

Prader-Willi-syndroom en slaperigheid; diagnostische waakzaamheid geboden

B. HELBING-ZWANENBURG, H. M. EVENHUIS EN H. A. C. KAMPHUISEN

Dames en Heren,

Bij verstandelijk gehandicapten van middelbare en oudere leeftijd is veelal geen of slechts beperkt medisch en psychologisch diagnostisch onderzoek verricht naar de oorzaak van de retardatie en eventuele bijkomende handicaps. Aanvulling van het onderzoek met behulp van recentelijker ontwikkelde diagnostische methoden wordt door de familie of behandelend arts niet steeds van belang geacht. Toch kan de etiologische diagnose ook op oudere leeftijd nog de sleutel zijn tot het tijdig herkennen van in de loop van het verdere leven optredende pathologische afwijkingen; ook kan deze diagnose consequenties hebben voor de familie. Zo wordt tegenwoordig bij patiënten met het syndroom van Down gedragsverandering op middelbare leeftijd eerder herkend als dementie, sinds het verband tussen Down-syndroom en deze aandoening duidelijk is geworden.¹ De volgende ziektegeschiedenis is eveneens een illustratie van de noodzaak om alert te blijven op de etiologische diagnose, zodat daarbij optredende andere pathologische afwijkingen eerder als zodanig herkend worden.

Patiënt A, een vrouw, werd in 1964 op 28-jarige leeftijd opgenomen in een inrichting voor verstandelijk gehandicapten. Zij was de oudste van 6 kinderen. Het gezin had veel te lijden onder haar driftbuien en stemmingsontregelingen, die vanaf de leeftijd van 18 jaar in toenemende mate optraden. Zij had verder vanaf de kleuterleeftijd een onverzadigbare eetlust, waarvoor bij endocrinologisch onderzoek op 12-jarige leeftijd geen verklaring werd gevonden. De voorgeschiedenis vermeldde dat patiënte na een normale zwangerschapsduur moeizaam in stuitligging geboren werd. Het geboortegewicht was 1450 g. De voeding gaf de eerste maanden veel problemen, omdat zij slap was en daardoor 'te zwak om te drinken'. De psychomotorische ontwikkeling verliep vanaf het begin vertraagd. Patiënte volgde Buitengewoon Lager Onderwijs (BLO), maar was niet in staat tot lezen, schrijven of rekenen. De menarche vond plaats op de leeftijd van 18 jaar. Haar broers en zusters ontwikkelden zich normaal. In de familie kwamen geen ontwikkelingsstoornissen of aangeboren aandoeningen voor. De diagnose die werd gesteld, luidde: oligofrenie

Zie ook de artikelen op bl. 937 en 969.

als gevolg van perinatale beschadiging en laag geboortegewicht.

Bij opname in de inrichting werd een vriendelijke, kleine vrouw gezien met een ernstig overgewicht (99 kg bij een lengte van 1,50 m) en een elephantiasis van de benen. De menstruele cyclus was onregelmatig. Overigens was zij gezond; haar schildklier functioneerde normaal. Nadere etiologische diagnostiek werd niet verricht. Psychologisch onderzoek toonde dat zij verstandelijk functioneerde op een niveau behorend bij een leeftijd van ruim 5 jaar. Patiënte bezocht overdag de arbeidstherapie-afdeling, waar zij duidelijk veel plezier aan beleefde. Zij had verder weinig interesses en zat overdag nogal eens te dutten. Zij snoepte veel, en werd door de andere bewoners van de inrichting gewantrouwd omdat zij etenswaren en geld wegnam. Dit leidde nogal eens tot conflicten.

Vanaf de leeftijd van ongeveer 45 jaar zat patiënte overdag steeds vaker te slapen. Zij viel op de vreemdste momenten in slaap, zelfs onder het ontbijt, bij het voorlezen of tijdens een koorrepetitie. Ook werd zij regelmatig vreemd hangend in haar stoel of hangend over haar bed aangetroffen. Zij leek dan diep te slapen, was slap en reageerde niet op toespreken. Na enkele minuten tot een uur stond zij op, soms na enige vruchteloze pogingen om te spreken of op te staan. Nu en dan bleef zij in zo'n situatie echter wakker, maar dan sprak zij ongarticuleerd en kon niet overeind komen. Trekkingen werden nooit gezien. Specialistisch cardiologisch en neurologisch onderzoek, inclusief een elektro-encefalogram en 24-uursregistratie van het electrocardiogram, bracht geen verklaring voor de 'wegrakingen'. Dit overtuigde de verzorgers ervan dat patiënte de aanvallen, maar ook de slaperigheid, simuleerde om zo extra aandacht te krijgen. Hierdoor ontstonden periodiek weer veel conflicten en wederzijds onbegrip.

Op de leeftijd van 53 jaar werd zij overgeplaatst naar een oudere groep. De behandelend arts aldaar (H.M.E.) zag een kleine, dikke vrouw met kleine handen en voeten, en met gelaatstrekken (een smal voorhoofd, 'amandelvormige' ogen en naar beneden gerichte mondhoeken) die bij het Prader-Willi-syndroom zouden kunnen passen. Alsnog werd ter bevestiging van dit vermoeden chromosoomonderzoek verricht met een profasekweek en guanine-thymidine-guanine (GTG)-bandering. Hierbij werd een normaal vrouwelijk karyogram gezien; er werd geen deletie op de lange arm van chromosoom 15 waargenomen (dr. G.C. Beverstock, Rijksuniversiteit Leiden, Instituut voor Anthropogenetica, afd. Cytogenetica).

Pameijer Stichting, Rotterdam.
Mw. B. Helbing-Zwanenburg.
Hooge Burch, Instituut voor Verstandelijk Gehandicapten, Zwammerdam.
Mw. dr. H. M. Evenhuis, huisarts.
Academisch Ziekenhuis, afd. Klinische Neurofysiologie, Leiden.
Prof. dr. H. A. C. Kamphuisen, klinisch neurofysioloog.
Correspondentie-adres: mw. B. Helbing-Zwanenburg, Vijverlaan 70, 3062 HL, Rotterdam.

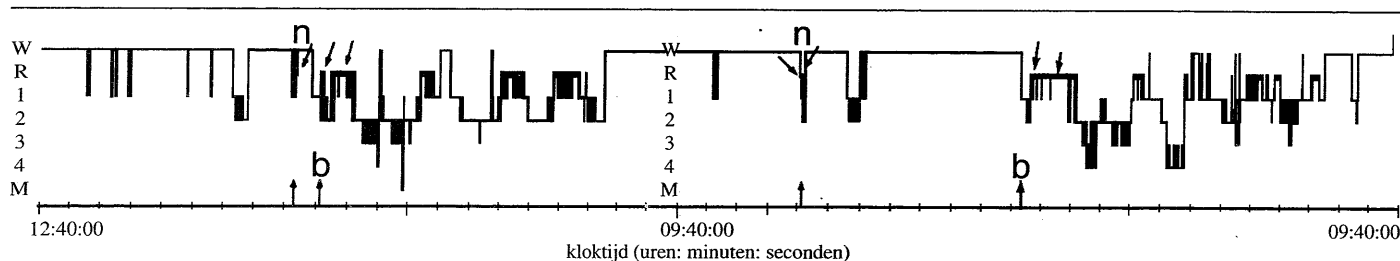
In diezelfde tijd werd door een van ons (B.H.-Z.) contact met de inrichting gezocht voor het verrichten van een slaap-waakonderzoek bij Prader-Willi-patiënten; de familie werd alsnog over deze diagnose geïnformeerd. Er werd toestemming verkregen om patiënte aan het onderzoek te laten deelnemen. Zelf stemde zij ook met het onderzoek in nadat haar was uitgelegd dat dit diende om meer duidelijkheid te krijgen over de oorzaak van haar wegrakingen. Ambulante EEG-registratie gecombineerd met registratie van de oogbewegingen en de spiertonus gedurende 48 h toonde dat er bij patiënte direct na inslapen en tijdens de dutjes overdag tekenen waren van 'rapid eye movement' (REM)-slaap (figuur 1). Dit is een verschijnsel dat zich onder andere voordoet bij lijders aan narcolepsie. De nevendiagnose 'narcolepsie' wierp een nieuw licht op de vele jaren van slaperigheid overdag en op de onbegrepen, volgens velen gesimuleerde aanvallen van spierslapt (thans geïnterpreteerd als kataplexie), die hadden geleid tot wantrouwen bij de omgeving en aanleiding waren geweest tot veel conflicten.

