

## 기면증 환자의 뇌 포도당대사 이상

성균관대학교 의과대학 신경과학교실, 핵의학과학교실\*, 계명대학교 의과대학 신경과학교실<sup>†</sup>, 고려대학교 의과대학 정신과학교실<sup>‡</sup>,  
인하대학교 의과대학 신경과학교실<sup>§</sup>, 이화여자대학교 컴퓨터학과<sup>||</sup>

주은연 태우석 김지현 한선정 조용원<sup>†</sup> 김 린<sup>‡</sup> 윤창호<sup>§</sup> 김명희<sup>||</sup> 김병태\* 홍승봉

## Abnormal Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Narcolepsy

Eun Yeon Joo, M.D., Woo Suk Tae, M.S., Jee Hyun Kim, M.D., Sun Jung Han, M.D.,  
Yong-Won Cho, M.D.<sup>†</sup>, Leen Kim, M.D.<sup>‡</sup>, Chang-Ho Yun, M.D.<sup>§</sup>, Myoung-Hee Kim, Ph.D.<sup>||</sup>,  
Byung Tae Kim, M.D.\* , Seung Bong Hong, M.D.

Departments of Neurology and Nuclear Medicine\*, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;  
Department of Neurology, Keimyung University College of Medicine<sup>†</sup>, Daegu;  
Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine<sup>‡</sup>, Seoul;  
Department of Neurology, Inha University College of Medicine<sup>§</sup>, Incheon;  
Department of Computer Science, Ewha Womans University<sup>||</sup>, Seoul, Korea

**Background:** The purpose of this study was to investigate the differences of cerebral glucose metabolism between narcoleptic patients and normal controls. **Methods:** We enrolled 24 patients with narcolepsy who underwent night polysomnography and multiple sleep latency tests to confirm the narcolepsy. <sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography scan was performed in all narcoleptic patients and 24 normal age-sex matched controls. To compare the cerebral glucose metabolism between the two groups, statistical parametric mapping (SPM99) was used. **Results:** Patients with narcolepsy showed significant decreases of cerebral glucose metabolism in the bilateral rectal and subcallosal gyri, right superior frontal gyrus, right medial frontal gyrus, bilateral precuneus, right inferior parietal lobule, and left supramarginal gyrus of the parietal lobe at the uncorrected  $P < 0.001$ . The bilateral posterior hypothalami and mediodorsal thalamic nuclei showed glucose hypometabolism at the level of corrected  $P < 0.05$  with small volume correction. **Conclusions:** This study showed cerebral glucose hypometabolism of hypothalamus-thalamus-orbitofrontal pathways in narcoleptic brains. The distribution of abnormal glucose metabolism is concordant to the cerebral pathways of the hypocretin system.

J Korean Neurol Assoc 22(4):340-344, 2004

**Key Words:** Narcolepsy, Metabolism, <sup>18</sup>F-FDG-PET scan, Hypothalamus, Thalamus

## 서 론

기면증은 과도한 주간졸음(excessive daytime sleepiness, EDS)을 유발하는 수면장애로,<sup>1,2</sup> 탈력발작(catalepsy), 수면마비(sleep paralysis) 또는 입면환각(hypnagogic hallucinations)과 같은 렘(REM; rapid eye movement)수면 이상 증상 및 야간수면장애(nocturnal sleep disruption)를 동반한다.

기면증의 병태 생리를 밝히기 위한 신경영상학적 연구는 이제까지 많이 진행되어 왔다. 렘수면을 유발한다고 알려져 있는 뇌교 망상체의 구조적인 이상 소견을 기면증의 원인으로 보고한 연구가 있으나,<sup>3</sup> 그 외의 다른

Received February 27, 2004 Accepted May 28, 2004

\* Address for correspondence **Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.**  
Department of Neurology, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine  
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea  
Tel : +82-2-3410-3592 Fax : +82-2-3410-0052,  
E-mail : hongsb@samsung.co.kr

\* 이 연구는 과기부국립연구실(NRL) 프로그램연구비(M1-0204-00-0169)의 지원에 의하여 이루어짐.

