

Slaap en neurologische aandoeningen

T R E F W O O R D E N

SLAAP, EPILEPSIE, HOOFDPIJN, CVA.

A.A. Vein en G.J. Lammers

Samenvatting

Dit overzicht beschrijft de reciproque relatie tussen veel voorkomende neurologische aandoeningen en slaap. De meeste neurologische afwijkingen zijn tijdens de waaktoestand goed gedocumenteerd. Er is echter een gebrek aan goede beschrijvingen van de symptomen tijdens slaap en van de invloed van de aandoeningen op slaap en vice versa.

Slaap is een dynamische en actieve functionele toestand van de hersenen. Slaap geeft bij sommige stoornissen aanleiding tot een afname van de symptomen terwijl bij andere stoornissen de symptomen juist dan hun hoogtepunt bereiken, of sterker nog, exclusief naar voren komen. Het bestuderen van een ziektebeeld over de gehele lengte van de 24-uurs slaap-waakcyclus leidt niet alleen tot een beter inzicht in de pathofysiologie van neurologische ziekten maar kan ook tot aanpassing en verbetering van de behandeling leiden. In dit overzicht worden de drie frequent voorkomende verworven neurologische aandoeningen besproken, namelijk epilepsie, hoofdpijn en CVA.

(*Tijdschr Neurol Neurochir 2005;106(1):9-14*)

Inleiding

Eenderde van ons leven wordt in beslag genomen door slaap en toch besteden artsen, waaronder ook neurologen, nauwelijks aandacht aan deze fysiologische toestand. Dit terwijl slaap een net zo dynamische en belangrijke toestand als waak is. De meeste neurologische afwijkingen zijn tijdens de waaktoestand goed gedocumenteerd. Er is echter een gebrek aan goede beschrijvingen van de symptomen tijdens slaap en van de invloed van de aandoeningen op slaap en vice versa. Verder ontbreekt het veelal aan inzicht wat de consequenties van

deze interactie zijn voor het algemeen welbevinden van een patiënt. De uitingen van een en hetzelfde ziektebeeld kunnen tijdens waak geheel anders zijn dan tijdens slaap. Bij sommige stoornissen is tijdens slaap een afname van de ernst van de symptomen vast te stellen. Bij andere ziekten bereiken de ziekteverschijnselen dan hun hoogtepunt, of sterker nog, uiten ze zich exclusief tijdens de slaap.

Dat de uitingen zo kunnen veranderen, is niet zo verwonderlijk als men bedenkt dat er gedurende de 24-uurscyclus zeker zeven verschillende functionele toestanden zijn te onderscheiden. Dit zijn actieve waak, passieve waak, de 'non rapid eye movement' (NREM)-slaapstadia-I, -II, -III en -IV, en 'rapid eye movement' (REM)-slaap (zie *Figuur 1*, op pagina 10). Iedere toestand wordt gekenmerkt door een uniek psychofysiologisch patroon.

