

Narcolepsie: een zeldzame en complexe aandoening

T R E F W O O R D E N

NARCOLEPSIE; CATAPLEXIE; POLYGRAFIE; REM-DISSOCIATIE; PSYCHOSTIMULANTIA; ANTI-DEPRESSIVA; NIET-MEDICAMENTEUZE ADVIEZEN.

door A.C. Declerck

Samenvatting

Narcolepsie is een zeldzame aandoening van onbekende etiologie met familiale predispositie en zeer ernstige psychosociale gevolgen. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld.

Een verstoord evenwicht tussen de cholinerge en mono-aminerge systemen in de hersenstam speelt bij het ontstaan een grote rol. Van de neuroloog mag verwacht worden dat hij niet alleen oog heeft voor het symptomatisch behandelen van de klachten met medicijnen, maar ook niet-medicamenteuze maatregelen kan voorstellen om op deze wijze de psychosociale gevolgen tot een minimum te beperken. In dit artikel wordt ingegaan op de pathofysiologie, het klinisch beeld en de behandeling van narcolepsie.

Inleiding

Narcolepsie is een aandoening van onbekende origine gekenmerkt door excessieve slaperigheid overdag, typisch geassocieerd met cataplexie en andere droomslaapgebonden verschijnselen zoals hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse.¹ In de literatuur staan deze vier verschijnselen bekend als *narcoleptische tetraade*.² De aandoening is vooral bekend geworden door de publicatie van de Franse zenuwarts Gelimeau in 1980 die aan de onbedwingbare slaapaanvallen de naam *narcolepsie* gaf. Voor de aanvallen van spierslapte werd door Hennenberg in 1916 de term cataplexie bedacht. De prevalentie wordt geschat op 0,5-6 per 100.000 en er bestaat een familiale predispositie. Tot op heden is de juiste etiologie niet bekend. Sommigen suggereren een autosomale dominante wijze van overerving en anderen een multifactoriële

wijze waarbij externe factoren een belangrijke rol spelen.³ Dikwijls treden de eerste verschijnselen op bij infectie, trauma of een periode van overbelasting.

Klinisch beeld

Het klinisch beeld bestaat uit vier hoofdsymptomen (de tetraade) die in wisselende combinatie kunnen voorkomen en een aantal additionele klachten zoals vermeld in *Tabel 1*. Hoewel wisselend in intensiteit blijven ze meestal levenslang bestaan.

Voornaamste symptomen

- *Narcolepsie*. Dit symptoom bestaat uit een continu gevoel van slaperigheid met daarnaast onbedwingbare slaapaanvallen. Deze aanvallen zijn meestal van korte duur (korter dan 15 minuten) en verkwikkend. Ze treden op in de gebruikelijke fysiologische (na warme maaltijd) of monotone (TV kijken) situaties maar na verloop van tijd ook tijdens actieve bezigheid (werk). Na een dutje is men meestal een paar uur aanvalsvrij.
- *Cataplexie*. Dit is het plotse verlies van spiertonus gedurende enkele seconden of minuten met een even plots volledig functieherstel. Tijdens de aanval blijft het bewustzijn helder. Verslapping kan hetzij compleet zijn (alle spieren behalve diafragma en oogspieren) hetzij partieel (vooral de spieren rond de mond en de knieën). Bijna altijd worden de aanvallen uitgelokt door emoties, vooral lachen, of een onverwachte gebeurtenis. Per persoon hebben ze meestal een stereotype verloop.
- *Hypnagoge hallucinaties*. Dit zijn zeer intense denkbeeldige waarnemingen die optreden bij het inslapen en minder bij het ontwaken. De inhoud is meestal zeer bedreigend en beangstigend en de hallucinaties worden als zeer levensecht ervaren. Hierbij zijn alle zintuiglijke modaliteiten betrokken. Een duur van langer dan 10 minuten is ongebruikelijk.
- *Slaapparalyse*. Dit betekent onvermogen zich gedurende enkele minuten te bewegen (wel oogbewegingen) of te praten. Het treedt vooral op bij het inslapen en dikwijls in combinatie met hypnagoge hallucinaties.

