

Nachtwerkers kampen op de lange termijn duidelijk met meer klachten

# Tegen de klok in

Heleen Croonen

Mensen zijn dagdieren: overdag functioneert ons lichaam optimaal. Dokters in de nachtdienst zetten hun biologische klok op zijn kop en lopen daarmee mogelijk meer risico op ernstige ziekten als kanker. Werken in de nacht heeft zijn prijs.

**W**erken tussen zeven uur 's ochtends en zeven uur 's avonds levert voor mensen fysiologisch geen problemen op. Meer dan de helft van de werkende bevolking werkt echter ook buiten deze optimale kantooruren en 16 procent ook regelmatig in nachtdiensten, tussen middernacht en zes uur in de ochtend. Omdat een groot deel van de gezondheidszorg werkt als een 24-uurs bedrijf, zijn nachtdiensten *part of the job*.

Een mens in de ochtend is een ander dan diezelfde persoon in de nacht. In vele fysiologische en metabole parameters zit een 24-uurschommeling. Lichaamstemperatuur, hartfrequentie en doorgankelijkheid van de luchtwegen hebben hun maximum in de namiddag. Lichaamsfuncties die het functioneren bepalen, kennen een dal rond zes uur in de ochtend. Vandaar dat het risico op fouten relatief het grootst is aan het eind van de nacht.

'Net als andere dagdieren zijn mensen erop ingesteld om overdag actief te zijn en 's nachts te rusten', zegt Bert

van der Horst, bijzonder hoogleraar Chronobiologie en gezondheid aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

## Hypothalamus

Waarom zijn nachtdiensten zo vermoeiend? Een blik op de fysiologie laat zien dat het menselijk lichaam 24-uursschommelingen kent, ofwel een circadiaans ritme. In de ochtend stijgt de bloeddruk, terwijl de hoeveelheid van hormonen als melatonine en het groeihormoon dalen. De temperatuur is voor het opstaan op zijn laagst en piekt in de late middag. Aandrang

om te urineren en darmbewegingen worden 's nachts onderdrukt. Door de invloed van licht duurt een cyclus in het circadiaans ritme een etmaal.

Licht wordt opgevangen door recent ontdekte zintuigcellen in het oog, die signalen doorgeven aan de hersenen. Daar bevindt zich de nucleus suprachiasmaticus (SCN), een groep van tienduizend zenuwcellen in de hypothalamus. De SCN strekt zich uit over de twee hersenhelften en zit precies boven de kruising van de twee oogzenuwen. Deze hersenkern geeft signalen af aan het hele lichaam, waaronder de hypothalamus die veel lichaamsfuncties regelt, zoals de temperatuur. Als iemand in het totale donker verkeert, kent het lichaam nog steeds een circadiaans ritme, maar de duur van een cyclus wordt langer, oplopend tot 25 uur. Wanneer de SCN is beschadigd, gaat het circadiaans ritme verloren.

## Etenstijd

De biologische klok huist niet alleen in de SCN in de hersenen. In elke cel is namelijk een biologisch klokje te vinden, opgebouwd uit dezelfde klokgenen en eiwitten als de SCN. Het betekent niet dat bij het openen van de gordijnen de SCN ervoor zorgt dat alle organen op hetzelfde ogenblik in dezelfde actieve stand raken. De lever is bijvoorbeeld op een ander moment van de dag op zijn actiefst dan het hart of de nieren. Valt de SCN uit, dan raken de ritmes van de organen onderling uit balans. Overigens zijn zij niet volledig onderworpen aan het centrale regime van de SCN. Als tijdens de nachtdienst een pizza wordt besteld, komen het maagdarmsstelsel en de lever in actie alsof het de normale etenstijd is. Van der Horst: 'De biologische klok in de perifere organen is flexibel. Die kan

**Het risico op fouten is het grootst aan het eind van de nacht**

beeld: Alamy



## Europees onderzoek

In het onderzoeksprogramma Euclock kijken Europese onderzoekers samen op een systematische manier naar de biologische klok en de invloed van licht bij mensen, muizen, fruitvliegen en schimmels. Dit moet leiden tot meer kennis over de werking van de biologische klok en betere onderzoeksmethoden, zoals het ontwikkelen van een diemodel voor nachtwerk. Ook op de agenda staat het ontwikkelen van een model voor het bestuderen van de menselijke biologische klok in gekweekte cellen.

Onderzoek naar mensen en schimmels vindt onder meer plaats op de afdeling Chronobiologie van de Rijksuniversiteit Groningen. Het Leids Universitair Medisch Centrum onderzoekt in het Department of Neurophysiology onder leiding van professor Joke Meijer de biologische klok bij muizen. In het Rotterdamse Erasmus MC vindt onderzoek naar de biologische klok plaats onder leiding van Bert van der Horst, bijzonder hoogleraar Chronobiologie en gezondheid. Rotterdam kijkt op moleculair niveau naar de invloed van licht en seizoenen op de biologische klok in de SCN. De hoop is dat met de resultaten van Euclock hormonen en andere stoffen worden ontdekt die de klok beïnvloeden en zo van nut kunnen zijn bij klachten door nachtdiensten en jetlags. Meer informatie: [www.euclock.org](http://www.euclock.org)

reageren op externe stimuli als voedsel. Voor de centrale klok blijft licht de sterkste stimulator.<sup>7</sup>

### Stewardess

Nachtwerkers leiden een fysiologisch dubbelleven. Terwijl de hersenen werken en de ledematen handelingen uitvoeren alsof het dag is, staan melatonine, cortisol en lichaamstemperatuur in de nachtstand. Daarnaast brengt het werken in nachtdiensten vaak met zich mee dat mensen 's nachts eten en een ongezondere maaltijd kiezen dan ze overdag zouden doen. Door de aangeboden voeding worden de klokken in de organen verzet met als gevolg dat het lichaam de eerste dagen na de nachtdienst moeite heeft het dagritme weer op te pakken. Vermoeidheid, slaapproblemen, verminderd

prestatievermogen en concentratieverlies treden op. De slaapkwaliteit is verminderd. Bovendien haalt de nachtdienstwerker per gemiste nacht overdag meestal maar zes uur slaap in. Ouderen hebben daarvan meer te lijden dan jongeren, omdat de biologische klok gedurende het leven steeds sneller gaat lopen. Een cyclus op hogere leeftijd duurt dan minder dan 24 uur. Oudere mensen gaan zich daardoor steeds meer als ochtendmensen gedragen. Het elke dag gelijk zetten van de klok wordt steeds moeilijker. Dat is een van de redenen waarom senioren slechter tegen nachtdiensten kunnen en meer last hebben van een jetlag.

Over dat laatste bestaat overigens geen overeenstemming in de wetenschap. Ook niet over de exacte omvang van de effecten van nachtdiensten op de gezondheid. Er is samenhang aangetoond, maar nog geen onomstotelijk oorzakelijk verband. Op de lange termijn hebben nachtwerkers vaker depressies, slaapstoornissen, gastro-intestinale en cardiologische stoornissen, een verminderde immunrespons en kanker. Ook is hun levensduur gemiddeld korter. Onderzoeken onder stewardessen die veel trans-Atlantische vluchten maken en verpleegkundigen die nachtdiensten draaien, laat bijvoorbeeld zien dat de verstoring van het circadiaans ritme het risico op borstkanker verhoogd; schattingen lopen uiteen van een vermeerdering met een factor 1,4 tot 2,2.

### Beter slapen

Als slaapklachten door nachtwerk chronisch zijn, wordt gesproken van een *shift work sleep disorder*. De slaapstoornis komt vaak voor, maar wordt slecht herkend en is onderbehandeld. Mensen die eraan lijden, zijn minder scherp. Dat kan gevolgen hebben voor de veiligheid. Ook is bij hen het risico groter op nadelige langetermijneffecten.

## Een kapotte klok

Er zijn mensen bij wie de biologische klok is verstoord.

Bij het *advanced sleep phase*-syndroom is het slaappatroon naar voren geschoven. Patiënten kunnen vroeg in de avond niet meer wakker blijven, gaan naar bed en worden rond drie uur in de nacht wakker.

Het omgekeerde probleem hebben mensen met het *delayed sleep phase*-syndroom, die pas ver na middernacht de slaap vatten en tegen de middag weer uit bed komen. Als zij worden gedwongen tot een ritme van kantoor tijden, krijgen ze last van chronisch slaapttekort, vermoeidheid, verminderd prestatievermogen en depressiviteit.

Bij het *advanced sleep phase*-syndroom is één familie gevonden met een mutatie die de klok sneller doet lopen. Over het *delayed sleep phase*-syndroom is minder bekend. Uit een voorlopige studie op gekweekte huidcellen van deze patiënten bleek dat de periodiciteit normaal is. Het zou kunnen dat bij hen de reactie van de SCN op lichtprikkel is vertraagd. Bij een kleine groep patiënten is therapie met melatonine getest. Dit slaaphormoon bleek inderdaad enig effect te hebben. Patiënten sliepen een uur eerder en werden twee uur eerder wakker. Ander onderzoek liet juist geen effect zien, dus bij deze aandoening is melatonine nog geen algemeen geaccepteerde behandeling.

## Melatonine: wondermiddel of niet?

Bij het vallen van de avond neemt de melatonineproductie door de pijnappelklier toe. Rond middernacht is de uitscheiding op zijn hoogtepunt. Tijdens korte midzomernachten treedt de piek later op dan in de winter. Mensen die overdag bij zwak kunstlicht werken, blijken op dat dagdeel echter ook een hoog melatoninegehalte te kunnen hebben. Toch blijft de biologische klok bij hen gewoon lopen. Melatonine speelt namelijk wel een rol bij de nachtstand van het lichaam, maar is niet essentieel voor een circadiaans ritme.

Verschillende stoffen hebben invloed op de melatonineproductie. Zo geeft marihuana een piek in de productie, terwijl benzodiazepinen en bètablokkers juist de productie verlagen. Het mechanisme hiervan is nog onbekend, maar wel is gemeten dat gebruikers van bètablokkers bovengemiddeld bestand zijn tegen ploegendiensten. Of dit schadelijke langetermijneffecten van

nachtdiensten tegengaat, is niet bekend.

Melatonine is een tijd als wondermiddel gezien bij jetlags, maar helaas werkt het niet bij iedereen. In een Cochrane-overzichtsartikel werd in 2002 geconcludeerd dat het nuttig is om gedurende twee tot vier dagen na een lange vlucht 2 tot 5 milligram melatonine te nemen voor het slapengaan. Het Amerikaanse Agency for Healthcare Research and Quality stelde in 2004 juist dat melatonine alleen effect heeft bij het *delayed sleep phase*-syndroom. Ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede heeft een melatonine-polikliniek waar mensen met een onregelde biologische klok worden behandeld en waar onderzoek plaatsvindt.

Wondermiddel of niet, sinds 7 juli 2008 is melatonine in Europa geregistreerd als geneesmiddel. Het tablet bevat Circadin 2 milligram melatonine. De indicatie is kortdurende behandeling van primaire slapeloosheid bij mensen ouder dan 55 jaar.

## Rood licht roept juist de slaapstand op


Onderzoekers hebben verschillende behandelingen geprobeerd bij nachtwerkers met een *shift work sleep disorder*: lichttherapie, melatonine, slaapmiddelen, cafeïne, stimulantia als amfetamine en wakker makende stoffen als modafinil (Modiodal) en armodafinil (Nuvigil). In het laboratorium hebben interventies met deze middelen effect: nachtwerkers worden er alerter van of slapen juist beter. Een paar gerandomiseerde dubbelblinde klinische onderzoeken lieten bij patiënten een significant effect zien van modafinil en armodafinil op de waakzaamheid tijdens het werken. Een vertekende factor is dat nachtwerkers vaker en meer roken.

### Rood licht

Wat lijkt te werken tegen klachten ten gevolge van nachtwerk, is een uurtje slapen tijdens de dienst of een hazenslaapje overdag. Uit experimenten blijkt dat een dutje van een uur zelfs tien uur erna nog steeds tot een aantoonbaar betere conditie leidt. Of dat ook werkt om ernstige aandoeningen te voorkomen, is nog de vraag.

Domien Beersma is hoogleraar en hoofd van de afdeling Chronobiologie aan de Rijksuniversiteit Groningen en neemt deel aan het Europese Euclock-onderzoek (zie kader). Beersma: 'We weten dat de biologische klok gevoelig is voor licht, maar nauwelijks iets over hoe lichtsterkte en -kleur gemiddeld over de dag veranderen. Gezonde proefpersonen lopen daarom rond

met lichtmeters en registreren het licht dat ze dagelijks zien. Doel is te achterhalen hoeveel licht nodig is om de biologische klok te verzetten.'

Nachtwerkers kunnen baat hebben bij blootstelling aan licht. Blauw licht activeert de productie van melanopsine, daarmee de SCN, en blijkt ervoor te zorgen dat mensen de hele nacht wakker en alert kunnen blijven. Rood licht roept juist de slaapstand op. 'Het is niet altijd verstandig om nachtwerkers klaarwakker te maken. Een dokter die 's nachts wordt gebeld voor een kort advies kan beter in rood licht werken. Dan slaapt hij weer goed in', zegt Beersma. 'Los daarvan weten we niets over de langetermijneffecten van nachtelijk licht op de gezondheid. Er is nog veel onderzoek nodig.' 

### Meer lezen

Wie meer wil lezen over de biologische klok en de invloed van ploegendiensten, vindt veel informatie in het boekje *De 24-uurs-mens* van Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij. Voor dit artikel is gebruikgemaakt van het prettig leesbare cahier, waarin veel wetenschappers aan het woord komen. Het cahier is gratis te downloaden van de website [www.biomaatschappij.nl](http://www.biomaatschappij.nl).

Het Erasmus MC is een nieuw onderzoeksprogramma gestart. Daarin wordt gekeken naar de chronotoxiciteit van nieuwe geneesmiddelen en chemische stoffen. Zie: [www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl).



Aanvullende MC-artikelen over de biologische klok vindt u onder de digitale versie van dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl)