

Chronotherapie bij stemmingsstoornissen

R. LIEVERSE, R.F. RIEMERSMA-VAN DER LEK, J.M. VOERMANS, W.J.G. HOOGENDIJK

ACHTERGROND In de literatuur is er toenemend aandacht voor de chronobiologie van stemmingsstoornissen en de daarop gebaseerde chronotherapieën.

DOEL Bespreken van de achtergronden en indicaties van de belangrijkste chronotherapieën bij stemmingsstoornissen.

METHODE Beknopt literatuuronderzoek naar chronotherapie bij stemmingsstoornissen met PubMed en bestudering van standaardwerken.

RESULTATEN Lichttherapie is de best onderzochte vorm van chronotherapie. Chronotherapieën lijken in kleine open studies veelbelovend, maar gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken ontbreken nog.

CONCLUSIE De chronobiologie verschaft niet alleen een nieuw neurobiologisch model, het biedt ook een aantal veelbelovende of mogelijk effectieve niet-farmacologische therapieën voor met name stemmingsstoornissen. Lichttherapie heeft een plaats verdiend in de multidisciplinaire richtlijnen. Verder is meer, beter en groter onderzoek nodig naar de diverse chronotherapieën.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)6, 527-537]

TREFWOORDEN chronotherapie, depressie, donkertherapie, lichttherapie, waaktherapie

Depressie gaat veelal gepaard met verstoorde circadiane ritmen, zoals een afwijkend slaap-waakritme, veranderde sociale regelmatigheid en dag-schommelingen in de stemming. Deze worden in verband gebracht met een verminderde werking van de nucleus suprachiasmaticus (Hoogendijk e.a. 1996, Zhou e.a. 2001). De slaap-waakcyclus en temperatuurritmen verschuiven afhankelijk van het toestandsbeeld. Bij depressie worden ze vertraagd en naar achteren verschoven; bij manie versneld en naar voren verschoven (Wehr e.a. 1982). Bij de behandeling van stemmingsstoornissen is er toenemend aandacht voor de rol van biologische ritmen (Lieverse 2011a; Lieverse e.a. 2011b; McClung 2007; Meesters & van den Hoofdakker 1998a, b). Psychiatrische chronotherapie wordt gedefinieerd als gecontroleerde blootstelling aan

omgevingsstimuli die ingrijpen op biologische ritmen bij de behandeling van psychiatrische symptomen (Wirz-Justice 2009).

In dit overzichtsartikel bespreken we enkele chronobiologische basisconcepten. Vervolgens beschrijven we de verschillende vormen van chronotherapie en geven een overzicht van de resultaten van onderzoek naar de effectiviteit ervan bij stemmingsstoornissen. Het doel van dit artikel is een bespreking van de achtergronden, indicaties en de huidige stand van zaken betreffende het gebruik en de doeltreffendheid van de belangrijkste chronotherapieën bij stemmingsstoornissen.