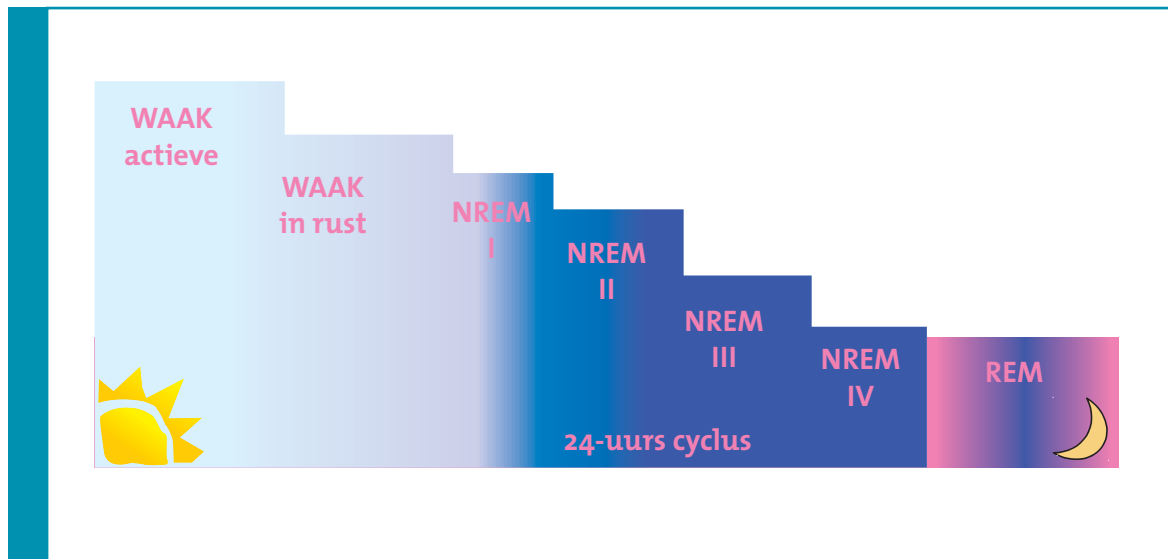
Actieve waak wordt gekenmerkt door een hoge spiertonus, sympathische activering, EEG-desynchronisatie. Passieve waak wordt gekenmerkt door een verlaagde spiertonus, een gebalanceerd functioneren van het autonome zenuwstelsel en een alfa-ritme op het EEG. Ook tijdens de slaap is een heel scala aan dynamische fysiologische veranderingen te onderscheiden. De NREM-slaap laat specifieke EEG-kenmerken zien zoals vertextgolven, K-complexen en slaapspoelen in de stadia I en II tot diffuse theta- en delta-activiteit in de diepe NREM-slaap, de stadia III en IV. De fascinerende REM-slaap gaat gepaard met een onregelmatig EEG van lage amplitude, een extreem lage spiertonus, tal van autonome verschijnselen en droombelevissen.

Het doel van dit artikel is een overzicht te geven van uitingen van neurologische aandoeningen tijdens de slaap en de invloed van neurologische aandoeningen op de slaap. Dit overzicht is beperkt tot drie zeer frequent voorkomende neurologische aandoeningen, namelijk epilepsie, hoofdpijn en cerebro vasculair accident (CVA).

Slaap en epilepsie

Effect van slaap op epilepsieaanvallen

Slaap kan zowel een faciliterende als een inhiberende rol spelen in het ziekteverloop van epilepsie. Het is al lang bekend dat slaapdeprivatie klinische aanvallen kan verergeren of uitlokken, vooral bij jonge patiënten en bij primaire generaliseerde aanvallen.¹



Figuur 1. De verschillende functionele toestanden van de hersenen gedurende de 24-uurscyclus. NREM= 'non rapid eye movement' en REM= 'rapid eye movement'.

Niet bij alle vormen van epilepsie werd echter een stimulerende rol van slaapdeprivatie aangetoond. Zo was bij een langdurige observatie van refractaire epilepsie geen toename van aanvallen te zien na slaapdeprivatie.²

Het ontstaan van klinische aanvallen overdag en/of 's nachts zegt iets over de aard en prognose van de aanvallen. Janz merkte op dat het tijdstip van optreden van een aanval afhankelijk is van de etiologie en de leeftijd bij het debuut.³

De meeste vormen van 'waakepilepsie' zijn van het primaire gegeneraliseerde type waarbij de aanvallen circa twee uur na het ontwaken ontstaan. De aanvallen zijn voornamelijk (84-90%) van idiopathische of hereditaire aard, beginnen voor het 15^e levensjaar en hebben een gunstige prognose. 'Slaap-epilepsie' bestaat voornamelijk uit partiële aanvallen met secundaire generalisatie. De vormen van epilepsie waarbij de aanvallen zowel 's nachts als overdag voorkomen, zijn moeilijker behandelbaar en hebben vaker een slechtere prognose.^{1,4} Bovenstaande gegevens zijn samengevat in *Tabel 1*.

Verschiedende slaapgerelateerde epilepsiesyndromen zijn beschreven zoals kinderepilepsie met occipitale paroxysmen, kinderepilepsie met centrotemporale pieken, juveniele myoclonische epilepsie, 'awakening grand mal epilepsie', syndroom van Landau-Kleffner, frontaalkwabepilepsie met nachtelijke aanvallen, et cetera. Frontaalkwabepilepsie is een bijzondere uit deze groep omdat hier, in tegenstelling tot de andere vormen van slaapgerelateerde epilepsie, vaak geen typische EEG-afwijkingen worden ge-

vonden. Klinische kenmerken maken het echter mogelijk deze diagnose met vrij grote zekerheid te stellen. Met name het onderscheid met parasomnia zoals pavor nocturnus kan lastig zijn (zie *Tabel 2*).⁵

Effect van slaap op EEG-afwijkingen bij epilepsie

Het is onjuist om slaap als een geheel te zien. Binnen de slaap zelf moet een onderscheid gemaakt worden tussen de invloed van NREM- en REM-slaap op interictale epileptiforme ontladingen (IEO).