연구에서는 확인되지 않았다.<sup>4,5</sup> 기면증 환자의 뇌 MRI에서 화소기반 형태계측술(voxel-based morphometry; VBM)을 한 연구에서 시상하부와 nucleus accumbens의 회색질 감소를 보고하였다.<sup>6</sup> 그러나 다른 연구에서는 주로 하전두엽과 측두엽의 양측성 피질의 회색질 감소를 보고하였다.<sup>4</sup>

도파민 신호는 각성에 관여하고 무스카린 신경 전달은 렘수면 형성에 중요한 역할을 하고 있음은 잘 알려져 있다. 기면증 환자를 부검한 뇌에서 정량적 자가방사선술(quantitative autoradiography)을 한 결과 도파민 D<sub>2</sub> 결합(dopamine D<sub>2</sub> binding)이 증가하였으나<sup>5</sup> 살아있는 기면증 환자의 PET 연구는 도파민 D<sub>2</sub> 결합에 뚜렷한 변화를 관찰하지 못하였다.<sup>7</sup> 무스카린 콜린성 수용체를 이용한 기면증 환자의 PET 연구에서도 수용체의 증가는 관찰되지 않았다.<sup>8</sup> 아직까지 사람의 기면증에서 뇌 포도당대사에 대한 연구가 없다. 이에 본 연구진은 기면증 환자에서 뇌 포도당대사의 이상을 알아보기 위하여 정상군과 기면증 환자군에서 FDG-PET (<sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography)를 하고 statistical parametric mapping (SPM) 분석을 이용하여 두 군 사이에 뇌 포도당대사의 차이를 분석하였다.

## 대상과 방법

24명의 기면증 환자와 나이와 성별을 환자군과 비슷하게 맞추어 선정한 24명의 정상인 대조군을 대상으로 하였다. 환자군의 평균 연령은 32세(15-53세, 남:여=16:8), 대조군은 32세(14-56세, 남:여=16:8)였다. 환자군은 임상 증상, 수면다원검사(night polysomnography)와 다중수면잠복기검사(multiple sleep latency test; MSLT)의 결과가 수면장애 국제분류(International Classification of Sleep Disorders; ICSD)의 기면증 진단 기준에 맞는 경우만을 포함하였다.

### 1. 야간 수면다원검사(night polysomnography)와 다중수면잠복기검사(multiple sleep latency test; MSLT)

야간 수면다원검사는 Alice-3 system (Healthdyne, USA)과 Compumedics S-series (Compumedics, Australia)를 이용하였다. 기본 검사 항목으로는 4채널의 뇌파(C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), 2-4채널의 안전도(electro-oculogram)와 1채널의 턱근전도(chin EMG)를 기록하여 수면의 단계와 각성 빈도를 측정하였다. 호흡에 관련된 채널로는 온도감지센서(thermistor)를 이용하여 공기흐름을 측정하며(airflow monitoring), 동시에 비강공기압을 측정하며(nasal pressure monitoring), 흉부와 복부의 움직임을 기록하였다. 또한 호흡 노력(respiratory effort)을 평가하기 위하여 늑간근 근전도(intercostal muscle EMG)를 하였고, 산소포화도(oxygen

