

DERLEME

Narkolepsi-Katapleksi Sendromu

Narcolepsy-Cataplexy Syndrome

Nilda TURGUT

Narkolepsi-katapleksi sendromu, gündüz yaşanan dayanılmaz uykı atakları, heyecanla ortaya çıkan kas tonusunda ani azalma, uykı paralizisi ve uykuya dalarken ya da uyanırken görülen halüsinasyonlarla tanımlanan bir hastalıktır. Çok nadir olan bu hastalık çoğunlukla erkeklerde görülür; genellikle 20 yaşlarında ortaya çıkar. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi hastalığın oluşmasında rol oynar; bazı HLA altgrupları (HLA DQB1*0602, HLA DR2) ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca, hipokretin yetersizliği ile narkolepsi gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Tanıda klinik bulguların yanı sıra poligrafik uykı incelemeleri de (nokturnal polisomnogram, çoklu uykı latans testi) önemlidir. Amfetaminler ve metilfenidat gibi merkezi sinir sistemi stimülanları ve modafinil gibi somnolitik ajanlar narkolepsinin, antidepresanlar katapleksinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Katapleksi/tanı/tedavi; merkezi sinir sistemi stimülanları/terapötik kullanım; aşırı uykululuk hastalıkları; halüsinasyon/etyojisi; narkolepsi/tanı/tedavi; uykı paralizisi/tanı/fizyopatoloji.

Narkolepsi-katapleksi sendromu, gün içinde yaşanan dayanılmaz uykı atakları (narkolepsi), heyecanla ortaya çıkan kas tonusunda ani azalma (katapleksi), uykı paralizisi ve uykuya dalarken ya da uyanırken görülen halüsinasyonlarla tanımlanır.^[1,2] Sendrom, uykı bozuklukları biriminde incelenen tüm aşırı uykı hali nedenleri

Narcolepsy-cataplexy syndrome is characterized by irresistible daytime sleepiness, an abrupt decrease in muscle tone aroused by emotion, sleep paralysis, and hypnagogic hallucinations. This rare syndrome mostly affects males and is usually seen in the second decade. A complex interaction of environmental and genetic factors has been implicated in the etiology; also a close relationship has been demonstrated with some HLA subgroups (HLA DQB1*0602, HLA DR2). Moreover, several studies documented an association with hypocretin deficiency. Clinical findings and polygraphic sleep recordings (nocturnal polysomnogram, multiple sleep latency test) are important in the diagnosis. Central nervous system stimulants such as amphetamine and methylphenidate and somnolytic agents such as modafinil are used in the treatment of narcolepsy, while cataplexy is treated with antidepressants.

Key Words: Cataplexy/diagnosis/therapy; central nervous system stimulants/therapeutic use; disorders of excessive somnolence; hallucinations/etiology; narcolepsy/diagnosis/therapy; sleep paralysis/diagnosis/physiopathology.

içinde önemli bir orana sahiptir. Hastaların önemli bir kısmında bazı HLA altgrupları ile (HLA DQB1*0602, HLA DR15, HLA DRB1*1501, HLA DRB1*1503, HLA DR2, HLA DQA1*0102) ilişki görülmüştür. Ayrıca, hipokretin (oreksin) ile ilgili genin gösterilmesiyle immüngenetik temelli çalışmalar önem kazanmıştır.^[1,3-8]

Narkolepsi-katapleksi sendromu kronik bir uykı bozukluğudur. Toplumda az tanınan bir hastalık olması nedeniyle tanının geç konması, hastaların uzun yıllar tedaviden yoksun kalmasına neden olur.^[2] Bu yazında narkolepsi-katapleksi sendromunun klinik özellikleri, immünogenetik yönü ve tedavi prensipleri anlatıldı.

EPİDEMİYOLOJİ

Narkolepsi-katapleksi sendromu, %0.03 ile %0.1 oranları arasında görülen seyrek bir klinik tablodur.^[9] Erkeklerde daha sık rastlanır. Genellikle yirmili yaşlarda başlar; bununla birlikte, hastalığın erken çocukluk çağında ya da 60 yaşından sonra başladığı oglular da görülmüşdür.^[1,10]

Hastalığın nedeni bilinmemekle birlikte, gelişiminde genetik faktörler ve gebelik, enfeksiyon, lenfoma, kafa travmaları gibi edinsel durumlar rol oynayabilir.^[9,11] Narkoleptiklerin akrabalarında %10 oranında narkolepsiye rastlandığı bildirilmiştir; birinci derecede akrabalarda bu oran %1-2'dir.^[11]

