

# Lichttherapie en melatonine bij slaap/waakstoornissen

*door J. Beullens*

Gepubliceerd in 1995, no. 6

## Samenvatting

**De effectiviteit van lichttherapie en melatoninetherapie bij stemmingsstoornissen en slaap/waakritmestoornissen is het voorbije decennium naarstig bestudeerd. Het kernprobleem bij slaap/waakritmestoornissen ligt in een verstoring van de circadiane ritmen en slaap/waakmoeilijkheden vormen de hoofdklacht. Deze syndromen bieden wetenschappers het voordeel dat hun oorzaak bekend is. In dit artikel wordt de invloed van intens licht en melatonine op respectievelijk het jet lag-syndroom, het ploegenarbeidsyndroom en het syndroom van de naar later verschoven slaapfase besproken. De consistente, alhoewel schaarse, onderzoeksresultaten tonen aan dat de effectiviteit van lichttherapie hierbij niet berust op de onderdrukking van de melatonineproductie, alhoewel de vaststelling daarvan aan de basis ligt van de herontdekking van lichttherapie. De mogelijke werkingsmechanismen van intens licht, respectievelijk melatonine, worden besproken en de voorgestelde hypothesen kunnen mogelijk bijdragen tot het onderzoek omtrent lichttherapie bij stemmingsstoornissen.**

## Inleiding

Het voorbije decennium is veel onderzoek verricht naar de toepassing van lichttherapie bij psychiatrische stoornissen (hoofdzakelijk stemmingsstoornissen) en slaap/waakritmestoornissen. Van het begin af ging de aandacht daarbij overwegend uit naar de seizoengebonden stemmingsstoornis ('seasonal affective disorder'), waarover ook in het Nederlands ondertussen overzichtsartikels zijn verschenen (Coenen e.a. 1988; Van IJken en Van Nispen tot Pannerden 1994). Pas in 1990 werd het belang van lichttherapie aangetoond voor slaap/waakritmestoornissen, met name voor het ploegenarbeidsyndroom (Czeisler e.a. 1990) en voor de naar later verschoven slaapfase (Rosenthal e.a. 1990).

Slaap/waakritmestoornissen zijn slaapstoornissen waarbij het natuurlijke slaap/waakritme wordt verstoord door de eisen die door de natuurlijke of sociale omgeving worden opgelegd of gewenst, wat betreft de tijdsperioden van activiteit en slaap. Zij gaan normaliter niet gepaard met psychiatrische problemen. Psychiaters zullen er zelden rechtstreeks mee geconfronteerd worden. Dat zij het onderwerp van onderhavig artikel uitmaken, ligt in het mogelijk belang van het onderzoekswerk rond slaap/waakritmestoornissen voor de aanwending van lichttherapie bij stemmingsstoornissen. Slaap/waakritmestoornissen bieden het voordeel dat de oorzaak van de syndromen bekend is, namelijk een verstoring van het circadiane ritme. De pathogenese van de seizoengebonden stemmingsstoornis, de niet-seizoengebonden stemmingsstoornis en het premenstrueel syndroom, de drie stemmingsstoornissen waarbij lichttherapie wordt gebruikt (Beullens 1994), is niet zo duidelijk. Alleen al voor de seizoengebonden stemmingsstoornis komt men al vlug tot een half dozijn hypothesen ter verklaring van de effectiviteit van lichttherapie (Coenen e.a. 1988; Van IJken en Van Nispen tot Pannerden 1994).

Een van deze hypothesen is de melatoninehypothese. De ontdekking dat intens kunstlicht de melatonineconcentratie onderdrukt (Lewy e.a. 1980), ligt overigens aan de basis van de aanwending van lichttherapie. In dit artikel wordt de invloed van lichttherapie en melatonine op slaap/waakritmestoornissen besproken. Eerst wordt wat uitleg verstrekt omtrent melatonine, de invloed van lichttherapie daarop en de mogelijke inwerking van beide op de biologische klok. Vervolgens komen de drie slaap/waakritmestoornissen aan bod waarbij het effect van lichttherapie en melatonine is onderzocht: het jet lag-syndroom, het ploegenarbeidsyndroom en het syndroom van de naar later verschoven slaapfase.

