

Samenvatting

Het leven op aarde volgt een 24-uurs dag/nacht ritme. Zelfs in de afwezigheid van externe signalen, kunnen organismen een ritme behouden van bijna 24 uur, bekend als een circadiaan ritme, door een endogene klok. Deze klok bestaat uit een centrale circadiane pacemaker in de hersenen, de suprachiasmatische nucleus (SCN) en perifere oscillatoren die in de meeste celtypen voorkomen. De SCN ontvangt informatie rechtstreeks vanuit de omgeving (licht) via het netvlies. Licht, zonsopkomst en -ondergang, zorgt ervoor dat ons endogene ritme aangepast wordt aan het omgevingsritme van 24 uur via de SCN. De SCN regelt op zijn beurt de genexpressie en hormoonafscheiding in de hersenen en perifere organen. Deze en andere fysiologische, psychologische en sociale fluctuaties veroorzaken het ritme van ons gedrag, zoals de timing van slaap en activiteit. Hoewel deze timing een 24-uurs ritme volgt, bestaat er grote individuele variatie. Dit wordt chronotype genoemd. Bijvoorbeeld, iemand met een laat chronotype (avondtype) geeft de voorkeur aan laat naar bed gaan en laat opstaan, terwijl iemand met een vroeg chronotype (ochtendtype) liever vroeg naar bed gaat en vroeg opstaat, of ergens daartussenin (intermediair type).

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat er een sterke associatie bestaat tussen circadiane ritmes en stemmingsstoornissen, zoals angst en depressie. Stemmingsstoornissen komen veel voor in onze samenleving en veroorzaken, vanwege hun vaak chronische of recidiverende beloop, een enorme belasting voor zowel patiënten als de samenleving. Hoewel er effectieve behandelingen beschikbaar zijn, profiteren niet alle patiënten hier even goed van. Een van de redenen hiervoor kan zijn dat depressieve en angststoornissen erg heterogeen zijn; ze variëren sterk tussen patiënten in klinische presentatie en in de onderliggende pathofysiologische mechanismen. Onderzoek probeert daarom deze mechanismen beter te begrijpen en specifiekere en effectievere interventies te ontwikkelen. Patiënten met een diagnose van een depressieve stoornis vertonen vaak verstoorde slaappatronen en zijn vaker avondtypes. Symptomen van depressie kunnen ook diurnale variatie vertonen, waarbij patiënten 's ochtends een slechtere stemming hebben en zich 's avonds beter voelen, of andersom. Daarnaast worden bij depressieve individuen veranderingen in hormoonspiegels van melatonine en cortisol en de regulatie van lichaamstemperatuur waargenomen.

Vanwege de associatie tussen circadiane ritmes en depressie richten veel therapeutische behandelingen van depressie zich op het circadiane ritme. Chronotherapie, waarvan lichttherapie en slaapdeprivatie onderdeel is, is zo'n benadering. Antidepressiva, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), richten zich ook op het circadiane ritme als onderdeel van hun werkingsmechanisme.

Ondanks uitgebreid onderzoek blijft er veel onbekend op het gebied van depressie en circadiane ritmes. Het doel van dit proefschrift is het onderzoeken van de relatie tussen circadiane ritmes en depressie zowel op epidemiologisch als individueel klinisch niveau en te onderzoeken hoe deze kennis de klinische behandeling van depressie kan verbeteren. Om dit doel te bereiken hebben we meerdere onderzoeksvragen geformuleerd om verschillende aspecten van deze relatie te verkennen. Het proefschrift is onderverdeeld in twee delen. In deel één van het proefschrift wordt gekeken naar de longitudinale associatie tussen chronotype, depressie en angst. In deel twee wordt vervolgens gekeken naar de implementatie van kennis

over circadiane ritmes in de klinische behandeling van depressie.

Deel één - Longitudinale associatie tussen chronotype, depressie en angst

I. Kan chronotype een aanhoudende diagnose van depressie en angst voorspellen?

Cross-sectionele studies hebben uitgebreid de associatie beschreven tussen het zijn van een avondtype en het hebben van een huidige depressieve episode. Echter, de longitudinale relatie tussen chronotype en het verloop van depressieve stoornissen is minder vaak onderzocht. Eerder onderzoek suggereert dat het zijn van een avondtype een daaropvolgende diagnose van een depressieve stoornis bij kinderen voorspelt en dus kan dienen als een risicofactor voor toekomstige depressieve episodes bij volwassenen. Ook minder onderzocht is de relatie tussen chronotype en angststoornissen. Met behulp van gegevens uit de NEDerlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) onderzochten we in Hoofdstuk 2 of chronotype, beoordeeld met daadwerkelijke slaaptijden, een aanhoudende diagnose van depressieve en/of angststoornissen over twee en vier jaar zou kunnen voorspellen. De resultaten toonden aan dat deze relatie niet bestond; chronotype op baseline voorspelde geen aanhoudende diagnose in de toekomst. Deze bevinding suggereert dat chronotype mogelijk een factor is dat kan fluctueren en wordt beïnvloed door bijvoorbeeld leefstijlfactoren. Omdat er voor chronotype in dit onderzoek slechts één meting kon worden gebruikt, konden er geen definitieve antwoorden worden gegeven op onze vragen.

II. Is chronotype stabiel over de tijd, gaat een verandering in chronotype samen met een verandering in depressieve of angst-symptomen en verandert chronotype met de leeftijd?

Het gebrek aan longitudinaal onderzoek naar het beloop van chronotype beperkt onze kennis over de vraag of chronotype een stabiele eigenschap is of fluctueert over de tijd. Bovendien is het onduidelijk of fluctuaties in chronotype samenvallen met veranderingen in ernst van de depressieve of angst-symptomen. In Hoofdstuk 3 hebben we geprobeerd de vraag te beantwoorden of chronotype stabiel is over de tijd en of een verandering in chronotype samenvalt met een verandering in depressieve of angst-symptomen. In een NESDA-steekproef werden chronotype, depressieve en angstsymptomen met een tussenpoos van zeven jaar beoordeeld. Onze bevindingen waren dat chronotype matig stabiel was, terwijl het met een gemiddelde van 10,8 minuten vervroegde (meer richting ochtendtype) over een periode van zeven jaar. Een afname van depressieve symptomen, maar niet van angstsymptomen, ging gepaard met deze verschuiving in chronotype. Deze relatie bestond onafhankelijk van leeftijd, geslacht, het hebben van kinderen in het huishouden, het hebben van werk en klachten van insomnie (een slaapstoornis).

In een vervolgstudie, Hoofdstuk 4, hebben we gekeken of leeftijd een factor is die het beloop van chronotype beïnvloedt. Zoals gesuggereerd door eerder, cross-sectioneel onderzoek is de hypothese dat kinderen en ouderen een vroeger chronotype hebben en adolescenten een later chronotype. In een NESDA-steekproef toonden we aan dat er een relatie was tussen een verschuiving van chronotype naar een eerder tijdstip en toenemende leeftijd over zeven jaar, onafhankelijk van de ernst van depressieve symptomen. Bij het onderzoeken van specifieke

leeftijdsgroepen bleek dat de verschuiving naar meer ochtendtype alleen significant was in de jongste groep van deelnemers van 25-29 jaar. Zowel voor Hoofdstuk 3 als 4 was er een beperkt aantal herhaalde metingen van chronotype beschikbaar. Toekomstig onderzoek met meer herhaalde metingen over tijd van zowel chronotype als niveau van depressieve symptomen zou nog meer informatie kunnen bieden naar de longitudinale associatie tussen chronotype en depressie.

In Hoofdstuk 5 werd de uitdaging besproken die kan optreden wanneer de resultaten en conclusies van een studie verkeerd worden geïnterpreteerd door andere auteurs in de context van chronotype en depressie. We opperen dat avondtype niet benoemt zou moeten worden als 'risk-factor' voor depressie, gezien dit een causaal effect suggereert, als er cross-sectionele data wordt gebruikt.