Patiënte heeft de kenmerkende verschijnselen van het Prader-Willi-syndroom. Dit syndroom werd in 1956 voor het eerst beschreven door Prader, Labhart en Willi, en komt voor bij 1 op de 10-20.000 levendgeborenen. Er zijn 4 hoofdsymptomen en een aantal bijkomende kenmerken.^{2,3} Het eerste hoofdsymptoom is hypotonie bij de geboorte. Dit verschijnsel kan zuig- en slikproblemen tot gevolg hebben. Het kind groeit slecht en dikwijls is sondevoeding noodzakelijk. Deze hypotonie verdwijnt na de zuigelingenleeftijd grotendeels, en de peuter gaat beter eten. De eetlust gaat doorgaans over in vraatzucht, welke obesitas tot gevolg kan hebben: het tweede hoofdsymptoom. Het derde hoofdsymptoom is hypogonadisme, het vierde mentale retardatie. Bijkomende kenmerken kunnen zijn: een geringe lichaamslengte, kleine handen en voeten, een smal voorhoofd, amandelvormige ogen, naar beneden gerichte mondhoeken, visusstoornissen, scoliose en (of) kyfose, gedragsproblemen als stijfkoppigheid en woede-aanvallen. Overmatige slaperigheid overdag is een kenmerk dat de laatste jaren pas aandacht krijgt; de oorzaak hiervan was tot voor kort onduidelijk.^{4,8} Gezien de combinatie met adipositas werd vermoed dat de slaperigheid het gevolg was van het

Pickwick-syndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door obesitas, overmatige slaperigheid overdag en apnoes tijdens de slaap. Verondersteld wordt dat de oorsprong van het Prader-Willi-syndroom gelegen is in een functiestoornis van de hypothalamus.⁹

De klinische diagnose kan worden gesteld indien de 4 hoofdsymptomen en ten minste 2 van de bijkomende kenmerken aanwezig zijn.¹⁰ De aandoening van onze patiënte voldoet aan de klinische criteria; bij haar kan dan ook de diagnose 'Prader-Willi-syndroom' gesteld worden. Bij 50-70% van de patiënten wordt bij gericht chromosoomonderzoek een deletie op de lange arm van chromosoom 15 (15q11-13) aangetroffen. Deze deletie bevindt zich op het chromosoom dat afkomstig is van de vader. Wanneer de deletie aanwezig is op het chromosoom afkomstig van de moeder, heeft dit het Angelman-syndroom tot gevolg.¹¹ Dit is een syndroom dat alleen de symptomen 'mentale retardatie', 'hypotonie' en 'geringe lichaamslengte' met het Prader-Willi-syndroom gemeen heeft. Voor research-doeleinden, maar ook ter beantwoording van vragen gesteld door de familie, kan de diagnostiek uitgebreid worden met een DNA-analyse bij de patiënt en zijn ouders.

Zoals hiervoor beschreven is, begint patiënte haar slaap met REM- in plaats van met non-REM-slaap (zie figuur 1). Dit fenomeen wordt aangeduid met de afkorting SOREM ('sleep onset with REM'); het komt hoofdzakelijk voor bij het narcolepsiesyndroom, en verder bij endogene depressies en na langdurige slaapdeprivatie. Aangezien patiënte geen tekenen van depressie toont, maakt de combinatie van overmatige slaperigheid overdag met daarbij REM-slaap en het vóórkomen van SOREM's het zeer waarschijnlijk dat zij behalve aan het Prader-Willi-syndroom lijdt aan het narcolepsiesyndroom. Dit syndroom, dat in Nederland een prevalentie heeft van ongeveer 0,1%, is gekenmerkt door aanvallen van onbedwingbare slaap en (of) door excessieve slaperigheid overdag, gestoorde nachtelijke slaap, kataplectische aanvallen, hypnagoge hallucinaties en slaaparalyse.¹² Typische kataplectische aanvallen manifesteren zich als plotseling, kortdurend tonusverlies van (meestal een deel van) de willekeurige spieren. Ze worden veelal geluxeed door emoties, en tijdens de aanvallen blijft het bewustzijn helder. De aanvallen van patiënte waarbij zij wakker blijft maar niet kan spreken of overeind komen,

