

Licht op het slaap-waakritme bij ouderen en op dementie

E. J. W. VAN SOMEREN, R. F. RIEMERSMA, D. F. SWAAB

SAMENVATTING Vrijwel alle fysiologische processen vertonen een ritme van ongeveer 24 uur (circadiaan). Bij ouderen, en nog in sterkere mate bij demente ouderen, worden deze ritmes instabiel en vertonen zij een verminderde amplitude. Dit overzichtsartikel beschrijft de functionele veranderingen van de hypothalamische suprachiasmatische kern, het centrum van het circadiane systeem. Deze veranderingen hebben negatieve consequenties voor gezondheid, slaap, stemming, cognitie en welbevinden bij gezonde en bij demente ouderen. Het circadiane systeem blijkt op hoge leeftijd minder geprikkeld te worden ten gevolge van een verminderde blootstelling aan helder licht, een geringere productie van melatonine, afgenomen fysieke activiteit, en een verminderde aanvoer van somatosensorische en thermoreceptieve prikkels. Dit artikel behandelt alleen de verminderde blootstelling aan helder licht. Deze verminderde blootstelling lijkt inactivatie van neuronen van de hypothalamische suprachiasmatische kern te bevorderen. Het aanbieden van extra licht blijkt bij oudere dieren tot functioneel herstel van deze geïnactiveerde neuronen te leiden. Bij de oudere, al dan niet demente mens blijkt extra licht de bovengenoemde veronderstelde negatieve consequenties van een slecht functionerend circadiaan systeem te verlichten. Deze bevindingen wijzen op behoud van plasticiteit van het circadiane systeem op hoge leeftijd, en ondersteunen het belang van langdurig placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek naar mogelijke preventieve effecten van dagelijkse suppletie van helder licht op de gezondheid en het welbevinden van ouderen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)1, 29-38]

TREFWOORDEN circadiaan ritme, dementie, licht, nucleus suprachiasmaticus, ouderen, slaap

De circadiane ritmes die aanwezig zijn in vrijwel alle fysiologische processen zijn een logisch gevolg van de evolutie van het leven in een omgeving waarin de temperatuur en de lichtintensiteit steeds een cyclus van ongeveer 24 uur hebben vertoond. Bij de mens vindt de centrale coördinatie van alle fysiologische 24-uursritmes plaats in de hypothalamische suprachiasmatische kern (SCN), de biologische klok van de hersenen. Uit experimenteel dieronderzoek is gebleken dat deze klok geheel autonoom, langdurig en zonder enige prikkel een ritme van ongeveer 24 uur in de moleculaire en

elektrisch-chemische processen kan handhaven. Het is echter evenzeer duidelijk dat de klok onder normale omstandigheden beïnvloed en bijgesteld kan worden door prikkels ten gevolge van bijvoorbeeld veranderingen in omgevingslicht en temperatuur. Dit overzichtsartikel richt zich op de vraag of deze prikkels van belang zijn voor functieverlies en functieherstel bij de veelvuldig bij ouderen en patiënten met dementie optredende verstoringen van de biologische klok en het slaap-waakritme (Van Someren 2000b). Daarbij worden uitsluitend de prikkels ten gevolge van helder omgevingslicht

besproken. De invloed van andere factoren op de biologische klok, zoals melatonine, temperatuur en fysieke activiteit, is besproken in andere overzichtsartikelen (Riemersma e.a. 2004; Van Someren 2000c, 2003b; Van Someren e.a. 1994; Van Someren e.a. 2002a).

In dit artikel wordt ingegaan op de mechanismen die ten grondslag liggen aan de ritmes in de SCN, op het effect van omgevingslicht op de SCN, op de aansturing van ritmes door de SCN, en op leeftijdsgerelateerde veranderingen in dit systeem. Achtereenvolgens worden besproken: de functionele anatomie en fysiologie die van belang zijn voor het effect van licht; de leeftijdsgerelateerde afname in transmissie van het lichtsignaal; het effect van experimentele deprivatie van het lichtsignaal; en het effect van experimentele verhoging van de lichtblootstelling op het functioneren.

HET CIRCADIANE SYSTEEM

Functionele anatomie en fysiologie De SCN bestaat uit twee kleine ($\pm 0,25 \text{ mm}^2$) kernen die zich op de bodem van het voorste gedeelte van de hypothalamus, bovenop het optisch chiasma, bevinden en gescheiden worden door het derde ventrikel. De cellen bevatten de neurotransmitter GABA (gamma-aminoboterzuur), gegroepeerd (*colocalized*) met verschillende peptiden: in de humane SCN voornamelijk neurotensine, vasopressine, vasoactive intestinal polypeptide en neuropeptide-Y (Swaab 1999). Het moleculaire mechanisme dat ten grondslag ligt aan het circadiane systeem is in de laatste 10 jaar voor een groot deel ontcijferd (Albrecht 2002), en blijkt niet alleen in de SCN maar ook op verschillende andere plaatsen in het lichaam tot expressie te komen (Buijs & Kalsbeek 2001). In tegenstelling tot de moleculaire klok in SCN-neuronen blijven deze 'perifere' klokken echter niet lang oscilleren als zij niet van regelmatige prikkels worden voorzien. Wat het cruciale verschil bepaalt tussen een centrale en perifere klok is nog niet duidelijk.