Additionele symptomen

Dit zijn atypische klachten die opvallend veel door patiënten die lijden aan narcolepsie worden gemeld.

- *Verstoorde nachtelijke slaap*. De patiënten klagen over een te korte, te oppervlakkige en te onrustige

Tabel 1. Symptomen van narcolepsie en percentueel voorkomen.

Voornaamste symptomen	Frekwentie
Slaperigheid en slaapaanvallen	95%
Cataplexie	70%
Hypnagoge (pompe) hallucinaties	30%
Slaapparalyse	25%
Additionele symptomen	
Verstoorde nachtelijke slaap	80%
Automatisch gedrag	?
Geheugen- en aandachtsstoornissen	?

slaap. De hoeveelheid slaap is per 24 uur echter niet afgenomen. Circa een kwart van hen heeft last van periodieke beenbewegingen (PLMS). Tevens zijn ze gemakkelijker wakker waardoor vaker parasomnieën optreden.

- *Automatische gedragingen* zoals uitstappen bij de verkeerde bushalte, de verkeerde huisdeur willen openen of onduidelijk gaan schrijven met zinloze inhoud, treden vooral op wanneer de slaapdruk zeer groot is zoals vlak voor een slaapaanval. Hierbij past ook wazig en dubbel zien.
- *Geheugen- en aandachtsstoornissen* zijn veel gehoorde klachten die vermoedelijk op inprentingsstoornissen berusten en samenhangen met de sterke schommelingen in vigilantie ('microsleeps').

Psychosociale gevolgen

Dat bovengenoemde verschijnselen een grote impact kunnen hebben op het dagelijks functioneren is voor de hand liggend. Dit betreft niet alleen het presteren op school of op het werk maar ook gebrek aan zelfvertrouwen en sociale contacten.

Een gestoorde seksuele relatie (25%) en psychiatrische klachten (30%) komen frequent voor.⁴

De aandoening begint meestal sluipend en monosymptomatisch tussen het 10e en 20ste levensjaar en zelden boven het 50ste levensjaar. Bij 70% is het eerste symptoom narcolepsie en bij 25% een combinatie van narcolepsie en cataplexie. Na maanden of jaren komen er andere symptomen bij maar de meest voorkomende combinatie is narcolepsie, cataplexie en hallucinaties (60%). Slechts bij 10% zijn alle vier de hoofdsymptomen uit de tetraade aanwezig.

Pathofysiologie

Bij gezonde personen kan men polygrafisch drie goed van elkaar te onderscheiden vigilantietoestanden vaststellen: het wakker zijn, de langzame of non-REM slaap en de snelle of REM-slaap. Elke toestand wordt gekenmerkt door een specifiek activeringsniveau zoals weergegeven in *Tabel 2*.

Tabel 2. Vigilantietoestanden met hun activeringsniveau.

Vigilantietoestand	Activeringsniveau			
	Symp ZS	Parasymp ZS	Motor ZS	Psyche
Waak	domineert	hoog	laag	hoog
Non-REM-slaap	laag	domineert	laag	laag
REM-slaap	domineert	hoog	LAAG	hoog

Bij narcolepsie patiënten lijken de onderlinge grenzen vervaagd en treden veel snelle ongecoördineerde wisselingen op. Dit leidt niet alleen tot sterke fragmentatie van de vigilantie niveau's maar ook tot ongewenste dissociaties. In deze visie is cataplexie een gedissocieerd REM slaapfenomeen dat optreedt tijdens waak en is automatisch gedrag het ongewenst optreden van non-REM slaap. Het afwijkend cyclisch slaap/waakpatroon bij narcolepsie zou berusten op een ontregeling van de slaap/waakcentra gelegen in de hersenstam. Waarschijnlijk is dit een gevolg van een verstoord evenwicht tussen de hyperactieve cholinerge (stimulatie bevordert REM slaap en cataplexie) en de hypoactieve mono-aminerge systemen. Dierfarmacologisch onderzoek ondersteunt deze hypothese.⁵

