

# Psychiatrische comorbiditeit bij narcolepsiepatiënten

## T R E F W O O R D E N

NARCOLEPSIE; PSYCHIATRISCHE COMORBIDITEIT; SPIRITUELE ERVARINGEN; SEKSUELE DISFUNCTIE; SCHIZOFRENIE.

door H.A. Droogleever Fortuyn, H.J. Gilhuis en W.O. Renier

### Samenvatting

Patiënten met narcolepsie kunnen naast hypnagoge hallucinaties ook andere psychiatrische klachten hebben. Patiënten zijn vaak terughoudend om hierover met de neuroloog te spreken. Het is de vraag welke psychiatrische klachten primair onderdeel zijn van de narcolepsie en welke hieraan secundair zijn. Na de recente doorbraak in de opheldering van de pathofysiologie van narcolepsie is deze vraag opnieuw actueel geworden. Door kennis te nemen van het palet van psychiatrische klachten kan de neuroloog deze klachten beter plaatsen en de patiënt adequater behandelen. De psychiatrische visie op dit ziektebeeld heeft vooral in de eerste helft van de vorige eeuw bijgedragen tot een zekere stigmatisering van deze patiëntengroep. Dit artikel geeft een overzicht van de in de literatuur beschreven psychiatrische comorbiditeit en doet verslag van het onderzoek in Nijmegen.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;4:297-302)

### Inleiding

Narcolepsie is een ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door slaapaanvallen, kataplexie, hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse. Hiernaast hebben veel patiënten ook psychiatrische problemen, zoals depressies, eetstoornissen en seksuele problemen.<sup>1</sup> Deze laatste klachten worden vaak niet vermeld door de patiënt in het eerste contact met de neuroloog. Recent onderzoek toonde aan dat narcolepsie berust op destructie van hypocretine secreterende cellen in de hypothalamus, mogelijk ten gevolge van een auto-immuunproces.<sup>2</sup> Het wegvallen van de invloed van hypocretine op subcorticale structuren, waar-

onder de hypothalamus, de hippocampus en het limbisch systeem, kan een mogelijke verklaring vormen voor de psychiatrische comorbiditeit. Een psychologische reactie op het ziektebeeld kan een alternatieve verklaring zijn. De discussie of narcolepsiesymptomen vanuit een neurologische dan wel psychiatrische pathogenese moeten worden verklaard is niet nieuw zoals blijkt uit de geschiedenis van de narcolepsie.

### Geschiedenis van de psychiatrische versus neurologische verklaring voor narcolepsie

Gélinau beschreef in 1880 als eerste het ziektebeeld en bedacht de term 'narcolepsie'.<sup>3</sup> Hij betitelde de ziekte als een 'névrose rare'. De term 'névrose' werd in die tijd gebruikt om een zenuwziekte aan te duiden waarvoor geen organisch substraat kon worden aangetoond. Aangezien er geen overtuigend organisch defect kon worden aangetoond veronderstelde men een psychische genese. Vanaf het begin ontstonden twee tegengestelde opvattingen over de ontstaanswijze van narcolepsie. Parmentier stelde de term 'pseudo-narcolepsie-hystérie' voor,<sup>4</sup> doch Lamacq kwam hiertegen in het geweer: 'Y a-t-il une narcolepsie hystérique? (...) Je n'en connais pas un seul cas!'<sup>5</sup>

In de eerste helft van de 20ste eeuw gebruikten zenuwartsen het (droom)model van Freud om narcolepsie te verklaren.<sup>6</sup> Narcolepsie zou zowel een vorm van afweer zijn tegen innerlijke prikkels van seksuele of agressieve aard, alsmede een gratificatie daarvan. Door in slaap te vallen kon men de verdrongen seksuele fantasieën beleven welke in wakende toestand taboe waren. Op deze wijze kwam men tot een aantal psychiatrische duidingen van mechanismen als mogelijke grondslag voor narcolepsie: het in slaap vallen stond voor tijdelijke suïcide, moordlustige impulsen, homoseksuele gratificatie, uitdrukking van masochisme, angst voor incestueuze relaties, reacties op oorlogstrauma's of andere verboden fantasieën.<sup>7-13</sup> Na de introductie van het EEG gebruikten enkele zenuwartsen bij de therapie deze registratie om vast te leggen dat bij het doornemen van beladen thema's de patiënt inderdaad in slaap viel.<sup>14</sup> Enkele patiënten zijn beschreven, die na het verwerken van bovengenoemde thema's genezen waren van hun narcolepsie klachten.<sup>8</sup>

Tabel 1. DSM IV diagnoses die door het SCAN computerprogramma zijn gesteld zowel bij de groep narcolepsiepatiënten als bij een controlegroep uit het Regio-2 onderzoek.