KLİNİK ÖZELLİKLER

Sendromun gündüz dayanılmaz uykı atakları (narkolepsi) ve heyecanla ortaya çıkan, kas tonusunda tam veya kısmi azalma (katapleksi) şeklinde iki temel belirtisi bulunmaktadır. Ayrıca, uykı paralizisi ve uykuya dalarken veya uyanırken görülen halüsinasyonlar (hipnogojik ve hipnopompik halüsinasyonlar) da kliniğe eşlik edebilmektedir.^[1,12]

Narkolepsi

Hastaların büyük bir bölümünde görülen ilk semptomdur. Narkolepsi atakları gün içinde değişik zaman dilimlerinde yoğunlaşır ve süresi genellikle dakikalarla sınırlıdır. Uykı atakları yemek sonrası ortaya çıkabildiği gibi, aktif çalışma sırasında da gelişebilmektedir. İstenmeyen zamanlarda ve ortamlarda ortaya çıkabilecek ataklar hastaları çoğu zaman zor durumda bırakır. Her zaman dirlendirici olan atakların bu özelliği hastalığın tanısında önemlidir. Uykı ataklarının sikliği hastadan hastaya değişebilmekte, aynı hastada da farklılık gösterebilmektedir. Ataklar arasında birkaç saatlik ara dönem

bulunur.^[1,12-14] Ataklar, hastalarda performans bozukluğuna ve hafiza sorunlarına yol açabilmektedir.^[1] Pons, mezensefalon hipotalamus ve bazal önbeyinde kolinerjik aktivitede artış görülür; anormal kolinerjik-dopaminerjik etkileşimin narkolepsi patofizyolojisinde rol oynadığı çeşitli yazarlarca ifade edilmiştir.^[11,15]

Katapleksi

Katapleksi stres, kızgınlık, gülme, müzik dinleme, kitap okuma ile tetiklenebilir; kas tonusunda ani azalma halidir. Katapleksi atakları genellikle birkaç dakika süren kısa süreli ataklardır; sıklığı değişkendir ve narkolepsi olmasızın da ortaya çıkabilmektedir. Katapleksi, narkolepsiden önce de başlayabilir.^[1,12-14]

Kataplekside tonus kaybı, vücudun tümünde gerçekleşebildiği gibi, boyun kaslarıyla da sınırlı kalabilir. Hastalar, tonus kaybını tam olarak yaşamayabilir ve bu durumu sadece hafif bir güçsüzlük olarak da hissedebilirler.^[1,12] Ataklar sırasında konuşma bozulabilir; solunum düzensizleşebilir ve hastalarda ciddi yaranmalar da meydana gelebilir.^[1,13] Kataplekside, monosinaptik H ve multisinaptik tendon reflekslerinde inhibisyonun neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca basal önbeyin ve pontin retiküler formasyondaki muskarinik kolinерjik bölgeler de katapleksi oluşumu ile ilişkili bölgelerdir. Katapleksi kontrolünde alfa 1b reseptörleri önemli rol oynar. Alfa 1b antagonistleri katapleksiyi kötüleştirirken, alfa 1b agonistleri belirgin iyileşme sağlarlar. Alfa 2 reseptör antagonistleri ve santral dopamin D₂ agonistleri katapleksiyi baskılar.^[1,16-18]

Uykı paralizisi

Uykı paralizisi, uykuya dalarken veya uykudan uyanırken kırıdayamama şeklinde ortaya çıkan bir tablodur. Hastalar için oldukça sıkıktı verici bir durum olan uykı felci sırasında hasta tamamen uyanıktır ve atak geçtiğinde de olan biteni hatırlar. Uykı felci sırasında solunum yavaşlar, hasta ses çıkaramaz. Atakların başlangıç yaşı ve tekrarlama sıklığı oldukça değişkendir. Ataklar 10-15 sn içinde kendiliğinden veya bir başkasının hastaya dokunmasıyla sonlanabilir.^[1,12,13]

Hipnogojik, hipnopompik halüsinsasyonlar

Halüsinsasyonlar hastlığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve uykuya dalarken (hipnogojik) ya da uykudan uyanırken (hipnopompik) görülürler. Halüsinsasyonlar işitsel veya görsel olabileceği gibi senestezik (synesthetic) de olabilir. Görsel halüsinsasyonlar renkli halkalar görme şeklinde basit olabileceği gibi, odanın içindeki eşyaların şekil değiştirmesi, evcil hayvanların dolaşması gibi daha karmaşık halde de ortaya çıkabilir. İşitsel halüsinsasyonlar sesler duyma, melodi işitme şeklinde olabilir. Senestezik halüsinsasyonlar ise bedenin uzayda hareketi ya da yatağın üzerinde yüzüyor hissi şeklinde yaşanabilen halüsinsasyonlardır.^[1,11,12]

Uyku bozuklukları

Narkolepsi-katapleksi sendromunda non-REM (NREM) evre I ve II'nin süresi uzarken, evre III ve IV'ün süresi kısalmaktadır, gece uykuları sık sık ortaya çıkan kısa süreli uyanmayıla böülülmektedir.^[11] Ayrıca, uykuda motor bozukluklar görülebilir. Uyku terörü, uykuda konuşmayı yürüme, periyodik bacak hareketleri, REM davranış bozukluğu şeklinde ortaya çıkan bu motor bozukluklarının REM'deki motor inhibisyonun dalgalanmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.^[11,12]

TANI VE AYIRICI TANI

Klinik olarak belirlenen dinlendirici uyku ve katapleksi ataklarının altı ay süreyle devam etmesi tanı için yeterlidir.^[13] Bu atakların belirgin olmadığı durumlarda tanı için poligrafik uyku incelemelerinden ve doku grubu tayininden yararlanılmaktadır.^[1,19]

Poligrafik uyku incelemelerinde, uykunun tüm gece boyunca kaydı (nokturnal polisomnogram) ve ardından çoklu uyku latans testleri (MULT) yapılmaktadır.^[1,19,20] Nokturnal polisomnogram ile uykunun bütün gece kaydedilmesi huzursuz ve parçalı uykuya göstermeye faydalıdır. Çoklu uyku latans testleri fizyolojik uykuya eğilimi değerlendirmede kullanılır.^[19] Bu testler sırasında hastaya rahat, sessiz, karanlık bir odada, günlük kıyafetiyle saat 10:00, 12:00, 14:00, 16:00 ve 18:00'de 20'ser dk'lık poligrafik monitörizasyon yapılır. Işıklar kapatıldıktan

sonra uyku başlayana kadar olan zaman ölçülür. Normalde MULT değerleri, 10 dakikanın üzerinde bulunmakta ve sekiz dakikanın altındaki değerler patolojik olarak kabul edilmektedir.^[21] Çoklu uyku latans testleri değerleri narkoleptiklerin %80'inde beş dakikadan kısadır.^[11] Ayrıca MULT sırasında REM ve NREM kaydı yapılır ve uykuya daldıktan sonraki ilk 15 dk içinde ortaya çıkan REM (SOREM: sleep onset REM) değerlendirilir.^[22] Gündüz uykululuk testlerinde, testlerden en az ikisinin REM'le başlaması veya uykuya daldıktan en çok 15 dk sonra uykunun REM dönemiyle devam etmesi narkolepsi tanısında önemlidir.^[1,20,23] Browman ve ark.^[24] MULT sırasında, kayıtlar arası dönemde uyanıklığın da değerlendirilmesini önermişler; bu durumun özellikle tedavi etkinliğini değerlendirmedeki önemine değinmişlerdir. Uykuluğu değerlendirmek için Epworth Uykululuk Ölçeği uyku laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).^[25]

Elektronik pupilogram uykululuğu objektif değerlendirmede yararlı olabilir. Normalde, karanlık odada uyanık bir kişide pupil çapı 7 mm'nin üzerindedir; bu durum yaklaşık 10 dk boyunca sabit kalmakta, aşırı uykululuk yaşayan bir hastada pupil çapı, ancak karanlığa uyum gelişikten sonra daralmaktadır.^[1,26]

Doku grubu tayini ve genetik incelemeler tanı koymada önemli bir yer tutmaktadır.^[27] Yapılan çeşitli çalışmalarla hastaların büyük çoğullığında bazı HLA altgrupları ile yakın ilişki olduğu gösterilmiş ve sendromun immüngenetik yönüyle ilgili araştırmalar hız kazanmıştır.^[1,3-5] Narkolepside genetik açıdan da önemli gelişmeler olmuş, narkolepsi ile hipokretin-oreksin sistemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur.^[28,29] Hipokretinler, hipotalamusun arka ve yan bölgülerinden salgılanan uyarıcı nöropeptidlerdir.^[30] Arka hipotalamus uyanıklığı sağlarken, ön hipotalamus uykuyu artıran bölgeyi baskılmaktadır ve bu işlemede hipokretinler görev almaktadır. Hipokretin yetersizliğinde monoaminergic tonus azalmakta ve bu durum narkolepsi gelişiminde önemli rol oynamaktadır.^[8] Yapılan çalışmalarda hipokretin reseptörlerinde gelişen mutasyonların narkolepsiye neden olabildiği gösterilmiştir.^[28,31] Ayrıca, otoimmün bir olay so-

Tablo 1. Uyku laboratuvarlarında kullanılan Epworth Uykululuk Testi

Epworth Uykululuk Testi		
Adı, Soyadı:	Yaş:	Cinsiyet:
Aşağıdaki durumlarda son aylarda uyuşlama veya uyuma ihtiyacınıza en uygun rakamı işaretleyin.		
0. Hiçbir zaman uyuşlamadım.		
1. Bazen uyuşlarım ve uyurum.		
2. Genellikle uyuşlarım ve uyurum.		
3. Sıklıkla uyuşlarım ve uyurum.		
– Otururken ve okurken	
– Oturmuş televizyon seyrederken	
– Topluluk içinde aktif olmadan otururken (sinema)	
– Arabada yolcu olarak bir saat aralıksız seyahat ederken	
– Öğleden sonra şartlar uygun olup uzandığınızda	
– Otururken ve birisi ile konuşurken	
– Alkolsüz yemek sonrası sakin otururken	
– Araba kullanırken trafik tıkandığında	
<i>Toplam</i>	

nucu hipokretin salgılayan nöronlarda hasar oluştuğu ve bu durumun narkolepsiye neden olduğu ortaya konmuştur.^[32,33] Beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) hipokretin düzeylerinin düşük olmasının narkolepsi tanısı koymada önemli olduğu bildirilmiştir.^[8,10] Hastaların oldukça az bir kısmında BOS hipokretin düzeyleri normal olabilmekte, bu durum reseptör-efektör etkileşim bozukluğu ile açıklanmaktadır.^[8] Beyin-omurilik sıvısındaki hipokretin düzeyleri, narkolepsi-katapleksi sendromu dışında, akut lenfosit lösemi, kafaci tümörler, kranyoserebral travmalar, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları ve Guillain-Barre sendromu gibi akut/subakut dahili ve nörolojik hastalıklarda da düşük düzeylerde saptanmaktadır.^[10]

Ayrıcı tanıda başta epilepsi ve senkop yer almaktadır. Sendromun ayrıcı tanısında yer alan diğer hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.^[11,12]

TEDAVİ

Davranışsal yaklaşımlar

Tedavide ana hedef narkolepsinin kontrol altına alınmasıdır. Farmakolojik tedavinin yanı sıra davranışsal yaklaşımlar da önemlidir. Uyku saatlerinin düzenlenmesi, gündüz yaşanan uyuşma ataklarının önlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Atakların en yoğun olduğu saatlerde kısa süreli uyuşma periyodları (4 saatte bir uygulanacak 15-20 dk süreli), düzenli ve iyi uyuşma hijyenisi; ayrıca, uzun süreli dikkat isteyen, devam-

Tablo 2. Narkolepsi-katapleksi sendromunun ayrıcı tanısında yer alan hastalıklar

Epilepsi	Üçüncü ventrikül tümörleri	Niemann-Pick hastalığı
Senkop	Atipik depresyon	Parkinsonizm
Şizofreni	Vertebro-baziler yetmezlik	Norrie hastalığı
Alkol ve benzodiazepin kesilmesi	Familyal katapleksi	Periyodik paralizi
Histeri	Oksipital lob lezyonları	Myastenia gravis
Halusinojen ilaç kullanımı	Prader-Willi sendromu	İdyopatik hipersomni

Tablo 3. Narkolepsi-katapleksi sendromunda tedavi yaklaşımıları

	Çocuklarda	Yetişkinlerde
Davranışsal tedavi	Okulla bağlantı kurulması Düzenli gece uykusu Saat 16:00'da kısa süreli uyku	Düzenli gece uykusu Ağır yemek ve alkolden kaçınılması 12:00 ve 17:30'da kısa süreli uyku
Narkolepsi tedavisi	Metilfenidat 5 mg (2-6 tablet) Modafinil 100-400 mg	Modafinil 100-400 mg Metilfenidat 5 mg (4-6 tablet) Dekstroamfetamin sülfat
Katapleksi tedavisi	Kloimipramin yatarken 25-50 mg Fluoksetin sabah 10-40 mg Venlafaksin sabah 75-150 mg	Kloimipramin yatarken 75-125 mg Vilosazin sabah 150-200 mg İmipramin yatarken 75-125 mg Fluoksetin sabah 20-60 mg Venlafaksin sabah 150-300 mg

lı uyanıklık gerektiren işlerden kaçınma önerilmelidir.^[1,12,13]

Farmakolojik tedavi

Narkolepside, MSS stimülatörleri oldukça yaygın kullanılmaktadır. Merkezi sinir sistemi stimülatörlerinden olan amfetamin türevleri (dekstroamfetaminler, biamfetamin, metamfetamin), katekolaminlerin kullanımını artırmak suretiyle etkide bulunmaktadır.^[34,35] Ancak, narkolepsi ortadan kaldırımda pek etkin olmamaları; hipereksitasyon, sinirlilik, anksiyete, hipertansiyon şeklinde yan etkilerinin bulunması; ayrıca, tedavinin kesilmesiyle rebound uykululuğun ortaya çıkması amfetamin türevlerinin günümüzde kullanımını sınırlamaktadır.^[1] Metilfenidat yarı ömrünün kısa olması, daha az tolerans gelişmesi nedeniyle en sık tercih edilen ajandır. Gece uykularını bozabiligurenden geç saatlerde alınması tavsiye edilmektedir. Ayrıca, okulda uyumsuzluğa neden olabildiğinden, özellikle çocukların daha dikkatli kullanılmalıdır.^[35]

Narkolepsi-katapleksi sendromunda pemolin ve mazindol kullanılmış, ancak etkinliği yüksek olmamıştır. Ayrıca, pemolin karaciğer toksisitesi olan bir ajandır.^[1]

Modafinil (2-[difenil-metil sülfenil] asetamid), narkolepsi ataklarının tedavisinde kullanılan ve uyanıklık düzeyini artırın yeni bir ilaçtır.^[36] Sadece posterior hipotalamus'a etkili olduğundan, amfetamin ve metilfenidat'a tercih edilmektedir. Bu özelliğinden dolayı, ilaca karşı tolerans gelişmez, bağımlılık oluşmaz.^[35,36] Etki

mekanizması tam bilinmemekte birlikte, alfa1 agonistik etki gösterir. Günde 100-400 mg dozunda kullanılmalı ve doz, sabah ve öğlen olmak üzere ikiye bölünmelidir.^[1] En sık görülen yan etki baş ağrısıdır; bu durum da dozun yavaşça artırılması ile engellenebilmektedir.^[36] Antikataplektik etkisi zayıf olduğundan, katapleksiye etkili ajanlarla birlikte kullanılmalıdır.^[1,37,38]

İnsan MSS'sinde doğal bir metabolit olan gammahidroksibütirat (GHB), hipotalamus ve basal ganglionlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Gamahidroksibütirat, NREM, REM sırasını düzenler; gece uykusunu artırır; ayrıca, uykı paralizi ve hipnogojik halüsinyonlar üzerine etki gösterir. Gamahidroksibütiratın katapleksi üzerine de olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Etki süresi 3-4 saatdir; yatarken 30 mg/kg alınması önerilir. Yüksek dozda kullanımı bulantıya yol açmaktadır.^[39,40]

Katapleksinin ve REM uykusu ile ilişkili semptomların giderilmesi de tedavinin önemli bir bölümündür. Narkoleptiklerde uyanıklık sırasında kaslarda atoni gelişmekte, bu da katapleksiye neden olmaktadır. İnhibitör yolları etkileyen ajanlar katapleksi tedavisinde kullanılmalıdır. Bunlar arasında trisiklik antidepressanlar, spesifik serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri yer almaktadır.^[35,37,38,41-45] Katapleksi tedavisinde kullanılan ajanlarla uykuda kas tonusu artmakta, bu durum periyodik bacak hareketlerinin gelişimine neden olabilmektedir. Periyodik bacak hareketlerinin tedavisi için levodopa önerilmektedir.^[46] Yine katapleksi tedavi-

sinde kullanılan ajanlar REM uykusunu azaltmak suretiyle REM'deki kas atonisini azaltırlar ve özellikle yaşlıarda REM davranış bozukluğu neden olabilirler.^[1] Ayrıca triazolam, zopiclon ve zolpidem, narkoleptiklerin gece uykularını düzenlemeye oldukça etkili bulunmaktadır.^[13] Çocuklarda ve erişkinlerde, narkolepsi-katapleksi sendromunda tedavi yaklaşımı Tablo 3'de özetlenmiştir.^[1]

KAYNAKLAR

- Guilleminault C, Anagnos A. Narcolepsy. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p. 676-87.
- Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurol Clin* 1996; 14:545-71.
- Billiard M, Seignalet J, Besset A, Cadilhac J. HLA-DR2 and narcolepsy. *Sleep* 1986;9(1 Pt 2):149-52.
- Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20: 1012-20.
- Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 1994;17(8 Suppl):S60-7.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl 1):S16-22.
- Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yesavage J, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253-8.
- Shneerson JM. *Handbook of sleep medicine*. London: Blackwell Science; 2000.
- Hankey GJ, Wardlaw JM, editors. *Clinical neurology*. London: Manson Publishing; 2002.
- Kaynak H. Uyku. Uyyuyamamak mı, uyanamamak mı? İstanbul: Doğan Kitapçılık; 2003.
- Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78-105.
- Guilleminault C, Heinzer R, Mignot E, Black J. Investigations into the neurologic basis of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl 1):S8-15.
- Mignot E, Guilleminault C, Bowersox S, Rappaport A, Dement WC. Effect of alpha 1-adrenoceptors blockade with prazosin in canine narcolepsy. *Brain Res* 1988; 444:184-8.
- Nishino S, Haak L, Shepherd H, Guilleminault C, Sakai T, Dement WC, et al. Effects of central alpha-2 adrenergic compounds on canine narcolepsy, a disorder of rapid eye movement sleep. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:1145-52.
- Nishino S, Arrigoni J, Valtier D, Miller JD, Guilleminault C, Dement WC, et al. Dopamine D2 mechanisms in canine narcolepsy. *J Neurosci* 1991;11: 2666-71.
- Carskadon MA, Dement WC. The multiple sleep latency test: what does it measure? *Sleep* 1982;5 Suppl 2:S67-72.
- Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-9.
- van den Hoed J, Kraemer H, Guilleminault C, Zarcone VP Jr, Miles LE, Dement WC, et al. Disorders of excessive daytime somnolence: polygraphic and clinical data for 100 patients. *Sleep* 1981;4:23-37.
- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-24.
- Moscovitch A, Partinen M, Patterson N, Guilleminault C. Cataplexy in differentiation of excessive daytime somnolence. *Sleep Res* 1991;20:301.
- Browman CP, Gujavarty KS, Sampson MG, Mitler MM. REM sleep episodes during the maintenance of wakefulness test in patients with sleep apnea syndrome and patients with narcolepsy. *Sleep* 1983;6:23-8.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.
- Schmidt HS. Pupillometric assessment of disorders of arousal. *Sleep* 1982;5 Suppl 2:S157-64.
- Mignot E, Young T, Lin L, Finn L, Palta M. Reduction of REM sleep latency associated with HLA-DQB1* 0602 in normal adults. *Lancet* 1998;351:727.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:322-7.
- Hungs M, Fan J, Lin L, Lin X, Maki RA, Mignot E. Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Res* 2001;11:531-9.
- Mignot E. A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5 Suppl):S5-13.

33. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
34. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997; 52:27-78.
35. Fry JM. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl 1):S43-8.
36. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neurol* 1998;43:88-97.
37. Langdon N, Shindler J, Parkes JD, Bandak S. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371-3.
38. Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1996;5(Suppl 1):217.
39. Scharf MB, Brown D, Woods M, Brown L, Hirschowitz J. The effects and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate in patients with narcolepsy. *J Clin Psychiatry* 1985;46:222-5.
40. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 1993;16:216-20.
41. Guilleminault C, Mancuso J, Salva MA, Hayes B, Mitler M, Poirier G, et al. Viloxazine hydrochloride in narcolepsy: a preliminary report. *Sleep* 1986;9(1 Pt 2): 275-9.
42. Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, Browman CP. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1986;9(1 Pt 2):260-4.
43. Nishino S, Arrigoni J, Shelton J, Dement WC, Mignot E. Desmethyl metabolites of serotonergic uptake inhibitors are more potent for suppressing canine cataplexy than their parent compounds. *Sleep* 1993; 16:706-12.
44. Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:171-4.
45. Nishino S, Okura M, Mignot E. Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. *Sleep Med Rev* 2000;4:57-99.
46. Bedard MA, Montplaisir J, Godbout R. Effect of L-dopa on periodic movements in sleep in narcolepsy. *Eur Neurol* 1987;27:35-8.