

University of Groningen

## Circadiane slaap-waakritmestoornissen

Gordijn, Maartje S; Lancel, Marike

*Published in:*  
 Slaapstoornissen in de Psychiatrie

*DOI:*  
[10.1007/978-90-368-2524-5\\_7](https://doi.org/10.1007/978-90-368-2524-5_7)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Gordijn, M. S., & Lancel, M. (2020). Circadiane slaap-waakritmestoornissen. In M. Lancel, M. van Veen, & J. Kamphuis (editors), *Slaapstoornissen in de Psychiatrie: Diagnose en behandeling* (blz. 105-130). Bohn, Stafleu, Van Loghum. [https://doi.org/10.1007/978-90-368-2524-5\\_7](https://doi.org/10.1007/978-90-368-2524-5_7)

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*



# Circadiane slaap-waakritmestoornissen

*Marijke Gordijn en Marike Lancel*

## Samenvatting

Circadiane slaap-waakritmestoornissen zijn slaap-waakverstoringen met een afwijkend 24-uurspatroon in de slaap-waakafwisseling. In de psychiatrische praktijk komt de vertraagd slaap-waakritmestoornis (DSPD) veruit het vaakst voor. De prevalentieschatting van DSPD in de algemene bevolking varieert van 0,1 tot 3 %, oplopend bij jongeren tot 16 %. Klachten zijn problemen met op de gewenste tijd in slaap vallen en 's morgens niet op tijd wakker kunnen worden, met slaperigheid en vermoeidheid overdag. Op de gewenste, late tijd wordt wel normaal geslapen. Naar schatting 40 % van de mensen met DSPD heeft ook een psychiatrische diagnose, zoals een stemmings-, angst- of middelengerelateerde stoornis. Therapie van vooral vertraagd slaap-waakritmestoornissen moet zich richten op een gedragsmatige slaapbehandeling in combinatie met weinig licht in de avond, lichttherapie in de ochtend en eventueel een lage dosis melatonine zo'n 5 uur voor het in slaap vallen.

## 7.1 Inleiding – 107

7.1.1 Circadiane ritmen in fysiologie en gedrag – 107

7.1.2 Slaap-waakregulatie – 107

7.1.3 Zeitgebers – het belang van licht en donker – 108

## 7.2 Circadiane slaap-waakritmestoornissen – 109

7.2.1 Extrinsieke slaap-waakritmestoornissen – 110

7.2.2 Intrinsieke slaap-waakritmestoornissen – 112

## 7.3 Comorbiditeit met psychiatrische stoornissen – 116

7.3.1 Extrinsieke slaap-waakritmestoornissen en psychiatrie – 117

7.3.2 Intrinsieke slaap-waakritmestoornissen en psychiatrie – 117

## **7.4 Stellen van de diagnose – 119**

7.4.1 Anamnese en slaapdagboek – 119

7.4.2 Actigrafie – 120

7.4.3 Melatonineanalyse – 120

## **7.5 Behandeling van circadiane slaap-waakritmestoornissen – 121**

7.5.1 Behandeling van extrinsieke  
slaap-waakritmestoornissen – 124

7.5.2 Behandeling van intrinsieke  
slaap-waakritmestoornissen – 125

## **7.6 Tot slot – 127**

**Literatuur – 127**

## 7.1 Inleiding

---

Bij circadiane slaap-waakritmestoornissen is de regelmatige afwisseling van slapen 's nachts en waken overdag verstoord. De slaap kan verschoven zijn naar een eerder of later tijdstip, of het kan zijn dat er geen regelmatig patroon meer zichtbaar is. Het kernprobleem is dat slapen op de reguliere tijd niet goed lukt. Om meer inzicht te krijgen in de achtergrond van deze stoornissen en er beter naar te kunnen handelen, is het van belang meer inzicht te krijgen in circadiane ritmen, de biologische klok en hoe die te beïnvloeden zijn.

### 7.1.1 Circadiane ritmen in fysiologie en gedrag

---

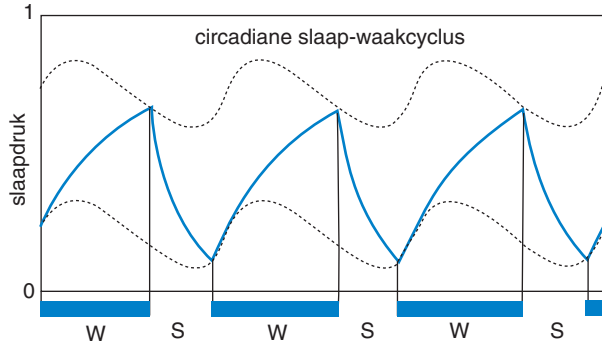
Ons gedrag en vrijwel alle fysiologische processen in ons lichaam vertonen een ritme met een periode van 24 uur. Het slaap-waakritme is de meest in het oog springende: ergens in de avond/nacht gaat iedereen slapen, in de ochtend staat iedereen op. Maar niet alleen het slaap-waakritme, ook onze stemming, onze alertheid, onze fysieke prestaties, onze bloeddruk, lichaamstemperatuur en vele hormonen vertonen een ritme met ergens in de 24 uur een piek en ergens een dal. Zo piekt bijvoorbeeld cortisol rond 8:00 uur 's morgens, onze alertheid piekt aan het einde van de ochtend, en onze stemming, lichaamstemperatuur en fysieke prestaties tegen het einde van de middag, en melatonine piekt rond een uur of 3:00 in de nacht. Onder constante, experimentele omstandigheden – dus zonder kennis over hoe laat het is op de klok aan de muur en zonder de licht-donkercyclus – blijven deze ritmen bestaan, alleen vaak met een periode die enigszins afwijkt van 24 uur. De range van deze zogenaamde interne circadiane perioden verschilt tussen individuen van ongeveer 23,5 uur tot 25 uur (Crowley en Eastman 2018; Duffy et al. 2011; Lazar et al. 2013). We spreken van circadiane ritmen, omdat ze intern gegenereerd worden door de biologische klok in onze hersenen en een ritme van ongeveer (circa) een dag (dies) hebben.

De biologische klok is bij zoogdieren, waartoe ook de mens behoort, gelokaliseerd in de nucleus suprachiasmaticus (SCN). Die kern bestaat uit twee groepen van in totaal ongeveer 20.000 cellen, die zich aan weerskanten van het derde ventrikel in de hypothalamus vlak boven het optisch chiasma bevinden. In iedere cel vinden moleculaire translatie en transcriptieprocessen plaats die leiden tot ritmen met een periode van ongeveer 24 uur. Gezamenlijk genereren ze een signaal voor het lichaam over 'hoe laat het is': wanneer is het de biologische nacht en kan men optimaal slapen en wanneer is het de biologische dag en kan men optimaal functioneren (Schwartz en Klerman 2019). De functie van de biologische klok is dan ook om alle interne ritmen goed op elkaar af te stemmen en optimaal te kunnen anticiperen op vaste gebeurtenissen in de 24-uursomgeving, zoals de licht-donkercyclus, maaltijden et cetera.

### 7.1.2 Slaap-waakregulatie

---

De biologische klok geeft dus het signaal wanneer het de optimale tijd is om te slapen en wanneer men weer wakker moet worden. Maar de afwisseling van slapen en waken en de slaapkwaliteit hangen niet alleen van de biologische klok af. Hoe langer men wakker is geweest hoe dieper men zal slapen. Valt het moment van slapen samen met de



**Figuur 7.1** Het twee-processenmodel voor slaap-waakregulatie (Daan et al. 1984); W = wakker, S = slaap. Het homeostatische proces S (blauwe lijn) fluctueert tussen twee drempels met een 24-uurs-fluctuatie (proces C; onderbroken lijnen). Als de bovendrempel wordt bereikt, valt men in slaap; als de onderdrempel wordt bereikt, wordt men wakker

7

biologische nacht, dan zal ook optimaal geslapen worden en zal de slaapbehoefte door de slaap, vooral de diepe slaap of ook wel deltaslaap (0,25–4 Hz golven in het slaap-EEG) genoemd, afnemen. In 1984 publiceerden twee Groningse wetenschappers, Serge Daan en Domien Beersma, samen met een Zwitserse collega, Alexander Borbély, het twee-processenmodel van slaapregulatie (Daan et al. 1984). Dit is al kort geïntroduceerd in ► H. 1. Het ene proces is de slaapbehoefte, proces S, dat toeneemt met wakker zijn en afneemt met diepe slaap; het andere proces, proces C van circadiaan, vormt een boven- en onderdrempel waarbinnen het homeostatische proces S fluctueert, en bepaalt het optimale tijdstip van slapen (► fig. 7.1). De interactie tussen deze twee processen voorspelt het optimale moment van in slaap vallen en van wakker worden, maar ook van slaapdiepte (Borbély et al. 2016). Toch is de invloed van de twee processen niet zo groot dat we 's nachts niet wakker kunnen blijven. We kunnen redelijk makkelijk beslissen om op te blijven en later te gaan slapen, ook kunnen sommigen makkelijk overdag slapen, ook al zegt de klok niet dat dit het tijdstip is om te slapen. Een afwijkende slaaptijd zal gevolgen hebben voor het gemak waarmee men in slaap valt (slaaplatentie) en wakker wordt (slaapdrunkenheid), en met de kwaliteit van de slaap gemeten in slaapdiepte, REM-slaap, en slaapfragmentatie (frequentie en hoeveel wakker na het in slaap vallen).

### 7.1.3 Zeitgebers – het belang van licht en donker

De circadiane ritmen worden door de biologische klok gegenereerd. Doordat de eigen periode van de biologische klok echter vaak enigszins afwijkt van 24 uur zullen deze ritmen, waaronder het slaap-waakritme, uit de pas gaan lopen met de natuurlijke licht-donker cyclus en onze 'sociale tijd', als de klok niet regelmatig bijgesteld wordt. We noemen dit bijstellen 'synchroniseren' en het signaal waarop de klok reageert noemen we een 'Zeitgeber'. De belangrijkste Zeitgeber bij de mens is licht. Licht kan de biologische klok in onze hersenen bijsturen doordat er directe verbindingen zijn met fotoreceptoren in de retina, via de oogzenuw naar de SCN.

Sinds 2002 weten we dat zich in de retina naast de klassieke fotoreceptoren, de staafjes en kegeltjes, nog een derde type fotoreceptor bevindt. Deze cellen worden de intrinsieke lichtgevoelige ganglioncellen genoemd, oftewel ipRGCs (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*), en ze bevatten melanopsine als fotopigment. Melanopsine is vooral gevoelig voor licht met een golflengte rond de 480 nm, met een kleur van cyaan-blauw. Er worden inmiddels vijf typen ipRGCs onderscheiden en ze bevinden zich in de ganglionlaag tussen de overige ganglioncellen, die zelf niet lichtgevoelig zijn (Schmidt et al. 2011). Alle ganglioncellen, ook de ipRGCs, ontvangen lichtinformatie van de staafjes en kegeltjes. De ipRGCs integreren deze informatie met het door henzelf opgevangen licht en geven deze informatie door aan de SCN, maar ook naar andere gebieden in de hersenen, waaronder de peri-habenula die betrokken is bij stemmingsregulatie (LeGates et al. 2014). Licht kan dus naast het beïnvloeden van de biologische klok ook rechtstreeks invloed uitoefenen op stemming.

Licht beïnvloedt de biologische klok door de ritmische processen in de cellen van de SCN te versnellen of te vertragen. Lichtblootstelling in de ochtend versnelt de biologische klok, daardoor verschuift het ritme naar een vroeger tijdstip; lichtblootstelling in de avond vertraagt de biologische klok en daardoor verschuift het ritme naar een later tijdstip. Door blootstelling aan licht in de avond met een grote hoeveelheid van golflengtes rond 480 nm, een kleur die vooral in LED-verlichting aanwezig is, zal de slaap dus naar een later tijdstip schuiven en wordt het moeilijker om op tijd in te slapen en wakker te worden. LED-verlichting van computerschermen, tablets en e-readers met backlight stralen in principe genoeg licht uit om de biologische klok en daarmee het slaap-waakritme te verstoren (Cajochen et al. 2011; Chang et al. 2015).

Licht is de belangrijkste Zeitgeber voor de SCN en de SCN is de belangrijkste biologische klok in ons lichaam. Elk orgaan heeft echter ook zijn eigen soort biologische klok, tevens onder invloed van de SCN, die zorgt dat het orgaan optimaal werkt op het juiste moment. Er zijn dan ook andere Zeitgebers die voor de orgaanklokken belangrijk kunnen zijn. Zo zijn bijvoorbeeld de tijden waarop gegeten wordt belangrijk voor de biologische klok in de lever. Andere Zeitgebers met enige invloed zijn het slaap-waakritme zelf en fysieke activiteit. In de SCN zijn ook melatoninereceptoren gevonden en terwijl het ritme van aanmaak en afbraak van melatonine direct onder invloed staat van de SCN (zie onder), koppelt melatonine ook terug naar de SCN en kan het de klok verschuiven (Pévet 2016).

## 7.2 Circadiane slaap-waakritmestoornissen

---

Hoewel de afwisseling van slapen en waken wordt aangestuurd door de twee processen die de optimale slaaptijd en de slaapbehoefte regelen, slaapt niet iedereen op hetzelfde tijdstip. Sommigen zijn meer een vroeg type, vallen vroeg in de avond in slaap en zijn vroeg wakker, anderen zijn meer een laat type en gaan pas na middernacht naar bed en slapen het liefst een gat in de dag. We noemen dit ook wel iemands chronotype, of ochtend- en avondmensen (Roenneberg et al. 2007). Op basis van een database waarin 16.578 Nederlanders van 16 jaar en ouder online ingevuld hebben hoe laat ze normaal gesproken slapen op vrije dagen en op werkdagen (Gordijn, niet gepubliceerd) kan worden geschat hoe laat een vroeg of laat type slaapt. Uit deze database blijkt dat de 15 % meest extreme ochtendmensen het midden van hun slaap op vrije dagen gecorrigeerd voor het slaapttekort op werkdagen – een maat voor iemands chronotype (Roenneberg

et al. 2007) – al voor 3:23 uur hebben. Bij de 15 % meest extreme avondmensen valt dit pas na 5:55 uur. De overige 70 % van de mensen slaapt op vrije dagen gemiddeld ( $\pm$ SD) van 00:40 uur  $\pm$  51 min. tot 9:01 uur  $\pm$  71 min. en op werkdagen van 23:50u  $\pm$  53 min. tot 7:19u  $\pm$  52 min..

Chronotype, oftewel de slaapfase onder normale licht-donkeromstandigheden, maar ook de endogene fase van bijvoorbeeld het moment waarop de melatonineconcentratie in het bloed of speeksel gaat stijgen (*dim light melatonin onset* – DLMO – is een robuuste marker voor de endogene fase) zijn gecorreleerd aan de endogene periode van de biologische klok (Duffy et al. 2011; Lazar et al. 2013): hoe langer de endogene periode van de biologische klok, hoe later iemands chronotype en omgekeerd. Vooral late chronotypen met een lange eigen periode van de biologische klok hebben de Zeitgeber licht 's morgens hard nodig om hun klok te synchroniseren. Hoe dichter de eigen periode van de biologische klok in de richting van de 24 uur ligt, hoe makkelijker het voor iemand is om in de pas te blijven lopen en op tijd in slaap te vallen en wakker te worden.

Bij extreme afwijkingen in de timing van slaap spreken we van 'circadiane slaap-waakritmestoornissen'. Volgens het internationale handboek voor de diagnose van slaapproblemen (ICSD-3) worden circadiane slaap-waakritmestoornissen gekenmerkt door het niet kunnen slapen op het moment dat slaap gewenst, nodig of verwacht is, en als gevolg daarvan slaapt men of wil men slapen op een ongewenst tijdstip. Voor de meeste circadiane slaap-waakritmestoornissen geldt dat als men eenmaal – op zijn eigen tijd – slaapt, de slaap meestal ongestoord en over het algemeen van normale duur is.

Er worden twee typen circadiane slaap-waakritmestoornissen onderscheiden, ook wel de extrinsieke en intrinsieke slaap-waakritmestoornissen genoemd. Bij de intrinsieke slaap-waakritmestoornissen gaat men ervan uit dat er een stoornis van het circadiane systeem ten grondslag ligt aan het probleem. Slaapproblemen die hieronder vallen, zijn de vertraagd slaap-waakritmestoornis (in het Engels *delayed sleep-wake phase disorder* genoemd, DSPD), de vervroegd slaap-waakritmestoornis (in het Engels *advanced sleep-wake phase disorder*, ASPD), de niet-24-uursslaap-waakritmestoornis en de onregelmatig slaap-waakritmestoornis. Bij de extrinsieke slaap-waakritmestoornissen is er oorspronkelijk meer een probleem van buitenaf dat de gestoorde slaap veroorzaakt. Hieronder vallen slaap-waakritmestoornissen ten gevolge van jetlag, het reizen over tijdzones, en als gevolg van onregelmatige werktijden; het ploegendienstsyndroom. Hier volgt eerst een korte beschrijving van de klachten van de verschillende slaap-waakritmestoornissen. Daarna zal op een aantal voor de psychiatrie belangrijkere stoornissen dieper worden ingegaan.

## 7.2.1 Extrinsieke slaap-waakritmestoornissen

### Casus

Coby, een 55-jarige vrouw, is door haar huisarts naar een slaapcentrum verwezen met de vraag om diagnostiek en behandeling van haar invaliderende slaapproblemen, waar slaapmedicatie onvoldoende effect op heeft. Zij werkt al decennialang bij de politie in zeer wisselende (vroeg, late en nacht-) diensten. Vroeger was dat geen enkel probleem voor haar, ze kwam altijd wel aan 7 uur slaap en voelde zich uitgerust. Een jaar of 6 geleden begon ze problemen te krijgen met het slapen na nachtdiensten: ze wordt dan

na 2–4 uur slapen wakker en kan niet meer verder slapen. Inmiddels heeft ze na vroege en late diensten overeenkomstige doorslaapproblemen. Ze slaapt dan maximaal 5 uur, voelt zich niet uitgeslapen, bemerkt dat ze steeds somberder en prikkelbaarder wordt en nergens meer zin in heeft, ook niet in haar werk. Ze voelt zich geen specifiek ochtend- of avondtype. Coby is bekend met een recidiverende depressie. Ze heeft geen lichamelijke ziekte en gebruikt, buiten 20 mg temazepam, geen medicatie.

De Holland Sleep Disorders Questionnaire (Kerkhof et al. 2013), een screeningsvragenlijst voor slaapstoornissen, duidt op chronische insomnie en/of een circadiane slaap-waakritmestoornis. Ze draagt gedurende 2 weken een *actiwatch* (zie ► H. 3) en houdt een slaap-waakdagboek bij. Zoals te verwachten laten deze metingen grote fluctuaties in bedtijden zien (naar bed tussen 21 en 09 uur; uit bed tussen 04 en 13 uur). Gemiddeld ligt ze 8 uur op bed, valt binnen 30 minuten in slaap en slaapt ongeveer 5,5 uur (slaapefficiëntie 70 %) op nogal verbrokkelde wijze. Een nachtelijke polysomnografie levert geen nieuwe informatie op.

Op basis van de anamnese en het slaaponderzoek wordt een ploegendienst-slaap-waakstoornis gediagnosticeerd, waarvan bekend is dat de kans hierop beduidend groter wordt rond de 50 jaar. Coby wil uit solidariteit met haar collega's niet helemaal stoppen met ploegendienst. De behandeling van haar slaapproblemen bestaat uit het laten vallen van nachtdiensten, aangezien ze daar de meeste hinder van ondervindt, en uit cognitieve gedragstherapie voor insomnie (zie ► H. 18) om haar slaapkwaliteit te verbeteren.

## Jetlag

Bij de extrinsieke slaap-waakstoornissen ontstaat de slaapstoornis doordat een externe oorzaak het slaap-waakritme beïnvloedt. Bijvoorbeeld bij snel reizen over tijdzones veranderen de natuurlijke licht-donkeracyclus en de sociaal acceptabele tijden van slapen en waken abrupt. De biologische klok is niet in staat om deze verschuiving zo snel bij te houden; onder de meest optimale experimentele omstandigheden kan de biologische klok 2–3 uur per dag worden verschoven, in de praktijk blijkt het te gaan om ongeveer 1 uur per dag. Bij aankomst in de nieuwe tijdzone zullen er dan ook slaapproblemen zijn op de nieuwe sociaal gewenste slaaptijd; als men oostwaarts is gevlogen kan men niet of moeilijk in slaap komen en eenmaal in slaap kan men niet op de gewenste tijd wakker worden, maar na een reis naar het westen heeft men 's avonds moeite met wakker blijven en zal men vroeg wakker worden. Deze klachten, die gepaard kunnen gaan met vermoeidheid, maag-darmstoornissen en stemmingsstoornissen, vallen onder de diagnose 'jetlag'. De ernst en de duur van de klachten worden bepaald door: (1) het aantal tijdzones dat wordt doorkruist, (2) de richting van de reis (oostwaarts of westwaarts), (3) de mogelijkheid om tijdens de reis te slapen, (4) de beschikbaarheid van Zeitgebers en (5) individuele verschillen (Sack 2010; Walker et al. 2020).

Over het algemeen herstellen de klachten zich geleidelijk doordat het licht de biologische klok versnelt of vertraagt, afhankelijk van het moment van blootstelling, en deze weer gesynchroniseerd wordt met de sociaal wenselijke tijden van slapen en waken. Na een aantal dagen zal men weer normaal slapen op de nieuwe tijd en overdag geen klachten meer hebben.

Hoe vaak jetlag voorkomt, is niet bekend en ook de relatie met leeftijd en geslacht zijn niet goed onderzocht.



## Ploegendienst-slaap-waakstoornis

Wat wel vaker in de medische en psychiatrische praktijk wordt gezien, is het ontregeld raken van slaap en stemming door onregelmatig werk, met name nachtdiensten. De ploegendienst-slaap-waakstoornis onderscheidt zich van de jetlag doordat niet de licht-donkercyclus verschuift, maar wij onszelf dwingen te gaan werken op een tijd waarop de biologische klok zegt dat het optimaal is om te slapen, en te gaan slapen op een tijdstip waarop het lichaam van de biologische klok het signaal krijgt om wakker te zijn. Meestal is de wisseling in werktijden snel; in sommige gevallen is er een rooster, in Nederland vaak een snel-voorwaarts roterend rooster, bestaande uit twee vroege diensten, twee late diensten, twee nachtdiensten en dan vier dagen vrij inclusief de dag na de nachtdienst. Soms is er geen rooster en varieert de werktijd van dag tot dag.

Een verschil met een jetlag is dat de natuurlijke licht-donkercyclus niet meeschuift. Daardoor zal de biologische klok meer moeite hebben om zich aan te passen. In welke mate de klok meeschuift, verschilt van persoon tot persoon en hangt behalve van individuele gevoeligheid af van het ploegendienschema en de onregelmatige blootstelling aan licht en donker (Wright et al. 2013). Slapen overdag, na een nachtdienst, betekent vaak slaap van een korte duur en meer gefragmenteerd dan slapen in de nacht. Onderzoek heeft laten zien dat na één nacht wakker blijven en overdag slapen nog maar 1 % van de oorspronkelijke 6,4 % moleculaire processen in het bloed een ritmisch patroon laat zien (Archer et al. 2014).

Risicofactoren voor het ontwikkelen van slaap-waakritmestoornissen ten gevolge van onregelmatige werktijden zijn in ieder geval: (1) mogelijk al aanwezige slaapproblemen en (2) toenemende leeftijd. Al aanwezige slaapproblemen voordat men op onregelmatige tijden gaat werken, bleken in een studie onder jonge politieagenten positief gecorreleerd aan een slechte slaapkwaliteit overdag na een nachtdienst en zijn daarmee een mogelijke factor bij de tolerantie voor het draaien van nachtdiensten (Lammers-van der Holst et al. 2006). Daarnaast lijkt het zo te zijn dat onregelmatige werktijden op jongere leeftijd vaak nog wel vol te houden zijn, maar met het toenemen van de leeftijd neemt het gemak waarmee overdag geslapen kan worden af en nemen klachten van slaapproblemen bij onregelmatige werktijden en de daarmee gepaard gaande klachten van vermoeidheid en slaperigheid tijdens de wakkerperiode toe (Wright et al. 2013). In sommige gevallen raakt het slaap-waakritme zo ontregeld dat men op geen enkel tijdstip meer goed kan slapen en dit zijn vaak de gevallen die men in de spreekkamer tegenkomt.

Er zijn geen meta-analyses bekend van de prevalentie van ploegendienst-slaap-waakstoornissen. Uit enkele observationele onderzoeken blijkt de prevalentie van slaap-waakritmestoornissen bij nachtwerkers en ploegendienstwerkers te variëren tussen 14 en 23 % (Drake et al. 2004; Waage et al. 2014).

### 7.2.2 Intrinsieke slaap-waakritmestoornissen

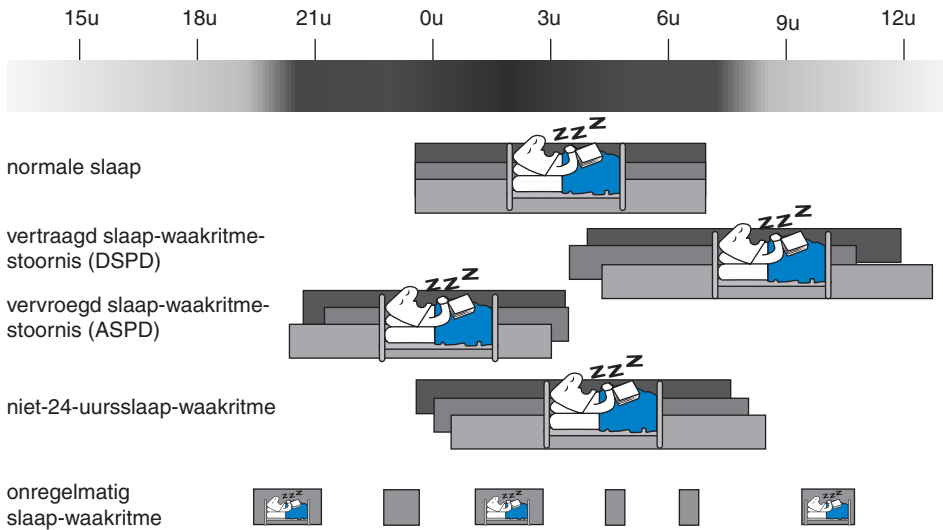
#### Casus

Wim, een 20-jarige man, heeft al jaren slaapproblemen waarvan hij overdag behoorlijk last heeft, zowel met betrekking tot zijn stemming als zijn functioneren. De praktijkondersteuner van zijn huisarts heeft met hem slaaphygiënerregels besproken. Hij volgde de meeste ervan ook op, maar heeft er geen baat bij gehad. De huisarts heeft daarop

slaapmedicatie voorgeschreven. Daar sliep Wim wel beter van, maar – in verband met mogelijke bijwerkingen bij langer gebruik – moest dit na drie weken worden gestopt. Zijn klachten komen daarna terug en de huisarts verwijst hem daarom naar een slaapcentrum voor diagnostiek en behandeling van zijn slaapproblemen.

Tijdens de slaapanamnese vertelt Wim dat hij een ICT-opleiding volgt waarvoor hij bijtijds op moet staan. Hij gaat dan ook op tijd naar bed, rond 23:00 uur, maar voelt zich dan nog helemaal niet slaperig, juist relatief fit, en het duurt meestal uren voordat hij in slaap valt. Om het inslapen te versnellen drinkt hij 's avonds regelmatig alcohol of rookt een joint. Als hij heel lang wakker ligt, verveelt hij zich en gaat dan in bed een filmpje kijken op zijn mobiele telefoon. Meestal valt hij pas tussen 3:00 en 4:00 uur in slaap. Hij slaapt wel goed door. Als de wekker 's ochtends afloopt om 7:00 uur heeft hij grote moeite met opstaan, hij voelt zich nog heel moe en zou heel graag verder slapen. Pas in de loop van de dag gaat hij zich wat fitter voelen. Hij schat doordeweeks gemiddeld 4 uur per nacht te slapen. In het weekend (en tijdens vakanties) gaat hij later naar bed, valt dan sneller in slaap en slaapt zo lang mogelijk uit, soms tot 14:00 uur. Dan voelt hij zich 'herboren'. Wim herinnert zich vanaf het begin van de middelbare school inslaapproblemen te hebben gehad, maar de problemen zijn in de loop der jaren ernstiger geworden. Als hij zelf zijn tijden kon bepalen, dan zou hij 's middags pas naar de opleiding gaan, 's avonds gaan sporten, tegen 4:00 uur naar bed gaan en om 12:00 uur opstaan. Wim heeft meerdere depressieve episoden doorgemaakt. Hij is daarvoor bij de GGZ behandeld, maar blijft erg somber en is bang door de slaapproblemen terug te vallen in een depressie. Ook vormen de slaapproblemen een belemmering voor zijn opleiding: hij komt vaak te laat en voelt zich overdag te moe om de geboden lesstof te volgen en onthouden. De Holland Sleep Disorders Questionnaire duidt op chronische insomnie en/of een circadiane slaap-waakritmestoornis. Actigrafie en een slaap-waakdagboek gedurende drie weken bevestigen wat Wim eerder rapporteerde: doordeweeks ligt hij van circa 23:00 tot 7:00 uur in bed, het duurt frequent lang voor hij in slaap valt en 's ochtends wordt hij door de wekker gewekt en heeft dan gemiddeld 5 uur geslapen. In het weekend slaapt hij ongeveer van 5:00 tot 14:00 uur. Gedurende een nacht met polysomnografie gaat hij rond 2:00 uur naar bed, slaapt pas 4 uur later in, wordt rond 11:30 uur wakker en staat dan op. Hij heeft dan 5 uur geslapen. Naast ernstige problemen met inslapen worden geen andere slaapverstoorders waargenomen. In de daaropvolgende 24 uur verblijft Wim in een ruimte met dimlicht en worden om de 2 uur speekselmonsters afgenomen om het verloop van de melatonineconcentratie over de dag te bepalen. De *dim light melatonin onset* (DLMO, zie ► par. 7.4.3) op basis van het 3 pg/ml-criterium is om 3:59 uur, hetgeen zeer laat is.

Er wordt op basis van de anamnese, het slaaponderzoek en de late DLMO een vertraagd slaap-waakritmestoornis gediagnosticeerd, evenals fouten in de slaaphygiëne, zoals het drinken van alcohol (zie ► H. 16 voor effecten van alcohol op de slaap) en het gebruiken van een beeldscherm in de avond en nacht. De behandeling bestaat uit een combinatie van cognitieve gedragstherapie voor insomnie (zie ► H. 18) en lichttherapie in de ochtend, die het ritme van de biologische klok naar een vroeger tijdstip verschuift. Aan het einde van de interventies lukt het Wim om tegen 24:00 uur in te slapen en om 7:00 uur op te staan. Hij voelt zich nu veel beter, ook wat zijn stemming betreft en heeft geen problemen meer met zijn opleiding. Wim zal echter altijd zijn best moeten doen met slaaphygiëne-regels en blootstelling aan licht en donker op het juiste tijdstip om zijn biologische klok op een voor hem relatief vroeg tijdstip te houden.



**Figuur 7.2** Schematische weergave van de slaapfase ten opzichte van de 'normale' nacht in vijf intrinsieke slaap-waakritmestoornissen

## Vervroegd (ASPD) en vertraagd (DSPD) slaap-waakritmestoornis

Het algemene beeld van een slaap-waakritmestoornis is dat er niet op de 'normale tijd' wordt geslapen (■ fig. 7.2). De definitie van wat de normale tijd is, is echter wel een probleem. Er bestaan grote individuele verschillen in chronotype en het chronotype is ook sterk afhankelijk van onder andere leeftijd en geslacht (Roenneberg et al. 2007). Zo is een jongen van 22 jaar gemiddeld het meest late chronotype en slaapt volgens de eerdergenoemde Nederlandse database op vrije dagen gemiddeld van 1:47 uur tot 10:15 uur ( $n=411$ ) en een meisje van 00:50 uur tot 9:28 uur ( $n=595$ ). Een doorsnee man van 60 jaar daarentegen slaapt op vrije dagen van 00:44 uur tot 7:56 uur ( $n=61$ ) en een vrouw van dezelfde leeftijd van 00:28 uur tot 7:54 uur. In de diagnostische criteria worden geen strikte slaaptijden gegeven van de afwijkende timing van slaap bij DSPD en ASPD. Het is niet bekend of DSPD- en ASPD-patiënten alleen de meest extreme chronotypen zijn of dat er nog een andere oorzaak achter het ziektebeeld schuilgaat. Feit is dat de voornaamste klacht van patiënten die aan DSPD lijden, is dat ze niet op tijd in slaap kunnen vallen en 's morgens niet op tijd wakker kunnen worden. Overdag zijn ze erg moe en hebben moeite met functioneren, maar in de loop van de dag voelen ze zich fitter. Bij patiënten die aan ASPD lijden, is het omgekeerd; zij kunnen 's avonds niet wakker blijven en worden 's morgens erg vroeg wakker. Ook zij hebben klachten over slaperigheid en verminderd functioneren gedurende de waakperiode en dit wordt erger in de loop van de dag.

DSPD en ASPD onderscheiden zich van primaire insomnie – slapeloosheid – doordat patiënten, als ze op hun voorkeurstijd gaan slapen, geen slaapproblemen hebben en ook overdag geen klachten over slaperigheid en verminderd functioneren rapporteren. De verklaring voor de symptomen richt zich op de werking van de biologische klok. In 1999 werden drie families beschreven waarin een duidelijke familiale achtergrond was voor ASPD-klachten; de personen met klachten sliepen zo'n 4 uur eerder dan gebruikelijk (Jones et al. 1999). Uit onderzoek onder laboratoriumomstandigheden waarin geen

informatie over tijd en geen licht-donkercyclus aanwezig was, bleek dat de eigen periode van de biologische klok van een van de personen veel korter was dan 24 uur, gemiddeld 23,3 uur. Dit kan een verklaring zijn voor de extreem vroege slaapfase. Uit genetisch onderzoek werd ook bewijs gevonden voor een mutatie in een van de bekende klokgenen, *hPer2* (Toh et al. 2001). Sinds die tijd zijn er verschillende studies gedaan die de genetische achtergrond van zowel ASPD als DSPD hebben onderzocht, met wisselend succes; meer dan de bovengenoemde mutatie en enkele mogelijke polymorfismen, onder andere in het *hClock*-gen in relatie tot DSPD, zijn er nog niet gevonden (Wulff et al. 2009). Naast een verstoring in de biologische klok, kan ook een afwijkend verloop van het homeostatische proces S ten grondslag liggen aan late slaap. Hiervoor is enige evidentie gevonden bij late slapers, en ook uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat veranderingen van slaaptiming ook het gevolg kunnen zijn van veranderingen in proces S, in ieder geval tijdens adolescentie (Hagenauer et al. 2009).

De meest aannemelijke conclusie is dat ASPD en DSPD een zeer heterogene achtergrond kunnen hebben, waarbij zowel genetische factoren, de eigen periode van de biologische klok, het homeostatische proces van de opbouw en afname van de slaapdruk, alsook leefstijl een belangrijke rol spelen. Bij een lange eigen periode van de biologische klok of een langzame opbouw van slaapdruk, zal de neiging om laat naar bed te gaan groot zijn, daardoor wordt men in de avond aan licht blootgesteld en vertraagt de biologische klok nog meer. Het late slapen als gevolg daarvan en het laat wakker worden in de ochtend zijn er de oorzaak van dat het ochtendlicht dat de klok zou versnellen niet wordt 'gezien'; de ogen en gordijnen zijn immers nog dicht. Deze verschoven licht-donkercyclus als gevolg van de verschoven slaap werkt een verdere verstoring in de hand.

