

# Slaap en chronobiologie bij de bipolaire stoornis

Refereerbijeenkomst SCBS  
25 maart 2021

Rixt Riemersma-van der Lek  
Psychiater en behandelcoördinator  
Expertisecentrum Slaap en Psychiatrie GGZ Drenthe

Disclosure belangen spreker

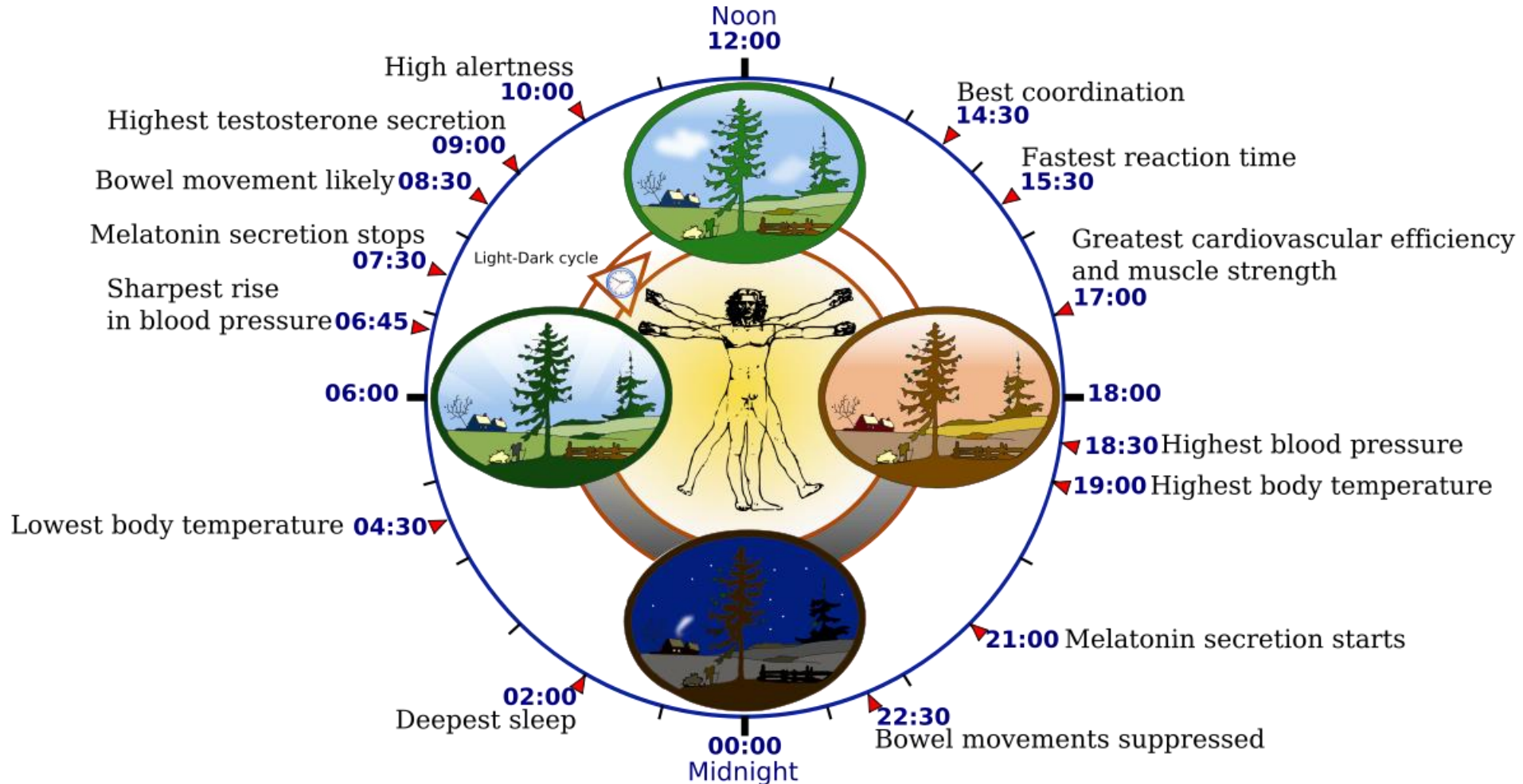
# Rixt Riemersma

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen

# Inhoud

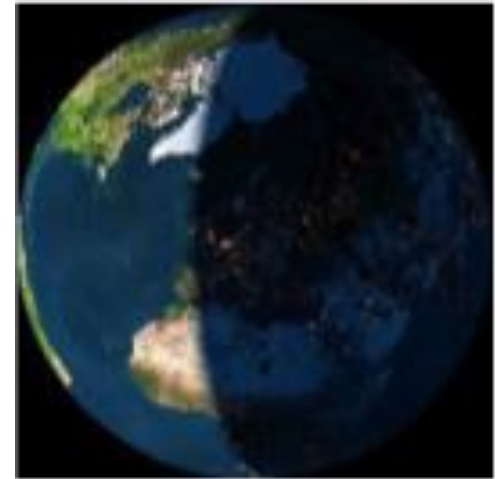
- Chronobiologie
- Chronotherapeutische interventies
  - Lichttherapie
  - Donkertherapie
  - Waaktherapie
  - Gecombineerde chronotherapie
  - CGT-i

# Chronobiologie en circadiane ritmes

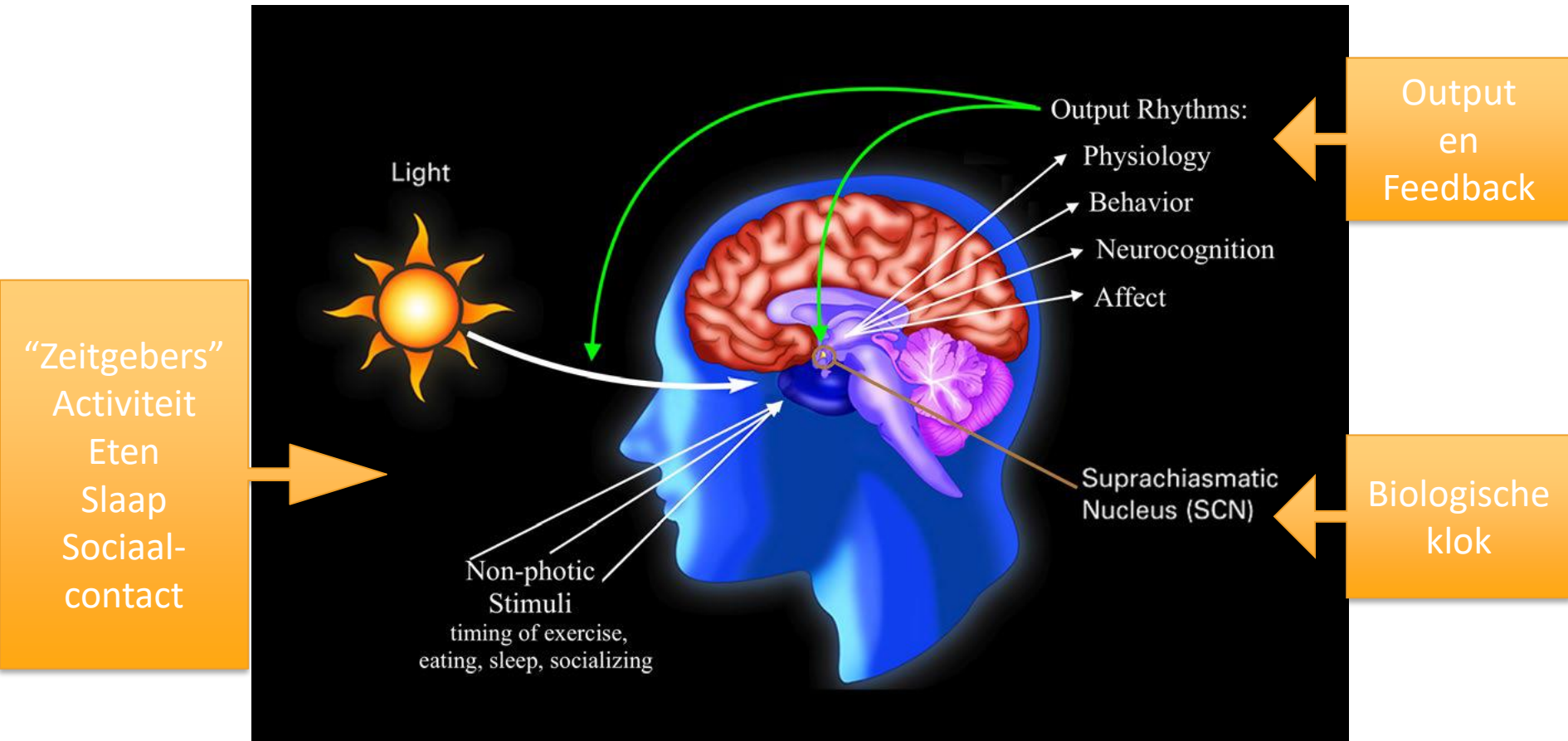


# Circadiane ritmes

- In afwezigheid van “**Zeitgebers**” zijn dit zichzelf voortzettende ritmes met een periode die ongeveer gelijk is aan rotatie van de aarde (~ 24 uur)
- Dagelijkse **synchronisatie** door “Zeitgebers” is nodig om deze ritmes gelijk te laten lopen met de 24 uur van een dag
- **Anticiperen** op de taken van de naderende dag