### **Melatonine, lichttherapie en de biologische klok**

Melatonine is een hormoon dat wordt afgescheiden door de pijnappelklier. De aanwezigheid van melatonine wordt vooral nagegaan in urine en bloed. De excretie van melatonine via de urine vertoont een circadiaan ritme met een lage excretie overdag en een hoge excretie 's nachts (Lynch e.a. 1975). De secretie in het bloed neemt 's avonds sterk toe en bereikt bij jonge volwassenen een piekwaarde rond 3 uur 's nachts (Thomas en Miles 1989). Excretie- en secretieritme correleren hoog met elkaar (Wetterberg 1978), zelfs na een faseverschuiving in de slaap/waak- en de licht/donkercyclus (Deacon en Arendt 1994). Het intraïndividueel secretiepatroon is consistent: secretie-amplitude en -hoeveelheid lijken kenmerkend te zijn voor het individu (Lynch e.a. 1975; Miles en Philbrick 1988). Omwille van zijn stabiliteit wordt het melatonineritme, net als het lichaamstemperatuurritme, beschouwd als een indicator van het circadiane ritme (Shanahan en Czeisler 1991).

Het circadiane ritme van melatonine persisteert niet alleen als men 's nachts met licht aan slaapt (Wetterberg 1978), maar ook als men de slaap/waakcyclus omkeert (Vaughan e.a. 1976). Kunstlicht voor huishoudelijk gebruik heeft evenwel hooguit een lichtsterkte van 500 lux. Een 2 uur durende nachtelijke blootstelling aan 2.500 lux (het equivalent van onrechtstreeks zonlicht in de buurt van een raam op een klare lentedag) veroorzaakt echter wel een significante daling van de melatonineconcentratie. Die daling is minder uitgesproken bij een lichtsterkte van 1.500 lux en ontbreekt bij 500 lux (Lewy e.a. 1980). Lichttherapie, waarbij doorgaans kunstlicht van 2.500 of meer lux wordt gebruikt, onderdrukt bijgevolg de melatoninesecretie.

Lichttherapie beïnvloedt bovendien het circadiane ritme. Een blootstelling aan licht van 2.000 lux tussen 6 en 9 uur gedurende 3 opeenvolgende dagen vervroegt het circadiane ritme van de melatonineconcentratie in het bloed met ongeveer 1 uur (Dijk e.a. 1989). Kunstlicht van 3.000 lux tussen 3 en 9 uur vervroegt reeds na één dag het melatonineritme met 1 à 2 uur (Buresova e.a. 1991). Licht van 7.000 à 12.000 lux 7 opeenvolgende avonden gedurende 4 uur 's avonds aangeboden verschuift het circadiane ritme van de lichaamstemperatuur met 6 uur naar achter in de tijd (Czeisler e.a. 1986). Een omkering van de licht/donkercyclus met behulp van licht van 8500 lux gedurende 4 opeenvolgende nachten veroorzaakt een verschuiving naar later van lichaamstemperatuur- en melatonineritme met ongeveer 8 uur (Shanahan en Czeisler, 1991).

Lichttherapie werkt dus in op onze biologische klok. Aangenomen wordt dat de biologische klok wordt gevormd door de suprachiasmatische kernen in de hypothalamus. Het bestaan van een retinosuprachiasmatische verbinding is aangetoond via welke de retinale lichtinformatie de suprachiasmatische kernen kan bereiken, alwaar de circadiane ritmen worden geregeld (Sadun e.a. 1984). De suprachiasmatische kernen zijn op hun beurt verbonden met de pijnappelklier waar melatonine wordt geproduceerd. Er zijn aanwijzingen dat melatonine in dit alles een nog niet opgehelderde maar belangrijke rol speelt. Een nachtelijke aanbidding van intens licht, dat de melatoninesecretie onderdrukt, veroorzaakt tegelijkertijd een verhoging van de lichaamstemperatuur. Deze verhoging wordt ongedaan gemaakt (ze daalt tot het niveau dat gebruikelijk is onder slaapdeprivatie in zwak licht) door een infusie van melatonine, waardoor het endogene niveau wordt

hersteld (Strassman e.a. 1991).

### **1. Jet lag-syndroom**

Een lange vliegtuigreis naar het oosten of het westen waarin op korte tijd verscheidene tijdzones worden overvlogen, kan een 'jet lag' veroorzaken. Een jet lag kan zich manifesteren in inslaap- of doorslaapproblemen, slaperigheid, verminderde subjectieve waakzaamheid, gedaalde prestaties en eventueel somatische symptomen (vooral gastro-intestinale stoornissen). De kern van het syndroom is het verstoorde slaap/waakritme (Beullens e.a. 1993).