De SCN kan *in vitro*, geïsoleerd van elke input, langdurig autonoom een ritme blijven gene-

ren, in normale omstandigheden echter wordt hij dagelijks bijgesteld door input van elders uit het lichaam, al dan niet onder invloed van veranderingen in de omgeving. Deze inputsignalen worden *Zeitgebers* genoemd. Vooral omgevingslicht, dat via de retina een signaal aan de SCN afgeeft, is een belangrijke *Zeitgeber*. Licht activeert niet alleen staafjes en kegeltjes, maar ook retinale ganglioncellen die het fotonpigment melanopsine bevatten. Deze cellen blijken het signaal van veranderende lichtsterkten aan de SCN door te geven, middels de neurotransmitter glutamaat en het *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* (PACAP) (Dai e.a. 1998b; Morse & Sassone-Corsi 2002). Bij verschillende zoogdieren is nog een tweede, indirecte neuropeptide-Y-projectie aangetoond, maar het is niet zeker of dat bij de mens ook het geval is. Naast informatie over de sterkte van het omgevingslicht, ontvangt de SCN ook informatie uit vele andere hersenstructuren, waaronder hypothalamische kernen, de raphe-kernen en de locus coeruleus. De SCN is daarnaast gevoelig voor de temperatuur en voor het hormonale milieu, in het bijzonder voor feedback van het in de pijnappelklier geproduceerde melatonine. Naast de belangrijkste *Zeitgeber* licht ontvangt de SCN dus ook 'secundaire' bijsturende signalen ten gevolge van variatie in melatonine, lichaamstemperatuur, fysieke activiteit en somatosensorische input (Van Someren e.a. 1999).

De output van de SCN blijkt grotendeels te gaan naar naburige kernen in de hypothalamus, die een belangrijke rol spelen in de regulatie van basale fysiologische processen zoals thermoregulatie, slapen en waken, cardiovasculaire regulatie en regulatie van hormoonafgifte (Dai e.a. 1998a). Er zijn ook belangrijke projecties binnen de SCN; deze zorgen voor synchronisering van de ritmes van de verschillende neuronen in het SCN-netwerk, en daarmee voor een robuuster ritme en een krachtiger output (Aston-Jones e.a. 2001; Buijs & Kalsbeek 2001).

OUDERDOMSGERELATEERDE VERANDERINGEN IN HET CIRCADIANE SYSTEEM

Hoewel er geen ouderdomsgerelateerde afname van het aantal cellen in de SCN optreedt, zijn er wel duidelijke aanwijzingen voor een verminderde activiteit van de neuronen. Dit komt bijvoorbeeld voor vasopressine en vasoactieve intestinal polypeptide tot uiting in een verminderde hoeveelheid mRNA en peptide (Liu e.a. 2000; Swaab e.a. 1985; Zhou e.a. 1995). Ook de circadiane amplitude gerelateerd aan de vasopressine-expressie neemt af op hogere leeftijd (Hofman & Swaab 1994). Deze veranderingen treden op eerdere leeftijd en in sterkere mate op bij de ziekte van Alzheimer. Er zijn vele aanwijzingen dat het vasopressineritme een goede weerspiegeling geeft van de sterkte van de onderlinge koppeling tussen de oscillerende SCN-neuronen, en daardoor van de sterkte waarmee de SCN andere hersenstructuren een ritmisch patroon kan opleggen.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat ouderen een verminderde amplitude en stabiliteit in de circadiane ritmes hebben, zoals is aangetoond voor onder meer het slapen en waken, de lichaamstemperatuur, de hormonen, en zelfs de dag-nachtritmes van cognitieve prestaties (Van Someren e.a. 2002b). Ook zijn er aanwijzingen voor een vervroegde fase en veranderde onderlinge faserelaties van de dag-nachtritmes. Een voorbeeld hiervan is dat de lichaamstemperatuur vroeger in de ochtend begint te stijgen (vervroegde fase), en dat het moment van ontwaken daarbovenop ook nog eens vroeger op deze stijgende curve plaatsvindt. Het resulterende erg vroege ontwaken wordt door veel ouderen als onprettig ervaren. Ook heeft het circadiane systeem van ouderen meer moeite om zich aan te passen aan tijdsverschuivingen, zoals die optreden bij vliegvlagen over tijdzones (jetlag) of ploegendienst. Wellicht door deze afgenomen tolerantie blijken gezonde ouderen in het dagelijks leven een strikter schema te hanteren dan jongere volwassenen. Ouderen met dementie onderscheiden zich op dit punt het meest duidelijk van ge-

zonde ouderen: zij vertonen juist een sterk toegenomen variabiliteit in het dag-nachtritme.

FUNCTIONELE CONSEQUENTIES VAN ZWAKKE EN VERSTOORDE CIRCADIANE RITMES

Circadiane ritmes worden verondersteld van belang te zijn bij de optimale afstemming van lichaamsfuncties op de licht-donkeracyclus in de omgeving. De feitelijke evidentie voor dergelijke evolutionair voordelige adaptieve functies is mager (Ouyang & Johnson 1998). Toch zijn er vele aanwijzingen dat de zwakke expressie van circadiane ritmes, zoals bij vele ouderen het geval is, gerelateerd is aan verminderd functioneren (Van Someren 2000a; Van Someren e.a. 2002b).

