

**ARTYKUŁ REDAKCYJNY**

Andrzej Klimek

Received: 15.09.2008

Accepted: 15.09.2008

Published: 30.09.2008

**Narkolepsja – nowe możliwości rozpoznawania i leczenia**

Narcolepsy – new possibilities of diagnosis and treatment

Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
 Correspondence to: Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK nr 2 im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 042 639 35 91  
*Praca finansowana ze środków własnych*

**Streszczenie**

Narkolepsja jest chorobą znaną od dawna. Częstotliwość jej występowania szacowana jest przez niektórych japońskich autorów na 5-10 przypadków na 10 000 osób. W Polsce jest rozpoznawana znacznie rzadziej. Na obraz kliniczny składają się: wzmożona i powtarzająca się senność, katapleksja, napady czuwania (czyli porażenia przysenne) oraz halucynacje przysenne (czyli omamy hipnagogiczne). Mimo że zapis snu nie należy do obrazu klinicznego, stwierdza się u tych chorych brak fazy snu NREM, a sen zaczyna się u nich od razu od fazy REM. Niedawno wykryto w podwzgórzu neuropeptyd zwany hipokretyną (oreksyną). W narkolepsji ilość produkowanej hipokretyny jest zmniejszona. Neurony hipokretynowe posiadają połączenia neuronalne z ośrodkami zaangażowanymi w stan czuwania, a zatem z układem adrenergicznym, serotonergicznym, dopaminergicznym, histaminergicznym, cholinergicznym i glutaminergicznym. Stwierdzono w procesie zasypiania także udział prostaglandyny, zwłaszcza D<sub>2</sub>, która powstaje w mózgu dzięki syntezie prostaglandynowej. Upřednio w leczeniu narkolepsji stosowano leki pobudzające, np. efedrynę czy amfetaminę. Wprowadzenie przez Broughtona i wsp. modafinilu do leczenia narkolepsji okazało się nad wyraz skuteczne. Obecnie są podejmowane próby leczenia przy pomocy pochodnych kwasu GABA; ich skuteczność jest wysoko oceniana, niemniej autorzy zwracają uwagę na możliwie wysoce niepożądane objawy uboczne – jako tzw. pigułka gwałtu. W zwalczaniu objawów katapleksji niezmiernie dobrą skuteczność wciąż wykazują tzw. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne – imipramina, klomipramina czy amitryptylina. Można też zalecać leki z grupy SSRI.

**SŁOWA KLUCZOWE: narkolepsja, katapleksja, sen REM, hipokretyna, leczenie****Summary**

Narcolepsy is well known disease from many years. Its diagnosis in Poland is rarely in the contrary to western countries or United States where its frequency is estimated from 5 to 10 cases per 10 000 people. Narcolepsy is characterised by excessive and repetitive daytime sleepiness, catalepsy, sleep paralysis and hypnagogic hallucinations. In healthy people the sleep is beginning from non-REM phases, but in the narcoleptic patients is immediately beginning from the REM phase of sleep. The association of narcolepsy with HLA DR2 and recently with HLA DQB1\*0602 has been found. In humans, the hypocretin deficiency in the cerebrospinal fluid and a loss of the hypocretin neurons in the brain hypothalamus post mortem has been found. The prostaglandin D<sub>2</sub> takes part in the process of sleep, which are synthesised in the human brain by the synthetase of prostaglandins. Many years ago in the treatment of narcolepsy were used amphetamine or ephedrine. Broughton et al. in 1988 year start with modafinil in the treatment of narcolepsy with very good results. Recently were trials of narcolepsy with GABA derivatives, for example Xyrem, unfortunately this drug

posses very dangerous side effect. The catalepsy was treated with tricyclic antidepressants, for example imipramine, clomipramine, amitriptyline or fluoxetine.

