



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Melatonin treatment and light therapy for chronic sleep onset insomnia in children

Effects on sleep, cognition, health, and psychosocial functioning

van Maanen, A.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van Maanen, A. (2017). *Melatonin treatment and light therapy for chronic sleep onset insomnia in children: Effects on sleep, cognition, health, and psychosocial functioning*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

APPENDIX

Samenvatting Summary in Dutch

Publications and contributions of co-authors

Other publications

Dankwoord / Acknowledgements

SAMENVATTING SUMMARY IN DUTCH

Inslaapproblemen komen veel voor bij kinderen en hebben negatieve gevolgen voor gezondheid, gedragsproblemen en cognitief functioneren. Vanwege deze negatieve gevolgen en het feit dat slaapproblemen in de kindertijd voorspellend zijn voor latere slaap-, emotionele en gedragsproblemen, is het belangrijk om deze problemen vroegtijdig aan te pakken.

Melatoninebehandeling is een effectieve behandeling voor inslaapproblemen bij kinderen, maar het is niet duidelijk wat de optimale behandelingsduur is. Omdat er enige zorgen zijn over mogelijke nadelige gevolgen van langdurig melatoninegebruik, ondanks het feit dat longitudinale studies geen nadelige effecten hebben gevonden, zou behandeling met melatonine idealiter zo kort mogelijk moeten duren.

In *Hoofdstuk 2* hebben we de effecten van het geleidelijk stoppen met kortdurende melatoninebehandeling onderzocht middels een experimenteel design. Kinderen met chronische inslaapproblemen en een late melatonineafgifte (Dim Light Melatonin Onset, oftewel DLMO) kregen gedurende drie weken een behandeling met melatonine, waarna zij deze geleidelijk afbouwden door eerst een week de halve dosis in te nemen en daarna een week volledig te stoppen. We vonden dat DLMO en slaap vervroegden gedurende de behandeling en daarnaast waren er positieve effecten op gezondheid, gedragsproblemen en opvoedingsstress. Hoewel de laatste twee effecten behouden bleven na de stopweek, verdwenen de effecten op gezondheid, DLMO en slaap tijdens de halve dosering- en stopweken. Dit leidde tot de conclusie dat het stoppen met melatonine na vier weken behandeling te vroeg is.

Omdat *Hoofdstuk 2* aantoonde dat de positieve effecten van melatoninebehandeling verdwijnen na het stoppen van de behandeling, hebben we in *Hoofdstuk 4* gekeken of het toepassen van klassieke conditionering kon helpen om de behandelingseffecten te behouden. Klassieke conditionering is een leerproces dat oorspronkelijk is beschreven door Pavlov (1927), waarin een stimulus die een bepaalde reactie oproept gekoppeld wordt aan een neutrale stimulus die na een leerproces uiteindelijk dezelfde reactie zal oproepen. Er zijn enkele casusbeschrijvingen bekend in de literatuur waarin klassieke conditionering werd toegepast in de behandeling van slaapproblemen. Wij hebben dit toegepast in een pilotstudie waarin kinderen gevraagd werden een biologische limonade te drinken bij het innemen van de melatoninetabletjes en een gedimd rood lampje aan te

doen bij het naar bed gaan. Deze procedure werd gedurende de drie behandelingsweken toegepast, en gedurende de halve dosering- en stopweek. De resultaten waren vergelijkbaar met die in *Hoofdstuk 2*. We vonden dat de positieve behandelingseffecten op DLMO, inslaapproblemen en gezondheid verdwenen na het stoppen met de behandeling. We vonden echter wel dat met klassieke conditionering de slaaplantie en inslaaptijd minder verslechterden in de stopweek, maar dit was alleen het geval voor kinderen zonder comorbide ADHD of autisme. Dit suggereert dat er een klein effect zou zijn van klassieke conditionering op het behouden van effecten na staken van de behandeling.

IS LICHTTHERAPIE EEN GOED ALTERNATIEF VOOR MELATONINEBEHANDELING?

Omdat de voorgaande hoofdstukken suggereren dat melatoninebehandeling gedurende langere tijd moet worden voortgezet om de positieve effecten te blijven behouden, wilden we een alternatieve behandeling onderzoeken voor inslaapproblemen bij kinderen die gerelateerd zijn aan een late melatonineafgifte, namelijk lichttherapie. Fel licht kan het circadiane ritme beïnvloeden en zorgt ervoor dat men alert wordt. Lichttherapie is een aanbevolen behandeling voor circadiane-ritme-slaapstoornissen, zoals Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (verlaatslaapfasesyndroom).

Onderzoek naar de effecten van lichttherapie heeft echter inconsistente resultaten opgeleverd. Daarom stelden we ons tot doel een systematisch overzicht te geven van het beschikbare bewijs betreffende de effecten van lichttherapie op slaapproblemen door een meta-analyse uit te voeren (*Hoofdstuk 5*). De meta-analyse omvatte 53 studies met een totaal van 1154 participanten. We berekenden totale effecten en effecten voor verschillende slaapuitkomsten, zowel voor specifieke typen slaapproblemen (circadiane-ritme-slaapstoornissen, insomnia, slaapproblemen gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer en dementie) als slaapproblemen in het algemeen. Daarnaast bekeken we verschillende moderators om te zien of zij de behandelingseffecten beïnvloedden. We vonden dat lichttherapie effectief was in de behandeling van circadiane-ritmeslaapstoornissen, insomnia, slaapproblemen gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer/dementie en voor slaapproblemen in het algemeen, hoewel de meeste effectgroottes klein tot gemiddeld waren. Ook vonden we enkele moderator-effecten, maar deze toonden geen consistent patroon.

Hoewel onze meta-analyse veelbelovende resultaten liet zien van lichtthe-

rapie, waren de resultaten gebaseerd op studies die waren uitgevoerd bij adolescenten en voornamelijk (oudere) volwassenen, aangezien lichttherapie nog niet was onderzocht bij kinderen. We zetten daarom een dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek op waarin we de effecten van lichttherapie vergeleken met die van melatonine bij kinderen met inslaapproblemen en een late melatonineafgifte (*Hoofdstuk 6*). We includeerden 84 kinderen die random werden toegewezen aan drie behandelingsgroepen: melatonine, placebotabletjes of lichttherapie. De kinderen kregen drie tot vier weken behandeling, waarbij we dagelijks de slaap maten door middel van slaapdagboekjes die werden ingevuld door ouders en actigrafie. De resultaten lieten zien dat beide behandelingen een positief effect hadden op verschillende slaapuitkomsten, maar melatonine had effect op meer uitkomstmaten en de effecten waren over het algemeen sterker. We concludeerden daarom dat melatonine de voorkeursbehandeling is voor de klinische praktijk.

EFFECTEN VAN SLAAPBEHANDELING OP COGNITIEVE, GEZONDHEIDS- EN PSYCHOSOCIALE UITKOMSTEN

Aangezien de behandeling van slaapproblemen niet alleen gericht is op het verbeteren van slaap maar ook op de verbetering van het dagelijks functioneren, hebben we ook de effecten op cognitief functioneren, gezondheid en psychosociaal functioneren onderzocht (*Hoofdstuk 7*). Bovendien wilden we weten of effecten van melatonine en lichttherapie op dagelijks functioneren directe effecten zijn van de behandeling of indirecte effecten via verbetering van slaap. In *Hoofdstuk 3* onderzochten we deze vraag op exploratieve wijze, en vonden dat slaapduur invloed had op gezondheid en dat de vermindering in gedragsproblemen sterker was voor kinderen met een vroegere DLMO. Deze bevindingen suggereren dat de effecten van melatonine op gezondheid en gedragsproblemen deels afhankelijk zijn van slaap.