In de praktijk blijkt DSPD veel vaker voor te komen dan ASPD. De prevalentieschattingen van DSPD in de algemene bevolking lopen ver uiteen, afhankelijk van land, leeftijd en de gebruikte methode, met schattingen van 0,17 tot 3 %, oplopend bij jongeren naar 7–16 % (Barion en Zee 2007; Nesbitt en Dijk 2014). Schattingen zijn dat 7 % van de patiënten met insomnie in een slaapkliniek in feite aan DSPD lijdt (Barion en Zee 2007). ASPD onder de algemene bevolking is mogelijk zeldzaam; wel is er een duidelijke relatie met leeftijd en wordt de prevalentie op middelbare leeftijd en onder ouderen geschat op 1 % (Barion en Zee 2007). In een klinische populatie van een slaapkliniek wordt geschat dat 0,3 % een vroege slaapfase heeft en dat 0,04 % ASPD heeft (Curtis et al. 2019). Het feit dat ASPD zo weinig wordt waargenomen kan ook komen doordat ASPD minder vaak grote problemen oplevert. Bij ASPD zal een leefstijl met later opblijven in de avond vanwege sociale activiteiten met daarmee gepaard gaande lichtblootstelling helpen om te grote afwijkingen in slaaptiming tegen te gaan. Maar door het vroege ontwaken zal dit ook snel lijden tot een slaapttekort. Aangezien chronotype een duidelijke relatie met leeftijd laat zien, waarbij adolescenten tussen 10 en 20 jaar gemiddeld een grote verschuiving van de slaap naar een later tijdstip laten zien en er bij ouderen een duidelijke trend is om vroeger te gaan slapen (Roenneberg et al. 2007), is het niet verwonderlijk dat ASPD meer onder ouderen en DSPD meer onder jongeren wordt gediagnosticeerd. Echter, op iedere leeftijd is er dan ook nog de variatie tussen personen.

### Niet-24-uursslaap-waakritmestoornis

Bij sommige patiënten varieert het gemak waarmee zij 's nachts kunnen slapen: soms gaat het goed en functioneren ze overdag goed, soms gaat het heel slecht; ze kunnen 's nachts niet slapen en slapen het liefst overdag. Dit is een patroon dat bij een

zorgvuldige anamnese blijkt te kunnen variëren over weken. We noemen dit de niet-24-uursslaap-waakritmestoornis: het ritme van slapen en waken ‘loopt vrij’ en volgt het interne ritme van de biologische klok. De reden voor het cyclische patroon van periodes met en zonder slaapproblemen, kan het beste begrepen worden aan de hand van een voorbeeld. Bij een eigen periode van de biologische klok van bijvoorbeeld 24,5 uur, zou men iedere dag een half uur later naar bed willen gaan. Na ongeveer 2 weken, dus 14 dagen later waarop een verschuiving van 7 uur heeft plaatsgevonden, betekent dit dat men overdag zou willen slapen en 's nachts wakker zal zijn. Na nog een keer een periode van ongeveer 4 weken, dus 28 dagen later waarop een verschuiving van 14 uren plaatsvindt, slaapt men weer ongeveer op tijd, waarna de cyclus weer opnieuw begint.

De oorzaak van een niet-24-uursslaap-waakritmestoornis is meestal dat de biologische klok niet gesynchroniseerd kan worden door licht. Ze komt daarom vaak voor bij blinden zonder lichtperceptie; bijvoorbeeld als er geen ogen meer zijn of als de oogzenuw is beschadigd (Emens et al. 2013; Flynn-Evans et al. 2014). In de, vooral recente, literatuur zijn enkele gevallen beschreven van ‘vrijloop’ in personen met normale visus (onder andere Garbazza et al. 2016; Malkani et al. 2018; Mishima 2017; Wirz-Justice en Pringle 1987). De oorzaak wordt in deze gevallen gezocht in een genetische afwijking in de biologische klok en/of een over- of ondergevoeligheid voor het synchroniserende effect van licht in combinatie met een afwijkende leefstijl.

## Onregelmatig slaap-waakritmestoornis

Als laatste stoornis van de intrinsieke slaap-waakritmestoornissen noemen we nog het onregelmatige ritme; hierbij is er geen op 24 uur lijkend ritme meer te herkennen, maar wordt er op onregelmatige tijden van de dag en nacht, vaak kort, geslapen en is men tussendoor veel wakker. Dit zien we vooral bij neurologische aandoeningen, zoals dementie. De diagnose onregelmatig slaap-waakritmestoornis wordt echter in die situaties zelden gesteld. De achterliggende oorzaak is niet bekend, maar het meest aannemelijk is dat er schade is aan de SCN, waardoor deze geen duidelijk circadiaan ritme meer genereert.

### 7.3 Comorbiditeit met psychiatrische stoornissen

Circadiane slaap-waakritmestoornissen hebben een hoge psychiatrische comorbiditeit. Uit een retrospectief onderzoek onder patiënten van een Japans slaapcentrum bleek 22 % een ‘primaire’ circadiane slaap-waakritmestoornis te hebben, waarvan 80 % DSPD, 12 % een niet-24-uurs- en 3 % een onregelmatig slaap-waakritmestoornis, 3 % had een slaapprobleem in samenhang met ploegendienst en 1 % met een jetlag (Yamadera et al. 1998). Bij circa 20 % werd een secundaire slaapprobleem bij een psychiatrische aandoening vastgesteld. Opvallend hierbij: maar liefst 43 % van deze groep werd gediagnosticeerd met een circadiane slaap-waakritmestoornis, voornamelijk DSPD en een onregelmatig slaap-waakritmestoornis, ‘secundair’ aan een psychiatrische stoornis, zoals een depressie, sociale fobie en obsessief-compulsieve stoornis (OCD). De onderzoekers weten de hoge prevalentie van ‘primaire’ circadiane slaap-waakritmestoornissen vooral aan de moderne maatschappij, met gebruik van kunstlicht en werken in ploegdiensten, en de ‘secundaire’ circadiane slaap-waakritmestoornissen aan factoren als een afname van dagelijkse activiteiten en sociale isolatie onder invloed van psychiatrische problematiek.

### 7.3.1 Extrinsieke slaap-waakritmestoornissen en psychiatrie

---

Het weinige onderzoek naar de relatie tussen jetlag en psychische gezondheid laat zien dat een jetlag, behalve tot onder meer slaapproblemen, kan leiden tot stemmingsveranderingen, met name dysforie (Sack 2010; Walker et al. 2020). Meestal zijn de jetlagsymptomen niet al te heftig en slechts van korte duur, maar soms kan het ernstige psychiatrische gevolgen hebben. Er zijn diverse aanwijzingen dat een jetlag ook kan leiden tot een psychose (Katz et al. 1999) en (hypo)manie (Wu en Bunney 1990). Bij mensen met een bipolaire stoornis kan de stemmingswisseling afhangen van de richting van de tijdsverschuiving: zo zou een westwaartse reis, die gepaard gaat met een fasevertraging, de kans op een depressieve episode verhogen, terwijl oostwaarts reizen, hetgeen leidt tot een fasevervroeging, het risico op een manie vergroot (Walker et al. 2020). Een prospectieve studie bij toeristen die kort na een relatief korteaafstands- ( $\leq 3$  tijdzones) of langeafstandsvlucht ( $\geq 7$  tijdzones) in een psychiatrische kliniek waren opgenomen, toonde geen verschillen in incidentie van nieuwe psychiatrische stoornissen, maar wel meer *relapses* in psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen na langeafstandsvluchten (Katz et al. 2002). Bij kwetsbare mensen kan een jetlag dus mogelijk een rol spelen bij de ontwikkeling van en terugval in psychiatrische aandoeningen.

Studies naar de invloed van het werken in ploegendienst op de geestelijke gezondheid zijn voornamelijk beperkt tot depressieve symptomen (Walker et al. 2020). Sommige onderzoeken tonen een positief verband tussen ploegendienst en depressie, andere laten geen verband zien. Een recente meta-analyse van elf, grotendeels crosssectionele, studies naar de relatie tussen werken in nachtdienst en depressieve symptomen toont echter een consistente toename van de kans op een depressie, met gemiddeld 34 % (Lee et al. 2017).

Bij de psychische gevolgen van zowel jetlag als ploegendienst is het tot nog toe onbekend in hoeverre deze veroorzaakt worden door een verstoring van de circadiane ritmiek en/of de daarmee samengaande verstoring van de slaap.

### 7.3.2 Intrinsieke slaap-waakritmestoornissen en psychiatrie

---

Hoewel er in de psychiatrie ook andere circadiane slaap-waakritmestoornissen worden gezien, zoals een niet-24-uursslaap-waakritmestoornis bij depressie, blijkt DSPD het vaakst gerelateerd aan psychiatrische stoornissen, zoals een depressie, bipolaire stoornis, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) en OCD. Zo hebben mensen met DSPD naast slaapproblemen meer depressieve symptomen en vaker een geschiedenis van depressie en depressiebehandeling dan gezonde controlepersonen (Kripke et al. 2008). Relatief veel mensen met een bipolaire stoornis hebben tijdens de symptoomvrije fase, naast insomnie, last van DSPD en de mate van de circadiane dysregulatie lijkt gerelateerd aan de ernst van de depressieve symptomen en het psychosociaal dysfunctioneren (Takaesu 2018). Van de kinderen en adolescenten met DSPD is ongeveer 45 % bekend met ADHD, en slaapproblemen bij ADHD zijn geassocieerd met een sterkere symptomatologie (Bijlenga et al. 2019). DSPD is geassocieerd met meer/sterkere OCD-symptomen en ernstige, moeilijk te behandelen OCD (Cox en Olatunji 2019). Ook het late chronotype is vaker gelinkt aan psychopathologie, zoals symptomen van stemmings- en angststoornissen, middelenmisbruik, aandachtstekort en antisociaal gedrag (Taylor en Hasler 2018; Takaesu 2018).

Hoewel er een duidelijke associatie bestaat tussen laat chronotype/DSPD en diverse psychiatrische stoornissen, zijn de richting en causaliteit van de relatie onduidelijk. In sommige gevallen was de psychiatrische stoornis al aanwezig voor de ontwikkeling van DSPD. Er kan dan sprake zijn van toevallige comorbiditeit, maar de psychopathologie kan ook hebben bijgedragen aan het ontstaan van de slaap-waakritmestoornis. Turner et al. (2007) onderzochten bijvoorbeeld een groep patiënten met ernstige, therapieresistente OCD. 42 % had tevens DSPD en bij allen was de OCD eerder aanwezig dan de DSPD. Ze waren ontevreden over hun slaaptiming, maar hadden zelf niet het idee dat hun gedrag daaraan ten grondslag lag. De auteurs beschrijven een reeks mogelijkheden dat OCD-symptomen juist wel een rol kunnen spelen bij de verlate slaafase, zoals lange, complexe rituelen waardoor patiënten veel tijd binnenshuis doorbrengen en 's ochtends niet/nauwelijks aan ochtendlicht worden blootgesteld, weinig activiteit overdag, sociale isolatie en vaak onregelmatige maaltijden. Om onder meer de invloed van depressieve klachten op slaap-waakproblemen te bestuderen, onderzochten Robillard et al. (2014) een grote groep mensen met een lange geschiedenis van stemmingsstoornisproblematiek en die daarvoor (opnieuw) professionele hulp zochten. Naast een effect van leeftijd, bleek de ernst van de depressieve symptomen een goede voorspeller voor late opstaantijden en lang op bed liggen. Dit zal – zeker in combinatie met apathie en een gevoel van vermoeidheid en futloosheid (klassieke kenmerken van een depressie) – leiden tot een lagere opbouw van slaafdruk overdag, hetgeen het op tijd gaan slapen verder zal bemoeilijken. Ook het gemis aan licht vroeg in de ochtend zal bijdragen aan een later slaap-waakritme.

In andere gevallen is DSPD echter al aanwezig voor het ontstaan van de psychiatrische stoornis. Een afwijking in biologische ritmen, zoals bij DSPD, kan daarom een onderdeel vormen van de pathofysiologie van verschillende psychiatrische aandoeningen. In overeenstemming hiermee toont een recent, grootschalig en longitudinaal Deens populatieonderzoek aan dat alle slaapstoornissen een risicofactor vormen voor een depressie, echter met de hoogste oddsratio voor circadiane slaap-waakritmestoornissen ( $OR = 7,07$ ) (Byrne et al. 2019). Evenals bij de extrinsieke circadiane slaap-waakritmestoornissen kan hierbij de kanttekening worden gemaakt dat niet per se DSPD, maar ook het veroorzaakte slaapttekort hieraan ten grondslag kan liggen. Een andere aanwijzing voor de rol van de biologische klok in psychopathologie is dat therapeutische interventies die de circadiane ritmiek beïnvloeden, zoals lichttherapie, slaafasevervroeging en slaapdeprivatie, de ernst van verschillende psychiatrische stoornissen kunnen verminderen. Zo ervaart 40–60 % van de mensen met een depressie een snelle maar tijdelijke afname van de stemmingsklachten na totale slaapdeprivatie (Wirz-Justice en Van den Hoofdakker 1999). Een vroeging van de bedtijd in de nacht volgend op slaapdeprivatie voorkomt een direct terugval (Jones en Benca 2015). Naast een overtuigend bewijs voor een therapeutisch effect van licht bij winterdepressie (Meesters en Gordijn 2016) zijn er meerdere onderzoeken die demonstreren dat lichttherapie in de ochtend ook bij niet-seizoensgebonden depressie de symptomatologie kan verminderen en de response op antidepressiva kan vergroten (Benedetti et al. 2003). Bij circa 60 % van de bipolaire patiënten leidt slaapdeprivatie eveneens tot een kortdurende opleving van stemming, waarbij het risico op een (hypo)manie gering schijnt. Toevoeging van andere chronotherapieën, zoals lichttherapie, blijkt de positieve effecten van slaapdeprivatie op de depressieve stemming aanzienlijk te kunnen verlengen (Gottlieb et al. 2019). In de klinische praktijk wordt slaapdeprivatie, naast farmacologische behandeling, dan ook vaak gecombineerd met andere chronotherapieën. Donkertherapie (door het dragen van blauwlicht blokkerende brillen) gedurende de avond en nacht kan juist de afname van manische symptomen, zoals insomnie,

versnellen (Gottlieb et al. 2019). Voor onder meer ADHD is eveneens getoond dat chronobiologische interventies de pathologie kunnen verbeteren. Bijvoorbeeld lichttherapie in de ochtend, in de herfst-winterperiode, leidde tot een afname van subjectieve en objectieve ADHD-symptomen en deze effecten werden het best voorspeld door een fasevervoering (Rybak et al. 2007). Zie ook ► H. 11 en 14.

Een andere mogelijke verklaring voor de hoge comorbiditeit van een laat chronotype/DSPD en diverse psychiatrische aandoeningen is dat ze risicofactoren gemeen hebben. Hiervoor zijn meerdere hypothesen, waarvan er hier een aantal kort besproken worden. De eerste hypothese richt zich op een gezamenlijke genetische achtergrond. Zoals eerder in dit hoofdstuk benoemd, is het CLOCK-gen een van de belangrijkste genen van het circadiane systeem. Er zijn meerdere CLOCK-polymorfismen, waarvan rs180011260 geassocieerd is met een laat chronotype en DSPD. Aangezien het CLOCK-gen, behalve bij circadiane timing, een rol speelt bij verschillende neurologische processen, zoals dopamineregulatie, zou het ook kunnen bijdragen aan psychiatrische aandoeningen. Een recente review laat zien dat in onderzoeken naar dit thema soms wel een associatie tussen CLOCK-varianten en verschillende psychiatrische stoornissen/symptomen wordt gevonden – bijvoorbeeld stemmingsstoornissen, ADHD en autismespectrumstoornissen – maar dat de resultaten nogal inconsistent zijn (Schuch et al. 2018). De discrepanties tussen verschillende studies worden onder andere toegeschreven aan kleine samples, verschillen in uitkomstmaten en het bepalen van zowel psychiatrische als slaapsymptomen/diagnose, en waarschijnlijk aan een relatief gering effect van CLOCK-varianten. Een alternatieve verklaring is dat de invloed van het CLOCK-gen op psychiatrische aandoeningen voortkomt uit complexe interacties in een netwerk van meerdere klokgenen.

Naast gemeenschappelijk genetische factoren, kan slaapttekort een rol spelen bij zowel een laat slaap-waakpatroon als bij psychopathologie. De resultaten uit onderzoek zijn echter ook hier inconsistent. Sommige studies duiden erop dat insomnie de associatie tussen een laat chronotype en depressieve symptomen/negatieve emoties medieert, terwijl andere studies vinden dat slaapkwaliteit en chronotype een onafhankelijke invloed hebben op depressieve symptomatologie (Taylor en Hasler 2018). Voor een rol van artificieel licht in de late avond en nacht in de associatie tussen laat chronotype en psychopathologie is eveneens weinig evidentie gevonden (Taylor en Hasler 2018).

Samenvattend: er is sprake van een hoge prevalentie van psychiatrische stoornissen bij mensen met een circadiane slaap-waakritmestoornis, met name DSPD. De mechanismen die aan deze opvallend hoge comorbiditeit ten grondslag liggen, zijn nog onbekend. Ook gezien het praktisch belang van een beter inzicht in deze relatie, is meer grootschalig, prospectief en interdisciplinair onderzoek noodzakelijk. De hoge mate van comorbiditeit suggereert wel dat aandacht voor chronotherapeutische interventies om zowel de slaap-waakritmeproblemen als tegelijk de psychiatrische problemen aan te pakken duidelijk is geïndiceerd (Meesters et al. 2016).

## 7.4 Stellen van de diagnose

### 7.4.1 Anamnese en slaapdagboek

Om een circadiane slaap-waakritmestoornis te herkennen is in eerste instantie een duidelijke anamnese aangevuld met een slaapdagboek (zie ► H. 3) noodzakelijk. Blijkt uit de anamnese dat iemand recentelijk of regelmatig over tijdzones heeft gereisd of



onregelmatige werktijden heeft, dan is een extrinsieke slaap-waakritmestoornis zeer aanemelijk. Komt de patiënt met inslaapklachten of klachten van vroeg of juist laat ontwaken en problemen overdag, dan kan dit behalve op primaire insomnie ook wijzen op een intrinsieke slaap-waakritmestoornis. Om met behulp van een slaapdagboek een slaap-waakritmestoornis te herkennen, moet dit slaapdagboek minimaal drie weken lang zijn en genoeg vrije dagen bevatten waarop de patiënt zijn/haar eigen slaaptijden kon kiezen. Het belangrijkste onderscheid met primaire insomnie is immers dat men op dagen met zelfgekozen slaaptijden veel eerder (ASPD) of juist later (DSPD) gaat slapen en wakker wordt, en dan overdag geen problemen heeft. Het slaapdagboek kan worden aangevuld met actigrafie.

In een review van Barion en Zee (2007) wordt geschat dat mogelijk 7 % van de patiënten met insomnieklachten die worden gezien in een slaapkliniek aan een vertraagd slaap-waakritmestoornis lijdt. Daarnaast is de hoge comorbiditeit met psychiatrische aandoeningen een reden om in de psychiatrie extra bedacht te zijn op een circadiane slaap-waakritmestoornis. Vooral omdat behandeling daar goed op aangepast kan worden.

### 7.4.2 Actigrafie

---

Bij actigrafie (zie ► H. 3) draagt men een gevalideerde rust-activiteitsmeter. Hiermee wordt een duidelijk overzicht verkregen van het patroon van slapen en waken. Er zijn verschillende actigrafie-meetinstrumenten op de markt waarmee, met de bijgeleverde software, enkele parameters van het slaap-waakritme worden uitgerekend, zoals moment van in slaap vallen en wakker worden, slaapduur en slaapefficiëntie. Dit zijn uiteraard schattingen, omdat slaap zelf alleen eenduidig kan worden vastgesteld met behulp van polysomnografie, maar voor slaap-waakritmestoornissen is het een welkome aanvulling voor het verkrijgen van een objectief inzicht in het slaap-waakpatroon naast of als vervanging van een slaapdagboek.

### 7.4.3 Melatonineanalyse

---

Lijkt een diagnose van een slaap-waakritmestoornis duidelijk, dan kan over het algemeen direct met een gepersonaliseerde correct getimedede behandeling begonnen worden (zie ► par. 7.5). In het geval de op deze stoornis afgestemde behandeling niet werkt, of als het ziektebeeld erg complex is, met naast de slaapproblemen psychiatrische problematiek, kan worden overwogen om het ritme van de productie van het hormoon melatonine te laten meten (zie ook ► H. 3).

Melatonine is het hormoon van de nacht, het moment van aanmaken en afbreken wordt direct bepaald door de biologische klok. Het wordt daarom ook wel de gouden standaard of wijzer van de biologische klok genoemd. Door het nemen van enkele speeksamples verspreid over de 24 uur in schemerlicht – omdat lichtblootstelling de productie van melatonine remt – kan het patroon van melatonineproductie worden bepaald. In dit geval zijn meestal twaalf samples, iedere 2 uur één, genoeg om een redelijke inschatting te maken. Met behulp van deze curve wordt een schatting gemaakt van het moment dat melatonine gaat stijgen; dit wordt ook wel DLMO genoemd en is een afkorting van ‘*dim light melatonin onset*’. Meestal wordt hier het moment genomen dat

de melatonineconcentratie in speeksel 3 pg/ml bereikt en daarna in nog zeker twee volgende samples door blijft stijgen. In het geval van een heel lage maximale melatonineproductie, wordt ook wel gekozen voor het moment dat de melatoninewaarde 25 % van de maximale waarde bereikt. Soms, als het moment van inslapen redelijk vastligt, kan worden volstaan met enkele monsters rondom dit moment van in slaap vallen, bijvoorbeeld zeven stuks, ieder uur één vanaf 5 uur voor het moment van in slaap vallen tot en met 1 uur na het gebruikelijke moment van in slaap vallen. Op basis daarvan kan in de meeste gevallen DLMO worden geschat. Als er in deze periode rondom slaap geen stijging van melatonine wordt waargenomen, kan niet worden geconcludeerd dat er geen ritme is, maar is het ritme hoogstwaarschijnlijk uit fase met de slaap en moet een 24-uurscurve worden gemaakt om vast stellen waar de DLMO in het etmaal valt.

Met de schatting van de DLMO kan worden geconcludeerd of deze op normale of op afwijkende tijdstippen plaatsvindt, wat een aanwijzing is voor een abnormale timing van de biologische klok en daarmee een mogelijke verklaring voor de slaapproblemen. Een kleine kanttekening hierbij is dat oorzaak en gevolg niet duidelijk zijn: er kan niet worden geconcludeerd dat er bij een late DLMO iets mis is met de klok. Immers, een verschoven slaap-waakritme verandert de blootstelling aan licht en donker en heeft daardoor normaal gesproken ook direct weer een fase-verschuivend effect op de biologische klok. Het enige wat kan worden geconcludeerd is hoe laat de biologische klok aangeeft dat de biologische nacht begint en het meest optimale moment om te gaan slapen aanbreekt. Op dit moment zijn nog geen normwaarden gepubliceerd. Aangezien melatonine gemiddeld ongeveer 2 uur voor het moment van in slaap vallen stijgt (Sletten et al. 2010), kan worden geconcludeerd of de verschoven slaap past bij een verschoven biologische klok. Als beide inderdaad zijn verschoven, kan een interventie met bijvoorbeeld licht dat de klok verschuift, helpen bij het verschuiven van de slaap (Geerdink et al. 2016). Afhankelijk van leeftijd en andere omstandigheden kan over het algemeen gesteld worden dat DLMO bij volwassenen na 23 uur redelijk laat is en een aanwijzing voor een vertraagd slaap-waakritmestoornis. Er is momenteel te weinig evidentie voor het idee dat een lage spiegel van melatonine ten grondslag zou kunnen liggen aan slaapproblemen, waarbij aangemerkt moet worden dat er aanwijzingen zijn dat bij sommige psychiatrische diagnoses, zoals een autismespectrumstoornis, gemiddeld vaak lagere melatoninespiegels worden gevonden (Melke et al. 2008). In relatie tot slaapproblemen gaat het vooralsnog om de timing van het 24-uurspatroon.

Er zijn enkele laboratoria in Nederland waar een melatonineanalyse kan worden aanvraagd en advies kan worden verkregen over de wijze van afname, de interpretatie en wat te doen met het resultaat.

## 7.5 Behandeling van circadiane slaap-waakritmestoornissen

### ■ Gedrag en slaaphygiëne

Uitgangspunt bij de behandeling van slaap-waakritmestoornissen is dat de oorzaak ligt in een verstoring in het circadiane systeem, bijvoorbeeld een heel laat of heel vroeg afgestelde biologische klok, in combinatie met een effect van leefstijl. Naast specifieke interventies voor het beïnvloeden van de biologische klok, zijn het volgen van slaaphygiëne regels en het aanpassen van de leefstijl dan ook de eerste stap. Immers, doordat bijvoorbeeld heel laat geslapen wordt, stelt men zich aan licht in de avond bloot, wat de biologische klok verschuift en het slapen nog verder uitstelt. Doordat 's morgens

geslapen wordt en men dan de ogen en de gordijnen dicht heeft, mist men blootstelling aan licht in de ochtend en wordt de vertraagde klokfase ook niet gecorrigeerd. Zo veel mogelijk op hetzelfde tijdstip naar bed, het vermijden van lichtblootstelling in de 3 uren voor het gaan slapen, en zo veel mogelijk op hetzelfde tijdstip opstaan en direct de zon opzoeken is het belangrijkste onderdeel bij de behandeling van de vertraagde slaap-waakritmestoornis. Andere gedragsregels, zoals geen alcohol of cafeïne in de avond, de dag afbouwen et cetera zoals behandeld in ► H. 18 gelden uiteraard ook.

#### ■ Licht en donker

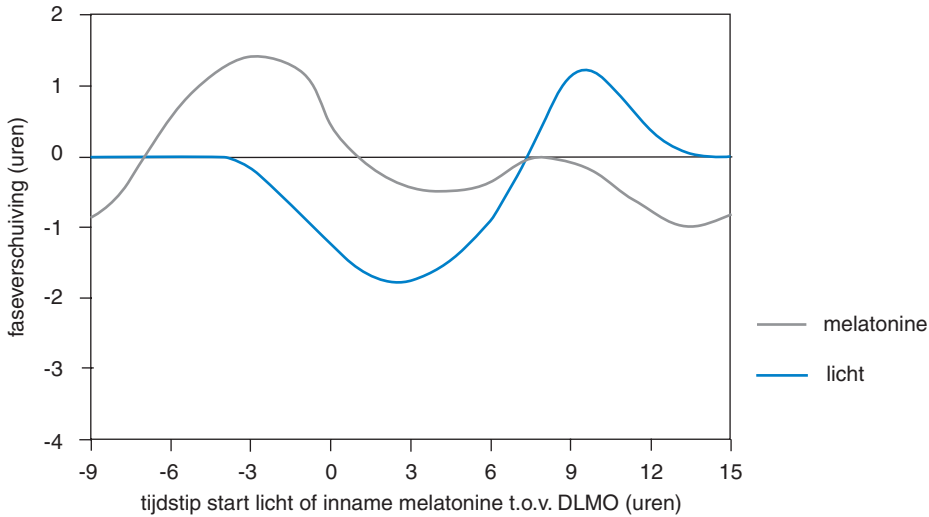
Zoals in ► par. 7.1.3 beschreven, is licht de belangrijkste Zeitgeber van de biologische klok. Door blootstelling aan licht en donker op het juiste tijdstip kan de biologische klok verschoven worden. De faseverschuiving in relatie tot het tijdstip van lichtblootstelling wordt weergegeven met behulp van een ‘faseresponscurve’, zie ■ fig. 7.3. Een faseresponscurve voor een lichtpuls van 0,5–1 uur laat zien dat een maximale fasevervroeging (1–1,5 uur) optreedt als de lichtpuls gegeven wordt 9 uur na DLMO (Gordijn 2018). Uitgaande van het feit dat DLMO gemiddeld 2 uur voor het moment van in slaap vallen optreedt is, als de DLMO niet bekend is, de beste schatting voor de optimale tijd voor licht in de ochtend ongeveer 7 uur na het moment van in slaap vallen. Een maximale verschuiving van de fase naar een later tijdstip (1,5–2 uur), voor bijvoorbeeld mensen die lijden aan een vervoegd slaap-waakritmestoornis, treedt op bij lichtblootstelling 2 uur na DLMO, oftewel gemiddeld genomen vlak voor het moment van in slaap vallen.

In een studie waarbij late slapers werden blootgesteld aan 0,5 uur blauw licht (lichtintensiteit ~2.000 lux melanopic EDI<sup>1</sup>) of 0,5 uur oranje licht (~60 lux melanopic EDI) kort na ontwaken, gedurende negen dagen, waarbij iedere drie dagen de slaap 1 uur vervoegd werd, bleek het blauwe licht beter te werken dan het oranje licht. Het melatonineritme van de groep die aan blauw licht was blootgesteld, was meer verschoven (84 minuten vergeleken met 48 minuten), de slaapkwaliteit in de blauwlichtgroep bleef behouden in tegenstelling tot in de oranje lichtgroep en in de week na afloop van de verschuiving bleef de groep met blauw licht vroeger wakker worden, in tegenstelling tot de groep die oranje licht had gekregen (Geerdink et al. 2016).

De lichtintensiteit, en dan met name de hoeveelheid licht met korte golflengten, is uiteraard ook van belang: dosisresponscurves voor de faseverschuiving in relatie tot lichtintensiteit laten zien dat maximale verschuivingen gevonden worden bij licht met een intensiteit van minimaal 600 lux, ~300 lux melanopic EDI (Brown 2020). In de dagelijkse praktijk worden over het algemeen iets hogere waardes aangehouden, omdat de effecten van licht ook afhankelijk zijn van de lichthistorie (Chang et al. 2011; Giménez et al. 2014) en slaaptkort (Burgess 2010).

Net zo belangrijk als licht is op bepaalde momenten om de klok en daarmee de slaap te verschuiven, is het belangrijk om op andere momenten te zorgen voor ‘donker’. Als licht in de ochtend wordt gegeven om de klok te vervoegen, moet lichtblootstelling in de avond worden voorkomen en andersom voor het vertragen van de klok. Aanbevelingen voor welke lichtintensiteiten in dit geval voor ‘donker’ gelden zijn er momenteel nog niet, maar in het algemeen kan gesteld worden dat een lichtintensiteit

1 Melanopic EDI (in lux) is een maat voor de lichtintensiteit voor niet-visuele effecten (CIE standard S026/E:2018).



■ **Figuur 7.3** Schematische faseresponscurves voor lichtblootstelling (0,5–1 uur) en melatonine (0,5 mg). De faseresponscurves zijn geconstrueerd op basis van verschillende studies, zie Gordijn 2018. Uitgezet is het tijdstip waarop de lichtpuls start of melatonine wordt geslikt in uren ten opzichte van DLMO en de daarbij behorende schatting van de verschuiving van de biologische klok, weergegeven als een verschuiving van DLMO. Een positieve waarde betekent een verschuiving naar een vroeger tijdstip, een negatieve waarde een verschuiving naar een later tijdstip

hoger dan ~ 25 lux melanopic EDI, gedurende 3 tot 4 uur voor het in slaap vallen vermeden moet worden om melatonineonderdrukking en een fasevertraging te voorkomen (Brown 2020).

### ■ Melatonine

Zoals beschreven in ► par. 7.4 heeft de biologische klok melatoninereceptoren en kan door het slikken van melatonine de biologische klok worden verschoven. We noemen melatonine dan ook wel een chronobioticum. Ook hier is het effect echter, net als bij het effect van licht, tijdsafhankelijk: afhankelijk van het tijdstip waarop melatonine geslikt wordt, verschuift de klok naar een vroeger of later tijdstip, zie ■ fig. 7.3. Een directe vergelijking voor het effect van het slikken van 0,5 mg melatonine met het effect van licht, laat zien dat de gemiddelde maximaal bereikbare fasevervroeging (1–1,5 uur) ongeveer even groot is voor beide interventies (Gordijn 2018). Melatonine moet dan echter zo'n 3 uur voor DLMO worden genomen, gemiddeld dus ongeveer 5 uur voor het in slaap vallen.

Een dosis melatonine van 0,5 mg kan dus al de klok verschuiven. Een directe vergelijking tussen het effect van 0,5 mg en 3 mg melatonine toonde aan dat de maximale faseverschuiving bij beide doses praktisch gelijk was, maar dat de faseresponscurves enigszins ten opzichte van elkaar zijn verschoven: 3 mg melatonine moet nog vroeger worden genomen om hetzelfde effect te bereiken als 0,5 mg (Burgess et al. 2010). Een verklaring kan zijn dat bij het slikken van hogere doses melatonine de hoge farmacologische concentraties in het lichaam op een later tijdstip een tegengesteld effect gaan krijgen. Het is daarom zaak om met een lage dosis (geen vertraagde afgifte), bij voorkeur 1 mg melatonine, te beginnen en nooit hoger te gaan dan naar 3 mg. Tevens is een juiste timing in relatie tot de dosis van essentieel belang.

Een meta-analyse van het slaapinducerende effect van melatonine heeft laten zien dat dit bij slapeloosheid zeer gering is (Buscemi et al. 2005). Bij een RCT naar het effect van 2 mg *slow-release* melatonine werd een effect op de slaaplatentie gevonden die 5 minuten korter was dan het effect van placebo. Andere effecten, zoals een effect op diepe slaap of REM-slaap, werden niet gevonden (Luthringer et al. 2009). Behalve een effect op het gevoel van slaperigheid (Lok et al. 2019) en het faseverschuivende effect, heeft melatonine dan ook weinig invloed op de slaapkwaliteit zelf en is het daarom alleen geïndiceerd als chronobioticum.

## 7.5.1 Behandeling van extrinsieke slaap-waakritmestoornissen

### Behandeling jetlag

Slaapstoornissen ten gevolge van jetlag zijn het directe gevolg van circadiane ritmen die uit fase zijn met de licht-donkericyclus in de omgeving. Als men lang genoeg in de nieuwe tijdzone blijft om zich aan te passen, zal een schema met licht en donker op de juiste tijdstippen, eventueel aangevuld met goed getimed melatonine, zorgen voor een snellere adaptatie van de klok aan de nieuwe tijd. Veel goede veldstudies om de effectiviteit hiervan aan te tonen ontbreken, maar simulaties in laboratoria hebben aangetoond dat dit mogelijk is, waarbij wordt geadviseerd om een aantal dagen voor de reis te beginnen (Eastman et al. 2005). Een Cochrane-review uit 2009 (Herxheimer en Petrie 2007) concludeerde dat strategisch getimed *fast-release* melatonine uitermate effectief is om de aanpassing van de biologische klok aan de nieuwe tijd te versnellen. Voor iedere reis zal echter een gepersonaliseerd schema moeten worden gemaakt op basis van de DLMO of slaapfase van het individu, de richting van de reis (oost of west) en het aantal tijdzones.

### Behandeling ploegdienst-slaap-waakstoornis

Het behandeladvies voor slaap-waakritmestoornissen bij ploegdienst is complex, aangezien er veel verschillende ploegdienstschema's zijn en er grote individuele verschillen zijn in de tolerantie. De Gezondheidsraad heeft in 2015 een rapport gepubliceerd voor *evidence-based* interventies voor het verlagen van gezondheidsrisico's bij het werken in de nacht (Gezondheidsraadrapport 2015/25). Hieruit kwam naar voren dat er nauwelijks bewijs is voor een effectieve interventie; de enige interventie die positief uit de analyse kwam voor het verminderen van slaperigheid was het doen van een *powernap* (een korte slaapperiode; zie ► H. 18) in de nacht. Advies hierbij is om de powernap niet langer dan 20 minuten te laten duren om slaapdrunkenheid bij het ontwaken zo veel mogelijk te voorkomen.

Prioriteit bij het behandelen van slaap-waakritmestoornissen bij ploegdienst moet zijn het bevorderen van de omstandigheden om te kunnen slapen; gedragstherapie voor slaapkachten (► H. 18) en het geven van goede informatie om slaap te bevorderen, zoals een koele, donkere, stille kamer, zijn dan ook zeker niet nutteloos. Daarnaast kan worden geprobeerd om het tijdstip van slapen te wijzigen, bijvoorbeeld door meer vóór te slapen en zo de slaap op te splitsen in twee perioden voor en na nachtwerk. Goed getimed licht en donker om de slaap te verschuiven heeft alleen zin als minstens drie nachten achtereen wordt gewerkt. Het verdere gebruik van licht in de nacht om bijvoorbeeld alertheid te bevorderen is onvoldoende getest. Het zal naar verwachting alertheid-verhogend werken, maar er zijn aanwijzingen dat licht in de nacht op lange

termijn gezondheidsklachten kan geven en het wordt daarom vooralsnog niet algemeen geadviseerd. Melatonine slikken voor het slapen blijkt geen systematisch positief effect te hebben (Gezondheidsraadrapport 2015/25).

Als slaapproblemen bij ploegdienstwerk ondanks bovengenoemde ingrepen blijvend zijn, dan is het de vraag of dit soort werk geschikt is voor deze persoon. Indien de slaapproblemen optreden bij het ouder worden, moet worden bekeken of het ploegdienstwerk op die leeftijd voor die persoon nog past. Mogelijk kunnen andere schema's waarbij vroege typen meer vroege diensten en late typen meer late- en nachtdiensten draaien een uitkomst bieden. De eerste aanwijzingen hiervoor zijn er (Vetter et al. 2015).

## 7.5.2 Behandeling van intrinsieke slaap-waakritmestoornissen

### Behandeling DSPD

De chronobiologische kennis met betrekking tot de biologische klok en de effecten van boven beschreven interventies geven duidelijke richtlijnen voor de behandeling van DSPD. Recente reviews en meta-analyses met praktische richtlijnen, bevestigen dat er wetenschappelijke argumenten zijn voor de toepassing van gedragstherapie, lichttherapie en het gebruik van melatonine als een chronobioticum (Auger et al. 2015; Nesbitt en Dijk 2014). De aanbevelingen zijn: (1) DSPD in volwassenen met en zonder depressie kunnen behandeld worden met strategisch getimed melatonine, (2) kinderen en adolescenten met DSPD met en zonder psychiatrische comorbiditeit kunnen behandeld worden met strategisch getimed melatonine, en (3) kinderen, adolescenten en volwassenen met DSPD kunnen behandeld worden met lichtblootstelling kort na ontwaken in combinatie met een gedragsmatige aanpak. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op schaars beschikbare goed gecontroleerde studies (Auger et al. 2015).

Hier volgt een uitwerking van deze richtlijnen op basis van theorie en praktijk.

#### Richtlijnen

- De behandeling van voorkeur is een gedragsmatige aanpak mét lichttherapie. Dit betekent naast gedragstherapie (zie ► H. 18) een combinatie van (1) het vermijden van lichtblootstelling in de avond: 3–4 uur voor het in slaap vallen moet licht met een intensiteit > 25 melanopic lux EDI worden vermeden. Dit betekent het dimmen van alle (led)lampen in de omgeving zodat de ogen zo weinig mogelijk aan direct licht worden blootgesteld, en het dimmen van de lichtintensiteit van computer- en tabletschermen en smartphones. Een goede keuze is het kiezen van een zwarte achtergrond bij schermgebruik in de avond. Eventueel kan gekozen worden voor goede kwaliteit, blauw licht blokkerende brillen, (2) het verhogen van lichtintensiteit gedurende 30–60 minuten 9 uur na DLMO, of als deze niet bekend is 7 uur na het in slaap vallen. Op dit tijdstip is het licht, zoals eerder beschreven, het meest effectief om de fase te vervroegen. Er kan ook worden gekozen voor kort na ontwaken, waarbij dit dan langzaam moet worden vervroegd; het beste is naar buiten in het daglicht gaan of heel dicht bij een raam gaan zitten. Als het buiten om die tijd nog donker is, bijvoorbeeld in de winter, dan kan gekozen worden voor een speciaal hiervoor bedoelde lichttherapielamp (zonder UV), (3) overdag zo veel mogelijk aan daglichtintensiteiten worden blootgesteld.

Natuurlijk daglicht heeft een intensiteit hoger dan 10.000 lux tot wel 100.000 lux; binnen valt op het oog over het algemeen maximaal 200 lux. Meer licht overdag zorgt voor betere en vroegere slaap 's nachts en vermindert het versturende effect van licht in de avond (Nesbitt en Dijk 2014).

- Het gebruik van melatonine als chronobioticum, al dan niet in combinatie met lichttherapie, is effectief gebleken bij de behandeling van DSPD (Auger et al. 2015; Sletten et al. 2018). In de RCT gepubliceerd door Sletten et al. (2018), bleek dat bij het gebruik van 0,5 mg *fast-releasemelatonine*, gegeven 1 uur voor DLMO, het in slaap vallen meer dan 0,5 uur werd vervroegd en zowel de subjectieve slaapkwaliteit als het functioneren overdag verbeterden, vergeleken met de effecten in de placebogroep. Volgens de faseresponscurve voor melatonine (Burgess et al. 2010) is theoretisch een maximaal effect van 1–1,5 uur in drie dagen mogelijk. Als de DLMO niet bekend is, kan worden gestart met het slikken van melatonine 4–5 uur voor het moment van in slaap vallen.
- Als de behandeling betekent dat de slaap meerdere uren moet worden teruggeschoven, zal een plan gemaakt moeten worden waarbij de hiervoor genoemde interventies langzaam steeds iets vroeger worden gepland. Op geleide van effect kan bijvoorbeeld iedere drie dagen de slaap en de tijden van deze interventies 1 uur worden vervroegd (zie ook Geerdink et al. 2016). In sommige extreme gevallen, vooral bij jongeren, kan er ook voor worden gekozen om de slaap eerst 'door te schuiven', met andere woorden iedere paar dagen de slaap 3 uur later te plannen totdat het gewenste tijdstip wordt bereikt. Op dat moment moet worden gestart met licht bij ontwaken en donker voorafgaand aan slaap, eventueel aangevuld met een lage dosis melatonine 1–2 uur voor het slapengaan, voor het vasthouden van de fase.

## Behandeling ASPD

De behandeling van voorkeur voor het vertragen van de slaafase bij ASPD is lichttherapie in de avond (Auger et al. 2015). In dit geval betekent dit het verhogen van de lichtintensiteit met behulp van een speciaal daarvoor geconstrueerde lichttherapielamp (zonder UV) in de avond. Er zijn weinig goed gecontroleerde studies gedaan naar deze behandeling en het bewijs voor de effectiviteit is laag. De evidentie die er is, wijst erop dat licht met een lichttherapielamp van ~4.000 lux gedurende 2 uur in de avond, tot 1 uur voor het naar bed gaan enig effect heeft. Op basis van de chronobiologische kennis wordt geadviseerd om lichtblootstelling in de eerste 2 uur na ontwaken te vermijden (<25 lux melanopic EDI). Goed gecontroleerde studies naar het gebruik van melatonine in de ochtend, op het moment dat een fasevertraging kan worden verwacht, zijn er niet. Op basis van de faseresponscurve voor melatonine (Gordijn 2018) valt ook slechts een zeer gering effect te verwachten. Tevens zal het slaperigheids-inducerende effect van melatonine (Lok et al. 2019) in de ochtend een risico kunnen vormen voor het functioneren en dit wordt daarom niet geadviseerd.

## Behandeling niet-24-uurspatroon

Voor het behandelen van een niet-24-uurspatroon in slapen en waken is het geven van een lage dosis melatonine de aangewezen keuze, vooral bij blinden (Auger et al. 2015). Er zijn weinig goed gecontroleerde studies en de doses die zijn geprobeerd, variëren

van 0,5–10 mg. De huidige aanwijzingen zijn dat het beste kan worden gestart op een moment dat de slaap samenvalt met de gewenste slaaperiode. Op dat moment is een lage dosis van 0,5 mg, 1 uur voor het moment van in slaap vallen effectief gebleken voor het vasthouden van deze fase. Bewijs voor een effect van lichtbehandeling bij blinden is er niet, ook al reageert de biologische klok van sommige blinden normaal op blootstelling aan licht. In de zeldzame gevallen van een niet-24-uurspatroon bij zienden zijn de bewijzen voor effectiviteit van behandelingen gebaseerd op enkele casestudies (Malkani et al. 2018). Zowel voor een lage dosis melatonine alsook voor correct getimed licht zijn aanwijzingen dat het effectief kan zijn.

## Behandeling ontregeld 24-uursritme

Slaap-waakafwisselingen zonder een 24-uurspatroon worden over het algemeen vooral gezien bij patiënten met neurodegeneratieve ziekten, zoals dementie. Dit is een moeilijk te behandelen groep. Positieve effecten zijn gezien met het verbeteren van de licht-donkeracyclus in de zin van hogere lichtintensiteiten overdag en lagere 's nachts; vooral van meer licht overdag is aangetoond dat het op korte termijn slaap 's nachts kan verbeteren en op lange termijn zelfs het verloop van de symptomen behorende bij dementie enigszins kan vertragen (Riemersma-van der Lek et al. 2008). De toevoeging van melatonine bleek niet effectief en wordt in de richtlijnen aangeraden.

## 7.6 Tot slot

Samenvattend kan worden gesteld dat aandacht voor circadiane slaap-waakritmestoornissen in de (psychiatrische) praktijk zeker relevant is, zowel vanwege de veelvuldig voorkomende combinatie van psychopathologie en chronobiologische verstoringen, alsook vanwege het feit dat gepersonaliseerde chronobiologische interventies, met enige wetenschappelijke kennis, in principe eenvoudig zijn toe te passen.

## Literatuur

- Archer, S. N., Laing, E. E., Möller-Levet, C. S., Van der Veen, D. R., Bucca, G., Lazar, A. S., et al. (2014). Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome. *PNAS*, 201316335, E682–E691.
- Auger, R. R., Burgess, H. J., Emens, J. S., Deriy, L. V., Thomas, S. M., & Sharkey, K. M. (2015). Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced sleep-wake phase disorder (aswpd), delayed sleep-wake phase disorder (dswpd), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (n24swd), and irregular sleep-wake rhythm disorder (iswrd). *JCSM*, 11(10), 1199–1236.
- Barion, A., & Zee, P. C. (2007). A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine*, 8(6), 566–577.
- Benedetti, F., Colombo, C., Pontiggia, A., Bernasconi, A., Florita, M., & Smeraldi, E. (2003). Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: Placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 648–653.
- Bijlenga, D., Vollebregt, M. A., Kooij, J. J. S., & Arns, M. (2019). The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: Time to redefine ADHD? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 11, 5–19.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131–143.
- Brown, T. M. (2020). Melanopic illuminance defines the magnitude of human circadian light responses under a wide range of conditions. *Journal of Pineal Research*, 00, e12655.



- Burgess, H. J. (2010). Partial sleep deprivation reduces phase advances to light in humans. *Journal of Biological Rhythms*, 25(6), 460–468.
- Burgess, H. J., Revell, V. L., Molina, T. A., & Eastman, C. I. (2010). Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg *Versus* 3.0 mg. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3325–3331.
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., Pandya, R., Tjosvold, L., Hartling, L., et al. (2005). The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders a meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 20, 1151–1158.
- Byrne, E. M., Timmerman, A., Wray, N. R., & Agerbo, E. (2019). Sleep disorders and risk of incident depression: A population case-control study. *Twin Research and Human Genetics*, 22, 140–146.
- Cajochen, C., Frey, S., Anders, D., Späti, J., Bues, M., Pross, A., et al. (2011). Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1432–1438.
- Chang, A.-M., Aeschbach, D., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2015). Impact of light-emitting eBooks before bed. *PNAS*, 112(4), 1232–1237.
- Chang, A.-M., Scheer, F. A. J. L., & Czeisler, C. A. (2011). The human circadian system adapts to prior photic history. *The Journal of Physiology*, 589, 1095–1102.
- CIE standard S 026/E:(2018). *CIE System for metrology of optical radiation for ipRGC-influenced responses to light*.
- Cox, R. C., & Olatunji, B. O. (2019). Circadian rhythms in obsessive-compulsive disorder: Recent findings and recommendations for future research. *Current Psychiatry Reports*, 21, 54.
- Crowley, S. J., & Eastman, C. I. (2018). Free-running circadian period in adolescents and adults. *Journal of Sleep Research*, 27, e12678.
- Curtis, B. J., Ashbrook, L. H., Young, T., Finn, L. A., Fu, Y.-H., Ptáček, L. J., et al. (2019) Extreme morning chronotypes are often familial and not exceedingly rare: The estimated prevalence of advanced sleep phase, familial advanced sleep phase, and advanced sleep-wake phase disorder in a sleep clinic population. *Sleep*, 42(10), zsz148.
- Daan, S., Beersma, D. G. M., & Borbély, A. A. (1984) Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246: R161-R178.
- Drake, C. L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J. K., & Roth, T. (2004). Shift work sleep disorder: Prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 27(8), 1453–1462.
- Duffy, F. F., Cain, S. W., Chang, A.-M., Phillips, A. J. K., Münch, M. Y., Gronfier, C., et al. (2011). Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *PNAS*, 108(Supplement 3), 15602–15608.
- Eastman, C. I., Gazda, C. J., Burgess, H. J., Crowley, S., & Fogg, L. F. (2005). Advancing circadian rhythms before eastward flight: A strategy to prevent or reduce jet lag. *Sleep*, 28(1), 33–44.
- Emens, J. S., Laurie, A. L., Songer, J. B., & Lewy, A. J. (2013). Non-24-hour disorder in blind individuals revisited: Variability and the influence of environmental time cues. *Sleep*, 36(7), 1091–1100.
- Flynn-Evans, E. E., Tabandeh, H., Skene, D. J., & Lockley, S. W. (2014). Circadian rhythm disorders and melatonin production in 127 blind women with and without light perception. *Journal of Biological Rhythms*, 29(3), 215–224.
- Garbaza, C., Bromundt, V., Eckert, A., Brunner, D. P., Meier, F., Hackethal, S., et al. (2016). Non-24-hour sleep-wake disorder revisited – A case study. *Frontiers Neurology*, 7, 17.
- Geerdink, M., Walbeek, T. J., Beersma, D. G. M., Hommes, V., & Gordijn, M. C. M. (2016). Short blue light pulses (30 min) in the morning support a sleep-advancing protocol in a home setting. *Journal of Biological Rhythms*, 31(5), 483–497.
- Gezondheidsraad (2015). *Nachtwerk en gezondheidsrisico's: Mogelijkheden voor preventie*. Den Haag: publicatiennr. 2015/25.
- Giménez, M. C., Gordijn, M. C. M., Bollen, P., Van der Linden, M. L., & Beersma, D. G. M. (2014). Effects of a chronic reduction of short-wavelength light input on melatonin and sleep patterns in humans: Evidence for adaptation. *Chronobiology International*, 31, 690–697.
- Gordijn, M. C. M. (2018). *Melatoninebehandeling voor slaap-waak stoornissen*. Psyfar no 1.
- Gottlieb, J. F., Benedetti, F., Geoffroy, P. A., Henriksen, T. E. G., Lam, R. W., Murray, G., et al. (2019). The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disorders*, 21, 741–773.

- Hagenauer, M. H., Perryman, J. I., Lee, T. M., & Carskadon, M. A. (2009). Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Developmental Neuroscience*, *31*, 276–284.
- Herxheimer, A., & Petrie, K. J. (2007). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*, CD001520.
- Jones, S. G., & Benca, R. M. (2015). Circadian disruption in psychiatric disorders. *Sleep Medicine Clinics*, *10*, 481–493.
- Jones, C. R., Campbell, S. S., Zone, S. E., Cooper, F., DeSano, A., Murphy, P. J., et al. (1999). Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature Medicine*, *5*, 1062–1065.
- Katz, G., Durst, R., Barel, Y. C., & Knobler, H. Y. (1999). De novo jet-lag psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *174*, 558–559.
- Katz, G., Knobler, H. Y., Laibler, Z., Strauss, Z., & Durst, R. (2002). Time zone change and major psychiatric morbidity: The results of 1 6-year study in Jerusalem. *Comprehensive Psychiatry*, *43*(1), 37–40.
- Kerkhof, G. A., Geuke, M. E., Brouwer, A., Rijsman, R. M., Schimsheimer, R. J., & Kasteel, V. (2013). Holland sleep disorders questionnaire: A new sleep disorders questionnaire based on the International Classification of Sleep Disorders-2. *Journal of Sleep Research*, *22*(1), 104–107.
- Kripke, D. F., Rex, K. M., Ancoli-Israel, S., Nievergelt, C. M., Klimecki, W., & Kelson, J. R. (2008). Delayed sleep phase cases and controls. *Journal of Circadian Rhythms*, *6*, 6.
- Lammers-van der Holst, H. M., Van Dongen, H. P. A., & Kerkhof, G. A. (2006). Are individuals' nighttime sleep characteristics prior to shift-work exposure predictive for parameters of daytime sleep after commencing shift work? *Chronobiology International*, *23*(6), 1217–1227.
- Lazar, A. S., Santhi, N., Hasan, S., Lo, J. C., Johnston, J. D., Von Schantz, M., et al. (2013). Circadian period and the timing of melatonin onset in men and women: Predictors of sleep during the weekend and in the laboratory. *Journal of Sleep Research*, *22*(2), 155–159.
- Lee, A., Myung, S.-K., Cho, J. J., Jung, Y.-J., Yoon, J. L., & Kim, M. Y. (2017). Night shift work and risk of depression: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Korean Medical Science*, *32*, 1091–1096.
- LeGates, T. A., Fernandez, D. C., & Hattar, S. (2014). Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*(7), 443–454.
- Lok, R., Van Koningsveld, M. J., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., & Hut, R. A. (2019). Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature. *Journal of Pineal Research*, *29*, e12583.
- Luthringer, R., Muzet, M., Zisapel, N., & Staner, L. (2009). The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *International Clinical Psychopharmacology*, *24*(5), 239–249.
- Malkani, R. G., Abbott, S. M., Reid, K. J., & Zee, P. C. (2018). Diagnostic and treatment challenges of sighted non-24-hour sleep-wake disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(4), 603–613.
- Meesters, Y., Gordijn, M. C. M., Spaans, H. P., & Verwijk, E. (2016). Chronotherapeutische interventies. *Psyfar*, *11*(4), 18–25.
- Meesters, Y., & Gordijn, M. C. M. (2016). Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. *Psychology Research and Behavior Management*, *9*, 317–327.
- Melke, J., Goubran Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., et al. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, *13*(1), 90–98.
- Mishima, K. (2017). Pathophysiology and strategic treatment of sighted non-24-h sleep-wake rhythm disorders. *Sleep Biological Rhythms*, *15*, 11–20.
- Nesbitt, A. D., & Dijk, D.-J. (2014). Out of synch with society: An update on delayed sleep phase disorder. *Curr Opin Pulm Med*, *20*(6), 581–587.
- Pévet, P. (2016). Melatonin receptors as therapeutic targets in the suprachiasmatic nucleus. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *20*(10), 1209–1218.
- Riemersma-van der Lek, R. F., Swaab, D. F., Twisk, J., Hol, E. M., Hoogendijk, W. J., & Van Someren, E. J. (2008). Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial. *JAMA*, *299*, 2642–2655.
- Robillard, R., Naismith, S. L., Smith, K. L., Rogers, N. L., White, D., Terpening, Z., et al. (2014). Sleep-wake cycle in young and older persons with a lifetime history of mood disorders. *PLoS ONE*, *9*(2), e87763.
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., et al. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, *11*(6), 429–438.

- Rybak, Y. E., McNeely, H. E., Mackenzie, B. E., Jain, U. E., & Levitan, R. D. (2007). Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Clinical and neuropsychological correlates. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(6), 562–571.
- Sack, R. L. (2010). Jet lag. *New England Journal of Medicine*, *362*, 440–447.
- Schmidt, T. M., Chen, S. K., & Hattar, S. (2011). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: Many subtypes, diverse functions. *Trends in Neurosciences*, *34*(11), 572–580.
- Schuch, J. B., Genro, J. P., Bastos, C. R., Ghisleni, G., & Tovo-Rodrigues, L. (2018). The role of CLOCK gene in psychiatric disorders: Evidence from human and animal research. *American Journal of Medical Genetics*, *177B*, 181–198.
- Schwartz, W. J., & Klerman, E. B. (2019). Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness. *Neurologic Clinics*, *37*(3), 475–486.
- Sletten, T., Vincenzi, S., Redman, J., Lockley, S., & Rajaratnam, S. (2010). Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm. *Frontiers in Neurology*, *1*, 137.
- Sletten, T. L., Magee, M., Murray, J. M., Gordon, C. J., Lovato, N., Kennaway, D. J., et al. (2018). Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLOS Medicine*, *15*(6), e1002587.
- Takaesu, Y. (2018). Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *72*, 673–682.
- Taylor, B. J., & Hasler, B. P. (2018). Chronotype and mental health: Recent advances. *Current Psychiatry Reports*, *20*, 59.
- Toh, K. L., Jones, C. R., He, Y., Eide, E. J., Hinz, W. A., Virshup, D. M., et al. (2001). An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, *291*(5506), 1040–1043.
- Turner, J., Drummond, L. M., Mukhopadhyay, S., Ghodse, H., White, S., Pillay, A., et al. (2007). A prospective study of delayed sleep phase syndrome in patients with severe resistant obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry*, *6*, 108–111.
- Vetter, C., Fischer, D., Matera, J. L., & Roenneberg, T. (2015). Aligning work and circadian time in shift workers improves sleep and reduces circadian disruption. *Current Biology*, *25*(7), 907–911.
- Waage, S., Pallesen, S., Moen, B. E., Magerøy, N., Flo, E., Milia, L. D., et al. (2014). Predictors of shift work disorder among nurses: A longitudinal study. *Sleep Medicine*, *15*(12), 1449–1455.
- Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry*, *10*, 28.
- Wirz-Justice, A., & Pringle, C. (1987). The non-entrained life of a young gentleman at Oxford. *Sleep*, *10*(1), 57–61.
- Wirz-Justice, A., & Van den Hoofdakker, R. H. (1999). Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go. *Biological Psychiatry*, *46*, 445–453.
- Wright, K. P., Bogan, R. K., & Wyatt, J. K. (2013). Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Medicine Reviews*, *17*(1), 41–54.
- Wu, J. C., & Bunney, W. E. (1990). The biological basis of antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, *147*, 14–21.
- Wulff, K., Porcheret, K., Cussans, E., & Foster, R. G. (2009). Sleep and circadian rhythm disturbances: Multiple genes and multiple phenotypes. *Current Opinion in Genetics & Development*, *19*(3), 237–246.
- Yamadera, W., Sasaki, M., Itoh, H., Ozone, M., & Ushijima, S. (1998). Clinical features of circadian rhythm sleep disorders in outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *52*(3), 311–316.