**KEY WORDS:** narcolepsy, catalepsy, REM sleep, hypocretins, treatment

**N**arcolepsja – termin ten pochodzi z języka greckiego, w którym *narco* znaczy drętwienie, a *lepsy* – napad. Nazwa ta została zaproponowana przez francuskiego lekarza Gelineau. W 1880 roku opisał on przypadek 38-letniego paryskiego handlarza beczkami, u którego 2 lata po urazie czaszki zaczęła występować napadowa senność. Początkowo pojawiała się ona podczas gry w karty, później częstość napadów senności znacznie się zwiększyła, dochodząc do 200 dziennie. Gelineau odróżniał je od napadów padaczkowych, zwracając uwagę, że w tych drugich najpierw są drgawki, a potem sen. Należy wspomnieć, iż nie jest to pierwszy przypadek narcolepsji, który został opisany w literaturze medycznej. Wcześniej podobne przypadki opisywali Graves czy Westphal, ale pod innymi nazwami. Ilość rozpoznanych przypadków narcolepsji znacznie wzrosła po epidemii encefalitów w 1924 roku oraz po I wojnie światowej (spowodowana urazami wojennymi), co w konsekwencji przyczyniło się do lepszego poznania tej jednostki.

W narcolepsji wyróżnia się postać samoistną i objawową. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (International Classification of Sleep Disorders) jest chorobą o nieznanym etiologii, charakteryzuje się nadmierną sennością i katapleksją oraz innymi objawami związanymi ze snem REM, tj. porażeniami przysennymi i omamami hipnagogicznymi<sup>(1)</sup>.

Narcolepsja najczęściej dotyczy ludzi młodych, zazwyczaj pojawia się między 15. a 25. r.ż., choć opisywano także przypadki idiopatyczne występujące zarówno u dzieci, jak i u osób powyżej 50. r.ż. Częstotliwość jej występowania ocenia się na 5-10 przypadków na 10 000 osób. Częściej występuje u mężczyzn, zwykle rozpoznawana jest po kilku latach, a zdarza się, że prawidłową diagnozę stawia się dopiero po 20 latach. Zwykle ma przebieg stacjonarny, choć u niektórych osób bywają okresy remisji bądź nasilenia choroby<sup>(2-4)</sup>. U 1/5 pacjentów narcolepsja ma charakter rodzinny i wiąże się z występowaniem antygenu HLA DQB1\*0602.

Klinicznie narcolepsja cechuje się następującymi objawami:

- wzmózoną i powtarzającą się sennością;
- katapleksją;
- porażeniami przysennymi, czyli napadami czuwania;
- halucynacjami przysennymi.

Oprócz tego występują również zaburzenia snu nocnego, które dotyczą głównie fazy REM. Tylko u niektórych pacjentów występuje postać pełnoobjawowa. U większości chorych powyższe objawy pojawiają się w różnych

konfiguracjach, a według Rotha, znanego badacza narcolepsji, 30% chorych prezentuje tylko jeden kardynalny objaw – napadową senność<sup>(3)</sup>.

Napady snu pojawiają się u chorych od kilku do kilkunastu razy w ciągu dnia. Jest to sen przymusowy, trwający krótko, zaskakujący chorego np. w czasie rozmowy, jedzenia czy stania. Chory nie upada, lecz osuwa się. Tylko w niektórych przypadkach można pacjenta wybudzić. Jeśli taki napad zostanie zrelacjonowany niedokładnie, może zostać wzięty za napad padaczkowy. Sen trwa mniej więcej 1-30 min. Powstrzymanie snu jest niemożliwe. Część chorych sądzi, że „stosowanie” drzemki w ciągu dnia uwolni ich od napadów senności, ale nie uwalnia.

Drugim rodzajem napadów jest katapleksja. Występuje ona u 60% chorych z postacią samoistną. Napad polega na nagłym zniesieniu napięcia mięśniowego, uczuciu zapadania się ciała i upadku na ziemię. Czasami napad może dotyczyć tylko pewnych grup mięśniowych i wówczas obserwuje się np. opadanie głowy. Katapleksja jest prowokowana przez emocje – śmiech (gelopleksja), gniew lub inne. Napady występują od kilku do kilkadziesiąt razy w ciągu dnia, trwają 20-30 s, nie przekraczają 2 min. Może zdarzyć się, że napady katapleksji trwają dłużej – do kilkadziesiąt minut, łączą się wówczas z halucynacjami. Zwykle chorzy są przytomni, ale nie mogą się poruszać. Nie można u nich wywołać badaniem neurologicznym odruchów głębokich. Odruchy źreniczne także mogą być zniesione. Zawsze zaoszczędzony jest mięsień przepony. Właśnie ten rodzaj napadów jest najczęściej mylony z napadami padaczkowymi. Warto podkreślić, że katapleksja występuje czasem jako jedyny, izolowany objaw narcolepsji. Zdaniem wielu autorów po dłuższym lub krótszym czasie pojawiają się u chorych napady snu. Przy izolowanej katapleksji tego rodzaju napady należy różnicować nie tylko z padaczką, ale też z napadami typu *drop attacks*, hipotensją oraz porażeniem okresowym.