Diagnose	% Status Presens Narcolepsie groep (n=21)	% Status Presens Regio-2 groep (n=314)
dissociatieve stoornis	52,40 %	1,27 %
waanstoornis	19,00 %	0,00 %
fobie/ paniekstoornis	19,00 %	3,18 %
overige angststoornis	14,30 %	0,32 %
depressie	14,30 %	2,87 %
stemmingsstoornis	23,81 %	4,78 %
anorexia nervosa	4,80 %	0,32 %
bulimia nervosa	4,80 %	0,32 %
pijnstoornis	0	1,27 %
somatoforme stoornis	0	3,18 %

In tegenstelling tot bovengenoemde psychoanalytische theorieën, was Pavlov van mening dat slaap veroorzaakt werd door corticale inhibitie.<sup>15</sup> Hij kwam tot die conclusie na de observatie dat honden, die geleerd hadden de speekselreflex te inhiberen, vaker in slaap vielen. Ook Levin, een Amerikaanse zenuwarts, duidde de verschijnselen van narcolepsie als een partiële inhibitie van de cortex.<sup>16</sup> Zoals epilepsie veroorzaakt werd door een golf van excitatie, zo zou narcolepsie veroorzaakt worden door een golf van inhibitie van de corticale activiteit. Patiënten met narcolepsie hadden volgens hem een aangeboren bovengemiddeld inhibeerbaar brein. Militairen met narcolepsie die aan het front in slaap vielen, zouden slachtoffer geworden zijn van de inhibitie van hun reactie om weg te rennen. Levin was van mening dat 'the machine age' een grote toename van narcolepsie te zien gaf, omdat het bedienen van machines in plaats van zelf motorisch bezig te zijn, sterk inhibitorische impulsen genereerde.<sup>17</sup>

In de tweede helft van de vorige eeuw werd de narcolepsie als een zuiver neurologische aandoening beschouwd. Dit werd recentelijk versterkt door de bevinding dat narcolepsie berust op een stoornis van hypocretine secreterende cellen in de hypothalamus.<sup>18</sup> Toch blijkt een niet onaanzienlijke psychiatrische comorbiditeit bij narcolepsie voor te komen.

### Psychiatrische comorbiditeit

#### Narcolepsie en schizofrenie

Er zijn diverse gevalsbeschrijvingen van narcolepsiepatiënten met een 'schizofrenie-achtige' psychose gepubliceerd.<sup>19</sup> Sours vond bij 10 van de 75 primaire narcolepsiepatiënten een schizofrene psychose.<sup>20</sup> Bij twee van hen zou dit veroorzaakt zijn door amfetaminegebruik, wat aanleiding gaf tot een discussie over de genese van de psychose bij narcolepsie. Douglas *et al.* onderzochten 56 opgenomen schizofrene patiënten om na te gaan of er zich mogelijk onbehandelde narcolepsiepatiënten onder hen bevonden.<sup>21</sup> Twee bleken inderdaad niet herkende narcoleptici te zijn, die na een behandeling met amfetamines en lithium goed verbeterden en met ontslag konden. Tevens bleken narcolepsie geassocieerde antígenen viermaal zo vaak voor te komen bij schizofrene patiënten.

#### Narcolepsie en andere psychiatrische stoornissen

Roy onderzocht een groep van 20 narcolepsiepatiënten en constateerde bij 12 van hen een psychiatrische stoornis, actueel of in de voorgeschiedenis.<sup>22</sup> Het ging met name om persoonlijkheidsstoornissen, depressies, angsten, en in één geval een schizofrene psychose. Tevens bleken 9 van de 10 vrouwen anorgastisch. Kales *et al.* vonden bij een meerderheid van 50 onderzochte narcolepsiepatiënten psychiatrische stoornissen; voornamelijk

Tabel 2. DSM IV diagnoses van patiënten in de narcolepsie groep waarbij geen controles konden worden gebruikt uit het Regio-2 onderzoek vanwege, hetzij het feit dat patiënten in de regio hier niet op gescreend zijn (#) of dat een afwijkend stringenter diagnostisch criterium is gebruikt (\*); nno: niet nader omschreven.

seksuele stoornis met verminderd verlangen	42,8 % #
erectiestoornis bij man	16,7 % #
amnestische stoornis door narcolepsie	76,2 % *
eetstoornis, nno	38,0 % *

depressies, persoonlijkheidsstoornissen en seksuele problemen.<sup>1</sup>

### Onderzoek naar psychiatrische comorbiditeit in Nijmegen

#### Materiaal en methode

De patiënten (12 mannen, 9 vrouwen; leeftijd: 20 - 53 jaar) met narcolepsie waren verwezen vanuit het slaapcentrum 'Kempenhaeghe' in verband met psychiatrische klachten.