Diagnostiek

Het samen voorkomen van onbedwingbare slaapaanvallen en cataplexie is uniek voor narcolepsie. Als slechts één van beide aanwezig is moet het bestaan van andere oorzaken overwogen worden. Zo kan hypersomnolentie het gevolg zijn van een slaapapneu-syndroom, idiopathische hypersomnie, PLMS of depressie. In tegenstelling tot cataplexie gaan epileptische en syncopale aanvallen gepaard met bewustzijnsverlies.

Anamnese

Het expliciet vragen naar de voornaamste symptomen is van essentieel belang. De diagnose is bijna zeker wanneer zowel slaapaanvallen als cataplexie aanwezig zijn. Wanneer slechts één van beide wordt vermeld, ook al is er een ander hoofd- of additioneel symptoom aanwezig, dan is aanvullend onderzoek ter bevestiging wenselijk. Ook het gebruik van een gestructureerde vragenlijst, zoals de sleep disorders questionnaire van Douglas kan zeer nuttig zijn.⁶

Polygrafie

• MSLT

Doel van dit onderzoek is zowel het bestaan en de ernst van de narcolepsie te beoordelen alsmede het uitsluiten van andere oorzaken. De meest gebruikelijke methoden zijn de *Multiple Sleep Latency Test (MSLT) overdag* en *polysomnografie (PSG)*'s nachts.

De MSLT verloopt als volgt. De patiënt gaat overdag met intervallen van 2 uur, onder vaste condities, 20 minuten op bed liggen met de intentie te gaan slapen. De test wordt minstens 4 maal uitgevoerd en de eerste niet vóór 09.00 uur. Per sessie wordt de tijd gemeten tussen het begin van de registratie en het moment van inslapen ofwel de slaaplatentietijd (SLT). Tevens wordt nagegaan in hoeveel sessies er ook droomslaap geregistreerd wordt. Voor narcolepsie geldt dat de gemiddelde MSLT kleiner of gelijk aan 7 minuten is en dat er in tenminste 2 sessies REM-slaap optreedt.⁷

Tabel 3. Kenmerken van de meest gebruikte geneesmiddelen bij narcolepsie met de geadviseerde en maximale dagdosering, plasmahalfwaardetijd en bijwerkingen.

	maximale dagdosering in mg	max. aantal giften per dag	T _{1/2 max}	bijwerkingen
Tegen overmatige slaperigheid en slaapaanvallen:				
Methylfenidaat	10-60 (120)	2-3(4)	2	agitatie cardiovasculair eetlustremmend
Modafinil	200-400(600)	1-2	8	
Mazindol	1-2(4)	1-2	10	
Tegen cataplexie en hypnagoge hallucinaties:				
Tricyclische antidepressiva (TAD)				
Clomipramine	25-75(150)	2(3)	21	anticholinerg obesitas seksuele impotentie
Imipramine	25-75(150)	2(3)	20	
Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitors (SSRI)				
Serotonine				
Fluoxetine	20-40(60)	1	48	als TAD maar minder
Fluvoxamine	50-150(300)	1(2)	20	

• *De nachtelijke PSG*

Dit onderzoek wordt uitgevoerd voorafgaand aan de MSLT waarbij men nagaat of het slaapbeeld past bij narcolepsie, zoals het te vroegtijdig optreden van de eerste REM-slaap periode (binnen 30 minuten, ook wel SOREM: Sleep Onset REM genoemd) en tevens probeert andere oorzaken van de hypersomnolentie op te sporen. Uiteraard dienen andere oorzaken van SOREM zoals alcoholabuses, stoppen met hypnotica en depressie te worden uitgesloten. Met behulp van ambulante 24-uurs registratie is het mogelijk MSLT en PSG te combineren.