Gezondheid en vitale functies In dieronderzoeken verkort een verstoord circadiaan ritme de levensduur. Implanteren van foetaal SCN-weefsel bij oudere dieren verlengt de levensduur. Bij de mens voorspelt een vlak circadiaan ritme in de hartslag mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit. Dit laatste komt ook vaker voor na langdurige ploegendienst, evenals slaapstoornissen, atrofie van de temporale hersenschors en bijbehorende cognitieve problemen.

Stemming Bij depressie zijn de circadiane amplitudes verminderd, en zelfs gecorreleerd aan de ernst van depressie: herstel van depressie gaat ook samen met een herstel van de circadiane amplitudes. Postmortembevindingen in de hypothalamus van depressieve patiënten onderstrepen de rol van de SCN hierbij: de synthese en mogelijk ook het transport en de afgifte van het belangrijke vasopressine zijn verstoord (Zhou e.a. 2001). Omdat vasopressinerge projecties vanuit de SCN een remmende werking hebben op de corticotropineproducerende neuronen in de paraventriculaire kern (Kalsbeek e.a. 1992), is het waarschijnlijk dat de ontregelde vasopressineregulatie een belangrijke rol speelt bij de voor depressie karakteristieke hyperactivatie van de hy-

pothalamus-hypofyse-bijnieras (Raadsheer e.a. 1995). De vraag of circadiane verstoringen ook een rol spelen bij depressie bij demente ouderen lijkt voorlopig positief beantwoord te kunnen worden door onze recente bevinding dat instabiliteit van het circadiane slaap-waakritme samengaat met zowel een hogere cortisolafgifte overdag als een toename in het aantal en de ernst van depressieve symptomen.

Cognitie Er is ruime evidentie, zowel uit dieronderzoek als uit humaan onderzoek, dat een experimenteel geïnduceerde verstoring in het circadiane ritme problemen in de consolidatie van geheugen veroorzaakt. Het is dus op zijn minst waarschijnlijk dat de bij veroudering en dementie optredende geheugenproblemen sterker zullen zijn als er sprake is van een verstoord ritme. Inderdaad blijkt in diermodellen de verouderingsgerelateerde achteruitgang in geheugenfuncties vooral voor te komen bij dieren met een zwak circadiaan ritme, en niet bij de oudere dieren die nog een intact circadiaan ritme vertonen. Directe en indirecte projecties van de SCN naar de voor vele geheugenprocessen essentiële hippocampus zouden hier een rol bij kunnen spelen. Inderdaad is recent aangetoond dat langdurige en herhaalde blootstelling aan jetlag – een geforceerde ont koppeling van de interne klok met de externe licht-donker cyclus – leidt tot atrofie van het temporale gebied waarvan de hippocampus deel uitmaakt, en de bijbehorende geheugenproblemen (Cho 2001; Van Someren 2003a). Ook bij overigens gezonde demente ouderen is de relatie tussen een verstoord slaap-waakritme en cognitieve problemen aangetoond. Naast een aantal correlatieve onderzoeken zijn vooral follow-up-onderzoeken van belang. Bij demente ouderen werd aangetoond dat een verstoord slaap-waakritme een versnelde cognitieve en functionele achteruitgang voorspelt, en de odds ratio voor institutionalisering met een factor 10 doet toenemen (Bianchetti e.a. 1995; Moe e.a. 1995; Mortimer e.a. 1993).

HELDER LICHT EN DE SCN

Alle bevindingen bij elkaar wijzen erop dat zwakke of verstoorde circadiane ritmes, zoals deze bij vele ouderen voorkomen, een negatief effect hebben op een aantal condities waar ouderen toch al een grotere kans op hebben, zoals mortaliteit, cardiovasculaire problemen, hypo- en hyperthermie, depressie en cognitieve achteruitgang (Van Someren 2000a; Van Someren e.a. 2002b). Begrip van de onderliggende mechanismen van de zwakke ritmes, met als doel om tot rationele behandeling te komen, zou dus uiteindelijk van grote waarde kunnen zijn voor het welbevinden van ouderen.

Deze vraagstelling is door de onderzoeksgroep van de auteurs van dit artikel benaderd vanuit het plasticiteitsparadigma, geparafraseerd als 'use it or lose it' (Swaab 1991). Kort samengevat stelt deze hypothese dat activatie van neuronale systemen de weerstand tegen leeftijdsgerelateerde degeneratieve processen vergroot. De SCN is zeer geschikt voor onderzoek naar deze hypothese, omdat de mogelijkheden voor activatie goed onderzocht en haalbaar zijn. Zoals genoemd zijn de effectieve stimuli onder meer licht, temperatuur, melatonine, somatosensorische input en fysieke activiteit. In dit overzicht worden uitsluitend de effecten van helder licht beschreven: (1) het effect van licht op de SCN; (2) leeftijdsgerelateerde veranderingen in blootstelling aan helder licht; (3) gevolgen van geringe blootstelling aan helder licht; en (4) de consequenties van een experimenteel geïnduceerde toename in lichtblootstelling voor lichaamsfuncties, stemming, gedrag, de slaap-waakcyclus en cognitie.