saturation)를 측정하였으며, 코골이의 양과 크기를 측정하였다. 다리 움직임을 보기 위하여 움직임 센서를 사용하였다. Airflow 채널에서 무호흡(apnea)은 공기흐름이 90% 이상 감소하여 10초 이상 지속될 때로 정의하였고, 저호흡(hypopnea)은 공기흐름이 50-90% 감소하여 10초 이상 지속할 때와 공기흐름의 감소가 없어도 혈중 산소포화도가 4% 이상 감소하고 각성이 동반되는 경우로 정의하였다. 한 시간 수면 중에 발생하는 무호흡과 저호흡의 합을 평균을 계산하여 무호흡-저호흡 지수(Apnea-Hypopnea Index; AHI)를 구하였다. 야간 수면다원검사를 한 다음날 아침부터 MSLT를 하였는데, 환자가 잠에서 깨어나 2시간 후부터 2시간 간격으로 실시하였다. MSLT는 불을 끈 후 검사를 시작하여 1단계 또는 다른 단계의 수면이 처음 나타나면 검사 시작부터 여기까지를 수면잠복기로 계산하였고, 그 후에는 렘수면이 나타나는지를 평가하였다. 검사를 시작한 후 20분이 지나도 잠에 들지 않으면 검사를 종료하였다. 렘수면의 발생을 평가하기 위하여 첫 페이지의 수면이 나타난 후 15분간 렘수면의 출현 여부를 확인하기 위하여 검사를 계속하였다. 입면 후 15분 이내에 발생하는 렘수면을 수면시작-렘삽화(sleep onset REM period; SOREM period)라고 부르며, 5회의 MSLT 중 2회 이상에서 SOREM period가 발생하고 수면잠복기가 짧아져 있으면서 과도한 주간졸림증을 설명할 수 있는 다른 수면장애가 없을 때 기면증으로 진단하였다.

### 2. FDG-PET

PET는 GE Advance PET 스캐너(GE, Milwaukee, WI) (평면해상력 4.9 mm FWHM, 종축해상력 3.9 mm FWHM)를 이용하여 환자의 눈을 가리고, 배후 소음에 노출시킨 상태로 검사하였다. 4시간 이상 금식한 상태에서 FDG 260-370 MBq (7-10 mCi)를 정맥으로 주사하고, FDG의 뇌 내 분포가 항정 상태(steady state)에 도달하는 30분 후부터 30분 동안 영상을 얻었다. FDG 주입 후 30분 동안 최대한 각성 상태를 유지한 후 PET 검사를 하였다. 새로 진단한 환자는 약물 치료 전에 PET를 하였고, 기존에 약물을 먹고 있던 환자들은 약물의 효과를 배제하기 위하여 5일 이상 약물을 중단한 후 검사하였다.