Niektórzy autorzy uważają, że narcolepsja łączy się z katapleksją – jest wówczas homogenną jednostką chorobową i winno się ją oddzielać od narcolepsji bez katapleksji. Zwolennicy tego podziału uważają, że narcolepsja bez katapleksji ma więcej podobieństw do idiopatycznej hipersomnii niż do narcolepsji z katapleksją<sup>(4-7)</sup>.

Na obraz narcolepsji składają się również napady czuwania, czyli porażenia przysenne. Występują one w czasie snu nocnego lub nad ranem. Pacjent budzi się i stwierdza, że nie może wykonać jakiegokolwiek ruchu, wydobyć głosu. Stan ten trwa zazwyczaj mniej więcej 5-10 min



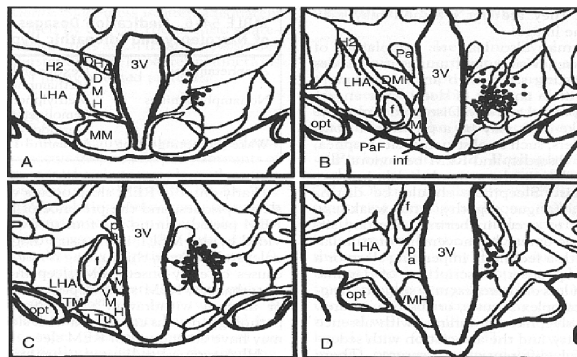
Rys. 1. Heinrich Füssli, Senna mara, ok. 1781, Frankfurt nad Menem, Goethe Museum

i powtarza się raz lub dwa razy na tydzień. Na początku, czemu nie można się dziwić, są one połączone z uczuciem lęku.

Omamy przysenne, czyli halucynacje hipnagogiczne, występują tuż przed zaśnięciem lub naśladują marzenia senne. Pojawiają się w stanie czuwania, a stosunek pacjentów do tych zjawisk jest krytyczny. Są to zwykle omamy wzrokowe, słuchowe lub czuciowe, a ich treścią są przerażające sceny z udziałem dzikich lub baśniowych zwierząt. Omamy te są przykre dla chorego. Zwykle łączą się z napadami czuwania. Dobrym przykładem ilustrującym takie halucynacje jest obraz Heinricha Füssliego zatytułowany *Senna mara* (rys. 1).

Mimo że zapis snu nie należy do obrazu klinicznego, nie można, chociażby pokrótce, nie wspomnieć o jego zaburzeniach. W normalnym śnie wyróżniamy cztery stadia snu NREM (*non-rapid eye movement*) (tabela 1), po których następuje faza REM (*rapid eye movement*). Sen zaczyna się I fazą NREM. Po przejściu wszystkich czterech faz NREM wraca do fazy drugiej, a potem dwukrotnie powtarza cykl. Po 45-90 min następuje faza REM. Później w czasie snu występują na zmianę fazy NREM i REM, w czasie której zachodzą marzenia senne. Faza ta u zdrowych osób stanowi 20-25% snu. Natomiast u osób z narkolepsją sen zaczyna się od fazy REM, co stwierdził już w 1960 roku Vogel<sup>(8)</sup>.

Do niedawna etiopatogeneza narkolepsji pozostawała w sferze hipotez. Sytuacja ta uległa zmianie, kiedy w 1983 roku Honda i wsp. wykryli związek pomiędzy zachorowaniem na narkolepsję a obecnością antygeny



Rys. 2. Rozmieszczenie komórek hipokretynowych w ludzkim podwzgórze<sup>(14)</sup>

zgodności tkankowej HLA DR2<sup>(9,10)</sup>. Z kolei w roku 1992 zespół Dementa odkrył związek z obecnością HLA DQB1\*0602. Jednak obecność tego antygeny nie jest wystarczającym warunkiem do wystąpienia narkolepsji; stwierdzono ją w przypadku narkolepsji z katepleksją u 95% chorych, zaś w samych napadach snu w narkolepsji tylko u 40%. W zdrowej populacji występuje u 20-35% badanych<sup>(11)</sup>.

Po kilkunastu latach pojawiły się kolejne odkrycia rzucające nowe światło na etiopatogenezę narkolepsji. W 1998 roku dwie niezależne grupy badawcze – amerykańska i japońska<sup>(12,13)</sup> – doniosły o wykryciu w podwzgórze neuropeptydu nazywanego hipokretyną (Hcr) bądź oreksyną. Następnie stwierdzono, iż występuje on w dwóch postaciach – hipokretyna-1 i hipokretyna-2, które powstają z preprohipokretyny. Posiadają one receptory, które łączą się z białkami G i wykazują działanie pobudzające. Hipokretyny są produkowane przez niewielką grupę neuronów zlokalizowanych w tylnym, bocznym i okołosklepieniowym podwzgórze (rys. 2).

Hipokretyny posiadają połączenia neuronalne z ośrodkami zaangażowanymi w podtrzymywanie stanu czuwania<sup>(15)</sup>:

- z układem noradrenergicznym miejsca sinawego (*locus coeruleus*);
- z układem serotonergicznym grzbietowych jąder szwu (*dorsal raphe nucleus*);
- z układem dopaminergicznym brzuszno-pole nakrywkiowego śródmózgowia (*area ventralis tegmentalis*);
- z układem histaminergicznym jądra guzowato-szczekowatego (*nucleus tuberomammillaris*);
- z układem cholinergicznym przodomózgowia podstawnego (*prosencephalon basilaris*), jądra koro-

I faza  
II faza  
III faza  
IV faza

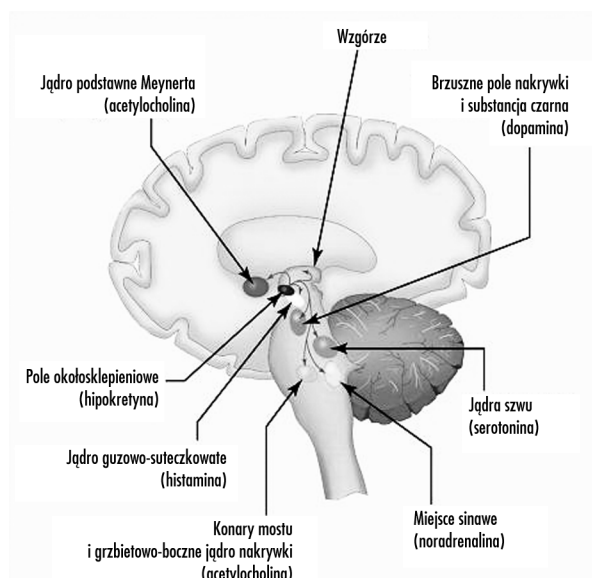
Trwa 1-7 min, jest to stan przejściowy między snem a czuwaniem  
W zapisie EEG widoczny jest zespół K i pojawiają się wrzeczona senne  
Następuje zwiększenie fal delta do 50% zapisu, obecne są fala K i wrzeczona senne  
Ilość fal delta przekracza 50% zapisu

wo-mostowego (*pedunculo-pontis nucleus*), jądra grzbietowo-bocznego nakrywki (*latero-dorsalis nucleus tegminis*);

- z układem glutaminergicznym niespecyficznych projekcji wzgórzowo-korowych.

Mierząc u zwierząt doświadczalnych efektywność układu hipokretynowego poprzez oznaczenie stężenia hipokretyny-1 (Hcrt-1) w płynie mózgowo-rdzeniowym, ustalono, że jego aktywność wzrastała w ciągu dnia, osiągając apogeum w godzinach popołudniowych i malejąc w godzinach nocnych. Podwyższana bywa również poprzez aktywność motoryczną<sup>(15)</sup>. Jednakże badania doświadczalne nie są w stanie ustalić jednoznacznego wpływu hipokretyny na sen. Podobnie jak nie ustalono wpływu hipokretyny na kontrolę napięcia mięśniowego ani jaki może mieć ona związek z katapleksją.

W 2000 roku Nishino i wsp.<sup>(16)</sup> wykazali obniżony poziom Hcrt-1 w płynie CSF u 7 z 9 pacjentów z narkolepsją i katapleksją. Kolejne badania różnych autorów potwierdziły obniżone stężenie Hcrt-1 w CSF. Wykazano, że u pacjentów z katapleksją poziom Hcrt-1 był obniżony lub bliski zeru. Natomiast u pacjentów cierpiących jedynie na narkolepsję jej poziom był z reguły prawidłowy, podobnie jak u pacjentów z idiopatyczną hipersomnią. Na podstawie takich eksperymentów, jak powyżej przywołane, część badaczy wyciągnęła wniosek, iż objawy narkolepsji są wynikiem redukcji neuronów hipokretynowych (Thannickal i wsp.<sup>(17)</sup>, Overeem i wsp.<sup>(18)</sup>). Siegel i Boehmer<sup>(19)</sup> idą w swych wnioskach jeszcze dalej, uważając, że senność jest wynikiem redukcji połączeń z układem cholinergicznym, zaś katapleksja redukcją połączeń z układem noradrenergicznym. Jednakże zjawisko snu zarówno fizjologicznego, jak i każdego innego jest o wiele bardziej złożone. Warto przypomnieć, że przez wiele lat prowadzono badania neuro- albo elek-

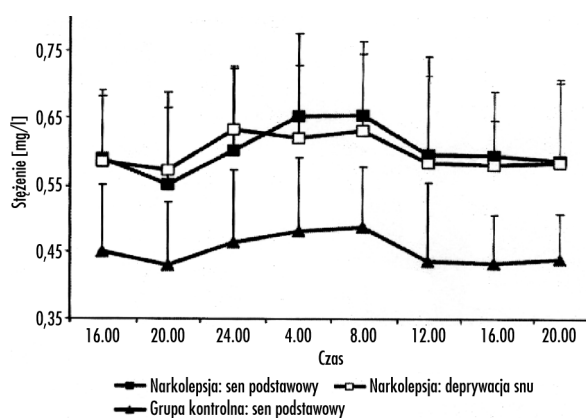


Rys. 3. Układ hipokretynowy<sup>(22)</sup>

trofizjologiczne mające na celu wykrycie oraz zlokalizowanie ośrodka snu. Badania te nie powiodły się, ponieważ w procesie zasypiania udział biorą różne substancje, między innymi prostaglandyny, zwłaszcza – obecna w mózgu w wysokim stężeniu –  $D_2$ . Tworzenie się prostaglandyny  $D_2$  w mózgu zachodzi dzięki działaniu syntazy prostaglandynowej (PGDS). Enzym ten jest obecny w spłotach naczyńniastych, oponach miękkich oraz oligodendrocytach, dzięki czemu również w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przypuszcza się, że PGDS jest odpowiedzialny za hipersomnię<sup>(20)</sup>. U osób zdrowych deprywacja snu obniżała poziom PGDS, natomiast u chorych z narkolepsją odnotowano znaczący wzrost PGDS, korelujący ze skalą Epworth. Takiej korelacji nie zauważano u chorych z narkolepsją i katapleksją.

O trudności w wytłumaczeniu tego zjawiska może świadczyć przypadek opisany przez Dauvilliersa i wsp.<sup>(21)</sup> z Montpellier. U 46-letniego chorego z chłoniakiem, u którego nagle wystąpiły objawy narkolepsji z katapleksją, dokonano nakłucia łądźwiowego celem oznaczenia poziomu Hcrt w płynie mózgowo-rdzeniowym. Okazało się, że był on nieoznaczalny. Z powodu choroby zasadniczej podjęto leczenie metotreksatem. Po pewnym czasie objawy narkolepsji z katapleksją ustąpiły, a ponownie oznaczony poziom Hcrt w płynie mózgowo-rdzeniowym okazał się tym razem prawidłowy. Należy podkreślić, iż badania NMR wykonane na początku i po zakończeniu leczenia nie wykazały zmian w okolicy podwzgórze.

Początkowo w terapii nadmiernej senności stosowano leki pobudzające. W 1930 roku Janota zastosował efedrynę, a w 1935 roku Printzmetal i Blomberg – amfetaminę<sup>(2)</sup>. W celu zwalczania nadmiernej senności w dalszym ciągu wykorzystywane są takie pochodne amfetaminy, jak: dekstroamfetamina, metamfetamina czy metylfenidat<sup>(22)</sup>. Głównym problemem związanym ze stosowaniem tych leków jest rozwój tolerancji, podobnie jak w przypadku pemoliny – innego leku o działaniu psychostymulującym. Leki te nie są w Polsce dostępne.



Rys. 4. Stężenie l-syntazy prostaglandynowej w surowicy krwi u osób zdrowych i u osób z narkolepsją<sup>(20)</sup>

Polecaną w narkolepsji była również selegilina, ale nie zyskała ona uznania. Przyczynił się do tego fakt, że w terapii pojawił się modafinil. Ten ordynowany od 1987 roku lek wszedł do szerokiego zastosowania, gdy Broughton i wsp. rozpropagowali jego skuteczność u chorych z narkolepsją<sup>(23)</sup>. Sam modafinil jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów: enancjomeru-R i enancjomeru-S. Różnią się one między sobą np. czasem półtrwania i wskaźnikiem eliminacji, a forma R może mieć w organizmie 3-krotnie wyższe wartości niż forma S. Niemniej jednak mechanizm jego działania jest nadal nieznan. Wiadomo, że jest agonistą receptora  $\alpha$ 1-adrenergicznego, hamuje wychwyt zwrotny dopaminy i nasila hamujące działanie noradrenaliny na neurony GABA-ergiczne. Nie ustalono, by posiadał swoisty wpływ na neurony hipokretynowe. Nie wpływa na katapleksję<sup>(24)</sup>. Zaleca się stosowanie modafinilu w dawce 100-200 mg/dz. Autor niniejszej pracy potwierdza skuteczność modafinilu (Provigil) w oparciu o stosowanie go w nielicznych przypadkach podczas własnej praktyki. Ostatnio dokonano próby stosowania również innego enancjomeru modafinilu – armodafinilu. W 2006 roku Hersh i wsp. z San Diego zastosowali ten związek u 132 chorych z narkolepsją. Uważają oni, że w dawkach 150-250 mg/dz. armodafinil wykazuje porównywalne działanie do modafinilu<sup>(25)</sup>. Korzystne efekty jego działania potwierdzili również Roth i wsp., którzy w swoich badaniach na grupie 196 chorych porównywali go z placebo<sup>(26)</sup>. Zastosowanie w leczeniu katapleksji i nadmiernej senności znalazł także kwas  $\gamma$ -hydroksymasłowy (GHB). Jest on zarówno neuroprzebieżnikiem, jak i metabolitem GABA, w związku z czym działa jednocześnie na własne receptory oraz na receptory GABA-B<sup>(27)</sup>. Wpływa normalizująco na sen u narkoleptyków, a także zmniejsza liczbę epizodów katapleksji i ataków snu. W 2002 roku do terapii narkolepsji został wprowadzony Xyrem – pochodna GHB, mająca postać soli sodowej<sup>(28)</sup>. Black i Houghton, którzy zanalizowali wyniki 270 chorych z narkolepsją i katapleksją, wyrażali się o nim entuzjastycznie<sup>(29)</sup>, twierdząc, że nie ustępuje on swym działaniem modafinilowi. Z drugiej jednak strony ta substancja o działaniu narkotycznym znana jest również jako tabletkowa ułatwiająca gwałt. W Polsce nie ma jej w aptekach, a w USA jej dystrybucja jest ściśle nadzorowana. Do zwalczania katapleksji stosowane są zupełnie inne preparaty. Wysoką skuteczność wykazują trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Można stosować imipraminę, klomipraminę czy amitryptylinę w dawkach średnich lub wyższych. Gdyby preparaty te były źle tolerowane, można posłużyć się preparatami z grupy SSRI (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny), np. fluoksetyną<sup>(30)</sup>. Należy jeszcze wspomnieć o próbach leczenia narkolepsji na modelach doświadczalnych. U myszy z genetycznie uwarunkowanym niedoborem hipokretyny stwierdzono, iż wstrzyknięcie dokomorowe hipokretyny-1 niemal całkowicie znosi zaburzenia snu i objawy katapleksji<sup>(31)</sup>.