Na een westwaartse vliegtuigreis van Stockholm naar Los Angeles over negen tijdzones duurde het in een gezin gemiddeld zeven dagen voor het melatonineritme weer synchron met de licht/donkericyclus (Wetterberg 1978). Na een reis over zeven tijdzones van Brussel naar Chicago en omgekeerd, nam een volledige aanpassing van het melatonineritme bij vijf jonge mannen telkens ongeveer elf dagen in beslag. Alleen na de westwaartse trip daalde het melatonineniveau per etmaal beduidend, wellicht omdat de duur van het daglicht toen zestien uur bedroeg tegenover tien uur normaal. Het melatoninepatroon was het sterkst verstoord na de oostwaartse vlucht, wat gepaard ging met een slaapverstoring en een toename van de Hamilton angst- en depressiescores (Fèvre-Montange e.a. 1981).

De heilzame werking van lichttherapie bij een jet lag-syndroom is weliswaar nog niet overtuigend aangetoond, maar onderzoeken geven wel sterke aanwijzingen in die richting. Op basis van talloze laboratoriumonderzoeken meent Wever (1985) dat lichttherapie het syndroom weliswaar niet plotsklaps zal doen verdwijnen maar licht van meer dan 3.000 lux, dat dagelijks langer dan 3 uur wordt toegediend, zou kunnen helpen de symptomen sneller te boven te komen. Verondersteld wordt dat intens licht in het begin van de nacht een faseverschuiving naar later zal veroorzaken en intens licht op het einde van de nacht een fasevervroeging (Daan en Lewy 1984). De tijdstippen op de plaats van bestemming waarmee begin, respectievelijk einde, van de nacht op de plaats van vertrek precies corresponderen, hangen af van het aantal tijdzones dat men overbrugt en van de richting waarin men vliegt (Koopmans 1989). Na een oostwaartse vliegtuigreis komt men terecht op een vroeger, na een westwaartse vlucht op een later tijdstip dan de biologische klok aangeeft. De hersynchronisering vereist bijgevolg niet noodzakelijk kunstlicht; soms zal men gebruik kunnen maken van het natuurlijk daglicht (Daan en Lewy 1984). Een studie heeft aangetoond dat de aanpassing sneller verloopt in de groep die na de vliegtuigreis om de andere dag zijn tijd buiten het hotel doorbrengt dan in de groep die de hele tijd in het hotel blijft. Aangezien de 'buitendeurgroep' ook meer sociale contacten had, is het niet mogelijk de inbreng van het zonlicht precies aan te geven (Wever 1985). Van melatonine wordt ook reeds een decennium aangenomen dat het de hersynchronisering na een jet lag zou kunnen versnellen (Arendt en Marks 1983), hetgeen inmiddels in een tweetal dubbelblinde studies is aangetoond. In de eerste studie overvlogen 17 Britten 8 tijdzones van Londen naar San Francisco. Drie dagen voor hun terugreis en 4 dagen nadien namen ze 's avonds een capsule in die 5 mg melatonine of een placebo bevatte. Zeven dagen na hun thuiskomst werd de beleving van de jet lag als zeer negatief aangegeven op een visueel analoge schaal (VAS) na inname van placebo en als eerder onbetekenend na inname van melatonine (Arendt e.a. 1986). In deze laatste conditie was de gerapporteerde slaaplatentietijd korter en de subjectieve slaapkwaliteit beter. Slaaplatentie correleerde significant positief en slaapkwaliteit significant negatief met de jet lag-beleving. Verder was er een tendens tot een betere stemming en was de subjectieve waakzaamheid groter om 18 en 24 uur. De prestaties op een aandachts- en een redeneerproef, die elke 4 uur werden uitgevoerd, verschilden echter niet. Ten slotte leken de endogene circadiane ritmen van melatonine en cortisol sneller te hersynchroniseren in de melatoninegroep; het ritme van de lichaamstemperatuur daarentegen veranderde niet (Arendt e.a. 1987). Melatonine beïnvloedt dus vooral de subjectieve beleving van jet lag en slaapkwaliteit, die onderling nauw samenhangen, en rechtstreeks of onrechtstreeks sommige hormonale ritmen.

In een andere studie vlogen twintig Nieuwzeelanders over 12 tijdzones van Auckland naar Londen en drie weken later weer terug huiswaarts. Drie dagen voor, tijdens elke vlucht en 3 dagen nadien slikten ze 5 mg melatonine of een placebo. De eerste dagen na aankomst kenschetste de melatoninegroep haar jet lag-beleving op een VAS-schaal als minder ernstig dan de placebogroep en zichzelf op POMS-schalen als energieke en minder vermoeid. Bij retrospectieve schattingen op de tiende dag na aankomst gaf ze een significant lager globaal jet lag-niveau op en significant minder dagen vooraleer het slaappatroon zich herstelde, de vermoeidheid overdag verdween en het normale energieniveau bereikt werd. Het gerapporteerde aantal uren slaap verschilde echter niet tussen beide condities (Petrie e.a. 1989).