Over het algemeen is er sprake van een toename, een uitbreiding of een ontstaan van IEO exclusief tijdens de NREM-slaap (zie *Figuur 2*, op pagina 12). Maar ook binnen de NREM-slaap doet de diepte terzake. Bij patiënten met benigne Rolandische epilepsie is het percentage IEO tijdens de stadia III en IV het hoogst. Bij een temporaal focus wordt het maximum bereikt tijdens de stadia I en II.

REM-slaap heeft een complex en paradoxaal effect: het remt gegeneraliseerde epileptiforme ontladingen en faciliteert tegelijkertijd de focale IEO. Verrassend is bijvoorbeeld dat het patroon van hypsaritmie tijdens de REM-slaap kan verdwijnen.¹

Even complexe en opmerkelijke veranderingen vinden plaats in de morfologie van de epileptiforme ontladingen. Tijdens de NREM-slaap vervangen multipieken de pieken van de piekgolfcomplexen. Reeksen van 3 Hz IEO worden korter van duur met tragere golven tot 1,5-2,5/seconde. Tijdens de REM-slaap keren de oorspronkelijke morfologie en frequentie terug.⁶

Tabel 1. Aanvalskenmerken ingedeeld naar voorkomen tijdens de slaap-waakcyclus.¹

Kenmerken	'Waakepilepsie'	'Slaapepilepsie'	Gemengde epilepsie
Etiologie	idiopatisch/hereditair	idiopatisch>symptomatisch	symptomatisch
Begin	vroeg (voor 15 ^e levensjaar)	tussen 10 en 30 jaar	alle leeftijden
Beloop	meest benigne	wisselend	slechtere prognose
Type	'juvenile myoclonic'; 'absence'; GTC.	frontaalkwabepilepsie; syndroom van Landau-Kleffner; BECTS; ESES.	West-syndroom; Lennox-Gastaut-syndroom; partiële aanvallen; progressieve myoclonische epilepsie.

GTC=gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, BECTS=benigne epilepsie met centrotemporale pieken en ESES=elektrische status epilepticus tijdens slaap.

Effect van epilepsie op slaap

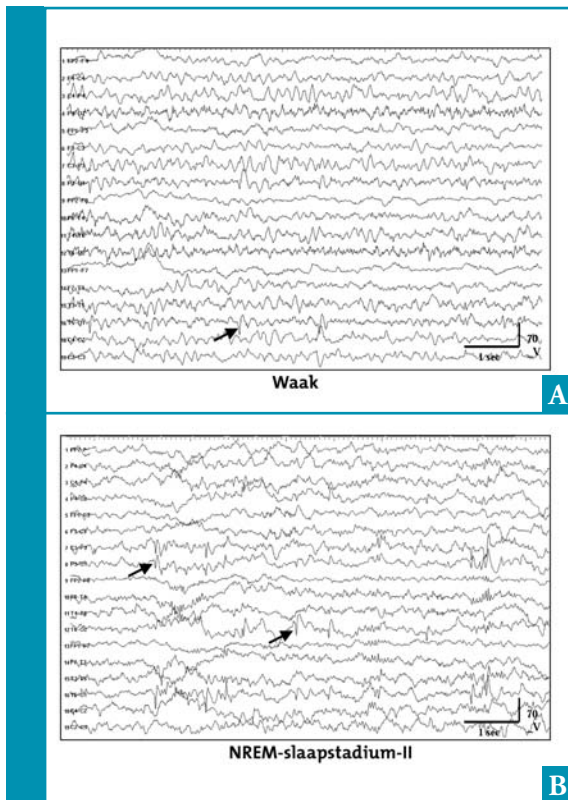
Klachten over excessieve slaperigheid overdag en een afwijkende nachtslaap komen bij epilepsiepatiënten frequent voor en hebben een forse impact op de kwaliteit van leven. Een gestoorde nachtslaap wordt zowel gezien bij patiënten met