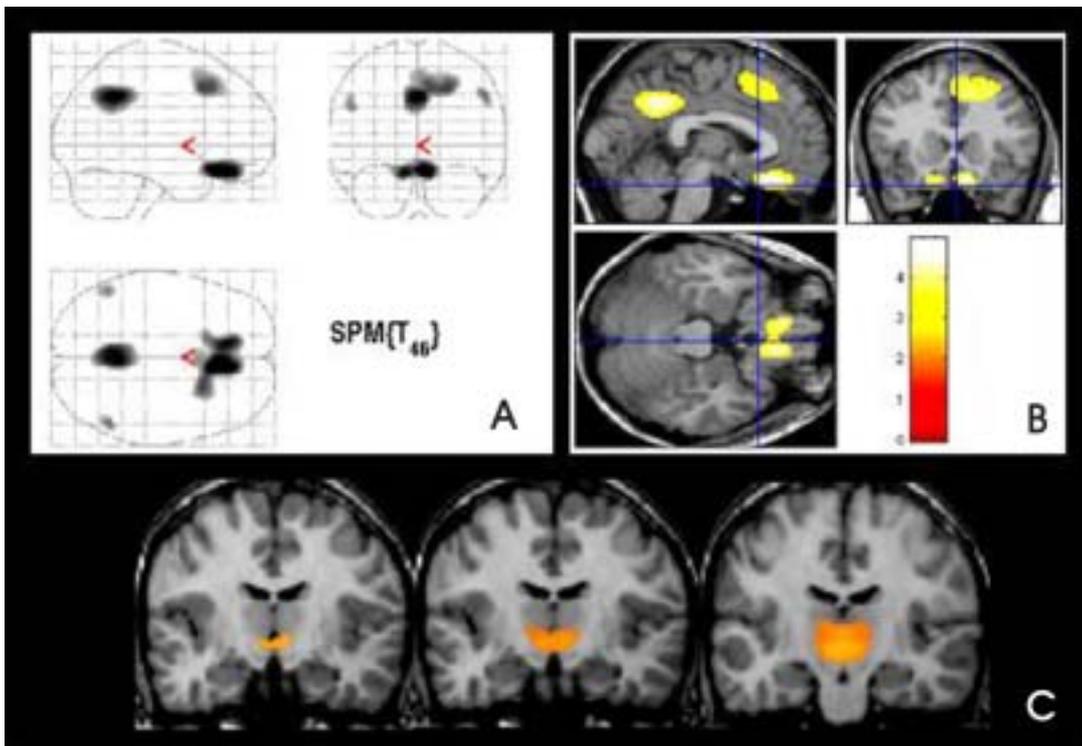
### 3. SPM 분석

MATLAB 5.2 (MathWorks, Natick, MA)의 SPM 99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)를 이용하여 영상 전처리와 통계 분석을 하였다. PET의 모든 영상을 Analyze format로 변환시켜서, 이 영상을 12-parameter affine transformation의 표준 PET 모형(standard PET tem-

**Table 1.** SPM result of brain regions showing glucose hypometabolism in narcoleptic patients

Cluster level			Voxel level				Talairach coordinate	Anatomic region	BA
$P_{corrected}$	$K_E$	$P_{uncorrected}$	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	Peak Z	$P_{uncorrected}$	x,y,z (mm)		
0.021	1139	0.008	0.041	0.057	4.41	0.00005	6,32,-20	R. frontal lobe. rectal gyrus	11
			0.206	0.057	3.93	0.00043	10,32,-20	L. frontal lobe. rectal gyrus	11
0.026	1070	0.010	0.165	0.057	4.00	0.00003	0,-52,38	R. parietal lobe. precuneus	7
0.026	1072	0.010	0.385	0.057	3.70	0.00011	22,16,44	R. superior frontal gyrus	8
			0.409	0.057	3.67	0.00012	8,22,46	R. medial frontal gyrus	8
0.671	82	0.438	0.580	0.058	3.50	0.00023	50,-56,40	R. inferior parietal lobule	40
0.64	95	0.402	0.666	0.063	3.42	0.00032	-52,-56,30	L. supramarginal gyrus	40
0.041	196	0.460	0.029	0.025	2.83	0.002	-4,20,-4	*B. hypothalamus, thalamus	-

SPM; Statistical Parametric Mapping', Height threshold uncorrected  $P < 0.001$ ,  $P_{FWE-corr}$ ; familywise error corrected P,  $P_{FDR-corr}$ ; false discovery rate corrected P, Extent threshold  $K_e > 100$  voxels, \*small volume corrected P at 10-mm radius at the center point (x,y,z: 0,-12,-6), BA; Broadmann area, L; left, R; right, B; bilateral



**Figure 1.** Brain regions showing glucose hypometabolism in narcolepsy patients compared to normal controls (SPM result). The overall areas with hypometabolism are shown in the glass brain view (A). Hypometabolism in bilateral rectal, subcallosal gyri, right superior frontal gyrus, right medial frontal gyrus, and right inferior parietal lobule are shown in T1 template overlaid MRI (B) at the level of uncorrected  $P < 0.001$ . The bilateral posterior hypothalamic and mediodorsolateral thalamic nuclei show hypometabolism (C) in the level of FDR corrected  $P < 0.05$  with small volume correction. The left side of images represents the left side of the brain. The order of left to right panels in (C) is arranged according to the direction of anterior to posterior in the coronal images of the brain.

plate)으로 공간적 보정을 하였다. 보정된 영상은 신호 대 잡음의 비를 높이기 위하여 14 mm FWHM (full width at half maximum)의 등방성 가우시안 핵심 (isotropic Gaussian kernel)의 convolution으로 가다듬었다. 전체 뇌 대사의 영향을 제거하기 위하여 각 화적소

