

University of Groningen

Rhythm & Blues

Knapen, Stefan Erik

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Knapen, S. E. (2019). Rhythm & Blues: Chronobiology in the pathophysiology and treatment of mood disorders. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Chapter 12

Addenda

Introductie

Stemmingsstoornissen komen veel voor en hebben in de westerse wereld een groot aandeel in de zorgvraag binnen de geestelijke gezondheidszorg. Binnen het spectrum van stemmingsstoornissen zijn twee grote groepen te onderscheiden, de depressieve stoornis en de bipolaire stoornis. De depressieve stoornis wordt gekenmerkt door een periode verlaagde stemming en/of verlies van interesse of plezier in activiteiten die normaal wel voor plezier zorgen. De depressieve stoornis (ook wel unipolaire depressie genoemd) maakt het grootste deel uit van de groep van stemmingsstoornissen, een kwart van de westerse bevolking maakt tijdens het leven een depressie door. Een subtype van de depressieve stoornis is de seizoensgebonden depressie. Hierbij keert de depressie jaarlijks terug in hetzelfde seizoen, typisch gezien in de winter, en trekt ook weer bij rondom dezelfde tijd van het jaar, typisch gezien in de lente.

De bipolaire stoornis wordt gekenmerkt door het doormaken van een manische episode, waarbij de stemming juist verhoogd is en patiënten buitengewoon goed gestemd zijn, (te) snel denken, een toename hebben van doelgerichte activiteit en een verminderde hoeveelheid slaap nodig hebben. In sommige gevallen komen bij een manische episode ook psychotische symptomen in de vorm van wanen of hallucinaties voor. Daarnaast maken patiënten met de bipolaire stoornis vaak ook depressieve episodен door. Bij een op de twintig mensen in de bevolking komt de bipolaire stoornis, in meer of minder ernstige vorm, voor. Patiënten met de bipolaire stoornis krijgen vaak een terugval ondanks behandeling, en kunnen ook buiten de episodен stemmingsklachten houden.

Al vroeg in de vorige eeuw beschreef Kraepelin het verschil in slaapbehoefte tussen een manie en een depressie. Hier werd de link al gelegd tussen stemmingsstoornissen en chronobiologie, het veld binnen de biologie dat zich bezighoudt met periodieke (dagelijkse, maandelijkse of jaarlijkse) fenomenen. Chronobiologie komt terug in stemmingsstoornissen. Zo hebben patiënten met een depressieve stoornis vaak een wisseling van de stemming binnen de dag, met over het algemeen meer stemmingsproblemen in de ochtend. Ook het seizoensgebonden patroon van de seizoensgebonden depressie is een duidelijk periodiek fenomeen. Tenslotte zijn, zoals hierboven genoemd, slaapproblemen in de depressieve stoornis en in de bipolaire stoornis een kernsymptoom. Bij de depressieve stoornis wordt veelal insomnie, het onvermogen tot slapen, gezien. Een kleiner deel van de patiënten heeft juist een grotere slaapbehoefte dan normaal. Bij de bipolaire stoornis kan dit ook voorkomen in de depressieve episode, in een manische episode wordt juist het verminderd nodig hebben van slaap gezien als een belangrijk symptoom.

In dit proefschrift is de relatie tussen stemmingsstoornissen en de chronobiologie onderzocht. Het proefschrift bestaat uit drie delen, het eerste deel gaat over kwetsbaarheid voor stemmingsstoornissen, het tweede deel over de directe relatie tussen rust-activiteit ritme en stemming en het derde deel over de therapeutische functie van licht.

Om de kwetsbaarheid voor stemmingsstoornissen te, is gebruik gemaakt van data uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). Hierin hebben we vooral gekeken naar chronotype en afgeleide maten daarvan. Chronotype geeft aan of een per-

soon een ochtend- of een avondtype is, of er ergens tussenin zit. Het avond chronotype wordt veelal geassocieerd met stemmingsstoornissen. In het tweede deel van dit proefschrift wordt de directe relatie gelegd tussen het rust-activiteit ritme en stemming bij patiënten met de bipolaire stoornis. Het rust-activiteit ritme is vastgelegd met behulp van actigrafie. Met actigrafie kan, vrij nauwkeurig, het activiteitspatroon van een persoon worden gemeten door de bewegingen van de pols te registreren. Met speciale berekeningen op de data verkregen met actigrafie kan je betrouwbaar vaststellen wanneer iemand slaapt en wanneer iemand wakker is. In dit proefschrift is deze methode gebruikt om verschillende stadia van de bipolaire stoornis te onderzoeken. In het derde deel is de therapeutische functie van licht vastgelegd bij een patiëntengroep die veel baat heeft bij lichttherapie, de patiënten met winterdepressie. In een behandelstudie bij patiënten met winterdepressie is gekeken wat de optimale duur en de optimale timing is van lichttherapie voor een goed therapeutisch effect.