TABEL 1		Niet-farmacologische chronotherapie bij depressie				
Therapie-effect		Bewijskracht			Referenties*	
Latentie	Duur van respons	Open studie	RCT	Meta-analyse		
Lichttherapie						
Lichttherapie, winterdepressie	Dagen	Weken/maanden	+	+	+	Haffmans 1999; Meesters & van den Hoofdakker 1998a; Meesters e.a. 1995; Meesters e.a. 1993; Meesters e.a. 1991
Lichttherapie, niet-siezoensgebonden depressie	Ong. 3 dagen	Gedurende behandeling (dagen)	+	+	+	Even e.a. 2008; Golden e.a. 2005; Lieverse e.a. 2011; Tuunainen e.a. 2004
Lichttherapie, bipolaire depressie			+			Benedetti e.a. 2005
Lichttherapie, premenstrueel syndroom			+	+	+	Krasnik e.a. 2005; Lam 1999
Lichttherapie, zwangerschapsdepressie			+	+		Epperson 2004; Wirz-Justice e.a. 2011
Dageraad- en schemertherapie						
Dageraadtherapie			+			Avery e.a. 1993; Golden e.a. 2005; Leppamaki e.a. 2003; Meesters 1998
Dageraad-schemertherapie			+			Norden & Avery 1993
Donkertherapie			+			Terman e.a. 1989
Donkertherapie (rapid cycling of manie)	Uren	Gedurende behandeling (dagen)	+			Phelps 2008; Wehr e.a. 1998; Wirz-Justice e.a. 1999
Waaktherapie						
Totale slaapdeprivatie	Uren	Tot herstel slaap (ong. 1 dag)	+			Wirz-Justice & Van den Hoofdakker 1999
Gedeeltelijke slaapdeprivatie	Uren	1 dag	+			Giedke & Schwarzler 2002; Wirz-Justice & Van den Hoofdakker 1999
Vervroeging slaap-waakcyclus	2 á 3 dagen	Tolerantie na ong. 2 weken	+			Benedetti e.a. 2007; Wehr e.a. 1980; Wehr e.a. 1979; Wirz-Justice 2009; Wu e.a. 2009
Melatonine			+	+		Arendt & Skene 2005; Serfaty e.a. 2010
Omgevingszonlicht			+			Benedetti e.a. 2001b; Wirz-Justice e.a. 1996
Sociaalritmetherapie, bipolaire stoornis	Preventief		+	+		Frank e.a. 2005
Combinaties						
Slaapdeprivatie + vervroeging slaap-waakcyclus	Uren	Gedurende behandeling (dagen)	+			Riemann e.a. 1999
Slaapdeprivatie + vervroeging slaap-waakcyclus + lithium			+			Benedetti e.a. 2001a,c
Slaapdeprivatie + lichttherapie	Uren	Weken/maanden	+	+		Benedetti e.a. 2005; Benedetti e.a. 2003; Colombo e.a. 2000
Slaapdeprivatie + vervroeging slaap-waakcyclus + lichttherapie	Uren	Weken/maanden	+	+		Wu e.a. 2009
Slaapdeprivatie + lithium of SSRI	Uren	Maanden	+			Benedetti e.a. 1999

SSRI = selectieve serotonineheropnameremmer.

*uitgebreide literatuurlijst is op verzoek bij de auteur verkrijgbaar.

METHODE

Wij inventariseerden eerst welke chronotherapieën genoemd worden bij stemmingsstoornissen. Hiervoor doorzochten wij de belangrijkste standaardwerken en PubMed (zonder beperking in publicatiejaar). Dit leverde elf behandelwijzen op: lichttherapie, dageraad- en schemersimulatie, donkertherapie, waaktherapie waaronder totale en gedeeltelijke slaapdeprivatie, slaap-waakcyclusvervroeging, melatonine, sociaalritmethera- pie, omgevingszonlicht, combinatieprotocollen of integratieve chronotherapieën, en chronothera- peutische farmacotherapie (zie tabel 1).

Vervolgens gebruikten wij deze chronothera- pieën als zoektermen ('bright light t* of 'pho- totherapy', 'dark therapy', 'sleep deprivation', 'wake therapy', 'sleep phase advance', 'chronotherap*', 'social rhythm therapy', en 'environmental light' met als restrictie humane behandelstudies. Dit gaf in totaal 382 treffers. De gevonden publicaties werden

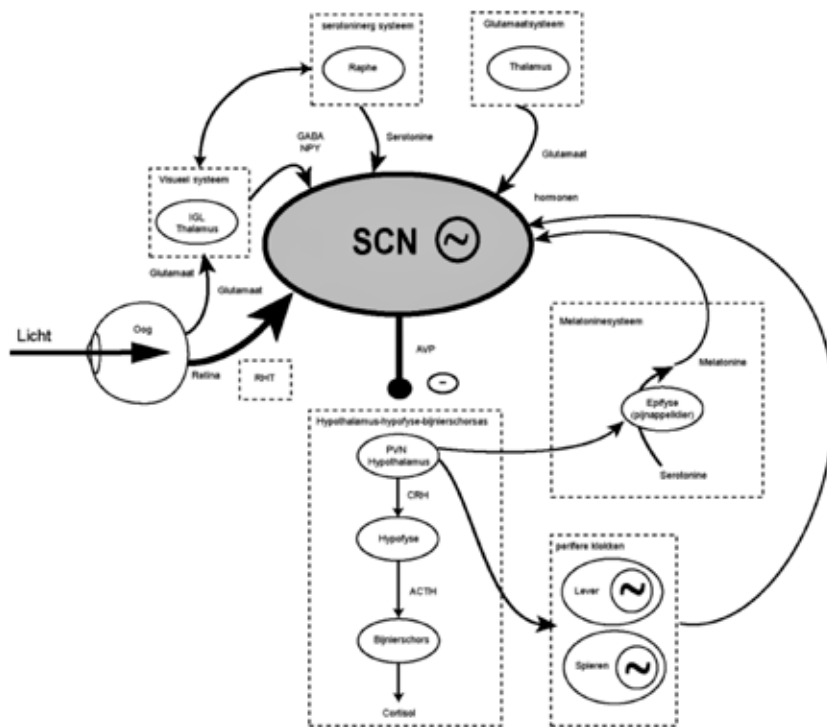
gescreend op overlap en relevantie. Uiteindelijk werden 158 publicaties gelezen en verwerkt. Een uitgebreid literatuuroverzicht is bij de auteurs op te vragen; in dit artikel hebben we de literatuur- lijst tot de belangrijkste beperkt.

