

Hypoxemie tijdens slaap bij chronisch-obstructieve longziekten

In zijn referaat maakt SLUITER (1979) gewag van de mogelijke relatie tussen slaap-apnoeperioden met dalingen in de zuurstofsaturatie en het optreden van polyglobulie en cor pulmonale bij de zg. „blue bloaters”. De apnoeperioden zouden vooral tijdens de REM-slaap optreden en zouden een centrale of obstructieve oorzaak kunnen hebben. Nachtelijke toediening van zuurstof aan bepaalde groepen patiënten zou als een potentieel belangrijke preventieve en therapeutische maatregel moeten worden overwogen. Bij patiënten met een obstructieve slaap-apnoesyndroom zou men zelfs aan een tracheotomie moeten denken (SLUITER 1979). Inderdaad hebben onderzoeken van TILKIAN e.a. (1977) bij patiënten met een obesitas-hypoventilatiesyndroom, lijdend aan slaap-apnoe en cor pulmonale, aangetoond dat een tracheotomie de klachten en symptomen aanzienlijk kunnen doen verminderen. Ten aanzien van de voorgestelde nachtelijke zuurstoftoediening lijkt enige reserve op zijn plaats. Onderzoeken van PHILLIPSON hebben aangetoond dat tijdens REM-slaap de gevoeligheid van het ademhalingsregelsysteem voor CO₂ bijna volledig geëlimineerd is; de zuurstofgevoeligheid daarentegen blijft intact. Volgens PHILLIPSON worden de apnoeperioden in de REM-slaap beëindigd door een „arousal” ten gevolge van hypoxie. In zijn visie wordt de ventilatie tijdens REM-slaap niet gestuurd door metabole behoeften (i.c. hoge Pco₂ of lage Po₂) met een regulatie op medullair niveau, doch door „behavioural mechanisms” op cerebraal niveau. De hypoxie tijdens apnoe wordt gediceerd door de perifere chemoreceptoren welke o.m. het reticulair activerend systeem prikkelen. Hierdoor ontstaat een „arousal” met als gevolg dat de apnoe wordt beëindigd. Slaap-apnoe zou volgens PHILLIPSON op een defect in het arousal-systeem kunnen berusten. Toediening van zuurstof bij honden in REM-slaap verlengt de apnoeperiode totdat weer een voldoende sterke hypoxie optreedt om een arousal teweeg te brengen (PHILLIPSON 1978a,b). Bij patiënten van het „blue bloater” type zou het denkbaar zijn dat zuurstoftoediening tijdens slaap de apnoeperioden dusdanig verlengt, dat een CO₂-narcose niet ver weg is.

Een andere potentiële therapievorm wordt door SLUITER al min of meer aangeduid als hij de verschillen tussen de seksen bespreekt. Door KRYGER (1978) is een onderzoek gedaan naar het voorkomen van slaap-apnoe, desaturaties, polyglobulie en cor pulmonale bij bewoners van de plaats Leadville, Colorado op 3100 m hoogte. De slaap-apnoe is een bekend hoogteprobleem. KRYGER heeft een duidelijke relatie gevonden tussen de polyglobulie, cor pulmonale en de frequentie en ernst van de nachtelijke desaturatieperioden t.g.v. apnoe. In een dubbelblind cross-overstudie heeft hij een groep patiënten behandeld met medroxyprogesteronacetaat (10 mg oraal T.I.D.) of een placebo. Bij de progesterongroep heeft hij een duidelijk verbeterde SO₂ gedurende de REM-slaap, en een sterke vermindering van het aantal apnoeperioden gevonden.

Ook bij de behandeling van het Pickwicksyndroom heeft de progesteron zijn therapeutische waarde bewezen. MCKENZIE behandelde een patiënte met 100 mg medroxyprogesteron i.m. gedurende 14 dagen. Na deze periode was de alveolaire ventilatie met 29% gestegen, de PaCO₂ daalde van 53 tot 43 mmHg.

Het ware te overwegen of de progesterontherapie zowel op theoretische als op praktische gronden bij de behandeling van het slaap-apnoesyndroom niet eerder in aanmerking zou kunnen komen dan nachtelijke zuurstoftoediening.

Literatuur: KRYGER, M., R. GLAS, D. JACKSON e.a. (1978) *Sleep* 1, 3. — MCKENZIE, R., R. K. WADHWA (1977) *Anesth. Analg.* 56, 133. — PHILLIPSON, E. A. (1978a) *Amer. Rev. resp. Dis.* 118, 909; (1978b) *Amer. Rev. resp. Dis.* 118, 807. — SLUITER, H. J. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1217. — TILKIAN, A. G., C. GUILLEMINAULT, J. S. SCHROEDER e.a. (1977) *Amer. J. Med.* 63, 348.

Nijmegen, juli 1979

H. FOLGERING

Ik dank collega FOLGERING voor zijn commentaar en aanvullingen op mijn referaten. Ik ben het in grote lijnen met hem eens. Dat zuurstoftherapie onder de beschreven omstandigheden een tweesnijdend zwaard is, is welhaast zeker. De arousal-hypothese van PHILLIPSON is aantrekkelijk maar het bewijs dat een defect in het arousal-systeem de verklaring voor de diverse vormen van slaap-apnoe is, moet nog worden geleverd. Bij alle vormen van behandeling zullen voor- en nadelen afgewogen moeten worden: dit geldt voor progesteron, tracheotomie en zuurstof. Er zijn mij geen ervaringen met langdurige toediening van progesteron bij dit ziektebeeld bekend. Reeds enkele tientallen jaren geleden werd progesteron geadviseerd voor de behandeling van wat toen nog de zuurstofintoxicatie (=koolzuurnarcose ten gevolge van zuurstoftoediening) heette. Het gebruik van progesteron nam om mij niet bekende redenen nooit grote vormen aan en andere centrale analeptica kwamen ervoor in de plaats om, na een aanvallige hausse in het gebruik, min of meer in diskrediet te geraken.

Ik wil graag herhalen dat de legpuzzel rondom het slaap-apnoesyndroom nog (lang?) niet compleet is. Door samenwerking van diverse specialismen zal hopelijk op korte termijn meer inzicht worden verkregen.

H. J. SLUITER

De behandeling van vrouwen met climacteriële klachten

In de rubriek Voor de Praktijk geven collegae BOGCHELMAN c.s. (1979) gedetailleerde voorschriften voor de behandeling van vrouwen met climacteriële klachten. Zij doen dit op besliste toon en zonder nadere argumentatie. Op een zo controversieel terrein is een dergelijke aanpak aanvaardbaar zolang de grenzen van het algemeen gebruikelijke niet worden overschreden. Dit is in bovengenoemd artikel echter wel geschied. Zo wordt herhaaldelijk de toediening van progestativa aanbevolen bij vrouwen waar contra-indicaties tegen oestrogene stoffen bestaan. Op grond van welke gegevens verwachten de schrijvers succes van deze behandeling? Zijn dit eigen ervaringen? Enige nadere adstructie, eventueel met literatuurverwijzing zou hier toch wel op haar plaats zijn geweest. Over het

algemeen geeft toediening van progestativa eerder aanleiding tot op dervingsverschijnselen lijkende klachten dan dat het deze verhelpt. Opgemerkt moet worden dat geen enkele progestatieve stof in Nederland voor de indicatie menopauzale klachten geregistreerd is.

Ernstiger is het advies op bladzijde 1074 punt 3E. Er wordt aanbevolen bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom ethynylestradiol discontinu te geven. Drie weken wel, één week niet. Een dergelijke intermitterende behandeling betekent een zo radicale verandering van de bestaande praktijk dat zij afzonderlijk geëvalueerd zou moeten worden. Beschikken de schrijvers over dergelijke gegevens? Zo niet, dan is dit advies op zijn minst voorbarig. Hetzelfde geldt voor eventuele toevoeging van progestativa. Trouwens juist bij deze hoge doseringen van oestrogenen ziet men slechts zeer zelden doorbraakbloedingen.

Literatuur: BOGCHELMAN, D. H., R. E. LAPPÖHN en J. JANSSENS (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1072.

Utrecht, juli 1979

F. SCHWARTZ

Allereerst willen we prof. SCHWARTZ dank zeggen voor zijn kritische opmerkingen. Het artikel is door ons bedoeld als een zo volledig mogelijke leidraad voor de behandeling van vrouwen met climacteriële klachten. Op een zo controversieel terrein, zoals prof. SCHWARTZ terecht stelt, mag het ook niet meer pretenderen (zie ook LAPPÖHN 1979). In een artikel dat sterk op de praktijk gericht is, meenden we ter wille van de overzichtelijkheid te mogen afzien van literatuurverwijzingen en nadere argumentatie.

In antwoord op uw kritiek het volgende: indien met symptomatische therapie beslist onvoldoende resultaat wordt bereikt, kan men bij vrouwen bij wie oestrogenen-substitutie gecontraïndiceerd is, een poging wagen met progestatieve stoffen. Toediening van progestativa heeft vooral zin bij vrouwen met climacteriële klachten in de emotionele sfeer, zoals depressies, prikkelbaarheid en emotionele incontinentie. Voorwaarde voor succes is echter dat tevens endogene oestrogenen, uit welke bron dan ook, aanwezig zijn: in de premenopauze zal dit veelal periodiek het geval zijn (NEUMANN 1978). Toediening van progestativa als anxiolytica (YALOM e.a. 1968; ITIL e.a. 1974) is bij psychiatrische patiënten soms effectief; dit geldt ook voor de behandeling van extreem agressieve patiënten met medroxyprogesteronacetaat-injecties (PLUMER en MIGEON 1975), tijdens welke behandeling, zoals bekend, na kortere of langere tijd zeer lage oestradiolspiegels in het bloed worden aangetroffen. Voor het effect van progestativa op specifieke „harde” vegetatieve dystonieën, zoals opvliegingen en de daarop aansluitende aanvallen van sterk transpireren zijn ons slechts twee casuïstische mededelin-

gen bekend (GYÖRI en KISS 1975; ORBAN 1967). In de eerste publikatie worden goede resultaten beschreven bij climacteriële klachten in de hyperoestrogene fase; in de tweede publikatie ook bij geovariëctomeerde patiënten met opvliegingen. Voorlopig menen wij, mede gebaseerd op klinische ervaringen van één onzer (JANSSENS) dat, als oestrogenen substitutie gecontraïndiceerd is, progestativa de moeite van het proberen waard zijn. Een dubbelblind onderzoek naar de effectiviteit ervan op frequentie en ernst van de opvliegingen is in uitvoering.

In de leidraad worden de grenzen van „het algemeen gebruikelijke” ons inziens alleen overschreden in onze voorkeur voor discontinue toediening van oestrogenen. De kritiek die prof. SCHWARTZ vooral heeft op de discontinue toediening van hoge doses oestrogenen bij postmenopauzale patiënten met een (in de weke delen) gemetastaseerd mammacarcinoom is juist. We menen dat in het algemeen therapie met oestrogenen wel discontinu zal moeten zijn, het liefst gesupplementeerd met een progestativum gedurende de laatste dagen van de oestrogenen-toediening. Ons voorbeeld is foutief gekozen. Behalve dat de onderbreking van de toediening van oestrogenen voor het terugdringen van de tumormetastase(n) minder juist kan zijn, kunnen zich ook door het discontinu toedienen telkens opnieuw ernstige adaptatieverschijnselen voordoen (misselijkheid, anorexie, vochtretentie), waardoor de patiënt de behandeling met oestrogenen minder goed aanvaardt. De gebruikelijke hoge doseringen leiden inderdaad vaak tot amenorroe, maar soms ontstaan toch wel doorbraakbloedingen die gecoupeerd kunnen worden met progestativa. Wij menen echter dat het voor patiënten die op deze therapie een remissie bereiken (30% remissie tot gemiddeld 13 maanden), zinvol kan zijn om naast oestrogenen ook zonder meer een progestativum toe te dienen om de remissieduur te verlengen (McGUIRE e.a. 1977).

Tenslotte willen wij opmerken dat het toevoegen van vitamine D aan de calciumtabletten bij de symptomatische behandeling van osteoporose, nefrolithiasis kan bevorderen. Men zij hiervoor op zijn hoede.

Literatuur: GYÖRI, G. en C. KISS (1975) *Zbl. Gynäk.* 97, 997.— ITIL, T. M., R. CORA, S. APKINAR e.a. (1974) *Curr. ther. Res.* 11, 1147.— LAPPÖHN, R. E. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 396.— McGUIRE, W. L., K. B. HORWITZ, O. H. PEARSON e.a. (1977) *Cancer (Philad.)* 39, 2934.— NEUMANN, F. (1978) *Postgrad. med. J.* 54 (suppl. 2), 11.— ORBAN, G. (1967) *C. R. Soc. franç. Gynéc.* 37, 57.— PLUMER, D. en C. MIGEON (1975) *J. nerv. ment. Dis.* 160, 127.— YALOM, I., D. LUNDE, R. MOOS e.a. (1968) *Arch. gen. Psychiat.* 18, 16.

Groningen, augustus 1979

D. H. BOGCHELMAN
R. E. LAPPÖHN
J. JANSSENS

BERICHTEN

Binnenland

De vroege opsporing van gehoorstoornissen bij het kind is de titel van een verzorgd uitgevoerde brochure, geschreven door de provinciale kinderhygiënist van Noord-Brabant dr. A. J. SWAAK. In 34 bladzijden tekst met de nodige illustraties wordt eerst de spraakontwikkeling beschreven, vervol-

gens de (patho)fysiologie van het akoestische systeem en de methoden van onderzoek, in het bijzonder voor zover deze geschikt zijn voor het jonge kind. De laatste hoofdstukken geven een overzicht van Nederlandse gegevens over het voorkomen van gehoorstoornissen bij kinderen, terwijl nader wordt ingegaan op gedragskenmerken en afwijkingen die bij de arts de verdenking moet laten opko-