Kwetsbaarheid voor stemmingsstoornissen

In hoofdstuk 2 onderzochten we de relatie tussen genen, chronotype en stemmingsstoornissen. Er werden vooraf genen geselecteerd die een verband houden met de biologische klok en die werden gerelateerd aan chronotype en daarna aan het aanwezig zijn van stemmingsstoornissen. Hierna werd onderzocht of de aanwezigheid van een stemmingsstoornis van invloed was op de relatie tussen genen en chronotype. Dertien genetische markers, binnen zes genen, zijn significant geassocieerd met chronotype, 59 genetische markers binnen 18 genen zijn significant geassocieerd met stemmingsstoornissen. Eén marker toonde een mogelijk mediatië effect, wat niet bleef staan na correctie voor multiple testing. Vervolgens hebben we in de gevonden significante genetische markers onderzocht of er specifieke genenclusters te vinden zijn, die functioneel bij elkaar horen. Geen van de gevonden clusters vertegenwoordigde een neuronaal proces, echter één cluster was geassocieerd met metabool syndroom. Het is interessant dat dit cluster gevonden werd binnen een set circadiane genen die geassocieerd zijn met stemming, omdat circadiane regulatie en metabole stoornissen ook gerelateerd zijn aan elkaar. Er is dus duidelijk overlap in de kwetsbaarheid voor chronotype en stemmingsstoornissen in een metabool cluster. Aan de andere kant is het belangrijk te benoemen dat dit een toevalsbevinding is, en dat het niet het oorspronkelijke plan was om deze relatie te onderzoeken.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de associatie van *social jetlag* (de mismatch tussen het chronotype en het daadwerkelijke slaap-waak ritme) en de diagnose depressieve stoornis. Social jetlag wordt over het algemeen meer bij mensen gezien met een avond chronotype. Wij vonden dat patiënten met de depressieve stoornis niet meer social jetlag hadden dan controlepersonen. Dit laat zien dat, hoewel patiënten met de depressieve stoornis wel vaker avondtype zijn, de relatie waarschijnlijk niet berust op het ontwikkelen van social jetlag. Het zou ook kunnen zijn dat patiënten als symptoom ten gevolge van een dagelijks ritme in de stemmingsstoornissen, met meer depressieve symptomen in de ochtend, uiteindelijk meer avondtype worden.

In hoofdstuk 4 gingen we in op de uitdagingen bij de interpretatie van het avondtype en depressieve episodes. Hierin concludeerde we dat het huidige onderzoek de vraag of avondtype het effect is van de depressieve episode of juist een kwetsbaarheid voor depressie nog niet kan beantwoorden, omdat de studies alleen naar cross-sectionele data hebben gekeken, en nooit longitudinaal.

Rust-activiteit ritme en stemming – actigrafie

Met actigrafie keken we in patiënten met de bipolaire stoornis specifiek naar rust-activiteit ritme maten en stemming. In hoofdstuk 5 onderzochten we deze maten in patiënten met de bipolaire stoornis, hun niet-aangedane broers en zussen en controlepersonen. Specifiek werd er gekeken of patiënten in een euthyme periode, de periode buiten de stemmingsepisode, ritme problemen hadden. In dit onderzoek vonden we dat patiënten niet minder stabiliteit of meer variabiliteit vertoonden, ook leek de amplitude van het ritme niet anders dan bij familieleden en controlepersonen. Aangezien patiënten tijdens een stemmingsepisode vaak wel minder stabiliteit, meer variabiliteit en een minder sterk ritme (kleinere amplitude) hebben, is het interessant te weten dat patiënten hun circadiane ritme wel onder controle kunnen krijgen buiten een stemmingsepisode.