## **2. Ploegenarbeidsyndroom**

Een arbeidstijdregeling waarbij twee of meer diensten worden ingericht om de productie of dienstverlening buiten de gebruikelijke werkuren te verzekeren en waarbij een ploeg werkers de verantwoordelijkheid draagt, wordt ploegenarbeid genoemd. Ploegenarbeid kan aanleiding geven tot een syndroom als rustperiodes, zoals weekenden en vakanties, niet langer volstaan om te recupereren (Beullens en Dirx 1995). Een verminderde slaapduur en slaapkwaliteit tijdens de rustperiode, een verhoogde slaperigheid tijdens de waakperiode, psychosociale moeilijkheden, gastro-intestinale en cardiovasculaire symptomen kunnen deel uitmaken van dit syndroom (De Roeck e.a. 1990; Beullens en Dirx 1995). Slaap- en waakstoornissen zijn het meest voorkomende gezondheidsprobleem bij ploegenarbeiders (De Roeck e.a. 1990).

De melatonineproductie ondergaat onder invloed van een ploegendienststelsel veranderingen, die verschillen al naargelang het een roterend ploegendienststelsel of een permanente nachtdienst betreft. De melatoninepiekwaarde van olieraffinaderij-arbeiders in een snel roterend ploegendienststelsel bedroeg tijdens de nachtdienst een veelvoud van dat van slapende controlepersonen (Touitou e.a. 1990). Bij mensen die reeds meer dan 6 maanden 's nachts werken, verplaatst de melatoninesecretie zich evenwel naar overdag. Bij 2 bakkers situeerde het secretiemaximum zich na 14 uur, hun tijdstip van ontwaken (Waldhauser e.a. 1986). Bij 9 nachtarbeiders lag de melatoninepiek rond 19 uur, terwijl ze meestal in de voormiddag sliepen (Sack e.a. 1992). De melatoninesecretie verschuift bij permanente nachtarbeiders niet naar de slaaperperiode, het melatonineritme is dus niet volkomen aangepast. Dit neemt niet weg dat de melatonineproductie bij de mens sterker afhankelijk lijkt te zijn van de slaap/waak- dan van de licht/donkeracyclus.

De invloed van intens licht tijdens de nachtdienst op het circadiane ritme van de lichaamstemperatuur is bestudeerd in twee gecontroleerde experimentele onderzoeken, waarbij nachtdiensten van ongeveer middernacht tot 8 uur werden gesimuleerd. In het eerste onderzoek werd de experimentele groep enkel de eerste nacht van middernacht tot 4 uur geconfronteerd met licht van 6.000 lux, tegenover 150 à 200 lux de andere nachten (en in de controlegroep). In vergelijking met de voorafgaandelijke basislijnnacht was tijdens de derde nachtdienst het minimum van de lichaamstemperatuur in de controlegroep met 143 minuten en in de experimentele groep met 355 minuten naar later geschoven, waardoor het enkel in deze laatste groep binnen de slaaperperiode viel. Alhoewel ze evenveel tijd in bed doorbrachten, sliep de experimentele groep ongeveer 1 uur meer omdat ze minder wakker werd. De controlegroep was merkbaar slaperiger tijdens de tweede helft van de waakperiode (Dawson en Campbell 1991).

De licht/donkercontrasten waren in het tweede onderzoek groter doordat de experimentele groep haar nachten doorbracht onder een verlichting van 7.000 à 12.000 lux en overdag (van 9 tot 17 uur) in een verduisterde kamer moest blijven. Tijdens de zesde nachtdienst was het minimum van de lichaamstemperatuur niet veranderd in de controlegroep en 9,6 uur naar achter in de tijd verschoven in de experimentele groep. Deze laatste sliep gemiddeld 2 uur langer en was tijdens de nachtdienst subjectief waakzamer en presteerde beter op een rekenproef (Czeisler e.a. 1990).

Slechts één experimentele gevalsstudie biedt niet erg overtuigende aanwijzingen dat melatonine het aanpassingsproces zou kunnen versnellen. Voor een achtendertigjarige man werd een drieploegendienststelsel gesimuleerd waarbij om de 6 dagen de ploegendienst met 8 uur vervroegde. Tijdens de eerste dienstweek slikte hij capsules die 5 mg melatonine bevatten en was zijn lichaamstemperatuurritme volgens de onderzoekers reeds aangepast na 3 etmalen. Tijdens de tweede dienstweek nam hij placebocapsules in en duurde de aanpassing 1 dag langer en was ze minder volkomen (Armstrong e.a. 1986). Het is mogelijk dat melatonine het circadiane ritme van de lichaamstemperatuur beïnvloedde. Over het eventuele effect op het slaap/waakritme valt niets te zeggen omdat geen enkel aspect van het slaap/waakgedrag werd gemeten.

