

Een slaapstoornis komt vaak niet alleen

A.W.DE WEERD, M.M.J.B.THIJSSEN EN M.M.R.VERHELST

Dames en Heren,

Patiënten met slaapproblemen hebben soms meer dan één stoornis. Aan de hand van 4 korte ziektegeschiedenissen zullen wij u het voorkomen van meer dan één slaapstoornis bij dezelfde patiënt en de therapeutische consequenties daarvan demonstreren.

Patiënt A is een 60-jarige vrouw. Haar hoofdklacht is overmatige slaperigheid overdag. Tenminste 2 keer per dag valt zij in een onbedwingbare slaap. De dutjes duren meestal een half uur; de patiënte voelt zich daarna redelijk verkwikt. Zij en haar partner ervaren de nachtslaap als zeer onrustig. Bovendien vertelt de partner dat zijn vrouw 's nachts heftig snurkt en frequente ademstops heeft. Deze duren tot enkele tientallen seconden.

Bij het onderzoek zien wij een kleine adipeuze vrouw; haar lichaamslengte bedraagt 1,60 m, haar gewicht 86 kg. Verder zijn er geen bijzonderheden. Op grond van de anamnese en het onderzoek lijkt de diagnose 'slaapapneusyndroom' met als gevolg daarvan excessieve slaperigheid overdag het waarschijnlijkst. Hierover rijst echter twijfel wanneer patiënte bij een volgend polikliniekbezoek vertelt dat zij tijdens emotionele momenten plotseling bij vol bewustzijn slap kan worden en door de knieën gaat (kataplexie). Tevens maakt zij spontaan melding van zeer levendige dromen die ook overdag tijdens de dutjes kunnen voorkomen. Deze verschijnselen zouden goed kunnen passen bij narcolepsie; in feite zijn het emotionele tonusverlies en de hypersomnie zelfs pathognomonisch voor deze diagnose. Het polygrafisch onderzoek geeft uitsluitsel bij de differentiële diagnose (figuur 1): tijdens de 24 h die de polygrafie duurt, doet de patiënte overdag 3 dutjes, waaronder een lang dutje, in de middaguren. Deze laatste periode van slaap overdag begint met een droomslaaperperiode. De nachtslaap is sterk gestoord met een lange periode van wakker zijn midden in de nacht. Ook hier valt echter op dat het begin van de nachtslaap en het begin van de tweede slaaperperiode in de vroege ochtend wordt gekarakteriseerd door droomslaap (zogenaamde 'rapid eye movement' (REM)-slaap).

Naast deze verschijnselen die sterk in de richting van narcolepsie wijzen,¹ zijn er ook nog andere afwijkingen. Bij de polygrafie wordt routinematig gedurende de

nachtelijke uren de ademhaling geregistreerd. Bij patiënte blijken 's nachts 67 ademstops op te treden met een gemiddelde duur van 20 s en een maximale duur van 28 s. De langste perioden van apneu worden gezien tijdens droomslaap. De apneu-index is 19 apneus per uur slaap.

De uiteindelijke diagnose luidt 'combinatie van narcolepsie en slaapapneusyndroom'. De diagnose 'narcolepsie' wordt ondersteund, doordat patiënte bij typering met humaan leukocytenantigeen (HLA) het haplotype (combinatie van nauw gekoppelde genen) DR2 blijkt te hebben, een genetisch kenmerk dat niet karakteristiek voor de diagnose is, doch dat bij vrijwel alle narcolepsiepatiënten voorkomt.²