Lichtblootstelling en consequenties voor het circadiane systeem

Licht is zonder meer de belangrijkste prikkel voor de SCN. Het netvlies van het oog bevat glutaminerge ganglioncellen die direct via de reticulohypothalamische baan op de SCN projecteren. Een bijzonderheid van deze ganglioncellen is dat ze

ook zonder input uit het klassieke systeem van de staafjes en kegeltjes door licht geactiveerd kunnen worden, omdat ze het fotopigment melanopsine bevatten (Berson 2003; Hattar e.a. 2003). De door de SCN gemedieerde effecten op de humane fysiologie zijn afhankelijk van de spectrale inhoud van het aangeboden licht: maximale effectiviteit bij een golflengte van 456 nanometer (nm) ofwel blauw-groen, en afnemende effectiviteit bij 472, 500, 520 and 548 nm (Thapan e.a. 2001). Deze spectrale gevoeligheidscurve past slecht bij de gevoeligheidscurven van staafjes en kegeltjes, en veel beter bij de gevoeligheidscurve van melanopsine, wat er op wijst dat ook bij de mens melanopsine-bevattende retinale ganglioncellen van essentieel belang zijn voor de activering van de SCN. Activatie van de reticulohypothalame baan leidt tot een toename van zowel de vuurfrequentie van, als de genexpressie in de SCN-neuronen – in sterkere mate gedurende de nacht dan gedurende de dag. Circadiane ritmes kunnen naar een latere fase van de dag verschuiven na blootstelling aan helder licht aan het begin van de nacht, en naar een vroegere fase na blootstelling aan helder licht aan het eind van de nacht. Een grafiek van de sterkte van de faseverschuiving uitgezet tegen de tijd van lichtblootstelling, ofwel een *phase-response curve* laat nauwelijks perioden zonder effectiviteit zien, wat er op duidt dat de ‘gevoelige’ perioden aan het begin en eind van de nacht zeer ruim moeten worden opgevat. Ook de intensiteit van licht overdag heeft dus consequenties voor het functioneren van de SCN: niet alleen voor de fase maar ook voor de kracht van het moleculaire mechanisme wat ten grondslag ligt aan de circadiane ritmiek (Gonze e.a. 2002). De sterkte van een lichtgeïnduceerde faseverschuiving is afhankelijk van de duur en intensiteit van het aangeboden licht. Recent is bekend geworden dat ook licht met een intensiteit van minder dan 1000 lx effect heeft op de SCN, en dat de derdemachtswortel uit de lichtintensiteit goed voorspelt wat het geïnduceerde circadiane effect zal zijn. Afhankelijk van het tijdstip van toediening kan licht ook een aantal acute effecten op de fysiologie teweegbrengen. Een voorbeeld hier-

van is dat licht 's nachts, maar niet overdag, de lichaamstemperatuur doet toenemen (Van Someren e.a. 2002a).

Leeftijdsgerelateerde veranderingen in SCN-activatie door licht

In vergelijking met jonge volwassenen stellen ouderen, en vooral demente ouderen, zich veel minder bloot aan helder omgevingslicht. De verschillende onderzoeken rapporteren een duur van blootstelling aan helder (>1000 of > 2000 lx) licht van enkele uren bij jonge volwassenen, een half tot een uur bij gezonde ouderen en enkele minuten bij geïnstitutionaliseerde en demente ouderen. Het gebruik van nachtverlichting in sommige verzorgingshuizen kan ook bijdragen aan een gering verschil tussen de lichtintensiteit 's nachts en overdag.

Lichttransmissie Leeftijdsgerelateerde vergelijking van de lens en verkleining van de pupildiameter heeft een sterk afgenomen transmissie tot gevolg. Daarnaast treedt een leeftijdsgerelateerd verlies in dichtheid van de retinale ganglioncellen op. Het is niet bekend of dit ook geldt voor de specifieke melanopsine bevattende ganglioncellen die op de SCN projecteren. Bij demente ouderen zijn er aanwijzingen voor een sterkere afname van retinale ganglioncellen en degeneratie van de optische zenuw. Ook hier is weer niet bekend of dit ook geldt voor de hypothalame projecties binnen de optische zenuw. Ten slotte neemt met de leeftijd de kans toe op een aantal oogafwijkingen die de transmissie belemmeren, waaronder cataract, maculadegeneratie, diabetische retinopathie en glaucoom. Het risico van glaucoom neemt nog meer toe bij ouderen met een neurodegeneratieve ziekte (Alzheimer, Parkinson). Dieronderzoeken ondersteunen het idee dat cataract een verminderde circadiane amplitude tot gevolg heeft (Sloan e.a. 1999).

Centrale verwerking van lichtinformatie De door licht geïnduceerde genexpressie in SCN-

neuronen is geringer bij oude dieren. Bij de oudere mens is een verminderde gevoeligheid voor de door licht geïnduceerde vervroeging van de circadiane fase beschreven. Zoals boven al beschreven is, zijn er post mortem leeftijdsgerelateerde veranderingen te zien in SCN-weefsel van gezonde en demente ouderen. Omdat de vasopressineafgifte door de SCN een goede weergave geeft van de sterkte van het circadiane signaal aan andere hersenstructuren lijkt vooral het verlies aan vasopressineproducerende neuronenvan belang.

