

Chronobiologie en Neurologie:

de betekenis van melatonine voor de circadiane ritmiek

T R E F W O O R D E N

MELATONINE; CIRCADIANE RITMIEK; SLAAP-WAAK RITME; INSOMNIE; CHRONISCH WHIPLASH SYNDROOM; CHRONISCH VERMOEIDHEIDSYNDROOM.

door M.G. Smits en J.E. Nagtegaal

Samenvatting

Stoornissen in het circadiane ritme kunnen zich manifesteren door stoornissen in het slaap-waak ritme, moeheid en concentratie- en geheugenstoornissen. Het 24-uurs melatonineritme, en vooral het tijdstip waarop de endogene melatonine productie op gang komt, speelt een sleutelrol bij de synchronisatie van circadiane ritmen. Melatonine, ingenomen 5 uur vóórdat de endogene melatonine-productie op gang komt, verschuift het endogene melatonineritme naar een eerder tijdstip. Melatonine, ingenomen 10 uur nadat de melatonine-productie op gang komt, verschuift het endogene melatonineritme naar een later tijdstip. De mogelijkheid endogeen melatonine te meten in speeksel, heeft ertoe geleid dat stoornissen in het circadiane ritme gemakkelijk opgespoord en behandeld kunnen worden. Chronische inslaapstoornissen, grote moeite 's morgens op tijd uit bed te komen en slaperigheid overdag zijn vaak miskende klachten, die een uiting kunnen zijn van het 'Delayed Sleep Phase Syndrome' (DSPS), de meest frequent voorkomende stoornis van het circadiane ritme. Behandeling met 5 mg melatonine, ingenomen 5 uur vóórdat de endogene melatonine op gang komt, is effectief gebleken.

Stoornissen in de circadiane ritmiek kunnen onder andere veroorzaakt worden door laesies van cerebrale structuren die betrokken zijn bij de circadiane ritmiek, zoals: van de retina (blinde mensen), de Nucleus Suprachiasmaticus, ofwel SCN (gendefecten die stoornissen veroorzaken in de synthese van eiwitten, die betrokken zijn bij de regulatie van de biologische klok), Glandula Pinealis (Pinealoom) en de neuronale verbinding tussen retina en SCN (MS-haard, encephalitis-haard, cervicaal myelumletsel). Ook kunnen stoornissen in de circadiane ritmiek veroorzaakt

worden door ontregelingen van de biologische klok, als gevolg van het snel passeren van meerdere tijdzones (jet lag) of door het verrichten van nachtdiensten (ploegendienst-syndroom). Binnen de chronobiologie, het specialisme dat zich bezig houdt met circadiane ritmiek, zijn mogelijkheden ontwikkeld circadiane ritme stoornissen te behandelen of te voorkomen. De belangrijkste zijn het versterken van 'time cues' (omgevingsprikkel), het op het juiste tijdstip toedienen van (extra) licht en melatonine. Over veiligheid en langere termijneffecten van (langdurig) melatoninegebruik zijn geen gegevens bekend. Daarom verdient het aanbeveling melatonine alléén voor te schrijven aan patiënten bij wie het endogene melatonine-ritme in kaart is gebracht en bij voorkeur alléén in het kader van wetenschappelijk verantwoorde onderzoeken. (*Ned Tijdschr Neurol 2001;1:43-49*)

Inleiding

Veel functies in het menselijk lichaam volgen een ritme van ongeveer 24 uur. Een groot aantal cerebrale structuren is betrokken bij de regulatie van deze circadiane ritmiek. Het is dan ook niet verwonderlijk dat nogal wat neurologische ziektebeelden gepaard kunnen gaan met stoornissen in de circadiane ritmiek. Tot voor kort werden deze stoornissen niet of nauwelijks onderkend.

De chronobiologie, het specialisme dat zich bezig houdt met onderzoek van de circadiane ritmiek, heeft methoden ontwikkeld om verschijnselen van circadiane ritmestoornissen in kaart te brengen en deze te behandelen of te voorkomen.

Hieronder worden enige basale chronobiologische mechanismen en de betekenis hiervan bij neurologische aandoeningen besproken.