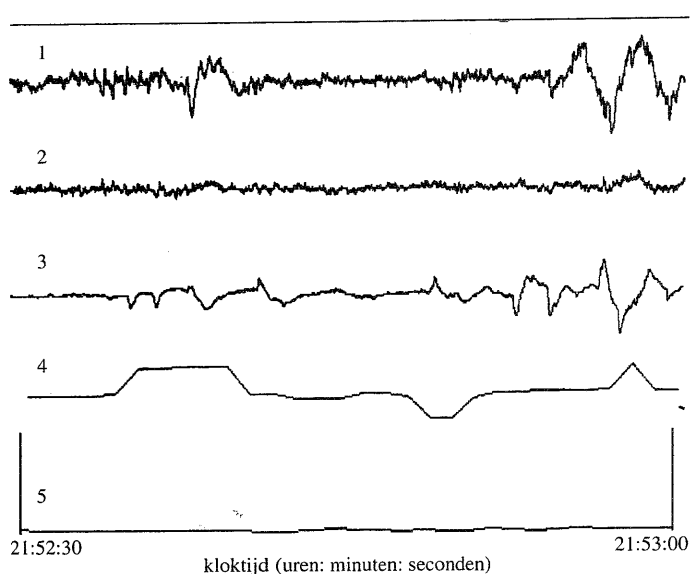


FIGUUR 1. Hypnogram van patiënte A over 45 uren. Van boven naar beneden staan de volgende registraties aangegeven: W = waakstadium; R = 'rapid eye movement' (REM)-slaap (pijltjes); 1 = doezel; 2 = sluimer; 3 en 4 zijn stadia van diepe slaap; M = bewegingsartefact; n = dutje; b = bedtijd (op de eerste avond is patiënte om 21.23 uur naar bed gegaan, op de tweede om 20.46 uur). Vrijwel onmiddellijk na het inslapen begint de REM-slaap. Ook overdag valt patiënte regelmatig in slaap (n). Tijdens deze dutjes doet zich eveneens REM-slaap voor.

zijn waarschijnlijk kataplectische aanvallen. In veel gevallen reageert zij echter niet op toespreken; het bewustzijn is dan kennelijk verlaagd, met andere woorden: zij slaapt. Wanneer zij daarbij vreemd hangt en slap is, is mogelijk sprake van slaapaanvallen waarbij zij in een toestand van REM-slaap verkeert. Hierbij is een lage spiertonus gebruikelijk (figuur 2); motorisch reageren is onmogelijk. De bij haar geregistreerde dutjes met REM (zie figuur 1), eveneens typisch voor narcolepsie, zouden op zo'n moment betrekking kunnen hebben. Overigens werd de diagnose 'narcolepsiesyndroom' achteraf ondersteund doordat het HLA-Dr2-antigeen in het bloed van patiënte kon worden aangetoond. De HLA-Dr2-typing is positief bij 100% van de narcolepsiepatiënten die lijden aan de combinatie van excessieve slaperigheid overdag en kataplexie.^{13 14} Een negatieve bevinding zou de diagnose 'narcolepsie' minder waarschijnlijk gemaakt hebben.

Uit door ons verricht onderzoek naar het slaap-waakritme bij 13 Prader-Willi-patiënten, dat als doel heeft de oorzaak te vinden van de excessieve slaperigheid die veel van deze patiënten kenmerkt, blijkt dat 38% (5/13) van de onderzochten REM-slaapelementen overdag en (of) SOREM's vertoont en, zoals kan worden vastgesteld bij gerichte hetero-anamnese, verschijnselen vertoont die passen bij het narcolepsiesyndroom.⁷ Inmiddels is dit onderzoek uitgebreid tot een totaal aantal van 21 patiënten, van wie 43% (9/21) de symptomen van het narcolepsiesyndroom vertoont. Omdat soortgelijke waarnemingen recentelijk eveneens door anderen werden gerapporteerd,⁸ is het wel zeker dat het narcolepsiesyndroom bij Prader-Willi-patiënten procentueel veel vaker voorkomt dan bij de overige bevolking. Onzes inziens is narcolepsie dan ook dikwijls de oorzaak van de bij deze patiënten veel voorkomende overmatige slaperigheid overdag. Van de door ons onderzochte patiënten stonden 12 nachtelijke ademhalingsregistratie toe. De aanvankelijke veronderstelling dat de overmatige slaperigheid overdag een gevolg was van het Pickwick-syndroom of van het slaapapnoesyndroom,¹⁵ werd bij geen van deze patiënten door de registratie bevestigd. Het hypnogram van de overige onderzochten gaf eveneens geen aanleiding het optreden van apnoes te veronderstellen. Eerder werd al gerapporteerd dat bij Prader-Willi-patiënten zonder obesitas (Quetelet-index < 27) slaperigheid overdag even vaak voorkwam als bij patiënten met obesitas; ook deze waarneming maakt het Pickwick-syndroom als oorzaak van overmatige slaperigheid onwaarschijnlijk.^{5 6}