### **3. Syndroom van de naar later verschoven slaapfase**

Het syndroom van de naar later verschoven slaapfase verwijst naar een reeds meer dan 6 maanden bestaand onvermogen om in te slapen op een tijdstip dat gewenst is om aan de eisen gesteld door studie of werk te voldoen. Inslapen lukt niet voor 2 à 6 uur 's morgens. Wanneer geen strikt tijdschema vereist is, zoals tijdens weekenden en vakanties, ontwaakt men spontaan na een slaap van normale duur, samenstelling en kwaliteit (Weitzman e.a. 1981). Psychosociale moeilijkheden en problemen op het werk of op school door absentisme of chronisch te laat komen, zijn vaak het gevolg.

Er zijn aanwijzingen dat bij deze patiënten niet alleen de slaapfase maar ook de melatoninefase enigszins naar later verschoven is. Bij 8 mannelijke patiënten ligt het secretiemaximum gemiddeld rond 4.43 uur (Dahlitz e.a. 1991), bij 10 gezonde jonge volwassenen rond 3 uur (Thomas en Miles 1989).

#### **Effecten**

Het effect van lichttherapie op de circadiane ritmen van lichaamstemperatuur en fysiologische slaperigheid is nagegaan bij 20 patiënten in een studie met een cross-over design. De fysiologische slaperigheid werd gemeten met behulp van een meervoudige slaaplatentietest (MSLT), waarbij met behulp van een EEG om de twee uur wordt getest hoe snel men inslaapt (de slaaplatentietijd). Tijdens de actieve behandeling werd gedurende 2 uur licht van 2.500 lux aangeboden tussen 6 en 9 uur en werden brillen met donkere glazen gedragen tussen 16 uur en zonsondergang. Tijdens overeenkomende tijdsperioden werd in de controlebehandeling gebruik gemaakt van respectievelijk licht van 300 lux en brillen met heldere glazen. Door de actieve behandeling werd het minimum van de lichaamstemperatuur 1 uur en 25 minuten vervroegd, door de controlebehandeling slechts 10 minuten. Enkel in de actieve conditie zijn de slaaplatenties in de voormiddag significant toegenomen. De subjectieve indrukken zijn hiermee in overeenstemming: een grotere waakzaamheid 's morgens en een vervroegde slaaptijd in de actieve conditie (Rosenthal e.a. 1990).

Het effect van melatonine werd onderzocht door Dahlitz en medewerkers (1991). In een dubbelblind cross-overonderzoek namen de patiënten gedurende 4 weken om 22 uur een gelatinecapsule in die ofwel 5 mg melatonine ofwel een placebo bevatte. Melatonine bleek de inslaaptijd met gemiddeld 82 en de ontwaaktijd met 117 minuten te vervroegen in vergelijking met placebo. Deze fasevervroeging begon 1 à 2 dagen na het begin van de melatoninetoediening en stopte 1 à 2 dagen na de beëindiging ervan. Het circadiane ritme van de subjectieve waakzaamheid werd echter niet beïnvloed. Melatonine-inname vervroegde dus duidelijk het slaap/waakritme. Of ook het circadiane ritme van de melatoninesecretie werd beïnvloed kan dit onderzoek ons niet vertellen omdat het melatonineniveau achteraf niet meer werd gemeten.

## Bespreking

De drie besproken slaap/waakritmestoornissen zijn syndromen te wijten aan wijzigingen in de tijdstippen van activiteit en slaap die door de natuurlijke omgeving worden opgedrongen (jet lag) of door de sociale omgeving worden geëist (ploegenarbeid) of gewenst (naar later verschoven slaapfase). Zij vereisen een verschuiving van de tijd die door de biologische klok wordt aangegeven ten opzichte van de omgevingstijd en resulteren primair in een slaap/waakstoornis, met name in een verminderde waakzaamheid tijdens de waakperiode en/of een gestoorde slaap tijdens de slaaperiode.

Deze slaap/waakritmestoornissen kunnen zowel verholpen worden met behulp van lichttherapie als met behulp van melatoninetoediening. Van lichttherapie wordt wat jet lag betreft sterk vermoed dat het helpt, maar dit is nog niet overtuigend aangetoond. Bij ploegenarbeidsyndroom en naar later verschoven slaapfase bestaat het effect van lichttherapie primair uit een (soms aanzienlijke) verschuiving van het circadiane ritme (van de lichaamstemperatuur) in de gewenste tijdsrichting. Een toename van de slaaplatenties in de naar later verschoven slaapfase wijst op een verplaatsing van het ritme van de fysiologische waakzaamheid. Blijkbaar is de verschuiving van de circadiane ritmen zo groot dat de slaap/waakstoornissen verdwijnen: men slaapt langer tijdens de rustperiode en is subjectief waakzamer tijdens de werkperiode, wat zich zelfs kan uiten in een verbetering van de cognitieve performantie. Opvallend is wel dat vaak licht wordt gebruikt (of wordt voorgesteld te gebruiken) met een intensiteit die hoger is dan de 2.500 lux die gebruikelijk is bij stemmingsstoornissen (Beullens 1994). Dit gebeurt duidelijk vanuit de veronderstelling dat hoe groter de lichtintensiteit is, hoe groter de kans wordt dat men de biologische klok effectief kan bijsturen.

De inname van melatonine heeft bij jet lag in de eerste plaats een positieve invloed op de beleving van zowel jet lag als van diverse aspecten van het slaap/waakgedrag (subjectieve slaapkwaliteit, slaaplatentie en waakzaamheid). Bovendien correleert de jet lag-ervaring met subjectieve slaaplatentie en slaapkwaliteit. Verder verbetert ook de stemming in de richting van energieke en minder vermoeid. Wat circadiane ritmen betreft, lijken die van melatonine en cortisol sneller te hersynchroniseren, die van lichaamstemperatuur en cognitieve prestaties echter niet. Bij de naar later verschoven slaapfase vervroegt melatonine het slaap/waakritme (zowel inslaap- als ontwaaktijd), maar niet het circadiane ritme van de subjectieve waakzaamheid. Bij het ploegenarbeidsyndroom lijkt melatonine de hersynchronisering van het ritme van de lichaamstemperatuur te versnellen, maar de aanwijzingen daarvoor zijn niet overtuigend en betreffen slechts één gevalstudie.

De heilzame werking van een toediening van melatonine, en dus een verhoging van het melatonineniveau, bij slaap/waakritmestoornissen is intrigerend. Intens licht, dat ook therapeutisch werkt, onderdrukt namelijk de melatonineproductie. De werkingsmechanismen van lichttherapie en melatonine zijn onmiskenbaar verschillend, althans bij slaap/waakritmestoornissen. Lichttherapie werkt rechtstreeks in op de biologische klok en verschuift het circadiane ritme. Dit vereist zeer intens licht en heeft een verdwijning van de slaap/waakproblemen als nevenverschijnsel. Melatonine speelt hierbij vermoedelijk geen intermediaire rol van betekenis.

De werking van melatonine lijkt minder diepgaand te zijn en betreft niet het circadiane ritme in het algemeen, maar slechts het slaap/waakritme en enkele hormonale ritmen. Melatonine beïnvloedt primair belevingsaspecten van jet lag en slaap/waakgedrag, die trouwens onderling sterk samenhangen. Dit alles wekt de indruk dat het effect van melatoninetherapie eerder berust op een hypnosedatieve/slaapinducerende dan op een chronobiologische werking. Melatonine heeft inderdaad een hypnosedatief/slaapinducerend effect dat groter is naarmate de dosis groter is en de wijze van toediening rechtstreekser. Een orale toediening van 2 mg om 17 uur veroorzaakt een toename van de vermoeidheid 's avonds (Arendt e.a. 1984). Een intranasale toediening van 1,7 mg verwekt vaak slaap binnen de 2 uur (Lieberman e.a. 1985). Na een intraveneuse inspuiting van 1,25 mg per kg

lichaamsgewicht vallen alle proefpersonen in slaap na 15 à 20 minuten (Anton-Tay e.a. 1971). Bovendien lijken spontane nachtelijke waakperioden te correleren met pieken in de endogene melatoninesecretie (Birkeland 1982). In de nacht na een nacht (in het totaal 36 uur) slaapdeprivatie, blijkt het melatonineniveau meer dan verdubbeld (Salin-Pascual e.a. 1988). Deze laatste vaststelling verklaart wellicht de reeds gesignaleerde hoge melatoninepiekwaarden van ploegenarbeiders in een snel roterend ploegendienststelsel (Touitou e.a. 1990). Uit de verplaatsing van de melatoninesecretie naar overdag bij permanente nachtarbeiders (Waldhauser e.a. 1986) ten slotte, blijkt dat de melatonineproductie sterker afhankelijk is van de slaap/waak- dan van de licht/donkeracyclus. Endogene melatonine lijkt dus de rol van een natuurlijk hypnoticum te vervullen dat de slaap helpt induceren en in stand houden. Hieraan dankt de extra toediening van exogene melatonine bij slaap/waakritmestoornissen wellicht haar therapeutische werkzaamheid.