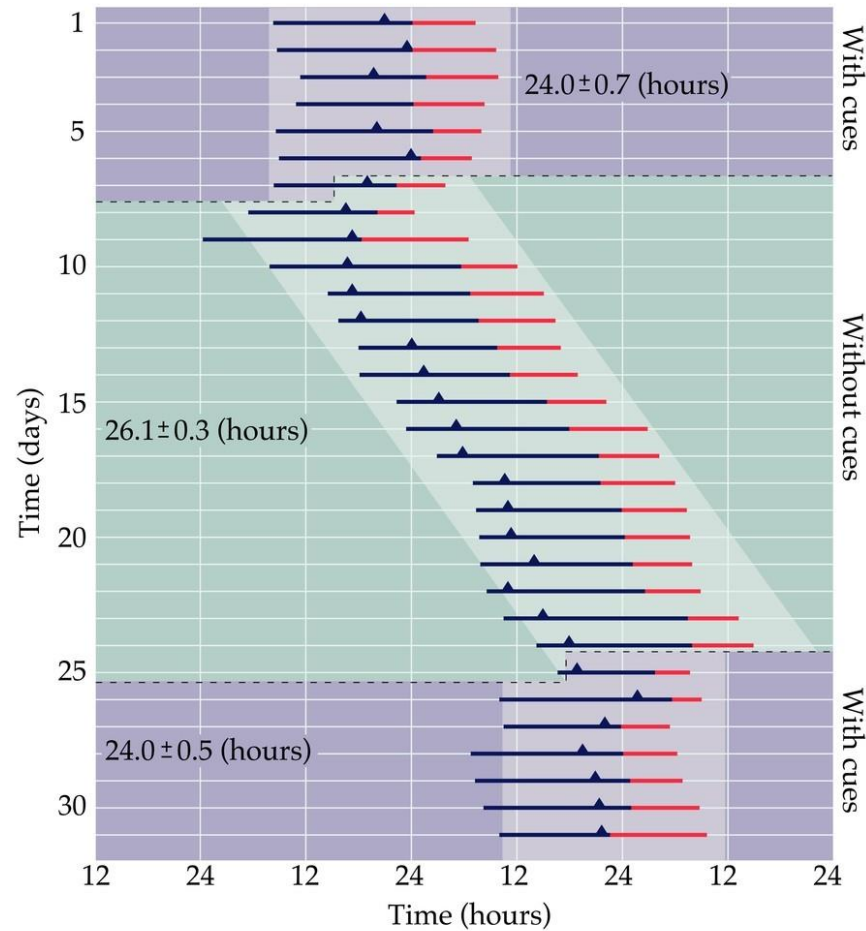
# Het circadiane systeem



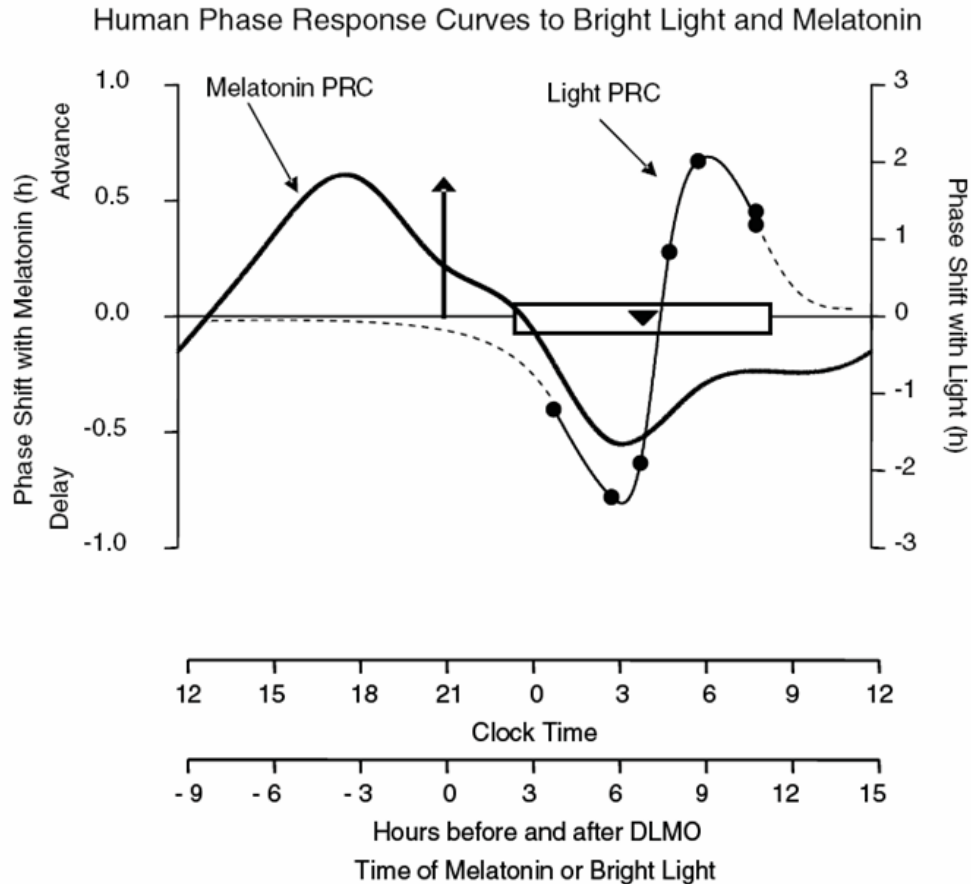
# Slaap-waak ritme zonder “Zeitgebers” > 24 uur

waken

slapen



# Licht - meest krachtige Zeitgeber



Naar voren schuiven ritme:

Licht:

~9u na DLMO

~1u voor ontwaken

Melatonine (0,5-1 mg):

~2u voor DLMO

~4u voor inslapen

Licht ~4x zo effectief



# Regulatie van slaap via twee processen

- **Biologische klok (C: circadiaan)**

Kans op slaap hangt af van circadiane fase waarin men zich bevindt.

