

Restless legs en PLMD: missing link tussen sarcoïdose en vermoeidheid ?

Johan Verbraecken^{1,3}, Elske Hoitsma^{2,4}, Chris van der Grinten³,
Nicolle Cobben³, Emiel FM Wouters³, Marjolein Drent^{2,3}

SAMENVATTING

Menig sarcoïdosepatiënt klaagt over vermoeidheid en slecht slapen. Recent werd aangetoond dat obstructieve slaapapneu relatief frequent voorkomt bij sarcoïdosepatiënten. Tevens vertonen sarcoïdosepatiënten vaak een intolerantie voor lakens en hebben ze pijnlijke onderste ledematen. Deze symptomen kunnen interfereren met de slaapkwaliteit. In een consecutieve reeks van 46 symptomatische sarcoïdosepatiënten vonden we bij 20 patiënten (44%) obstructieve slaapapneu, en bij 7 patiënten (15%) periodieke beenactiviteit. Rusteloze benen werden gerapporteerd in 52% van de gevallen. Slaapverstoring komt dus voor in meer dan 50% van de onderzochte populatie. Of deze afwijkingen ook oorzakelijk zijn (of een faciliterende factor) voor de aanwezige vermoeidheidsklachten is het onderwerp van verder onderzoek.

Sarcoïdose

Sarcoïdose is een multisysteemaandoening waarvan de oorzaak nog steeds niet bekend is (1). Het is, na astma, de tweede meest voorkomende longaandoening bij jongvolwassenen. In meer dan 90% van de gevallen zijn de longen en lymfeklieren in de thorax aangetast. Deze aandoening kan echter bijna elk orgaan van het lichaam aantasten (**Tabel 1**). Bij huidaan­tasting kan er sprake van erythema nodosum (**Figuur 1**). Bij presentatie

Keywords: sarcoidosis – fatigue – sleep – sleep apnea – periodic leg movements – restless legs

hebben patiënten klachten van verschillende aard (**Figuur 2**) en kunnen diverse specialisten worden geraadpleegd. In 90% van de gevallen wordt de longarts als eerste geraadpleegd. Naast allerlei klachten samenhangend met orgaanlocaties komen ook vaak algemene klachten voor. Moeheid, de belangrijkste klacht, treedt in 30 tot 90% van de gevallen op (2-4). De algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, zijn niet altijd goed te objectiveren en kunnen, nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd, langdurig aanhouden (5).

Tabel 1: Frequentie van orgaanaantasting door sarcoïdose.

• Longen	> 90%
• Lymfeklieren	30%
• Hart	5%
• Lever	50-80%
• Huid	25%
• Ogen	11-83%
• Centraal zenuwstelsel	< 10%
• Gewrichten	25-39%
• Maag­darmkanaal	< 1%
• Hematologische afwijkingen	4-20%
• Parotis	< 6%
• Hypercalciëmie	2-10%

1. Dienst Longziekten, UZ Antwerpen, UA

2. Sarcoidosis Management Center, Universiteit Maastricht, Nederland

3. Dienst Longziekten, Universiteit Maastricht, Nederland

4. Dienst Neurologie, Universiteit Maastricht, Nederland



Figuur 1: Erythema nodosum, een typisch symptoom bij sarcoïdose, komt bij slechts 25 à 30% van de patiënten voor.

Tabel 2: Radiologische stadia bij sarcoïdose.

- St 0: normale RX
- St I: bilaterale hilaire lymfadenopathieën (40-50%)
- St II: + interstitiële infiltraten (20-30%)
- St III: alleen interstitiële infiltraten (10-20%)
- St IV: longfibrose/bullae.