In hoofdstuk 6 hebben we een voorbeeld getoond van hoe actigrafie als een waarschuwingssignaal kan dienen voor een opkomende stemmingsepisode bij een individuele patient. Dit hoofdstuk beschrijft hoe deze patiënt een life event doormaakte met aansluitend een afname in slaapduur. Dit werd zichtbaar gemaakt met een actogram, de visuele weergave van de actigrafie data. Hier werd adequaat op gereageerd door patiënt en behandelaar, door te starten met slaapmedicatie. Het zichtbare effect van het life event, gecombineerd met het zichtbare effect van de interventie, namelijk langere en betere slaap, roept de vraag op of het op deze manier meten en waarschuwen zinvol in de praktijk toegepast kan worden om tijdig in te grijpen bij een beginnende terugval.

In hoofdstuk 7 hebben we onderzocht wat de volgorde is tussen slaapproblemen en stemmingsproblemen in het ontstaan van een episode. We creëerden een nieuwe methode waarbij we keken naar gemiddelde veranderingen (bijvoorbeeld langzaam steeds minder slapen) en plotselinge veranderingen (bijvoorbeeld één korte nacht slaap) specifiek in de beginperiode van een manie of een depressie. In twee van de acht patiënten werden de stemmingsproblemen voorafgegaan door slaapproblemen. Met een minder restrictieve methode vonden we specifiek dat bij een manische episode slaapproblemen voorafgingen aan stemmingsproblemen, terwijl bij een depressieve episode de slaapproblemen na de stemmingsproblemen kwamen.

In hoofdstuk 8 hebben we de data van hoofdstuk 5 en 7 opnieuw gebruikt om een andere maat te berekenen, het fractale patroon. Fractale patronen zijn patronen die een gelijke structuur vormen op verschillende schalen. Een voorbeeld zijn de vertakkingen van een boom, waarbij de kleinste vertakkingen in de bladeren lijken op het patroon van vertakkingen zoals dat in de hele boom wordt gevonden, alleen op een veel kleiner detailniveau. Fractale patronen zijn ook terug te vinden in de menselijke

fysiologie en worden geïnterpreteerd als een teken van een goede homeostatische regulatie. Het verlies van dit patroon is onder meer gezien bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en bij de depressieve stoornis. In hoofdstuk 8 lieten we zien dat patiënten met de bipolaire stoornis ook een verminderd fractaal patroon hebben in vergelijking met gezonde controlepersonen. Specifiek werd dit gevonden in vrouwelijke patiënten, maar ook, in mindere mate, bij zussen van patiënten. Dit geeft aan dat er mogelijk een kwetsbaarheid te vinden is in het fractale patroon voor de bipolaire stoornis, en dat het mogelijk als biomarker kan dienen voor de bipolaire stoornis. In de ontwikkeling naar een episode toonden we aan dat patiënten eerst depressieve symptomen ontwikkelen, en later verlies van het fractale patroon.

Therapie met chronobiologische mechanismen

In de laatste twee hoofdstukken onderzochten we een therapie met een mogelijk chronobiologisch mechanisme binnen winterdepressie, namelijk lichttherapie. Retrospectief werd gekeken naar een groep patiënten die aan verschillende studies meededen waarin verschillende types licht werden getest. Aangezien er in de individuele studies geen verschillen tussen de types licht werden gevonden werden alle data bij elkaar genomen. In hoofdstuk 9 keken we naar de duur van lichttherapie, waarbij één week lichttherapie met twee weken lichttherapie werd vergeleken. Er werd geen verschil in uiteindelijk effect gevonden. Wel werd aangetoond dat patiënten die één week therapie kregen sneller van hun depressieve symptomen af waren dan patiënten die twee weken lichttherapie kregen. Aangezien de patiënten op de hoogte waren van de uiteindelijke therapieduur is de hypothese dat de verwachting van een tweede week lichttherapie het effect van de behandeling vertraagd.

In hoofdstuk 10 onderzochten we de timing van lichttherapie. Er wordt gedacht dat voor een optimaal effect lichttherapie specifiek getimed zou moeten worden op het chronotype van een individuele patiënt. Patiënten met een vroeg chronotype zouden dan eerder lichttherapie moeten krijgen dan patiënten met een laat chronotype. In het Universitair Centrum Psychiatrie in Groningen krijgen alle patiënten om 8 uur 's ochtends lichttherapie. Volgens de protocollen is dit optimaal voor late chronotypes. Het chronotype op basis van een gevalideerde vragenlijst, was bekend in de dataset, en we keken of patiënten met een avondtype het beter deden dan ochtendtypes. Dit was niet het geval, er werd een goede therapie uitkomst gezien in alle patiënten, onafhankelijk van chronotype. Dit laat zien dat lichttherapie in de ochtend voldoende is om winterdepressie te behandelen, en er geen specifiekere timing nodig is.

Methodologische overwegingen

In dit proefschrift hebben we getracht het circadiane ritme te onderzoeken in patiënten met stemmingsstoornissen. De vraag is of we wel daadwerkelijk het circadiane ritme onderzocht hebben, of dat we alleen hebben gekeken naar het rust-activiteit

ritme. We hebben gebruik gemaakt van gevalideerde vragenlijsten, van activiteit als maat van ritme, maar niet van conventionele circadiane maten. Idealiter wordt de circadiane ritmiek met een melatonine profiel onderzocht, om zo de directe output van de biologische klok te zien. Hoewel een melatonine profiel betrouwbaar en relatief makkelijk verkrijgbaar is via het speeksel, maken de kosten en de noodzaak om het in het donker te verkrijgen het niet bruikbaar om dag tot dag fluctuaties in de klinische praktijk te bestuderen. De gebruikte vragenlijsten zijn echter goed gevalideerd op melatonine profielen. Slaap zou idealiter gemeten worden met polysomnografie, de gouden standaard om slaap te bepalen. Ook dit is niet bruikbaar in de klinische praktijk, vanwege de invloed die het heeft op de nachtrust zelf. Actigrafie is daarom een goed alternatief, en specifiek ook gevalideerd binnen patiënten met de bipolaire stoornis met polysomnografie.

In dit proefschrift zijn alleen objectieve maten van slaap en ritme gebruikt. Hoewel in sommige studies subjectieve maten wel aanwezig waren, bijvoorbeeld in hoofdstuk 7, hebben we gekozen om nu alleen de objectieve slaapmaten te onderzoeken om de volgorde van symptomen te bestuderen. Dit vooral omdat de interpretatie van een patiënt erg relevant kan zijn. Zo kunnen, bij een opkomende manische episode, patiënten een goede slaapkwaliteit en een uitgerust gevoel rapporteren, terwijl er juist grote afwijkingen worden gezien in de objectieve slaapmaten.

Medicatiegebruik in patiënten met stemmingsstoornissen vormt een uitdaging voor gedegen onderzoek. Zo zagen we dat het verschil in social jetlag tussen patiënten en controlepersonen wegvalt wanneer we corrigeren voor medicatiegebruik. In de studies naar de bipolaire stoornis was het corrigeren voor medicatiegebruik nagenoeg onmogelijk, omdat patiënten veel verschillende types medicatie, met verschillende werkingsmechanismen, gebruiken. Het blijft wel belangrijk te realiseren dat medicatiegebruik voor dit type onderzoek belangrijk is, zo heeft lithium een duidelijk effect op het circadiane ritme en wordt zelfs gedacht dat het therapeutische effect hiermee samenhangt.

Tenslotte is het belangrijk te realiseren dat in het laatste deel van dit proefschrift, de studies naar winterdepressie, data uit verschillende studies gecombineerd werden. Dit zorgde voor een grote dataset, maar de studies waren niet specifiek opgezet voor het onderzoeken van onze onderzoeksvragen.

Vervolgonderzoek

Dit proefschrift laat zien dat hoewel ambulante metingen, zoals actigrafie en een stemmingsdagboek, al decennia gedaan worden, de technische ontwikkelingen nu veel nieuwe onderzoeksmogelijkheden bieden. De studies in dit proefschrift hebben de data geanalyseerd nadat de patiënt het onderzoeksmateriaal heeft ingeleverd. Met andere woorden, nadat slaap- en stemmingsproblemen zich hebben voorgedaan. De technische ontwikkeling, specifiek ook de commerciële producten die activiteit meten, laat zien dat het een kwestie van tijd is tot we patiënten in 'real-time' kunnen analyseren. Bij de bipolaire stoornis wordt ook gezien dat 86% van de patiënten geïnteresseerd is in het gebruik van innovatieve producten voor

zelfmanagement. Hiervoor zijn nog wel een aantal technische ontwikkelingen nodig, met name in opslagcapaciteit en batterij duur van deze meetapparatuur. Het belangrijkste is echter de validatie van de commerciële producten, die gezien de kwaliteit nu vaak nog te wensen over laat. Als deze problemen opgelost zijn, is het wel duidelijk dat hier een grote kans ligt om het beloop van de bipolaire stoornis gunstig te beïnvloeden.