Naar bed gaan kort na start van aanmaak melatonine (circadiane rustfase) is geassocieerd met:

- vlot inslapen
- goed doorslapen
- langere slaapduur

In tegenstelling tot wanneer in de circadiane activiteitsfase wordt geslapen

- **Slaapdruk (S: homeostase)**

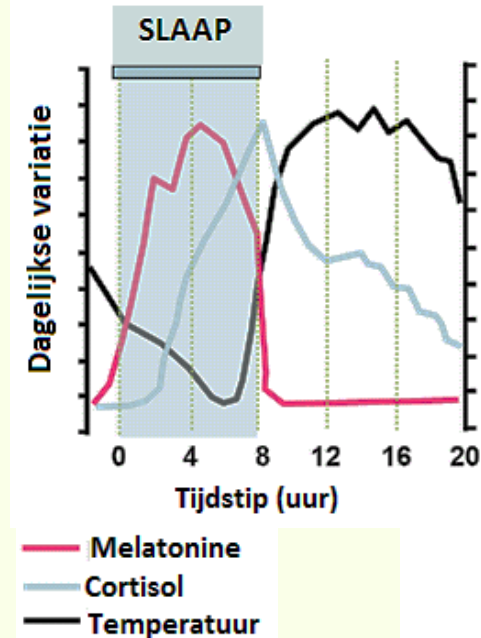
Kans op en behoefte aan slaap hangt af van slaap-waakgeschiedenis:

Langere waakduur → hogere slaapdruk

- verkort de slaaplatentie
- verlengt totale slaap duur
- verhoogt percentage N3

Langer slapen (lang liggen, dutten) → lagere slaapdruk

- tegenovergestelde effecten



# Chronotherapie

- Chronotherapie is iedere behandeling gebaseerd op de werkingsprincipes van circadiane ritmes en slaapfysiologie.
- Psychiatrische chronotherapie kan worden gedefinieerd als het gecontroleerd blootstellen aan omgevingsfactoren die van invloed zijn op biologische ritmes met als doel een therapeutisch effect te bereiken in de behandeling van psychiatrische aandoeningen.

(Lieverse et al., Tijdschrift voor Psychiatrie, 2012; 54,:527-537)

# Chronotherapeutische interventies

- Lichttherapie
- Donkertherapie
- Waaktherapie
- Gecombineerde chronotherapie
- Cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-i)

# Licht therapie

- 1984: Rosenthal e.a. beschrijven 29 patiënten met recidiverende depressies in de herfst of winter die spontaan genazen in de erop volgende lente of zomer
- Lichttherapie kan gebruikt worden als mono of add-on therapie bij de lichte tot matig ernstige niet-seizoensgebonden depressieve stoornis

(Ravindran et al. 2016)

# Licht therapie – bipolaire stoornis

- Lange tijd bleef de bipolaire stoornis letterlijk ‘onderbelicht’.
  - Terughoudendheid waarschijnlijk uit angst voor:
    - stemmingsomslag naar manie
    - gelijktijdig gebruik van medicatie
- Terwijl:
  - matig effect medicamenteuze behandelopties bipolaire depressie
  - 1/3 deel van het jaar sprake van depressie bij patienten met een bipolaire stoornis

# Licht therapie – bipolaire stoornis

- Van 7 gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies
- Slechts 2 negatief: een studie bij 26 patiënten met een psychotische bipolaire depressie (Franchini e.a. 2009) en een studie met meerdere methodologische problemen o.a. in de uitvoering van lichttoediening (Dauphinais e.a. 2012).
- De overige vijf studies toonden superioriteit van lichttherapie boven de controlebehandeling m.b.t. respons en/of remissie.

Gottlieb et al. Bipolar Disorders. 2019;21:741–773

# Licht therapie – bipolaire stoornis

- Aanleiding voor werkgroep Chronotherapie van het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen (KenBiS) een protocol op te stellen
  - <https://www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl/wp-content/uploads/2019/01/Protocol-Lichttherapie-bij-bipolaire-stoornissen.pdf>

## Lichttherapie protocol in het kort:

Dagelijks 10.000 lux, 30 minuten

's Morgens

1-3 weken (max 6 weken)

Wekelijks IDS-SR

# Kamer op het oosten – kortere opname

Table 1  
Length of hospitalization in eastern (E) and western (W) rooms (days, mean±S.D.)<sup>a</sup>

Season	Number	E rooms	W rooms	t (df)	P
<i>Unipolar patients</i>					
Whole sample	290 E, 125 W	23.08±10.94	20.92±10.50	1.86 (413)	0.062
Winter	71 E, 36 W	21.43±10.24	19.11±9.63	1.13 (105)	0.260
Spring	95 E, 46 W	24.45±11.01	21.43±10.89	1.53 (139)	0.128
Summer	63 E, 15 W	24.00±11.99	24.80±12.81	0.22 (76)	0.819
Fall	61 E, 28 W	21.91±10.35	20.32±9.51	0.69 (87)	0.490
<i>Bipolar patients</i>					
Whole sample	113 E, 74 W	19.80±9.48	23.47±11.78	2.35 (185)	0.020
Winter	37 E, 25 W	20.95±10.29	20.96±11.70	0.01 (60)	0.996
Spring	30 E, 15 W	19.60±8.20	21.06±9.88	0.53 (43)	0.600
Summer	20 E, 13 W	16.70±7.58	23.92±11.04	2.23 (31)	0.033
Fall	26 E, 21 W	20.77±10.86	27.90±12.97	2.05 (45)	0.046

<sup>a</sup> Data were analyzed with Student's *t*-test.