Regulatie van de circadiane ritmiek

Bij de regulatie van de circadiane ritmiek spelen de glandula pinealis (GP) en de Nucleus Suprachiasmaticus (SCN), de retina en neuronale verbindingen tussen de retina, SCN en GP een sleutelrol.¹

De SCN geeft signalen af aan de GP om op een bepaalde tijd (in de loop van de avond) melatonine te gaan produceren. De GP produceert melatonine

uit tryptofaan en serotonine. Eén enzym dat betrokken is bij de omzetting van melatonine uit tryptofaan en serotonine, wordt geremd door licht. Informatie over licht bereikt de SCN via retinohalame vezels. Dit is een lange verbindingbaan, die van de retina afdaalt tot in het cervicale myelum en dan weer opstijgt naar de SCN.²

Overdag wordt nauwelijks (<0.5 pg/ml) melatonine geproduceerd. Gewoonlijk komt de produktie van melatonine op gang tussen 20:00 uur en 21:30 uur. De hoogste waarde (soms 100 x de basiswaarde (!)) wordt bereikt tussen 02:00 en 04:00 uur. De basiswaarde wordt weer bereikt tussen 6:00 en 8:00 uur. Indien het voortdurend donker is, heeft het melatonineritme een verloop van meer dan 24 uur. De overgang van licht naar donker en omgekeerd synchroniseren het melatonineritme tot 24 uur. Andere omgevingsprikkels (zogenaamde 'time cues' of 'zeitgebers'), zoals het op vaste tijden eten, werken en bewegen spelen hierbij eveneens een rol.

Verskillende ritmes lopen synchron met het melatonineritme. Voorbeelden hiervan zijn het slaap-waakritme, het temperatuurritme en het cortisolritme. Het is mogelijk gebleken het melatonineritme en daarmee andere circadiane ritmen te verschuiven. Belangrijkste 'instrumenten' hiervoor zijn licht en melatonine zelf. Sterk licht (> 2000 lux) verschuift het melatonineritme naar een later tijdstip indien toegediend gedurende de eerste uren nadat de melatonineproduktie op gang is gekomen. Indien licht toegediend wordt in de laatste uren voordat de melatonine-spiegel de basiswaarde weer bereikt, verschuift de melatoninecurve weer naar een eerder tijdstip (*Figuur 1*).³ Exogeen melatonine werkt tegengesteld aan licht. Indien exogeen melatonine wordt toegediend, 5 uur vóórdat de endogene melatonineproduktie op gang komt, verschuift de endogene melatonineproduktie het meest naar een eerder tijdstip. Indien melatonine wordt toegediend 10 uur nadat de endogene melatonineproduktie op gang komt, verschuift het endogene melatonineritme het meest naar een later tijdstip (*Figuur 1*).⁴

Licht therapie wordt nogal eens toegepast om stoornissen in de circadiane ritmiek te kunnen corrigeren.⁵ Er is niet veel wetenschappelijk onderzoek verricht naar de effectiviteit van lichttherapie bij patiënten met stoornissen in het circadiane ritme. Over de toepassing van melatonine bij patiënten met circadiane ritmestoornissen zijn enige placebo-gecontroleerde studies verricht.^{6,7} Deze studies betreffen voornamelijk onderzoekingen naar de effecten van melatonine op het slaap-waak ritme.

Verschijselen van circadiane ritmestoornissen

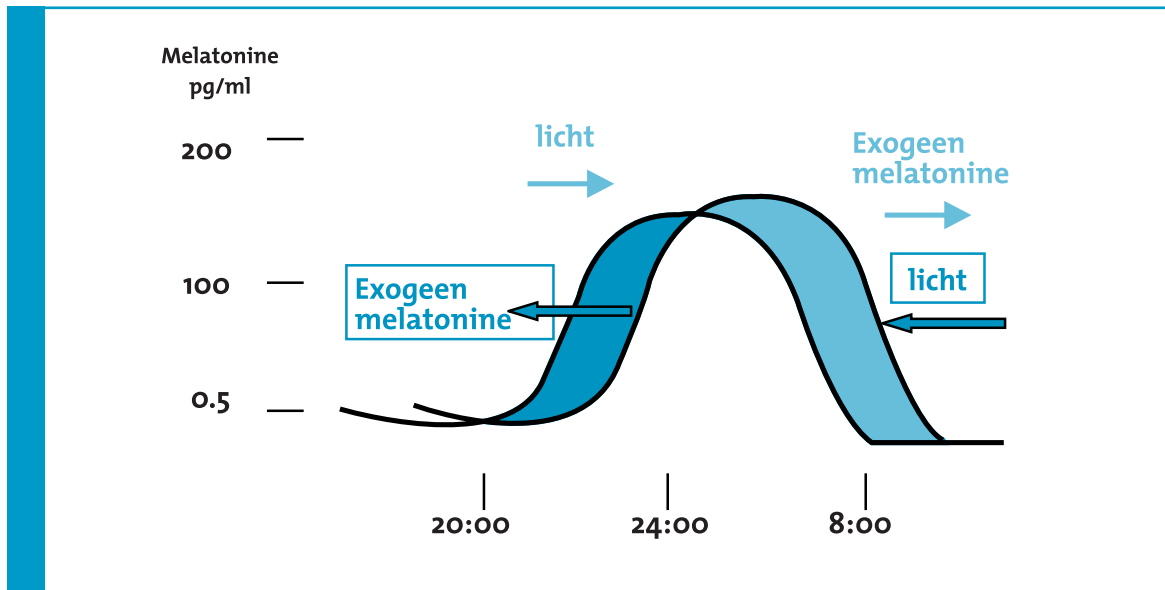
Stoornissen van het circadiane ritme uitend zich vooral als stoornissen van het slaap-waakritme. Vaak treden hierbij gastro-intestinale problemen, moeheid en geheugen- en concentratiestoornissen op.

Het is niet duidelijk of deze symptomen een rechtstreeks gevolg zijn van de circadiane ritmestoornis dan wel een secundair gevolg zijn van het gestoorde slaap-waak ritme. Er zijn aanwijzingen dat deze symptomen ook kunnen optreden bij mensen met een gestoord circadiane ritme zonder slaapritmestoornissen. Sinds duidelijk is geworden dat het endogene melatonineritme een sleutelrol speelt bij het synchroniseren van circadiane ritmen en sinds methoden ontwikkeld zijn, waarmee zonder veel moeite het endogene melatonineritme in speeksel gemeten kan worden⁸, is onderzoek naar de klinische betekenis van circadiane ritmestoornissen in een stroomversnelling gekomen.

Stoornissen in het slaap-waak ritme

De meest voorkomende stoornissen in het slaap-waak ritme zijn:

1. *'Delayed Sleep Phase Syndrome'*. Het Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS) is voor het eerst beschreven in 1981.⁹ Het is waarschijnlijk de meest voorkomende intrinsieke circadiane ritmestoornis. De prevalentie bij adolescenten bedraagt ruim 7%¹⁰, bij mensen van middelbare leeftijd ongeveer 0.7%.¹¹ DSPS wordt gekenmerkt door een naar een later tijdstip verschoven slaap-waak ritme. Patiënten met DSPS vallen (veel) later dan gebruikelijk in slaap. Het is voor DSPS patiënten vrijwel onmogelijk om 's avonds op een gewoon tijdstip in slaap te vallen. Zij voelen zich 's avonds vaak fitter dan de rest van de dag. De dag lijkt pas 's avonds te beginnen. De slaap zelf is meestal ongestoord. 's Morgens hebben ze de grootste moeite op tijd uit bed te komen. Vaak zijn meerdere wekkers nodig. Indien de patiënten (b.v. in het weekend) de kans krijgen, slapen ze uit tot na 12:00 uur. Veel DSPS patiënten zijn overdag moe. Vaak is hun stemming depressief gekleurd.⁹ Onlangs is aangetoond, dat bij DSPS patiënten de endogene melatonineproduktie naar een later tijdstip is verschoven en dat 5 mg melatonine, toegediend 5 uur vóórdat de endogene melatonineproduktie op gang komt, het tijdstip van inslapen en het tijdstip waarop de endogene melatonineproduktie op gang komt, naar een eerder tijdstip verschuift. Bovendien worden de patiënten met melatonine 's morgens



Figuur 1. *Overzicht van de invloed van licht en exogeen melatonine op het endogene melatonineritme. Melatonine toegediend 5 uur vóórdat de endogene melatonine productie op gang komt, schuift de endogene melatoninecurve het meest krachtig naar en eerder tijdstip. Licht in de vroege ochtend heeft hetzelfde effect. Melatonine ingenomen 10 uur nadat de endogene melatonineproductie op gang komt en licht 's avonds verschuiven de melatoninecurve naar een later tijdstip.*

fitter wakker, neemt de snelheid van denken toe en verbetert de kwaliteit van leven.^{7,12,13}