### **Besluit**

Alhoewel de onderzoeken betreffende de aanwending van lichttherapie en melatonine bij slaap/waakritmestoornissen schaars zijn, zijn de verkregen resultaten toch consistent: beide behandelwijzen zijn effectief. De werkingsmechanismen van lichttherapie en melatonine moeten bij slaap/waakritmestoornissen bijgevolg verschillend zijn. Alhoewel de vaststelling dat intens licht de melatonineproductie onderdrukt aan de basis ligt van de herontdekking van de lichttherapie, berust haar effectiviteit daar niet op. De bevindingen suggereren dat lichttherapie eerder rechtstreeks inwerkt op de biologische klok en de circadiane ritmen manipuleert, terwijl melatonine eerder een primair hypnosedatieve/slaapinducerende invloed heeft. Deze plausible hypothesen kunnen niet zonder meer getransponeerd worden naar de psychiatrische syndromen waarbij lichttherapie wordt gebruikt, maar zijn toch waard in overweging genomen te worden als men poogt het effect van intens licht op stemmingsstoornissen te verklaren.

### **Literatuur**

**Anton-Tay, F., J.L. Diaz, A. Fernandez-Guardiola (1971), On the effect of melatonin upon human brain; Its possible therapeutic implications. *Life Sciences*, 10, 841-850.**

Arendt, J., A.A. Borbely, C. Franey e.a. (1984), The effects of chronic, small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study. *Neuroscience Letters*, 45, 317-321.

Arendt, J., M. Aldhous, V. Marks (1986), Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *British Medical Journal*, 292, 1170.

Arendt, J., M. Aldhous, J. English e.a. (1987), Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics*, 30, 1379-1393.

Arendt, J., V. Marks (1983), Can melatonin alleviate jet lag? *British Medical Journal*, 287, 426.

Armstrong, S.M., V.M. Cassone, M.J. Chesworth e.a. (1986), Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin. *Journal of Neural Transmission*, Supplement 21, 375-394.

Beullens, J. (1994), Lichttherapie: een afbakening van haar toepassingsgebieden vanuit een chronobiologisch standpunt. *Tijdschrift voor Geneeskunde* (in druk).

- Beullens, J., J. Dirx (1995), Het ploegenarbeidsyndroom. Deel 1. Voorkomen en beïnvloedende factoren. *Tijdschrift voor Geneeskunde* (in druk).
- Beullens, J., P. Theys, B. Leroy e.a. (1993), Jet lag, een slaap-waakritmestoornis. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 49, 655-663.
- Birkeland, A.J. (1982), Plasma melatonin levels and nocturnal transitions between sleep and wakefulness. *Neuroendocrinology*, 34, 126-131.
- Buresova, M., M. Dvorakova, P. Zvolsky e.a. (1991), Early morning bright light phase advances the human circadian pacemakers within one day. *Neuroscience Letters*, 121, 47-50.
- Coenen, A.M.L., E.L.J.M. van Luytelaar, A. Wirz-Justice (1988), Fototherapie bij winterdepressie: de stand van zaken. *Gedrag en Gezondheid*, 16, 16-21.
- Czeisler, C.A., J.S. Allan, S.H. Strogatz e.a. (1986), Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*, 233, 667-671.
- Czeisler, C.A., M.P. Johnson, J.F. Duffy e.a. (1990), Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *The New England Journal of Medicine*, 322, 1253-1259.
- Daan, S., A.J. Lewy (1984), Scheduled exposure to daylight: a potential strategy to reduce 'jet lag' following transmeridian flight. *Psychopharmacology Bulletin*, 20, 566-568.
- Dahlitz, M., B. Alvarez, J. Vigneau e.a. (1991), Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *The Lancet*, 337, 1121-1124.
- Dawson, D., S.S. Campbell (1991), Timed exposure to bright light improves sleep and alertness during simulated night shifts. *Sleep*, 14, 511-516.
- Deacon, S.J., J. Arendt (1994), Phase-shift in melatonin, 6-sulphatoxymelatonin and alertness rhythms after treatment with moderately bright light at night. *Clinical Endocrinology*, 40, 413-420.
- Dijk, D.J., D.G.M. Beersma, S. Daan e.a. (1989), Bright morning light advances the human circadian system without affecting NREM sleep homeostasis. *American Journal of Physiology*, 256, R106-R111.
- Fèvre-Montange, M., E. van Cauter, S. Refetoff e.a. (1981), Effects of 'jet lag' on hormonal patterns. II. Adaptation of melatonin circadian periodicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 52, 642-649.
- IJken, E.C. van, A.M. van Nispen tot Pannerden (1994), Lichttherapie bij seizoengebonden stemmingsstoornissen: iets nieuws onder de zon? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 36, 394-405.
- Koopmans, R. (1989), 'Jet lag': wat is het en wat doe je eraan? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 133, 430-433.
- Lewy, A.J., T.A. Wehr, F.K. Goodwin e.a. (1980), Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210, 1267-1269.
- Lieberman, H.R., G. Garfield, F. Waldhauser e.a. (1985), Possible behavioral consequences of light-induced changes in melatonin availability. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453, 242-252.