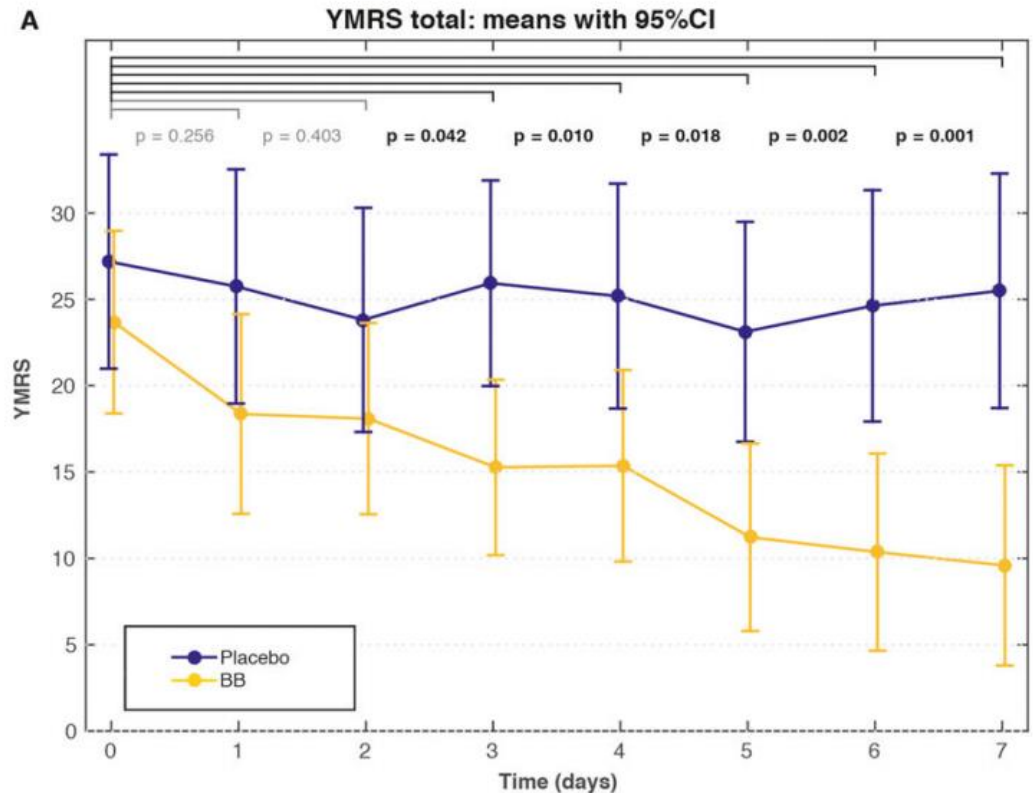
3.67 kortere  
opname duur



# Donkertherapie

## Blauw licht filterende glazen bij manie

- Randomized placebo controlled clinical trial
- Eenzijdig blind
- BB (n=12) en placebo (heldere glazen n=11)
- Gebruikelijke behandeling  
+
- 7 dagen bril van 6 pm tot 8 am

