



# Güncel Bilgiler Işığında Narkolepsi

## Narcolepsy, Along with an Update

Kutluhan Yılmaz

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### Özet

Narkolepsi primer hipersomni nedenlerinden en sık olanı olup uyanıklığın devamında önemli rolü olan hipokretini salgılayan nörohipotalamustaki nöronların kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkta hipersomniye ek olarak hipnagogik veya hipnopompik halüsinasyonlar ve parçalı gece uykusu da görülmektedir. Katapleksi ise narkolepsinin en özgün bulgusu olup olguların %60-90'ında görülmektedir. Narkolepsideki bu şikayetler pek çok başka semptom veya bulgu ile karışabildiğinden narkoleptik hastalar sıklıkla tanı zorlukları yaşamaktadır. Öte yandan narkolepsi için güncel sınıflama değişmiş olup artık katapleksili ve katapleksisiz narkolepsi yerine tip 1 ve tip 2 narkolepsi şeklinde sınıflandırılması önerilmektedir. Burada narkolepsi konusundaki güncel bilgiler, yaşanan tanı zorluklarını aşmaya yönelik bilgilerin de ışığında ele alınmaktadır. (JTSM 2015;1:1-6)

**Anahtar Kelimeler:** Narkolepsi, sınıflama, tip 1 ve 2

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Summary

Narcolepsy is the most common primary hypersomnia, which is caused by loss of hypocretin neurons. Hypocretin in the neurohypothalamus is of crucial role in the maintenance of awakesness. Narcolepsy is characterized by hypnagogic/hypnopompic hallucinations, sleep paralysis and disrupted night sleep in addition to hypersomnia. Cataplexy is the pathognomonic feature of narcolepsy observed in 60-90% of all cases. As the clinical characteristics of narcolepsy may be confused with various other symptoms or signs, diagnostic difficulty is common in narcoleptic patients. Besides this, classification of narcolepsy has recently been changed and recommended as type 1 and type 2 rather than narcolepsy with or without cataplexy. Here, an update on narcolepsy is presented along with a comprehensive summary that can help to overcome the challenges in the diagnosis of narcolepsy. (JTSM 2015;1:1-6)

**Key Words:** Narcolepsy, classification, type 1 and 2

**Conflicts of Interest:** The authors reported no conflict of interest related to this article.

### Giriş

Narkolepsi artmış gündüz uykululuğu ve uyuklama ataklarıyla dikkati çeken kronik hipersomni nedenlerinden biridir. Gündüz uykululuğunda artma yanında REM (Rapid Eye Movements: hızlı göz hareketleri) uykusu ile ilişkili olaylar (uyku paralizisi ve hipnagogik veya hipnopompik halüsinasyonlar) narkolepsinin diğer klinik özellikleridir. Narkolepsinin en karakteristik klinik bulgusu ise katapleksi olup varlığında katapleksili narkolepsi (KN) yada narkolepsi tip 1 ve olgular genellikle bu şekildedir. Toplumda KN prevalansı 20-50/100000 (Yahudiler'de %0,002; Japonlar'da %0,16; beyaz ırkta %0,02) olarak hesaplanmakta olup belirgin bir cinsiyet tercihi görünmemektedir (1,2). Yıllık insidans ise Silber ve ark. tarafından 1,37/100000 olarak hesaplanmıştır (3). Narkolepside başlangıç yaşı genellikle ergenlik ve genç erişkinlik (<20 y) dönemleri olup 40 yaş üzerinde ve 4 yaş altında nadirdir (1,4).

### Hipokretin ve Narkolepside Patogenez

Posterolateral hipotalamusta hipokretin üreten nöronların kaybı narkolepsi patogenezinin merkezinde yer alır (5). Hipokretin-1 (oreksin-A) ve hipokretin-2 (oreksin-B) preprohipokretinden ayrılarak üretilen, 33 ve 28 aminoasid uzunluğunda olan ve birbirlerine oldukça benzeyen nöropeptidlerdir. Hipokretin geni 'knock-out' edilmiş hayvanlarda narkolepsi-katapleksi kliniğinin geliştiğinin gösterilmesi narkolepsi patogenezini ve bu bağlamda uyku fizyolojisinin aydınlatılmasında önemli bir aşama olmuştur (6,7). Narkoleptik hastaların beyin-omurilik sıvısında (BOS) düşük bulunması ile hipokretinin önemi biyokimyasal olarak da ortaya konmuştur (8). Zaman içinde yapılan diğer çalışmalar ile dorsolateral hipotalamusta bulunan ve bu nöropeptidleri içeren hücrelerin projeksiyonlarının lokus seruleus, kolinerjik beyin sapı nükleusları, rafe dorsalis, amigdale, bazal ön beyin, suprakiazmatik nükleus ve tüm seviyelerde medulla spinalise yayıldığı ve fonksiyonel olarak uyku-uyanıklık, beslenme,

nöroendokrin homeostazis ve otonom sistem düzenlenmesinde etki ettiği gösterilmiştir (5,9). Hipokretin eksikliği bu sistemlerin işlevlerini etkilemekte ve aşağıdaki ilgili bölümlerde açıklanan narkolepsiyle ilişkili sonuçların gelişmesine yol açmaktadır.

