



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Hypocretin deficiency : neuronal loss and functional consequences

Fronczek, R.

Citation

Fronczek, R. (2008, January 30). *Hypocretin deficiency : neuronal loss and functional consequences*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12580>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12580>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Narcolepsie: Behandeling en Diagnostiek in Nieuw Perspectief

Based On: *Fronczek R, van der Zande WL, van Dijk JG, Overeem S, Lammers GJ. Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:856-61*

Narcolepsie: Diagnostiek en Behandeling in Nieuw Perspectief

De 5 klassieke symptomen van narcolepsie zijn overmatige slaperigheid overdag, kataplexie, slaaparalyse, hypnagoge hallucinaties en een verstoorde nachtslaap.

De aanwezigheid van kataplexie blijkt sterk samen te hangen met een deficiëntie van de neurotransmitter hypocretine.

Dit inzicht heeft recentelijk geleid tot een nieuwe diagnostische classificatie met een onderverdeling in narcolepsie zonder kataplexie, aangetoond met een multipole inslaaplatentietest, en narcolepsie met kataplexie, die bevestigd kan worden met een multipole inslaaplatentietest of met een hypocretine 1-deficiëntie in de liquor.

Er zijn diverse behandelingsmogelijkheden, bijvoorbeeld met psychostimulantia of gammahydroxyboterzuur.

Overmatige slaperigheid overdag komt vaak voor: bij navraag betreft dit 1 op de 7 mensen.¹ Bij veel personen ligt de oorzaak waarschijnlijk in de levensstijl, in de vorm van een zelf opgelegd tekort aan slaap,¹ bij anderen is wel degelijk sprake van een primaire slaapstoornis ofwel hypersomnie. De invloed op de kwaliteit van leven, thuis en op het werk, en de bijdrage aan gevaarlijke situaties in het verkeer maken tijdige opsporing van hypersomnie wenselijk ten behoeve van adequate behandeling.

Het prototype van een hypersomnie is narcolepsie. Deze aandoening is vaak al anamnestic vast te stellen. Over het algemeen manifesteert deze ziekte zich op jeugdige leeftijd en beperkt deze daardoor niet alleen de kwaliteit van leven, maar ook de ontplooiingskansen van een patiënt. De mogelijkheden voor medicamenteuze behandeling zijn recent uitgebreid, zodat de vooruitzichten van behandeling beter zijn dan voorheen. Bovendien is er in de afgelopen jaren meer inzicht verkregen in de pathofysiologie, met name in de hypocretineneurotransmissie in de hypothalamus. Dit heeft zijn weerslag gehad in de nieuwe internationale classificatie van slaapstoornissen.² In dit artikel worden de diagnostiek, de therapie en de pathofysiologie in deze nieuwe context geplaatst.

Klinisch beeld

Op basis van epidemiologisch onderzoek in andere Europese landen zouden er in Nederland ruim 7000 mensen aan narcolepsie lijden;¹ echter, het aantal personen bekend wegens deze aandoening schat men op slechts 1000.

Overmatige slaperigheid overdag, het kernsymptoom van narcolepsie, is dagelijks aanwezig en uit zich zowel in een continue slaperigheid als in onweerstaanbare slaapaanvallen. Na in slaap gevallen te zijn worden patiënten meestal snel wakker, waarna ze zich tijdelijk verkwikt voelen. Slaapaanvallen treden vooral op tijdens monotone bezigheden, maar bij ernstige vormen kunnen ze ook voorkomen tijdens activiteiten zoals eten of fietsen. Verminderde vigilantie door de verhoogde slaapneiging kan leiden tot geheugenklachten en automatisch gedrag.³ Dit laatste houdt in dat men weliswaar wakker genoeg is om handelingen te verrichten, maar onvoldoende alert om dit adequaat te doen: de patiënt doet bijvoorbeeld waspoeder in de koelkast of maakt aantekeningen met een onzinnige inhoud.

De slaapproblemen beperken zich niet tot overdag. Patiënten vallen 's avonds vlot in slaap, maar worden 's nachts herhaaldelijk wakker. De totale hoeveelheid slaap per etmaal is doorgaans dan ook niet toegenomen.⁴ Bij narcolepsie is overmatige slaperigheid overdag niet het gevolg van een verstoorde nachtelijke slaap.