의 수는 proportional scaling을 이용하여 전 뇌 화적소의 수로 보정하였다. 통계적 분석에서 환자군과 정상군 간의 비교는 Student t-test를 이용하였고, 유의 수준은 false discovery rate (FDR)의 P 값이 0.05 이하인 경우로 하였으며, extent threshold는  $k > 50$ 로 정의하였다.<sup>9</sup>

## 결 과

### 1. 환자의 임상 정보

24명 모든 환자가 심한 주간졸음증을 호소하였다(100%, 24/24). 대부분(87%, 21/24)의 환자들이 탈력발작을 호소하고, 이 중 5명(20.8%, 5/24)은 수면마비나 입면환각을 경험하였다. 평균 발병 연령은 22세(6-45세)이고, 평균 이환 기간은 9.3년(1-30년)이었다. 평균 Epworth 졸림지수(Epworth sleepiness scale)는 16.2±3.8점이고, 평균 Stanford 졸림지수(Stanford sleepiness scale)는 3.4±1.1점으로 중등도 이상의 주간졸음증이 있음을 시사하였다.

Epworth 졸림지수에 영향을 미칠 수 있는 환자군의 평균 Body mass index (BMI)는 22.5±2.8로 표준 체중을 보였다.

### 2. 야간 수면다원검사와 다중수면잠복기검사

모든 환자에서 수면다원검사와 다중수면잠복기검사를 하였다. 야간 수면다원검사 결과 평균 수면 잠복기는 6.7±11.0분이며, 렘수면 잠복기는 49.1±49.4초였다. 평균 AHI (Apnea-Hypopnea Index)는 시간 당 2.26±2.08회(0-4.5회)으로, 폐쇄성 수면무호흡증후군은 주간졸음증의 원인은 아니었다. 평균 주기적다리운동지수(periodic limb movement disorder index)는 시간 당 3.8±8.9회(0-15.9회)이며, 평균 운동각성지수(movement arousal index)는 시간 당 0.5±1.0회(0-3.1회)였다. 평균 각성지수(arousal index)는 시간 당 18.2±7.0회(8.4-34.1회, 검사실 정상 범위; <10회)로 대개는 뚜렷한 이유 없이 자주 깨는 경향을 보였다.

MSLT는 수면다원검사를 한 다음날 하였으며, 평균 수면잠복기는 1.5±1.2분으로 매우 짧아져 있었고, 평균 렘수면잠복기는 4.2±3.7분이었다. SOREM은 모든 환자에서 총 5회의 주간 수면 시도 중 2회 이상(2-5회) 관찰되었다. 이상의 병력과 검사 결과는 기면증의 ICSD 진단 기준에 일치한다.

### 3. FDG-PET의 SPM 분석 결과

정상군에 비하여 환자군의 양측 전두엽의 rectal 이랑 및 뇌량 밑 이랑(subcallosal gyri), 우측 상전두이랑(superior frontal gyrus), 우측 내전두이랑(medial frontal gyrus), 양측 쇄기앞소엽(precuneus), 우측 하두정소엽(inferior parietal lobule)과 좌측 모서리위이랑(supramarginal gyrus)의 포도당대사가 저하되었다(uncorrected  $P < 0.001$ ) (Table 1) (Fig. 1). 또한 환자군의 양측 후시상하부(posterior hypothalami)와 내등쪽시상핵(mediadorsal thalamic nuclei)에서 포도당대사의 저

하가 관찰되었다(corrected  $P < 0.05$  with small volume correction).

## 고 찰

기면증은 시상하부의 펩타이드인 hypocretin의 결핍으로 발생할 수 있음이 밝혀졌다.<sup>10,11</sup> Hypocretin은 각성과 수면, 기분과 감정 및 운동의 조절을 포함한 다양한 뇌기능에 관여한다.<sup>12</sup> Hypocretin을 갖고 있는 신경원은 주로 시상하부의 후부와 외측에 위치한다.<sup>13</sup> 최근 VBM과 3차원 MRI 영상기법을 사용하여 hypocretin과 관련이 있는 뇌구조의 이상을 밝히려는 연구가 시도되었다. 기면증 환자의 뇌 MRI의 VBM 분석에서 시상하부와 nucleus accumbens의 회색질의 감소를 보고한 연구는 hypocretin을 생산하는 신경원이 분포하여 있는 대뇌 부위의 구조적 이상을 밝혀낸 최초의 보고이지만,<sup>3</sup> 다른 MRI 연구에서는 시상하부를 포함한 어떤 뇌의 구조물에서도 이상 소견을 확인하지 못하였거나 다른 부위에서 회색질의 감소를 관찰하였다.<sup>5,14</sup>