Bloedonderzoek

Behalve het laten uitvoeren van een HLA-typering DR2 (15) DQw1⁶ die bij 98% van de patiënten met narcolepsie van het Kaukasische en Mongolide ras kan worden aangetoond is geen ander biochemisch onderzoek aangewezen. Hier dient vermeld te worden dat deze HLA-typering ook veel voorkomt bij personen die lijden aan een andere vorm van overdreven slaperigheid overdag.

Behandeling

Aangezien er geen causale behandeling mogelijk is hebben de voorgeschreven maatregelen en medicijnen vooral tot doel de symptomen en de hieruit voortvloeiende psychosociale consequenties tot een minimum te beperken.

Medicamenteuze behandelingen

Alhoewel er een brede consensus bestaat aangaande de soort geneesmiddelen is dit minder het geval voor wat betreft de geadviseerde doseringen. In *Tabel 3* worden de in Nederland meest gebruikte medicijnen vermeld met opgave van richt- en maximum doses per dag, frekwentie van inname, de plasma-halfwaardetijd en de belangrijkste bijwerkingen.

• *Bij overdreven slaperigheid*

Voor onderdrukking van overmatige slaperigheid worden vooral de psychostimulantia Methylfenidaat (Ritalin®: 10 mg/tab) en het nieuwe Modafinil (Modiodal®: 100 mg/tab) voorgeschreven. Men begint steeds met een éénmalige inname 's ochtends in de laagst geadviseerde dosering. Aan de hand van het klinisch effect wordt de dosis hetzij verhoogd hetzij herhaald. Om te vermijden dat men slecht inslaapt mag het niet te laat worden ingenomen (Ritalin: 4-6 uur voor de slaap; Modafinil: 8-10 uur voor de slaap). De ervaring heeft geleerd dat

hierdoor een alertheidsgraad van 70 tot 80% kan worden bereikt. Wegens de vele hinderlijke bijwerkingen (agitatie, slapeloosheid, tachycardie, droge mond, spiertrekkingen, mictiedrang) blijkt slechts de helft van de patiënten de medicatie regelmatig in te nemen.^{8,10} Daarenboven kan snel gewenning en psychische afhankelijkheid optreden. Deze klachten zouden minder uitgesproken zijn voor Modiodal®.⁹ De aanwezigheid van cardiovasculaire en psychiatrische klachten is een contra-indicatie. Voor circa 20% van de patiënten kan de eetlustremmer mazindol (Teronac®) een bevredigend alternatief bieden. In Nederland is het voorschrijven van amfetamines thans verboden.

• *Bij cataplexie en hallucinaties*

Voor het bestrijden van de REM-slaap gebonden verschijnselen als cataplexie en hallucinaties worden bijna uitsluitend antidepressiva gebruikt. Wegens de minder uitgesproken anticholinerge neven-effecten wordt thans de voorkeur gegeven aan selectieve serotonine re-uptake inhibitors boven de tricyclische antidepressiva. Als gevolg van de ongewenste toename van gewicht (25%) en de afname van seksuele potentie (50%) wordt de behandeling echter dikwijls voortijdig gestopt.¹⁰ De behandeling kan soms aangevuld worden door 's avonds gammahydroxyboterzuur in te nemen. Hierover bestaat geen eenstemmigheid.

Alleen bij zeer ernstige verstoring van de slaap is het voorschrijven van een kortwerkend hypnoticum zinvol. Bij het bestaan van PLMS wordt de voorkeur gegeven aan Madopar® of Sinemet retard® 62.5-125 mg in te nemen een uur voor het naar bed gaan. Deze stoffen kunnen leiden tot een toename van hallucinaties aan het einde van de nacht.

Niet medicamenteuze behandelingen

• Patiënt en direct betrokkenen zo concreet mogelijk inlichten over het te verwachten verloop en de hieruit voortvloeiende beperkingen.

• Zorgen voor een zeer regelmatige levenswijze, met name een vaste planning van het tijdstip van naar bed gaan en opstaan en van dutjes overdag. Zeer mono-tone of zeer stressvolle situaties overdag vermijden.

• Patiënt zo goed mogelijk leren omgaan met zijn beperkingen. Hierbij kan hulp van andere deskundigen (psycholoog, leerkracht, arbeidsdeskundige) zeer nuttig zijn. Ook lotgenotencontact is belangrijk.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Denk aan narcolepsie wanneer zowel slaapaanvallen als cataplexie voorkomen en er een familiale belasting bestaat.
- 2 Voor een correcte interpretatie van een 'multiple sleep latency test' moet men weten hoe de patiënt de nacht ervoor heeft geslapen en of de overdreven slaperigheid geen andere origine heeft.
- 3 Gezien de uitgesproken psychosociale gevolgen kan het inschakelen van andere deskundigen (psychologen, arbeidsgeneeskundigen) wenselijk zijn.
- 4 Wegens de vele ongewenste neveneffecten wordt de medicatie dikwijls niet trouw ingenomen. Voldoende toezicht hierop is geboden.

Conclusie

Narcolepsie is een zeldzame aandoening van onbekende etiologie met familiale predispositie en met zeer ernstige psychosociale gevolgen. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld. Bij twijfel kan aanvullend polygrafisch en biochemisch onderzoek van nut zijn.

Een verstoord evenwicht tussen de cholinerge en mono-aminerge systemen in de hersenstam speelt bij het ontstaan een grote rol. Van de neuroloog mag verwacht worden dat hij op een deskundige wijze de patiënt en familie kan informeren aangaande de aard en het te verwachten ziekteverloop en dat hij niet alleen oog heeft voor het symptomatisch behandelen van de klachten met medicijnen, maar ook niet-medicamenteuze maatregelen kan voorstellen om op deze wijze de psychosociale gevolgen tot een minimum te beperken.

Literatuur

1. *ICSD-International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee Allan Press Inc., Lawrence, Kansas, 1990.*
2. *Yoss, R.E., Daly D.D., Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. Prof. Staff Meet., Mayo Clin. 1957, 32, 320-328.*
3. *Singh, S.M., Geroge, C.F.P., Krijger, M.H., Jung, J.H. Genetic Heterogeneity in narcolepsy. Lancet, 1990, 335, 726-727.*
4. *Broughton, W.A., Broughton, R.J., Psychological Impact of Narcolepsy Sleep, 1994, 17, S45-S49.*
5. *Mishimo, S., Reid, M.S., Dement, W.G., Mignot, M. Neuropharmacology and Neurochemistry of canine Narcolepsy, Sleep, 1992, 7, 84.*

6. *Douglass, A.B., Bornstein, R., Nino-Murcia, G. et al. The sleep disorders questionnaire I: Creation and Multivariate Structure of SDQ. Sleep, 1994; 17 (2): 160-167.*
7. *Carscadon, M.A., Dement, W.C. The multiple sleep latency test: what does it measure? Sleep, 1982, 5, 67-72.*
8. *Mitler, M.M., Aldrich, M.S., Koob, G.F., Zarcone, V.P., ASDA standard of practice: narcolepsy and its treatment with stimulants, Sleep, 1994, 17 (4), 352-371.*
9. *Billiard, M., Besset, A., Monplaisir, J., Laffont, F., Goldenberg, F., Weill, J.S., Lubin, S., Modafinil: a double-blind multicentric study. Sleep, 17: S107-S112.*
10. *Chen, S.Y., Clift, S.J., Dhalitz, M.J., Dunn, G., Parkes, J.D. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. Sleep, 1995, 4, 113-118.*

Correspondentie-adres auteur:

Dr. A.C. Declerck, neuroloog

Centrum voor Slaap- en Waakstoornissen
"Kempenhaeghe"
Postbus 61
5590 AB Heeze

Nederlandse Vereniging voor Narcolepsie

C. Pothuiserf 12
2253 RT Voorschoten
Tel/Fax: 0180-521813