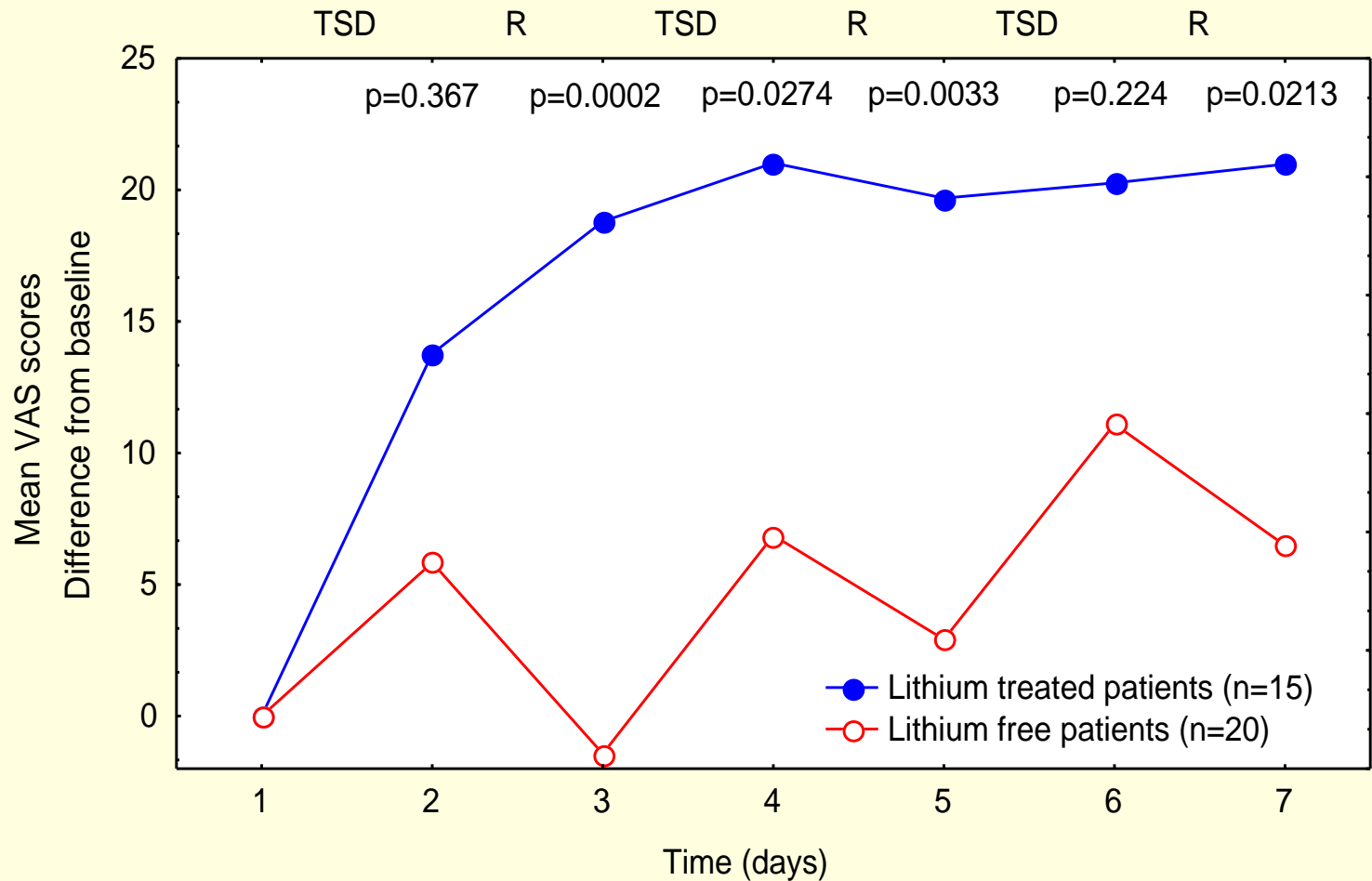


Henriksen et al Bipolar Disorder 2016

# Waak therapie (slaap deprivatie)

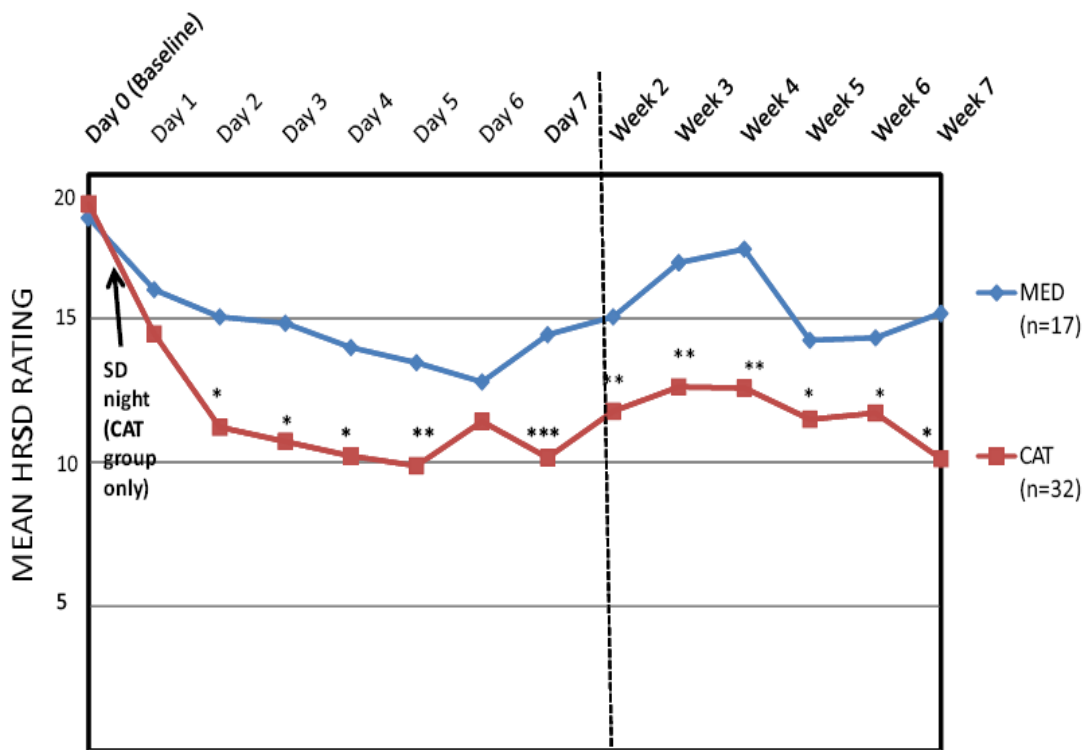
- Reductie van depressieve symptomen binnen 24-48 uur
  - Effectief in 40-60 % van de patienten
  - Echter: relapse na herstel slaap
- Dit kan worden voorkomen door de combinatie met lithium of antidepressivum, licht therapie of slaap-fase vervroeging

# Snelle en aanhoudende antidepressieve respons



**Benedetti et al. (1999) Ongoing lithium treatment prevents relapse after sleep deprivation.  
Journal of Clinical Psychopharmacology, 19(3):240-245**

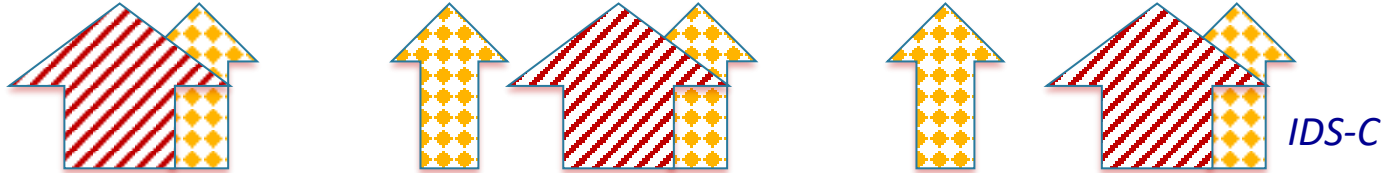
# Snelle en aanhoudende antidepressieve respons