We onderzochten deze onderzoeksvraag verder in *Hoofdstuk 7*, waar we directe en indirecte effecten van melatonine en lichttherapie op verschillende cognitieve, gezondheids- en psychosociale uitkomsten ontrafelden. We vonden enkele directe en indirecte effecten van de behandelingen op verschillende uitkomsten, maar slechts twee significante totale effecten: een verbetering van gezondheid na melatoninebehandeling en een vermindering in gedragsproblemen na lichttherapie. We vonden geen ondersteuning voor de hypothese dat deze effecten veroorzaakt zouden worden door slaapverbetering, het bleken

directe effecten van de behandelingen te zijn.

Samenvattend laten de resultaten beschreven in dit proefschrift zien dat de positieve effecten van melatoninebehandeling op slaap en andere uitkomstmaten verdwijnen na het stoppen. Lichttherapie, als alternatief voor melatoninebehandeling, heeft ook effecten op slaap, maar melatonine heeft meer en sterkere effecten. De effecten op cognitieve-, gezondheids- en psychosociale uitkomstmaten blijken kleiner.

Er worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek naar de effecten van melatoninebehandeling en lichttherapie, teneinde bij te dragen aan de ontwikkeling van een optimale behandeling voor inslaapproblemen bij kinderen gerelateerd aan een late DLMO. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat tot die tijd melatoninebehandeling de aangewezen behandeling is bij dit type slaapproblemen, na zorgvuldige diagnose en begeleiding door een slaapspecialist.

PUBLICATIONS AND CONTRIBUTIONS OF CO-AUTHORS

Chapter 2 is published as: Van Maanen, A., Meijer, A. M., Smits, M. G., & Oort, F. J. (2011). *Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: Effects on sleep, health, behavior problems and parenting stress*. *Sleep Medicine*, 12, 875-879.

Contributions: Annette van Maanen designed the study, carried out the data collection and statistical analyses and wrote the paper as first author. Anne Marie Meijer designed the study. Marcel Smits contributed to the study design and data collection. Frans Oort contributed to the research design and statistical analyses. All authors reviewed the paper.

Chapter 3 is published as: Van Maanen, A., Meijer, A. M., Smits, M. G., & Oort, F. J. (2011). *Melatonin and sleep effects on health, behavior problems and parenting stress*. *Sleep and Biological Rhythms*, 9, 165-171.

Contributions: Annette van Maanen designed the study, carried out the data collection and statistical analyses and wrote the paper as first author. Anne Marie Meijer designed the study. Marcel Smits contributed to the study design and data collection. Frans Oort contributed to the research design and statistical analyses. All authors reviewed the paper.

Chapter 4 is accepted for publication as: Van Maanen, A., Meijer, A. M., Smits, M. G., & Oort, F. J. (in press). *Classical conditioning for preserving effects of short term melatonin treatment in children with delayed sleep: A pilot study*. *Nature and Science of Sleep*.

Contributions: Annette van Maanen contributed to the study design, carried out the statistical analyses and wrote the paper as first author. Anne Marie Meijer designed the study and co-wrote the paper. Marcel Smits contributed to the study design and data collection. Frans Oort contributed to the research design and statistical analyses. All authors reviewed the paper.

Chapter 5 is published as: Van Maanen, A., Meijer, A. M., van der Heijden, K. B., & Oort, F. J. (2016). *The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis*. *Sleep Medicine Reviews*, 29, 52-62.

Contributions: Annette van Maanen designed the study, carried out the literature search, coding and effect size calculations and statistical analyses, and wrote the paper as first author. Anne Marie Meijer and Kristiaan van der Heijden designed the study, contributed to the screening of papers, carried out the coding and co-wrote the paper. Frans Oort contributed to the calculation of effect sizes and statistical analyses. All authors reviewed the paper.

Chapter 6 is accepted for publication as: Van Maanen, A., Meijer, A. M., Smits, M. G., van der Heijden, K. B., & Oort, F. J. (in press). *Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: A randomised controlled study*. *Sleep*.