- Lynch, H.J., R.J. Wurtman, M.A. Moskowitz e.a. (1975), Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science*, 187, 169-171.
- Miles, A., D.R.S. Philbrick (1988), Melatonin and psychiatry. *Biological Psychiatry*, 23, 405-425.
- Petrie, K., J.V. Conaglen, L. Thompson e.a. (1989), Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *British Medical Journal*, 298, 705-707.
- Rosenthal, N.E., J.R. Joseph-Vanderpool, A.A. Levendosky e.a. (1990), Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 13, 354-361.
- Roeck, J. De, M. van Steenkiste, R. Cluydts (1990), Slaap- en waakproblemen bij mensen die in ploegen werken. Deel I: Prevalentie, kliniek en fysiopathologie. *Acta Neuro-psychiatrica*, 2, 13-17.
- Sack, R.L., M.L. Blood, A.J. Lewy (1992), Melatonin rhythms in night shift workers. *Sleep*, 15, 434-441.
- Sadun, A.A., J.D. Schaechter, L.E.H. Smith (1984), A retinohypothalamic pathway in man: light mediation of circadian rhythms. *Brain Research*, 302, 371-377.
- Salin-Pascual, R.J., H. Ortega-Soto, L. Huerto-Delgadillo e.a. (1988), The effect of total sleep deprivation on plasmamelatonin and cortisol in healthy human volunteers. *Sleep*, 11, 362-369.
- Shanahan, T.L., C.A. Czeisler (1991), Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of the circulating plasma melatonin and core body temperature in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 227-235.
- Strassman, R.J., C.R. Qualls, E.J. Lisansky e.a. (1991), Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *Journal of Applied Physiology*, 71, 2178-2182.
- Thomas, D.R., A. Miles (1989), Melatonin secretion and age. *Biological Psychiatry*, 25, 363-369.
- Touitou, Y., Y. Motohashi, A. Reinberg e.a. (1990), Effect of shift work on the night-time secretory patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *European Journal of Applied Physiology*, 60, 288-292.
- Vaughan, G.M., R.W. Pelham, S.F. Pang e.a. (1976), Nocturnalelevation of plasma melatonin and urinary 5-hydroxy-indoleacetic acid in young men: attempts at modification by brief changes in environmental lighting and sleep and by autonomic drugs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42, 752-764.
- Waldhauser, F., H. Vierhapper, K. Pirich (1986), Abnormal circadian melatonin secretion in night-shift workers. *The New England Journal of Medicine*, 1614.
- Weitzman, E.D., C.A. Czeisler, R.M. Coleman e.a. (1981), Delayed sleep phase syndrome: a chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Archives of General Psychiatry*, 38, 737-746.
- Wetterberg, L. (1978), Melatonin in humans: physiological and clinical studies. *Journal of Neural Transmission*, Supplement 13, 289-310.

Wever, R.A. (1985), Use of light to treat jet lag: differential effects of normal and bright artificial light on human circadian rhythms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453, 282-304.

**Summary: Light therapy and melatonin for sleep/wake rhythm disorders**

**During the past decade the efficacy of light therapy and melatonin therapy for affective and sleep/wake rhythm disorders has been studied profoundly. The core problem in sleep/wake rhythm disorders is a disturbance of the circadian rhythms. Sleep/wake problems are the main complaint. For scientists these syndromes have the advantage that their cause is known. This article discusses the influence of bright light and melatonin on respectively jet lag, shift maladaptation syndrome and delayed sleep phase syndrome. Although rare, the research results are consistent and they demonstrate that the efficacy of light therapy is not based on the suppression of the melatonin production. Possible working mechanisms of bright light, respectively melatonin, are discussed. The proposed hypotheses may possibly contribute to the research concerning light therapy for affective disorders.**

**De auteur is psycholoog en verbonden aan de Faculteit Geneeskunde van de Katholieke Universiteit te Leuven. Correspondentieadres: F. Schollaertstraat 25 bus 32, B-3010 Kessel-Lo.**

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 8-11-1994.