Diagnostiek bij sarcoïdose

Kenmerkend voor de ziekte zijn het klinisch beeld, de radiologische afwijkingen en de pathologische kenmerken van niet-verkazende granulomen. Granulomateuze afwijkingen zijn echter niet specifiek voor sarcoïdose. Granulomen zijn beschreven bij allerlei aandoeningen, waaronder infecties zoals schimmelinfecties, lepra en tuberculose; afwijkingen ten gevolge van contact met lichaamsvreemde stoffen, zoals beryllium en talk; vasculitiden, zoals de ziekte van Wegener; en extrinsieke allergische alveolitis. De meeste klinische manifestaties van sarcoïdosis zijn een direct gevolg van een opeenhoping van immunocompetente cellen in de aangedane weefsels, namelijk mononucleaire cellen zoals (alveolaire)

Met name de longen en lymfeklieren zijn geschikt voor het verkrijgen van biopten, hetzij door bronchoscopie, hetzij door mediastinoscopie.

macrofagen en geactiveerde T-lymfocyten. Diagnostiek is erop gericht een histologisch bewijs van de ziekte te bekomen, de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen en te bepalen in welke mate de betrokken organen door de ziekte zijn aangetast. Waar het eventuele biopt wordt genomen, is afhankelijk van de plaats waar de afwijkingen zich bevinden. Met name de longen en lymfeklieren zijn geschikt voor het verkrijgen van materiaal voor een histologische diagnose, hetzij door middel van bronchoscopie hetzij door middel van mediastinoscopie. Dit is in de praktijk echter veelal niet noodzakelijk en wordt de diagnose met minder invasieve diagnostiek gesteld (6).

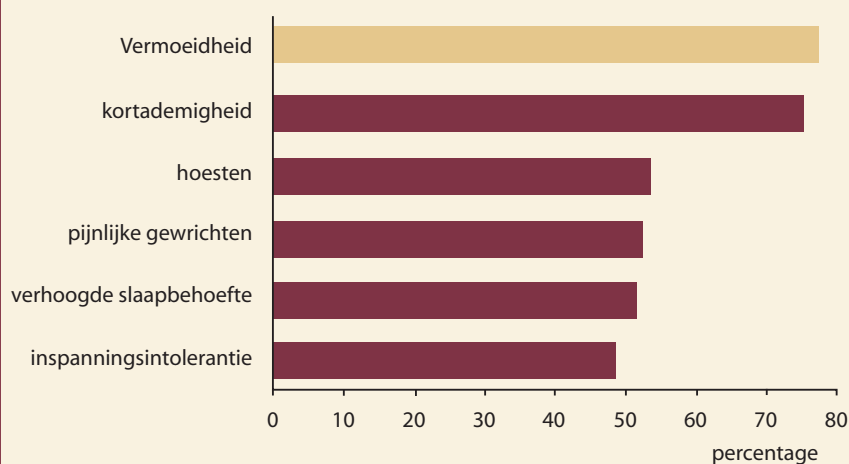
Beeldvorming

Het radiologisch beeld kent vijf vormen (**Tabel 2, Figuur 3**). Op de CT-scan van de thorax (**Figuur 4**) wordt een aantal karakteristieke afwijkingen gezien die bij sarcoïdose voorkomen, maar niet exclusief: kleine noduli met onscherpe begrenzing en gelegen langs de bronchoalveolaire structuren, namelijk subpleuraal en langs de fissuren; gladde en onregelmatige lineaire verdichtingen wijzend op fibrose, gepaard gaand met tekenen van volumeverlies en bij voortgeschreden ziekte tekenen van verstoring van de architectuur en tractiebronchiectasieën; matglas-aspect wijzend op alveolitis of fibrose (7).

Bronchoalveolaire lavage

Sarcoïdose wordt gekenmerkt door een toename van het aantal lymfocyten en een stijging van de CD4/CD8-verhouding in de BAL-vloeistof. Deze veranderingen zijn echter niet specifiek, aangezien ook andere interstitiële aandoeningen een lymfocytose kunnen vertonen. De verdeling van de verschillende celtypen in de lavage is veel meer behulpzaam bij het differentiëren van sarcoïdose van aandoeningen die er klinisch op kunnen lijken. Bovendien kan de CD4/CD8-ratio normaal of verlaagd zijn in de BAL-vloeistof van sarcoïdosepatiënten.