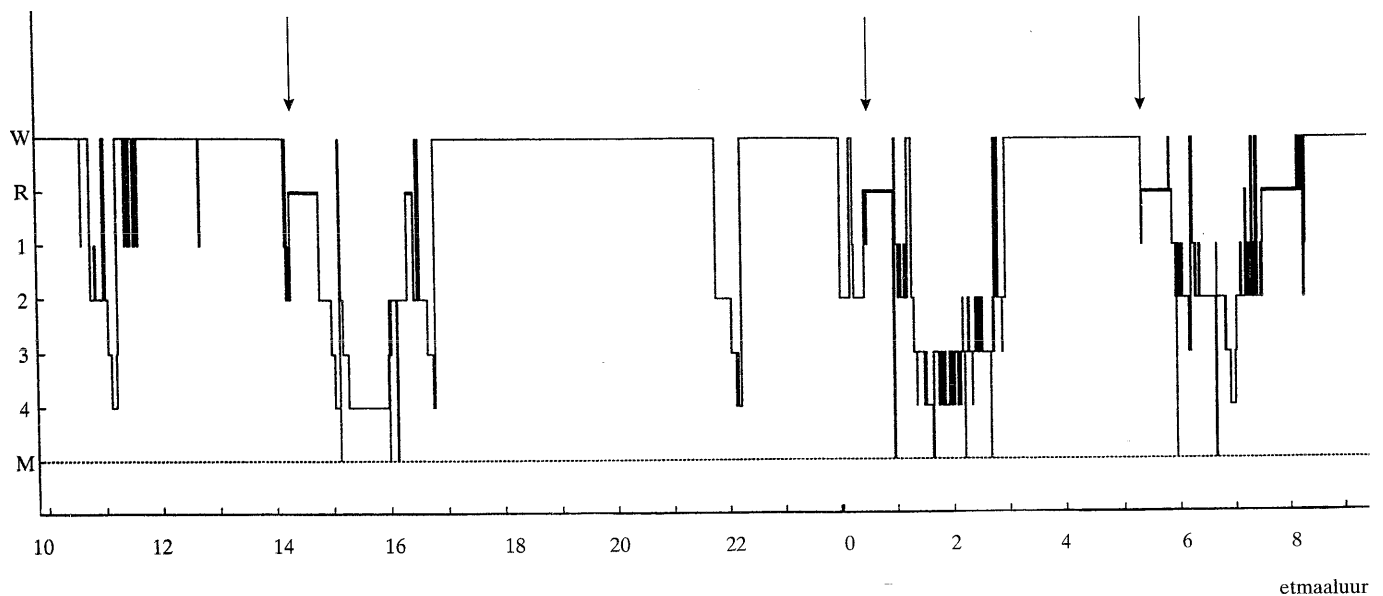
De behandeling van patiënte wordt in eerste instantie gericht op de narcolepsie. Deze keuze wordt ingegeven, omdat haar apneus vaak het ernstigst zijn tijdens droomslaap, de vorm van slaap die het meest verstoord is bij narcolepsie. Met een kleine dosis imipramine (25 mg vóór het slapen gaan), waarvan bekend is dat het de droomslaap vermindert, lukt het inderdaad om het aantal apneus terug te dringen tot een aantal van 5 per geslapen uur, een aantal dat als normaal wordt beschouwd. Patiënte is echter nog steeds erg slaperig overdag. Deze verschijnselen worden behandeld met methylfenidaat (10 mg 2-3 dd). De keuze van dit medicament was enigszins controversieel, daar het de apneus zou kunnen verergeren. Tevens krijgt patiënte het advies om een dutje te doen op het moment dat het haar schikt, zodat zij niet meer op ongelegen momenten in slaap valt. Deze aanpak blijkt nu al enkele jaren goed te helpen.

Patiënt B is een 61-jarige man. Hij is vele jaren chronisch moe, in feite al vanaf zijn tienerjaren. Overdag heeft hij sterk de neiging om dutjes te doen. Met veel wilskracht lukt het hem om het aantal dutjes tot 1 à 2 te beperken. Door de chronische vermoeidheid begint hij overal te laat aan en komt er niets uit zijn handen. Hij heeft inmiddels een uitkering krachtens de Wet op de Arbeidsongeschiktheid. Voor zijn klachten zijn in de loop van zijn leven vele diagnoses gesteld, waaronder hyperventilatie en allergieën, en ook heeft men gedacht aan een psychogene oorzaak. Tijdens de nachtslaap is hij erg onrustig. Hij heeft een pijnlijk gevoel in de kuit en voeten wanneer hij 's morgens opstaat en hij vertelt dat hij zeer levendige dromen heeft. Er zijn geen verschijnselen duidend op kataplexie. Snurken doet patiënt niet of nauwelijks. Bij het lichamelijke onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Bij polygrafie komen ook bij deze patiënt 2 aandoeningen aan het licht: gedurende nachtelijke uitgebreide polygrafie in de kliniek blijkt de slaap-

Westeinde Ziekenhuis, Centrum voor Slaap- en Waakstoornissen, Postbus 432, 2501 CK Den Haag.

