

Chronobiologie en het vrouwelijk hormoon bij depressie

*Dr P.M.J. Haffmans, farmacoloog & M. de Kruijf, psychiater,
PsyQ Depressie Ambulant Den Haag*

Inleiding

Vrouwen hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een ernstige depressie in vergelijking met mannen. Deze verschillen ontstaan na de puberteit. De hypothese dat er een relatie is tussen het vrouwelijk geslachtshormoon en het ontwikkelen van depressie bestaat al sinds jaren. Voornamelijk fluctuaties van de vrouwelijke geslachtshormonen gedurende bepaalde perioden in het leven van de vrouw zoals gedurende menstruele cyclus, zwangerschap en de perimenopauze zouden de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van een (vrouw specifieke) depressie verhogen. Onder invloed van het vrouwelijk hormoon veranderen circadiane ritmes. Dit betekent dat er redenen zijn aan te nemen dat er een chronobiologische relatie is bij de ontwikkeling van deze vrouw specifieke depressieve stoornis waarop effectieve chronotherapeutische interventie aan kan vangen die vaak minder kostbaar is en minder invasief is dan treatment as usual (SSRI).

Doel

Het scheppen van een theoretisch kader van de interactie tussen de biologische klok en het vrouwelijk hormoon. Het onderzoeken van de literatuur met betrekking tot het werkingsmechanisme van chronotherapie bij depressie tijdens perioden van fluctuaties van de vrouwelijke geslachtshormonen.

Methode

Een systematische review van literatuur waarvoor databases als Pubmed, Cochrane Library en Web of Science zijn doorzocht.

Resultaten

Er wordt een overzicht gegeven van studies die chronotherapeutische interventie bij vrouw specifieke depressieve stoornissen beschrijven en de interactie tussen chronobiologie en het vrouwelijk hormoon/depressie bespreken.

Conclusie

De chronotherapeutische interventie als vaak weinig invasieve en minder kostbare optie voor behandeling voor depressie gedurende verschillende hormonale perioden dient verder te worden onderzocht.

Literatuur

Biological Rhythms in Mood Disorders. Wirz-Justice A (1995). In Bloom FE, Kupfer DJ (eds), Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress. New York, Raven Press Ltd, pp 999–1017.

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. J Affect Disord. 1993 Oct-Nov;29(2-3):85-96.

Sleep, rhythms and women's mood. Part II. Menopause. Parry BL, Fernando Martínez L, Maurer EL, López AM, Sorenson D, Meliska CJ. Sleep Med Rev. 2006 Jun;10(3):197-208. Epub 2006 Apr 18.

Chronobiological basis of female-specific mood disorders. Parry BL, Newton RP.
Neuropsychopharmacology. 2001 Nov;25(5 Suppl):S102-8.

Klinische chronotherapie bij uni- en bipolaire depressies.

R.F. Riemersma-van der Lek, B.C.M. Haarman, Y. Meesters

Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Drie decennia geleden werden depressieve mensen met slaapdeprivatie behandeld in het UMC Groningen (UMCG). Deze behandeling bleek erg succesvol. Na een nacht niet slapen verdween de depressieve stemming de dag daarop goeddeels¹. Echter, dit effect was niet blijvend en de depressie keerde na de volgende nacht, wanneer de patiënt weer had geslapen, terug. Mede vanwege dit weliswaar snelle, maar erg kortdurende effect raakte deze behandelmethode in onbruik.

Door internationale ontwikkelingen, waarbij slaapdeprivatie met andere behandelingen werd gecombineerd en de nodige successen werden geboekt²⁻⁶, is het Universitair Centrum Psychiatrie van het UMCG in oktober 2013 weer begonnen met het aanbieden van chronotherapie, waarbij slaapdeprivatie wordt gecombineerd met lichttherapie, terwijl het gebruik van psychofarmaca wordt gecontinueerd. De eerste ervaringen van het opzetten van deze behandelwijze, het motiveren van zowel het management, het personeel en uiteraard de patiënten komen in deze presentatie aan de orde evenals de praktische gang van zaken en de implementatie van een relatief arbeidsintensieve behandelwijze die voor een groot deel in de nachtelijke uren plaatsvindt. Hoe kunnen patiënten worden gemotiveerd door personeel dat zelf ook gemotiveerd moet zijn. In deze presentatie gaat het er vooral om u deelgenoot te laten worden van de ervaringen die we hebben opgedaan bij het implementeren van deze behandelwijze, naast dat wij uiteraard de eerste behandelresultaten zullen benoemen.

Literatuur

1. van den Burg, W. & van den Hoofdakker, R. H. Total sleep deprivation on endogenous depression. *Archives of General Psychiatry* **32**, 1121–1125 (1975).
2. Benedetti, F. *et al.* Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism. *Journal of Affective Disorders* **121**, 68–72 (2010).
3. Echizenya, M., Suda, H., Takeshima, M., Inomata, Y. & Shimizu, T. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders. *Journal of Affective Disorders* **144**, 28–33 (2013).
4. Martiny, K. *et al.* A 9-Week Randomized Trial Comparing a Chronotherapeutic Intervention (Wake and Light Therapy) to Exercise in Major Depressive Disorder Patients Treated With Duloxetine. *The Journal of clinical ...* 1234–1242 (2012). doi:10.4088/JCP.11m07625
5. Neumeister, A. *et al.* Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *BPS* **39**, 16–21 (1996).
6. Wu, J. C. *et al.* Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* **66**, 298–301 (2009).

ADHD en verstoringen in het circadiane ritme

D. Bijlenga, PsyQ Haaglanden, Den Haag

Achtergrond

Van de volwassen patiënten met ADHD heeft 78% een verlate slaapfase (1; 2). Dit is een chronisch patroon van laat slapen en laat opstaan met een onvermogen om te gaan slapen op een gewenst eerder tijdstip, wat kan leiden tot slaperigheid overdag, slapeloosheid 's nachts, en problemen in de sociale, relationele en professionele sfeer, en eventueel verergering van de ADHD symptomen.

Doel

We onderzochten de relatie tussen ADHD symptomen en de verlate slaapfase. Ook hebben we het effect van de verlate slaapfase op de algemene gezondheid bij volwassenen met ADHD bekeken.

Methoden

Het eerste onderzoek was een vragenlijstonderzoek onder een grote groep volwassenen met ADHD en een groep controles. Het tweede onderzoek was een observationeel case-control onderzoek met 12 volwassenen met ADHD en 12 gematchte controles. Hierbij hebben we gedurende 5 dagen en nachten de activiteit, temperatuur, en melatonine gehalten gemeten. Het tijdstip waarop de melatonine-gehalte een bepaalde drempelwaarde bereikt heet de dim-light melatonin onset (DLMO).

Resultaten

We hebben een verband gevonden tussen veel ADHD symptomen en het hebben van een verlate slaapfase en een hoger BMI; niet alleen in de ADHD groep maar ook in de controlegroep (3). Uit het observationele onderzoek bleek dat de DLMO, het activiteitenpatroon, en het lichaamstemperatuur allen in gelijke mate verlaat waren, gemiddeld 2,5 uur, waardoor het lijkt alsof de patiënten in een andere tijdzone leven (4). Ook duurde het bij de ADHD groep gemiddeld een uur langer om in slaap te vallen na het bereiken van de DLMO. Doordeweeks sliepen de patiënten te kort: gemiddeld maar 5 uur.

Conclusie

Door de verlate slaapfase slapen patiënten chronisch te kort, wat een verhoogd risico geeft op een hoger BMI en chronische aandoeningen. Behandeling van de verlate slaapfase met melatonine en licht therapie is daarom aangewezen.

Literatuur

- (1) Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB (2005): Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int.* 22:559-570.
- (2) Van Veen MM, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, Van Someren EJ (2010): Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry.* 67:1091-1096.

(3) Bijlenga D, van der Heijden KB, Breuk M, van Someren EJ, Lie ME, Boonstra AM, Swaab HJ, Kooij JJ. Associations Between Sleep Characteristics, Seasonal Depressive Symptoms, Lifestyle, and ADHD Symptoms in Adults. *J Atten Disord*. 2013 Apr; 17(3): 261-75.

(4) Bijlenga D, Van Someren EJ, Gruber R, Bron TI, Kruithof FI, Spanbroek EC, Kooij JJ (2013): Body temperature, activity and melatonin profiles in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep: A case control study. *J Sleep Res*. Epub ahead of print.

Lichttherapie voor het behandelen van slaap-waak ritme stoornissen

M. Geerdink¹, D.G.M. Beersma¹, V. Hommes², M.C.M. Gordijn^{1,3}

¹Chronobiologie afdeling, Centrum voor Levenswetenschappen, Universiteit Groningen, Nederland; ²Philips Consumer Lifestyle, Drachten, Nederland. ³Chrono@Work B.V., Groningen, Nederland.

Het is al een aantal jaren bekend dat licht niet alleen belangrijk is om te kunnen zien, maar dat we ons ook vitaler en meer uitgerust voelen met veel licht overdag (Viola et al. 2008, Smolders et al. 2013). Het mechanisme hierachter verloopt via speciale 'lichtgevoelige retinale ganglion cellen' (ipRGC's) (Berson et al. 2002), die een signaal van het licht sturen naar de 'Suprachiasmatic Nucleus' (SCN). De SCN wordt ook wel onze biologische klok genoemd, omdat deze kleine groep van neuronen, gelegen in de hypothalamus, vele processen in ons lichaam een ritme oplegt met een periode van ongeveer 24-uur. We hebben op de juiste momenten licht nodig om onze SCN goed te kunnen afstellen. Licht met veel blauw blijkt het meest effectief, omdat het eiwit melanopsine in de ipRGC's het meest gevoelig is voor blauw licht (review Hatori & Panda 2012). Een curve die de gevoeligheid voor een fase verschuiving van de SCN uitzet tegen de timing van de lichtpuls wordt een 'phase response curve' (PRC) genoemd. Met behulp van PRC studies is bepaald dat extra licht in de avond- of in de ochtend onze biologische klok respectievelijk naar achteren (later) of naar voren (vroeger) schuift (Khalsa et al. 2003, Rüger et al. 2013). Het slaap-waak ritme wordt voor een groot deel door de biologische klok bepaald en voor het behandelen van een verstoord slaap-waak ritme verdient lichttherapie daarom de aandacht. Behalve dat licht gebruikt kan worden om de fase van de biologische klok te beïnvloeden, heeft licht bij mensen ook een activerend effect (Chellapa et al. 2011). Beide aspecten dienen bij het optimaliseren van lichttherapie voor de behandeling van slaapproblemen mee gewogen te worden.

Mensen met een verlaat slaapritme (late chronotypes), met als extreem voorbeeld het 'delayed sleep phase syndrome' (DSPS) ondervinden grote problemen door hun verlate slaapritme. Ze hebben vooral op werkdagen een probleem, omdat ze veel vroeger moeten beginnen dan hun biologische klok aangeeft. Daardoor zijn er op werkdagen klachten bij het inslapen, slaap inertia klachten bij het wakker worden en is er veel slaperigheid overdag. Daarbij komt nog dat deze slaapklachten sterk gecorreleerd zijn aan depressieve klachten (Mallon et al. 2000, Hidalgo et al 2009). Bovendien is het hebben van een verlate slaapfase gecorreleerd met een verhoogd risico op een ongezonde levensstijl, zoals roken, overmatig alcohol gebruik, overgewicht, diabetes en cardiovasculaire problemen (Wittman et al. 2010, Roenneberg et al 2012, Merikanto et al 2013). DSPS klachten en stemmingsstoornissen komen in een vicieuze cirkel voor.

In onze studie hebben we onderzocht op welke manier lichttherapie voor late chronotypes kan worden geoptimaliseerd. In een eerdere studie vonden we dat 3 optimaal getimede intens blauwe lichtpulsen van 30 min op opeenvolgende dagen het melatonine ritme kunnen vervroegen (Geerdink et al. In prep.). Op basis van deze informatie hebben we getest of blauw licht effectief is om op de langere termijn niet alleen het melatonine ritme maar ook het slaapritme te vervroegen. Daarnaast is getest wat er gebeurde met de slaapkwaliteit en de slaperigheid overdag en of de effecten in stand bleven nadat er met de therapie werd gestopt.

Literatuur

- Berson,D.M., Dunn,F.A. & Takao,M. 2002. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295: 1070-1073.
- Chellappa S.L., Gordijn M.C.M., Cajochen C. Can light make us bright? Effects of light on cognition and sleep. *Progress in Brain Research*. Elsevier Publishers, Kerkhof G.A. and Van Dongen H. (eds). Chapter 7; Vol 190: 119-133 (2011).
- Geerdink,M., Beersma,D.G.M., Hommes,V., Gordijn,M.C.M. Short blue light pulses to phase advance the circadian system. In prep.
- Hatori,M., & Panda,S. 2010. The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends in Molecular Medicine*, 16(10): 435-446.
- Hidalgo,M.P., Caumo,W., Posser,M., Coccaro,S.B., Camozzato,A.L., Chaves,M.L.F. 2009. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psych. & Clinic. Neurosciences*, 63: 283-290.
- Khalsa,S.B.S., Jewett,M.E., Cajochen,C. & Czeisler,C.A. 2003. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *Journal of Physiology-London*, 549: 945-952.
- Mallon,L., Broman,J., Hetta,J. 2000. Relationship between insomnia, depression and mortality: A 12-year follow-up of older adults in the community. *Int. Psychogeriatric Association*, 12(3): 295-306.
- Merikanto,I., Lahti,T., Puusniekka,R., Partonen,T. 2013. Late bedtimes weaken school performance and predispose adolescents to health hazards. *Sleep Medicine*, 14: 1105-1111.
- Roenneberg,T., Allebrandt,K.V. Merrow,M., Vetter,C. 2012. Social jetlag and obesity. *Current Biology* 22: 939-943.
- Smolders,K.C.H.J., de Kort,Y.A.W., van den Berg,S.M. 2013. Daytime light exposure and feelings of vitality: Results of a field study during regular weekdays. *J. of Environ. Psych.* 36: 270-279.
- Rüger, M., St Hilaire,M., Brainard,G.C., Khalsa,S.B.S., Kronauer,R.E., Czeisler,C.A., Lockley,S.W. 2013. Human phase response curve to a single 6.5h. pulse of short-wavelength light. *J. Psychol.* 591.1: 353-363.
- Viola,A.U., James,L.M., Schlangen,L.J.M., Dijk,D.J. 2008. Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality. *Scand. J. Work Environ Health* 34(4): 297-306.
- Wittmann,M., Paulus,M., Roenneberg,T. 2010. Decreased psychological well-being in late 'chronotypes' is mediated by smoking and alcohol consumption. *Substance use and Misuse* 45: 15-30.

Lichttherapie voor de behandeling van depressie en slaapstoornissen bij de ziekte van Parkinson: evidence en ervaringen uit een lopende behandelstudie

*S. Rutten, C. Vriend, O.A. van den Heuvel, J.H. Smit, H.W. Berendse, Y.D. van der Werf
GGZ InGeest / VU Medisch Centrum, afdeling Psychiatrie Amsterdam*

Achtergrond

Depressie en slaapstoornissen komen veelvuldig voor bij de ziekte van Parkinson (ZvP). Een verstoring van het circadiane ritme lijkt hierin een rol te spelen. Lichttherapie is werkzaam door verbetering van het circadiane ritme, en zou een patiëntvriendelijk behandelalternatief zijn. Zowel patiënten als behandelaars dienen echter gemotiveerd te worden voor deze nieuwe behandelmethode.

Doel

Na deze lezing is de deelnemer bekend met de achtergrond en huidige evidence voor de behandeling van depressie en slaapproblemen bij de ZvP met lichttherapie. Daarnaast worden ervaringen gedeeld die zijn opgedaan gedurende een lopende behandelstudie naar dit onderwerp.

Methoden

Bovenstaande onderwerpen worden besproken aan de hand van een literatuurstudie. Mogelijke problemen en aandachtspunten bij toepassing van lichttherapie bij Parkinsonpatiënten op basis van de ervaringen van een nu lopende behandelstudie worden gepresenteerd.

Resultaten

Het circadiane ritme van patiënten met de ZvP wordt door verschillende factoren verstoord, en uit onderzoek is gebleken dat veel Parkinsonpatiënten daadwerkelijk een verschuiving van hun ritme hebben. Uit diverse pilotstudies en één naturalistische behandelstudie blijkt dat lichttherapie een positief effect heeft op de stemming, slaap en motoriek bij patiënten met de ZvP. Op dit moment wordt er een gerandomiseerde, gecontroleerde behandelstudie naar het effect van lichttherapie op depressie bij Parkinsonpatiënten verricht. Ervaringen die gedurende dit onderzoek zijn opgedaan, worden besproken, waarbij wordt ingegaan op de rekrutering, de praktische uitvoering van de behandeling en problemen die hierbij op kunnen treden.

Conclusie

Lichttherapie is een veelbelovende behandeloptie voor de behandeling van depressie, slaapproblemen en mogelijk ook motorische symptomen bij de ZvP. Er is meer onderzoek nodig om dit wetenschappelijk te onderbouwen. Bij het opzetten van nieuw onderzoek kan gebruik gemaakt worden van reeds opgedane ervaringen uit andere behandelstudies.

Literatuur

Rutten , S., Vriend, C., Van den Heuvel, O.A., Smit, J.H., Berendse, H.W. and van der Werf, Y.D. (2012). *Bright light therapy in Parkinson's disease: an overview of the background and evidence*. Parkinson's disease: 767105.