'waak-' als 'slaapepilepsie' en komt ook voor in de aanvalsvrije nachten. Partiële aanvallen verstoren de slaap alleen als zij meerdere malen per nacht voorkomen, terwijl één geïsoleerde gegeneraliseerde aanval de gehele structuur van nachtslaap kan verstoren.^{2,7}

Tabel 2. Kenmerken van parasomnia en frontaalkwabepilepsie met nachtelijke aanvallen (NFKE).⁵

	Parasomnia	NFKE
Begin (jaren)	<10	>14±10
Familieanamnese (percentage)	62-96	39
Frequentie per maand	<1-4	20±11
Frequentie per nacht	1	3±3
Duur van aanval (minuten)	15-30	2-3
Duur van ziekte (jaren)	7	20±12
Beloop	afnemend	toenemend
Bewegingspatroon	niet-stereotype	stereotype
Ictaal EEG	trage golven van hoge amplitude	normaal 44%, epileptiforme activiteit -8%
Begin van aanval	eerste derde deel van nacht	hele nacht
Slaapstadia van ontstaan	NREM-III en -IV	NREM-II - 60%

NREM= 'non rapid eye movement'.



Figuur 2. *Toename van interictale epileptiforme ontladingen tijdens de NREM-slaap. Het betreft een 4-jarige jongen met in de voorgeschiedenis tweemaal convulsie bij koorts en eenmaal status epilepticus bij koorts. A. Registratie tijdens waak: geïsoleerde pieken occipitaal links. B. Registratie tijdens NREM-slaapstadium-II: forse toename van pieken beiderzijds occipitaal.*

Wat nogal eens vergeten wordt, is dat niet alleen de epilepsie zelf maar ook de medicamenteuze behandeling kan bijdragen aan een verstoring van de nachtelijke slaap. De veelheid aan beschikbare anti-epileptica verhindert een uitgebreide beschrijving binnen het bestek van dit artikel.

Een andere dimensie in de relatie tussen epilepsie en slaap is het frequent voorkomen van ademhalingsstoornissen tijdens de slaap (ASS) en epilepsie. De prevalentie van ASS met een 'respiratory disturbance index' (RDI) >5 bij epilepsiepatiënten is veel groter dan in de gewone populatie en bedraagt 54-78%. Het beloop van de epilepsie kan verbeterd worden na een adequate behandeling van ASS met 'continuous positive airway pressure' (CPAP).^{6,7}

Slaap en hoofdpijn

Al eeuwenlang is bekend dat hoofdpijn in veel

gevallen na het in slaap vallen, verdwijnt. Er zijn echter ook primaire vormen van hoofdpijn die exclusief tijdens de slaap ontstaan. Er is hier sprake van een reciproque relatie.

Hoofdpijn en slaapafwijkingen zijn vaak voorkomende aandoeningen in de algemene medische praktijk. Een op de dertien mensen uit de algemene populatie (7,6%) heeft last van ochtendhoofdpijn. Met behulp van een nachtslaapregistratie bij patiënten met ochtendhoofdpijn kunnen soms gedefinieerde slaapstoornissen zoals ASS, 'periodic limb movement disorders' (PLMD) of insomnia worden ontdekt. Ochtendhoofdpijn moet echter niet exclusief aan deze slaapafwijkingen gerelateerd worden, ook angst en depressie zijn geassocieerd met ochtendhoofdpijn.⁸ Omgekeerd is hoofdpijn geassocieerd met slaapstoornissen. Zowel volwassenen als kinderen met chronische spanningshoofdpijn en migraine, met of zonder overmatig medicijngebruik, geven frequent klachten aan over de nachtslaap en overmatige slaperigheid overdag. Bovendien worden er objectieve afwijkingen bij polysomnografie waargenomen.^{9,10} In tegenstelling tot chronische spanningshoofdpijn en analgetica-afhankelijke hoofdpijn hebben de primaire hoofdpijnstoornissen een nauwe samenhang met bepaalde slaapstadia en zodoende een duidelijke relatie met slaapfysiologie. Onder primaire hoofdpijnstoornissen worden migraine, clusterhoofdpijn (CH) en hypnische hoofdpijn (HH) gerekend.⁹

Migraine

Het is al lang bekend dat een migraineaanval kan ontstaan tijdens de nachtslaap, na een kort dutje overdag, of nog vaker vlak na het ontwaken. Migraineaanvallen ontstaan 's nachts voornamelijk tijdens de REM-slaap. Bijna 60% van de migrainepatiënten melden opgetogenheid, depressie, irritatie, honger, dorst of slaperigheid 24 uur voor een migraineaanval. Dit suggereert een gemeenschappelijke anatomische en fysiologische basis voor de regulatie van slaap en het nociceptieve systeem, en een betrokkenheid van de hypothalamus in de pathogenese van migraine. Het bewijs dat de hypothalamus een rol speelt in de pathofysiologie van migraine is groeiende. Verder is er sprake van een afname van serotoninetransmissie zowel tijdens de REM-slaap als bij het ontstaan van een migraineaanval.¹⁰ Het verband tussen migraine en serotonine heeft tot een baanbrekende migrainebehandeling met serotoninereceptoragonisten (triptanen) geleid.

- 1 Een afwijkende nachtslaap en ademhalingsstoornissen tijdens de slaap komen bij epilepsiepatiënten, los van de aanvallen, vaak voor.
- 2 Bij nachtelijke of ochtendhoofdpijn kan een polysomnografie nuttig zijn om een behandelbare slaapprobleem op te sporen.
- 3 Ademhalingsstoornissen tijdens de slaap vormen een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van een CVA. De aanwezigheid van ademhalingsstoornissen tijdens de slaap bij CVA-patiënten is geassocieerd met een slechtere prognose.

Clusterhoofdpijn

Er bestaat substantieel klinisch bewijs voor een relatie tussen clusterhoofdpijn (CH), slaap en de biologische klok. In feite is CH een van de meest markante voorbeelden van biologische cycliciteit in de neurologische praktijk. Het grootste deel van CH-aanvallen ontstaat tijdens de slaap, meestal zo'n 90 minuten na het in slaap vallen. Dit komt overeen met het begin van de eerste REM-slaaperiode.^{9,11} Polysomnografie van CH-patiënten tijdens een clusterhoofdpijnperiode toont een afname van de REM-slaap en een toename van diepe NREM-slaap.⁹ Onder patiënten met CH bestaat een hoge prevalentie van ASS waarbij vaak tijdens de REM-slaap apneus ontstaan.¹² Een combinatie van een seizoensafhankelijk ritme, een circadiaan ritme, een relatie tot slaap, autonome verschijnselen en endocriene afwijkingen hebben reeds lang een invloed van de hypothalamus op de CH-pathogenese gesuggereerd. Een PET-studie toonde dat er een activering optreedt van de ipsilaterale hypothalamus tijdens een CH-aanval.¹³

Hypnische hoofdpijn

De naam van deze vorm van hoofdpijn impliceert een nauwe relatie met slaap. Hypnische hoofdpijn (HH) is een benigne terugkerende hoofdpijn van ouderen (60+) die uitsluitend tijdens de slaap ontstaat. Deze hoofdpijn is meest bilateraal, van matige ernst en duurt korter dan twee uur. De hoofdpijnaanvallen hebben de neiging om op hetzelfde tijdstip te ontstaan en hebben een frequentie van circa vier keer per week. Hoewel de prevalentie slechts 0,07% bedraagt, is het vanwege de goede reactie op behandeling met lithiumcarbonaat nuttig kennis van deze hoofdpijnvorm te hebben.^{9,11} Enkele recente onderzoeken lieten een verband zien tussen het begin van HH en vooral de REM-slaap.¹⁴

Cerebro vasculair accident

Uit epidemiologische gegevens is gebleken dat het CVA relatief vaak (31-54%) tijdens slaap ontstaat. De tweede helft van de nacht is de meest kwetsbare periode voor patiënten met vasculaire risicofactoren vanwege het optreden van uitgesproken hemodynamische veranderingen tijdens de REM-slaap die op dat moment overwegend aanwezig is.^{15,16} Verder bestaat er een relatie tussen vasculaire cerebrale afwijkingen en ASS. Tijdens de apneus ontstaan naast hypoxie en hypercapnie veranderingen in bloeddruk en hartfrequentie, en in intrathoracale druk. Deze processen kunnen aanleiding geven tot autonome, hemodynamische, coagulopatische en vasculaire veranderingen die tezamen leiden tot een verhoogd risico voor het ontstaan van een CVA.¹⁵

