight and height: Implications for obesity research. *Am.J.Prev.Med.*: 20(4): 294-298, 2001
113. Neely, S., Rosenberg, R., Spire, J.P., Antel, J., Arnason, B.G.: HLA antigens in narcolepsy. *Neurology*: 37(12): 1858-1860, 1987
114. Nishino, S.: The hypocretin/orexin system in health and disease. *Biol.Psychiatry*: 54(2): 87-95, 2003
115. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G.J., Mignot, E.: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*: 355(9197): 39-40, 2000
116. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Nevsimalova, S., Lammers, G.J., Vankova, J., Okun, M., Rogers, W., Brooks, S., Mignot, E.: Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann.Neurol.*: 50(3): 381-388, 2001
117. Nowak, K.W., Mackowiak, P., Switonska, M.M., Fabis, M., Malendowicz, L.K.: Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: in vivo and in vitro studies. *Life Sci.*: 66(5): 449-454, 2000
118. Ohayon, M.M., Priest, R.G., Zulley, J., Smirne, S., Paiva, T.: Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*: 58(12): 1826-1833, 2002
119. Ohayon, M.M.: Prevalence of hallucinations and their pathological associations in the general population. *Psychiatry Res.*: 97(2-3): 153-164, 2000
120. Ohayon, M.M., Zulley, J., Guilleminault, C., Smirne, S.: Prevalence and pathologic associations of sleep paralysis in the general population. *Neurology*: 52(6): 1194, 1999
121. Okun, M.L., Lin, L., Pelin, Z., Hong, S., Mignot, E.: Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep*: 25(1): 27-35, 2002
122. Olafsdottir, B.R., Rye, D.B., Scammell, T.E., Matheson, J.K., Stefansson, K., Gulcher, J.R.: Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology*: 57(10): 1896-1899, 2001
123. Overeem, S., Lammers, G.J., van Dijk, J.G.: Weak with laughter. *Lancet*: 354(9181): 838, 1999

124. Overeem, S., Mignot, E., Gert, V.D., Lammers, G.J.: Narcolepsy: clinical features, new pathophysiological insights, and future perspectives. *J.Clin.Neurophysiol.*: 18(2): 78-105, 2001
125. Palta, M., Prineas, R.J., Berman, R., Hannan, P.: Comparison of self-reported and measured height and weight. *Am.J.Epidemiol.*: 115(2): 223-230, 1982
126. Perry, A.C., Applegate, E.B., Allison, M.L., Miller, P.C., Signorile, J.F.: Relation between anthropometric measures of fat distribution and cardiovascular risk factors in overweight pre- and postmenopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.*: 66(4): 829-836, 1997
127. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., Li, R., Hungs, M., Pedrazzoli, M., Padigaru, M., Kucherlapati, M., Fan, J., Maki, R., Lammers, G.J., Bouras, C., Kucherlapati, R., Nishino, S., Mignot, E.: A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*: 6(9): 991-997, 2000
128. Peyron, C., Tighe, D.K., van den Pol, A.N., de Lecea, L., Heller, H.C., Sutcliffe, J.G., Kilduff, T.S.: Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J.Neurosci.*: 18(23): 9996-10015, 1998
129. Phipps, P.R., Starritt, E., Caterson, I., Grunstein, R.R.: Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*: 57(1): 75-76, 2002
130. Pierson, R.N., Jr., Wang, J.: Body composition denominators for measurements of metabolism: what measurements can be believed? *Mayo Clin.Proc.*: 63(9): 947-949, 1988
131. Pierson, R.N., Jr., Wang, J., Heymsfield, S.B., Russell-Aulet, M., Mazariegos, M., Tierney, M., Smith, R., Thornton, J.C., Kehayias, J., Weber, D.A., et, a.: Measuring body fat: calibrating the rulers. Intermethod comparisons in 389 normal Caucasian subjects. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*: 261(1): E103-E108, 1991
132. Pietrobelli, A., Formica, C., Wang, Z., Heymsfield, S.B.: Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*: 271(6): E941-E951, 1996
133. Poirier, G., Montplaisir, J., Decary, F., Momege, D., Lebrun, A.: HLA antigens in narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnolence. *Sleep*: 9(1 Pt 2): 153-158, 1986
134. Pollak, C.P., Green, J.: Eating and its relationships with subjective alertness and sleep in narcoleptic subjects living without temporal cues. *Sleep*: 13(6): 467-478, 1990
135. Pollmächer, T., Schulz, H., Geisler, P., Kiss, E., Albert, E.D., Schwarzfischer, F.: DR2-positive monozygotic twins discordant for narcolepsy. *Sleep*: 13(4): 336-343, 1990
136. Pouliot, M.C., Despres, J.P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., Nadeau, A., Lupien, P.J.: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am.J.Cardiol.*: 73(7): 460-468, 1994
137. Qu, D., Ludwig, D.S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pellemounter, M.A., Cullen, M.J., Mathes, W.F., Przypek, R., Kanarek, R., Maratos-Flier, E.: A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*: 380(6571): 243-247, 1996
138. Quetelet, A. *Physique sociale ou Essai sur le developpement des facultés de l'homme* [1869]. Académie royale de Belgique, 1867.
139. Rechtschaffen, A., Dement, W.C., Fisher, C., Wolpert, E.A., Mitchell, S.A.: Nocturnal Sleep of Narcoleptics. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*: 15(4): 599-&, 1963
140. Reti, I.M., Reddy, R., Worley, P.F., Baraban, J.M.: Selective expression of Narp, a secreted neuronal pentraxin, in orexin neurons. *J.Neurochem.*: 82(6): 1561-1565, 2002