Consequenties van een geringe licht-donkercyclus in omgevingslicht

Activatie is essentieel voor de SCN: in experimentele dieronderzoeken blijkt het verwijderen van de ogen of het doorsnijden van de optische zenuwen te leiden tot atrofie van de SCN en veranderingen in het slaap-waakritme. Ook bij mensen met volledige (oculaire) blindheid zijn slaapproblemen regel. Bij gezonde vrijwilligers leidt een experimentele volledige onthouding van zowel helder omgevingslicht als fysieke activiteit (een andere prikkel voor de SCN) tot een verlate fase en geringere amplitude in de lichaamstemperatuur en verstoorde slaap.

Ook gedeeltelijke lichtdeprivatie leidt tot een verstoorde expressie van circadiane ritmes. Bij hamsters induceert een beperking in de blootstelling aan licht een verminderde productie van vasopressine en vasoactieve intestinale polypeptide in de SCN. In het arctische gebied treedt bovenop de niet-seizoensgebonden insomnie bij 9% van de mannen en 17,6% van de vrouwen de zogenaamde *midwinter insomnia* op (Husby & Lingjaerde 1990); het risico neemt toe met leeftijd. Driekwart van de patiënten met *retinitis pigmentosa* vertoont slaapproblemen. Ook hier hebben de oudere patiënten een toegenomen risico: 95% van de 50-plussers met deze aandoening hebben slaapproblemen. Vermeldenswaard is ook dat de subjectieve kwaliteit van leven bij gezonde personen van middelbare leeftijd gecorreleerd is aan de blootstelling aan helder licht.

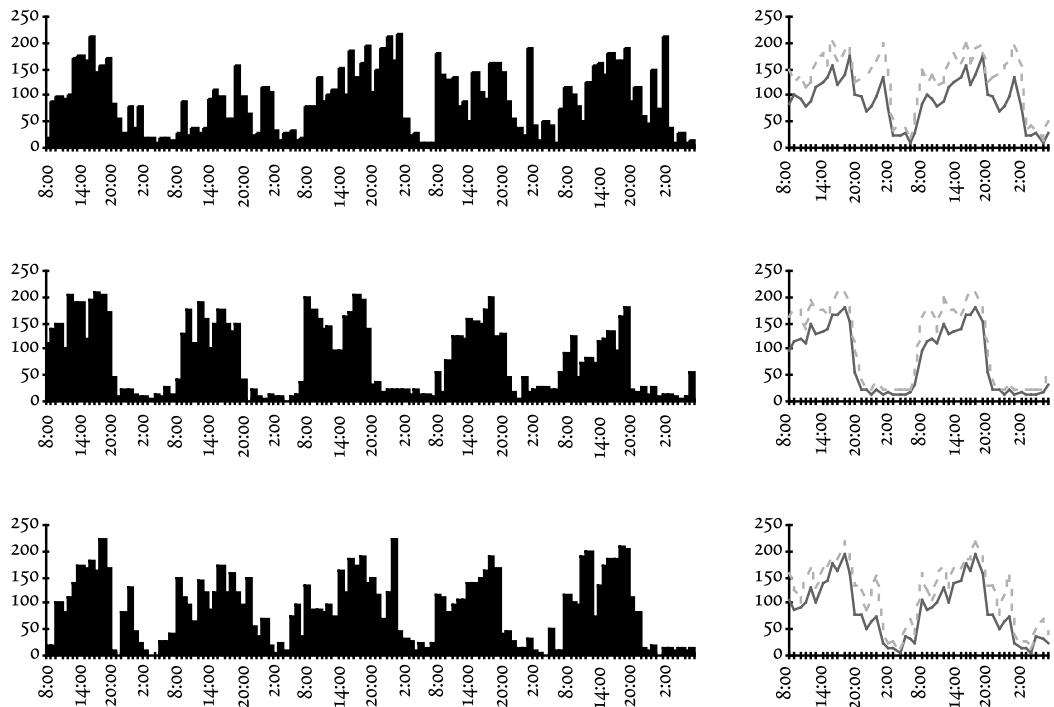
Samenvattend blijkt de blootstelling aan een zwakke cyclus van licht en duisternis samen te gaan met een slechte expressie van circadiane ritmen. Bij de mens is vooral het ritme van slapen en waken aangedaan. Ouderen zijn nog gevoeliger voor dit effect dan jonge volwassenen.

Het effect van licht op circadiane ritmes bij ouderen

De bevinding dat extra licht bij oude ratten leidt tot het herstel van de verminderde expressie van vasopressine in SCN-neuronen (Lucassen e.a. 1995), alsmede herstel van de geringe circadiane amplitude in het slaap-waakritme (Witting e.a. 1993), suggereert dat helder licht zou kunnen worden toegepast bij ouderen om circadiane ritmes te versterken.

Bij gezonde ouderen versterkt extra licht overdag zowel de nachtelijke secretie van melatonine als de afname van de lichaamstemperatuur. De circadiane amplitudes in deze fysiologische processen nemen daardoor toe. Zoals uitgebreid beschreven in een recent overzichtartikel (Van Someren e.a. 2002b), verbetert extra licht overdag ook de subjectieve en objectieve slaapkwaliteit bij gezonde en bij demente ouderen. De voor dergelijk onderzoek representatieve effectgroottes 'd' liggen tussen de 0,50 en 1,00 (Luijpen e.a. 2003). Een voorbeeld van het effect van licht op het slaap-waakritme wordt getoond in figuur 1. Hoewel het gebruik van licht bij stemmingsstoornissen vooral bekend is bij seizoensgebonden depressie, is het ook zinvol gebleken licht bij al dan niet demente ouderen toe te passen voor stemmingsverbetering (Van Someren e.a. 2002b). Bij demente ouderen blijken voorts gedragsproblemen, met name agitatie, af te nemen bij behandeling met helder licht (effectgrootte d tussen 0,9 en 1,8; Luijpen e.a. 2003), doorgaans simultaan met verbetering van het slaap-waakritme. Ten slotte is zowel bij ouderen met chronische insomnie als bij demente ouderen aangetoond dat extra licht de cognitieve vaardigheden kan verbeteren. Het valt nog te bezien of dit effect gerelateerd is aan een verbeterde circadiane regulatie, of eerder gerelateerd is aan een direct ac-

FIGUUR 1 Een voorbeeld van het effect van lichtbehandeling op het slaap-waakritme



X-as: tijdstip; Y-as: activiteitsniveau: het activiteitsniveau is op een arbitraire schaal weergegeven, waarbij er in 1 uur minimaal 0 en maximaal 255 kan optreden

Activiteitsniveau (links) van een patiënt met de ziekte van Alzheimer dat driemaal gedurende 5 dagen is vastgelegd: voorafgaand aan (boven), gedurende (midden) en een maand na discontinuëren (onder) van lichtbehandeling. Rechts zijn de bijbehorende gemiddelde activiteitsprofielen (doorgetrokken lijn) en de standaarddeviatie hierin (onderbroken lijn) dubbel geplote. Een dubbel plot bestaat uit 2 dagen achtereen hetzelfde gemiddelde dagprofiel, zodat dit visueel beter te interpreteren is. Tijdens de lichtbehandeling is er een duidelijker nachtrust te zien en ook een verminderde variabiliteit van het ritme (uit van Someren e.a. 1997).

De hoeveelheid licht, gemeten voor de ogen in horizontale richting was gemiddeld 436 ± 90 lx (gemiddelde \pm standaardfout) in de baseline metingen en 1136 ± 89 lx tijdens de behandeling.

tiverende werking van licht. Vergelijkingen van de effectiviteit van lichtbehandeling en medicamenteuze behandeling binnen één onderzoek zijn niet gedaan. Een overzicht van de met licht en met cholinesteraseremmers gevonden effecten op gedrag en cognitie suggereert een wat hogere effectiviteit van licht, met de restrictie dat voor een goede vergelijking het aantal dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken moet worden uitgebreid (Luijpen e.a. 2003). In de diverse onderzoeken worden als negatieve bijwerkingen van lichtbehandeling wel eens hoofdpijn en pijnlijke ogen, van

voorbijgaande aard, genoemd.

Ten slotte moet worden opgemerkt dat er meer gegevens nodig zijn voor de onderbouwing van het idee dat de door licht geïnduceerde verbeteringen in stemming, slaap en cognitie worden gemedieerd door veranderingen in het functioneren van de SCN. Wij voeren op dit moment een onderzoek uit waarbij ook verschillende markers van de SCN-functie worden meegenomen (ritmes in activiteit, temperatuur, hormonen). Hiermee hopen wij dit idee beter te kunnen onderbouwen.

Praktische toepassing

Voor alle gerapporteerde effecten lijkt de tijd van de dag van behandeling niet kritisch: zowel met ochtend-, dag- en avondblootstelling aan helder licht met een sterkte van 1.000 tot 10.000 lx werden positieve resultaten beschreven. Tot nu toe betrof al het onderzoek een zeer beperkte periode van behandeling en een evaluatie van hooguit enkele weken. Het is nog niet bekend of de gerapporteerde effecten aanhouden bij langdurige behandeling; wij doen hier op dit moment onderzoek naar (zie Abbott 2003). De praktische invulling van de behandeling was doorgaans het laten plaatsnemen van de deelnemers voor een speciale lichtbox, ongeveer twee uur per dag. Dit lukt niet altijd zonder dwang (Satlin e.a. 1992). Daarom is een nieuwe methode gestart, met een zowel voor de verzorging als voor de patiënt meer haalbare lichttoediening. Middels aan het plafond bevestigde armaturen die de hele dag aan staan, is een lichtblootstelling van ongeveer 1 klx haalbaar die leidt tot verbetering in het slaap-waakritme (Van Someren e.a. 1997). Het meeste onderzoek heeft plaatsgevonden bij matig tot ernstig demente ouderen in zorgcentra met speciale groepsverblijven. Omdat slaap-waakritmestoornissen een belangrijke factor zijn bij de beslissing van de mantelzorg om een patiënt te institutionaliseren, is het van groot belang om in toekomstig onderzoek naar de effectiviteit van licht het accent te verleggen naar preventie van deze stoornissen middels toepassing in de thuis-situatie.