Zij werden met behulp van de 'Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry' (SCAN, WHO 1996) onderzocht. Dit is een zeer uitgebreid semi-structureerd psychiatrisch onderzoeksinstrument aan de hand waarvan Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) diagnoses kunnen worden vastgesteld. Dezelfde SCAN methode is ook gebruikt bij een controlegroep van 314 personen die in het kader van het Regio-2 bevolkingsonderzoek werden onderzocht.<sup>29</sup> De personen werden gematched wat betreft leeftijd, geslacht en woonplaats (stad >100.000 inwoners tegenover kleinere steden of dorpen).

#### Resultaten

De resultaten zijn samengevat in *Tabel 1* en *Tabel 2*. In *Tabel 1* staan de DSM IV diagnoses zoals die door de computer zijn gesteld op grond van de SCAN gegevens. De diagnostische criteria zijn voor de narcolepsie groep op identieke wijze toegepast als voor de Regio-2 groep. Niet alle diagnoses die in de narcolepsie groep aanwezig waren konden worden teruggevonden in het Regio-2 onderzoek. Bepaalde diagnoses waren ofwel niet meegenomen of de diagnoses waren aan stringenter criteria gebonden dan noodzakelijk voor een DSM IV diagnose.

Deze diagnoses zijn toegevoegd aan *Tabel 2*.

Hiernaast hadden narcolepsiepatiënten een aantal symptomen dat niet onder te brengen was in de DSM IV diagnoses (*Tabel 3*, op pagina 300). Opvallend veel patiënten hadden spirituele ervaringen. Dit betrof zowel contacten met de dodenwereld als helderziendheid. Een enkele patiënt volgde een opleiding tot professioneel medium. Zes patiënten meldden een zeer beangstigend geluid dat paroxismaal in het hoofd werd gehoord. Een drietal patiënten rapporteerde de ervaring van 'vliegen' in het kader van een hypnagoge hallucinatie. Drie patiënten meldden 'uittredingen' waarbij men naar het eigen lichaam kon kijken. Ook deed zich hierbij soms een subjectieve verdubbeling van ledematen voor (bijvoorbeeld: de arm die gestrekt naast het lichaam lag bewoog zich tegelijk omhoog om iets te grijpen). Een aantal patiënten dat leed aan hypnagoge hallucinaties worstelde met de vraag of die ervaringen echt gebeurd waren of beleefd waren in het kader van een hallucinatie. Zo luidde het antwoord van een patiënt op de SCAN vraag 4.040 'bent u wel eens bang in besloten ruimtes': 'ja, als ik in een doodskist lig'.

### Behandeling van de psychiatrische comorbide stoornissen

De behandeling van de psychiatrische comorbide stoornissen kent een summier wetenschappelijke onderbouwing. Depressies behoren behandeld te worden met antidepressiva waarbij zowel tricyclische geneesmiddelen als moderne antidepressiva effectief lijken te zijn. Bij de behandeling van angststoornissen verdienen specifieke serotonineheropnameremmers (SSRI's) de voorkeur boven benzodiazepinen omdat deze laatsten de slaapneiging stimu-

Tabel 3. Niet volgens DSM IV classificeerbare symptomen.

diagnose	aantal (%)
spirituele ervaringen	8 (38%)
automatismen	7 (33%)
beangstigend hard geluid in hoofd	6 (29%)
olfactorische hallucinaties	4 (19%)
autoscopia	3 (14%)
gevoel te vliegen	3 (14%)

leren. Bij psychose kan de behandeling niet los worden gezien van de behandeling van de narcolepsie. In het verleden heeft men de voorgeschreven amfetamines vaak als oorzaak gezien van het optreden van een psychose. Douglas *et al.* vonden juist dat toevoegen van amfetamines de psychose kon tegen gaan.<sup>21</sup> Het meest voor de hand ligt eerst de behandeling met stimulantia (methylfenidaat) te optimaliseren of deze te vervangen door modafinil. Bij onvoldoende effect dient eerst een antidepressivum te worden toegepast omdat dit gunstig werkt op het onderdrukken van de hypnagoge hallucinaties. Bij falen hiervan dient risperidon in lage dosering te worden gegeven waarbij wel rekening gehouden moet worden met een mogelijke gewichtsstijging.<sup>32</sup>

### Conclusie

De onderzochte patiënten met narcolepsie hebben naast hallucinatoire belevenissen ook psychiatrische klachten waarbij eetstoornissen, seksuele stoornissen, angststoornissen en stemmingsstoornissen frequent voorkomen. De door de computer gestelde diagnose 'dissociatieve stoornis' op basis van SCAN criteria is onbetrouwbaar vanwege de differentiatie met automatismen, die bij deze patiëntengroep vaak voorkomt. Hetzelfde geldt voor de diagnose 'waanstoornis'. Deze diagnose vloeit voort uit de wijze waarop patiënten omgaan met hypnagoge hallucinaties (bijvoorbeeld er wonen geesten in huis), waardoor deze wijze van classificatie discutabel is.