141. Rice, T., Bouchard, C., Perusse, L., Rao, D.C.: Familial clustering of multiple measures of adiposity and fat distribution in the Quebec Family Study: a trivariate analysis of percent body fat, body mass index, and trunk-to-extremity skinfold ratio. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*: 19(12): 902-908, 1995
142. Richardson, G.S., Carskadon, M.A., Flagg, W., Van den, H.J., Dement, W.C., Mitter, M.M.: Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*: 45(5): 621-627, 1978
143. Ripley, B., Overeem, S., Fujiki, N., Nevsimalova, S., Uchino, M., Yesavage, J., Di Monte, D., Dohi, K., Melberg, A., Lammers, G.J., Nishida, Y., Roelandse, F.W., Hungs, M., Mignot, E., Nishino, S.: CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology*: 57(12): 2253-2258, 2001
144. Roehrs, T., Roth, T.: Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values. *J.Clin.Neurophysiol.*: 9(1): 63-67, 1992
145. Rose, K.M., Newman, B., Mayer-Davis, E.J., Selby, J.V.: Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes.Res.*: 6(6): 383-392, 1998
146. Rossi, M., Beak, S.A., Choi, S.J., Small, C.J., Morgan, D.G., Ghatei, M.A., Smith, D.M., Bloom, S.R.: Investigation of the feeding effects of melanin concentrating hormone on food intake--action independent of galanin and the melanocortin receptors. *Brain Res.*: 846(2): 164-170, 1999
147. Rossi, M., Kim, M.S., Morgan, D.G.A., Small, C.J., Edwards, C.M.B., Sunter, D., Abusnana, S., Goldstone, A.P., Russell, S.H., Stanley, S.A., Smith, D.M., Yagaloff, K., Ghatei, M.A., Bloom, S.R.: A C-Terminal Fragment of Agouti-Related Protein Increases Feeding and Antagonizes the Effect of Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone in Vivo. *Endocrinology*: 139(10): 4428-4431, 1998
148. Ruhl, C.E., Everhart, J.E.: Leptin concentrations in the United States: Relations with demographic and anthropometric measures. *Am.J.Clin.Nutr.*: 74(3): 295-301, 2001
149. Russell, S.H., Small, C.J., Dakin, C.L., Abbott, C.R., Morgan, D.G.A., Ghatei, M.A., Bloom, S.R.: The central effects of orexin-A in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in vivo and in vitro in male rats. *J.Neuroendocrinol.*: 13(6): 561-566, 2001
150. Saarelainen, S., Lahtela, J., Kallonen, E.: Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J.Sleep Res.*: 6(2): 146-147, 1997
151. Sakurai, T.: Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regul.Pept.*: 85(1): 25-30, 1999
152. Sakurai, T.: Roles of biologically active peptide in regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *Nippon Yakurigaku Zasshi*: 122(3): 236-242, 2003
153. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., Arch, J.R., Buckingham, R.E., Haynes, A.C., Carr, S.A., Annan, R.S., McNulty, D.E., Liu, W.S., Terrett, J.A., Elshourbagy, N.A., Bergsma, D.J., Yanagisawa, M.: Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell*: 92(4): 573-585, 1998
154. Schäfer, H., Pauleit, D., Sudhop, T., Gouni-Berthold, I., Ewig, S., Berthold, H.K.: Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*: 122(3): 829-839, 2002
155. Schuld, A., Beitinger, P., Dalal, M., Geller, F., Wetter, T.C., Albert, E.D., Hebebrand, J., Pollmächer, T.: Increased body mass index (BMI) in male narcoleptic patients, but not in HLA-DR2-positive healthy male volunteers. *Sleep Med.*: 3(4): 335-339, 2002

156. Schuld, A., Blum, W.F., Uhr, M., Haack, M., Kraus, T., Holsboer, F., Pollmächer, T.: Reduced leptin levels in human narcolepsy. *Neuroendocrinology*: 72(4): 195-198, 2000a
157. Schuld, A., Hebebrand, J., Geller, F., Pollmächer, T.: Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet*: 355(9211): 1274-1275, 2000b
158. Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Seeley, R.J., Baskin, D.G.: Central nervous system control of food intake. *Nature*: 404(6778): 661-671, 2000
159. Segal, K.R., Landt, M., Klein, S.: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*: 45(7): 988-991, 1996
160. Seidell, J.C., Perusse, L., Despres, J.P., Bouchard, C.: Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am.J.Clin.Nutr.*: 74(3): 315-321, 2001
161. Shimada, M., Tritos, N.A., Lowell, B.B., Flier, J.S., Maratos-Flier, E.: Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature*: 396(6712): 670-674, 1998
162. Siegel, J.M.: Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). *Cell*: 98(4): 409-412, 1999
163. Silber, M.H., Krahn, L.E., Olson, E.J., Pankratz, V.S.: The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*: 25(2): 197-202, 2002
164. Thamm, M.: Blutdruck in Deutschland – Zustandsbeschreibung und Trends. *Gesundheitswesen*: 61 Spec No): S90-S93, 1999
165. Thannickal, T.C., Moore, R.Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S., Aldrich, M., Cornford, M., Siegel, J.M.: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*: 27(3): 469-474, 2000
166. Thefeld, W.: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*: 61 Spec No): S85-S89, 1999
167. Thefeld, W., Stolzenberg, H., Bellach, B.M.: Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse. *Gesundheitswesen*: 61 Spec No): S57-S61, 1999
168. van Harmelen, V., Dicker, A., Ryden, M., Hauner, H., Lonngqvist, F., Naslund, E., Arner, P.: Increased Lipolysis and Decreased Leptin Production by Human Omental as Compared With Subcutaneous Preadipocytes. *Diabetes*: 51(7): 2029-2036, 2002
169. van Harmelen, V., Reynisdottir, S., Eriksson, P., Thorne, A., Hoffstedt, J., Lonngqvist, F., Arner, P.: Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*: 47(6): 913-917, 1998
170. Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Hopper, K., Lotsikas, A., Lin, H.M., Kales, A., Chrousos, G.P.: Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*: 85(3): 1151-1158, 2000
171. Vogel, G.: Studies in Psychophysiology of Dreams. 3. the Dream of Narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry*: 3(4): 421-428, 1960
172. Wang, Z., Deurenberg, P., Wang, W., Pietrobelli, A., Baumgartner, R.N., Heymsfield, S.B.: Hydration of fat-free body mass: new physiological modeling approach. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*: 276(6): E995-1003, 1999
173. Wang, Z., Heshka, S., Wang, J., Wielopolski, L., Heymsfield, S.B.: Magnitude and variation of fat-free mass density: a cellular-level body composition modeling study. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*: 284(2): E267-E273, 2003