**Figure 1.** Significant reduction in mean depression (19-item Hamilton Rating Scale for Depression [HRSD]) ratings over baseline in subjects treated with chronotherapeutic augmentation treatment (CAT) within 48 hours of sleep deprivation (SD) compared with medication-only (MED) subjects. Significant improvement was maintained for Weeks 1–7 (with the exception of Day 6). \* $p \leq .05$ ; \*\* $p \leq .01$ ; \*\*\* $p \leq .001$ .

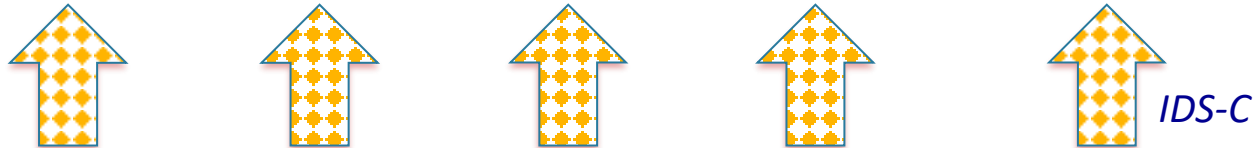
# Chronotherapie protocol UCP-UMCG

Wk 1 Zondag Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag



*Dagelijkse meting AMS en KSS bij opstaan*

Wk 2 Zondag Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag



*Dagelijkse meting AMS en KSS bij opstaan*

Wk 3 Zondag Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag

*Dagelijkse meting AMS en KSS bij opstaan* IDS-C

Wk 4 Zondag Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag

*Dagelijkse meting AMS en KSS bij opstaan* IDS-C



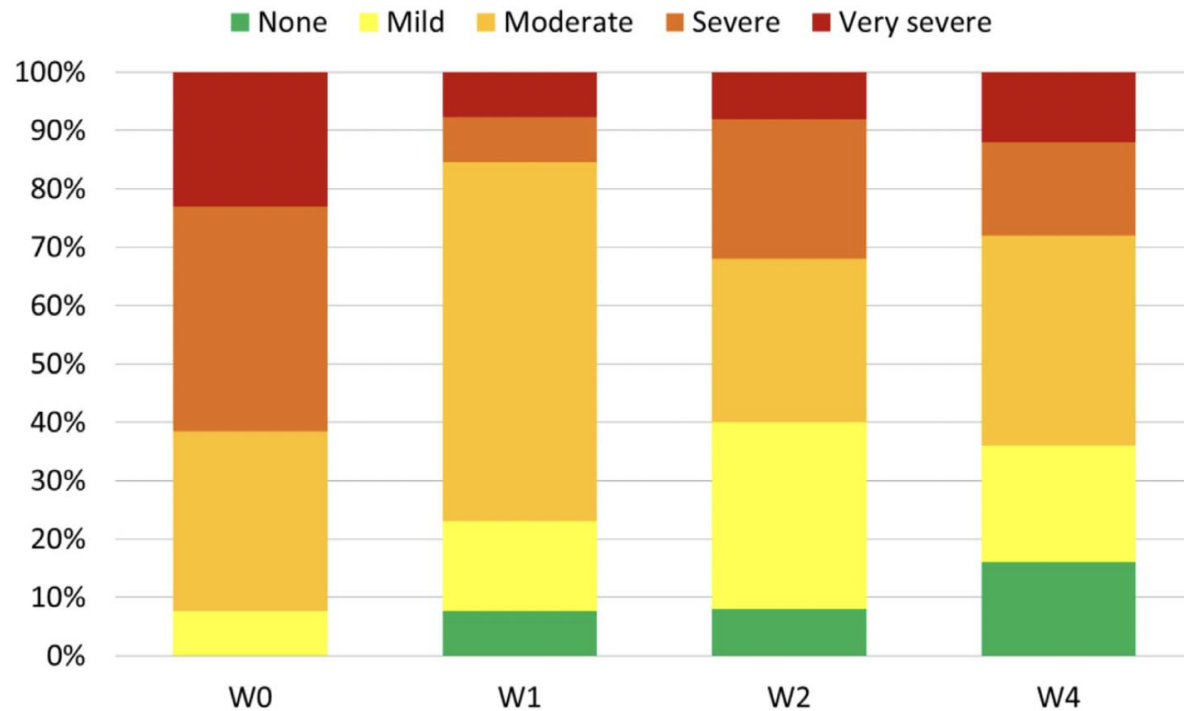
= totale slaapdeprivatie



= lichttherapie 10.000 lux 6:30-7:00 uur

# Afname ernst depressie (IDS-C)

Severity <sup>1</sup>	IDS-C <sub>30</sub>
0	0-3
0	4-5
0	6
0	7-8
0	9-10
0	11
1	12-15
1	16-17
1	18-20
1	21-22
1	23
2	24-27
2	28-29
2	30-32
2	33-35
2	36
3	37-39
3	40-41
3	42-43
3	44-45
3	46
4	47-51
4	52-53
4	54-56
4	57-59
4	60-62
4	63-65
4	66-84



