

Overmatige slaperigheid: een diagnostisch dilemma

Guido Kranenburg en Laurien L. Teunissen

DAMES EN HEREN,

Een toegenomen hoeveelheid slaap per etmaal (hypersomnie) en overmatige slaperigheid overdag zijn veelvoorkomende problemen. Naar schatting heeft 20% van de bevolking hypersomnie.¹ Meestal betreft het secundaire hypersomnie ten gevolge van andere stoornissen, zoals het obstructieve-slaapapneusyndroom en bewust te kort slapen (gedragsmatige hypersomnie). Aan de hand van 2 ziektegeschiedenissen illustreren wij dat hypersomnie ook een primaire, centrale oorzaak kan hebben. We laten het diagnostisch proces zien bij patiënten met hypersomnie bij wie de diagnose ‘obstructieve-slaapapneusyndroom’ onwaarschijnlijk is.

Patiënt A, een 14-jarig meisje, bezocht de huisarts omdat zij overdag voortdurend in slaap viel. Zij kon hierdoor slecht meekomen op de middelbare school, waar ze het vmbo volgde. 's Nachts sliep zij licht en onrustig. Daarnaast zakte zij regelmatig door de benen na het lachen. De huisarts besloot haar te verwijzen naar een slaapcentrum vanwege het vermoeden op narcolepsie met kataplexie.

Patiënte vertelde om 23:00 uur naar bed te gaan omdat zij eerder niet in slaap kon komen. Daarna viel zij snel in slaap, maar ze werd een aantal keer wakker tijdens de nacht en kon dan uren wakker liggen. Om 7:00 uur moest zij wakker gemaakt worden. Overdag kon zij in slaap vallen achter de computer en op de bank, maar ook aan tafel en tijdens een gesprek. Na een dutje verdween de slaperigheid tijdelijk. Er waren duidelijke aanwijzingen voor kataplexie: tijdens het lachen zakte patiënte regelmatig door de benen of zakte de kaak naar beneden en knikte het hoofd naar voren. Er was sprake van een kortdurende verlamming vlak vóór het in slaap vallen of na het ontwaaken (slaapparalyse) en van hallucinaties tijdens de overgang van waak naar slaap (hypnagoge hallucinaties). De weken voorafgaand aan de klachten was haar gewicht toegenomen. Haar stemming was niet depressief, maar ze was wel af en toe wat prikkelbaar.

De anamnese was suggestief voor narcolepsie met kataplexie en we besloten om polysomnografie en vervolgens een ‘mean sleep latency’-test uit te voeren. De totale slaapduur tijdens de nacht was 7 h en 23 min. Er waren geen aanwijzingen voor het obstructieve-slaapapneusyndroom (apneu-hypopneu-index: 1,3; referentiewaarde: 0-5) of ‘periodic limb movement disorder’ (‘periodic limb movement’-index: 8,1; referentiewaarde: 0-5; de verhoogde index was klinisch niet relevant). Tijdens de mean-sleep-latency-test viel patiënte tijdens alle 4 dutjes

St. Antonius Ziekenhuis, afd. Neurologie en klinische neurofysiologie, Nieuwegein.

G. Kranenburg, BSc, coassistent; dr. L.L. Teunissen, neuroloog.

Contactpersoon: G. Kranenburg, BSc

(g.kranenburg@students.uu.nl).

in slaap. De gemiddelde inslaaplatentie was 3 min. Tijdens 2 dutjes werd de REM-slaap bereikt. Hiermee werd voldaan aan de criteria voor narcolepsie.

We behandelden patiënte met methylfenidaat 10 mg 2 dd. Hiermee was de slaperigheid matig onder controle. Verder adviseerden we haar om in plaats van langere dutjes maximaal 2 keer 20 min te slapen in de middag. Omdat patiënte het meest last had van de kataplexie startten we behandeling met clomipramine 10 mg 2 dd, een tricyclisch antidepressivum dat kataplexie kan onderdrukken. Hierdoor trad de kataplexie minder frequent op.

Patiënt B, een 59-jarige man, bezocht de huisarts omdat hij al meer dan 10 jaar ongewild in slaap viel overdag. Dit leverde hem in zijn dagelijks leven grote problemen op bij zijn werk als docent. Hij had moeite om geconcentreerd te werken en wakker te blijven, met name tijdens de lesuren in de middag. Eerder was patiënt al uitgebreid onderzocht in verschillende slaapcentra en werd er onder andere gedacht aan narcolepsie. Deze diagnose kon echter niet gesteld worden. Gedurende enige tijd was patiënt wel behandeld met modafinil, maar vanwege de bijwerking hoofdpijn werd deze behandeling gestaakt. De huisarts besloot patiënt opnieuw door te sturen naar een neuroloog in een slaapcentrum om eventuele diagnostiek te herhalen en zo mogelijk een adequate behandeling te starten.