DSPS ontstaat meestal op de kinderleeftijd. Vermoed wordt dat een aangeboren stoornis in de SCN hierbij een rol speelt. Onlangs zijn enige publicaties verschenen, waaruit blijkt dat DSPS ook door een schedel/nek-trauma veroorzaakt kan worden.^{14,15} Bovendien werden aanwijzingen gevonden dat bij sommige patiënten met een Chronisch Vermoeidheidssyndroom (ME) de circadiane ritmiek ontregeld is en dat melatonine, mits op het juiste tijdstip toegediend, de kwaliteit van leven kan verbeteren.^{16,17}

2. Slaapstoornissen bij blinden. Ongeveer 50% van de blinden slaapt chronisch slecht, terwijl chronische slaapstoornissen bij mensen zonder ernstige visusstoornissen "slechts" bij ongeveer 10% voorkomen.¹⁸ Bij blinden is vaak sprake van een (gedeeltelijk) vrij lopend slaap-waak ritme. Omdat geen verschil tussen dag en nacht gezien wordt, volgt het melatonineritme een eigen ritme van meer dan 24 uur. De blinde slaapt dan een korte periode goed, waarna hij/zij een tijd slecht slaapt, weer gevolgd door een korte periode waarin de slaap ongestoord is.¹⁹

3. Ploegendienst. Bij nachtdiensten kunnen zich problemen voordoen bij het verrichten van nachtdienst zelf en bij het terugschakelen van nachtdienst naar dagdienst ('shift maladaptation syndrome').

Het verrichten van nachtdienst kan gepaard gaan met overmatige slaperigheid tijdens de nachtdienst en met moeite met slapen overdag. Ook is het mogelijk, dat na een periode van nachtdienst het soms langer dan een paar dagen duurt om weer terug te schakelen naar de (gewone) dagdienst.

Indien begonnen wordt met de nachtdienst moet de endogene melatonineproductie naar een later tijdstip verschoven worden. Als dit niet snel genoeg gaat, blijft slaperigheid 's nachts aanwezig en is het overdag moeilijk om in te slapen.

Indien na een tijdje nachtdienst gedaan te hebben, overgeschakeld moet worden naar dagdienst, moet de melatonineproductie weer naar een eerder tijdstip verschuiven. Als dit niet snel genoeg gebeurt, ontstaan inslaapproblemen 's avonds en is het moeilijk 's morgens op een normale tijd wakker te worden (vergelijkbaar met DSPS).

4. Jetlag. Bij vliegvlagen waarbij meerdere tijdzones gepasseerd worden, moet het melatonineritme verschoven worden. Bij reizen naar het westen verplaatst de melatonineproductie zich naar een later tijdstip. Bij reizen naar het oosten moet de melatonineproductie naar een eerder tijdstip verplaatst worden. Aangezien het melatonineritme een natuurlijk ritme heeft van meer dan 24 uur, kost het verplaatsen van het melatonineritme naar een later

tijdstip minder moeite dan het verplaatsen hiervan naar een eerder tijdstip.

Dit heeft tot gevolg, dat bij Europeanen meer jetlag verschijnselen optreden na terugkomst uit Amerika dan na aankomst in Amerika.²⁰

5. 'Advanced Sleep Phase Syndrome'. Bij het 'Advanced Sleep Phase Syndrome' (ASPS) is het melatonineritme, en daarmee het slaap-waak ritme, naar een eerder tijdstip verschoven. Mensen met ASPS zijn vroeg in de avond (onbedwingbaar) slaperig en zijn vroeg in de ochtend "klaarwakker".²¹

6. Winterdepressie. Patiënten met een winterdepressie voelen zich in de winter overdag veel vermoeider en depressiever dan in de zomer. Bovendien is het slaappatroon van deze mensen in de zomer anders dan in de winter. Vermoedelijk speelt een verschuiving van het endogene melatonineritme hierbij een rol. Bij patiënten met een winterdepressie kan het endogene melatonineritme in de winter meer dan gebruikelijk naar een later tijdstip verschoven zijn. Er ontstaat dan een situatie die vergelijkbaar is met het 'Delayed Sleep Phase Syndrome' (DSPS). Deze verschuiving kan veroorzaakt worden doordat het in de winter 's morgens veel later licht wordt dan in de zomer. Daardoor krijgt het endogene melatonineritme de kans op te schuiven naar een later tijdstip. Als gevolg hiervan verschuiven tijdstip van inslapen en ontwaken naar een later tijdstip. Als de leefwijze niet aangepast wordt aan het verschoven slaap-waak ritme, dan ontstaat er een tekort aan slaap met als gevolg moeheid overdag. Deze moeheid wordt nogal eens geduid als depressie.

Het is ook mogelijk dat bij mensen met een winterdepressie het melatonineritme in de winter vergeleken met de zomer naar een eerder tijdstip verschoven is. Er ontstaat een situatie die vergelijkbaar is met het 'Advanced Sleep Phase Syndrome' (ASPS). Deze verschuiving kan veroorzaakt worden doordat het 's winters vroeger donker wordt. De remmende invloed van licht op de melatonineproductie houdt vroeger op dan in de zomer, waardoor de melatonineproductie eerder op gang kan komen dan in de zomer.

Als reactie op het slaaptekort voelen mensen met een winterdepressie van het DSPS-type, zich overdag en ook 's avonds moe. Mensen met een winterdepressie van het ASPS-type hebben vaak dezelfde klachten. Voor de behandeling is het belangrijk onderscheid te maken tussen de twee typen van winterdepressie.

7. Slaapstoornissen bij ouderen. De hoeveelheid melatonine, die geproduceerd wordt door de pijnappel-

klier, neemt af met het stijgen van de leeftijd.²² Ouderen, die weinig melatonine produceren, slapen slechter dan ouderen die veel melatonine produceren.²³ Bij demente patiënten verliezen perioden van waak en slaap hun circadiane organisatie. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door degeneratie van cerebrale structuren, die betrokken zijn bij de synchronisatie van circadiane ritmen.²⁴ Bovendien komen veel demente patiënten minder vaak buiten. Hierdoor kan hun biologische klok onvoldoende gebruik maken van de synchroniserende werking van zonlicht.

Genetica

Onlangs zijn verschillende klok-genen geïdentificeerd die een rol kunnen spelen bij de circadiane ritmiek (period, timeles, cry1 en cry2).^{25,26} Vorig jaar werd voor het eerst een familie beschreven met een autosomaal dominante circadiane ritmestoornis.²¹ Momenteel worden door ons enkele families met een familiair DSPS-beeld onderzocht.

Behandeling van stoornissen in het circadiane ritme

De behandeling van stoornissen in het circadiane ritme berust op de synchroniserende werking van 'zeitgebers' ('time cues'), licht en melatonine. Iedere patiënt met een stoornis van het circadiane ritme doet er verstandig aan op vaste tijden te eten, naar bed te gaan, op te staan, te sporten, etc. Bij studies naar de invloed van licht op de circadiane ritmiek wordt meestal licht van meer dan 2000 lux toegepast, meestal gedurende 30 tot 60 minuten, soms 120 minuten. Onlangs is gebleken, dat ook minder sterk licht de circadiane ritmiek kan beïnvloeden.²⁷

Melatonine is een niet geregistreerd geneesmiddel dat in de USA vrij verkrijgbaar is, omdat het daar beschouwd wordt als een voedingssupplement. Ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe niet beschreven, mits melatonine op het juiste tijdstip wordt toegediend.²⁸ Verscheidene studies suggereren dat dit "chronobioticum" zinvol is bij de behandeling van stoornissen van het circadiane ritme. Er zijn echter slechts weinig gegevens bekend over de gevolgen van langdurig gebruik van melatonine.²⁸ Helaas wordt onderzoek naar effectiviteit en eventuele toxiciteit van melatonine slechts in zeer beperkte mate uitgevoerd. Dit komt omdat de farmaceutische industrie, de belangrijkste sponsor van geneesmid-

delenonderzoek, geen belang heeft bij onderzoek naar dit niet patenteerbaar geneesmiddel.

Circadiane ritmestoornissen van het type 'Delayed Sleep Phase Syndrome'

Circadiane ritmestoornissen van het type 'Delayed Sleep Phase Syndrome' reageren het best op behandeling met melatonine, eventueel ondersteund met lichttherapie in de vroege ochtend.