*W0=baseline; W1=after 1 week treatment; W2=after 2 weeks treatment; W4= after 2 weeks follow up*

# Sociale ritme training

- Versterken van dagelijkse patronen
  - Regelmatige en op gezette tijden maaltijden
  - Activiteit, lichamelijke inspanning
  - Sociale contacten
  - Regelmatige werk en rust tijden

Tot nu toe alleen onderzocht als IPSRT, beperking in brede toepasbaarheid

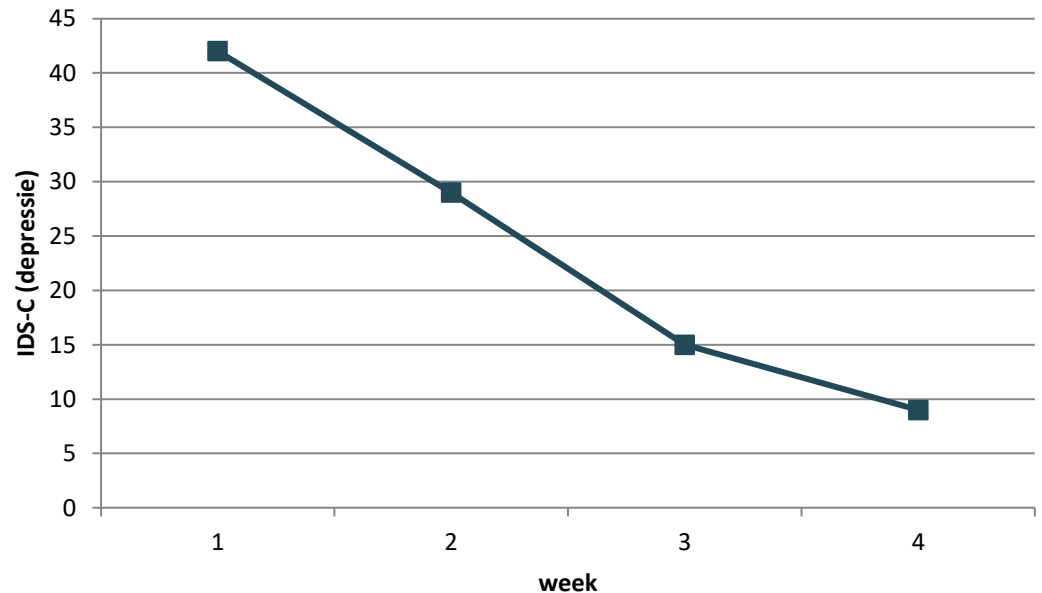
# Casus therapieresistente bipolaire depressie

- Man, 59 jaar, gehuwd, 5 volwassen kinderen
- Sinds 1990 werkgerelateerde psychische klachten, geduid als burn-out, verschillende behandelingen volgen
- 2008 UCP, IDS 65, MDQ hoog risico bipolaire stoornis, diagnose unipolaire depressieve stoornis
- Alle behandel mogelijkheden doorlopen, incl. MAO remmer, ECT, intensieve dagbehandeling depressie, lithium additie, quetiapine, IDS nooit lager geweest dan 29
- 2011 diagnose bipolaire stoornis gesteld na afbouw quetiapine waarna opnieuw zowel depressieve als manische episoden, retrospectief veel eerder manische episoden



# Casus (vervolg)

- Herstart lithium, geen verbetering extreme vermoeidheid en somberheid
- Blijkt tevens ernstig OSAS, krijgt CPAP, helaas niet het “ei”
- CBASP gevolgd
- 2013 Chronotherapie



# Casus (vervolg)

Half jaar stabiel, uitbreiding werkzaamheden

Na half jaar:

vroege symptomen depressie: recidief vermoeidheid, dagelijkse bezigheden kosten weer meer moeite

Teleurstelling, dacht dat het eindelijk voorbij was

Luxerend voor recidief: Gaat op onregelmatige tijden naar bed vanwege werk echtgenote, is daarbij niet somber

Opnieuw chronotherapie protocol doorlopen met positief resultaat

# Samenvattend

- Dagelijkse synchronisatie met de omgeving en tussen de verschillende fysiologische systemen van belang voor slaap en functioneren overdag.
- Chronotherapeutische interventies bieden de mogelijkheid tot stabilisatie van het slaap-waakritme en verbetering van de stemming, ook bij patiënten met een bipolaire stoornis.

# Relevante literatuur en links

Gottlieb et al. Bipolar Disorders. 2019;21:741–773

The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders:  
A systematic review and practice recommendations from the  
ISBD task force on chronotherapy and chronobiology

Chronotherapeutics for Affective Disorders

A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy

Anna Wirz-Justice, Francesco Benedetti, Michael Terman,

Published by Karger, 2009

[www.cet.org](http://www.cet.org) (Center for Environmental Therapeutics)

[www.kenbis.nl](http://www.kenbis.nl) (Kenniscentrum bipolaire stoornissen)

DANK VOOR UW AANDACHT



[rixt.riemersma@ggzdrenthe.nl](mailto:rixt.riemersma@ggzdrenthe.nl)