174. Wang, Z., Pierson, R.N., Jr., Heymsfield, S.B.: The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am.J.Clin.Nutr.*: 56(1): 19-28, 1992
175. Wauters, M., Mertens, I., Chagnon, M., Rankinen, T., Considine, R.V., Chagnon, Y.C., Van Gaal, L.F., Bouchard, C.: Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*: 25(5): 714-720, 2001
176. Westphal, C.: Zwei Krankheitsfälle. *Arch.Psychiatr.Nervenkr.*: 7(34): 622-635, 1877
177. WHO. WHO Expert Committee on Physical Status: The use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. n/a. Ausgabe. World Health Organisation, 1995.
178. Willie, J.T., Chemelli, R.M., Sinton, C.M., Yanagisawa, M.: To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu.Rev.Neurosci.*: 24): 429-458, 2001
179. Wilner, A., Steinman, L., Lavie, P., Peled, R., Friedmann, A., Brautbar, C.: Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level. *Hum.Immunol.*: 21(1): 15-22, 1988
180. Woods, S.C., Schwartz, M.W., Baskin, D.G., Seeley, R.J.: Food intake and the regulation of body weight. *Annu.Rev.Psychol.*: 51): 255-277, 2000
181. Xu, D., Hopf, C., Reddy, R., Cho, R.W., Guo, L., Lanahan, A., Petralia, R.S., Wenthold, R.J., O'Brien, R.J., Worley, P.: Narp and NP1 form heterocomplexes that function in developmental and activity-dependent synaptic plasticity. *Neuron*: 39(3): 513-528, 2003
182. Yamamoto, Y., Ueta, Y., Date, Y., Nakazato, M., Hara, Y., Serino, R., Nomura, M., Shibuya, I., Matsukura, S., Yamashita, H.: Down regulation of the prepro-orexin gene expression in genetically obese mice. *Brain Res.Mol.Brain Res.*: 65(1): 14-22, 1999
183. Yamanaka, A., Beuckmann, C.T., Willie, J.T., Hara, J., Tsujino, N., Mieda, M., Tominaga, M., Yagami, K., Sugiyama, F., Goto, K., Yanagisawa, M., Sakurai, T.: Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*: 38(5): 701-713, 2003
184. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S.: The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N.Engl.J.Med.*: 328(17): 1230-1235, 1993
185. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*: 372(6505): 425-432, 1994
186. Zhu, Y., Yamanaka, A., Kunii, K., Tsujino, N., Goto, K., Sakurai, T.: Orexin-mediated feeding behavior involves both leptin-sensitive and -insensitive pathways. *Physiol.Behav.*: 77(2-3): 251-257, 2002

10 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer für die Möglichkeit, diese Arbeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie durchzuführen.
- meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Pollmächer für die Überlassung des Themas sowie für die engagierte wissenschaftliche Betreuung.
- meinem Betreuer Herrn Dr. Andreas Schuld für seine geduldige und immer gut gelaunte und humorvolle Begleitung bei der Ausarbeitung der Promotion.
- der AG Schlaf für die freundliche Aufnahme und tatkräftige Unterstützung bei der Datengewinnung, insbesondere Monika Haack, Gabi Kohl und Irene Gunst.
- der Deutschen Narkolepsie Gesellschaft DNG e.V. für die hervorragende Zusammenarbeit ohne die diese Arbeit nicht zu verwirklichen gewesen wäre, v.a. Herrn Günter Baus, sowie Frau Katharina Hennecke-Schneider, auf deren unkomplizierte Hilfe ich jederzeit zählen konnte, sowie allen Mitglieder der DNG, die mich durch ihre Teilnahme an der Studie unterstützt haben.
- der Schweizer Narkolepsie-Gesellschaft
- Herrn Prof. Dr. J. Zulley und Herr Dr. P. Geisler sowie allen Mitarbeitern des Schlaflabors des BKH Regensburg
- Herrn Prof. Dr. G. Riegger, Prof. Dr. Pfeifer und Frau A. Braune des Schlaflabors der Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Regensburg
- Herrn PD Dr. G. Mayer der Hepatha-Klinik Schwalmstadt-Treysa

11 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Pierre-Alois Bernard Henri Beitinger
Geburtsdatum	23. Dezember 1975, Ingolstadt
Familienstand	ledig, feste Lebensgemeinschaft mit Frigga Roggel, geboren 04.02.1977, Ärztin
Kind	Erik Bo Roggel, geboren 18.12.2002
Eltern	Dr. med. Alois Beitinger, geboren 10.10.1949, Internist Elisabeth Beitinger-Leclerc, geboren 06.02.1949, Lehrerin
Geschwister	Romain Beitinger, geboren 15.06.1978, Arzt Marie-Emmanuelle Beitinger, geboren 17.01.1983, Studentin (Psychologie)

AUSBILDUNG / UNIVERSITÄT

1982 – 1986	Grundschule St. Anton, Ingolstadt
1986 – 1995	Reuchlin-Gymnasium, Ingolstadt
1995 – 1996	Zivildienst an der Schule zur Lebensbewältigung, Caritas-Center Ingolstadt
1996 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg und an der Technischen Universität München
2000	Beginn der Doktorarbeit im Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Arbeitsgruppe: Prof. Dr. med. T. Pollmächer
10 / 2003	Arzt im Praktikum am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
10 / 2004	Arzt am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