Deel twee - Implementatie van kennis over circadiane ritmes in de klinische behandeling van depressie

III. Welke circadiane markers kunnen behandeluitkomst van depressie voorspellen?

De heterogeniteit in depressieve symptomen tussen individuen vereist een op maat gemaakte behandeling voor individuele patiënten. Het identificeren van markers die geassocieerd zijn met een positieve uitkomst van een behandeling zou klinici en patiënten kunnen helpen bij het ontwikkelen van zulke geïndividualiseerde behandelplannen. In Hoofdstuk 6 hebben we door middel van een systematische review circadiane markers beoordeeld als voorspellers van behandeluitkomst bij depressie. De circadiane markers die uit de literatuur werden geïdentificeerd waren: genetische markers, hormonale markers, chronotype, diurnale stemmingsvariabiliteit, actigrafie en andere markers, zoals serumspiegels van neurotrofine brain-derived neurotrophic factor (BDNF) en elektro-encefalogram (EEG)-opnames. Op basis van het onderzoek waren de markers diurnale stemmingsvariabiliteit en chronotype de meest gebruikte en veelbelovende markers voor het voorspellen van een positieve behandeluitkomst, vooral bij behandelingen zoals chronotherapie en antidepressiva SSRI's, SNRI's en tricyclische antidepressiva (TCA's). Er is echter aanvullend onderzoek nodig waarbij minder variatie in soorten markers en behandelingen of het gebruik van andere onderzoeksontwerpen om definitieve aanbevelingen voor gebruik in de kliniek te maken.

IV. Kan actigrafie worden gebruikt in de klinische behandeling met chronotherapie en kan het worden gebruikt om behandeluitkomst te voorspellen?

In Hoofdstuk 7 en 8 werd een specifieke behandeling van depressie belicht: gecombineerde chronotherapie (CCT), een combinatie van slaapdeprivatie en lichttherapie. Actigrafie, een horloge-achtig meetinstrument dat om de pols wordt gedragen, kan worden gebruikt om slaap-waakpatronen in kaart te brengen. Het biedt objectieve en continue metingen van activiteit en rust waardoor het nuttig zou kunnen zijn bij het onderzoeken van circadiane voorspellers van behandeluitkomst bij CCT. Met data van een beperkte hoeveelheid patiënten die met CCT werden behandeld voor hun depressieve stoornis onderzochten we in Hoofdstuk 7 of actigrafie kan worden gebruikt in de klinische behandeling met CCT en behandelsucces kan voorspellen. We concludeerden dat actigrafie een geschikt middel was voor het beoordelen van fysieke activiteit, slaapparameters en slaap-waakpatronen. Patiënten

die positief reageerden op CCT leken specifieke patronen te hebben in de actigrafie metingen, zoals een hogere fragmentatie-index van de slaap en ook besteden ze meer tijd in bed met een lagere slaapefficiëntie. Deze studie had enkele limitaties waaronder het kleine aantal patiënten en het daardoor missen van statistische analyses. Toch kunnen we concluderen dat de resultaten aantonen dat het veelbelovend zou zijn de studie te herhalen in een grotere steekproef.

Ten slotte bespreken we in Hoofdstuk 8 dat het nuttig zou kunnen zijn om te onderzoeken of (C)CT (gecombineerd of alleen slaapdeprivatie) kan worden herhaald na de eerste behandelweken om het effect van de therapie te verlengen. Eerder onderzoek toont aan dat er bij CCT na een vroeg effect op het verminderen van depressieve klachten vaak een terugval volgt. Het herhalen van de (C)CT zou een van de mogelijkheden kunnen zijn om dit effect langer vast te houden.

Concluderend is de relatie tussen circadiane ritmes en depressie complex en meetbaar op meerdere niveaus. Dit proefschrift biedt inzichten in de longitudinale relatie tussen chronotype en depressieve symptomen en toont de mogelijkheden van circadiane markers bij het voorspellen van de behandeluitkomst. Actigrafie bleek een waardevol instrument te zijn om circadiane patronen te beoordelen in de klinische praktijk en lijkt veelbelovend om op den duur de uitkomsten van chronotherapie te verbeteren. Ik hoop dat dit proefschrift helpt om het belang te benadrukken van gepersonaliseerde benaderingen bij de behandeling van depressie door manieren te onderzoeken om (chronotherapeutische) interventies af te stemmen op de behoeften van een individuele patiënt. Toekomstig onderzoek op dit gebied zou kunnen leiden tot de integratie van circadiane ritmebeoordelingen in de klinische praktijk, wat uiteindelijk de behandeluitkomsten voor mensen die lijden aan een depressie kan verbeteren.