
Moeheid en de biologische klok: een rol voor melatonine?

De melatoninepoli in Ede is het landelijk expertise centrum voor onderzoek en behandeling van kinderen en volwassenen met een biologische klok (circadiane) slaapstoornis. Steeds meer patiënten met een slaap-waakstoornis blijken baat te hebben bij melatoninebehandeling. Toch verdient het voorschrijven van melatonine grote terughoudendheid.

DOOR: DR. MARCEL SMITS

Slaapstoornissen kunnen veroorzaakt worden door een stoornis van de slaapopbouw (slaaparchitectuur) en door een stoornis van de biologische klok. Ook kunnen beide oorzaken samen voorkomen. Stoornissen van de slaaparchitectuur kunnen veroorzaakt worden door een verkeerde leefwijze (te weinig of te veel rust overdag, spanningen), geneesmiddelen (bv bloeddruk verlagende medicijnen, maar ook slaapmiddelen), genetische factoren en aanlegstoornissen van de hersenen. Stoornissen van de biologische klok worden gekenmerkt doordat het slaap-waak ritme niet in overeenstemming is met de biologische klok. Dit komt bijvoorbeeld voor bij ploegendienst werkers en jet lag. De biologische klok kan ook verkeerd afgesteld zijn na een hersenbeschadiging door een schedel /neklletsel (whiplash), herseninfarct of bloeding, of door een hersenontsteking. Verder kunnen genetische factoren een rol spelen. Ook is het mogelijk dat de biologische klok verschoven wordt door een verkeerd slaap-waak ritme, bv door te vroeg naar bed gaan ten gevolge van moeheid of te laat opstaan 's morgens.

Biologische klok

De biologische klok staat onder invloed van het 24-uurs melatonine ritme. Overdag wordt nauwelijks melatonine geproduceerd. De melatonine productie komt rond 21:00 uur op gang. De hoogste waarde wordt bereikt rond 3:00 uur. De basis waarde wordt weer bereikt rond 8:00 uur. Het op gang komen van de melatonine productie maakt het mogelijk in slaap te vallen. De meest voorkomende stoornis van de biologische klok is de uitgestelde slaapfase stoornis. Hierbij komt de melatonine productie laat op gang en wordt de basis waarde pas laat in de ochtend of zelfs in de middag bereikt (zie ook tabel 1). Mensen met een uitstelde slaapfase stoornis vallen 's avonds pas heel laat in slaap en zijn 's morgens niet uit bed te branden.

Tabel 1. Criteria verwijzing bij verdenking melatonineprobleem.

- laat in slaap vallen
- 's morgens niet uit bed te branden
- flinke moeheid overdag
- 's avonds vroeg in slaap
- 's morgens vroeg wakker (2:00-3:00 uur)

Indien een of meerdere criteria aanwezig zijn is het zinvol na te gaan hoe laat de melatonine productie op gang komt.



Dr. Marcel G. Smits is sinds 1982 als neuroloog verbonden aan het Ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede. Hij is hoofd van de Polikliniek voor Slaapwaak Stoornissen en Chronobiologie van dit ziekenhuis. Hij is lid van de Nederlands-Vlaamse werkgroep voor Chronische Vermoeidheid en hoofd van het landelijke Expertise Centrum voor slaapstoornissen bij Verstandelijk gehandicapten. Onder zijn leiding worden diverse wetenschappelijke onderzoeken uitgevoerd op het gebied van biologische klok (slaap) stoornissen. Samen met de afdeling humane voeding van Wageningen Universiteit is hij betrokken bij diverse onderzoeken op het gebied van voeding en gezondheid. email: smitsm@zgv.nl.

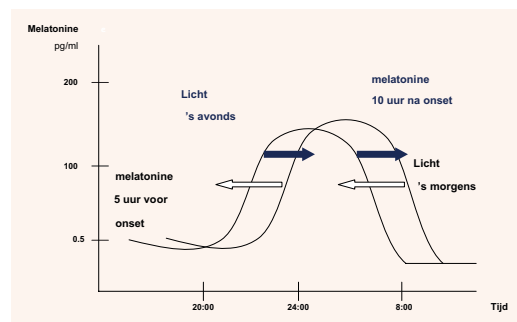
Bij de vervroegde slaapfase stoornis gebeurt het omgekeerde: mensen vallen 's avonds al heel vroeg in slaap en zijn vroeg in de ochtend klaarwakker. Daarnaast bestaat het onregelmatig slaapwaakritme, waarbij het slaap-waakritme en daarmee het melatonine ritme zeer sterk wisselt.

Moeheid komt veel voor bij stoornissen van de biologische klok. Het lijkt erop dat mensen met een biologisch klok stoornis hun uiterste best doen hun slaapwaak ritme in overeenstemming te brengen of te houden met hun sleefwijze en omgekeerd. Vaak kost dit zoveel energie dat dit strijden tegen de biologische klok moeheid veroorzaakt. Het is mogelijk met lichttherapie en melatonine het melatonine ritme en daarmee het slaapwaak ritme in het gareel te krijgen. Voorwaarde is dat deze behandelingen op het juiste tijdstip en in de juiste dosis toegepast worden. Het juiste tijdstip is afhankelijk van het tijdstip waarop de melatonine productie 's avonds op gang komt.

Melatonine

Om adequate en gecontroleerde melatoninebehandeling te kunnen verlenen is expertise van belang. In de eerste plaats vanuit diagnostisch oogpunt, maar daarnaast speelt ook kostenefficiëntie een rol. Nationaal en internationaal is de discussie rondom dit niet-geregistreerde hormoon nog altijd gaande. Om een biologische-klokstoornis te kunnen aantonen, is het van wezenlijk belang te onderzoeken hoe laat de eigen melatonineproductie op gang komt.^{1,2} Melatonine geeft de biologische klok een zetje. De richting hangt af van het tijdstip waarop de endogene melatonine productie op gang komt: exogeen melatonine, ingenomen vijf uur voordat de melatonine productie op gang komt, schuift het slaap-waakritme maximaal naar voren. Wordt melatonine ingenomen

tien uur nadat de endogene melatonine productie op gang komt, dan verschuift het ritme maximaal naar achter (fig. 1). Om het tijdstip te bepalen waarop de schommel moet worden aangeslingerd, dient de voorschrijver inzicht te hebben in het melatonine ritme. Het zonder vooraf vaststellen van de productie zomaar willekeurig geven van melatonine heeft geen zin.^{2,3} Het adagium 'baat het niet, dan schaadt het niet' gaat voor het gebruik van melatonine niet op. Nogal eens wordt het effect van het zomaar geven van melatonine onderschat. Pas twee tot drie maanden - nadat men is gestopt - wordt het oorspronkelijke melatonineritme weer bereikt. Om onoordeelkundig voorschrijven te voorkomen, is besloten de diagnostiek en start van de behandeling te centraliseren.



Figuur 1. Schematische weergave van het 24-uurs melatonine ritme. Melatonine, ingenomen 5 uur voordat de melatonineproductie op gang komt (melatonine onset) verschuift het melatonine ritme en daarmee het slaap-waak ritme, het sterkest naar voren (naar een vroeger tijdstip). Melatonine, ingenomen 10 uur na de melatonine onset, verschuift het melatonine en slaap-waak ritme het meest naar achter (naar een later tijdstip). Licht (>3000 lux), toegediend tijdens de stijgende fase van de melatonine curve verschuift het melatonine ritme en daarmee het slaap-waak ritme naar achter en indien toegediend tijdens de dalende fase van de curve naar voren.

Incidentie

Jaarlijks worden op de melatoninepoli ruim 3000 kinderen en volwassen gezien. Bij ongeveer 80 % is de biologische klok gestoord. Behandeling verbetert in ongeveer 75 % van de patiënten de slaap. Een biologische klok (circadiane) slaapstoornis wordt vaak niet herkend. Bij een groot aantal ziektebeelden - zoals fibromyalgie, het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), whiplashtrauma, inslaapproblemen bij kinderen of sarcoïdose - rijst de verdenking zelden, terwijl dit wel in de differentiaaldiagnose thuis hoort. Zo'n 30% van de kinderen met ADHD kampt met langdurige inslaapproblemen, evenals kinderen met autisme. De invloed die de biologische klok heeft is vaak onderschat. Het is belangrijk als arts te informeren naar de kwaliteit van de slaap en het slaap-waakritme; daar kan een groot deel van het probleem achter schuilgaan.

Verwijzing naar de melatoninepoli

Verwijzing naar de polikliniek is eenvoudig en zonder wachttijd. Patiënten maken op internet een zelftest, waarna de huisarts bepaalt of verwijzing is gerechtvaardigd.⁴ De patiënt ontvangt - mits er aanleiding toe is - kauwvatten voor melatoninebepaling. Na drie weken volgt een afspraak om de uitslag en consequenties te bespreken. Middels de RIA-methode (Radio Immuno Assay) wordt het tijdstip bepaald waarop de melatonineproductie in speeksel op gang komt en melatonine zal moeten worden toegediend. Naast het tijdstip van inname, blijkt ook de dosis van groot belang. Sommige mensen breken melatonine heel traag af, waardoor een 'normale' dosis blijft hangen en het ritme drastisch verstoord raakt. Een polymorfisme van het CYP1A2-gen zorgt voor een vertraagde melatonine afbraak. In het speeksel kan het CYP1A2-gen onderzocht worden op deze mutatie.⁵ Met deze kennis wordt gestreefd naar een behandeling meer op de individuele patiënt afgestemd. Na een bezoek in Ede kan de patiënt worden verwezen naar collegae in het land die ervaren zijn met melatoninebehandeling. De bijwerkingen zijn gering. Bekende bijwerkingen zijn misselijkheid, diarree en

levendig dromen, hoewel deze zich zelden presenteren. Behandeling is veelal tijdelijk.⁶ Meestal kan na een of meerdere jaren de behandeling succesvol gestopt worden, omdat de biologische klok zich dan hersteld heeft.

Voorbeelden uit de praktijk

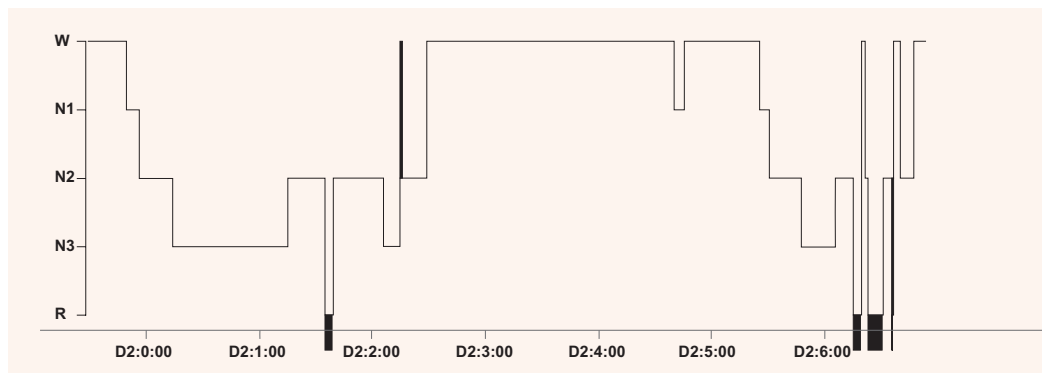
Meike, een puber van 17 jaar werd door een psychiater naar ons verwezen omdat ze sinds een paar jaar toenemend moe was. Na de lagere school had ze een gymnasium VWO advies gekregen. Na de brugklas ging ze naar het VWO, daarna doubleerde ze 2 VWO. Volgens de leraren was ze opvallend sloom en toonde nauwelijks initiatieven. Ze haalde hoge cijfers voor wiskunde en natuurkunde. Voor nagenoeg alle andere vakken diepe onvoldoendes. Ze ging met hakken over de sloot over naar 3 HAVO. Ze kwam vaak te laat op school. Een psychiater vond geen aanwijzingen voor een depressie. Bij psychologisch onderzoek werden aanwijzingen gevonden voor onderstimulatie. Op grond van de bevindingen van het psychologisch onderzoek mocht ze toch over naar 4 HAVO. Wegens gedragsproblemen werd opnieuw onderzoek verricht door een kinderpsychiater. Deze ontdekte dat Meike 's avonds niet voor 2 uur in slaap viel. Ze sliep goed door en had grote moeite wakker te worden. Ze kwam daarodoor steeds vaker te laat op school. In de weekenden kon ze doorslapen tot 15:00 uur.

Wij vonden dat bij Meike de melatonine productie pas rond 1:00 's nachts op gang kwam, passend bij een zeer forse uitgestelde slaafase stoornis. Meike werd behandeld met 1 mg melatonine om 20:00 uur (5 uur voordat de melatonine productie op gang kwam). Tevens kreeg ze 's morgens tussen 7:00 uur en 8:30 15 minuten lichttherapie met een lamp met een lichtsterkte van meer dan 3000 lux. Binnen een paar weken sliep Meike in rond 23:00 uur. Ze werd 's morgens uit zichzelf om 7:30 wakker. Ze was vrolijk overdag. Was niet meer moe en stapte zelf naar haar mentor om mogelijkheden te bespreken over te gaan naar 4 VWO.

De heer Jansen, 40 jaar, sinds 10 jaar bekend met sarcoïdose had naast oogklachten en vergrote lymfklieren vooral veel last van moeheid en gebrek aan energie. In het verleden is hij behandeld met prednison. Dat heeft zijn moeheidsprobleem niet opgelost. De belangrijkste reden dat hij naar het ild care team ZGV is verwezen is de vraag of er nog opties zijn om de moeheid te behandelen. Bij verwijzing heeft hij een vermoeidheidsscore (Fatigue Assessment Scale (FAS) score van 40, dat is duidelijk verhoogd (normale waarde ≤ 22). Hij heeft moeite met inslapen en ligt 's nachts soms lang wakker, 's avonds voelt hij zich fitter dan 's morgens. Hij gaat naar bed rond 24:00 uur en kan niet in slaap vallen voor 1:00 uur. 's Nachts ligt hij soms uren wakker, waarbij van alles door het hoofd maalt. 's morgens wordt hij met moeite wakker. Als hij de kans krijgt slaapt hij uit tot 12:00 uur. Om na te gaan of de moeheid overdag het gevolg kan zijn van een gestoorde opbouw van de slaap wordt een slaapregistratie gemaakt. Tevens wordt hierbij nagegaan of er sprake is van een slaap apneu syndroom. Omdat patiënt 's nachts niet snurkt en er geen nachtelijke apneu's zijn was een slaap apneu syndroom erg onwaarschijnlijk, maar ter uitsluiting werd registratie apparatuur gebruikt. Omdat het naar achter verschoven slaap-waak ritme (laat in slaap vallen en laat wakker worden) veroorzaakt kan worden door een biologische klok stoornis, werd een partiële melatonine curve gemaakt.

Slaapregistratie

De slaap (hypnogram / polysomnografie) werd bij de heer Jansen thuis geregistreerd. In het ziekenhuis kreeg hij de elektrodes en ademhalingsregistratie opgeplakt die verbonden werden met een kleine draagbare recorder. De volgende ochtend bracht hij de apparatuur terug en een uur later kreeg hij de uitslag. Het hypnogram (figuur 2) liet zien dat hij in slaap valt 23:49 en dat hij wakker is van 2:20 tot 5:30. Om 6:53 wordt hij weer wakker (normaal waarde: maximaal 2-3 keer 15 minuten wakker). 21% van de tijd (normaal 15-30 %) dat hij slaapt is er diepe slaap en 4% REM slaap (normaal 15-30%). Ongeveer 54 % van de tijd dat de heer Jansen in bed ligt slaapt hij (normaalwaarde: 85%). De ademhaling stopte maar één keer per uur en ging niet gepaard met dalingen van de O₂ saturatie in het bloed, hetgeen een slaap apneu syndroom uitsloot. Anamnestic had deze man 2 soorten doorslaapstoornissen: (a) een doorslaapstoornis gekenmerkt door 's nachts lang wakker zijn, samenhangend met doormalen van gedachten, en (b) een uitgestelde slaapfase stoornis. De slaapregistratie bevestigde de anamnestiche doorslaapstoornis en sloot een slaapapneu syndroom uit. Verder leverde het hypnogram geen aanwijzingen op voor slaapmisperceptie. Hierbij heeft de patiënt het idee dat hij zeer slecht slaapt, terwijl het hypnogram een normale slaaparchitectuur laat zien.



Figuur 2. Hypnogram van de heer Jansen. W: wakker, N1 en N2: oppervlakkige slaap, N3: diepe slaap. R: Rapid Eye Movement (REM) slaap.

Melatoninecurve

Voor de bepaling van de partiële melatonine curve kreeg de heer Jansen 5 buisjes met kauwvatten mee. Hij werd verzocht ieder uur tussen 21:00 uur en 1 uur thuis in schemerlicht gedurende 1-2 minuten op een watje te kauwen en deze de volgende dag op te sturen per post naar het laboratorium. De melatonine productie bleek om 24:00 uur op gang te komen (normaalwaarde: tussen 20:00 uur en 21:30 uur). De partiële melatonine curve bevestigde klinische diagnose uitgestelde slaapfase stoornis en liet zien op welk tijdstip het beste melatonine ingenomen kan worden. Aangevoeld is dat melatonine het slaap-waakritme het melatonine ritme en daarmee het slaap-waakritme het meest naar voren trekt, als de melatonine ingenomen wordt 5 uur voordat de eigen melatonine productie op gang komt. Daarom werd patiënt geadviseerd de melatonine in te nemen om 19:00 uur. Wat betreft de dosering werd geadviseerd te beginnen met 1 mg. Als na een week geen verandering optrad, dan mocht de dosis verhoogd worden tot 2 mg. Patiënt mocht daarna wekelijks de dosis verhogen met 1 mg tot effect optrad met een maximum van 5 mg. Dit werd zo gedaan, omdat een te hoge dosis melatonine geen effect heeft. Als de dosis te hoog is, of als melatonine traag wordt afgebroken, dan stapelt zich melatonine in het lichaam en wordt het eigen melatonine ritme gemaskeerd, met als gevolg dat melatonine geen effect meer heeft.

Een andere mogelijkheid om het melatonine ritme en daarmee het slaap-waakritme naar voren te schuiven is lichttherapie 's morgens met een lamp die een lichtsterkte heeft van meer dan 3000 lux. Omdat de heer Jansen 's morgens meestal met de fiets naar zijn werk gaat en zodoende van maart tot september voldoende licht therapie van de zon kreeg, werd ervoor gekozen niet met lichttherapie maar met melatonine te beginnen.

Wel kreeg hij adviezen om zijn "timecues" / "zeitgebers" te versterken: op vaste tijden naar bed gaan en opstaan, op vaste tijden te eten en te porten.

Follow-up

Vanaf het moment dat hij om 19:00 uur 3 mg melatonine innam begon hij eerder in slaap te vallen en 's morgens fitter wakker te worden. Na een paar weken bemerkte hij overdag duidelijk meer energie te krijgen. Volgens zijn echtgenote was hij veel vriendelijker geworden en nam hij veel meer zelfinitiatieven dan voorheen.

Een uur na inname van de melatonine werd hij gedurende een uur wat slaperig. Daarom ging hij de melatonine later, om 20.30 's avonds innemen. Hij blijft zich beter voelen, gaat 's avonds naar bed omdat hij moe is, slaapt goed door en wordt uitgerust wakker. Overdag heeft hij duidelijk meer energie. Hij is erg blij: 'de scherpe kantjes zijn er duidelijk af'. Na een drukke dag wordt hij 's nachts soms wakker, waarbij af en toe nog van alles door het hoofd maalt. Patiënt kreeg het advies, als zich zo iets weer voordoet, zijn gedachten 's nachts "van zich af" te schrijven. Als hij langer dan 15 minuten wakker is, gaat hij uit bed en in de woonkamer zitten. Hij leest dan een boek. Als hij zich slaperig voelt gaat hij weer naar bed.

Onderzoek

Vooraf onderzoek bij pubers is interessant. In de pubertijd verschuift de biologische klok. Jongeren gaan later naar bed en worden later wakker. Een natuurlijk proces, maar zonder grenzen raakt het ritme zoek. Afglijdende schoolprestaties, zoals beschreven in het voorbeeld, zouden deels te wijten kunnen zijn aan de verstoorde biologische klok. De biologische klok heeft meer invloed op het functioneren dan men denkt. Opvallend is dat veel mensen met een biologische klok stoornis moe zijn overdag. Er zijn twee meta-analyses gepubliceerd, waar uit blijkt dat melatonine - mits ingenomen op het juiste tijdstip en in de juiste dosis - effectief is bij patiënten met een slaap-waakstoornis en te laat op gang komende melatonineproductie. Recent zijn we gestart met het de analyse van vermoeidheid bij sarcoidose. Getuige het voorbeeld eerder beschreven kan vermoeidheid bij sarcoidose vele oorzaken hebben. Een goede analyse van het probleem is ook hier essentieel. Zeker aangezien regelmatig

blijkt dat als alle tekenen van ziekteactiviteit zijn verdwenen terwijl mensen dan toch aangeven nog steeds veel hinder te ondervinden van de vermoeidheid. Om ook voor deze categorie patiënten een zo goed mogelijk advies te kunnen geven, wordt gekeken of een stoornis van de slaapkwaliteit of de biologische klok een rol spelen bij de moeheid.

Voor de praktijk

Vermoeidheid kan vele oorzaken hebben waaronder slaapstoornissen. Ook bij patiënten met sarcoidose is het belangrijk om vermoeidheid multidisciplinair aan te pakken en alle mogelijke oorzaken te overwegen en uit te sluiten. Naast slaapapnoe kunnen er ook slaap-waakstoornissen ontstaan door een probleem met de biologische klok. Het is allereerst erg belangrijk om goed uit te vragen hoe iemand slaapt en waar problemen ontstaan. Als het vermoeden bestaat dat melatonine een rol kan spelen is het belangrijk spiegels te meten. Hier geldt bij uitstek dat een persoonlijke benadering van essentieel belang is. Zo maar melatonine voorschrijven heeft geen zin en kan zelfs averechts werken. De dosering en het tijdstip van inname dienen afgestemd te worden op de gestoorde melatonine productie van de betrokkene. Het adequaat verbeteren van de slaapkwaliteit kan de kwaliteit van leven enorm verbeteren!

Referenties

1. Braam W, et al. LM. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 340-49.
2. Czeisler CA, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284: 2177-81.
3. Keijzer H, et al. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1616-20.
4. Zelftest: www.slaapstoornissen.nl
5. Braam W, et al. CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res* 2013; 57: 993-1000.
6. van Geijlswijk IM, et al. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010; 33: 1605-14.

Bij elkaar komen ...
is het begin.
Met elkaar doorgaan
is vooruitgang.
Samenwerken
is succes.

NPN DRUKKERS
www.npndrukkers.nl