CONCLUSIE

Verzwakte expressie van circadiane ritmes bij ouderen blijkt negatieve consequenties te hebben voor de gezondheid. Het circadiane systeem lijkt echter voldoende plastisch om ook op hoge leeftijd en bij dementie adequaat gebruik te kunnen maken van ondersteuning door extra prikkels, waarbij in dit artikel de aandacht vooral lag op helder licht. Extra licht kan, afhankelijk van het tijdstip van toepassen, tot faseverschuivingen leiden. Deze

zijn echter niet van cruciaal belang voor de beschreven effecten op het slaap-waakritme, stemming en cognitie: er is effectiviteit gerapporteerd zowel met ochtend- als met dag- en avondlicht. De gunstige effecten voor slaap, stemming en cognitie lijken eerder samen te hangen met het toeneemen van de amplitude en stabiliteit van circadiane ritmes. De meeste onderzoeken zijn van korte duur geweest. Op dit moment onderzoeken wij de essentiële vraag of langdurige toepassing effectief blijft en wellicht zelfs preventief werkt (zie Abbott 2003).

LITERATUUR

- Abbott, A. (2003.) Restless nights, listless days. *Nature*, 425, 896-898.
- Albrecht, U. (2002). Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *Journal of Applied Physiology*, 92, 1348-1355.
- Aston-Jones, G., Chen, S., Zhu, Y., e.a. (2001). A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature Neuroscience*, 4, 732-738.
- Berson, D.M. (2003). Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*, 26, 314-320.
- Bianchetti, A., Scuratti, A., Zanetti, O., e.a. (1995). Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer disease patients 1 year after discharge from an Alzheimer dementia unit. *Dementia*, 6, 108-112.
- Buijs, R.M., & Kalsbeek, A. (2001). Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 521-526.
- Cho, K. (2001). Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nature Neuroscience*, 4, 567-568.
- Dai, J., Swaab, D.F., van der Vliet, J., e.a. (1998a). Postmortem tracing reveals the organization of hypothalamic projections of the suprachiasmatic nucleus in the human brain. *Journal of Comparative Neurology*, 400, 87-102.
- Dai, J., Van der Vliet, J., Swaab, D.F., e.a. (1998b). Human retinohypothalamic tract as revealed by in vitro postmortem tracing. *Journal of Comparative Neurology*, 397, 357-370.
- Gonze, D., Halloy, J., & Goldbeter, A. (2002). Robustness of circadian rhythms with respect to molecular noise. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 673-678.
- Hattar, S., Lucas, R.J., Mrosovsky, N., e.a. (2003). Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 424, 76-81.
- Hofman, M.A. & Swaab, D.F. (1994). Alterations in circadian rhythm-

- micity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Research*, 651, 134-142.
- Husby, R., & Lingjaerde, O. (1990). Prevalence of reported sleeplessness in northern Norway in relation to sex, age and season. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 542-547.
- Kalsbeek, A., Buijs, R.M., van Heerikhuizen, J.J., e.a. (1992). Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Research*, 580, 62-67.
- Liu, R.Y., Zhou, J.N., Hoogendijk, W.J., e.a. (2000). Decreased vasopressin gene expression in the biological clock of Alzheimer disease patients with and without depression. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 59, 314-322.
- Lucassen, P.J., Hofman, M.A., & Swaab, D.F. (1995). Increased light intensity prevents the age related loss of vasopressin-expressing neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Research*, 693, 261-266.
- Luijpen, M.W., Scherder, E.J., van Someren, E.J.W., e.a. (2003). Non-pharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients -- a comparison with cholinesterase inhibitors. *Reviews in the Neurosciences*, 14, 343-368.
- Moe, K.E., Vitiello, M.V., Larsen, L.H., e.a. (1995). Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of Sleep Research*, 4, 15-20.
- Morse, D., & Sassone-Corsi, P. (2002). Time after time: inputs to and outputs from the mammalian circadian oscillators. *Trends in Neurosciences*, 25, 632-637.
- Mortimer, J.A., Ebbitt, B., Jun, S., e.a. (1993). Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 1689-1696.
- Ouyang, Y., & Johnson, C.H. (1998). Are circadian clocks adaptive? *Light Treatment and Biological Rhythms*, 10, 6-8.
- Raadsheer, F.C., Van Heerikhuizen, J.J., Lucassen, P.J., e.a. (1995). Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1372-1376.
- Riemersma, R.F., Mattheij, C.A.M., Swaab, D.F., e.a. (2004). Melatonin rhythms, melatonin supplementation and sleep in old age. In R.H. Straub & E. Mocchegiani (Red.), *The neuroendocrine Immune Network in Ageing*, *NeuroImmune Biology* (pp. 195-211). Amsterdam: Elsevier.
- Satlin, A., Volicer, L., Ross, V., e.a. (1992). Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1028-1032.
- Sloan, M.A., Levenson, J., Tran, Q., e.a. (1999). Aging affects the ocular circadian pacemaker of *Aplysia californica*. *Journal of Biological Rhythms*, 14, 151-159.
- Somerén, E.J.W. van. (2000a). Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Experimental Gerontology*, 35, 1229-1237.
- Somerén, E.J.W. van. (2000b). Circadian rhythms and sleep in human aging. *Chronobiology International*, 17, 233-243.
- Somerén, E.J.W. van. (2000c). More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiology International*, 17, 313-354.
- Somerén, E.J.W. van. (2003a). Sleep your way up. *Sleep Medicine*, 4, 85-87.
- Somerén, E.J.W. van. (2003b). Thermosensitivity of the circadian timing system. *Sleep and Circadian Rhythms*, 1, 55-64.
- Somerén, E.J.W. van, Kessler, A., Mirmiran, M., e.a. (1997). Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biological Psychiatry*, 41, 955-963.
- Somerén, E.J.W. van, Lijzenga, C., Mirmiran, M., e.a. (1994) Effect of physical activity on the circadian system in the elderly. In B.N. Mallick & R. Singh (Red.), *Environment and Physiology* (pp. 153-163). New Delhi: Narosa Publishing House.
- Somerén, E.J.W. van, Raymann, R.J., Scherder, E.J., e.a. (2002a). Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews*, 1, 721-778.
- Somerén, E.J.W. van, Riemersma, R.F., & Swaab, D.F. (2002b). Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. *Progress In Brain Research*, 138, 205-231.
- Somerén, E.J.W. van, Scherder, E.J., & Swaab, D.F. (1999). Stimulation of the circadian timing system in healthy and demented elderly. In K. Iqbal, D. F. Swaab, B. Winblad e.a. (Red.), *Alzheimer's disease and related disorders* (pp. 771-779). Chichester: John Wiley & Sons.
- Swaab, D.F. (1999). Biological rhythms in health and disease: the suprachiasmatic nucleus and the autonomic nervous system. In O. Appenzeller (Red.), *The autonomic nervous system. Part I. Normal Functions. Handbook of Clinical Neurology Volume 74* (pp. 467-521). Amsterdam: Elsevier.
- Swaab, D.F. (1991). Brain aging and Alzheimer's disease, 'wear and tear' versus 'use it or lose it'. *Neurobiology of Aging*, 12, 317-324.
- Swaab, D.F., Fliers, E., & Partiman, T.S. (1985). The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Research*, 342, 37-44.
- Thapan, K., Arendt, J., & Skene, D.J. (2001). An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *Journal of Physiology*, 535, 261-267.

- Witting, W., Mirmiran, M., Bos, N.P., e.a. (1993). Effect of light intensity on diurnal sleep-wake distribution in young and old rats. *Brain Research Bulletin*, 30, 157-162.
- Zhou, J.N., Hofman, M.A., & Swaab, D.F. (1995). VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 16, 571-576.
- Zhou, J.N., Riemersma, R.F., Unmehopa, U.A., e.a. (2001). Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Archives of General Psychiatry*, 58, 655-662.

AUTEURS

E.J.W. VAN SOMEREN is psychofysioloog en werkzaam bij het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek te Amsterdam en bij het Instituut voor Klinische en Experimentele Neurowetenschappen, VU Medisch Centrum te Amsterdam.

R.F. RIEMERSMA is arts en werkzaam bij het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek te Amsterdam.

D.F. SWAAB is arts en neurobioloog en werkzaam bij het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek te Amsterdam.
Correspondentieadres: E.J.W. van Someren, Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Meibergdreef 33, 1105 AZ Amsterdam.
Tel: (020) 5665488. Fax: (020) 6961006.
E-mail: e.van.someren@nih.knaw.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het onderzoek wordt mede gefinancierd door het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, het VU Medisch Centrum, ZON-MW (project 28-3003), NWO (project SOW 014-90-001, Vernieuwingsimpuls en Research Instituut voor Ziekten in de Ouderen, RIDE), Stichting Centraal Fonds RVVZ, Stichting De Drie Lichten, Philips en de Japan Foundation for Aging and Health.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-4-2004.

SUMMARY

Effects of light on the sleeping-waking pattern in the elderly and in dementia – E.J.W. van Someren, R.F. Riemersma, D.F. Swaab –

Nearly every physiological process has a circadian rhythm lasting about 24 hours. In the elderly and particularly in those with dementia these rhythms become unstable and have a reduced amplitude. This review article describes the fundamental changes that occur in the suprachiasmatic nucleus, which is the centre of the circadian system, and explains how these changes interfere with the health, sleep, mood and cognitive performance of the elderly and the elderly with dementia and affect their well-being. Apparently, the circadian system of the elderly receives fewer stimuli since the elderly are less frequently exposed to bright light, produce less melatonin, engage in less physical activity and are less affected by somatosensory and thermoreceptive stimuli. The review article focuses on the problems arising from reduced exposure to bright light. That seems to gradually inactivate the SCN neurons. It has been shown that exposure of aged animals to extra light reactivates their neurons and revitalises their poorly functioning circadian systems. In the case of healthy old people and old people with dementia extra light appears to relieve the above mentioned negative effects of their malfunctioning circadian systems. These findings indicate the preservation of the plasticity of the circadian rhythm in the elderly. They also emphasise the need for longitudinal placebo-controlled randomised investigations into the benefits that daily supplements of bright light can bestow in the elderly in terms of improved health and well-being.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)1, 29-38]

KEY WORDS ageing, circadian rhythm, dementia, light, sleep, suprachiasmatic nucleus