Kataplexie is een plotselinge spierslappening die optreedt bij emoties, waarbij het bewustzijn behouden blijft, en die specifiek is voor narcolepsie. Dit fenomeen treedt uiteindelijk bij ongeveer 85% van alle patiënten met narcolepsie op, vrijwel altijd tegelijk met of binnen enkele jaren na de manifestatie van de verhoogde slaapneiging. Kataplexie is een plotseling optredend, kortdurend en bilateraal verlies van spiertonus met een behouden bewustzijn, uitgelokt door emotionele uitingen, zoals lachen. Ook andere situaties, zoals boosheid of een onverwachte ontmoeting met een bekende, kunnen aanvallen uitlokken.³ Deze aanvallen duren seconden tot minuten, waarbij het herstel abrupt en volledig is. De frequentie varieert van minder dan 1 maal per maand tot tientallen malen per dag. De aanvallen van de meeste patiënten zijn uitsluitend partieel, waarbij bijvoorbeeld alleen de kaak of het hoofd gaat hangen of de knieën slap worden. Een ernstiger type is de complete aanval: patiënten vallen op de grond en kunnen in het geheel niet bewegen. Het duurt meestal enige seconden totdat de spierslappening maximaal is, zodat patiënten vaak nog steun kunnen zoeken en zich meestal niet verwonden (Figuur 6.1). Voorts kunnen er trekkingen voorkomen, met name in het gelaat. Belangrijk voor het onderscheid met epilepsie of syncope is dat

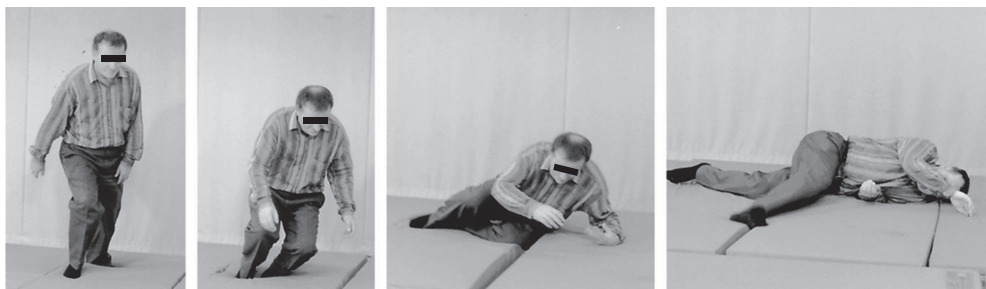


Figure 6.1 Fotoreeks van een complete kataplexieaanval

Fotoreeks van een complete kataplexieaanval, die ongeveer 2 s duurt. De spierslappening is in eerste instantie niet volledig, zodat de patiënt steun kan vinden en zichzelf niet verwondt. Afdrukt met schriftelijke toestemming van belanghebbende.

het bewustzijn tijdens een aanval volledig intact blijft, zodat patiënten achteraf precies kunnen vertellen wat er is gebeurd.³

Hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse worden meestal met narcolepsie in verband gebracht en treden op bij de overgang tussen slaap en waak. Omdat ze ook geïsoleerd en bij andere slaapstoornissen voorkomen, zijn ze niet langer opgenomen in de diagnostische criteria voor narcolepsie (tabel). Hypnagoge hallucinaties zijn levensechte, vaak onaangename en beangstigende droomervaringen. Ze kunnen zowel visueel, auditief als tactiel van aard zijn. Pas na afloop beredeneren patiënten dat het niet om een werkelijke gebeurtenis ging. Ze kunnen ten onrechte als psychotisch verschijnsel worden geïnterpreteerd.⁵ Bij een slaapparalyse zijn patiënten wakker, maar kunnen zij zich niet bewegen.

Zelfs een minder ernstige vorm van narcolepsie is invaliderend. Zo is de kwaliteit van leven van narcolepsiepatiënten sterker aangetast dan bijvoorbeeld van epilepsiepatiënten.⁶ Doordat narcolepsie meestal in de adolescentie ontstaat, staan de verhoogde slaapneiging en de emotieafhankelijke kataplexie de normale ontwikkeling van relaties, het volgen van een opleiding en het vinden van werk in de weg. Ook hypnagoge hallucinaties maken patiënten onzeker. Hierbij komt dat met de huidige regelgeving narcolepsiepatiënten feitelijk de rijbevoegdheid ontzegd wordt,⁷ hoewel een groot aantal patiënten succesvol behandeld wordt.