Naast het product om te meten zelf, wordt de analyse van de actigrafie data steeds sneller en gemakkelijker. In dit proefschrift werd de data geanalyseerd met een zelf-gemaakt script in het open-source softwarepakket R, dit script is publiek beschikbaar en kan (en mag) door iedereen gebruikt worden.

Klinische relevantie

De verschillende studies in dit proefschrift hebben een duidelijke klinische relevantie. Zo maakt hoofdstuk 3 duidelijk dat er misschien geen focus nodig is op social jetlag bij patiënten met een depressieve stoornis, omdat daar niet zulke grote verschillen worden gezien tussen patiënten en controlepersonen als gedacht. Het gebrek aan verschil tussen patiënten en controlepersonen in hoofdstuk 5 op het gebied van variabiliteit en stabiliteit van het ritme in de bipolaire stoornis, geeft aan dat patiënten in staat zijn om een goed ritme te hebben. Dit is goed nieuws voor de patiënt, en een goed doel om na te streven voor de clinicus. De mogelijkheden die hoofdstuk 7 biedt in het zien aankomen van een episode is daarnaast voor de patiënt en de clinicus relevant, hoewel er nog een stap gemaakt moet worden om dit ook in real-time, in een prospectieve studie te zien gebeuren. Dat we een mogelijke biomarker hebben gevonden voor bipolaire stoornis in het fractale patroon kan de diagnostiek naar de bipolaire stoornis versnellen, wat hard nodig is. Het feit dat we in hoofdstuk 9 en 10 vonden dat één week lichttherapie, in de ochtend, onafhankelijk van chronotype voldoende was scheelt overbodige complexiteit in de behandeling van winterdepressie.

Conclusie

Uit dit proefschrift kan geconcludeerd worden dat circadiane ritme problemen veelal samen met stemmingsproblemen komen. Deze problemen spelen een prominente rol in de ontwikkeling naar een episode in patiënten met bipolaire stoornis. Hoewel meer onderzoek nodig is kunnen de problemen in slaap en ritme mogelijk als voorspeller dienen voor een opkomende episode. Dit stelt de patiënt en clinicus in staat om een interventie toe te passen op het juiste moment. Verder werd getoond dat lichttherapie erg effectief is voor winterdepressie en dat een week licht in de ochtend voldoende is om het effect te bereiken.

Het doel van dit proefschrift was om de relatie tussen chronobiologie en stemmingsstoornissen te bestuderen en meer inzicht te geven in de kwetsbaarheid voor en de behandeling van stemmingsstoornissen. Hoewel er nog veel vragen overblijven en er meer vragen bijkomen over de relatie tussen Rhythm en Blues, is er zeker weer nieuw licht op de relatie verschenen.



“Hoewel het soms anders voelt als je alleen achter je computer zit te typen, schrijf je een proefschrift niet alleen. Hier wil ik de kans grijpen om een aantal mensen te bedanken.”

Allereerst wil ik **alle patiënten** die hebben meegedaan aan de verschillende studies bedanken voor de inzet en het secuur registreren van alle data. De motivatie die de patiënten van de SWITCH-BD studie hadden om elke dag, gedurende een halfjaar, een dagboek in te vullen en daarnaast continu een actiwatch te dragen is bewonderingswaardig en hebben als inspiratie gediend om hard door te werken. Specifiek wil ik ook de patiëntenvereniging Plusminus bedanken voor hun medewerking en specifiek regio Noord.

Aan begeleiding had ik niets te kort.

Beste **Rixt**, via een onderzoek waar ik als gezond proefpersoon aan mee deed kwam ik met je in aanraking. Na te vertellen dat ik interesse had in slaap is het balletje gaan rollen. Via een omweg bij de biologie ben je mijn copromotor geworden. Ik heb veel van je mogen leren, niet alleen inhoudelijk, maar ook logistiek rondom onderzoek en natuurlijk de eindeloze activistische passie over onderwerpen die niets met het onderzoek te maken hadden waarmee onze meetings steevast begonnen.

Beste **Robert**, als promotor heb je een bijzondere stijl van leidinggeven, die ik pas snapte toen je me vertelde dat je het boek "Leidinggeven aan professionals: NIET DOEN" had gelezen. Ik heb niet alleen van de gegeven vrijheid veel geleerd, maar natuurlijk ook van de nodige bijsturing. Het geeft een hoop zekerheid om te weten dat je promotor het bijna altijd met je eens is. Je kijk op welk artikel waar heen moet, hoe een beursaanvraag bijgeschaafd moet worden en hoe je een bepaalde boodschap brengt zijn van grote waarde geweest. Bedankt!

Beste **Marijke**, je liet me de wereld van de chronobiologie en het slaap-waak onderzoek zien. Je enthousiasme over het vak en je waanzinnig scherpe blik ben ik erg gaan waarderen. Ik ben er trots op dat ik mijn stage wetenschap bij jou en Domien Beersma heb mogen doen en ik ben blij dat je (samen met Maan natuurlijk) mij als geneeskundestudent hebt willen begeleiden. Ik heb een hoop geleerd, en vooral geleerd hoe prettig het samenwerken met biologen is!

Beste **Ybe**, bedankt voor het eindeloos meeslepen naar alle SLTBR congressen. "Ja, dan moet je ook wel mee gaan naar alles van het congres, ook het diner." De lichttherapie studies hebben daarnaast veel deuren geopend, en je gaf een mooi kijkje in hoe dit onderzoeksveld allemaal begonnen was al die tijd geleden. Ik kan me ook nog goed mijn eerste spam-mail herinneren die ik kreeg na mijn eerste publicatie. Ik vroeg wat ik daar mee moest en je zei: "Ja Stefan, nu begint het, je wordt wereldberoemd!". Dat klopte, want ik krijg inmiddels meerdere mails per dag!

Beste **Fokko**, voor het genetica paper ben ik je veel dank verschuldigd. Je kwam met het idee om chronotype aan circadiane genen te linken. Het tomeloze enthousiasme van je werkt aanstekelijk, en de mogelijkheden die je ziet met de data ook. Beste **Ilja**, bedankt voor de statistische begeleiding, erg prettig om even kort mijn script te kunnen checken als ik weer in paniek was en iets niet snapte in de complexe snptest software.

Beste **Harriëtte**, bedankt voor de samenwerking in de begeleiding van Stella, en ook bedankt voor de letter die we samen hebben geschreven. Tijdens het schrijven raakte ik af en toe wat gefrustreerd, maar dat gaf alleen maar aan hoeveel ik nog te leren had. De frustratie en het leerproces kwam vooral omdat je recht tegenover mij staat in de eindeloze perfectionisme en check-check dubbelcheck. Achteraf kan ik er erg om lachen en het vooral erg waarderen!

Beste **Marieke**, bedankt dat ik je hulp laat in het promotietraject heb mogen inschakelen en dat ik volledig in je onderzoeksgroep werd betrokken. Je hulp bij hoofdstuk 7 heeft erg geholpen, vooral ook omdat ik daarbij hulp kreeg van **Evelien Snippe**. Evelien, je energie en inzicht in deze nieuwe methode werkt aanstekelijk en ik ben blij dat we deze methode samen hebben mogen opschrijven!

Supervisors from the Division of Sleep and Circadian Disorders at Harvard, **professor Frank Scheer** and **dr. Kun Hu**, thanks for having me over in Boston and supervising the fractal paper. I learned a lot over there, not only in how you work, but especially how both of you think, which was very enlightening. The rest of the Medical Chronobiology Program and Medical Biodynamics Program, thanks for having me there as well!

Geachte leden van de leescommissie, bedankt voor het beoordelen van mijn proefschrift. Dear professor Wirz-Justice, dear Anna, thanks for being in the reading committee of this thesis, and for all the inspiring words at the different SLTBR meetings. Your papers are probably the biggest inspiration for the work done in this thesis. Geachte professor van Someren, beste Eus, bedankt voor het lezen van het proefschrift en bedankt voor het delen van de kennis over actigrafie. Ook bedankt voor het contact met de groep van professor Scheer in Boston. Geachte professor Nolen, bedankt voor de kritische blik.