Hipokretin ile narkolepsi arasındaki ilişkisinin ortaya konmasından sonra patogeneze ile ilgili en önemli aşama narkolepsi-HLA ilişkisinin saptanması olmuştur. Beyaz ırkta KN olgularının %85'inden fazlasında HLA-DQB1\*0602 varlığı saptanmıştır (10). Ayrıca genetik çalışmalar pek çok başka allele açısından da daha az önemde olmakla beraber predispozan veya koruyucu bir beraberlik bildirmektedir (11). Bununla beraber HLA-DQB1\*0602 ile KN arasındaki kuvvetli beraberlik katapleksisiz narkolepside %40 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmalar ailevi narkolepsi olgularında böyle bir ilişkinin olmadığı ve hatta normal bireylerde de HLA-DQB1\*0602'nin %12-38 oranında pozitif olduğunu gösterilmiştir (12).

Narkolepsi ile HLA arasında ilişkinin bulunması bağışıklık sistemi temelli bir mekanizmanın varlığını düşündürmesi açısından önemlidir. Genetik çalışmalardan elde edilen diğer bir bulgu HLA-DQB1\*0602 pozitif narkolepsi hastalarında TRA (T hücre reseptör-alfa) lokusunda polimorfizm varlığının saptanması olmuştur (13). Bu bölge HLA moleküllerine bağlanmış antijenlerin T hücreleri tarafından tanınmasında rol oynamaktadır (14). Faraco ve ark. narkolepsi ile TRA arasındaki ilişkiyi teyit ettikleri gibi, TRA dışında 2 yeni genin (katapsin H ve TNF-sm 4) de narkolepsi ile ilişkili olabileceğini saptamışlardır (15). Gerek HLA gerek HLA dışı (TRA, katapsin H gibi) narkolepsi ile ilişkili olduğu düşünülen gen bölgelerinin bağışıklık sistemi ile ilişkili gen bölgeleri olması patogeneze en olası mekanizmanın immunolojik temelli olduğunu düşündürmektedir. Fakat bu ipuçlarına rağmen narkolepside açık bir immunolojik süreç gösterilememiştir (16). Lenfosit alt grupları, eritrosit sedimantasyon hızı, kompleman düzeyleri, C-reaktif protein normal sınırlarda bulunmuştur; ANA ve BOS'ta oligoklonal IgG bandında artış saptanmamıştır; beyin dokusu incelemeleri de inflamasyon varlığını göstermemiştir; hasta serumlarının farelere verilmesi T lenfosit veya NK hücrelerinde bir etki yaratmamıştır (17,18). Yine de son yıllardaki bazı veriler halen en olası mekanizmanın immunolojik süreçlerle geliştiğini düşündürmektedir. Tanaka ve ark. IgG altgrup düzeylerinde bazı değişiklikler saptamışlardır (19). HLADQB1\*0602 pozitif KN olguların %25'inde (kontrol grubunda %2-4) Trib2'ye (tribles 2 homolog) karşı otoantikörlerin geliştiğini ve bu oranın katapleksinin başlangıcından sonraki ilk 2,3 yıl içinde daha sık (%41) olduğunu belirlemişlerdir (20). Fakat Trib2 hem beyinde hem de beyin dışında pek çok hücrede yaygın bir şekilde bulunmakta olduğundan mı bir şekilde gelişen antikörlerin masum seyirci konumundaki hipokretin hücrelerinin yok olmasında etkili olduğu, yoksa bunun özgün bir immun yanıtla ilişkili bir bulgu mu olduğu açık değildir (21).

Immunolojik temelli hastalıklarda enfeksiyonların tetikleyici rolü iyi bilinen bir mekanizma olarak narkolepside de dikkate alınmaktadır. Aran ve ark. narkolepsili hastalarda hastalık başlangıcından sonraki 3 yıl içinde ASO (%47) ve anti-DNAaz B (%17) antikörlerinin kontrol grubuna göre artması saptamışlardır; CRP ve anti-helikobakter plori açısından ise fark bulunmamıştır (22). Son yıllardaki diğer bir önemli gözlem ise H1N1 enfeksiyonlarının 2009 yılında gündeme gelmesiyle beraber, özellikle 20 yaş altında, HLADQB1\*602 pozitif KN olgularının arttığının dikkat çekmesi olmuştur. Bu konuda ilk sistematik değerlendirme Finlandiya'dan gelmiş olup 2009-2010 yıllarında yaygın Pandemrix aşı uygulaması