Nu blijkt dat het defect in de hypocretine stofwisseling centraal staat in de pathofysiologie van narcolepsie, is het de vraag of en hoe deze psychiatrische stoornissen hiermee in verband kunnen worden gebracht.

Reeds in de vorige eeuw werden bij narcolepsie veranderingen in het endocriene systeem en het autonome zenuwstelsel verondersteld (eunuchoid uiterlijk, verhoogd lichaamsgewicht, verdwijnen van libido). Uit dierexperimenteel onderzoek is bekend dat bij ratten hypocretine een rol speelt bij het voedingsgedrag en de energiehuishouding.<sup>23,24</sup> Het ligt voor de hand te veronderstellen dat de eet- en (en mogelijk ook) seksuele stoornissen verband houden met het defecte, vanuit de hypothalamus gestuurde, hypocretinesysteem. Patiënten met narcolepsie hebben vaker last van adipositas en hebben gemiddeld een hogere Body Mass Index.<sup>25</sup> Ook ratten die hypocretine producerende cellen missen hebben een overgewicht.<sup>26</sup> De nucleus waar hypocretine wordt geproduceerd in het perifornicale gebied van de hypothalamus heeft directe verbindingen met limbische kernen, als de noradrenerge locus coeruleus, de serotonerge raphe kernen en het dopaminerge ventrale tegmentale gebied.<sup>27</sup> Hypocretine heeft volgens de tot nu toe verrichtte experimenten een sterk excitatoire werking.<sup>28</sup> Het is de vraag of de angst- en stemmingsstoornissen alsmede de seksuele stoornissen veroorzaakt kunnen worden door ontregeling van onderdelen van het limbisch systeem door het wegvallen van de stimulerende invloed van hypocretine. De bovengenoemde verschijnselen van automatismen, hyposexualiteit, geluiden in het hoofd, olfactorische hallucinaties, uittredingen en spirituele ervaringen worden ook beschreven bij temporaalkwab epilepsie. Bij hallucinaties komt de differentiaaldiagnose met schizofrenie om de hoek kijken.

Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre het defect in het hypocretine systeem ontregelend werkt op het limbisch systeem en de temporaalkwab en verantwoordelijk gesteld kan

### AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Vraag de patiënt met narcolepsie naar angsten, stemmingsverandering, seksuele problemen, eetproblemen en spirituele ervaringen.
- 2 Beoordeel of deze klachten onderdeel zijn van de narcolepsie, en deel dit mee aan de patiënt. Dit voorkomt dat de patiënt in een isolement raakt.
- 3 Verwijs de patiënt, zo nodig, naar een psychiater of psycholoog die ervaring heeft met deze psychiatrische comorbiditeit.

worden voor dat deel van de psychiatrische comorbiditeit dat geen gevolg is van deze chronische ziekte, maar hier een wezenlijk onderdeel van uitmaakt. Dan zal blijken of de vier bekende kernsymptomen van narcolepsie (slaapaanvallen, kataplexie, hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse) aanvulling behoeven met één van de bovengenoemde psychiatrische klachten. Zo krijgt Gélineau's oorspronkelijke typering van narcolepsie als een 'névrose rare' opnieuw betekenis.

### Dankbetuiging

Deze bijdrage maakt deel uit van een groter wetenschappelijk onderzoek naar de psychiatrische comorbiditeit van narcolepsie. Wij danken Dr. G.J. Lammers (neuroloog, LUMC, Leiden), Dr. C.A. Declerck (neuroloog-neurofysioloog, Kempenhaeghe, Heeze) en Prof. Dr. B. Sabbe (psychiater, Universiteit Antwerpen) voor hun steun, bijdrage en commentaar. Wij danken C. Rijnders, psychiater, verbonden aan het Nijmeegse Regio-2 onderzoek (afdeling Sociale Geneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen) voor het ter beschikking stellen van controle-data.

### Referenties

1. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Caldwell A, Cadieux RJ, Verrechio JM *et al.* Narcolepsy-cataplexy II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol* 1982;39:169-71.
2. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y *et al.* A mutation in early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Med* 2000;6: 991-7.
3. Gélineau E. De la narcolepsie. *Gazette des Hopitaux* 1880;53: 626-8.
4. Parmentier J. De la forme narcoleptique de l'attaque de sommeil hystérique. *Arch Gen de Med* 1891;168:528-48;662-85.

5. Lamacq L. A propos de quelques cas de narcolepsie. *Rev de Méd L* 1897;17:699-714.
6. Freud S. *Traumdeutung 1900, in de vertaling van Oranje W (red): De Droomduiding, Uitgeverij Boom, 1999.*
7. Willey M. Sleep as an escape mechanism. *Psychoanal Review* 1924;11:181-3.
8. Misrieglér A. On the psychogenesis of narcolepsy. *J Nerv Ment Dis* 1941;93:141-63.
9. Schulte W. Homosexual inversion in sleep disturbance. *Nervenartz* 1942;158-68.
10. Davidson C. Psychoanalytic and psychodynamic aspects of disturbances in sleep mechanism. *Psychoanalytic Quarterly* 1945;14:478-97.
11. Spiegel L, Obendorf C. Narcolepsy as a psychogenic symptom. *Psychosom Med* 1944;8:28-35.
12. Modlin HC. Ulcer, Phobia and Narcolepsy. *Menninger Clinic Bulletin* 1948;12:203-9.
13. Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams III. *Arch Gen Psychiatry* 1960;3:421-8.
14. Barker W. Studies in Epilepsy: personality patterns, situational stress, and the symptoms of narcolepsy. *Psychosomatic Med* 1948; 10:193-202.
15. Pavlov IP. Conditioned reflexes as an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Anrep GV ed, and trans. Oxford University Press* 1927;Humphrey Milford:51.
16. Levin M. The pathogenesis of narcolepsy. *J Neurol Psychopathol* 1933;14:1-14.
17. Levin M. Narcolepsy and the machine age. *J Neurol Psychopathol* 1934;15:60-4.
18. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
19. Cadieux RJ, Kales JD, Kales A, Biever J, Mann LD. Pharmacologic and psychotherapeutic issues in coexistent paranoid schizophrenia and narcolepsy: case report. *J Clin Psychiatry* 1985;46:191-3.
20. Sours JA. Narcolepsy and other disturbances in the sleep-waking rhythm: a study of 115 cases with review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1963;137:525-42.

21. Douglas AB, Hays P, Frazier F, Russel JM. Florid refractory schizophrenias that turn out to be treatable variants of HLA-associated narcolepsy. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:12-7.
22. Roy, A. Psychiatric aspects of narcolepsy. *Br J Psychiatry* 1976;128:562-5.
23. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annual Rev Neurosci* 2001;24:429-58.
24. Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioassays* 2001;23:397-408.
25. Schulz A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T. Increased body mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000;355:1274-5.
26. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia and obesity. *Neuron* 2001;30:345-54.
27. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Compr Neurol* 2001;435:6-25.
28. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000;62:161-8.
29. Königs-Zahn C, Furer JW, van den Berg JFM, Rijnders CAT, van Rijswijk E, Zandstra SM (red). *Regioproject Nijmegen 2: Psychiatrische morbiditeit in de regio. KU Nijmegen* 1999. ISBN 90 373 0504 0.
30. Giel R, Nienhuis FJ. *Vertaling en bewerking SCAN 2.1. WHO* 1996. RU Groningen, afdeling Sociale Psychiatrie.
31. *Behandeladvies mede geformuleerd op grond van persoonlijke mededelingen van Dr. C.A. Declerck en Dr. G.J. Lammers op 12-07-2002.*

#### Correspondentie-adres auteurs:

#### **Drs. HA Droogleever Fortuyn, psychiater, hoofd consultatieve dienst**

Universitair Medisch Centrum St. Radboud  
 Afdeling Psychiatrie, huispost 333  
 Postbus 9101  
 6500 HB Nijmegen  
 Tel: 024-3613489  
 Fax: 024-3540561  
 E-mail: h.droogleever-fortuyn@czzpsy.azn.nl

#### **Drs. HJ Gilhuis, neuroloog**

Reinier de Graaf Groep, Locatie Reinier de Graaf Gasthuis  
 Afdeling Neurologie  
 Postbus 5011  
 2600 GA Delft

#### **Prof. Dr. W. O. Renier, neuroloog-epileptoloog**

Universitair Medisch Centrum St. Radboud  
 Afdeling Neurologie, CZZ0326  
 Postbus 9101  
 6500 HB Nijmegen