

Veel functies in het lichaam volgen een ritme van ongeveer 24 uur. Het is dan ook niet verwonderlijk dat nogal wat neurologische ziektebeelden gepaard gaan met storingen in dit 24-uurs ritme. Melatonine is de stof die onze biologische klok aanstuurt en waarmee de stoornissen zijn op te sporen én te behandelen.

Lekker met het vliegtuig op vakantie naar een ver oord. Laat in de avond aangekomen, moe van de reis, snel naar bed. De volgende ochtend wordt u heel vroeg wakker, maar dat maakt niet uit. U gaat vroeg uit de veren, want er is veel te zien en te doen in het vakantieland. Die avond wilt u nog even nagenieten op een terrasje. Helaas slaat de slaap ongenadig toe; u zit te knikkebollen en wilt alleen nog maar naar bed.

Iedereen die wel eens naar Amerika of Japan vliegt herkent de *jet lag*, veroorzaakt door het tijdsverschil met Nederland. Het is lastig, maar gaat snel voorbij doordat onze biologische klok zich aanpast aan het nieuwe dag- en nachtritme. Hetzelfde geldt voor mensen die in ploegendienst werken. Zowel om wakker te blijven gedurende de nacht, als om in slaap te komen overdag. Eenmaal uit de nachtdienst passen de meesten zich snel weer aan aan het gewone dag- en nachtritme.

In geval van *jet lag* en onregelmatige diensten is de slaapprobleem van tijdelijke aard, maar het kan ook voorkomen dat mensen lijden aan chronische slaapproblemen. Bij hen loopt de biologische klok niet gelijk met de maatschappelijk klok en zij kunnen daar ook echt ziek van worden. Het Delayed Sleep Phase Syndroom (DSPS) is de meest voorkomende slaapprobleem. Ruim zeven procent van de jongvolwassenen lijdt aan dit syndroom. Dr. Marcel Smits, neuroloog in het ziekenhuis 'de Gelderse Vallei' in Ede doet veel onderzoek op het gebied van slaapproblemen. Hij beschrijft het DSPS-syndroom als volgt: "De

Melatonine

Biologische klok van slag

patiënten klagen over problemen met inslapen als ze naar bed gaan. Als ze eenmaal slapen slapen ze prima, maar kunnen dan 's ochtends weer heel slecht wakker worden. Door deze chronische inslaap- en ontwaakproblemen kunnen ze op den duur niet meer voldoen aan de eisen die werk of studie aan ze stelt."

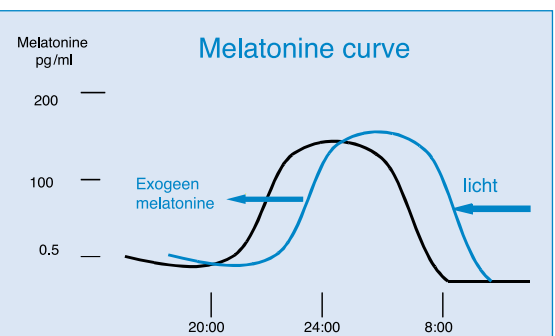
Deze symptomen doen denken aan een luie student, die 's avonds graag gaat feesten maar de volgende ochtend geen zin heeft in zijn studie. Om er zeker van te zijn dat er sprake is van een serieuze slaapprobleem, wordt het melatoninegehalte van een patiënt gemeten op verschillende tijdstippen. Smits bevestigt het belang van een objectieve test: "De endogene melatoninemetingen geven ons inzicht in het melatonine ritme waardoor we stoornissen in het slaapprobleem ritme kunnen opsporen en behandelen."

Melatonine ritme
De biologische klok volgt een ritme van ongeveer 'circa' 24 uur ('*dia*') ofwel de zogeheten circadiane ritmiek. Melatonine, een hormoon geproduceerd in de pijnappelklier, wordt beschouwd als de belangrijkste synchroniserende factor van de biologische klok. Overdag wordt nauwelijks melatonine geproduceerd en is de concentratie in bloed en speeksel praktisch nihil, de concentratie stijgt bij gezonde volwassenen 's avonds tussen de 20.00 en 22.00u en bereikt een maximum rond 3.00u 's nachts. 's Morgens wordt rond 8:00 uur de basis waarde weer bereikt. De overgang van licht naar donker en omgekeerd maakt dat het melatonine ritme en daarmee onze biologische klok een 24-uurs ritme volgt. Andere

omgevingsprikkels zoals op vaste tijden eten, werken en bewegen, de zogenaamde 'timecues' of 'zeitgebers', hebben ook invloed. Maar licht speelt duidelijk een hoofdrol.

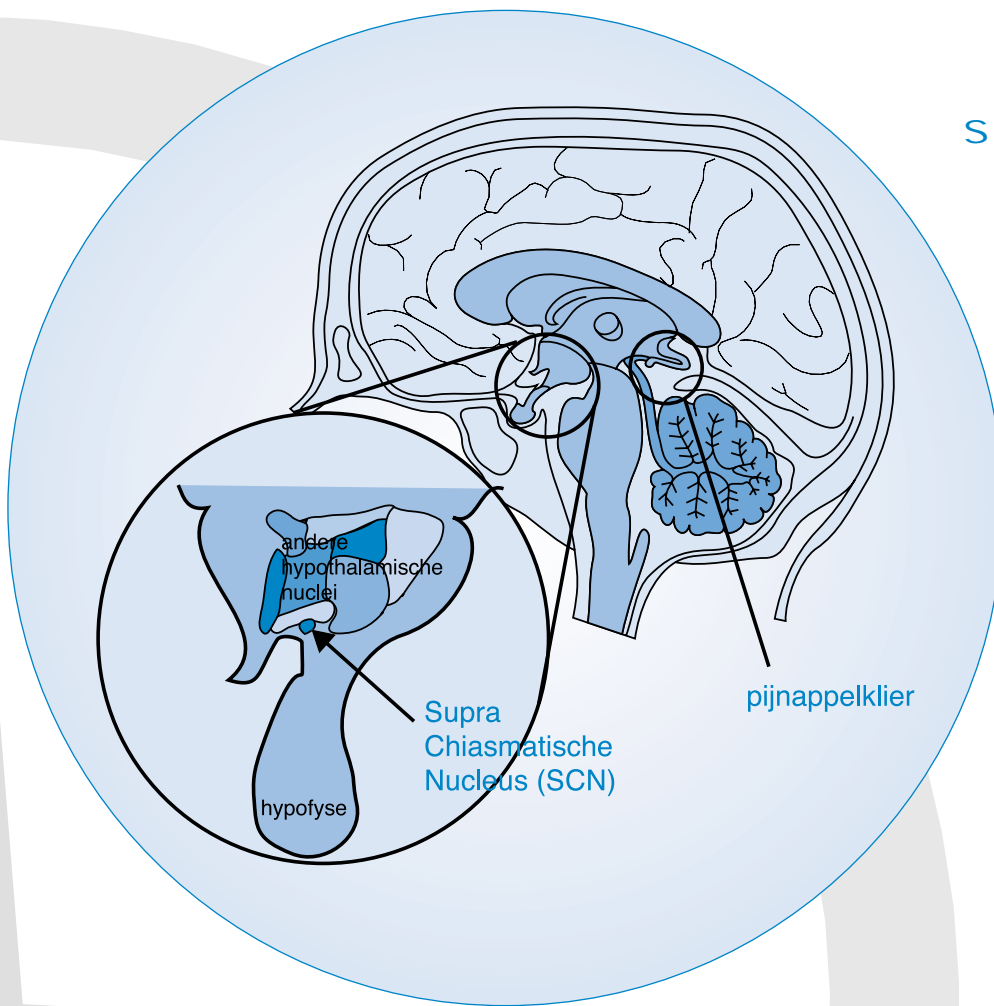
Parallel met het melatonine ritme lopen slaapprobleem, 24-uurs temperatuur en cortisol ritmes. Als de melatonine curve naar een later tijdstip is verplaatst zijn slaapprobleem ritme, temperatuur en cortisol ritme ook naar een later tijdstip verplaatst. Door het melatonine ritme te meten, kan nagegaan worden of de biologische klok 'op tijd' loopt. Bij verstoringen kunnen niet alleen slaapproblemen optreden, maar vaak ook vermoeidheid, depressiviteit of concentratieproblemen.

De belangrijkste 'instrumenten' om een verstoord melatonine ritme te herstellen zijn licht en melatonine zelf (exogeen melatonine).



Overdag staat de melatonineproductie vrijwel stil. Pas begin van de avond komt de productie op gang om diep in de nacht de hoogste waarde te bereiken. Vervolgens gaat de productie weer omlaag en komt 's ochtends tussen zeven en negen uur weer op de basiswaarde. Door de overgang van licht naar donker en omgekeerd wordt het ritme gesynchroniseerd tot een cyclus van een dag. Met behulp van lichttherapie of exogeen melatonine kan een verschoven melatoninecurve worden hersteld.

Test spoort slaapstoornissen op



De biologische klok oftewel de *circadiane* ritmiek: het ritme van ongeveer (*circa*) 24 uur (een dag, *dia*). Verschillende structuren in de hersenen zijn betrokken bij de regulatie van de circadiane ritmiek, waaronder de pijnappelklier en de Supra Chiasmatische Nucleus (SCN). De SCN geeft een signaal aan de pijnappelklier om in de loop van de avond melatonine te gaan produceren.

Lichttherapie wordt regelmatig toegepast om stoornissen in de circadiane ritmiek te corrigeren. Er is echter nog weinig wetenschappelijk onderzoek verricht naar de effectiviteit van lichttherapie bij patiënten met een *chronische* slaapstoornis. Wel is er wetenschappelijk onderzoek verricht naar het toedienen van melatonine bij DSPS-patiënten. Smits beschrijft een voorbeeld uit zijn praktijk: “Een 12-jarige jongen met flinke inslaapproblemen komt bij ons in de polikliniek Slaapstoornissen. De jongen gaat gewoonlijk omstreeks halftien naar bed en valt pas om middernacht in slaap. 's Morgens wordt hij met de grootste moeite wakker. De schoolprestaties zijn het laatste jaar matig. Zijn moeder heeft van alles geprobeerd om hem te helpen in slaap te vallen, maar alle pogingen blijven zonder succes. Wij besluiten de jongen te behandelen met melatonine. Hij krijgt 5 mg, dagelijks om zeven uur 's avonds. Daarmee

blijkt hij om ongeveer acht uur slaperig te worden en om ongeveer negen uur in slaap te vallen. Vanaf dat moment verbeteren de schoolprestaties aanzienlijk.” Hiermee illustreert Smits aan de hand van een casus het effect van de melatoninebehandeling. Na een half jaar werd de therapie gestaakt en bleek de biologische klok van de jongen weer helemaal gelijk te lopen met de maatschappelijke klok.

De tegenhanger van DSPS is Advanced Sleep Phase Syndroom (ASPS). Hierbij is het slaap-waak ritme juist naar een vroeger tijdstip verschoven. Smits: “Mensen met ASPS zijn vroeg in de avond onbedwingbaar slaperig en vroeg in de ochtend klaar wakker.” Behalve mensen met slaapproblemen ontmoet Smits in zijn praktijk ook mensen die last hebben van winterdepressie. Zij voelen zich in de winter overdag veel vermoeider en depressiever dan in de zomer. Vermoedelijk speelt ook hier verschuiving van het melatonine ritme een belangrijke rol, maar de verschuiving kan twee kanten op gaan. Doordat het 's avonds eerder donker wordt,

komt het ritme naar voren, net zoals bij ASPS. Het feit dat het 's ochtends later licht wordt, heeft juist een omgekeerd effect en kan ervoor zorgen dat het melatonine ritme naar een later tijdstip verschuift net zoals bij DSPS. “Voor de behandeling is het belangrijk te weten om welk type winterdepressie het gaat. Hiervoor gebruiken we de melatoninetest. Het resultaat van de metingen laat het tijdstip zien waarop de endogene productie op gang komt en zo kunnen wij afleiden om welk type verschuiving het gaat,” legt Smits uit.

Patiëntvriendelijk
Momenteel doet Smits onderzoek naar slaapstoornissen bij kinderen waaronder verstandelijk gehandicapten en kinderen met ADHD. Smits: “Chronische slaapstoornissen bij kinderen worden nogal eens verondersteld een gevolg te zijn van problemen tussen ouders en kind. Het is daarom van belang om de slaapstoornis te objectiveren en dat kan door met behulp van de melatoninetest de melatonineproductiecurve te meten.” Juist bij kinderen is het van belang dat het onderzoek patiëntvriendelijk is en niet te belastend. De melatoninewaarde werd voorheen in bloed bepaald, maar kan tegenwoordig ook in speeksel gemeten worden. Het enige dat de patiënt hiervoor hoeft te doen is een minuutje op een stukje katoen kauwen om speeksel te verzamelen. En dat maakt de test patiëntvriendelijker, zeker voor kinderen. ●

Karin van Haren

Melatonine zet biologische klok gelijk