Patiënt vertelde iedere nacht van 23:00 uur tot 6:00 uur te slapen. In- en doorslapen was hierbij geen probleem. Overdag had hij echter vanaf de middag last van overmatige slaperigheid, ook wanneer hij 's nachts langer sliep. Bij monotone bezigheden als vergaderingen viel hij geregeld in slaap, gemiddeld 2 keer per dag. Een dutje zorgde ervoor dat de slaperigheid tijdelijk afnam. Hij gaf aan last te hebben van futloosheid, maar ervoer nooit een depressieve stemming. Er waren geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van kataplexie of slaapparalyse, maar wel voor hypnagoge hallucinaties.

We besloten om polysomnografie en vervolgens een mean-sleep-latency-test te verrichten. De totale slaapduur tijdens de nacht was 6 h en 51 min. Er waren geen aanwijzingen voor het obstructieve-slaapapneusyndroom (apneu-hypopneu-index: 4,1) of periodic-limb-movement-disorder (periodic-limb-movement-index: 2,2). Tijdens de mean-sleep-latency-test viel patiënt tijdens alle dutjes in slaap. De gemiddelde inslaaplatentie was 3 min en 15 s. Tijdens geen van de dutjes werd de REM-slaap bereikt. Door een verkorte inslaaplatentie maar het ontbreken van 2 of meer 'sleep-onset REM periods' werd niet voldaan aan de criteria voor narcolepsie, maar wel voor hypersomnie. Bij patiënt was 4 jaar eerder de aanwezigheid van hypopretine al aangetoond bij liquoronderzoek.

De diagnose 'idiopathische hypersomnie' kon gesteld worden. We startten behandeling met modafinil 100 mg 1 dd. Dit had een redelijk effect. Aanvankelijk werd de dosering modafinil verhoogd, maar patiënt kon dit niet verdragen vanwege hoofdpijn. In overleg met patiënt werd besloten om de dosering weer te verlagen naar 100 mg 1 dd. Patiënt gaf aan dat er met medicatie zeker een vermindering van de klachten was en hij was redelijk tevreden over zijn dagelijks functioneren.

BESCHOUWING

Deze 2 casussen laten een uiteenlopende presentatie zien van patiënten met hypersomnie van centrale origine. Bij patiënt A ging de hypersomnie gepaard met kataplexie, slaapparalyse en hypnagoge hallucinaties en kon de diagnose 'narcolepsie met kataplexie' gesteld worden. Patiënt B presenteerde zich met hypersomnie en hypnagoge hallucinaties zonder kataplexie, en bij hem stelden we de diagnose 'idiopathische hypersomnie'.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE VAN HYPERSOMNIE

Het is belangrijk om hypersomnie te onderscheiden van vermoeidheid. Bij hypersomnie is er sprake van een onhoudbare slaperigheid overdag.

De differentiaaldiagnose van hypersomnie is uitgebreid (tabel 1). Het obstructieve-slaapapneusyndroom is de meest voorkomende oorzaak van hypersomnie. Verder kan hypersomnie worden veroorzaakt door slechte slaaphygiëne, met name een te korte slaapduur, medicatiegebruik of psychiatrische comorbiditeit.

Bij een klein deel van de patiënten is er sprake van hypersomnie van centrale origine. Hiertoe behoren idiopathische hypersomnie en narcolepsie. Een zeldzame vorm van primaire hypersomnie die relevant is om te herkennen om doctor's delay te voorkomen is het Kleine-Levin-

TABEL 1 Belangrijkste oorzaken van hypersomnie

oorzaak

- primaire hypersomnie
 - idiopathische hypersomnie
 - narcolepsie
 - Kleine-Levin-syndroom
- secundaire hypersomnie
 - hypersomnie op basis van medicatiegebruik
 - hypersomnie op basis van verstoorde slaaphygiëne en daardoor slaapdeprivatie
 - hypersomnie op basis van een psychiatrische diagnose
 - obstructief-slaapapneusyndroom
 - 'periodic limb movement disorder'

TABEL 2 Symptomen van narcolepsie en idiopathische hypersomnie

symptoom
dutjes overdag
doorslaapstoornissen 's nachts
slaapparalyse*
hypnagoge hallucinaties†
automatisch gedrag
specifiek voor narcolepsie
gewichtstoename
kataplexie‡§
* Slaapparalyse is een kortdurende verlamming vlak vóór het in slaap vallen of na het ontwaken, vaak in combinatie met hypnagoge hallucinaties.
† Hypnagoge hallucinaties zijn hallucinaties die optreden tijdens de overgang van waak naar slaap.
‡ Kataplexie is een acuut ontstane, vaak partiële verslapping zonder bewustzijnsverlies die meestal wordt uitgelokt door hevige emoties.
§ Wanneer er in de anamnese duidelijk sprake is van kataplexie, kan de diagnose 'narcolepsie met kataplexie' gesteld worden.

syndroom. Bij deze aandoening komt de hypersomnie intermitterend voor en gaat deze gepaard met gedragsveranderingen en cognitieve stoornissen.²

PATHOFYSIOLOGIE

Narcolepsie wordt veroorzaakt door het verlies van de neuronen in de hypothalamus die zorgen voor de productie van hypocretine. Hypocretine is betrokken bij het genereren en reguleren van de REM-slaap. Bij zowel honden als mensen is aangetoond dat hypocretine betrokken is bij het ontstaan van narcolepsie.³

Het slaap-waakstelsel kan worden gezien als een schakelaar. Het systeem maakt overgangssituaties onmogelijk. Kleine verstoringen in de waakstand zorgen echter al voor een omschakeling naar de slaapstand. Om deze instabiele situatie te voorkomen is er het hypocretinesysteem. Bij narcolepsie is de stabiliserende werking van het hypocretinesysteem weggefallen en is er een instabiele schakelaar. Kleine verstoringen overdag kunnen dan leiden tot overgang naar de slaaptoestand. Bij patiënten met narcolepsie wordt dan ook gezien dat zij tijdens monotone bezigheden moeite hebben wakker te blijven.⁴ Wat de oorzaak is van het te gronde gaan van de hypocretineproducerende neuronen is nog onduidelijk. Een hypothese is dat de neuronen die hypocretine produceren beschadigd worden door een auto-immuun proces.⁵ Bij narcolepsie wordt er een duidelijke associatie gezien met HLA-DR1501 en HLA-DQB1*0602. Deze associatie is er met name bij patiënten met narcolepsie en

kataplexie: HLA-DQB1*0602 is aanwezig bij meer dan 85% van hen.⁶ Bij slechts 30-35% van de patiënten met narcolepsie zonder kataplexie is deze associatie aanwezig.⁷ Er is minder bekend over de pathogenese van idiopathische hypersomnie. Hoewel de klachten van idiopathische hypersomnie en narcolepsie voor een groot deel overeenkomen zijn er waarschijnlijk grote verschillen qua pathogenese tussen de 2 ziektebeelden. De concentratie van hypocretine in de liquor is niet-afwijkend bij patiënten met idiopathische hypersomnie in tegenstelling tot bij patiënten met narcolepsie.⁸

Ondanks dit verschil in pathogenese is de behandeling met stimulerende middelen als modafinil effectief bij zowel patiënten met idiopathische hypersomnie als met narcolepsie.

DIAGNOSTIEK

Een goede slaapanamnese is onontbeerlijk. De kenmerkende symptomen van narcolepsie of idiopathische hypersomnie staan in tabel 2. Tabel 3 vermeldt de vragen die in de spreekkamer gesteld kunnen worden om de ernst van hypersomnie in te schatten.

Voordat er diagnostiek naar narcolepsie of idiopathische hypersomnie gedaan wordt, moet chronische slaapdeprivatie als oorzaak van de hypersomnie uitgesloten worden. Dit kan gebeuren met een slaapdagboek of door gebruik te maken van actigrafie. Een actigraaf is een klein kastje, meestal in de vorm van een polshorloge, dat bewegingen van de patiënt registreert en daardoor informatie geeft over de slaapduur. Om onderscheid te kunnen maken tussen narcolepsie, idiopathische hypersomnie en andere diagnoses wordt vervolgens gebruikgemaakt van polysomnografie en een mean-sleep-latency-test (tabel 4).¹⁰

TABEL 3 Vragen die kunnen helpen om de ernst van hypersomnie in te schatten*

vraag

- wat is de kans dat u in slaap valt tijdens de volgende situaties?
- tijdens zitten en lezen
- tijdens tv-kijken
- tijdens theaterbezoek of vergadering
- gedurende een uur in een auto
- tijdens rust in de namiddag
- zitten en praten met iemand na de lunch
- gedurende enkele minuten stilstaan in het verkeer in de auto

* Vragen zijn ontleend aan de 'Epworth sleepiness scale'.⁹

LEERPUNTEN

- Een toegenomen hoeveelheid slaap per etmaal (hypersomnie) en overmatige slaperigheid overdag zijn veelvoorkomende problemen; het is van belang om in de anamnese duidelijk onderscheid te maken met vermoeidheid.
- Er zijn vele oorzaken van hypersomnie, waaronder narcolepsie en idiopathische hypersomnie.
- Suggestieve kenmerken specifiek voor narcolepsie zijn kataplexie en gewichtstoename.
- Suggestieve kenmerken van zowel idiopathische hypersomnie als narcolepsie zijn dutjes overdag, doorslaapstoornissen, slaappanalyse, hypnagoge hallucinaties en automatisch gedrag.
- Aanvullend onderzoek bij hypersomnie bestaat uit polysomnografie om andere slaapstoornissen uit te sluiten en een 'mean sleep latency'-test om de diagnose 'narcolepsie' of 'idiopathische hypersomnie' te stellen.
- Zowel patiënten met narcolepsie als met idiopathische hypersomnie blijken baat te hebben bij behandeling met stimulerende middelen als modafinil.

Polysomnografie Bij polysomnografie worden tijdens de slaap verschillende functies gemeten middels een eeg, emg op kin- en beenspieren, neus-'flow'-meting, saturatiemeting en borst-buikademhalingsexcursies en elektro-oculografie. Polysomnografie helpt met name om andere problemen op te sporen, zoals het obstructieve-slaapapneusyndroom en het 'restless legs'-syndroom of periodic-limb-movement-disorder.

Aanwijzingen voor narcolepsie tijdens polysomnografie

zijn een korte inslaaplatentie (< 10 min) en het optreden van sleep-onset-REM-periods. Hierbij treedt de REM-slaap binnen 15 min na het in slaap vallen op.⁸

Mean-sleep-latency-test Wanneer er tijdens polysomnografie geen duidelijke aanwijzingen zijn voor andere diagnoses, zoals het obstructieve-slaapapneusyndroom, wordt het aanvullend onderzoek uitgebreid met een mean-sleep-latency-test.^{4,8,10} De patiënt wordt 4 of 5 maal gedurende een dag de kans geboden om een dutje te doen in een donkere kamer met omstandigheden die zo optimaal mogelijk zijn. De gemiddelde inslaaplatentie is de gemiddelde duur totdat de patiënt in slaap valt bij deze aangeboden dutjes. Ook bij een mean-sleep-latency-test worden verschillende functies gemeten met eeg, emg, ecg en elektro-oculografie. Hierdoor kan gelet worden op het optreden van sleep-onset-REM-periods.¹⁰

Wanneer de gemiddelde inslaaplatentie < 8 min is en er minstens 2 sleep-onset-REM-periods optreden, mag er gesproken worden van narcolepsie (zie tabel 4). Als de gemiddelde inslaaplatentie wel < 8 min is maar er geen of onvoldoende sleep-onset-REM-periods optreden, mag de diagnose 'narcolepsie' niet gesteld worden. In de praktijk lijkt de mean-sleep-latency-test soms fout-negatieve uitslagen te geven. In dat geval kan er nog liquoronderzoek naar hypocretine ingezet worden (zie tabel 4). Als hypocretine niet aantoonbaar is, kan er alsnog gesproken worden van narcolepsie. Als er wel hypocretine in de liquor aanwezig is, wordt de diagnose 'idiopathische hypersomnie' gesteld. Wanneer de gemiddelde inslaaplatentie niet verkort is, is er per definitie geen sprake van narcolepsie of idiopathische hypersomnie.^{8,10}

TABEL 4 Diagnostiek bij vermoeden op idiopathische hypersomnie of narcolepsie^{8,9}

diagnose	polysomnografie	'mean sleep latency'-test†	hypocretine in liquor§
narcolepsie*	korte inslaaplatentie (< 10 min)	gemiddelde inslaaplatentie < 8 min en ≥ 2 SOREMP's	niet aantoonbaar
idiopathische hypersomnie†	korte inslaaplatentie (< 10 min), geen aanwijzingen voor andere slaapstoornissen	gemiddelde inslaaplatentie < 8 min en < 2 SOREMP's	aantoonbaar

* Wanneer er in de anamnese duidelijke aanwijzingen zijn voor kataplexie, kan de diagnose 'narcolepsie met kataplexie' zonder verder aanvullend onderzoek gesteld worden.

† Er wordt onderscheid gemaakt tussen een groep patiënten met voornamelijk een toegenomen slaapbehoefte (meer uren slaap per etmaal) en een groep die niet goed in staat is langdurig wakker te blijven overdag zonder dat er een duidelijke toename is van de totale hoeveelheid slaap per etmaal.

‡ Bij een mean-sleep-latency-test wordt 4-5 maal gedurende een dag de kans geboden om een dutje te doen in een kamer met omstandigheden die zo optimaal mogelijk zijn. Er wordt daarbij gelet op de gemiddelde inslaaplatentie en het optreden van 'sleep-onset REM periods' (SOREMP's), waarbij de REM-slaap binnen 15 min na het in slaap vallen optreedt.

§ Niet vereist voor de diagnose.

BEHANDELING

Er is een grote overlap in de therapie van patiënten met narcolepsie en met idiopathische hypersomnie. De behandeling bestaat uit leefstijladviezen en medicamenteuze ondersteuning.¹⁰

Allereerst is het van belang om de slaaphygiëne te optimaliseren. Slaapdeprivatie verergert de klachten. Verder wordt patiënten aangeraden om korte dutjes (van 20 min) in te bouwen in hun dag, omdat blijkt dat veel patiënten erna minder slaperigheid ervaren.

Medicamenteus worden beide groepen patiënten vaak behandeld met stimulerende middelen als modafinil. Behandeling met gammahydroxyboterzuur (GHB) is in opkomst. Dit middel is werkzaam bij patiënten met kataplexie, een verstoorde nachtslaap of een verhoogde slaapneiging.

Voor patiënten is het relevant dat zij na het stellen van de diagnose pas rijgeschikt worden geacht wanneer zij adequaat behandeld worden.¹¹ De 'maintenance of wakefulness'-test, waarbij patiënten moeten aantonen dat ze meerdere malen langer dan 8 min wakker kunnen blijven, kan hulp bieden om een oordeel te vellen over de rijgeschiktheid.

Dames en Heren, hypersomnie is een veelvoorkomend probleem. In de anamnese is het belangrijk om duidelijk onderscheid te maken tussen vermoeidheid en overmatige slaperigheid. Suggestieve kenmerken specifiek voor narcolepsie zijn kataplexie en gewichtstoename. Suggestieve kenmerken van zowel idiopathische hypersomnie als narcolepsie zijn dutjes overdag, doorslaapstoornissen, slaapparalyse, hypnagoge hallucinaties en automatisch gedrag. Aanvullend onderzoek bij hypersomnie bestaat uit polysomnografie om andere slaapstoornissen uit te sluiten en een mean-sleep-latency-test om de diagnose 'narcolepsie' of 'idiopathische hypersomnie' te stellen. In de praktijk blijkt dat zowel patiënten met narcolepsie als met idiopathische hypersomnie baat hebben bij behandeling met stimulerende middelen als modafinil.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 juni 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 014 ;158:A7537

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A7537**

LITERATUUR

- 1 Young TB. Epidemiology of daytime sleepiness: definitions, symptomatology, and prevalence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 16):12-6.
- 2 Chokroverty S. *Sleep disorders medicine*. New York: Elsevier; 2009.
- 3 Mieda M, Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system. *Prog Brain Res*. 2012;198:5-14.
- 4 Fronczek R, van der Zande WL, van Dijk JG, Overeem S, Lammers GJ. Narcolepsie: diagnostiek en behandeling in een nieuw perspectief. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:856-61.
- 5 Fontana A, Gast H, Reith W, Recher M, Birchler T, Bassetti CL. Narcolepsy: auto-immunity, effector T-cell activation due to infection, or T cell independent major histocompatibility complex class II induced neural loss? *Brain*. 2010;133:1300-11.
- 6 Lin L, Mignot E. HLA and narcolepsy. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E, red. *Narcolepsy and Hypersomnia*. New York: Informa Healthcare; 2006.
- 7 Neely S, Rosenberg R, Spire JP, Antel J, Arnason B. HLA antigens in narcolepsy. *Neurology*. 1987;37:1858-60.
- 8 Overeem S, Reading P, red. *Sleep disorders in neurology: A practical approach*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2010.
- 9 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
- 10 International Classification of Sleep Disorders. *Diagnostic and Coding Manual*. 2e dr. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- 11 Rijgeschiktheid van personen met OSAS, narcolepsie en idiopathische hypersomnolentie Een advies tot herziening van de regelgeving. Versie 1a. Rijswijk: Commissie Rooijackers; 2007.