Pathofysiologie

In de afgelopen jaren is het begrip van de pathofysiologie van narcolepsie toegenomen. Dit begon eind jaren zeventig van de vorige eeuw met de ontdekking van narcolepsie bij honden, waarbij de ziekte sprekend lijkt op die bij mensen. Zo hebben de dieren complete kataplexieaanvallen, uitgelokt door spelen of het zien van een stuk vlees. Bij aangedane dobermanns en labradors bleek de ziekte autosomaal recessief over te erven. In 1999 werd ontdekt dat deze dieren een mutatie hebben in de type 2-receptor voor de neurotransmitter hypocretine.⁸ Deze neurotransmitter, ook wel 'orexine' genoemd, wordt uitsluitend geproduceerd in de laterale hypothalamus.⁹ Hypocretineproducerende neuronen hebben verbindingen door het hele brein, met name met waakstimulerende kernen.¹⁰

Al snel bleek dat ook bij mensen de oorzaak van narcolepsie in het hypocretinesysteem ligt. Bij gezonde individuen is de hypocretineconcentratie goed meetbaar in de liquor cerebrospinalis, maar bij vrijwel alle narcolepsiepatiënten met kataplexie is hypocretine niet aantoonbaar.¹¹ Dit tekort wordt veroorzaakt door een degeneratie van hypocretineproducerende neuronen.¹² Er zijn aanwijzingen dat een autoimmuunproces ten grondslag ligt aan het verdwijnen van de hypocretineuronen, maar direct bewijs voor deze theorie is er nog niet.¹³

Er zijn modellen ontwikkeld, deels gebaseerd op anatomisch aangetoonde verbindingen, die verklaren hoe een hypocretinetekort tot symptomen van narcolepsie leidt. Een voorbeeld van zo'n model is de 'flip-flopschakeling' (Figuur 6.2).¹⁴

Criteria voor narcolepsie volgens de 'International classification of sleep disorders (ICSD-2)²

	narcolepsie met kataplexie	narcolepsie zonder kataplexie
dagelijks overmatige slaperigheid gedurende tenminste 3 maanden	aanwezig	aanwezig
typische kataplexie*	aanwezig	afwezig
andere verklaring voor hypersomnie, zoals een andere slaapstoornis, een andere organische aandoening, een psychiatrische stoornis of het (overmatig) gebruik van medicatie	afwezig	afwezig
diagnose bevestigd door:		
- multipele inslaaplatentietest (inslaaplatentie < 8 min en ≥ 2 maal remslaap)	additioneel	noodzakelijk
- hypocretine-1 bepaling in liquor	additioneel: hypocretine concentratie verlaagd (< 110 pg/ml)	hypocretine concentratie soms verlaagd

*Typische kataplexie is gedefinieerd als een bilaterale spierverslapping, geluxeed door sterke emotionele uitingen (de meest kenmerkende situaties zijn lachen of grappen maken), van korte duur (minder dan 2 min), met behoud van bewustzijn.

Diagnostiek

Recentelijk zijn er nieuwe diagnostische criteria voor slaapstoornissen opgesteld ('International classification of sleep disorders'; ICSD-2).² De genoemde samenhang tussen kataplexie en een deficiëntie van de neurotransmitter hypocretine heeft geleid tot een onderscheid tussen narcolepsie met en zonder kataplexie (zie de bovenstaande tabel en Figuur 6.3).

Narcolepsie met kataplexie

In principe kan narcolepsie met kataplexie op basis van de anamnese worden vastgesteld: er is overmatige slaperigheid overdag en typische kataplexie. Het is belangrijk te onderkennen dat met name partiële aanvallen regelmatig door patiënten niet worden herkend, zodat men daar gericht naar moet vragen. Wegens de sociale en therapeutische consequenties verdient het de voorkeur deze diagnose objectief te bevestigen.

De eerste mogelijkheid hiervoor is een zogenaamde multipele inslaaplatentietest (zie Figuur 6.3).¹⁵ Deze test houdt in dat de patiënt 4 of 5 maal gedurende één dag in bed ligt in een stille, donkere kamer en 20 min de tijd krijgt om in slaap te vallen, waarbij de tijd tot inslapen wordt gemeten. Een gemiddelde inslaaplatentie over de gehele dag berekend van minder dan 8 min wijst op overmatige slaperigheid overdag, maar geeft nog weinig duidelijkheid over de oorzaak. Indien er minimaal 2 maal remslaap optreedt, wordt voldaan aan de criteria voor narcolepsie.

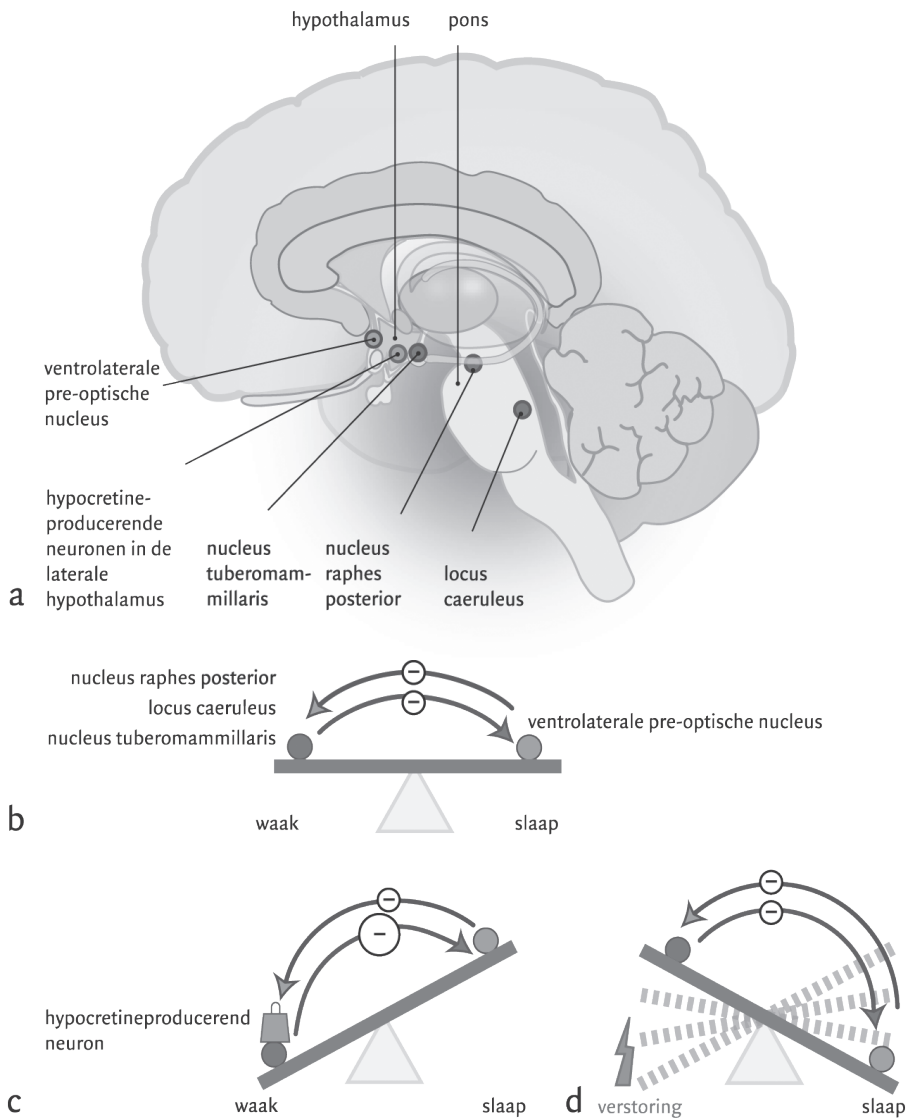


Figure 6.2 | De 'flip-flopschakeling'-hypothese

De 'flip-flopschakeling'-hypothese beschrijft het slaap-waakstelsel als een schakelaar waarbij slaap- en waakcentra in het brein elkaar wederzijds remmen: (a) slaap- en waakcentra in het brein; (b) deze centra vormen een netwerk met de eigenschappen van een 'flip-flop', een term afkomstig uit de elektronica. Door het bistabiele karakter van deze slaapschakelaar worden overgangstoestanden vermeden; zodra een van beide toestanden sterker wordt, 'flipt' de schakelaar naar die toestand. De slaap-waakovergangen zijn relatief abrupt bij zowel mensen als dieren, wat een evolutionair voordeel lijkt te hebben; (c) in de wakke toestand wordt de slaap volledig geremd. Een kleine verstoring kan echter tot een zichzelf versterkende omschakeling naar de tegenovergestelde toestand leiden. Dit wordt voorkomen door het hypocretinesysteem, dat uitgebreide projecties naar waakstimulerende centra heeft; het is daarmee de externe stabilisator voor wakke; (d) bij narcolepsie valt de stabiliserende invloed van hypocretine weg en wordt de schakelaar instabiel; een kleine verstoring overdag leidt tot een ongewilde overgang naar de slaapproestand.

De tweede mogelijkheid is het bepalen van hypocretine 1-spiegels in de liquor cerebrospinalis.¹¹ Afwezigheid van deze neurotransmitter is in grote mate specifiek voor narcolepsie.

Narcolepsie zonder kataplexie

Men kan narcolepsie zonder kataplexie overwegen bij een verhoogde slaapneiging zonder kataplexie, maar dan moeten vaker voorkomende oorzaken van overmatige slaperigheid overdag eerst uitgesloten worden. Indien de oorzaak ligt in een tekort aan nachtslaap of externe verstoringen van de slaap, kan men nagaan of verlenging van de slaapduur tot vermindering van de slaperigheid leidt. Andere oorzaken, zoals het slaapapneusyndroom, vergen een gerichte anamnese en een nachtelijke slaapregistratie, met onder andere meting van de ademhaling.

Indien men geen andere oorzaak voor de overmatige slaperigheid vindt, wordt een multipole inslaaplatentietest verricht. Narcolepsie zonder kataplexie wordt dan alleen vastgesteld bij een inslaaplatentie korter dan 8 min en tenminste 2 perioden met remslaap. Als de inslaaplatentie verkort is en er geen remslaap optreedt, is er formeel een idiopathische hypersomnie. Wanneer daarnaast hypocretine 1 afwezig is in de liquor cerebrospinalis, heeft de patiënt toch narcolepsie zonder kataplexie. Dit is slechts bij minder dan 10% van deze patiënten het geval.

HLA-typering is niet zinvol: het subtype DQB1*0602 komt voor bij 90% van de narcolepsiepatiënten met kataplexie en bij 40% van deze patiënten zonder kataplexie, maar komt ook voor bij meer dan 25% van de algemene bevolking, zodat de specificiteit gering is.

Therapie

Zoals bij iedere slaapstoornis zijn leefregels van belang bij de behandeling van narcolepsie. Patiënten wordt geadviseerd een regelmatig leven te leiden met vaste tijden van opstaan en naar bed gaan, ook tijdens weekenden en vakanties. Voorts kunnen geplande dutjes vaak kortdurend tot betere prestaties leiden.¹⁶

Medicamenteuze therapie is vrijwel altijd geïndiceerd en uitsluitend gericht op symptoombestrijding. De klachten van hypersomnie kunnen erdoor verminderen en bij veel patiënten wordt kataplexie er volledig door onderdrukt.¹⁷ De meest gebruikte middelen vallen onder de Opiumwet, maar vanwege de positieve invloed van deze middelen op de kwaliteit van leven dient deze bepaling niet tot terughoudendheid met voorschrijven te leiden. Bovendien zijn er eigenlijk nooit problemen met misbruik of verslaving van deze middelen bij narcolepsiepatiënten. Hypocretine speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van verslaving,¹⁸ hetgeen zou kunnen verklaren waarom hypocretinedeficiënte narcolepsiepatiënten minder gevoelig zijn voor het ontwikkelen van afhankelijkheid.