sonrasındaki 8 aylık dönem içinde KN olgularında 12,7 katlık bir artış bildirilmiştir (23). Finlandiya yanında İsveç, Norveç ve Danimarka bu açıdan dikkat çeken rakamlara sahip diğer ülkeler olup bu ülkeler bu aşının yaygın uygulandığı ülkeler olmuştur (24,25). Heier ve ark. Norveç'te KN insidansının 4-19 yaş grubunda Pandemrix aşısından sonraki ilk 1 yıl içinde 10/100000 oranında iken bu oranın sonraki ikinci yılda 1,1/100000'e indiğini ve aşısız çocuklarda ise beklenen oranlardan anlamlı olarak farklı olmadığını (0,5-1/100000) saptamışlardır (26). Narkolepsi sıklığında artış aynı yıllarda Çin'de de gözlenmiş olup bu olgular aşı ile bağlantılı olmayan olgulardır (27). Burada önemli bir tarihsel bilgi olarak 1918'de İspanya'da, özellikle parkinson ve ensefalitis letarjika tablosu gibi nörolojik komplikasyonların tanımlandığı grip salgınından sorumlu olan virüs ile günümüz H1N1 virüsü arasında yakın bir benzerliğin olduğunu tartışmalarda ifade edilmesidir (2,27,28). Tüm bunlar dikkate alındığında ister aşı, ister doğal enfeksiyon yoluyla olsun, veriler H1N1 virüsü ile NK arasında epidemiyolojik bir bağlantıyı işaret etmektedir. Genetik faktörlerin katkısı sınırlı miktarda görünmektedir (29-32).

Otopsi çalışmaları hastalarda lateral hipotalamusta hipokretin nöronlarında %85-95 oranında kayıp olduğunu göstermiştir (33). Bu bölgedeki hücreler incelendiğinde bu kayıp oldukça seçici bir kayıp özelliğindedir. Tüm bu yakarıda özetlenen veriler ışığında genel kanı prenatal, besinsel, toksik veya mevsimsel bazı çevresel faktörlerin genetik duyarlılık ile etkileşerek hastalığa yol açtığı şeklindedir. Primer narkolepsi dışında hipokretin yollarını etkileyen tümörler, multiple sklerozis, ensefalit, ADEM, inme gibi merkezi sinir sistemi hasarlarında ve ayrıca myotonik distrofi, Prader-Willi sendromu gibi nörolojik durumlarda sekonder narkolepsi ortaya çıkabilmektedir (34,35). En son sınıflama önerisinde tıbbi durumlar ile ilişkili bu tür narkolepsi tabloları narkolepsi tanı kriterlerini karşılama durumuna göre tıbbi durumlarla ilişkili tip 1 yada tip 2 narkolepsi şeklinde tanımlanmaktadır (Tablo 1).

## Klinik Özellikleri

Narkolepsinin temel klinik özelliklerini artmış gündüz uyukluluğu, katalepsi, hipnagogik veya hipnopompik halusasyonlar ve uyku paralizisi oluşturur. Hipersomni narkolepsinin genellikle başlangıç belirtisidir. Narkolepsideki uyukluluk uyanıklığın devamı için gerekli süreçlerdeki stabilizasyonun bozulmasından kaynaklanır (2). Fizyolojik olarak gündüz saatlerinde uyanık kalması gereken bireyde uyanıklığı devam ettiren sistemlerin üzerinde uyarıcı etkisi olan hipokretinin bu etkisi olmadığından uyanıklığın devamında sorun oluşur ve hasta okulda, işte, yemek yerken, konuşurken veya yürürken uyanıklığını korumada sorun yaşar ve hatta uykuya dalar (5). Gündüz yaşadıkları uyuklama atakları sırasında hasta yarı amaçlı otomatik hareketler yapabilir. Parçalı gece uykusu narkolepsinin diğer bir önemli özelliğidir (2). Katapleksi narkolepsinin en karakteristik özelliği olup %60-90'ında katalepsi eşlik etmektedir. Katapleksi genellikle emosyonel bir uyarı ile ortaya çıkan geçici kas tonusu kaybıdır (2,5). Hasta tarafından komik algılanan uyarılar en sık uyaran tipi ise de şaşırma, kızma veya korkma da kataplektik ataklara neden olabilir. Bazen emosyonel bir uyarı tanımlanamayabilir. Tonus kaybı büyük çoğunlukla bilateraldir. En sık başta düşme ve dizlerde kırılma ile düşme şeklinde görülür. Kollarda güçsüzlük, göz kapaklarında düşüklük, konuşmada bozulma veya güçlük çekme şeklinde görülebileceği gibi bazen hasta bu durumu sadece bir güçsüzlük hissi şeklinde ifade eder. Bu sırada bilinç

etkilenmez. Ekstraoküler kaslar ve solunum hareketleri korunur. Çoğu atak bir dakikadan kısadır. Atakların sıklığı yılda birkaç defadan günde pek çok defaya dek olabilir (5,28).

Uyku paralizi uyanma sırasında hareket edememe halidir. Bu sırada solunum ve ekstraoküler göz hareketleri korunurken kişi baş, kol veya bacaklarını hareket ettiremez. Kimi zaman göğüste bası ve boğulma veya kol-bacakta pareteziler hissedilir. Sanieye veya dakikalar süresince devam eden durum kendiliğinden veya başkasının dokunma veya konuşması ile sonlanır (2,5).

Hipnagogik (uykuya dalarken) veya hipnopompik (uykudan uyanırken) halusinasyonlar narkolepside ortalama %60 görülmektedir (2,5). Bunlar o kadar gerçek gibidir ki hastalar bunları gerçekmiş gibi algılayabilirler. Öte yandan narkolepsiye özgü bir durum değildir. Uyku yoksunluğunun olduğu durumlarda da olabilir.

Narkolepsi kliniği genellikle yukarıda anlatılanlarla sınırlı değildir. Uyku terörü, gece kabusları, uykuda periodik bacak hareketi narkolepsili hastalarda normalden siktir. REM uykusu davranış bozukluğu narkolepsinin ilk semptomu olabilir (36). Narkolepside ayrıca obezite sık olup özellikle çocuk hastaların yaklaşık 2/3'ünde rastlanmaktadır (37,38). Bunun leptin ile ilişkisi gösterilememiştir. Narkoleptik hastalarda bazal metabolizmanın azalmış olması hastalar daha az yeseler bile kilo almına yol açabilir. Ayrıca narkoleptiklerde gece uyanmaları ve bu sırada yeme siktir. Deneysel çalışmalar hipokretin sisteminin beyin ve spinal projeksiyonları ile otonomik fonksiyonları uyku ve metabolizma yanında hipotalamo-hipofizo-gonadal ilişki üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir (39,40). Kronik bir hastalık olan narkolepside kişilik ve davranış değişiklikleri erken dönemlerde bile görülebilir (41). Özellikle depresyon ve anksiyete bozukluğu dikkati çekmektedir (42-44).

## Narkolepside Polisomnografi ve Çoklu Uyku Latansı Testleri

Normal bireyler uykuya geçtiklerinde ilk olarak NREM (non-REM) uykusuna ve 90-110 dakikalık uykun döngüsünün son

kısımlarında REM uykusuna girerken narkoleptik hastalar REM evresine çok daha erken girerler. Narkolepsi düşünülen bir hastanın polisomnografi (PSG) testinde hızla uykuya dalışın ve ayrıca REM evresine erken girişin saptanması ve ertesi gün uygulanan çoklu uyku latansı testinde de aynı özelliklerin gözlenmesi narkolepsi tanısında en önemli verilerdir. PSG'de ayrıca sık uyanmaların görülmesi de önemli bir bulgudur.

## Tanısal Değerlendirme

Tanısı kolay gibi görünmekle beraber narkolepsi hastaları incelendiğinde başlangıç yaşı ile tanı yaşı arasında 10 yıla varan gecikme süresinin olduğu ve tanı öncesi hastaların ortalama 3 hekime gittikleri bildirilmiştir (45). Narkolepside karşılaşılan klinik bulguların hastalar veya hekimler tarafından pek çok başka durumla karıştırılmaları tanı zorluklarına yol açmaktadır. Örneğin artmış gündüz uykululuğu sıklıkla depresyon, yorgunluk, tembellik gibi pek çok başka tanımlamalar ile betimlenebilir. Uykulama durumları başkaları tarafından apati veya sersemlik şeklinde ifade edilebilir. Uykululuk hali irritabilite, saldırganlık, sosyal içe kapanma, utangaçlık gibi davranışsal sorunların gelişimine de neden olabilir. Ayrıca uykulama atakları sırasında ortaya çıkan yarı amaçlı otomatik davranışlar epilepsi ile karıştırılabilir. Benzer tanımlama zorlukları kataplekside de yaşanabilmektedir. Katapleksi senkop, psikojen nöbetler, atonik nöbetler ile karışabilir. Öte yandan bu kataplektik düşmeler kaza, travma, dengesizlik, sakarlık, beceriksizlik veya dikkatsizlik şeklinde ifade edilebilir (46). Hipnagogik halusinasyonlar uyku terörü, kabus veya panik ataklar ile karışabilir (47).

Artmış gündüz uykululuğu halinin ortaya konması hasta ister doğrudan bundan şikayet etsin, ister yorgunluk, dikkat eksikliği gibi dolaylı sorunlarla başvurmuş olsun, klinik tablonun en önemli parçalarındandır. Bu amaçla Epworth uykululuk testi, Stanford uykululuk testi gibi stardardize edilmiş sorulara dayanan anket temelli testlerin uygulanması yol gösterici olacaktır (48). Öte yandan narkolepsiye özgü tek klinik bulgu katapleksi olup diğer semptom ve bulguların narkolepsi dışı durumlarda da olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin Epworth uykululuk testinde artmış

**Tablo 1. ISCD-3'e göre narkolepsi tipleri ve tanı kriterleri (71)**

### Narkolepsi Tip 1 Tanı Kriterleri

(A) Hastada en az üç aydır, günlük olarak, önlenemez uyku ihtiyacı veya gün içi kestirmeleri vardır

(B) En az biri bulunur:

Katapleksi ve MSLT'de ortalama uyku latansı 8 dakikadan kısa ve iki veya daha fazla SOREMP olmalı.

PSG'deki 15 dakika içinde olan SOREMP de MSLT SOREMP'lerinden birinin yerini alabilir.

BOS hipokretin düzeyi immunreaktivite metodu ile <110 pg/ml veya normal kişilerdeki ortalama değerin 1/3'ünden az olmalı

#### Notlar:

Küçük çocuklarda narkolepsi bazen uzun gece uykusu yada gündüz kestirmelerinin tekrar başlaması ile gelebilir

Klinik olarak kuvvetli şüphe olmasına rağmen MSLT, B1 kriterini karşılamazsa muhtemel yaklaşım MSLT'nin tekrarı olabilir.

### Narkolepsi Tip 2 Tanı Kriterleri

A-E kriterleri karşılanmalıdır

Hastada en az üç aydır, günlük olarak, önlenemez uyku ihtiyacı veya gün içi kestirmeleri vardır.

MSLT'de ortalama uyku latansı 8 dakikadan kısa ve iki veya daha fazla SOREMP olmalı. PSG'deki 15 dakika içinde olan SOREMP, MSLT'deki SOREMP'lerin birinin yerini alabilir.

(C) Katapleksi yoktur.

BOS hipokretin ölçümü yapılmamıştır veya >110 pg/ml veya normal kişilerdeki ortalama değerin 1/3'ünden fazladır.

Hipersomnolans ve/veya MSLT bulguları yetersiz uyku, OSA, gecikmiş faz uyku bozukluğu ile veya ilaç ve madde kullanımı veya yoksunluğu ile açıklanamamaktadır.

#### Notlar:

1) Sonradan katapleksi gelişirse bozukluk tip 1 olarak yeniden sınıflanır.

2) İlerki bir dönemde bakıldığında BOS hipokretin düzeyi <110 pg/ml veya normal kişilerdeki ortalama değerin 1/3'ünden az bulunursa tip 1 olarak yeniden sınıflanır.

gündüz uykululuğu saptansa bile narkolepsi dışında Parkinson, Alzheimer, multiple sklerozis, kronik akciğer hastalıkları, kalp yetmezliği, fibromiyalji gibi pek çok neden dikkate alınmalıdır. Ayrıca obstruktif uyku apne sendromu, huzursuz bacaklar sendromu, uykuda periodik bacak hareketi bozukluğu gibi uyku sisteminin doğrudan etkilendiği durumlar da bu artmış uykululuk halinin nedeni olabilir. Narkolepsi dışında doğrudan uyku-uyanıklık mekanizmaları ile ilişkili Kleine-Levin sendromu gibi başka primer hipersomni durumlarının da olduğu bilinmelidir. Yukarıda özetlenen klinik değerlendirmeler ile narkolepsi düşünülen hastalarda tanı için PSG ve çoklu uyku latansı testlerinin uygulanması gerekecektir. PSG narkolepsi tanısının konması yanında, hastanın gündüz uykululuk halinin başka bir durumla ilgili olmadığına gösterilmesi açısından da gereklidir. Çoklu uyku latansı testi ise hem artmış gündüz uykululuk durumun objektif olarak ortaya konmasını sağlayarak, hem de REM evresine erken girişleri göstererek narkolepsi tanısına katkı sağlayacaktır (Tablo 1). Çoklu uyku latansı testinin yapılmadığı durumlarda (örneğin 8 yaşından küçük çocuklarda) BOS-hipokretin ölçümü tanıda gerekebilir. HLA DQB1\*0602 saptanması tanı için gerekli değildir. Ayrıca sekonder narkolepsi nedenleri (beyin tümörleri, demiyelinizan hastalık, genetik bozukluklar) de unutulmamalıdır. Tüm bu değerlendirmeler ile narkolepsi tanısına gidilir. Amerikan Uyku Tıbbi Birliği, 2014 yılında yaptığı değişiklik sonrası elde edilen tüm veriler ile hastaların tip 1 veya tip 2 narkolepsi şeklinde sınıflandırılmasını önermektedir (Tablo 1).

## Tedavi

Narkolepside kullanılan farmakolojik tedavilere hayat tarzı düzenlemeleri eklenmezse kronik bir tablo olarak narkolepsinin düzgün yönetiminin mümkün olmayacağı da unutulmamalıdır (49,50). Planlı gündüz kestirmeleri olumlu katkı sağlayabilir. Ancak bunun için okul veya iş hayatının buna uygun zemin sağlaması gereklidir (51). Kafeinli içeceklerin narkolepside uykululuk haline etkili olabilmesi için yüksek miktarda içilmesi gerektiğinden bu şekilde kullanılmaları iyi bir gece uykusu açısından uygun olmayacaktır. İyi bir uyku alışkanlığı, düzenli yatma ve uyanma saatleri ile sabahları düzenli spor yapılması olumlu katkı sağlayabilir. Erişkinlerde çok düşük karbonhidratlı ancak yüksek protein içerikli beslenme narkoleptiklerde gündüz uykululuğuna olumlu katkısı gösterilmişse de temel tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaları uygun olmayacaktır (52). Hipersomninin yönetiminde farmakolojik tedavilerin yeri ön plandadır ve bu amaçla kullanılabileceklerden biri metilfenidat olup bir dopamin-katekolamin geri alım inhibitörüdür. Farklı preparatlar halinde özellikle çocuklarda kullanılmaktadır. Kilo kaybı, iştahsızlık, insomni, ağız kuruluğu, daha seyrek olarak çarpıntı, kan basıncında artış gibi yan etkiler görülebilir. Nadiren motor tikler ortaya çıkabilir ve tolerans gelişilebilir (49,50). Modafinil yeni bir uyanıklık artırıcı ilaç olarak günümüzde artmış gündüz uykululuğu durumlarında ilk akla gelen ilaçlardan biri durumuna gelmiştir (53). Modafinilin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında hücre dışı dopamin düzeyini artırdığı ve GABA'yı inhibe ettiği gösterilmiştir (54,55). Modafinilin yan etkileri baş ağrısı, bulantı, sinirlik, rinit olup genelde hafiftir. Nadir ama ciddi yan etkileri arasında Steven-Johnson sendromu, ALT-AST artışı, intihar girişimi ve psikoz sayılabilir. Narkolepside hipersomniye yönelik dirençli olgularda başka ilaç tedavileri de

denenmiştir. Bunlar arasında selejilin, ritanserinin ve mazindol sayılabilir (56,57). Ayrıca yeni çalışmalar önümüzdeki yıllarda histamin reseptör agonistleri gibi etki mekanizmaları farklı başka ilaçların da kullanılabileceği umidini doğurmuşlardır (58). Sodyum oksibat son yıllarda katapleksi varlığında narkolepsinin farmakolojik tedavisinde öncelikli ilaç durumuna çıkmıştır. Esasında gama hidroksibutiratın sodyum tuzu olup GABA'ya dönerek etki eder. Hem kendi, hem de GABA-B reseptörlerini bağlayarak sedatif ve anestetik özellikler gösterebilmektedir. Dopaminerjik aktiviteyi baskılar. Narkoleptiklerde gece alınan sodyum oksibat gece uykusunu düzeltme yanında gündüz uykululuk halinin azalmasına da yardımcı olmakta ve hatta katapleksiye de olumlu etki göstermektedir (59,60). Modafinil ile kombine edildiğinde hastaların uyanıklık durumları normal düzeylere yaklaşmaktadır (61). Na-oksibat Krebs döngüsüne girip CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya dönerek metabolize olduğundan ana atılım yolu akciğerlerdir. Bulantı, uykuda yürüme, noktüri, kan basıncında artma, baş dönmesi ve baş ağrısı yanında intihar düşüncesi, gece kabusları ve deliryum gibi yan etkileri bulunmaktadır. Yüksek dozlarda solunum durması ve komaya neden olabilir. Beraberinde alkol veya sedatif kullanımı fazla santral sinir sistemi baskılanmasına yol açabilir. Gama hidroksibutirat yüksek dozlarda öfori ve bağımlılık yapabildiğinden ve ayrıca ilaç kesimlerinde ağır insomni, nöbetler, psikoz, terleme, kas krampları, taşikardi gelişebildiğinden kullanım zorlukları bulunmaktadır (49,50). Katapleksi narkoleptiklerin çoğunda bulursa da hafif olgularda tedavi gerektirmeyebilir. Na-oksibat dışında trisiklik antidepresanlar da kataplekside kullanılan ilaçlardan olup gündüz uykululuğu, ortostatik hipotansiyon, kilo alımı, iştahsızlık, ishal, ağız kuruluğu gibi yan etkileri vardır ve ani kesilmesi status kataplektikus gelişimine yol açabilir. Serotonin geri alım inhibitörleri, noradrenalin geri alım inhibitörleri ile noradrenalin/serotonin geri alım inhibitörlerinin de olgu düzeyindeki klinik tecrübeler ile katapleksiye etki edebildikleri görülmüştür (49,50). Hipnagogik halusinasyon ve uyku paralizileri için genellikle narkolepsinin diğer semptomları için yapılan tedaviler yeterlidir. Gerek Na-oksibat gerek antidepresanlar bunları baskılamada etkilidirler. Narkolepside ilaç tedavisi etkinlik ve yan etki dengesi dikkate alınarak her bir hasta için ayrı ayrı düşünülmelidir. Son yıllarda pek çok farmakolojik ilerleme olsa da yukarıda özetlenen tedavi yaklaşımları henüz sadece semptomatik yaklaşımlar aşamasında olup hipokretinin yerine konması veya erken dönemde hipokretin üreten hücrelerin kaybının önlenmesi gibi tedavi yaklaşımları açısından halen gidilmesi gereken yolun olduğu görülmektedir. Narkolepsi tedavisinde immunolojik mekanizmalara yönelik tedavi yaklaşımları başarılı olamamıştır. Prednizon, azotiopurin ve plazmaferezis kullanımının etkisi gösterilmemiştir (62-64). IVIG ile ilgili ilk gözlemler olumlu izlenim yaratsa da deneyimler kalıcı bir etki olduğunu desteklememiştir (65). Mochizuki ve ark. OX2 geni olmayan farelerin tuberomamillar bölgelerinde oreksin sinyalinin onararak uykululuk halinde düzelme sağlamışlardır (66). Intranasal oreksin uygulamasının da kan-beyin bariyerini geçerek etkili olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (67).