Contributions: Annette van Maanen designed the study, carried out the data collection and statistical analyses and wrote the paper as first author. Anne Marie Meijer designed the study. Marcel Smits contributed to the study design and data collection. Frans Oort contributed to the study design and statistical analyses. All authors reviewed the paper.

Chapter 7 is under review as: Van Maanen, A., Meijer, A. M., Smits, M. G., van der Heijden, K. B., & Oort, F. J. (2016). *Cognitive, health and psychosocial effects of melatonin and light therapy in childhood insomnia*.

Contributions: Annette van Maanen designed the study, carried out the data collection and statistical analyses and wrote the paper as first author. Anne Marie Meijer designed the study. Marcel Smits contributed to the study design and data collection. Frans Oort contributed to the study design and statistical analyses. All authors reviewed the paper.

OTHER PUBLICATIONS

- Bartel, K., Williamson, P., van Maanen, A., Cassoff, J., Meijer, A. M., Oort, F. J., ...Gradisar, M. (2016). Protective and Risk Factors associated with Adolescent Sleep: Findings from Australia, Canada and The Netherlands. *Sleep Medicine*, 26, 97-103.
- Van Maanen, A., Dewald-Kaufmann, J. F., Oort, F. J., de Bruin. E. J., Smits, M. G., Short M. A., ...Meijer A. M. (2014). Screening for sleep reduction in adolescents through self-report: Development and validation of the Sleep Reduction Screening Questionnaire (SRSQ). *Child and Youth Care Forum*, 43, 607-619.
- Van Maanen, A., Dewald-Kaufmann, J. F., Smits, M. G., Oort, F. J., & Meijer, A. M. (2013). Chronic sleep reduction in adolescents with Delayed Sleep Phase Disorder and effects of melatonin treatment. *Sleep and Biological Rhythms*, 11, 99-104.
- Van Maanen, A., Roest, B., Moen, M., Oort, F., Vergouwen, P., Paul, I., ...Smits, M. (2015). Extreme violation of sleep hygiene: The effect of sleeping against the biological clock on sleep duration during a multiday relay event. *Asian Journal of Sports Medicine*, 6, e25678.
- Van Maanen, A., Wijga, A. H., Gehring, U., Postma, D. S., Smit, J. A., Oort, F. J., ... Meijer, A. M. (2013). Sleep in Children with Asthma: Results of the PIAMA Study. *European Respiratory Journal*, 41, 832-837.

DANKWOORD ACKNOWLEDGEMENTS

Hoewel alleen mijn naam op de kaft staat, zijn er vele mensen die een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van dit proefschrift.

Anne Marie, dank voor je fijne begeleiding gedurende de afgelopen jaren. Zonder jou was dit project, dat ontstond als idee voor een KNAW Akademie-assistent-schap en mijn research master thesis, er nooit geweest.

Frans, dank voor jouw begeleiding. Niet alleen bij mijn onderzoek en dit proefschrift, maar ook bij alle andere werkzaamheden die ik voor de afdeling heb mogen doen. Ik ben hier erg blij mee en heb er ontzettend veel van geleerd.

Marcel, dank voor je altijd aanwezige enthousiasme voor het doen van onderzoek, je aanmoediging en begeleiding tijdens mijn werkzaamheden in Ede.

Veel dank aan alle kinderen en ouders die hebben meegedaan aan het onderzoek. Zonder jullie was dit proefschrift er niet geweest.

Dank aan alle medewerkers van de neurologiepoli van het Gelderse Vallei Ziekenhuis voor alle praktische ondersteuning, zoals het inplannen van onmogelijke afspraken en het vinden van een kamer op overvolle dagen.

Ayla, dank voor jouw hulp bij de dataverzameling in Ede, en voor de gezelligheid tijdens het ESRS-congres in Tallinn.

Kristiaan, dank voor jouw betrokkenheid bij enkele van de hoofdstukken uit mijn proefschrift. Ik heb de samenwerking als erg prettig ervaren en heb hier veel van geleerd.

Dank aan de leden van mijn promotiecommissie voor de tijd en moeite die zij hebben gestoken in het lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Mijn kamergenoten op de UvA, zowel vroegere als huidige. Dominik, Ed, Harry, Iris, Judith, Mathilde, Monique, Norman, Suzanne, dank voor de gezellige werksfeer. Dankzij jullie voelde werken niet alleen als werk.

Ed, dank ook voor de ervaring die ik mocht opdoen bij het SlimSlapen-project, en de gezelligheid bij onze gedeelde congresbezoeken.

Ook ex-kamergenoot, maar een speciale vermelding waardig: Julia. Je was een ontzettend fijne collega en kamergenoot. Ik denk nog met veel plezier terug aan onze vrijdagochtendkoffies van T, de projecten waar we samen aan hebben gewerkt, de congressen waar we samen zijn geweest, jouw en Tobi's gastvrijheid in München, en wat recenter ons gezamenlijke Artisbezoek. Ik ben heel erg blij en vereerd dat je overkomt voor mijn verdediging, en dat je mijn paranimf wilde zijn!

Mariska, bedankt voor de gezellige lunches en andere afspraakjes.

Elmedina, dank voor de hele fijne samenwerking bij onze eerste research master thesis, en de gezellige etentjes en uitstapjes erna.

Alle collega's van POWL, waarbij ik Margreet, Elise en Roos in ieder geval met naam wil noemen, bedankt voor de prettige samenwerking. Roos, mede dankzij jou ben ik zo enthousiast geworden voor het doen van onderzoek.

Buiten het werk om zijn er ook heel veel mensen die, misschien zonder het zelf te beseffen, een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan mijn proefschrift.

Tara, bedankt voor je hechte vriendschap, het delen van alle leuke maar ook minder leuke dingen, het ongevraagd doorgeven van telefoonnummers en de vele kopjes thee die we (met name jij ☺) samen hebben gedronken.

Sofie en Dorien, bedankt voor de gezamenlijke zumba-uitjes en andere gezellige activiteiten.

Brenda, Evelien, Rosanne en Silvia: bedankt voor jullie vriendschap en alle uitjes en avonturen die ik met jullie heb beleefd, tijdens de studie en daarna. Het zijn er teveel om allemaal te noemen, maar ik denk onder andere aan het meenemen van lifters op onze binnenlandse roadtrip; aansluiten achter stilstaande auto's, vluchten voor wilde honden en door het tentzeil likkende honden bij onze buitenlandse roadtrip; het overleven van een storm in een tent op Texel; al dan niet geslaagde barbecues; avonturen in Edinburgh (gelukkig hebben we de foto nog!), Istanbul, Londen, Berlijn, Parijs, Praag etc. etc.

Dank ook aan mijn lieve familie voor alle steun en gezelligheid. Opa's en oma's die altijd geïnteresseerd waren in hoe het ging (met mij en met mijn proefschrift). Wolter, Arlène, Jacco, Iris en Minke, bedankt voor alle sinterklaasvieringen en alle andere gezellige dingen die ik met jullie heb beleefd. Dank ook aan mijn lieve schoonfamilie: mijn schoonouders, zwagers, schoonzussen en (schoon)neef en -nichtjes.

Lieve zoes, ook al woon je aan de andere kant van de wereld, je bent altijd betrokken en heel dichtbij me. Ik vind het echt super leuk dat jij en Euan overkomen voor mijn verdediging, en dat je paranimf wilde zijn. Lieve pap en mam, dank voor al jullie liefde en onvoorwaardelijke steun (ook bij de 'financiële momentjes'). Ik had me geen betere zus en ouders kunnen wensen. Ik ben echt ontzettend blij met jullie.

Tot slot de twee mannen in mijn leven: Theo en Nout. Dat jullie er zijn maakt me gelukkiger dan ik me ooit had kunnen voorstellen. Tot de Maan-en terug.