RESULTATEN

Chronobiologische achtergronden

Het biologische tijdsysteem staat afgebeeld in figuur 1. In de menselijke hersenen bevindt de biologische klok zich in de nucleus suprachiasma- ticus, in de hypothalamus (Scheer 2003). Deze krijgt twee verschillende signalen uit de retina, enerzijds via de tractus geniculohypothalamicus en anderzijds via de tractus retinohypothalami- cus. Hiertoe bevinden zich in de retina gespeciali- seerde ganglioncellen met fotopigment dat vooral reageert op golfengtes van ongeveer 460 nm (blauw tot blauwgroen). Ook de afwezigheid van blauw

FIGUUR 1 Schema van het biologische tijdsysteem; SCN = nucleus suprachiasmaticus; PVN = nucleus paraventricularis; RHT = tractus retinohypothalamicus; IGL = lamina intergeniculate; CRH = corticotropine releasing hormoon; ACTH = adrenocorticotroop hormoon



licht (in het donker) is een effectieve stimulus (Scheer 2003).

De biologische klok wordt ook wel de 'circadiane pacemaker' genoemd, omdat de neuronen zelf een ritme van iets meer dan 24 uur in stand houden. De biologische klok stemt de interne ritmen af met het dag-nachtritme van de buitenwereld. Dit proces wordt synchronisatie of *entrainment* genoemd. Een desynchronisatie tussen interne ritmen met de buitenwereld kan mogelijk resulteren in stemmingswisselingen en depressie (Gordijn e.a. 1994).

Ochtendlicht waarin veel blauw licht zit, verschuift de fase van de biologische klok naar voren, avondlicht naar achteren (Beaulieu e.a. 2001). In de avonduren, als het donker wordt, wordt door de pijnappelklier melatonine gesynthetiseerd uit serotonine (Arendt & Skene 2005). Melatonine geeft vervolgens weer feedback naar de nucleus suprachiasmaticus.

Er is een belangrijke relatie tussen de biologische klok en de HPA-as. Onder invloed van daglicht remt de nucleus suprachiasmaticus de HPA-as in meer of mindere mate af, en volgt cortisol een 24-uursbeloop. Bij depressie wordt veelal een hyperactieve HPA-as verondersteld. Er wordt gedacht dat een verminderd functionerende biologische klok daaraan bij zou kunnen dragen (Zhou e.a. 2001). Lichttherapie activeert de biologische klok en remt daarmee de HPA-as. De werking van lichttherapie bij depressie zou daarmee kunnen samenhangen (Lieveise e.a. 2011).

Lichttherapie

Lichttherapie bestaat doorgaans uit een kuur van 5 tot 10 sessies van 30 tot 90 minuten met een lichtsterkte van ongeveer 10.000 lux in de ochtenduren (Wirz-Justice 2009).

Het chronobiologisch effect van lichttherapie valt grofweg in drie onderdelen te onderscheiden: versterking van de circadiane amplitude, verschuiving van de circadiane fase (vervroeging bij ochtend-lichttherapie en een vertraging bij avond-lichttherapie), en synchroniseren van de

faserelaties tussen de biologische klok en het slaappatroon enerzijds met de licht-donkeracyclus anderzijds (Meesters & van den Hoofdakker 1998a en 1998b; Wirz-Justice 2007).

Lichttherapie is de eerste keus bij de behandeling van seizoensgebonden depressie (Golden e.a. 2005; Haffmans 1999; Meesters & van den Hoofdakker 1998a en 1998b; Meesters e.a. 1995; 1993, Multidisciplinaire richtlijn Depressie 2010). Zwakke punten in het onderzoek naar lichttherapie zijn de beperkte power (Meesters & van den Hoofdakker 1998a), en de wisselende diagnostische kwaliteit, waarbij men winterdepressie voortkomend uit een bipolaire stoornis veelal over één kam scheert met unipolaire winterdepressies.

