

In slaap met natuurlijke middelen

Door Andrea van Vuuren, diëtist

De meeste mensen geven aan dat ze tussen de zeven en acht uur slaap per nacht nodig hebben. Naar schatting komt slechts de helft van de westerse bevolking daar aan toe. Ongeveer een derde van de volwassenen klaagt op enig moment van zijn leven over slechte slaap, terwijl ongeveer 10% te kampen heeft met chronische slapeloosheid. Slaapmiddelen worden op grote schaal voorgeschreven. De literatuur laat zien dat sommige voedings-supplementen goede alternatieven kunnen zijn.

Van chronische slaapklasten spreken we wanneer ernstige slaapproblemen gedurende ten minste drie dagen per week, voor een periode langer dan een maand voorkomen, waardoor beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren ontstaan. Naarmate de leeftijd vordert, komen slaapproblemen vaker voor. Ongeveer 30% van de mensen boven de vijftig ervaart vermindering van slaapkwaliteit en slaapkwantiteit.¹ Dat slapeloosheid vaak voorkomt, blijkt wel uit het feit dat slaapmiddelen, zoals benzodiazepinen op grote schaal worden voorgeschreven. In Nederland ongeveer tien miljoen recepten per jaar!

Wat is slaap?

Slaap is een toestand van lichamelijke rust en een laag bewustzijnsniveau. Slapen is een manier om de hersenen te herstellen. Tijdens grote delen van de slaap zijn de hersenen wel actief, maar in een ander patroon dan tijdens de waaktoestand.

Het normale slaapproces wordt door een aantal stadia gekenmerkt. Stadia 1 en 2 vormen samen de lichte slaap. Stadia 3 en 4 vormen de diepe slaap. Het slaappatroon volgt in de regel een vast verloop, gekenmerkt door een periodiek optreden van REM-slaap – Rapid Eye Movement; periode waarin gedroomd wordt – afgewisseld door lichte en diepere slaap, samen ook wel aangeduid als non-REM-slaap. De non-REM-slaap en de REM-slaap vormen een cyclus van ongeveer 100 minuten die zich een aantal malen herhaalt (figuur 1).

De werking van het slaapsysteem

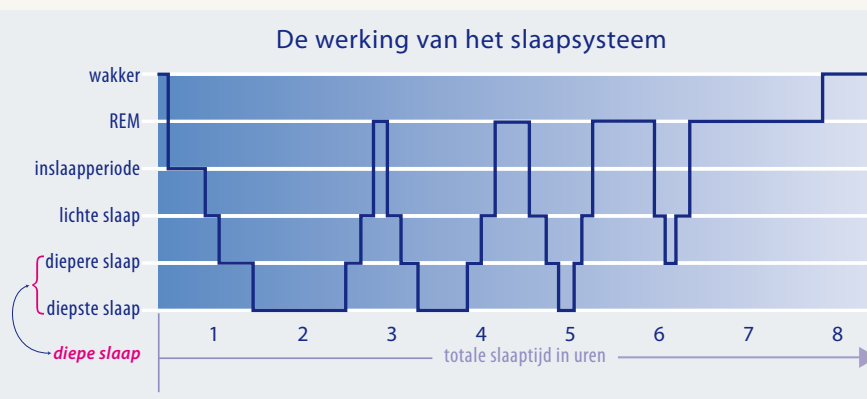
We kunnen niet op elk gewenst moment van de dag even gemakkelijk in slaap komen. De beste tijd om te slapen wordt bepaald door de biologische klok die zich in de hersenen bevindt en die het 24-uurs-ritme (circadiaans ritme) van de vele lichaamsfuncties coördineert. Omgevingsschommelingen die veroorzaakt worden door de draaiing van de aardbol om zijn as, zoals de afwisseling van dag en nacht en de gevolgen daarvan zoals koude en warmte, zijn verantwoordelijk voor de afstemming van de biologische klok.



Gerard Kerkhof

Op het Folia Orthica-symposium 'Voeding, brein en ritme' sprak psychofysioloog en gezondheidszorgpsycholoog Gerard Kerkhof over het ritme van dag en nacht. Hij gaf aan dat slaap zich niet zo gemakkelijk opzij laat schuiven. De biologische klok is behoorlijk verankerd. Het duurt een aantal dagen voordat de circadiaanse ritmes van onze lichaamsprocessen zich aan de nieuwe situatie hebben aangepast. In de loop van het leven verandert de biologische klok zodanig, dat ouderen in vergelijking met jongeren meer het slaap-waakpatroon van ochtendmensen hebben. Vandaar dat het draaien van nachtdiensten steeds moeilijker wordt naarmate we ouder worden. Het jarenlang schuiven met slaap heeft gevolgen voor de gezondheid. Voor sommigen zijn slaapproblemen, maag- en darmproblemen en nervositeit een reden om te stoppen met het draaien van nacht- of ploegdiensten.

De biologische klok is een resultaat van twee elkaar tegenwerkende systemen in de hersenstam. Beide staan onder invloed van licht. Het ene systeem maakt seroto-



Figuur 1

nine aan dat in een toereikende concentratie aanwezig moet zijn om slaap mogelijk te maken. Als het licht verdwijnt, wordt er uit serotonine melatonine aangemaakt in de epifyse.

In het brein zorgt melatonine voor een toename van GABA-activiteit. GABA (Gamma Amino Boterzuur) maakt deel uit van het 'slaapsysteem'. GABA helpt om een situatie van ontspanning te creëren. Wanneer GABA-bevorderende middelen rond bedtijd ingenomen worden, kan dat helpen om beter in te slapen en de slaap dieper en effectiever te maken. Een tekort aan GABA kan leiden tot angst, geïrriteerdheid en slapeloosheid.

Het 'waaksysteem' van de hersenen produceert onder andere de neurotransmitter noradrenaline, een stof die ons activeert en stimuleert. Bij hoge niveaus van serotonine – de maximale niveaus worden overdag bereikt – wordt er onder invloed van de duisternis melatonine aangemaakt. Melatonine is een rem op het waaksysteem.

Slaapstoornissen en voedingssupplementen

De slaapduur is sterk individueel bepaald en verandert enigszins met de leeftijd. Een korte slaapduur betekent dus niet automatisch een slaapstoornis, tenzij de persoon problemen heeft met zijn korte slaap. Naast de slaapduur, is ook de diepte van de slaap van belang. Hoe langer men wakker is, des te dieper slaapt men daarna. Neurobiologische oorzaken van slechte slaap liggen in een verstoorde omzetting van serotonine en melatonine en verstoringen in het slaap-waakritme. Slaap kan op vele manieren verstoord zijn. Slaapstoornissen kunnen ontstaan door lichamelijke aandoeningen, slechte slaapgewoonten – zoals variërende bedtijden of te lang uitslapen – omgevingslawaaï en psychische problemen. Naast reguliere behandeling zijn er diverse mogelijkheden om de slaap te beïnvloeden met voedings-supplementen. In het algemeen beïnvloeden deze bestanddelen GABA-receptoragonisten of ze verhogen GABA- of serotoninespiegels.

Oud en vertrouwd: valerian

Valeriana officinalis is een vaste plant die oorspronkelijk in Europa en Azië voorkwam. Extracten worden vervaardigd van de gedroogde wortelstok. Er is geen wetenschappelijk overeenstemming over de actieve bestanddelen. Vermoedelijk is de werking te danken aan een samenspel van diverse bestanddelen, waaronder valereenzuur. Verder bevat valerian relatief hoge concentraties glutamine, arginine en GABA. Er is ook geen overeenstemming over het werkingsmechanisme.

Een studie suggereert GABA-agonistische activiteit.²

Andere meer recente studies hebben een mogelijk effect op 5HT-5a receptoren gevonden. 5HT-5a receptoren (serotoninereceptoren) zijn betrokken bij het circa-diaans ritme.

Negen RCT's (Randomized Controlled Trials) zijn geëvalueerd door Stevinson en Ernst in een systematische review.³ De resultaten waren tegenstrijdig en de studies waren lastig te vergelijken, zodat er geen duidelijke conclusie getrokken kon worden. In drie studies gebruikten de deelnemers het valerianextract langer dan een week. Kamm-Kohl et al. onderzochten 80 chronisch zieke patiënten in geriatrische ziekenhuizen die valerian of een placebo kregen gedurende veertien dagen. Hij constateerde verbetering in de inslaaptijd en de slaapduur in vergelijking met een placebo.⁴ In een pilotstudie met veertien oudere vrouwen met slaapproblemen nam na acht dagen valeriangebruik de duur van de diepe slaap significant toe en die van de lichte slaap nam af vergeleken met de placebo.⁵ De derde studie, door Vorbach et al., betrof 128 mensen (diverse leeftijdscategorieën) met slaapproblemen die valerian of een placebo kregen gedurende 28 dagen. Valerian verbeterde de slaapkwaliteit, de inslaapkwaliteit en zorgde voor minder waakmomenten.⁶ In het algemeen worden significante verschillen vaker gerapporteerd in studies die langer duren en bij mensen die slaapproblemen hebben, zonder het risico op verslaving.^{3,7-10,11}

Valerian heeft een even groot effect als slaadmiddelen. In twee RCT's werd valerian vergeleken met oxazepam bij slaapproblemen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen deze twee behandelingen.^{12,13} Ten slotte onderzocht Poyares in een interessante studie de bruikbaarheid van valerian bij patiënten die stoppen met benzodiazepinen.¹⁴ Negentien chronische benzodiazepinegebruikers kregen een veertiendaagse afbouwperiode, gevolgd door twee dagen wash-out en vervolgens vijftien dagen valerian of een placebo. De valerian-gebruikers sliepen beter dan de placebo-gebruikers. Historisch gezien werd valerian gebruikt in de vorm van thee. Deze toedieningsvorm is echter nooit onderzocht bij slapeloosheid. In studies naar de toepassing bij slapeloosheid werd gebruik gemaakt van doses van 400 - 900 mg, die 30 - 60 minuten voor het slapen gaan genomen werden als een waterige oplossing of in tabletvorm. Hoewel er geen consensus is over de precieze dosering is een dosis van 600 mg een uur voor het slapen gaan het meest onderzocht.

LITERATUUR

- 1 Zhdanova I.V., et al., Melatonin treatment for age-related insomnia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86(10): p.4727-30.
- 2 Santos M.S., et al., Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1994, 327(2): p.220-31.
- 3 Stevinson C. and E. Ernst, Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials, *Sleep Med.*, 2000, 1(2): p.91-99.
- 4 Kamm-Kohl A., Jansen W., Brockmann P., *Moderne Baldriantherapie gegen nervöse Störungen im Senium*, *Med. Welt* 1984, 35: p.1450-1454.
- 5 Schulz H., Stolz C., and Muller J., The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study, *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27(4): p.147-51.
- 6 Vorbach E.U., Gortelmeyer R., Brunning J., *Therapie von Insomnien: Wirksamkeit und Verträglichkeit und Vertraglichkeit eines Baldrianpräparats*, *Psychopharmakotherapie*, 1996: p.109 -115.
- 7 Anonymous, *Masterfile Valeriana radix*, 2006, NPN: Nijkerk. p.1-6.
- 8 Hadley S., Petry J., Valerian, *Am. Fam. Physician*, 2003. 67(8): p.1755-8.
- 9 Gyllenhaal C., et al., Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders, *Sleep Med Rev*, 2000. 4(3): p.229-251.
- 10 Wheatley D., *Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability*, *J. Psychopharmacol*, 2005. 19(4): p.414-21.
- 11 Donath F., et al., Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality, *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33(2): p.47-53.
- 12 Dorn, M., *Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Baldrian versus Oxazepam bei nichtorganischen und nichtpsychiatrischen Insomnien: Eine randomisierte, doppelblinde, klinische Vergleichsstudie*, *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000, 7: p.79-84.
- 13 Ziegler G., et al., Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia, a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur. J. Med. Res.*, 2002. 7(11): p.480-6.

- 14 Poyares D.R., et al., Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(3): p.539-45.
- 15 Trachte G.J., Uncini T., Hinz M., Both stimulatory and inhibitory effects of dietary 5-hydroxytryptophan and tyrosine are found on urinary excretion of serotonin and dopamine in a large human population, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2009, 5: p.227-35.
- 16 Croonenberghs, J., et al., Serotonergic disturbances in autistic disorder: L-5-hydroxytryptophan administration to autistic youngsters increases the blood concentrations of serotonin in patients but not in controls, *Life Sci.*, 2005, 76(19): p.2171-83.
- 17 Maes M., et al., Effects of dexamethasone on the availability of L-tryptophan and on the insulin and FFA concentrations in unipolar depressed patients, *Biol. Psychiatry*, 1990, 27(8): p.854-62.
- 18 Magnussen, I. and F. Nielsen-Kudsk, Bioavailability and related pharmacokinetics in man of orally administered L-5-hydroxytryptophan in steady state. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* (Copenh), 1980, 46(4): p. 257-62.
- 19 Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D., Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan, *Pharmacol. Ther.*, 2006, 109(3): p.325-38.
- 20 Soulairac A., Lambinet H., Etudes cliniques de liaison du précurseur de la serotonine le L-5-hydroxy-tryptophane, sur les troubles du sommeil, *Schweiz Bundschau Med.* (PRAXIS), 1998, 77(34a): p.19-23.
- 21 Olde Rikkert, M.G. and A.S. Rigaud, Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr*, 2001, 34(6): p. 491-7.
- 22 Brzezinski, A., et al., Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2005, 9(1): p. 41-50.
- 23 Pires M.L., et al., Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects, *J. Pineal. Res.*, 2001, 31(4): p.326-32.

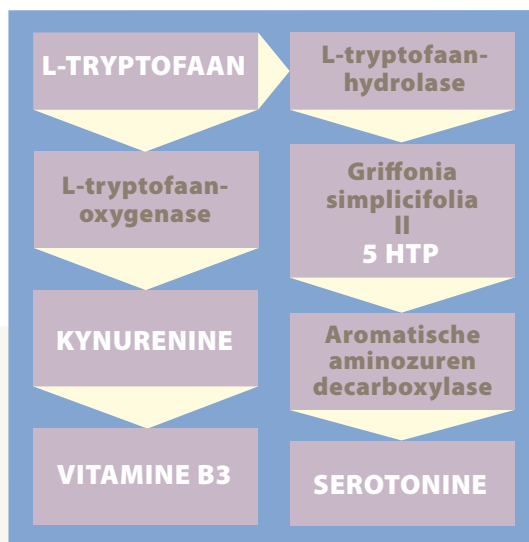
Figuur 2. L-Tryptofaan kan in de lever zowel in serotine als in vitamine B3 worden omgezet. 5-HTP is uitsluitend bouwstof voor serotonine.

L-Tryptofaan en het afgeleide 5-HTP

Het aminozuur 5-HTP wordt door het lichaam zelf geproduceerd uit het aminozuur L-tryptofaan onder invloed van tryptofaanhydroxylase. Buiten het lichaam wordt het verkregen door extractie van de zaden van de West-Afrikaanse struik *Griffonia simplicifolia*. Deze extracten bestaan doorgaans uit 20% 5-HTP. Eenmaal opgenomen bereikt 5-HTP snel de hersenen; daar wordt het in serotonine omgezet.^{15,16} De neurotransmitter serotonine stimuleert de productie en afgifte van melatonine. Een hoger melatonineniveau staat doorgaans garant voor een betere slaap.

Anders dan serotonine is het aminozuur 5-HTP in staat de bloed-hersenbarrière te passeren. Uit onderzoek blijkt dat 5-HTP de bloed-hersenbarrière zelfs nog makkelijker passeert dan L-tryptofaan. Daardoor heeft het een nog sterker en specifiekere effect op de aanmaak van serotonine dan L-tryptofaan. 5-HTP heeft namelijk, in tegenstelling tot L-tryptofaan, geen transporteiwit nodig om de bloed-hersenbarrière te kunnen passeren. Ook hoeft het niet meer door tryptofaanhydroxylase omgezet te worden. Tryptofaanhydroxylase kan geremd worden door diverse factoren, zoals stress, insulineresistentie, vitamine B6-tekort en onvoldoende magnesium.¹⁷ Bovendien heeft 5-HTP als voordeel dat het uitsluitend een bouwstof is voor serotonine en niet voor andere stoffen. L-tryptofaan kan bijvoorbeeld in de lever ook omgezet worden in kynurenine en van daaruit naar vitamine B3 (zie figuur 2).

5-HTP uit *Griffonia simplicifolia* wordt meteen in serotonine omgezet en opname vanuit de darm wordt niet geremd door andere aminozuren. *Griffonia simplicifolia*-extract kan daarom bij de maaltijd worden ingenomen.



Een hoger melatonineniveau kan tot een betere slaap leiden

Opname vanuit de darm is passief; er is geen transportmolecuul nodig. Van 5-HTP wordt 70% daadwerkelijk opgenomen.¹⁸

Helaas is er beperkt klinisch onderzoek beschikbaar bij slaapproblemen. De meeste studies zijn gericht op depressie.¹⁹ In een klinische studie bleek een dosis van 100 mg 5-HTP voor het slapen gaan voldoende om de duur en de diepte van de slaap te verbeteren.²⁰ Op basis van het serotonineverhogende vermogen van 5-HTP lijkt het aannemelijk dat 5-HTP het inslapen verbetert.

Breed bekend: melatonine

Het slaaphormoon melatonine is verantwoordelijk voor de biologische klok van het lichaam en de slaappatronen die daaruit voortkomen. Melatonine wordt aangemaakt uit L-tryptofaan dat wordt omgezet in 5-HTP, vervolgens in serotonine, daarna in n-acetylserotonine om uiteindelijk in melatonine omgezet te worden. Rikkert schreef een review over de behandeling van slapeloosheid bij ouderen met melatonine. Hij evalueerde zes dubbelblind gerandomiseerde cross-over trials. In vijf van de zes studies verkortte

melatonine de tijd die nodig is om in slaap te vallen of verbeterde de effectiviteit van de slaap (werkelijke slaaptijd) vergeleken met een placebo. In één studie vond men een nog sterker verband bij voormalig benzodiazepinegebruikers. Er werd geen effect gevonden op de diepte van de slaap.²¹

In een meta-analyse is het effect van melatonine op slaap in zeventien gerandomiseerde, dubbelblinde studies bestudeerd bij gezonde personen. De belangrijkste uitkomst van de studie was een significante toename van slaapefficiëntie en van de totale duur van de slaap. Daarnaast werd een verkorte tijd van inslapen waargenomen.²²

Hoewel de meeste onderzoeken met hogere doses zijn uitgevoerd is melatonine ook in lage doses effectief gebleken. In oudere studies worden doses gebruikt van 5 - 10 mg. Meer recente studies wijzen uit dat zeer lage doses (0,1 - 0,25 mg) in het algemeen effectiever zijn. Vermoedelijk omdat deze meer de fysiologische melatoninespiegels benaderen.²³ In een studie onder vijftig-plussers bleek een dosis van 0,1 mg 30 minuten voor het slapen gaan de slaap van de deelnemers met slaapproblemen al significant te verbeteren.¹