Dr.A.W.de Weerd, neuroloog; M.M.J.B.Thijssen en M.M.R.Verhelst, klinisch neurofysiologisch laboranten.

Correspondentie-adres: dr.A.W.de Weerd.



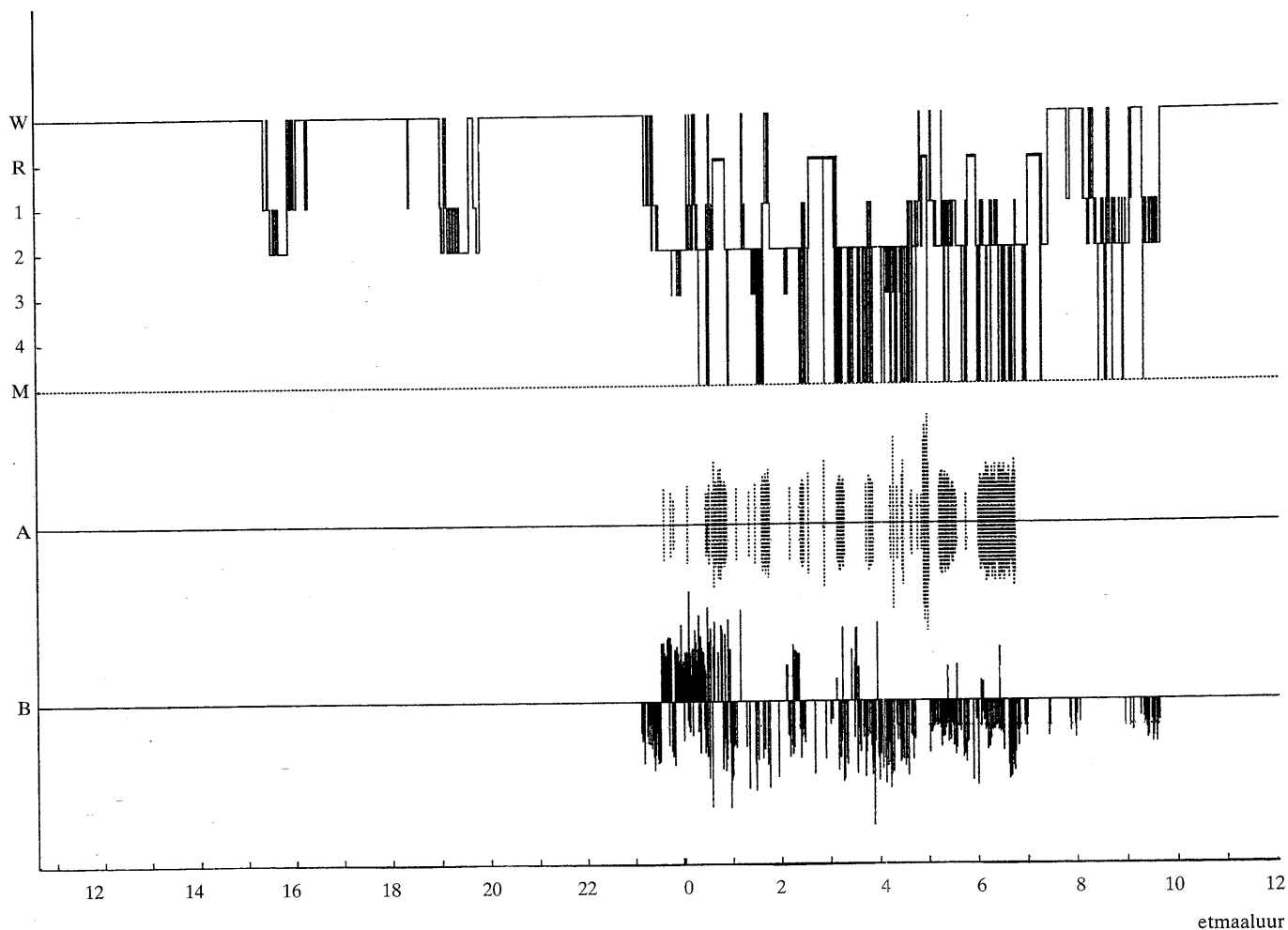
FIGUUR 1. Hypnogram van patiënt A, gebaseerd op polygrafische registratie; W = waken; R = droomslaap; 1 en 2 = oppervlakkige slaap; 3 en 4 = diepe slaap; M = periode van beweeglijkheid. De polygrafie werd uitgevoerd gedurende een periode van 24 h, met begin en einde om 09:53 h. Overdag zijn er 3 dutjes waarvan één een lange periode van slaap in de vroege middag is. De nachtslaap is verbrossend en wordt gekenmerkt door een langdurige periode van wakker zijn tussen 03:00 en 05:30 h in de ochtend. Het opvallendst is dat zowel de lange dut in de middaguren als de nachtslaap en tevens het deel na de lange periode van waken met droomslaap begint (pijlen).

efficiëntie, dat wil zeggen de hoeveelheid werkelijke slaap ten opzichte van de tijd die in bed wordt doorgebracht, slechts 66% te zijn. De slaap is verbrossend en mist de normale cyclische opbouw. Er is veel onrust, die samenhangt met periodieke, plotselinge bewegingen van de benen in de slaap, die – in de tijd dat ze optreden – enkele malen per minuut worden gezien. Ondanks deze verstoringen heeft patiënt opvallend veel droomslaap. Tijdens deze klinische nacht is er geen droomslaap aan het begin van de slaapperiode.

De dag na de klinische polygrafie wordt een dutjestest ('Multiple sleep latency test') uitgevoerd.³ Deze geeft aan dat de patiënt overdag overmatig slaperig is en dat 2 van de 4 dutjes die hij doet met droomslaap beginnen. Uit het daaropvolgende gerichte bloedonderzoek blijkt ook deze patiënt HLA-DR2-positief te zijn. De diagnose luidt 'narcolepsie, zij het een monosymptomatische vorm met alleen hypersomnie, én het syndroom van overmatig bewegen van de benen gedurende de nachtslaap' ('periodic movements of the limbs in sleep syndrome' (PMLS)).

Op grond van anamnese en polygrafisch onderzoek lijkt PMLS de belangrijkste component van deze combinatie. Er wordt dan ook besloten de PMLS als eerste aan te pakken. Met een kleine dosering clonazepam vlak vóór het slapen gaan verbetert de slaapkwaliteit gedurende de nachtelijke uren naar het gevoel van de patiënt aanzienlijk. Hij klaagt ook niet meer over pijnlijke gevoelens in de kuiten na de nacht. Kennelijk was de hypothese dat PMLS de belangrijkste slaapverstoring was, juist. De slaperigheid overdag vermindert iets, doch is nog steeds hinderlijk. Met methylfenidaat 10 mg 3 dd lukt het om ook dit goed te verbeteren.

Patiënt C is een 53-jarige man. Hij klaagt over extreme moeheid overdag. Zelf wijt hij dit aan de slechte slaapkwaliteit 's nachts. Zijn partner vertelt dat hij heftig snurkt en frequent ademstoppingen heeft. In verband met de chronische moeheid overdag, die frequent tot dutjes leidt op momenten dat het de patiënt niet schikt, is hij al enige jaren onder behandeling van de psychiater. Bij het onderzoek worden behalve een lichte afwijking op keel-, neus- en oor (KNO)-gebied – patiënt heeft een grote en rode huid – geen afwijkingen gevonden. Patiënt heeft een normale lichaamsbouw, met een gewicht van 78 kg bij een lengte van 1,73 m. Op grond van de anamnese wordt gedacht aan het slaapapneusyndroom. Hierbij past echter minder goed dat de patiënt klaagt over slecht slapen 's nachts en bovendien wordt bij hem de karakteristieke lichaamsbouw van patiënten met het slaapapneusyndroom, dik met een korte nek, niet gevonden.⁴ Dit is reden voor uitgebreid polygrafisch onderzoek (figuur 2). Tijdens de polygrafie die 24 h duurt, blijkt de nachtslaap sterk verbrossend te zijn. De normale opbouw kan niet of nauwelijks worden teruggevonden. Er is wel enige cycliciteit in het vóórkomen van droomslaap. Diepe slaap komt vrijwel niet voor. De slaapverstoringen blijken samen te hangen met zeer frequent optredende apneus (apneu-index: 19 per h) en PMLS. De slechte kwaliteit van de nachtslaap wordt onderstreept door 2 dutjes van wat langere duur overdag. Een droomslaapstoornis is er bij deze patiënt niet. De diagnose luidt 'combinatie van slaapapneusyndroom en PMLS'. Met deze dubbele diagnose ontstaat een therapeutisch dilemma. Het middel van eerste keus voor PMLS is clonazepam. Van deze medicatie is echter bekend dat hierdoor een slaapapneusyndroom kan verergeren. Er



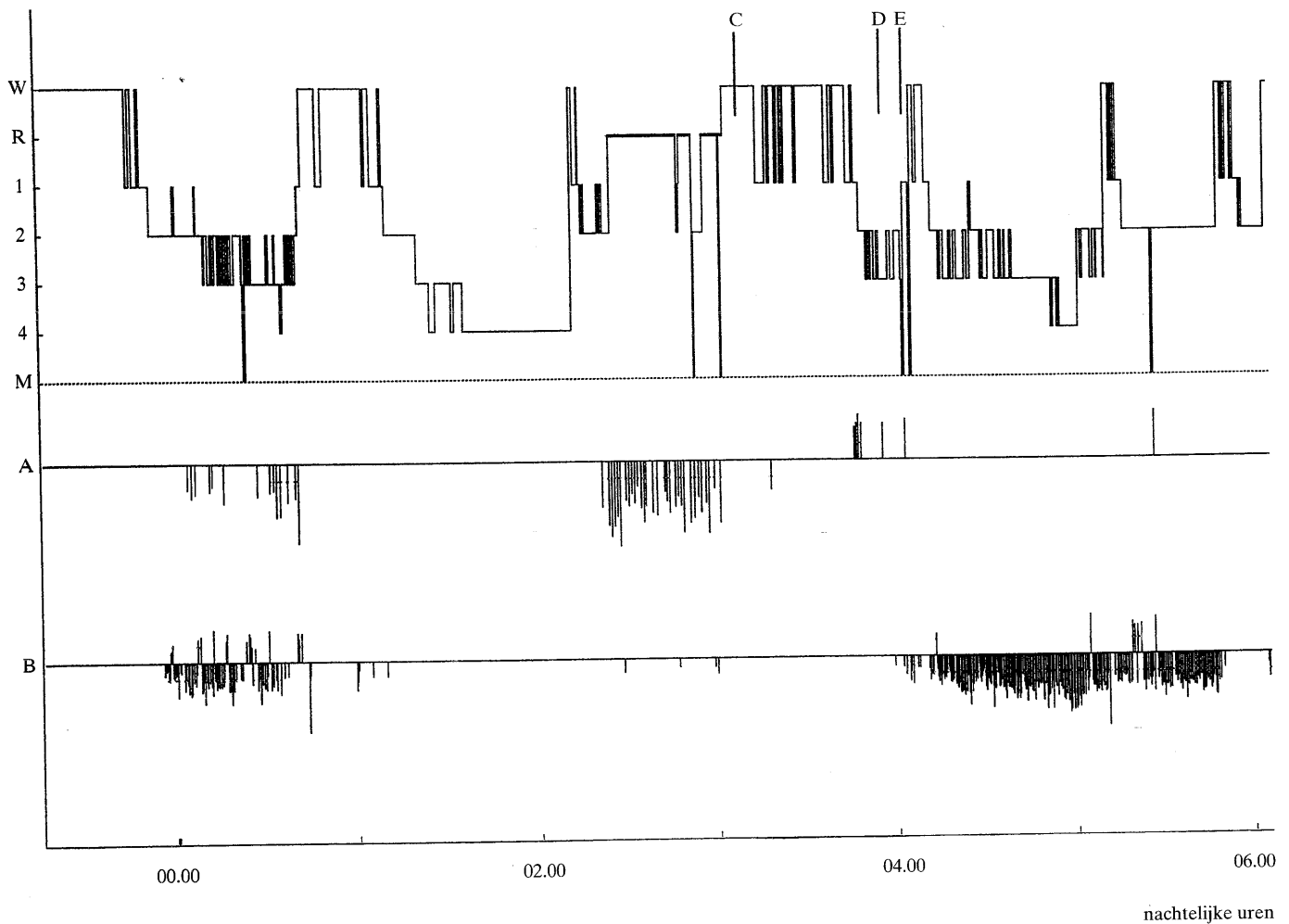
FIGUUR 2. Hypnogram van patiënt C, waarin ook de apneus (A) en het overmatig bewegen van de benen gedurende de nachtslaap ('periodic movements of the limbs in sleep syndrome'; B) zijn uitgeschreven. Er zijn 2 dutjes overdag. De nachtslaap is zeer verbrokken en wordt gekenmerkt door extreem veel onrust (bij M op de verticale as), waardoor de normale slaapkwaliteit niet ontstaat. Er is slechts 3% van de tijd diepe slaap (normaal: circa 15%). De grote onrust hangt samen met 2 verschijnselen: de patiënt heeft een matig ernstig slaapapneusyndroom met in totaal over de hele slaaptijd 159 apneus met een maximale duur tot 66 s en een apneu-index van 19 apneus per h. Daarnaast zijn er ook zeer frequent periodiek optredende beenbewegingen. Beide verschijnselen geven verstoring van de slaap; W = waken; R = droomslaap; 1 en 2 = oppervlakkige slaap; 3 en 4 = diepe slaap; M = periode van beweeglijkheid.

wordt gekozen voor een stapsgewijze aanpak. Het slaapapneusyndroom wordt behandeld met continue positieve-drukbeademing (CPAP). Bij een dergelijke behandeling wordt door een compressor naast het bed via een neusmasker een verhoogde luchtdruk in de neuskeelholte veroorzaakt. Hiermee worden de apneus voorkomen. De patiënt blijkt goed te reageren op deze therapie: zijn klachten verminderen sterk, in het bijzonder ook de klachten over overmatige slaperigheid overdag. Het lijkt er derhalve op dat de slaapapneuc component van de klachten bij deze patiënt de belangrijkste is geweest en er is geen reden meer voor behandeling specifiek gericht op PMLS.

Patiënt D is een 56 jaar oude man. Zijn echtgenote klaagt dat hij 's nachts zeer luid snurkt en ademstopping heeft. Bovendien vertelt zij dat haar man overdag erg slaperig is en frequent korte dutjes doet. Het is opmer-

kelijk dat de patiënt zelf in het geheel geen klachten heeft, noch over de nacht noch over de dag. Bij het onderzoek wordt een zeer adipeuze man gezien, maar overigens worden geen bijzonderheden waargenomen. Bij polygrafie, die uitgevoerd wordt in de eigen huiselijke omstandigheden, blijkt er een ernstig slaapapneusyndroom te zijn met verstoring van de nachtslaap, excessieve slaperigheid overdag en frequente apneus met een apneu-index van circa 40 per h gedurende de nachtslaap. De patiënt lijkt een goede kandidaat voor CPAP-apparatuur, temeer daar er op het gebied van de KNO-heelkunde geen duidelijke afwijkingen aantoonbaar zijn.

Tijdens de klinische nachtslaapregistratie die verricht is om CPAP-apparatuur in te stellen blijkt er naast het slaapapneusyndroom nog een andere afwijking te zijn die ook een slaapverstoring teweegbrengt (figuur 3): in droomslaap en wanneer patiënt op de rug ligt, treden ernstige apneus op die leiden tot een zuurstofsaturatie-



FIGUUR 3. Hypnogram van patiënt D, die in het eerste deel van de nacht redelijk slaapt, zonder apneus. Apneus treden wel op wanneer patiënt in droomslaap is en op zijn rug ligt. In het 1e uur slaap zijn er wat bewegingen van de benen die echter spoedig verdwijnen. Na de periode met frequente apneus krijgt patiënt continue positieve-drukbeademing (aangeduid met C (druk: 3 cm H₂O), D (4 cm H₂O) en E (5 cm H₂O)). Bij een instelling van 5 cm waterdruk treden geen apneus meer op en houdt patiënt ook op met snurken. Vanaf dat moment doet zich een ernstig beeld met periodiek optredende beenbewegingen voor; W = waken; R = droomslaap; 1 en 2 = oppervlakkige slaap; 3 en 4 = diepe slaap; M = periode van beweeglijkheid; A = apneus; B = overmatig bewegen van de benen gedurende de nachtslaap.

daling tot 85% en minder. De duur van de apneus is tot 54 s. Nadat vanwege deze apneus CPAP-apparatuur is ingesteld, treedt een nieuw verschijnsel op. Dit was al aangeduid aan het begin van de nacht, doch komt nu in verhevigde vorm naar voren. Het betreft overmatig bewegen van de benen met een periodiek karakter, dat voldoet aan het criterium voor de diagnose 'PMLS'. Het aantal van deze bewegingen is 46 per h. Bij deze patiënt is er derhalve net als bij patiënt C een combinatie van het slaapapneusyndroom en PMLS. Er doet zich echter de bijzondere situatie voor dat de syndromen elkaar lijken te beïnvloeden. Bij vermindering van de apneus neemt de PMLS toe. Dit verscherpt het therapeutisch dilemma dat al geschetst is bij patiënt C. Wanneer immers de standaardtherapie voor PMLS wordt toegepast, toediening van clonazepam, is het te verwachten dat het slaapapneusyndroom weer verergert. Bij deze patiënt kiezen wij voor een combinatie van CPAP-apparatuur ter behandeling van het slaapapneusyndroom en behan-

deling van de PMLS met carbidopa 125 mg vóór het slapen gaan, het middel van tweede keus. Circa een jaar na het instellen van deze therapie gaat het goed met de patiënt; zijn echtgenote is ook tevreden.

Stoornissen in slapen en waken komen vaak voor. Er zijn schattingen dat circa 20-30% van de volwassen bevolking gedurende het leven een periode met lange duur van slecht slapen heeft. Dit betreft vooral ziektebeelden gekarakteriseerd door insomnie.⁵ Circa 0,5-1,0% van de bevolking heeft last van overmatige slaperigheid overdag.⁴

De oorzaken hiervoor zijn velerlei. De bekendste zijn het slaapapneusyndroom en narcolepsie. Ook PMLS en het 'restless legs'-syndroom kunnen hypersomnie overdag geven, doch zijn vaak ook de oorzaak voor slecht slapen gedurende de nacht.

De vraag doet zich voor of de bij de beschreven patiënten waargenomen combinaties van slaap- en waak-

aandoeningen op toeval berusten of dat er een patroon in is te herkennen. In ons Centrum voor Slaap- en Waakstoornissen zijn in de periode waarin deze patiënten werden gezien (circa 3,5 jaar) 1154 patiënten behandeld. In deze grote groep kwam de combinatie narcolepsie met een andere slaapaandoening 3 keer voor op een totaal van 35 patiënten met narcolepsie. Het lijkt derhalve dat deze combinatie conform de literatuur vaker voorkomt dan alleen incidenteel.⁶ Nog veel duidelijker is dit voor de combinatie slaapapneusyndroom en PMLS: bij 91 patiënten met een bewezen ernstig slaapapneusyndroom die in 1994 en 1995 werden gezien, waren er 27 (30%) die ook PMLS hadden. Ook in de literatuur wordt beschreven dat deze combinatie vaker voorkomt dan men op grond van toeval zou mogen verwachten.^{7,8}

De 4 beschreven patiënten hebben gemeen dat zij allen klachten over slapen en waken hebben. De oorzaken zijn verschillend; het bijzondere is dat zij allen 2 verschillende stoornissen hebben die tot de klachten leiden. De keuze van de therapie werd in hoge mate bepaald door het samenspel van deze verschillende oorzaken.

De ziektegeschiedenissen, het beloop en de keuze van de therapie laten zien dat het bij alle patiënten die zich melden met verstoringen van slapen en waken belangrijk is om het onderzoek tot in detail uit te voeren. De polygrafie is daarbij de hoeksteen. Ook in het geval van ziektebeelden die klinisch direct duidelijk lijken, kunnen er achter de hoofdaandoening nog andere aandoeningen schuilgaan die belangrijke invloed hebben op het verdere beloop van de ziekte en op de keuze van therapie.

Bij de diagnostiek en de behandeling van het slaapapneusyndroom bestaat de tendens om de aandacht geheel te richten op de stoornissen in de ademhaling. De beschreven ziektegeschiedenissen laten zien dat dit ertoe kan leiden dat andere belangrijke diagnoses over het hoofd worden gezien. Uit pragmatische overwegingen zou men patiënten met het klinisch beeld van een slaapapneusyndroom kunnen behandelen op grond van de diagnostiek gericht op alleen de ademhalingsstoornis in de nacht. Pas wanneer deze behandeling niet lukt of wanneer er zich nieuwe klinische symptomen voordoen, kan verder onderzoek geschieden.

Deze gang van zaken is te verdedigen, doch onzes inziens is het beter om een dergelijke volgorde voor te zijn en reeds vanaf het begin goed na te gaan welke aandoening nu precies ten grondslag ligt aan de klachten van de patiënt.

Wij danken prof.dr.H.A.C.Kamphuisen, dr.ir.B.Kemp en dr. R.J.Schimsheimer voor hun adviezen bij de voorbereiding van dit manuscript.

ABSTRACT

Sleeping disorders rarely come singly. – Four patients, a woman aged 60 and three men aged 61, 53 and 56 years, presented with hypersomnia during the day. The cause was determined by polygraphic registration and was a variable combination of sleep apnoea syndrome, narcolepsia and periodic movements of the limbs in sleep syndrome (PMLS). Such a combination

may lead to a therapeutic paradox as the treatment of one disturbance may lead to aggravation of another one. Therapy is possible but only when it is completely clear which component of the disorder prevails. Whole night polygraphy is indispensable for this approach.

LITERATUUR

- 1 Parkes JD. Sleep and its disorders. London: Saunders, 1985:270-314.
- 2 Honda Y, Matsuki K. Genetic aspects of narcolepsy. In: Thorpy MJ, editor. Handbook of sleep disorders. New York: Dekker, 1990:217-34.
- 3 Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-24.
- 4 Knuistingh Neven A. Het slaap apneu syndroom in de huisartsen praktijk [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1996.
- 5 Karacan I, Thornby JL, Williams RL. Sleep disturbance: a community survey. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. Sleep/wake disorders. New York: Raven Press, 1983:37-60.
- 6 Hoed J van den, Kraemer H, Guilleminault C, Zarcone jr VP, Miles LE, Dement WC, et al. Disorders of excessive daytime somnolence: polygraphic and clinical data for 100 patients. *Sleep* 1981;4:23-37.
- 7 Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-21.
- 8 Poceta JS, Hajdukovic R, Menn SJ, Ruddy JR, Mitler MM. Periodic leg movements in sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep Res* 1988;16:348-52.

Aanvaard op 29 januari 1997

Bladvulling

Discriminatie

De Senaat der Utrechtsche Hoogeschool heeft onze collega's W.H. COX en G. JELGERSMA, die voor de lezers van dit *Tijdschrift* wèlbekenden zijn, tot eeredoctoren in de geneeskunde bevorderd. De onderscheiding, welke daardoor aan de genoemde collega's ten deel valt, verheugt ons zeer en wij wensen hen daarmede van ganscher harte geluk.

De doctorstitel, welke door de mildheid van den Utrechtschen Senaat deze mannen thans siert, had reeds lang hun eigendom moeten zijn. Wettelijke bepalingen, die thans nauwelijks nog verdedigers zullen vinden, hebben het hun onmogelijk gemaakt langs den normalen weg, door het schrijven van een proefschrift, aanspraak te maken op den titel, dien de wetenschappelijk opgeleide artsen in alle landen sinds eeuwen dragen.

In dit Tijdschrift, voor onze lezers, die de geneeskundige opleiding en de opgeleide geneeskundigen kennen, behoeven wij niet aan te toonen, dat slechts een verkeerd inzicht er toe kan leiden op zóó voorname wijze de gymnasiasten boven de H. B. Scholieren te bevoorrechten. De gymnasiasten en de leerlingen der hogere burgerschool bezoeken na hun komst aan de hoogeschool dezelfde college's en dezelfde laboratoria, gedurende even langen tijd. Zij leggen voor dezelfde faculteiten volkomen gelijksoortige, zij het ook niet gelijknamige, examens af. Hun wetenschappelijke opleiding is volkomen gelijk. Alleen de aard van het voorbereidend onderwijs beslist voor wie de gelegenheid zal openstaan, door het schrijven van een proefschrift, naar den titel van med. doctor te dingen.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1897;41I:165.)