Co-auteurs van de Bipolar Genetics studie, Sanne Verkooijen en Marco Boks, bedankt voor de samenwerking rondom het project. Ook de co-auteurs op de NESDA papers, professor Brenda Penninx en Niki Antypa, bedankt voor het meeschrijven.

Yoram en **Ando**, bedankt voor de samenwerking aan het ACTman project. Hoewel het maken van een geautomatiseerd script om actigrafie data te analyseren misschien wel meer tijd heeft gekost dan het zelf berekenen, zal dit in de toekomst van grote waarde zijn!

Alle mede PhD-studenten en andere onderzoekers in het ICPE, bedankt voor de samenwerking en nodige afleiding. Karlijn, het was een goed begin samen, tegelijk bij Robert beginnen. Kamergenootjes, Petra, Ymkje Anna, Annelene, Annelies, Huifang en Astrid bedankt voor de goede tijd. Stella, mooi dat je inmiddels als MD-PhD'er het chronobiologie onderzoek binnen de psychiatrie voort kan zetten!

Nog een speciale dank aan alle ondersteunende personen bij de psychiatrie en het ICPE. **Paulien, Margo, Esther, Martha** en **Jaap** ik heb soms het gevoel meer

vragen aan jullie gesteld te hebben dan aan mijn officiële begeleiders. Bedankt voor het aankunnen van een MD-PhD student die zo ontzettend vaak van kliniek naar onderzoek wisselt.

Beste collega's uit het **Reinier de Graaf Gasthuis, afdeling neurologie**. Het is mooi om vanuit het onderzoek direct volle bak in de kliniek te mogen beginnen. Collega's arts-assistenten, bedankt voor de lol die we samen kunnen hebben tussen het harde werken door. Neurologen, bedankt voor het laten zien van een ontzettend mooi vakgebied en de dagelijkse begeleiding.

Bedankt ook aan de **kliertjes uit Ugchelen**, voor de nodige relativering over het onderzoek. Specifiek **Diederick Oosterhoff**, ook al snap je er niet veel van, de support wordt gewaardeerd. Bedankt ook dat je mijn paranimf wil zijn, je ziet vanzelf wat je moet doen.

Dan de vrienden uit Groningen die ik vanaf dag 1 Geneeskunde had, **Willem Balder, Thom Bongaerts, Koen De Decker, Paul Schoonbeek** en **Sjoerd van den Berg**, bedankt voor de talloze avonden eten, de wijnwoensdagen en alle vakanties en andere manieren van lol. Willem helemaal bedankt voor de steun tijdens het MD-PhD traject wat we tegelijk deden. Mooi dat je op de dag van de verdediging naast me wil staan als paranimf.

Familie, pap en mam, bedankt dat ik van jullie heb geleerd dat als je meer kan, je er ook meer uit moet halen. Bedankt voor de belangstellende vragen. Ik weet dat jullie trots zijn, en dat motiveert altijd weer. **Vera** en **Lisanne** bedankt voor de gezelligheid en geklier altijd als we samen thuis zijn. Leuk dat we met z'n allen op vakantie gaan de dag na mijn promotie. Bedankt ook aan de **schoonfamilie** voor de ondersteuning, en ook bedankt voor het commentaar dat ik nog altijd niet klaar ben met mijn studie..

Lieve **Sandra**, bedankt voor de eindeloze ondersteuning, het nalezen en vooral ook bedankt voor het ongenueanceerd zeggen dat dingen beter kunnen. Bedankt voor de steun in elke nieuwe stap die we samen aangaan. Ik ben vooral blij dat ik me met jou nog geen moment verveel, ondanks dat we elkaar inmiddels langer wel dan niet kennen.

Publications

Knapen, S.E., van de Werken, M., Gordijn, M.C.M., & Meesters, Y. (2014). The duration of light treatment and therapy outcome in seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *166*, 343-346.

Knapen, S.E., Gordijn, M.C.M., & Meesters, Y. (2016). The relation between chronotype and treatment outcome with light therapy on a fixed time schedule. *Journal of Affective Disorders*, *202*, 87-90.

Knapen, S.E., Riemersma-van der Lek, R.F., Haarman, B.C.M., & Schoevers, R.A. (2016). Coping with a life event in bipolar disorder: ambulatory measurement, signalling and early treatment. *BMJ Case Reports*.