Reasumując, przedstawiane powyżej dane pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Etiopatogeneza narkolepsji nadal pozostaje niewyjaśniona. Redukcja neuronów hipokretynowych u chorych z narkolepsją nie wyjaśnia patogenezy choroby.
2. Istnieją postacie samoistne i objawowe narkolepsji.
3. Nie wiemy, czy narkolepsja monosymptomatyczna i narkolepsja z katapleksją to dwie odrębne jednostki, czy tylko dwie formy choroby. Istnieje tyle samo za co przeciw każdej z tych hipotez.
4. Rodzaj zastosowanego leczenia zależy od symptomów narkolepsji. Innej reakcji można spodziewać się po podaniu modafinilu, a innej po zastosowaniu trójcyklicznych antydepresantów.
5. Na dzień dzisiejszy jest zbyt mało doniesień na temat skuteczności pochodnych kwasu  $\gamma$ -hydroksymasłowego, by można było go już polecać w terapii narkolepsji.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. International Classification of Sleep Disorders, revised. Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, Rochester 1997: 38-43.
2. Klimek A.: Narkolepsja i zespoły pokrewne. W: Postępy neurologii. CMKP, Warszawa 1984: 139-157.
3. Roth B.: Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 1976; 119: 31-41.
4. Daly D.D., Yoss R.E.: Narcolepsy. W: Vinken D.J., Bruyn G.W. (red.): Handbook of Clinical Neurology. Tom 15. North Holland Publishing Company, Amsterdam 1974: 832-852.
5. Moscovitch A., Partinen M., Guilleminault C.: The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. Neurology 1993; 43: 55-60.
6. Guilleminault C., Mignot E., Partinen M.: Controversies in the diagnosis of narcolepsy. Sleep 1994; 17 (supl.): S1-S6.
7. Aldrich M.S.: The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. Neurology 1996; 46: 393-401.
8. Vogel G.: Studies of psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. Arch. Gen. Psychiatry 1960; 3: 421-428.
9. Neely S., Rosenberg R., Spire J.P. i wsp.: HLA antigens in narcolepsy. Neurology 1987; 37: 1858-1860.
10. Matsuki K., Grumet F.C., Lin X. i wsp.: DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. Lancet 1992; 339: 1052.
11. Mignot E., Hayduk R., Black J. i wsp.: HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. Sleep 1997; 20: 1012-1020.
12. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. i wsp.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1998; 95: 322-327.
13. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. i wsp.: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998; 92: 573-585.
14. Consens F.B., Chervin R.D.: Sleep disorders. W: Goetz C.G. (red.): Textbook of Clinical Neurology. Saunders, Philadelphia 2003: 1207-1224.

15. Bassetti C., Gugger M., Bischof M. i wsp.: The narcoleptic borderland: a multimodal diagnostic approach including cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A). *Sleep Med.* 2003; 4: 7-12.
16. Nishino S., Ripley B., Overeem S. i wsp.: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
17. Thannickal T.C., Moore R.Y., Nienhuis R. i wsp.: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-474.
18. Overeem S., Kok S.W., Lammers G.J. i wsp.: Somatotrophic axis in hypocretin-deficient narcoleptic humans: altered circadian distribution of GH-secretory events. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: E641-E647.
19. Siegel J.M., Boehmer L.N.: Narcolepsy and the hypocretin system – where motion meets emotion. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006; 2: 548-556.
20. Jordan W., Tumani H., Cohrs S. i wsp.: Narcolepsy increased L-PGDS ( $\beta$ -trace) levels correlate with excessive daytime sleepiness but not with cataplexy. *J. Neurol.* 2005; 252: 1372-1378.
21. Dauvilliers Y., Abril B., Charif M. i wsp.: Reversal of symptomatic tumoral narcolepsy, with normalization of CSF hypocretin level. *Neurology* 2007; 69: 1300-1301.
22. Zeman A., Britton T., Douglas N. i wsp.: Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ* 2004; 329: 724-728.
23. Broughton R.J., Fleming J.A., George C.F. i wsp.: Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997; 49: 444-451.
24. Wong Y.N., Simcoe D., Hartman L.N. i wsp.: A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1999; 39: 30-40.
25. Harsh J.R., Hayduk R., Rosenberg R. i wsp.: The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 761-774.
26. Roth T., Harsh J.R., Walsh J.K. i wsp.: Armodafinil sustains wakefulness throughout the day in patients with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (supl. 12): S29.
27. Lammers G.J., Arends J., Declercq A.C. i wsp.: Gamma-hydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 1993; 16: 216-220.
28. U.S. Xyrem<sup>®</sup> Multicenter Study Group: A randomized, double blind, placebo-controlled trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25: 42-49.
29. Black J., Houghton W.C.: Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29: 939-946.
30. Walaćik E., Michalak G.: Narkolepsja – aktualny stan wiedzy i perspektywy. *Sen* 2004; 4: 55-70.
31. Mieda M., Willie J.T., Hara J. i wsp.: Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101: 4649-4654.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.

Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.

2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.

Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.

Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.

3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).

Cena numeru archiwalnego – 25 zł.

4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.

Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.

5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.

Druk zamówienia znajduje się na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl)