

DE KLOK GELIJKZETTEN

Melatoninepoli helpt bij slaap-waakstoornissen

Verstoring van de biologische klok is een belangrijke oorzaak van slaapproblemen. Melatonine toedienen kan een effectieve therapie zijn, maar dan moet dat wel op een verantwoorde wijze gebeuren. Ziekenhuis Gelderse Vallei heeft er een speciale polikliniek voor opgezet.

I.M. VAN GEIJLSWIJK
B.C.G. DUJARDIN
M.G. SMITS

Bij de diagnostiek en behandeling van stoornissen van de biologische klok, een belangrijke oorzaak van onder andere slaap-waakstoornissen,¹ speelt het tijdstip waarop de endogene melatonineproductie op gang komt een cruciale rol.² Melatonine is een effectieve behandeling voor de meest voorkomende biologische-klokstoornissen, mits toegediend op het juiste tijdstip en in de juiste dosis. Dit chronobioticum is echter in Nederland niet geregistreerd als geneesmiddel. Ook zijn geen er gegevens bekend over de gevolgen van langdurig melatoninegebruik. Het middel dient dan ook alleen voorgeschreven te worden in het kader van een goed opgezet wetenschappelijk onderzoek. Onbekendheid met de mogelijkheid om mela-

tonineconcentraties te meten, leidt nogal eens tot onoordeelkundige behandeling. Bovendien is het wenselijk de gevolgen van langdurig gebruik systematisch te registreren.

De melatoninepolikliniek van Ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede is een landelijk referentiecentrum voor onderzoek en behandeling van mensen met een ontregelde biologische klok.

OORZAAK

Stoornis van de biologische klok kan worden veroorzaakt door klokgendefecten,^{3 4} beschadiging van de neuronale verbindingbanen tussen retina en pijnappelklier door infectie of trauma^{5 6} en door een onregelmatige leefwijze, bijvoorbeeld door ploegendiensten of frequente vliegvlagen waarbij meerdere tijdzones worden gepasseerd (zie *overzicht*).

Recente onderzoeken suggereren dat de biologische klok een belangrijke >>

BIOLOGISCHE-KLOKSTOORNISSEN

stoornis	kenmerken
uitgestelde-slaapfasesyndroom	laat in slaap vallen en/of 's morgens met grote moeite wakker worden
vervroegde-slaapfasesyndroom	vroeg in de avond erg slaperig en/of in de tweede helft van de nacht klaarwakker
vrijlopend slaap-waakritme (meestal bij blinden)	steeds later in slaap vallen en steeds later wakker worden
onregelmatig slaap-waakritme	vervroegde-slaapfasesyndroom wordt afgewisseld met normale slaap en uitgestelde-slaapfasesyndroom
ploegendienstsyndroom	tekenen van uitgestelde-slaapfasesyndroom of vervroegde-slaapfasesyndroom
jetlag	na reizen in westelijke richting: vervroegde-slaapfasesyndroom; na reizen in oostelijke richting: uitgestelde-slaapfasesyndroom



<< rol speelt bij een aantal ziekten waarvan de oorzaak van de symptomatologie nog onduidelijk is, zoals het chronisch whiplashsyndroom,⁷ het chronisch vermoeidheidssyndroom,⁸ en chronische idiopathische inslapstoornissen bij kinderen met ADHD.⁹

De basisbehandeling van biologische-klokstoornissen bestaat uit het aanbrengen van regelmaat in de leefwijze overdag en in het slaap-waakritme. Een andere mogelijkheid is het op het juiste tijdstip toedienen van licht (meer dan 3000 lux) en/of melatonine. Dan is er nog de chronotherapie; hierbij gaat de patiënt iedere dag later naar bed en staat de volgende dag later op totdat het gewenste tijdstip van inslapen en wakker worden is bereikt.

MELATONINERITME

Synchronisatie van het slaap-waakritme en het rust-activiteitsritme met de licht-donker cyclus is essentieel voor een goede mentale en fysieke gezondheid.¹⁰ Het in de pijnappelklier geproduceerde melatonine speelt hierbij een cruciale rol.¹¹ Het melatonineritme volgt een circadiaan (circa = ongeveer, dia = dag) ritme van iets meer dan 24 uur. Licht/donker en zogenoemde Zeitgebers (op vaste tijden naar bed gaan en opstaan, maaltijden, rust en activiteit op vaste tijdstippen) synchroniseren het melatonineritme tot een 24-uursritme. Slaap-waak-, temperatuur- en cortisolritmen lopen parallel aan het melatonineritme.

De melatonineproductie komt bij volwassenen met een normale circadiane ritmiek op gang tussen 20.00 uur en 21.30 uur. De hoogste waarde wordt bereikt rond 2.00 uur, de basiswaarde weer rond 8.00 uur. Te vroeg of te laat op gang komende melatonineproductie is een belangrijke aanwijzing voor een stoornis van de circadiane ritmiek.

Niet alleen voor de diagnostiek, maar ook voor de behandeling van circadiane ritmestoornissen is het van belang te weten op welk tijdstip de melatonineproductie op gang komt. Het melatonineritme, en daarmee andere circadiane ritmen, kan naar voren of naar achter worden verschoven met behulp van licht en met behulp van melatonine zelf. De richting waarin het ritme wordt verschoven, is afhankelijk van het tijdstip waarop licht of melatonine wordt toegediend; dit tijdstip is gerelateerd aan het tijdstip waarop de melatonineproductie

ZELFTEST

The screenshot shows a web browser window with the address <http://www.staapstoornissen.nl/slaapstoornissen/forms/screening/>. The page content includes:

1. De belangrijkste slaapklacht, die meer dan een half jaar aanwezig is:

- Moeite met 's avonds in slaap vallen
- 's Nachts vaak wakker worden
- Grote moeite met wakker worden 's morgens
- Overdag gemakkelijk in slaap vallen
- Onrustige benen (restless legs)

De combinatie van:

- hevig snurken
- 's nachts vaak kortdurend stokkende ademhaling
- overdag gemakkelijk in slaap vallen / erg moe

2. Tevens heb ik last van (geef aan in hoeverre u problemen hebt)

	Geen	Nauwelijks	Beetje	Regelmatig	Veel
A. Moeite met inslapen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Moeite met doorslapen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Moeite met wakker worden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Overdag makkelijk in slaap vallen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Onrustige benen (Restless legs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Hevig snurken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G. 's Nachts stopt de ademhaling vaak kortdurend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H. 's Nachts maten allerlei gedachten door het hoofd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I. Moe overdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Ik sta onder controle van de trombosedienst:

Ja Nee

4. Bij mij is/was sprake van epilepsie:

Ja Nee

5. Ik heb ooit last gehad van wegrakingen of kortdurende duizelingen of door de benen zakken:

Ja Nee

6. Geslacht:

Vrouw Man

7. Geboorte datum (d-m-jjjj):

- - 19

Zelftest slaapstoornissen, in te vullen door een patiënt met een mogelijk ontregelde biologische klok.

op gang komt. Door het toedienen van licht tijdens de stijgende fase van de melatoninecurve, verschuift deze curve naar een later tijdstip. De curve wordt (bij volwassenen) het krachtigst naar voren geschoven door inname van melatonine vijf uur voordat de melatonineproductie begint.

Het tijdstip waarop de endogene melatonineproductie op gang komt (Dim Light Melatonin Onset, DLMO) is niet alleen belangrijk voor de diagnostiek van biologische-klokstoornissen en de timing van de behandeling,² maar ook bij het voorspellen van het effect van de behandeling. Hoe later de DLMO, des te sterker is het effect van de melatoninebehandeling.¹²

Melatonine kan gemakkelijk worden gemeten in het speeksel door middel van een *radio immuno assay* (RIA)-bepaling.¹³ Deze methode is zeer nauwkeurig, maar heeft als nadeel dat de dure radioactieve grondstof slechts korte tijd bruikbaar is. Om kosteneffectief te kun-

nen werken, moeten in die korte periode zoveel mogelijk monsters per serie worden bepaald.

WERKWIJZE POLI

Als het mensen niet lukt - al of niet met behulp van de huisarts - hun biologische klok in het gareel te houden, kunnen ze worden verwezen naar de melatoninepoli van Ziekenhuis Gelderse Vallei. Omdat de capaciteit beperkt is, streeft deze poli naar een zo efficiënt mogelijke infrastructuur met een zo hoog mogelijke kwaliteit. Een elektronisch patiëntendossier (EPD) dat zoveel mogelijk door de patiënt zelf wordt bijgehouden, speelt hierbij een essentiële rol.

Gestoorde slaap is één van de opvallendste kernsymptomen van een stoornis van de biologische klok. Patiënten met een mogelijk ontregelde biologische klok wordt dan ook door hun behandelaar gevraagd via internet (www.slaapstoornissen.nl) een zelftest slaapstoornissen in te vullen (figuur). De

patiënt krijgt behandelingsadviezen die hij zelf kan uitvoeren of met zijn huisarts bespreken. Als er aanwijzingen zijn voor een stoornis van de biologische klok en als de behandelingen die de patiënt zelf kan uitvoeren geen succes hebben gehad, kan de huisarts de door de patiënt ingevulde vragenlijst, die voorzien is van een unieke code, samen met een verwijsbrief en personalia van de patiënt sturen naar de melatoninepoli. Een slaapverpleegkundige beoordeelt vervolgens de ingevulde vragenlijst.

Als er aanwijzingen zijn voor een biologische-klokstoornis, krijgt de patiënt salivettes (kauwvatjes) thuis opgestuurd; hiermee wordt het tijdstip bepaald waarop de melatonineproductie op gang komt. Hij moet op één avond gedurende vijf uur ieder uur speeksel verzamelen door één of twee minuten op een watje te kauwen. De tijdstippen waarop het speeksel wordt verzameld, hangen af van het type slaapstoornis en de leeftijd van de patiënt. De patiënt stuurt vervolgens de salivettes per post naar het laboratorium van ons ziekenhuis. Tevens wordt de patiënt verzocht via internet een aanvullende 'slaapvragenlijst' in te vullen.

Ongeveer drie weken nadat de salivettes in het laboratorium zijn aangekomen, komt de patiënt op de melatoninepoli, waar de slaapverpleegkundige een aanvullende anamnese afneemt. Aansluitend bespreekt één van de neurologen de uitslag van de melatoninebepalingen en de consequenties daarvan

De speekseltest laat zien op welk tijdstip de melatonineproductie op gang komt

met de patiënt. Slaapverpleegkundige en neuroloog noteren hun bevindingen in het EPD, dat reeds de door de patiënt ingevulde vragenlijsten bevat.

Als er inderdaad tekenen zijn van een stoornis van de biologische klok, dan worden de verschillende behandelingsmogelijkheden besproken. Kiest de patiënt voor een behandeling, dan krijgt hij een toegangscodes voor zijn EPD, dat voor hem toegankelijk is via internet. Vlak vóór het volgende contact (telefonisch, per e-mail of op de poli) met de neuroloog vult hij in zijn EPD een effectmetingvragenlijst in. Dit doet hij bij ieder volgend contact.

De verwijzer krijgt van de neuroloog na ieder polibezoek van de patiënt een kort briefje met essentiële gegevens. Meer informatie vindt hij in het EPD.

De gestructureerde database maakt het mogelijk de activiteiten van de melatoninepoli gemakkelijk te evalueren. Groot voordeel is dat de onderzoeker zelf nauwelijks data hoeft in te voeren; dit heeft de patiënt zelf immers al grotendeels gedaan.

De privacy van de patiënt is gewaarborgd omdat het EPD geen personalia bevat. De patiënt zelf heeft via zijn code toegang tot alle gegevens die over hem in de database zijn opgeslagen. Het EPD voldoet zo dan ook aan de normen voor informatiebeveiliging NEN 7510.

Patiënten die niet van internet kunnen gebruikmaken, worden verwezen naar de 'gewone' polikliniek voor slaapstoornissen en chronobiologie.

EFFECTIEF

De melatoninepoli blijkt efficiënt en patiëntvriendelijk stoornissen van de biologische klok te kunnen diagnosticeren en behandelingsresultaten te kunnen evalueren.

Bij 46 van de eerste 50 patiënten die zich melden bij de melatoninepoli vonden we een stoornis van de biologische klok. Allen, 16 kinderen (7 jongens en 9 meisjes, gemiddelde leeftijd: 11,6 jaar) en 30 volwassenen (10 mannen, 20 vrouwen, gemiddelde leeftijd 46,7 jaar) werden behandeld met melatonine. Drie maanden na de start van de behandeling

waren 32 patiënten (70%), tevreden tot zeer tevreden over het resultaat, 5 (11%) waren niet ontevreden, maar ook niet tevreden en 5 (11%) waren ontevreden tot zeer ontevreden.

Het hoge percentage patiënten dat tevreden is over het effect van de behandeling suggereert dat de toegepaste behandelingstrategie, gebaseerd op het tijdstip waarop de melatonineproductie op gang komt, effectief is.

Het invullen van het EPD door patiënten zelf leverde geen problemen op. Waarschijnlijk mede doordat patiënten telefonisch of per e-mail konden overleggen met de slaapverpleegkun-

SAMENVATTING

- De melatoninepoli van Ziekenhuis Gelderse Vallei is een speciale polikliniek waar patiënten met een stoornis van de biologische klok worden onderzocht en behandeld. Het tijdstip waarop de melatonineproductie op gang komt speelt hierbij een sleutelrol.
- Patiënten die verwezen zijn naar de melatoninepoli, vullen alvorens zij zich daar daadwerkelijk vervoegen via internet een vragenlijst in. Indien de antwoorden wijzen op een mogelijke stoornis van de biologische klok, wordt voorafgaand aan het eerste polibezoek een speekseltest gedaan. Hiermee wordt het tijdstip bepaald waarop de melatonineproductie op gang komt.
- De effecten van de behandeling worden systematisch geregistreerd met behulp van een elektronisch patiëntendossier, dat de patiënt grotendeels zelf bijhoudt via internet.
- Drie maanden na de start van het programma zijn de resultaten zeer gunstig te noemen.

dige. Het EPD blijkt een belangrijke hulp te zijn bij het plannen van aanvullende onderzoeken en speelt een belangrijke rol bij de communicatie tussen de patiënt en de bij de diagnostiek en behandeling betrokken professionals, evenals bij de communicatie tussen de professionals onderling. Doordat het EPD 'automatisch' behandelingsresultaten registreert, zal de kennis over diagnostiek en behandeling van biologische-klokstoornissen snel toenemen. ■

drs. I.M. van Geijlswijk,
ziekenhuisapotheker,

drs. B.C.G. Dujardin,
klinisch chemicus, Klinisch Chemisch en Hematologisch
Laboratorium,

dr. M.G. Smits,
neuroloog, Polikliniek voor Slaap-Waakstoornissen en
Chronobiologie

Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede

Correspondentieadres: smitsm@zgv.nl

De bij dit artikel behorende literatuurlijst vindt u via onze website:
www.medischcontact.nl/dezeweek.