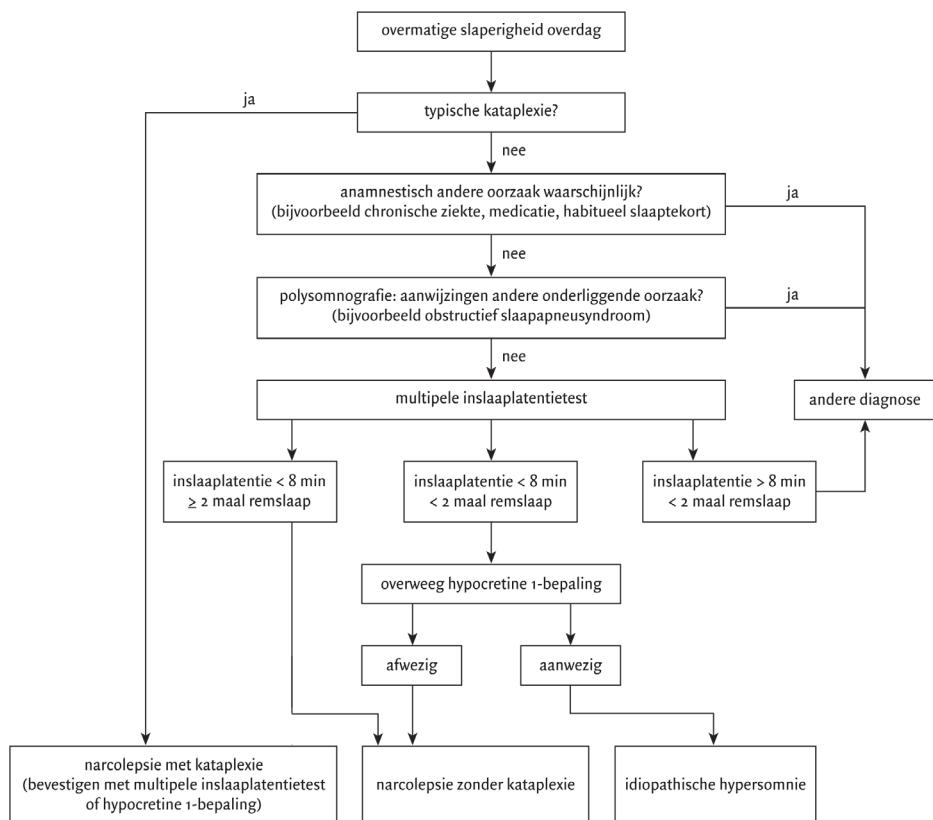


Figure 6.3 | **Stroomdiagram met diagnostische beslissingen om narcolepsie vast te stellen**

De multipale inslaaplatentietest dient altijd voorafgegaan te worden door een nachtelijke polysomnografie om de kwaliteit van de voorafgaande nachtslaap te controleren. Vanwege beperkingen van de sensitiviteit en specificiteit van de multipale inslaaplatentietest dient men niet uitsluitend hierop af te gaan, maar dient het klinisch oordeel altijd mee gewogen te worden. Eventueel kan een hypocretine 1-bepaling zekerheid geven.²

Hypersomnie

Voor de behandeling van hypersomnie zijn stimulantia als modafinil en methylfenidaat beschikbaar. Modafinil wordt 1-2 maal per dag gedoseerd met een maximale dagdosis van 400 mg en methylfenidaat 3-4 maal per dag met een maximale dagdosis van 60 mg om gedurende de gehele dag werkzaam te zijn. Methylfenidaat kan bij minder ernstige vormen van narcolepsie gericht worden ingenomen wanneer de situatie dit vereist: bijvoorbeeld voor een vergadering of concertbezoek. De belangrijkste bijwerkingen zijn agitatie en hoofdpijn; terughoudendheid is geboden bij hypertensie. Over het algemeen wordt modafinil beter verdragen. Voor beide middelen geldt dat bij een derde van de patiënten op den duur tolerantie optreedt.¹⁷

Kataplexie

Van oudsher wordt kataplexie behandeld met middelen die voornamelijk een noradrenerge werking hebben, zoals tricyclische antidepressiva als clomipramine of

imipramine. Deze middelen zijn hier overigens niet voor geregistreerd. Doseringen van 10 mg/dag zijn soms al effectief. Selectieve serotonineheropnameremmers worden ook gebruikt, maar vaak zijn hiervan hogere doseringen noodzakelijk, waarschijnlijk omdat de noradrenerg aangrijpende metaboliëten verantwoordelijk zijn voor het therapeutisch effect. Deze middelen kunnen tevens gunstige effecten hebben op slaappanalyse en hypnagoge hallucinaties. Als het gebruik hiervan acuut wordt gestaakt, bestaat er echter een risico op een zogenoemde status cataplecticus, waarbij kataplexie zeer frequent optreedt.³

Gammahydroxyboterzuur

Sinds juli 2006 is gammahydroxyboterzuur in Nederland geregistreerd en wordt dit middel vergoed. Het is een kortwerkend slaapmiddel waarvan het werkingsmechanisme niet duidelijk is. In ons land bestaat er redelijk veel ervaring mee vanwege onderzoek dat eind jaren tachtig bij narcolepsiepatiënten werd verricht.¹⁹ Gammahydroxyboterzuur is werkzaam tegen kataplexie, de verhoogde slaapneiging en de gestoorde nachtslaap.²⁰ Er zijn tevens aanwijzingen voor een gunstig effect op hypnagoge hallucinaties. Vanwege de grote hoeveelheid die per keer moet worden genomen, 4,5-9,0 g per nacht verdeeld over 2 giften, wordt het als drank toegediend. Het werkt snel; de eerste dosis moet daarom direct vóór de nachtslaap in bed worden ingenomen nadat de tweede dosis voor diezelfde nacht is klaargezet. Deze tweede dosis kan na 3 tot 4 uur worden ingenomen, waarbij er een interval is van tenminste 3 uur tussen de tweede inname en de geplande tijd van opstaan. Dit schema wordt al snel routine voor de patiënt. In tegenstelling tot bij benzodiazepinegebruik, neemt de hoeveelheid diepe slaap toe en treedt nauwelijks gewenning op.

De bijwerkingen zijn merendeels dosisgerelateerd. Misselijkheid komt het vaakst voor, maar incontinentie voor urine en slaapwandelen worden door patiënten als de vervelendste bijwerkingen ervaren.²¹ Deze laatste 2 treden zelden op; dosisverlaging is vaak de oplossing.

Men dient patiënten te waarschuwen het middel niet te gebruiken in combinatie met alcohol 's avonds. Vanwege het sederend effect is het niet verstandig het aan ouders met jonge kinderen voor te schrijven. Het eerste uur na inname is het middel nog zo werkzaam dat het bij ontwaken patiënten 'slaapdronken' maakt. Een ernstig probleem is dat gammahydroxyboterzuur illegaal onder andere als 'partydrug' wordt gebruikt.²² Om die reden valt het onder de Opiumwet en mag het alleen door specialisten met voldoende deskundigheid worden voorgeschreven.

Welke plaats gammahydroxyboterzuur in Nederland zal krijgen, moet nog blijken; in de Verenigde Staten is het in korte tijd uitgegroeid tot het middel van eerste keuze.

Conclusie

In de afgelopen jaren is narcolepsie met kataplexie een duidelijk omschreven ziekte-entiteit geworden, met een opgehelderde pathofysiologie en een organisch substraat. Als

gevolg hiervan is het algehele begrip van slaap en met name de regulatie van slaap en waak toegenomen. Dit heeft geleid tot een nieuwe classificatie van slaapproornissen.²

Referenties

1. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826-33.
2. International classification of sleep disorders. 2nd ed. Rochester: American Sleep Disorders Association; 2005.
3. Overeem S, Mignot E, Dijk JG van, Lammers GJ. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78-105.
4. Broughton R, Dunham W, Newman J, Lutley K, Duschesne P, Rivers M. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:473-81.
5. Douglass AB, Hays P, Pazderka F, Russell JM. Florid refractory schizophrenias that turn out to be treatable variants of HLA-associated narcolepsy. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:12-7.
6. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994;17(8 Suppl):S45-9.
7. Regeling eisen geschiktheid 2000. Rijswijk: Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen; 2000.
8. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
9. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-7.
10. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
11. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.

12. 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 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.
13. Scammell TE. The frustrating and mostly fruitless search for an autoimmune cause of narcolepsy. *Sleep* 2006;29:601-2.
14. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-31.
15. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 2005;28:123-44.
16. Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 1993;16:444-56.
17. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, Sonka K; EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-48.
18. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005;437:556-9.
19. 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.
20. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-46.
21. Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005;6:415-21.
22. Snead 3rd OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005;352:2721-32.