Systematische review en meta-analyses bij niet-seizoensgebonden depressieve stoornis hebben positieve uitkomsten (Golden e.a. 2005). In de grootste RCT tot nog toe bij ouderen met een niet-seizoensgebonden depressieve stoornis had lichttherapie een effectgrootte vergelijkbaar met die welke bij de beste studies met antidepressiva gevonden worden (Lieveise e.a. 2011). In een langlopende RCT naar lichttherapie bij patiënten in verzorgingshuizen bleek lichttherapie de toename van depressieve symptomen en de cognitieve achteruitgang te vertragen (Riemersma-van der Lek e.a. 2008).

Slechts weinig onderzoeken bespreken systematisch bijwerkingen (Golden e.a. 2005). Gerapporteerd worden vermoeide ogen, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, insomnia, en voortijdig wakker worden (Labbate e.a. 1994; Terman & Terman 1999). Bij patiënten met een bipolaire depressie wordt hypomanie genoemd als mogelijke bijwerking (Terman & Terman 1999).

Dageraad- en schemersimulatie

Dageraadtherapie bestaat uit het kunstmatig nabootsen van de opgaande zon. Hiertoe wordt tijdens de laatste fase van de slaap, extra licht aangeboden, geleidelijk gedurende 90 minuten toenemend van 0,001 lux (vergelijkbaar met licht van een ster aan de hemel) tot ongeveer 300 lux (verge-

lijkbaar met de opgaande zon achter een boom) (Terman e.a. 1989). Terwijl de patiënt slaapt, kan er toch licht op de retina vallen, omdat oogleden lichtdoorlatend zijn. Schemertherapie bestaat uit het kunstmatig nabootsen van de ondergaande zon, waarbij langzame verduistering werkt als hypnoticum en het slaap-waakritme naar achteren verschoven wordt. Bij de combinatie van dageraad- en schemertherapie wordt de kunstmatige schemering rond bedtijd en de dageraad rond waaktijd gecreëerd (Terman & Terman 2006).

Er bestaan verschillende lampen en bevestigingsconstructies opdat licht de ogen kan bereiken in verschillende slaapposities (Wirz-Justice 2009). Hoe dageraadtherapie werkt, is verder onbekend. Er zijn diverse onderzoeken verricht bij patiënten met winterdepressie (Avery e.a. 1992a, 1992b, 1993, 1994). Een meta-analyse liet zien dat dageraadtherapie effectiever is dan placebo (Golden e.a. 2005) en volgens sommigen ook effectiever dan lichttherapie (Terman & Terman 2006).

Er wordt een aantal bijwerkingen genoemd, zoals vroeg ontwaken, hoofdpijn, agitatie en verhoogde spierspanning. Ook wordt er melding gemaakt van hypomanie, die weer verdween met het staken van de behandeling (Rohan e.a. 2003). Er zijn echter verder weinig studies verricht.

Donkertherapie

Donkertherapie beoogt stemmingsstabilisering door verduistering te garanderen (van ongeveer 18:00 uur s' avonds tot 06:00 uur de volgende ochtend), wat vooral bij rapid-cycling manie zinvol zou kunnen zijn. Als alternatief kan ook een amber getinte veiligheidsbril gedragen worden. Daarmee worden golflengtes rondom 540 nm geblokkeerd, opdat de biologische klok niet meer gestimuleerd wordt en er biologische duisternis gecreëerd wordt (Wirz-Justice e.a. 1999). In een onderzoek naar donkertherapie hield men bij de deelnemers tevens toezicht op een rustige, ontspannen slaapomgeving, en zodoende ook extra isolatie van spanning verhogende prikkels (Bauer e.a. 1994).

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde placebo gecontroleerde trials gepubliceerd. Casuïstische onderzoeken lieten zien dat het aantal terugvallen in depressie wel afneemt (Wirz-Justice e.a. 1999). In een studie leidde verlengde duisternis bij 32 patiënten met een maniform toestandsbeeld tot het beheersbaar worden van de klachten binnen enkele dagen (Barbini e.a. 2005). Een pilotstudie met amber getinte brillen bij bipolaire patiënten met inslaapproblemen gaf bij 50% verbetering (Phelps 2008). Er worden geen bijwerkingen gemeld.

Waaktherapie

Waaktherapie omvat zowel totale als gedeeltelijke slaapdeprivatie. Totale slaapdeprivatie is een snelle (binnen enkele uren) effectieve behandelingsmethode voor depressie (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker 1999). Gedeeltelijke slaapdeprivatie is het actief wakker blijven gedurende meestal de tweede helft van de nacht, en lijkt net zo effectief als totale slaapdeprivatie (Wirz-Justice e.a. 2005). Bij 40-60% van de patiënten met depressie is er binnen 24 tot 48 uur een verbetering (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker 1999).

Het werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker 1999). Meer dan 1700 patiënten uit meer dan 60 studies (Benedetti e.a. 2007; Wu & Bunney 1990) kregen totale slaapdeprivatie, waarbij 59% van de patiënten na één nacht een significante afname van gemiddeld 30% van de depressieve klachten rapporteerde. Totale slaapdeprivatie is kortwerkend. De terugval treedt meestal al op na de eerstvolgende nacht waarin patiënt goed geslapen heeft. Gelijktijdige behandeling met antidepressiva of lithium kan recidief voorkomen (Benedetti e.a. 2001a), net als een vervolgbehandeling met lichttherapie (Neumeister e.a. 1996) of vervroeging van de slaap-waakcyclus (zie hierna). Bij patiënten met een winterdepressie die behandeld werden met totale slaapdeprivatie bleek nabehandeling met melatonine niet effectief (Danilenko & Putilov 2005).

Slaapdeprivatie heeft nauwelijks bijwerkingen. Bij bipolaire depressies zou 5% van de deelnemers hypomaan en 6% manisch ontregelen, wat overeenkomt met de cijfers bij gebruik van antidepressiva (Colombo e.a. 1999). Vanwege het verhoogde risico van insult (Nakken e.a. 2005) wordt epilepsie als contra-indicatie gezien.

Vervroeging van de slaap-waakcyclus

Het vervroegen van de slaap-waakcyclus is het therapeutisch naar voren schuiven van de slaap-waakcyclus met ongeveer 6 uur. Wehr e.a. (1980) waren de eersten die rapporteerden dat slaap-waakcyclusvervroeging gepaard gaat met antidepressieve effecten. Benedetti e.a. (2007) vonden dat de antidepressieve respons op slaapdeprivatie en lichttherapie gecorreleerd was met vervroeging van de slaap-waakcyclus.

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde placebogecontroleerde trials gepubliceerd. Er zijn regimes van 3 dagen, waarbij na een eerste nacht totale slaapdeprivatie, de patiënt op dag 2 om 19:00 uur naar bed mag/moet, en op dag 3 om 21:00 uur (Wirz-Justice 2009). Een andere studie bij patiënten met een bipolaire depressie vulde dit 3-daagse schema aan met 3 dagen lichttherapie, waarbij er sneller effect was dan met medicatie alleen (Wu e.a. 2009).

Melatonine

De melatoninesynthese door de pijnappelklier wordt aangestuurd door de biologische klok, waarbij gedurende de dag de spiegels laag zijn en 's nachts juist hoog (Arendt & Skene 2005).

Vanwege de synchroniserende werking wordt melatonine voorgeschreven bij de behandeling van slaapstoornissen die het gevolg zijn van een verstoorde circadiane regulatie (Arendt & Skene 2005). Het slaapbevorderende effect lijkt deels te berusten op vasodilatatie, leidend tot temperatuursveranderingen zoals die ook bij het inslapen optreden (Krauchi e.a. 2006).

Er zijn tot op heden nauwelijks gerandomiseerde placebogecontroleerde trials gepubliceerd. Bij voornamelijk ouderen met dementie in verzorgingshuizen werd melatonine al dan niet gecombineerd met indirect lichttherapie (Riemersma van der Lek e.a. 2008). Hoewel melatonine op verschillende slaapkenmerken een positief effect vertoonde, leidde de behandeling tot meer teruggetrokken gedrag en negatief affect, die overigens werden tegengegaan door de combinatie met lichttherapie. Bij een andere, kleine trial met 31 patiënten met een depressieve stoornis leek 6 mg melatonine iets gunstiger dan placebobehandeling, hoewel het verschil niet significant was (Serfaty e.a. 2010).

In Europa is de enige tot dusver geregistreerde vorm een tablet met 2 mg melatonine met gecontroleerde afgifte (<http://www.ema.europa.eu>, CVZ 2011). De effectiviteit is alleen onderzocht bij mensen ouder dan 55 jaar met primaire insomnie, waarbij is aangetoond dat voor deze groep een positief effect verwacht mag worden op de slaapkwaliteit. De rol van melatonine bij de behandeling van depressie zou verder onderzocht moeten worden.

Omgevingszonlicht

Blootstelling aan zonlicht wordt in de chronobiologie beschouwd als een onderschatte en ongecontroleerde antidepressieve behandeling. In Canada bleken opgenomen patiënten met een depressie in zonverlichte kamers 2,6 dagen korter opgenomen te zijn dan in donkere kamers (Beauchemin & Hays 1996). In Italië bleken patiënten met een depressie in het kader van een bipolaire stoornis die opgenomen waren in kamers gelegen op het oosten gemiddeld 3,7 dagen korter opgenomen te worden dan degenen die verbleven in kamers die uitkeken op het westen (Benedetti e.a. 2001b). Echter, gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde studies zijn niet voorhanden.

Sociaalritmeth therapie

Met hun *social Zeitgebers*-hypothese beschreven Ehlers e.a. (1988) hoe een *life-event* de normale dagelijkse routine kan verstoren en een cascade van verstoringen kan veroorzaken, die kunnen leiden tot de ontwikkeling van depressie of manie. Sociaalritmeth therapie is erop gericht de dagelijkse routines te stabiliseren. Door dagboekregistraties bij te houden op 5 onderdelen (tijd van opstaan, tijd van eerste contact met andere persoon, starttijd eerste activiteit van de dag/werk, dinertijd, bedtijd) zijn er handvatten voor stabiliserende maatregelen, o.a. slaaphygiënemaatregelen.

Frank e.a. (2005) onderzochten de follow-up effecten na 2 jaar interpersoonlijke therapie en sociaalritmeth therapie bij 175 acuut zieke patiënten met een bipolaire I-stoornis, waarbij gevonden werd dat patiënten na deze combinatietherapie minder terugval vertoonden dan een controlegroep met de gebruikelijke intensieve behandeling. Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde placebocontroleerde trials gepubliceerd naar de effecten bij unipolaire depressie.

Integratieve chronotherapie

Bij de integratieve chronotherapie hanteert men strategische combinaties van de verschillende chronotherapieën om snelle antidepressieve effecten te bewerkstelligen en vast te houden, zowel in de vorm van chronomonotherapie als in de vorm van ondersteunende therapie.

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde placebocontroleerde trials gepubliceerd. Een studie van Wu e.a. (2009) liet een snellere respons met een aanhoudend effect zien bij integratieve chronotherapie als aanvullende behandeling van een depressieve episode bij patiënten met een bipolaire stoornis. Deze patiënten kregen een combinatie van waaktherapie, lichttherapie en slaap-waakcyclusvervroeging als toevoeging bij farmacotherapie met een stemmingsstabilisator en een antidepressivum. Meer onderzoek is nood-

zakelijk om de werkzaamheid en de effectiviteit verder te onderbouwen.

Chronotherapeutische medicatie

Ook medicatie beïnvloedt het circadiane systeem. Lithium en valproïnezuur verlengen de circadiane periode. Verder blijkt dat veel patiënten met een bipolaire stoornis versnelde circadiane ritmen vertonen, terwijl lithium deze vertraagt (Gladman e.a. 1996; Gonzalez e.a. 2007). Ook het tijdstip van inname bepaalt de werkzaamheid, werkingsduur en veiligheid van medicijnen. Door het intelligent timen kan de werking van medicijnen geoptimaliseerd worden (Sewlall e.a. 2010). De bewijsvoering is beperkt, daar er thans geen gerandomiseerde placebocontroleerde trials voorhanden zijn.

CONCLUSIE

In dit artikel gaven wij een beknopt overzicht van de werkingsmechanismen en het onderzoek dat is gedaan naar effectiviteit van chronotherapie bij stemmingsstoornissen. De belangrijkste beperking van de besproken literatuur is dat er nauwelijks gerandomiseerde dubbelblinde placebocontroleerde studies verricht zijn. Toch zijn de resultaten uit deze onderzoeken inspirerend, veelbelovend en wel chronobiologisch-theoretisch onderbouwd. De chronotherapieën verdienen het daarom om nader onderzocht te worden in de gelijk ontworpen klinische trials.

LITERATUUR

- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 25-39.
- Avery D, Bolte MA, Millet M. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992a; 85: 430-4.
- Avery DH, Bolte MA, Cohen S, Millet MS. Gradual versus rapid dawn simulation treatment of winter depression. *J Clin Psychiatry* 1992b; 53: 359-63.

- Avery DH, Bolte MA, Dager SR, Wilson LG, Weyer M, Cox GB, e.a. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 113-7.
- Avery DH, Bolte MA, Wolfson JK, Kazaras AL. Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 180-8.
- Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Dotoli D, Bernasconi A, Cigala-Fulgosi M, e.a. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005; 7: 98-101.
- Bauer MS, Kurtz JW, Rubin LB, Marcus JG. Mood and behavioral effects of four-week light treatment in winter depressives and controls. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 135-45.
- Beauchemin KM, Hays P. Sunny hospital rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *J Affect Disord* 1996; 40: 49-51.
- Beaule C, Arvanitogiannis A, Amir S. Light suppresses Fos expression in the shell region of the suprachiasmatic nucleus at dusk and dawn: implications for photic entrainment of circadian rhythms. *Neuroscience* 2001; 106: 249-54.
- Benedetti F, Barbini B, Campori E, Fulgosi MC, Pontiggia A, Colombo C. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res* 2001a; 35: 323-9.
- Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 509-22.
- Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspesza S, Pontiggia A, e.a. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1535-40.
- Benedetti F, Campori E, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C. Dopaminergic augmentation of sleep deprivation effects in bipolar depression. *Psychiatry Res* 2001c; 104: 239-46.
- Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord* 2001b; 62: 221-3.
- Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 240-5.
- Benedetti F, Colombo C, Serretti A, Lorenzi C, Pontiggia A, Barbini B, e.a. Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 687-92.
- Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86: 267-70.
- Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res* 2000; 95: 43-53.
- Danilenko KV, Putilov AA. Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1345-52.
- Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 948-52.
- Epperson CN, Terman M, Terman JS, Hanasu BH, Oren DA, Peinl KS, e.a. Randomized clinical trial of bright light therapy of antepartum depression: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 421-5.
- Even C, Schroder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2008; 108: 11-23.
- Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, e.a. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 996-1004.
- Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 361-77.
- Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, MacKinnon A. Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 305-8.
- Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, e.a. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 656-62.
- Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, e.a. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007; 30: 2222-7.
- Gordijn MC, Beersma DG, Bouhuys AL, Reinink E, van den Hoofdakker RH. A longitudinal study of diurnal mood variation in depression; characteristics and significance. *J Affect Disord* 1994; 31: 261-73.
- Haffmans PMJ, Meesters, Y. *Behandelingsstrategieën bij winterdepressie*: Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1999.

- Hoogendijk WJ, van Someren EJ, Mirmiran M, Hofman MA, Lucassen PJ, Zhou JN, e.a. Circadian rhythm-related behavioral disturbances and structural hypothalamic changes in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 Suppl 3: 245-52; discussion 69-72.
- Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Busse JW. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 658-61.
- Krauchi K, Cajochen C, Pache M, Flammer J, Wirz-Justice A. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int* 2006; 23: 475-84.
- Labbate LA, Lafer B, Thibault A, Sachs GS. Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 189-91.
- Lam RW, Carter D., Misri, S. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Research* 1999; 86: 185-92.
- Leppamaki S, Meesters Y, Haukka J, Lonnqvist J, Partonen T. Effect of simulated dawn on quality of sleep – a community-based trial. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 14.
- Lieverse R. Reactie op 'Beat the blues'. *Tijdschr Psychiatr* 2011a; 53: 383-5.
- Lieverse R, van Someren E, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011b; 68: 61-70.
- McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114: 222-32.
- Meesters Y. Case study: dawn simulation as maintenance treatment in a nine-year-old patient with seasonal affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 986-8.
- Meesters Y, van den Hoofdakker RA. Winterdepressie en lichttherapie I: syndroom en behandeling. *Tijdschr Psychiatr* 1998a; 40: 254-65.
- Meesters Y, van den Hoofdakker RA. Winterdepressie en lichttherapie II: prevalentie, etiologie, pathogenese en werkingsmechanisme. *Tijdschr Psychiatr* 1998b; 40: 266-76.
- Meesters Y, Jansen JH, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Light therapy for seasonal affective disorder. The effects of timing. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 607-12.
- Meesters Y, Jansen JH, Lambers PA, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Morning and evening light treatment of seasonal affective disorder: response, relapse and prediction. *J Affect Disord.* 1993; 28: 165-77.
- Meesters Y, Lambers PA, Jansen JH, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Can winter depression be prevented by light treatment? *J Affect Disord* 1991; 23: 75-9.
- Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 2005; 6: 85-9.
- Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitany T, Bamas C, Kasper S. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 16-21.
- Norden MJ, Avery DH. A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 67-71.
- Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses* 2008; 70: 224-9.
- Richtlijnherziening van de Multidisciplinaire richtlijn Depressie (eerste revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
- Riemann D, Konig A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, e.a. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: a comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 231-7.
- Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2642-55.
- Rohan KJ, Sigmon ST, Dorhofer DM. Cognitive-behavioral factors in seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 22-30.
- Scheer FA. The ins and outs of the clock. Cardiovascular control by the biological clock, neural and neuroendocrine mechanisms in human and rats. Amsterdam: NIBR; 2003. p. 11-33.
- Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, Blizard R, Raven PW. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 132-42.
- Sewlall S, Pillay V, Danckwerts MP, Choonara YE, Ndesendo VM, Lisa C. A timely review of state-of-the-art chronopharmaceuticals synchronized with biological rhythms. *Curr Drug Deliv* 2010; 7: 370-88.
- Terman M, Schlager D, Fairhurst S, Perlman B. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 966-70.

- Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 799-808; quiz 9.
- Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2126-33.
- Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004050.
- Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 559-65.
- Wehr TA, Muscettola G, Goodwin FK. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol circadian rhythm. Early timing (phase-advance) in manic-depressives compared with normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 257-63.
- Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 822-8.
- Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206: 710-3.
- Wirz-Justice A. Chronobiology and psychiatry. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 423-7.
- Wirz-Justice A. From the basic neuroscience of circadian clock function to light therapy for depression: on the emergence of chronotherapeutics. *J Affect Disord* 2009; 116: 159-60.
- Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, Stieglitz RD, Alder J, Bitzer J, e.a. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 986-93.
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, e.a. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 939-44.
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders, a clinician's manual for light and wake therapy. Basel: Karger; 2009.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, e.a. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37: 109-20.
- Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1075-7.
- Wirz-Justice A, van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 445-53.
- Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 14-21.
- Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, e.a. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 298-301.
- Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, Hoogendijk WJ, van Heerikhuizen JJ, Hofman MA, e.a. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 655-62.

AUTEURS

RITSAERT LIEVERSE is psychiater, afd. Psychiatrie en Neuropsychologie, Maastricht University, Maastricht.

RIXT RIEMERSMA-VAN DER LEK is psychiater, Universitair Medisch Centrum Groningen.

HANNEKE VOERMANS is psychiater, U-center, Epen.

WITTE J.G. HOOGENDIJK is hoogleraar Psychiatrie en afdelingshoofd afd. Psychiatrie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentieadres: Ritsaert Lieverse, afd. Psychiatrie en Neuropsychologie, Maastricht University, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: r.lieverse@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-10-2011.

SUMMARY

Chronotherapy for affective disorders – R. Lieveerse, R.F. Riemersma-van der Lek, J.M. Voermans, W.J.G. Hoogendijk –

BACKGROUND In the literature there is increasing interest in the chronobiology of affective disorders and in the most important chronotherapies for treating these disorders.

AIM To discuss the background to and the main features of the most important therapies for affective disorders.

METHOD Using PubMed, we performed a concise review of the literature on the use of chronotherapeutics in affective disorders and we also studied the standard textbooks on the subject.

RESULTS Light therapy is the type of chronotherapy that has been studied most. Chronotherapies show interesting and promising results in open label studies, but so far there have been no randomized double-blind placebo controlled trials.

CONCLUSION Chronotherapeutics provides a neurobiological model and a series of promising, possibly effective non-pharmacological therapies, particularly for affective disorders. Light therapy deserves to be included in the multidisciplinary treatment guidelines relating to affective disorders. However, more, better and longer trials are needed in order to evaluate the various types of chronotherapies.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)6, 527-537]

KEY WORDS chronotherapeutics, dark treatment, depression, light treatment, wake-treatment