Figuur 2: Frequentie van de belangrijkste klachten bij sarcoïdose.



Een verhoogd aantal lymfocyten met een CD4/CD8-ratio > 3,5 in de BAL-vloeistof heeft een sensitiviteit van 53%, een specificiteit van 94%, een positief-voorspellende waarde van 76% en een negatief-voorspellende waarde van 85%, waardoor de diagnose sarcoïdose met een specificiteit van 94% gesteld kan worden (8).

Sarcoïdose, vermoeidheid en een gestoorde slaap

Vermoeidheid oefent een belangrijke invloed uit op de

levenskwaliteit van de patiënt. De oorzaak, de gevolgen en de eventuele therapeutische mogelijkheden van moeheid dienen nader onderzocht te worden (5, 9). Naast vermoeidheid blijkt menig sarcoïdosepatiënt te lijden aan slaapstoornissen (10, 11). Recent werd aangetoond dat obstructieve slaapapneu frequent voorkomt bij sarcoïdose (12). Langdurig corticosteroïdgebruik kan leiden tot gewichtstoename en myopathie van de faryngeale musculatuur (13, 14). Ook uitgesproken spierinvasie door granulomen is een andere mogelijke factor. Daarenboven worden intolerantie voor lakens en pijnlijke ledematen frequent gerapporteerd door sarcoïdosepatiënten (15). Recentelijk is aangetoond dat een deel van de tot nu toe onverklaarde pijnklachten en autonome disfunctiestoornissen zijn toe te schrijven aan een dunne-

Tabel 3: Slaap- en nachtelijke ademhalingsparameters van de sarcoïdosepopulatie.

	Groep 1	Groep 2	Groep 3
TST (min)	405 ± 100	371 ± 93	383 ± 91
SEI (%TST/SPT)	83 ± 11	76 ± 13	83 ± 12
REM (%SPT)	16 ± 4	12 ± 7	15 ± 4
REM-latentie (min)	111 ± 58	119 ± 93	96 ± 34
Delta-latentie (min)	27 ± 28	53 ± 74	28 ± 18
Stadium 1 (%SPT)	8 ± 4	10 ± 8	7 ± 4
Stadium 2 (%SPT)	42 ± 12	40 ± 16	46 ± 11
Stadium 3 (%SPT)	10 ± 7	8 ± 8	12 ± 8
Stadium 4 (%SPT)	8 ± 7	5 ± 5	4 ± 5
OAI; n/u	0 ± 0	3 ± 4 *+	0 ± 0
CAI; n/u	0 ± 0	2 ± 3 *+	0 ± 0
HI; n/u	1 ± 1	14 ± 13 *+	1 ± 1
AHI; n/u	1 ± 1	19 ± 16 *+	1 ± 1
SaO ₂ < 90%, %TIB	16 ± 28	24 ± 20	8 ± 7
SaO ₂ Min	82 ± 11	80 ± 6	86 ± 5
Time < 88%	17 ± 48	15 ± 22 *+	1 ± 2
LMI (n/u)	6 ± 4	21 ± 16 *+	52 ± 26
LMAI (n/u)	2 ± 2	6 ± 9 *+	6 ± 6
PLMI (n/u)	1 ± 2	10 ± 13 *+	30 ± 32
PLMAI (n/u)	1 ± 1	4 ± 8 *+	6 ± 5
Arousal Index	10 ± 6	13 ± 15	12 ± 9

* p < 0.05 t.o.v. Groep 1; + p < 0.05 t.o.v. Groep 3, Mann-Whitney U-test

TST = totale slaaptijd SEI = slaapefficiëntie-index; SPT = "sleep period time"; OAI = obstructieve apneu index; CAI = centrale apneu index; HI = hypopneu index; AHI = apneu hypopneu index; LMI = totaal aantal beenbewegingen per uur slaap; LMAI = het aantal beenbewegingen gepaard met een EEG arousal (> 3 s) per uur slaap; PLMI = "periodic leg movement index" (aantal periodieke beenbewegingen per uur slaap); PLMAI = het aantal periodieke beenbewegingen gepaard met een EEG arousal (> 3 s) per uur slaap.

vezelneuropathie. Polydefkis et al vond dat dunnevezelneuropathie ook frequent voorkomt bij patiënten met het rusteloze benen syndroom (*restless legs syndrome*) (16). Aangezien rusteloze benen frequent geassocieerd zijn met periodieke beenactiviteit (“periodic leg movement disorder” of PLMD), wensten we na te gaan of PLMD ook aanwezig is in sarcoïdose. Hierover is echter niets bekend. Om objectieve en subjectieve slaapverstoring te evalueren werd daarom bij 46 chronische sarcoïdosepatiënten, die 's ochtends moe wakker werden, een polysomnografisch onderzoek uitgevoerd, inclusief een huid EMG analyse van de onderste ledematen. Criterium voor obstructieve slaapapneu (OSA) was een apneu-hypopneu index (AHI) > 5, terwijl PLMD

werd gedefinieerd als een “periodic leg movement index” (PLMI) > 5. Periodieke beenbewegingen worden gekenmerkt door repetitieve beenactiviteit, met een interval van 30 tot 90 seconden. Patiënten werden onderverdeeld in drie groepen:

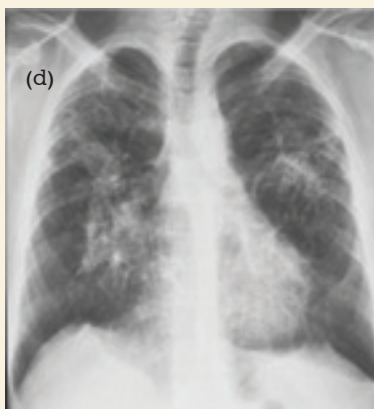
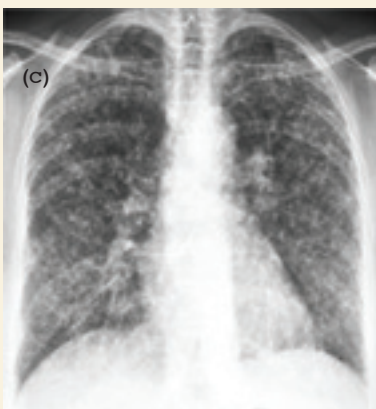
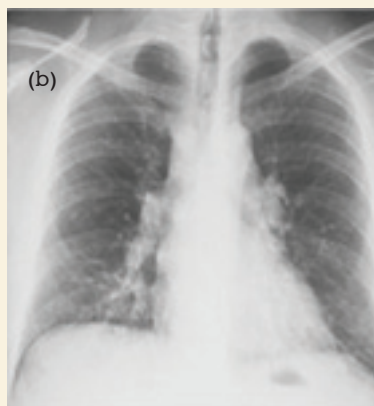
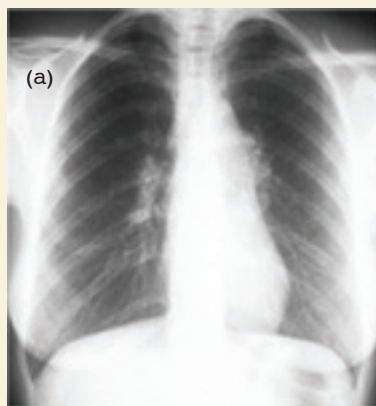
Groep I: AHI < 5 en PLMI < 5 (geen OSA, geen PLMD), Groep II: AHI > 5 (OSA, met of zonder PLMD) en Groep III: AHI < 5 en PLMI > 5 (enkel PLMD). 46 patiënten werden onderzocht [leeftijd 45 ± 11 (28-66j);

Bij een CD4/CD8-ratio > 3,5 in de BAL-vloeistof kan de diagnose sarcoïdose met een specificiteit van 94% gesteld worden.