De familie van patiënte reageerde, na te zijn ingelicht over de verklaring voor haar 'afwijkend gedrag', met de verheugde vaststelling dat zij als het ware was gerehabiliteerd. Het is mogelijk de overmatige slaperigheid en de kataplectische aanvallen symptomatisch te bestrijden. De slaperigheid reageert op stimulerende middelen als coffeïne, methylfenidaat of dexamfetamine. De kataplexie reageert in de regel gunstig op tricyclische antidepressiva, vooral clomipramine of imipramine. Verder is hydroxyboterzuur bij sommige patiënten effectief. Aan patiënte werd geadviseerd op vaste tijden van de dag een



FIGUUR 2. Voorbeeld van een 'rapid eye movement' (REM)-slaaperiode van 30 s bij patiënte A. Kanaal 1 toont het EEG frontaal, kanaal 2 toont het EEG occipitaal, kanaal 3 toont snelle horizontale oogbewegingen (REM's), kanaal 4 toont de (onregelmatige) respiratie, en kanaal 5 toont de (in deze periode zeer lage) spiertonus.

kort dutje (van ongeveer een half uur) te doen. Het lukte haar daarna beter op het dagactiviteitscentrum wakker te blijven. Omdat zij echter nog regelmatig narcoleptische en kataplectische aanvallen had, werd met instemming van haar en haar familie een behandeling met clomipramine ingesteld. Patiënte gebruikt nu sinds 11 maanden een dosering van 3 dd 25 mg. Het aantal narcoleptische/kataplectische aanvallen is sindsdien duidelijk afgenomen: er zijn 4 aanvallen waargenomen met een duur van 1-2 min, terwijl in het jaar voorafgaand aan behandeling 18 aanvallen met een duur tot 60 min werden gerapporteerd. Hoewel patiënte tevoren geen duidelijke tekenen van depressie vertoonde, trad na de start van de behandeling vrijwel direct stemmingsverbetering op: zij werd belangstellender en behulpzamer, en haar familie vond haar opvallend spraakzaam en gezellig. Ook de slaperigheid overdag nam af: patiënte doet nog een middagdutje en gaat 's avonds vroeg naar bed, maar blijft verder wakker. Een onverwachte bevinding was dat zij minder moeite heeft zich aan haar dieet te houden, waardoor het gewicht sinds enkele weken na het instellen van de behandeling daalde van 88 naar 78 kg. Onlangs werd de clomipramine-dosering verlaagd naar 2 dd 25 mg, omdat patiënte druk en onrustig was. Reeds na enkele dagen werd zij humeurig en prikkelbaar, en na enkele weken had zij, zelfs onder het eten, weer moeite om wakker te blijven. Ze wilde niet meer naar het zangkoor en andere vrijetijdsactiviteiten. Er trad een narcoleptische aanval op met een duur van 20 min. Na een maand werd patiënte weer herhaaldelijk in de voorraadkast aangetroffen, waartoe zij zich toegang verschafte met een 'geleende' sleutel of een schaaftje. Ze kwam 2 kg aan. Na opnieuw instellen op de oude clomipramine-dosering herstelde zij zich.

Dames en Heren, uit deze les moge duidelijk zijn dat bij verstandelijk gehandicapten ook op latere leeftijd een etiologische diagnose van praktisch belang kan zijn voor de behandeling. Tevens wordt geïllustreerd hoe door samenwerking van medici die praktisch werkzaam zijn in de zorg voor verstandelijk gehandicapten en medici van universitaire geneeskundige disciplines een bijdrage geleverd kan worden tot een grotere kennis van verschijnselen en oorzaken van in de praktijk waargenomen syndromen.

