

Melatonine bij ADHD met verlate slaapfase

Experiment, nog geen evidence

Door Sandra Kooij

Bron: Nieuwsbrief Kenniscentrum ADHD bij volwassenen, nummer 3, jaargang 9, december 2007

Zo'n 70% van de volwassen patiënten met ADHD blijkt bij gericht navragen chronisch problemen te hebben met op tijd naar bed gaan en op tijd opstaan (Kooij, ongepubliceerde data). Het resultaat is vaak moeheid en slaperigheid overdag, wat de concentratieproblemen van ADHD kan versterken. Dit slaappatroon kan passen bij een zg. verlate slaapfase, waarvoor melatonine waarschijnlijk het beste werkt. Lees verder.

Wat is een verlate slaapfase?

Een normale slaapfase speelt zich af tussen 23:00 en 07:00 uur. Mensen met een verlate slaapfase gaan bijvoorbeeld pas om 03:00 uur slapen en slapen dan uit tot 11:00 uur 's ochtends. Het circadiane ritme is *uit fase* ten opzichte van de kloktijd. Deze avondmensen hebben moeite zich te handhaven in een reguliere baan van 9:00 tot 17:00 uur, en proberen hun werktijden aan het circadiane ritme aan te passen. Inderdaad werken volwassenen met ADHD opvallend vaak in avond- en nachtdienst, als zelfstandig ondernemer of helemaal niet. Voor patiënten met een extreem late slaapfase komt niet alleen een regulier beroepsleven onder druk te staan, ook contacten en relaties worden minder onderhouden, en de behandeling voor ADHD mislukt als de afspraken met de therapeut in de ochtend zijn. Met de Munchener Chronotype Vragenlijst kun je meten of je een avond- of ochtendmens bent; de lijst kan online worden ingevuld op <http://chronol.biol.rug.nl/mctq-nl.html>.

Er is veel onderzoek gedaan door A.J. Lewy naar de rol van melatonine bij verlate slaapfase stoornissen en naar het effect van lichttherapie. Melatonine en licht zijn elkaars tegenpolen. Licht breekt melatonine af. Voor enkele reviews zie Lewy ea 1992; Lewy, Lefler ea, 2006; Lewy, Emens ea, 2006. Melatonine is het hormoon dat het dag/nachtritme regelt en de biologische klok. Een te laat op gang komen van de productie van melatonine (*een late Dim Light Melatonin Onset, DLMO*) wordt in verband gebracht met het *Delayed Sleep Phase Syndrome*, ofwel de verlate slaapfase stoornis. Behandeling met melatonine in de juiste dosering en op het juiste tijdstip kan de oplossing voor dit probleem vormen. Bij kinderen met ADHD en inslaapproblemen is inmiddels aangetoond dat de DLMO 45 minuten later plaatsvindt dan bij kinderen met ADHD zonder inslaapproblemen (Van der Heijden ea, 2005, 2006, 2007). De DLMO geeft het moment aan dat de melatonine spiegel boven een bepaalde drempelwaarde komt. Die tijd ligt ongeveer 2 uur voor het tijdstip van inslapen of 14 uur na het opstaan.

ADHD, verlate slaapfase en melatonine

Veel kinderen en volwassenen met ADHD en een verlate slaapfase krijgen op experimentele basis 3 tot 5 mg melatonine voor de nacht voorgeschreven. Er is echter nog nauwelijks onderzoek gedaan met melatonine bij patiënten met ADHD en slaapproblemen. Van der Heijden toonde als een van de eersten aan dat 3 mg melatonine voor bedtijd gunstige effecten laat zien op de inslaapproblemen bij kinderen met ADHD, en dat de DLMO daardoor inderdaad naar voren schuift. Bij volwassenen met ADHD en slaapproblemen wordt nu onderzoek gedaan bij PsyQ in Den Haag. Eerste, nog ongepubliceerde data wijzen op een zelfde verlaat DLMO patroon als bij kinderen.

Intussen dringt de vraag zich op of volwassenen ook zouden kunnen profiteren van melatonine, en zo ja, hoe dit veilig en effectief kan worden voorgeschreven. Hoewel gecontroleerd onderzoek bij volwassenen met ADHD en slaapproblemen dus ontbreekt is er toenemend behoefte aan informatie en richtlijnen over het voorschrijven van melatonine aan volwassenen. Onderstaande richtlijnen zijn gebaseerd op de literatuur, met name die van A.J. Lewy, en op informatie opgedaan tijdens de cursus 'Melatonin and Light Treatment of SAD, Sleep and Other Body Clock Disorders' van deze onderzoeker tijdens de APA meeting 2007 in San Diego. Bij PsyQ wordt nu ervaring opgedaan met deze methode.

Hoe verder?

Inventariseer eerst de slaaphygiëne

Om te beginnen vraag je het gedrag 's avonds en het slaapritme uit:

- activiteiten 's avonds
- gebruik van alcohol, cannabis, koffie
- tijdstip computeren
- goed verduisterde kamer
- tijdstip naar bed
- tijdstip inslapen
- wakker worden
- tijdstip opstaan
- totaal aantal uren slaap
- uitgerustheid bij opstaan

Alcohol en koffie moeten beperkt, en na 20:00 uur kan men in het algemeen beter weinig meer drinken. Cannabis moet gestaakt, anders weet je niet of de melatonine straks werkt. Geen computer 's avonds laat, omdat het nabijge licht van het computerscherm melatonine onderdrukt en daardoor de slaapfase verder kan doen verschuiven naar een later tijdstip.

Het natuurlijke slaapritme is het ritme zonder de compensatie van medicatie, alcohol of drugs, zonder de dwang van de normale werktijden en voordat een eventueel bijkomende depressie het slaappatroon veranderde (vroeg wakker). Vraag hoe iemands slaapritme was toen hij/zij gezond was en niet hoefde te werken, kon uitslapen etc.

Wat is melatonine?

Melatonine is een lichaamseigen stof die in de pijnappelklier in de hersenen wordt gemaakt als het avond wordt, met weinig tot geen bijwerkingen. Het enige wat je doet door melatonine in tabletvorm te geven is het tijdstip van aanvang veranderen waardoor de hersenen eerder een tijdssignaal krijgen voor de biologische klok. De melatonine-productie wordt onderdrukt door licht (via de ogen). Er zijn aanwijzingen dat het licht van een computerscherm 's avonds laat melatonine ook afbreekt, waardoor de slaapfase nog verder naar achteren opschuift. *Dit moeten we patiënten dus afraden.*

Ook belangrijk om patiënten te vertellen: melatonine wordt niet alleen in ons lichaam onderdrukt onder invloed van licht via de ogen, maar ook in een open potje gaat de werking verloren. Daarom zitten de tabletten in ondoorzichtige potjes verpakt. Het potje mag dus niet open blijven staan waardoor de tabletten blootgesteld worden aan licht, want dan verliezen ze hun werkzaamheid.

De timing van de inname van melatonine is cruciaal voor het juiste effect. Melatonine later dan 24:00 uur innemen kan ongewenste effecten hebben, bijvoorbeeld toename van de verlate slaapfase en daardoor meer kans op toename van winterdepressie. Patiënt moet hierover geïnstrueerd worden. *Een timer is dus absoluut noodzakelijk* om het gewenste effect te blijven bereiken bij onze patiënten.

Bijwerkingen van melatonine lijken beperkt tot sufheid overdag bij langdurig gebruik van hoge doses (3 mg) en tot het verschuiven van de circadiane fase in ongewenste richting bij onjuiste timing van de toediening. Dit kan leiden tot meer kans op winterdepressie bij daarvoor gevoelige personen. De timing is dus erg belangrijk omdat 20-30% van de volwassenen met ADHD een comorbide winterdepressie heeft (Amons & Kooij 2006; Levitan ea, 1999; Rybak ea 2007; Lewy ea, 2006).

Onderzoekers en artsen die ruim 20 jaar melatonine voorschrijven hebben tot nu toe geen schadelijke effecten waargenomen. Er zijn aanwijzingen voor gunstige effecten van melatonine op het immuunsysteem, behalve bij autoimmuun rheumatoïde arthritis, dit kan verergeren onder

invloed van melatonine (Carillo ea, 2005). Melatonine biedt verder bescherming tegen DNA-beschadiging en kanker via anti-oxiderende eigenschappen (Sliwinsky ea, 2007; Dopfel ea, 2007)

Melatonine 3 mg als slaapmiddel om 22:00 uur

Om snel in te slapen geef je een relatief hoge dosis melatonine van 3 mg, een uur voor het inslapen, bijv. om 22:00 uur gedurende 2 weken. Dit geef je als patiënt uitgeput is en gebaat is bij snel beter slapen. Daarna indien mogelijk dosis verlagen of stoppen in verband met kans op sufheid overdag. Niet iedereen is gevoelig voor het directe effect van melatonine. Kortdurend kan eventueel een slaapmiddel worden ingezet, maar pas op voor verslaving aan benzodiazepinen, want het gaat bij ADHD om een chronisch slaapprobleem.

Tegelijk met 3 mg melatonine om 23:00 uur begin je met een lage dosis melatonine (0.5 mg) eerder op de avond om de biologische klok naar voren te zetten; dit kost wat meer tijd.

Melatonine 0.5 mg als klokmiddel aan het eind van de middag

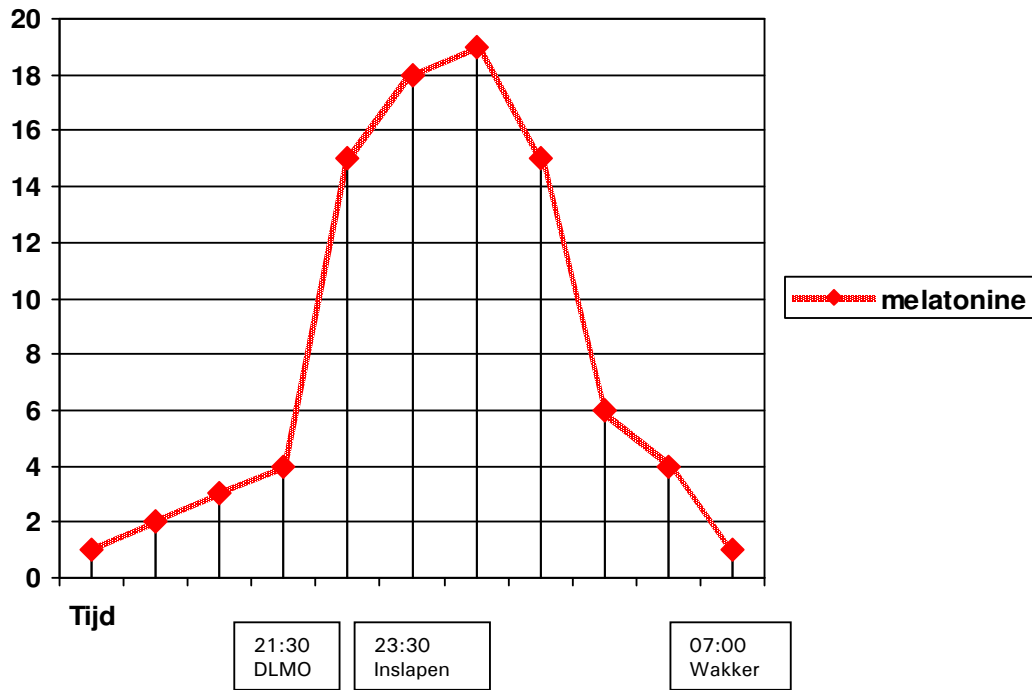
Volgens A.J. Lewy geef je, om de slaapfase te vervroegen 0.5 mg melatonine, 6 uur voor DLMO, of 8 uur voor het gewenste tijdstip van inslapen (zie Figuur 1).

Voorbeeld: iemand slaapt normaal pas rond 03:00 uur, de DLMO is dan waarschijnlijk rond 01:00 uur 's nachts. De gewenste inslaaptijd is 23:00 uur. Je zou dan 0,5 mg melatonine om (23:00-8u =) 15:00 uur moeten geven, maar dat is een te grote stap ineens. Beter is het om in blokken van anderhalf uur de inslaaptijd per week naar voren te halen, totdat de gewenste inslaaptijd is bereikt. Dus eerst de gewenste inslaaptijd op 01:30 stellen, en 8 uur daarvoor 0.5 mg melatonine te geven, dus om (25:30-8=) 17:30 uur. Na een week evalueren met patient en als de inslaaptijd inderdaad naar voren schuift, vervolgens de gewenste inslaaptijd weer anderhalf uur eerder stellen, op 24:00 uur. Melatonine 0.5 mg dan dus om (24:00-8=) 16:00 uur geven gedurende een week, patient terugzien en evalueren. Bij positief effect komt dan de gewenste inslaaptijd binnen bereik, en kan melatonine om (23:00-8=) ongeveer 15:30 worden gegeven (Zie Tabel 1). Melatonine liever niet eerder dan 15:30 uur geven vanwege de omslag in het fase verschuivingseffect van melatonine dat rond dat tijdstip ligt.

Melatonine is een 'klokmiddel', en de timing is cruciaal voor verschuiving van de slaapfase naar voren of juist naar achteren. Dit omslagpunt ligt ergens rond 15:00 uur. Dus door vóór 15:00 uur te doseren kan de slaapfase juist worden verlaat.

Tips en tricks

- Als men op 0.5 mg melatonine al direct slaperig wordt kan de dosis worden verlaagd tot 0.2 of 0.1 mg op dezelfde tijd.
- Als het regime werkt gaat patiënt elke paar dagen 15 min eerder slapen, zodat na enkele weken de faseverschuiving voltooid is.
- Wat extra goed helpt is tevens elke paar dagen 15 min eerder opstaan en direct naar buiten gaan om licht in de ogen te laten vallen. Of fel licht toedienen 's ochtends ten tijde van het opstaan. Hiermee geef je een krachtig ochtend-sigitaal aan de biologische klok doordat melatonine wordt afgebroken door licht. Ook sporten /bewegen in de buitenlucht werkt als 'Zeitgeber'. Uitslapen (ook in het weekend) is uit den boze omdat daardoor het ritme weer verlaat wordt en men op maandag extra moeite heeft met het ritme.
- Bij positief effect doorgaan met dezelfde lage dosis op de juiste tijd. Bij staken van melatonine stelt de biologische klok zich weer in op de oorspronkelijke, waarschijnlijk genetisch gestuurde stand. Hoe snel het ritme zich herstelt is individueel variabel.



Figuur 1 Melatonine curve bij een normaal circadiaan ritme.

Inslaaptijd	Tijdstip inname melatonine
04:00	20:00
03:30	19:30
03:00	19:00
02:30	18:30
02:00	18:00
01:30	17:30
01:00	17:00
00:30	16:30
24:00	16:00
23:30	15:30
23:00	15:30

Tabel 1 Conversietabel gewenste inslaaptijd en tijdstip inname melatonine
(= inslaaptijd - 8 uur)

Referenties

- Amons, P., J. Kooij, et al. (2006). "Seasonality of mood disorders in adults with lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)." *Journal of Affective Disorders* 91(2-3): 251-255.
- Carrillo-Vico, A., J. M. Guerrero, et al. (2005). "A review of the multiple actions of melatonin on the immune system." *Endocrine* 27(2): 189-200.
- Dopfel, R. P., K. Schulmeister, et al. (2007). "Nutritional and lifestyle correlates of the cancer-protective hormone melatonin." *Cancer Detect Prev* 31(2): 140-8.
- Levitan, R. D., U. R. Jain, et al. (1999). "Seasonal affective symptoms in adults with residual attention-deficit hyperactivity disorder." *Compr.Psychiatry* 40(4): 261-267.
- Lewy, A. J., S. Ahmed, et al. (1992). "Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve." *Chronobiol Int* 9(5): 380-92.
- Lewy, A. J., J. Emens, et al. (2006). "Circadian uses of melatonin in humans." *Chronobiol Int* 23(1-2):403-12.
- Lewy, A. J., B. J. Lefler, et al. (2006). "The circadian basis of winter depression." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(19): 7414-9.
- Rybak, Y. E., H. E. McNeely, et al. (2007). "Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates." *Compr Psychiatry* 48(6): 562-71.
- Sliwinski, T., W. Rozej, et al. (2007). "Protective action of melatonin against oxidative DNA damage- Chemical inactivation versus base-excision repair." *Mutat Res* 634(1-2): 220-7.
- Van der Heijden, K. B., M. G. Smits, et al. (2006). "Sleep hygiene and actigraphically evaluated sleep characteristics in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia." *Journal of Sleep Research* 15(1): 55-62.
- Van der Heijden, K. B., M. G. Smits, et al. (2005). "Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder." *Chronobiology International* 22(3): 559-570.
- Van der Heijden, K. B., M. G. Smits, et al. (2007). "Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46(2): 233-41.