## Sonuç

Narkolepside geç veya yanlış tanı hiç de seyrek değildir (68). Narkolepside dikkati çeken diğer bir nokta da sosyoekonomik

ve kişisel yükün umulandan fazla olduğudur (69). Narkolepsi hastalarının işlevselliklerini oldukça etkileyen kronik bir tablodur. Bu hastalarda ölüm oranlarının 1.5 kat olduğu da dikkat çekmektedir (70). Bu nedenlerle tanı aşamasındaki zorluklar yanında hastaların çok yönlü takip edilmesi gerekliliği bu hastalığın diğer bir boyutunu oluşturmaktadır.

## Kaynaklar

1. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50:16-22.
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
3. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a populationbased study. *Sleep* 2002;25:197-202.
4. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, Billiard M. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-33.
5. Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. *J Neurosci* 2012;32:12305-11.
6. Foutz AS, Mitler MM, Cavalli-Sforza LL, Dement WC. Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep* 1979;1:413-21.
7. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
8. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, Okun M, Rogers W, Brooks S, Mignot E. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-8.
9. Bonnavion P, de Lecea L. Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:174-9.
10. Rogers AE, Meehan J, Guilleminault C, Grumet FC, Mignot E. HLA DR15 (DR2) and DQB1\*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology* 1997;48:1550-6.
11. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, Iranzo A, Santamaria J, Peraita Adrados R, Vicario JL, Overeem S, Arnulf I, Theodorou I, Jennum P, Knudsen S, Bassetti C, Mathis J, Lecendreau M, Mayer G, Geisler P, Benetó A, Petit B, Pfister C, Bürki JV, Didelot G, Billiard M, Ercilla G, Verduijn W, Claas FH, Vollenweider P, Waeber G, Waterworth DM, Mooser V, Heinzer R, Beckmann JS, Bergmann S, Tafti M. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nature Genetics* 2010;42:786-9.
12. Nevsimalova S, Mignot E, Sonka K, Arrigoni JL. Familial aspects of narcolepsy-cataplexy in the Czech Republic. *Sleep* 1997;20:1021-6.
13. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Longstreth WT Jr, Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolná M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nature Genetics* 2009;41:708-11.
14. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Einen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT Jr, Kvale M, Dobrovolna M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, Mignot E. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nature Genetics* 2011;43:66-71.
15. Faraco J, Lin L, Kornum BR, Kenny EE, Trynka G, Einen M, Rico TJ, Lichtner P, Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreau M, Javidi S, Geisler P, Mayer G, Pizza F, Poli F, Plazzi G, Overeem S, Lammers GJ, Kemlink D, Sonka K, Nevsimalova S, Rouleau G, Desautels A, Montplaisir J, Frauscher B, Ehrmann L, Högl B, Jennum P, Bourgin P, Peraita-Adrados R, Iranzo A, Bassetti C, Chen WM, Concannon P, Thompson SD, Damotte V, Fontaine B, Breban M, Gieger C, Klopp N, Deloukas P, Wijmenga C, Hallmayer J, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Winkelmann J, Mignot E. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet* 2013;9:1003270.
16. Nishino S. Narcolepsy: pathophysiology and pharmacology. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:9-15.
17. Matsuki K, Honda Y, Naohara T, Satake M, Someya T, Harada S, Juji T. Lymphocyte subsets in HLA-DR2-positive narcoleptic patients. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1985;39:499-505.
18. Hinze-Selch D, Wetter TC, Zhang Y, Lu HC, Albert ED, Mullington J, Wekerle H, Holsboer F, Pollmächer T. In vivo and in vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLADR2 matched controls. *Neurology* 1998;50:1149-52.
19. Tanaka S, Honda M. IgG abnormality in narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *PLoS One* 2010;5:9555.
20. Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, Plazzi G, Mignot E. Anti-tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep* 2010;33:869-74.
21. Sung HY, Francis SE, Crossman DC, Kiss-Toth E. Regulation of expression and signalling modulator function of mammalian tribbles is cell-type specific. *Immunology Letters* 2006;104:171-7.
22. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitzer J, Mignot E. Elevated antistreptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979-83.
23. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 adjuvanted A/H1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:33536.
24. Szakács A, Darin N, Hallböök T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology* 2013;80:1315-21.
25. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Heijbel H, Dahlström LA, Hallgren J, Sparen P, Jennum P, Mosseveld M, Schuemie M, van der Maas N, Partinen M, Romio S, Trotta F, Santuccio C, Menna A, Plazzi G, Moghadam KK, Ferro S, Lammers GJ, Overeem S, Johansen K, Kramarz P, Bonhoeffer J, Sturkenboom MC. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A (H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013;31:1246-54.
26. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Storsaeter J. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 2013;14:867-71.
27. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011;70:410-7.
28. Plazzi G, Pizza F. Childhood narcolepsy with cataplexy: a newly reported phenotype of an old disease? *Sleep Med* 2013;14:810-1.
29. Maret S, Tafti M. Genetics of narcolepsy and other major sleep disorders. *Swiss Med Wkly* 2005;135:662-5.
30. 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, Padigar M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, 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. *Nat Med* 2000;6:991-7.

31. Winkelmann J, Lin L, Schormair B, Kornum BR, Faraco J, Plazzi G, Melberg A, Cornelio F, Urban AE, Pizza F, Poli F, Grubert F, Wieland T, Graf E, Hallmayer J, Strom TM, Mignot E. Mutations in DNMT1 cause autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy. *Hum Mol Genet* 2012;21:2205-10.
32. Crocker A, España RA, Papadopoulou M, Saper CB, Faraco J, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Scammell TE. Concomitant loss of dynorphin, NARF, and orexin in narcolepsy. *Neurology* 2005;65:1184-8.
33. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27:469-74.
34. Smit LS, Lammers GJ, Catsman-Berrevoets CE. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Pediatr Neurol* 2006;35:82-4.
35. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
36. Stores G. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:728-32.
37. Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:85-9.
38. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimao R, Gustin MP, Castets S, Spiegel K, Lin JS, Arnulf I, Franco P. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:521-8.
39. Beuckmann CT, Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *J Mol Med* 2002;80:329-42.
40. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer JC, Derenne JP, Arnulf I. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007;30:1267-73.
41. Palaia V, Poli F, Pizza F, Antelmi E, Franceschini C, Moghadam KK, Provini F, Pagotto U, Montagna P, Schenck CH, Mignot E, Plazzi G. Narcolepsy with cataplexy associated with nocturnal compulsive behaviors: a case-control study. *Sleep* 2011;34:1365-71.
42. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Gerard D, Dauvilliers Y, Reimão R, Bat-Pitault F, Lin JS, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P. Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep* 2014;15:309-14.
43. Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep* 2013;14:488-92.
44. Fortuyn HA, Lappenschaar MA, Furer JW, Hodiament PP, Rijnders CA, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:49-56.
45. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998;43:135-42.
46. Yilmaz K, Uyar M, Adaletli H, Kilincaslan A. Diagnostic pitfalls in children with sleep disorders: two cases with hypersomnia. *Acta Paediatr* 2008;97:1749-51.
47. Talih FR. Narcolepsy presenting as schizophrenia: a literature review and two case reports. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:30-4.
48. Ağargün MY, Çilli AS, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz ÜB, Başoğlu C. [The validity and reliability of Epworth Sleepiness Scale]. *Türk Psikiyatri Derg.* 1999;10:261-7.
49. Didato G, Nobili L. Treatment of narcolepsy. *Expert Rev Neurother* 2009;9:897-910.
50. De la Herrán-Arita AK, García-García F. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. *Drugs* 2013;73:1771-81.
51. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2001;24:385-91.
52. Husain AM, Yancy Jr WS, Carwile ST, Miller PP, Westman EC. Diet therapy for narcolepsy. *Neurology* 2004;62:2300-2.
53. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:550-6.
54. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, Wang GJ, Jayne M, Hooker JM, Wong C, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog-Torres K. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: Clinical implications. *JAMA* 2009;301:1148-54.
55. Huang Q, Zhang L, Tang H, Wang L, Wang Y. Modafinil modulates GABA-activated currents in rat hippocampal pyramidal neurons. *BrainRes* 2008;1208:74-8.
56. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705-11.
57. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cock VC, Inocente CO, Bayard S, Scholtz S, Lecendreux M, Arnulf I. Maziindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. *Sleep Med* 2013;14:30-6.
58. Barbier AJ, Berridge C, Dugovic C, Laposky AD, Wilson SJ, Boggs J, Aluisio L, Lord B, Mazur C, Pudiak CM, Langlois X, Xiao W, Apodaca R, Caruthers NI, Lovenberg TW. Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H3 antagonist. *Br J Pharmacol* 2004;143:649-61.
59. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27:1327-34.
60. Anon. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005;1:391-7.
61. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-46.
62. Chen W, Black J, Call P, Mignot E. Late-onset narcolepsy presenting as rapidly progressing muscle weakness: response to plasmapheresis. *Ann Neurol* 2005;58:489-90.
63. Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, Mignot E. Report of a case of immunosuppression with prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep* 2003;26:809-10.
64. Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003;12:347-88.
65. Valko PO, Khatami R, Baumann CR, Bassetti CL. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008;255:1900-3.
66. Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN, Clark EL, Yamamoto M, Honer M, Borroni E, Lowell BB, Elmquist JK, Scammell TE. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4471-6.
67. Weinhold SL, Seeck-Hirschner M, Nowak A, Hallschmid M, Göder R, Baier PC. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. *Behav Brain Res* 2014;262:8-13.
68. Macleod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord* 2005;7:13-7.
69. Ingravallo F, Gnucchi V, Pizza F, Vignatelli L, Govi A, Dormi A, Pelotti S, Cicognani A, Dauvilliers Y, Plazzi G. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med* 2012;13:1293-300.
70. Ohayon MM, Black J, Lai C, Eller M, Guinta D, Bhattacharyya A. Increased mortality in narcolepsy. *Sleep* 2014;37:439-44.
71. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014;146-60.