Enkele grote prospectieve studies lieten zien dat naast de bekende risicofactoren (zoals hypertensie, hartaritmie, et cetera) snurken en slaapapneu een onafhankelijke risicofactor vormen voor het krijgen van een TIA of een CVA.¹⁷ Daarnaast creëren de ASS een risico voor hypertensie, myocardinfarct en chronische cardiale insufficiëntie.¹⁶

Een andere aspect is dat ASS ook kunnen ontstaan na een doorgemaakt CVA. Een serie van prospectieve studies van honderden CVA-patiënten liet een prevalentie van ASS, met RDI ≥ 10 , van 61-80% zien. De aanwezigheid van ASS impliceert een slechtere prognose. Dit heeft waarschijnlijk onder andere met de ASS-complicaties zoals hypertensie, hartaritmie en vermindering van 'cerebral blood flow' te maken.¹⁸

Na de vaststelling van de hoge prevalentie van ASS onder CVA-patiënten dient de vraag zich aan of deze patiënten met CPAP behandeld moeten worden. Prospectieve studies naar de effecten van CPAP-behandeling als primaire zowel als secundaire preventie van CVA's bestaan echter niet. Wel lieten twee

kortetermijnstudies (waarvan één gerandomiseerd) zien dat de CPAP-behandeling voor een significante afname van de hoogte van de bloeddruk en voor een vermindering van depressieve klachten zorgde.^{19,20}

Conclusie

Over het algemeen wordt aangenomen dat slaap een beschermende en een genezende rol heeft. In tal van omstandigheden is dat ook zo. De invloed van slaap op het ziektebeloop is echter lang niet altijd gunstig. Bovendien kunnen omgekeerd nachtelijke uitingen van neurologische aandoeningen de slaap verstoren met alle gevolgen van dien.

In dit artikel is getracht duidelijk te maken dat het belangrijk kan zijn het beloop van neurologische aandoeningen over de 24-uurs slaap-waakcyclus te beschrijven, door als het ware een 'longitudinale video-opname' te maken. Door zo'n aanpak wordt niet alleen een beter inzicht verkregen in de pathofysiologie van neurologische ziekten maar kan ook de behandeling geoptimaliseerd worden. Dit kan soms tot een belangrijke verbetering van de kwaliteit van leven van deze patiënten leiden.

Referenties

1. Méndez M, Radtke RA. Interaction between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:106-27.
2. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 2):39-45.
3. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleep-waking cycle. *Epilepsia* 1962;3:69-109.
4. Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press; 1982. p. 269-86.
5. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999;122:1017-31.
6. Declercq AC. Interaction sleep and epilepsy. *Eur Neurol* 1986; 25(Suppl 2):117-27.
7. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:514-21.
8. Ohayon MM. Prevalence and risk factors of morning headaches in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164:97-102.
9. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003;43:282-92.
10. Sahota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: a clinical review. *Headache* 1990;30:80-4.
11. Cohen AS, Kaube H. Rare nocturnal headaches. *Curr Opin*

Neurol 2004;17:295-9.

12. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disorders breathing in patients with cluster headache. *Neurol* 2000;54:2302-6.

13. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-8.

14. Manni R, Sances G, Terzaghi M, Ghiotto N, Nappi G. Hypnic headache PSG evidence of both REM- and NREM-related attacks. *Neurol* 2004;62:1411-3.

15. Bassetti CL, Gugger M. Sleep disordered breathing in neurologic disease. *Swiss Med Wkly* 2002;132:109-15.

16. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoe and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333-42.

17. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, et al. Sleep-disordered breathing as risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:2916-21.

18. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003;26:293-7.

19. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18:630-4.

20. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18:623-9.

Ontvangen 11 maart 2004, geaccepteerd 13 oktober 2004.

Correspondentieadres auteurs:

Mw. dr. A.A. Vein, neuroloog/klinisch neurofysioloog
Dr. G.J. Lammers, neuroloog/klinisch neurofysioloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Neurologie en Klinische Neurofysiologie
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Tel: 071 526 28 95
E-mail: a.a.vein@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.