Verkooijen, S., van Bergen, A.H., **Knapen, S.E.**, Vreeker, A., Abramovic, L., Pagani, L., Jung Y, Riemersma-van der Lek R.F., Schoevers, R.A., Takahashi, J.S., Kahn, R.S., Boks, M.P.M., Ophoff, R.A. (2017). An actigraphy study investigating sleep in bipolar I patients, unaffected siblings and controls. *Journal of Affective Disorders*, *208*, 248-254.

Knapen, S.E., Druiven, S.J.M., Meesters, Y., & Riese, H. (2017). Chronotype not associated with nonremission, but with current state? *Sleep*, *40*(6).

Knapen, S.E., Riemersma-van der Lek, R.F., Antypa, N., Meesters, Y., Penninx, B.W., & Schoevers, R.A. (2018). Social jetlag and depression status: results obtained from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Chronobiology International*, *35*(1), 1-7.

van Bergen, A.H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M.H., Spijker, A.T., Hoencamp, E., Regeer, E.J., **Knapen, S.E.**, Riemersma-van der Lek, R.F., Schoevers, R.A., Stevens, A.W., Schulte, P.F.J., Vonk, R., Hoekstra, R., van Beveren, N.J., Kupka, R.W., Sommers, I.E.C., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Boks, M.P.M. (2018). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 1-13.

Druiven, S.J.M., **Knapen, S.E.**, Penninx, B.W.J.H., Antypa, N., Schoevers, R.A., Riese, H., & Meesters, Y. (2019). Can chronotype function as predictor of a persistent course of depressive and anxiety disorder? *Journal of Affective Disorders*, *242*, 159-164.

Planned publications

Kunkels, Y.K., **Knapen, S.E.**, Zuidersma, M., Wichers, M., Riese, H., Emerencia, A.C. ACTman: Automated preprocessing and analysis of actigraphy data. (*under review*)

Druiiven, S.J.M., Hovenkamp-Hermelink, J.H.M., **Knapen, S.E.**, Kamphuis, J., Haarman, B.C.M., Penninx, B.W.J.H., Antypa, N.A., Meesters, Y., Schoevers, R.A., Riese, H. Stability of chronotype over a seven-year follow-up period and its association with severity of depressive and anxiety symptoms. (*under review*)

Knapen, S.E., Li, P., Riemersma-van der Lek, R.F., Verkooijen, S., Boks, M.P.M., Schoevers, R.A., Hu, K., Scheer, F.A.J.L. Fractal biomarker of activity in patients with bipolar disorder. (*under review*)

Knapen, S.E., Snippe, E., Smit, A.C., Schoevers, R.A., Wichers, M., Riemersma-van der Lek, R.F. The temporal order of sleep disturbances and mood changes before the transition to a mood episode in bipolar disorder.

Knapen, S.E., Verkooijen, S., Riemersma-van der Lek, R.F., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., Boks, M.P.M., Schoevers, R.A. Circadian rhythm disturbances in bipolar disorder: an actigraphy study in patients, unaffected siblings and healthy controls.

Curriculum Vitae

Stefan Erik Knapen was born on November 29th in Apeldoorn, the Netherlands. He graduated *cum laude* from the Christelijk Lyceum Apeldoorn in 2009, after which he started medical school at the Rijksuniversiteit Groningen. He was a board member of several student organizations, among which the largest (bio)medical student conference, ISCOMS, and the Faculty Council of the Medical Faculty. Stefan also developed an interest in research, resulting in a research clerkship at the Faculty of Science and Engineering studying melatonin patterns in patients with seasonal affective disorder under supervision of prof. dr. Domien Beersma and dr. Marijke Gordijn. Stefan prolonged this clerkship into a MD/PhD program, where he combined the last years of medical school with a PhD program at the Rijksuniversiteit Groningen at the Department of Psychiatry, under the supervision of prof. dr. Robert Schoevers and dr. Rixt Riemersma-van der Lek. In this PhD program he studied chronobiological mechanisms in patients with mood disorders. For a project in this PhD program Stefan was awarded the Ubbo Emmius Fonds Talent Grant and presented his research at multiple international conferences. Stefan visited Harvard Medical School as a research fellow under supervision of prof. dr. Frank Scheer and dr. Kun Hu. Stefan finished medical school in 2018 and started working as a resident not in training in the neurology department at the Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. Stefan currently lives in Leiden, together with his girlfriend Sandra Müller and their two cats, Leia and Louie.