MF 26/20; BMI 29 ± 6kg/m²; CRP 14,7 ± 13,1 mg/l; sACE 21,8 ± 7,8 U/l; Ca 2,4 ± 0,09mmol/l; PaCO₂ 5,3 ± 0,5kPa; PaO₂ 10,6 ± 2.0kPa; ESW 82 ± 20%; PiMax -84 ± 30cm H₂O; PeMax 89 ± 32kPa]. De patiëntenkarakteristieken in de 3 groepen waren niet verschillend, behalve voor de BMI

[27 ± 6 in Groep 1; 32 ± 5 in Groep 2 (p < 0.05) en 27 ± 5 in Groep 3]. Bij 20 (44%) patiënten werd OSA-activiteit aangetoond [60% met PLMD (n = 12), 40% zonder (n = 8)], terwijl bij 7 patiënten (15%) een significante vorm van PLMD zonder OSA werd gezien. Bij 19 patiënten (41%) was geen OSA noch PLMD-activiteit aanwezig. Bovendien werden rusteloze benen (“*restless legs*”) gerapporteerd door 52% van de patiënten [45% (9/20) in OSA (42% bij mannen, 63% bij vrouwen); 71% (5/7) in PLMD (75% bij mannen, 67% bij vrouwen); 47% (9/19) bij de overige patiënten (40% bij mannen, 56% bij vrouwen)]. We vonden een PLMD-prevalentie in een gezonde controlegroep van

Figuur 3: Radiologische stadia bij sarcoïdose: St I: bilaterale hilaire lymfadenopathieën (a); St II: + interstitiële infiltraten; (b) St III: alleen interstitiële infiltraten (c); St IV: longfibrose/bullae (d).



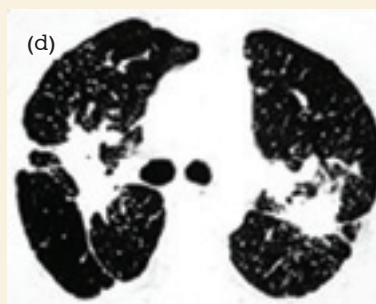
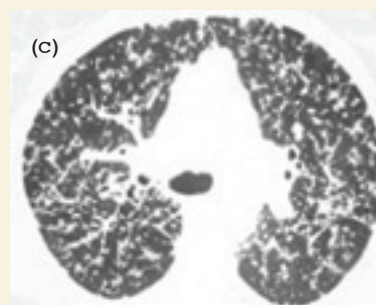
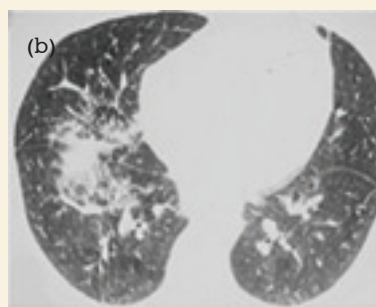
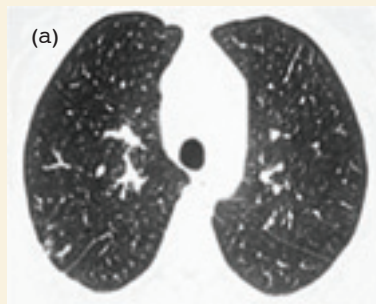
13,7% (14/102) (17,8% bij mannen en 3,4% bij vrouwen). De mannelijke controles rapporteerden slechts in 1,4% (1/73) rusteloze benen, bij de vrouwelijke controlepersonen bedroeg dit 6,9% (2/29). De slaap- en nachtelijke ademhalingsparameters staan weergegeven in **tabel 3**. Er was geen verschil aanwezig in de macrostructuur van de slaap in de drie groepen. Een hoge *Leg Movement Index* was aanwezig, zowel in de OSA als in de PLMD groep. De arousal indices waren ook vergelijkbaar in de drie groepen. 33% (Groep 1), 77% (Groep 2) en 58% (Groep 3) der arousals kon verklaard worden door de aanwezigheid van apneas of beenbewegingen.

Bespreking

In deze studie werd OSA frequent gevonden, terwijl periodieke beenactiviteit en rusteloze benen ook frequent voorkwamen. Verrassend genoeg werd in elke groep een hoog aantal beenbewegingen tijdens de slaap (LMI) gezien. In ongeveer 50% van de gevallen werden rusteloze benen gemeld, wat veel hoger is dan in onze gezonde controlegroep of zoals gerapporteerd in de literatuur. Saletu et al rapporteerde een prevalentie van 22% bij vrouwen versus 12% bij mannen (n = 1.000 Oostenrijkers van alle leeftijden) (6,17). Ohayon et al meldde zelfs een lagere prevalentie aan rusteloze benen van 4,1% in de algemene bevolking in de leeftijdscategorie van 30 tot 50 jaar (18). Deze prevalentie komt overeen met onze observatie in onze gezonde

Figuur 4:

HRCT Thorax bij sarcoïdose: St 1 (normaal longparenchym) (a); St 2 (parenchymateuze consolidaties, verdikking en onregelmatige bronchovasculaire bundel, septale lijnen) (b); St 3 (focale pleurale verdikking, intraparenchymateuze noduli, septale lijnen) (c); St 4 (verdikte en onregelmatige bronchovasculaire bundel en parenchymateuze consolidaties wijzend op fibrose) (d).



controlegroep. Bij mannen werd PLMD even frequent vastgesteld in de sarcoïdosepopulatie als in de controlegroep. Bij vrouwen daarentegen werd PLMD frequenter vastgesteld in de sarcoïdosepopulatie (Groep 3) dan in de controlegroep. Wanneer echter secundaire vormen van PLMD (bij OSA) ook in beschouwing worden genomen, wordt een veel hogere PLMD-activiteit gezien in de gehele sarcoïdosegroep t.o.v. de controlegroep (bij mannen 42% versus 17,8%; bij vrouwen 40% versus 3,4%).

We vonden een hoge prevalentie aan OSA in de onderzochte sarcoïdosepopulatie, zoals ook anderen recent rapporteerden. De hoge prevalentie aan rusteloze benen en (periodieke) beenactiviteit bij sarcoïdose is een nieuwe bevinding die nog niet werd beschreven. Recent beschreef Hoitsma et al de aanwezigheid van dunne-vezelneuropathie bij sarcoïdose, gebaseerd op temperatuurdrempelbepaling en een gedaalde densiteit van intradermale zenuwvezels (15, 19). Polydefkis et al rapporteerde een associatie tussen dunne-vezelneuropathie en rusteloze benen (16). We vonden ook hoge frequenties aan rusteloze benen in onze populatie, welke zelfs meer uitgesproken was dan voor PLMD. Of de aanwezigheid van dunne-vezelneuropathie bijdraagt tot de ontwikkeling van rusteloze benen en/of PLMD in sarcoïdose dient verder te worden onderzocht.

Verschillende andere redenen kunnen de ontwikkeling van OSA en PLM in sarcoïdose verklaren, zoals uitgesproken spierinvasie en infiltratie van de bovenste luchtweg door sarcoïdose voor behandeling met corticosteroiden. Daarenboven zijn myopathie en een verhoogde vetafzetting in de nek en bovenste lichaamshelft bekende neveneffecten van corticosteroiden en kunnen ze de hoge prevalentie van OSA in deze relatief jonge vrouwen verklaren (20). Sarcoïdosepatiënten met OSA vertonen ook de hoogste *body mass index* in onze studie. Aldus kunnen gewichtstoename samen met myopathie bijdragen tot de ontwikkeling van slaapapneu (21). Een argument tegen een belangrijke medicamenteuze invloed is het feit dat het aantal patiënten dat met corticosteroiden werd behandeld evenredig verdeeld was in de drie groepen. Het gebruik van corticosteroiden kan echter het catecholamineniveau in het lichaam beïnvloeden, wat op zijn beurt kan leiden tot motorische onrust en toename van beenbewegingen.

Wanneer een klinisch relevante vorm van OSA aanwezig is, dient CPAP-behandeling (*continuous positive airway pressure*) overwogen te worden. Indien PLMD verdwijnt onder CPAP dienen deze beenbewegingen beschouwd te worden als een gevolg van OSA. PLMD kan echter ook actief worden tijdens CPAP-behandeling, leidend tot persisterende klachten overdag (22). Dit dient verder te worden uitgezocht in de sarcoïdosepopulatie. De meest geschikte medicamenteuze behandeling voor PLMD is ook nog onvoldoende onderzocht.

Aangezien pijn soms betrokken is bij PLMD of neuropathie, is het mogelijk dat PLMD bij sarcoïdose het best wordt behandeld met medicatie zoals gabapentine, clonazepam of een dopamineagonist.

Een evaluatie van slaap- en ademhalingspatroon door middel van polysomnografie lijkt aangewezen om slaap en vermoeidheid verder te objectiveren en om verdere

behandelingsstrategieën uit te werken (CPAP, medicatie, geheugentraining, ...). Noch de ESW-, noch de sACE-concentratie bij sarcoïdosepatiënten draagt bij tot een significante variatie in de AHI of in de PLMI. Ook werd geen relatie met het radiologisch stadium of met de respiratoire spierkracht gevonden. Ook was geen correlatie aanwezig tussen PaO₂ en nachtelijke hypoxemie (SaO₂ < 88%).

De hoge prevalentie aan rusteloze benen en (periodieke) beenactiviteit bij sarcoïdose is een nieuwe bevinding die nog niet werd beschreven.

Ondanks het feit dat slaapstoornissen in belangrijke mate aanwezig waren in de onderzochte sarcoïdosepopulatie, is de bijdrage van PLMD aan vermoeidheid en slaperigheid controversieel. Chervin et al concludeerden dat incidentele PLMD tijdens de slaap niet geassocieerd is met uitgesproken slaperigheid overdag in een klinische reeks van 1124 volwassenen (23). Montplaisir et al besloten dat de waarde van PLMD als een aparte ziekte-entiteit sterk in twijfel dient te worden getrokken, aangezien PLMD niet méér prevalent is bij insomnie of hypersomnie dan in een controlegroep (24). Mendelsohn vond geen relatie tussen PLMAI (*arousal index* ten gevolge van periodieke beenactiviteit) en de gerapporteerde subjectieve slechte slaap (25). Andere auteurs daarentegen vonden wel een relatie tussen PLMD en slaperigheid (26). In onze studie kon een groot aantal arousals worden verklaard door OSA en PLMD (77% en 58% in elke groep). Deze relatie was enkel aanwezig bij het gebruik van een interval van 5s voor en achter een beenbeweging (27).

Aangezien dit interval vaak niet wordt vermeld, is vergelijking van de verschillende studies niet mogelijk. Daarom is een harde conclusie omtrent een causaal verband tussen PLMD

en niet-restauratieve slaap nog niet aan de orde. Andere *arousal*-stoornissen kunnen ook betrokken zijn, zoals het "upper airway resistance" syndroom (UARS), door faryngeale infiltratie door sarcoïdose, leidend tot flowlimitatie (28). Dit kan worden nagegaan door het verrichten van faryngo-oesofagale drukmetingen. Het is ook aangetoond dat autonome (subcorticale) arousals kunnen leiden tot tachycardie,

Het gebruik van corticosteroiden kan het catecholamineniveau beïnvloeden, wat op zijn beurt kan leiden tot motorische onrust en een toename van beenbewegingen.

bloeddrukstijging, vasoconstrictie en verminderde perifere pulsaties. Dit type arousal kan evenzeer leiden tot hypersomnolentie overdag, maar werd niet geëvalueerd in deze studie. Aangezien slechts 42% (Groep 1) en 57% (Groep 3) van de patiënten snurken rapporteerde, is de kans op UARS minder groot. Een andere potentiële reden voor de aanwezigheid van arousals is het optreden van pijnstimuli tijdens de slaap, leidend tot EEG arousal reacties. Recent werd aangetoond dat sarcoïdosepatiënten meer pijnklachten hebben (72% op 821 onderzochte patiënten, meestal artralgie en spierpijn), welke een rol kunnen spelen bij het ontstaan van beenbewegingen en/of arousals (29).

Conclusie

Slaapproblematiek, in het bijzonder slaapapneu en beenactiviteit, lijkt een potentieel belangrijke rol te spelen in de symptomatologie bij sarcoïdosepatiënten. Er dient dan ook meer aandacht te gaan naar het aspect "slaap" in de diagnostiek en in de verdere therapeutische aanpak van deze patiëntenpopulatie. Polysomnografie verdient hierin een belangrijke plaats.

Referenties

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, van Dieijen-Visser MP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:718-22.
- Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:713-4.
- Drent M, de Vries J, Demedts M. Sarcoïdose en moeheid. *Tijdsch Geneesk* 2002;58:1261-8.
- de Vries J, Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Drent M. The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:127-36.
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001;18:56s-68s.
- Drent M, de Vries J, Lelters M, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol* 2003;13:2462-71.
- Costabel U. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992;9:211-4.
- de Vries J, Michielsen H, Van heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004;9:279-91.
- Wirnsberger RM, de Vries J, Breteler MHM, Van heck GL, Wouters EFM, Drent M. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. *Respir Med* 1998;92:750-6.
- Drent M, Wirnsberger RM, Breteler MHM, Kock LMM, de Vries J, Wouters EFM. Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:59-66.
- Turner GA, Lower EE, Corser BC, Gunther KL, Baughman RB. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:61-4.
- Shah RNH, Mills PR, George PJM, Wedzicha JA. Upper airways sarcoidosis presenting as obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1998;53:232-3.
- Allen RK, Sellars RE, Sandstrom PA. A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:118-25.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JPH, Sommer C, De Baets M, Drent M. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *The Lancet* 2002;359:2085-6.
- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-21.
- Saletu B, Anderer P, Saletu M, et al. Restless Legs Syndrom (RLS) - neue schlafmedizinische Erkenntnisse in Diagnose und Therapie. In: Dézsy J, ed., *Medizin 2001 - aus Forschung und Praxis*. Vienna: Dr. Peter Müller Verlag, 2001.
- Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosomatic Research* 2002;54:7-54.
- Hoitsma E, Drent M, Verstraete E, et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2326-33.
- Ost D, Yeldani A, Cugell D. Acute sarcoid myositis with respiratory muscle involvement, case report and review of the literature. *Chest* 1995;107:879-82.
- Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: A clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
- Kotterba S, Clarenbach P, Bömmel W, Rasche K. Periodic leg movements in patients with obstructive sleep apnea syndrome during nCPAP therapy. *Somnologie* 2000;4:93-5.
- Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1454-8.
- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000;1:163-7.
- Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? *Sleep* 1996;19:219-23.
- Bastuji H, Garcia-Larrea L. Sleep/wake abnormalities in patients with periodic leg movements during sleep: factor analysis on data from 24-h ambulatory polygraphy. *J Sleep Res* 1999;8:217-23.
- Verbraecken J, Hoitsma E, van der Grinten CPM, Cobben NAM, Wouters EFM, Drent M. Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:137-46.
- Exar EN, Collop NA. The association of upper airway resistance with periodic limb movements. *Sleep* 2001;24:188-92.
- Hoitsma E, de Vries J, van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Drent M. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:33-9.