De auteurs danken mw.M.Damen, voor het bewerken van de registratiegegevens en dr.J.W.Steffelaar, patholoog-anatoom, prof.dr.H.van Crevel, neuroloog, prof.dr.M.F.Niermeijer, klinisch geneticus, mw.dr.E.Wesby-van Swaay, kinderarts-klinisch geneticus, en dr.C.G.Beverstock, cytogeneticus, voor hun kritisch commentaar op het manuscript. Het onderzoek werd financieel ondersteund door de Stichting Phoenix te Schiedam.

LITERATUUR

- 1 Evenhuis HM. Veel voorkomende, maar weinig herkende aandoeningen bij volwassenen met het syndroom van Down. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1581-4.
- 2 Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand in Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 1260-1.
- 3 Cassidy SB. An overview of Prader-Willi syndrome. *International Prader-Willi Congress*, Noordwijkerhout, mei 1991.
- 4 Vela-Bueno A, Kales A, Soldatos CR, et al. Sleep in the Prader-Willi syndrome. *Clinical and polygraphic findings*. *Arch Neurol* 1984; 41: 294-6.

- 5 Helbing-Zwanenburg B. 'Excessive daytime sleepiness' bij het Prader-Willi syndroom. *Ruit, multidisciplinair tijdschrift voor ontwikkelingsstoornissen, zwakzinnigheid en zwakzinnigenzorg* 1988; 53: 21-9.
- 6 Clarke DJ, Waters J, Corbett JA. Adults with Prader-Willi syndrome: abnormalities of sleep and behaviour. *J R Soc Med* 1989; 82: 21-4.
- 7 Helbing-Zwanenburg B, Damen M, Kamphuisen HAC. The sleep and wake continuum in the Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 261. Abstract 52.
- 8 Wharton H, Levine K, Allan Hobson J. Abnormalities of sleep and arousal in the Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 261. Abstract 51.
- 9 Hanson JW. A view of etiology and pathogenesis of the Prader-Willi syndrome. In: Holm VA, Sulzbacher SJ, Pipes PL, eds. *The Prader-Willi syndrome*. Baltimore: Baltimore University Park Press, 1981: 45-53.
- 10 Butler MG, Meany FJ, Palmer CG. Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23: 793-809.
- 11 Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Graham Jr JM, Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989; 32: 285-90.
- 12 Guilleminault C. Narcolepsy syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 338-46.
- 13 Langdon N, Welsh KI, Dam M van, Vaughan RW, Parkes D. Genetic markers in narcolepsy. *Lancet* 1984; ii: 1178-80.
- 14 Billiard M, Seignalet J. Extraordinary association between HLA-Dr2 and narcolepsy. *Lancet* 1985; i: 226-7.
- 15 Guilleminault C, Hoed J van den, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WC, eds. *Sleep apnea syndromes*. New York: Liss, 1978: 1-12.

Aanvaard op 1 mei 1992

Commentaren

De mythe over het nadeel van verlaging van de serumcholesterolconcentratie ontzenuwd

D. W. ERKELENS

Cicero zei: 'abusus non tollit usum'; misbruik van een bepaalde maatregel maakt het verstandige gebruik ervan niet overbodig. Men kan deze gedachte toepassen op de ontstane mythe over verlaging van de serumcholesterolconcentratie. Volgens deze mythe zou door cholesterolverlaging een grotere kans ontstaan op dood door kanker of geweld en het zou daarom geen zin hebben te streven naar cholesterolverlaging met het oogmerk om hart- en vaatziekten te voorkomen. Er wordt door de mythologen aan toegevoegd dat men door cholesterolverlaging depressief en suïcidaal wordt. Impliciet ontstaat de suggestie dat een hoog cholesterolgehalte gelukkig maakt.

Zie ook het artikel op bl. 973.

Deze mythe wordt gebruikt als een argument om de consumptie van verzadigd vet voort te zetten en het innemen van kostbare geneesmiddelen die het cholesterolgehalte verlagen af te raden. Betekent deze mythe dat wij de cholesterolconsensus kunnen vergeten?^{1,2}

Ik zal met u de gegevens overzien die tot de beschreven mythevorming aanleiding gegeven hebben en daarna een afgewogen advies over zin en onzin van cholesterolverlaging geven.

DE U-VORMIGE CURVE

De eerste aanleiding tot de mythevorming is een geringe oversterfte aan allerlei oorzaken in dat gedeelte van de

Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Prof.dr.D.W.Erkelen, internist.