Hypocretin을 갖고 있는 신경원은 중추신경계 전체로 연결되어 각성과 관련이 있는 아민성 및 콜린성 뇌 부위도 지배한다.<sup>15</sup> 아민성 신경원은 앞뇌(forebrain) 전체로 투사하며, 콜린성 신경원은 시상을 지배하여 대뇌와 정보의 공유를 활발하게 한다. 그러나, 도파민과 무스카린 수용체를 이용한 기존의 PET 연구에서는 기면증 환자의 뇌에서 각성 영역과 관련된 어떠한 이상 소견도 발견하지 못했다.<sup>7,8</sup> 본 연구진이 FDG-PET를 이용한 이유는 hypocretin 신경원이 포도당대사에 민감하기 때문에 기면증의 생화학적 원인을 연구하는 데 유용할 것으로 예상했기 때문이다.<sup>16</sup>

본 연구의 결과 기면증 환자에서 양측 후시상하부와 이에 인접한 내등쪽시상핵의 뚜렷한 포도당대사의 저하가 관찰되었다. 또한 양측 전두엽의 rectal 이랑 및 뇌량 밑이랑, 우측 상전두이랑, 우측 내전두이랑, 양측 쇄기앞소엽, 우측 하두정소엽과 좌측 모서리위이랑에서도 정상 대조군과 비교했을 때 유의하게 포도당대사가 저하되었다. 후시상하부의 hypocretin 신경원은 측면, 전면, 및 후부와 내등쪽의 시상하부, 시상 그리고 피질과 연결되어 있으며 정상적인 각성, 감정, 운동기능 및 수면/각성 활동을 조절한다.<sup>19</sup> 양측 후시상하부와 인접한 시상핵 및 연결된 피질의 포도당대사 저하를 보인 본 연구 결과는 다른 기면증 연구에서 확인된 신경생물학적 hypocretin의 경로와 일치한다. 후시상하부의 포도당대사 저하는 hypocretin 면역반응 신경원(hypocretin immunoreactive neuron)의 수적 감소를 반영한다고 알려져 있다.<sup>11</sup>

가족성 우울증 환자의 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET 연구는 뇌량무릎(genu of the corpus callosum)의 배쪽(ventral)에 위치한 전두엽 피질의 부피와 뇌활동성의 감소를 보고하였다.<sup>17</sup> 이 전두엽 부위는 도발적인 자극에 대한 감정 반응

을 조절하는 데 관여한다고 알려져 있고,<sup>17</sup> 약 30%의 기면증 환자가 우울증을 가지고 있다.<sup>18</sup> 본 연구에서는 대부분의 환자(87.5%, 21/24)에서 도발적인 감정 자극이 있을 때 탈력발작을 보였는데, 이전 연구에서 유추해 보면 이는 본 연구 결과 뇌량밑이랑의 포도당대사 저하와 관련이 있을 것으로 추정된다. 비록 이번 연구에 참여한 환자들의 Beck우울지수의 평균값이 27.48±3.6(17-40)으로 정상 범위(<43)였지만, 본 연구의 결과는 기면증 환자의 우울적 성향을 일부 설명할 수 있다고 생각한다. 또한 쇠기앞소엽, 하두정소엽 및 모서리위이랑에서도 포도당대사의 저하가 관찰되었는데, 두정엽은 인지기능과 관련이 있다.<sup>19</sup> 50% 이상의 기면증 환자가 기억력장애를 동반한다는 보고가 있고, 특히 최근기억의 장애가 심하다고 알려져 있다.<sup>20</sup> 기면증 환자군에서 대사 저하를 보인 내상전두엽피질(medial superior frontal cortex)이 작업기억과정(working memory process)에 관여한다는 보고가 있으나,<sup>21</sup> 기면증 환자의 즉각기억,<sup>22</sup> 지연기억<sup>23</sup> 및 인지능력<sup>24</sup>이 정상인과 큰 차이가 없다고 보고한 연구들도 있다. 이에 대하여 일상 생활에서는 과도한 주간졸음 증에 의한 집중력의 저하로 기억력이 떨어지는 것으로 보이지만, 고도의 집중이 요구되는 검사실에서 기억력을 평가하면 뚜렷한 기억력의 저하를 보이지 않는다고 설명하기도 한다.<sup>16</sup> 그러나, 본 연구에서 밝혀진 내전두이랑의 포도당대사 저하는 기면증 환자의 기억력장애가 단순히 졸음에만 의한 것이 아니라 작업기억 과정과 관련이 있는 내 전두이랑의 기능 저하와 관련이 있음을 시사한다.

본 연구는 기면증의 뇌 포도당대사에 관한 첫번째 연구이며, 감정 반응 및 기억과 연관된 뇌 영역과 hypocretin 경로의 포도당대사 저하를 처음으로 밝혀냈다.

## REFERENCES

- Guilleminault C, Anagnos A. Narcolepsy. In: Kryger, Roth, Dement. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000;676-686.
- Franceschi M, Zamproni P, Crippa D, Smirne S. Excessive daytime sleepiness: a 1-year study in an unselected inpatient population. *Sleep* 1982;5:239-247.
- Draganski B, Geisler P, Hajak G, Schuiere G, Bogdahn U, Winkler J, et al. Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nat Med* 2002;8:1186-1188.
- Kaufmann C, Schuld A, Pollmacher T, Auer DP. Reduced cortical gray matter in narcolepsy: preliminary findings with voxel-based morphometry. *Neurology* 2002;58:1852-1855.
- Aldrich MS, Hollingsworth Z, Penney JB. Dopamine-receptor autoradiography of human narcoleptic brain. *Neurology* 1992;42:410-415.
- Plazzi G, Montagna P, Provini F, Bizzi A, Cohen M, Lugaresi E. Pontine lesions in idiopathic narcolepsy. *Neurology* 1996; 46:1250-1254.
- MacFarlane JG, List SJ, Moldofsky H, Firmau G, Chen JJ, Szechtman H, et al. Dopamine D2 receptors quantified in vivo in human narcolepsy. *Biol Psychiatry* 1997;41:305-310.
- Sudo Y, Suhara T, Honda Y, Nakajima T, Okubo Y, Suzuki K, et al. Muscarinic cholinergic receptors in human narcolepsy: a PET study. *Neurology* 1998;51:1297-1302.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-878.
- Scanmell TE. The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Ann Neurol* 2003;53:154-166.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-474.
- Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:283-313.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
- Overeem S, Steens SC, Good CD, Ferrari MD, Mignot E, Frackowiak RS, et al. Voxel-based morphometry in hypocretin-deficient narcolepsy. *Sleep* 2003;26:44-46.
- 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.
- 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.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-827.
- Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med* 2003;4:343-345.
- Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Mori T, Sasaki M, Hirono N, et al. Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2002;199:67-71.
- Aguirre M, Broughton R, Stuss D. Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy? *J Clin Exp Neuropsychol* 1985;7:14-24.
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000;12:1-47.
- Rogers A, Rosenberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep* 1990;13:42-52.
- Smith KM, Meritt SL, Cohen FL. Can we predict cognitive impairments in narcolepsy? In: M Goswami, CP Pollak, FL Cohen, MJ Thorpy, NB Kavey, AH Kutscher (Eds.). *Psychosocial Aspects of Narcolepsy*. New York: The Harworth Press, 2000:103-113.
- Henry GK, Satz P, Heilbronner RL. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep* 1993;16: 123-127.