Placebo-gecontroleerd, cross-over onderzoek bij 40 patiënten met een 'Delayed Sleep Phase Syndrome' heeft aangetoond dat 2 weken behandelen met 5 mg melatonine, ingenomen 5 uur vóórdat de endogene melatonineproductie op gang komt, het tijdstip van inslapen met ongeveer 30 minuten vervroegt. Tevens worden de patiënten 's morgens fitter wakker.⁷ Een ander onderzoek met dezelfde opzet en hetzelfde aantal DSPS-patiënten toonde aan dat melatonine de snelheid van denken deed toenemen.¹² Vervolgonderzoek liet zien dat de kwaliteit van leven, gemeten met de Rand-36, sterk verbeterde.¹³

Het effect van melatonine bij jetlag is onderzocht bij zowel een gesimuleerde als werkelijke jetlag.²⁰ Een aantal studies laten zien dat melatonine, 5 tot 8 mg, een gunstig effect heeft op de jetlag-verschijnselen. Een aantal andere studies heeft dit echter niet kunnen bevestigen. Waarschijnlijk worden de uiteenlopende resultaten verklaard doordat bij een aantal studies de uitgangssituatie van de biologische klokken van de deelnemers vóór vertrek niet bekend was. Bovendien verschilden de tijdstippen waarop melatonine ingenomen werd. Op grond van de literatuurgegevens wordt bij reizen naar het westen geadviseerd geen melatonine in te nemen. Bij reizen naar het oosten zou 5 mg melatonine ingenomen kunnen worden op de dag van vertrek op de lokale bedtijd van het vluchtdeel en daarna gedurende vier dagen op lokale bedtijd.

Er is geen placebogecontroleerd onderzoek verricht met melatonine bij blinden met slaapproblemen. Open onderzoek suggereert dat melatonine effectief is bij deze patiënten.²⁹

Momenteel wordt onderzocht in hoeverre melatonine effectief is bij het ploegdienst-syndroom en bij kinderen met chronische inslaapproblemen.³⁰ Patiënten met een winterdepressie van het DSPS-type kunnen behandeld worden met melatonine. Ook lichttherapie in de ochtend is bij hen effectief.³¹

Circadiane ritmestoornissen van het type 'Advanced Sleep Phase Syndrome'

Circadiane ritmestoornissen van het type 'Advanced

Sleep Phase Syndrome', zoals ASPS, winterdepressie van het type ASPS, jetlag bij reizen in westelijke richting en het 'shift-maladaptation syndrome' kunnen het best behandeld worden met lichttherapie, eventueel ondersteund met melatonine. Patiënten met een 'Advanced Sleep Phase Syndrome' of een winterdepressie van het type 'Advanced Sleep Phase Syndrome', kunnen baat hebben bij lichttherapie vroeg in de avond (30 – 60 min; 2000 tot 3000 lux), of melatonine, 1-5 mg, 10 uur nadat de endogene melatonineproductie op gang is gekomen.^{3,32}

Mensen met een 'shift-maladaptation syndrome', die tijdens de nachtdienst erg slaperig zijn en die overdag niet goed kunnen slapen, kunnen baat hebben bij lichttherapie in de eerste helft van de nacht. Als het niet mogelijk is de werkplek voldoende te verlichten (2000 tot 3000 lux) dan kan een vergelijkbaar effect bereikt worden door 15 tot 30 minuten voor een lichtbak te zitten (b.v. tijdens een pauze). Om jetlag te voorkomen bij reizen naar het westen (waarbij een 'Advanced Sleep Phase Syndrome' ontstaat) is het zinvol na aankomst zoveel mogelijk in een goed verlichte omgeving (buitenlicht) te blijven. Eventueel zou 's morgens een lage dosis melatonine ingenomen kunnen worden.

Circadiane ritmestoornissen bij ouderen

Verschillende onderzoekers hebben de effectiviteit van melatonine bij ouderen met slaapproblemen onderzocht. De verschillende onderzoeken tonen echter uiteenlopende resultaten.^{23,33-35,35,36}

Van Someren e.a. hebben de invloed van licht onderzocht op het circadiaan rust-activiteitritme bij demente patiënten. De resultaten lieten zien dat licht een positief effect heeft.^{24,37} Momenteel wordt de invloed van licht en melatonine onderzocht op het slaapprobleem van ouderen.

Preventie van stoornissen in het circadiane ritme

Stoornissen van het circadiane ritme kunnen voorkomen worden door op een verstandige manier gebruik te maken van licht. Ouderen, die toch al vaak geneigd zijn binnen te blijven, met name als zij in een verzorgings- of verpleegtehuis verblijven, doen er verstandig aan overdag in een ruim verlichte ruimte te blijven. Het liefst in buitenlicht. Op de werkvloer dient voldoende licht te zijn. Een goed verlichte kantoorruimte heeft een gemiddelde lichtsterkte van 500 lux, terwijl de lichtsterkte buiten meestal 5.000 tot 150.000 lux bedraagt.

Het verrichten van nachtdienst moet beschouwd worden als "topsport", waarbij met name het omschakelen van dag- naar nachtdienst en het terugschakelen van nacht- naar dagdienst veel energie kost. Het is dan ook beter een langere periode achtereen dezelfde nachtdienst te doen, dan meerdere keren kort achter elkaar een korte periode.

Ook het snel passeren van veel tijdzones moet beschouwd worden als topsport.

Het verstandig omgaan met omgevingsprikkels en met licht en donker kan jet lag-verschijnselen verminderen.

Conclusie

Inzicht in de endogene melatonineproductie en met name het tijdstip waarop de endogene melatonineproductie op gang komt, is van wezenlijk belang voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een circadiane ritmestoornis.

Metingen van het tijdstip waarop de endogene melatonine op gang komt, hebben geleerd dat de circadiane ritmiek niet alleen verstoord is bij ziektebeelden waarbij de belangrijkste klacht een slaapstoornis is, zoals het 'Delayed Sleep Phase Syndrome', jet lag, het 'shift maladaptation syndrome' en slaapstoornissen bij blinden. Ook bij winterdepressie en bij "vage" neurologische ziektebeelden, zoals het chronisch whiplash syndroom^{17,38} en het chronisch vermoeidheidssyndroom (ME)^{16,17} kan de circadiane ritmiek verstoord zijn. Adequate behandeling van de circadiane ritmestoornis kan de kwaliteit van leven bij patiënten met deze vaak miskende ziektebeelden verbeteren. Wellicht zullen de resultaten van placebo-gecontroleerd, multicenter onderzoek, hier meer duidelijkheid over geven.

Referenties

1. Arendt J. *Melatonin and the mammalian pineal gland*. London: 1995.
2. Kneisley LW, Moskowitz MA, Lynch HJ. *Cervical spinal cord lesions disrupt the rhythm in human melatonin excretion*. *J Neural Transmission* 1978;13:311-23.
3. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. *Antidepressant and circadian phase shifting effects of light*. *Science* 1987;235:352-4.
4. Lewy AJ, Ahmed S, Latham Jackson JM, Sack RL. *Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase response curve*. *Chronobiol.Int.* 1992;9:380-92.
5. Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Weitzman ED et al. *Chronotherapy: Resetting the circadian clock of patients with delayed sleep phase insomnia*.

Sleep. 1981;4:1-21.

6. Dablitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. *Delayed sleep phase syndrome response to melatonin*. *Lancet* 1991;337:1121-3.
7. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart ACW, van der Meer YG. *Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset*. *J Sleep Res* 1998;7(2):135-43.
8. Nagtegaal JE, Peeters T, Swart W, Smits M, Kerkhof G, van der Meer G. *Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome*. *TDM* 1998;20:181-3.
9. Smits MG, Laurant M, Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Coenen AML. *Influence of melatonin on vigilance and cognitive functions in delayed sleep phase syndrome*. *Chronobiol.Int.* 1997;14(suppl. 1):159.
10. Nagtegaal JE, Laurant M, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AML. *Melatonin improves quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome*. *J Psychosom Res* 2000;48:45-50.
11. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart ACW, van der Meer YG. *Traumatic brain injury-associated delayed sleep phase syndrome*. *Functional Neurology* 1997;12(6):345-8.
12. Quinto Q, Gellido C, Sudhansu C, Masdeu J. *Posttraumatic delayed sleep phase syndrome*. *Neurology* 2000;54:250-2.
13. Smits MG, Nagtegaal JE. *Melatonin and circadian rhythms*. *Eur J Int Med* 1999.
14. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird A, DeFrance R. *Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3763-70.
15. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S. *Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness*. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):604-17.
16. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG. *Van spaghetti tot melatonine: de behandeling van jet lag: een overzicht van mogelijkheden*. *Pharmaceutisch Weekblad* 2000;135(22):794-8.
17. Smits MG, Wieringen-Struiving S van, Nagtegaal JE. *Melatonin for jet lag impairs mood, alertness, memory and concentration: preliminary results of the Dutch Neurologists Jet Lag Trial*. *Sleep-Wake Res in the Netherlands* 2000;11:104-8.
18. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, Cooper F, DeSano A, Murphy J et al. *Familial advanced sleep phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans*. *Nature* 1999;5(9):1062-5.
19. Zisapel N. *The use of melatonin for the treatment of insomnia*. *Biol.Signals Recept.* 1999;8(1-2):84-9.
20. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. *The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement*. *Sleep* 1998;21(1):52-68.

- 1 Symptomen die kunnen wijzen op een stoornis in het circadiane ritme zijn:
 1. Stoornissen in het slaap-waakritme
 - a. Chronisch niet op een normale tijd in kunnen slapen en 's morgens niet uit bed kunnen komen, of niet uit kunnen slapen tot na 12:00 uur ('Delayed Sleep Phase Syndrome')
 - b. 's Avonds vroeg erg slaperig en vroeg in de ochtend 'klaarwakker' zijn ('Advanced Sleep Phase Syndrome')
 2. Moeheid, concentratiestoornissen, geheugenstoornissen en (neiging tot) depressie.
- 2 Stoornissen in het circadiane ritme kunnen geobjectiveerd worden door te bepalen op welk tijdstip in speeksel de melatonineproductie op gang komt.
- 3 Door op het juiste tijdstip extra (fel) licht toe te dienen, door omgevingsprikkels te versterken en door op het juiste tijdstip melatonine toe te dienen kunnen stoornissen in het circadiane ritme behandeld of voorkomen worden.
- 4 Melatonine is een in Nederland niet geregistreerd geneesmiddel. De inspectie voor de volksgezondheid stelt zich (terecht) op het standpunt dat niet geregistreerde geneesmiddelen bij voorkeur alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek worden voorgeschreven. Melatonine dient daarom bij voorkeur voorgeschreven te worden in centra, waar (multi-center) onderzoek met melatonine wordt verricht.

21. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin [see comments]. *Lancet* 1995;346(8974):541-4.

22. Scherder EJ, Van Someren EJ, Swaab DF. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves the rest-activity rhythm in midstage Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res* 1999;101(1):105-7.

23. Van Someren EJ, Kessler A, Mirman M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol. Psychiatry* 1997;41(9):955-63.

24. Jepson TL, Ernst ME, Kelly MW. Current perspectives on the management of seasonal affective disorder. *J Am Pharm. Assoc. (Wash.)* 1999;39(6):822-9.

25. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double-blind trial. *BMJ* 1986;292(1170).

26. Smits MG, van der Heijden AJ, Coenen AML, Kerkhof G.A. Melatonin for chronic sleep-onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54(7 (suppl. 3)):A30.

27. Nagtegaal JE, Smits MG, van der Meer YG, Fischer-Steenvoorden MGJ. Melatonin; a survey of suspected adverse drug reactions. *Sleep-Wake Res Netherl* 1996;7:115-8.

28. Kay A. PAS, present and future: clues to the origins of circadian clocks. *Science* 1997;276:753-4.

29. Horst van der TJ, Muijtjens M, Kobayashi K, Takano R, Kanno S, Takao MWdJ et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are

essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature* 1999;398:627-30.

30. Smits MG, Nagtegaal J.E., Swart ACW. Chronisch vermoeidheidssyndroom. *NTVG* 1997;141:2359.

31. Smits MG, Nagtegaal J.E., Quinto C, Gellido C, Masdeu J, Chokroverty S. Posttraumatic delayed sleep phase syndrome. *Neurology* 2000;55(6):902-3.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. M.G. Smits, neuroloog,
Polikliniek slaapstoornissen en chronobiologie, Ziekenhuis 'de Gelderse vallei'
Willy Brandtlaan 10
6710 HN Ede

**Drs. J.E. Nagtegaal, ziekenhuis-
apotheker**
ziekenhuisapothek, Rijnstate Ziekenhuis,
Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem