Universiteit Leiden
The Netherlands

Circadian timekeeping: from basic clock function to implications for health

Lucassen, Eliane Alinda

Citation
Lucassen, E. A. (2016, March 31). *Circadian timekeeping: from basic clock function to implications for health*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/38651

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/38651

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/38651 holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Lucassen, Eliane Alinda
Title: Circadian timekeeping: from basic clock function to implications for health
Issue Date: 2016-03-31

Summary
Nederlandse samenvatting
Curriculum Vitae
Dankwoord
List of publications

SUMMARY

To be optimally adjusted to life on earth, nearly all bodily processes display a circadian rhythm. These rhythms of about 24 hours (*circa* = around, *dies* = a day) result from a molecular clockwork and are orchestrated by the suprachiasmatic nuclei (SCN) in the anterior hypothalamus. The SCN are endogenous pacemakers that are synchronized to the environment mainly by light. Light reaches the SCN via the retinohypothalamic tract (RHT) and can shift the phase of the endogenous circadian rhythm depending on the time of exposure. The SCN contain about 20,000 neurons which are coupled and together produce a robust multi-unit output rhythm. The duration of day length is reflected by a broadening or shortening of the waveform of the SCN output rhythm which is achieved by altering the phase relationship amongst neurons. The SCN transfer their output to various pathways and influence the timing of many physiological processes and behavior, for example sleep. Sleep timing is additionally influenced by sleep pressure, a homeostatic drive for sleep, which increases during wakefulness and decreases during sleep mainly because of rising and declining levels of adenosine, respectively. Sleep normally consists of cycles of sleep stages that can be roughly divided in rapid eye movement (REM) and nonrapid eye movement (NREM) sleep. The individual preference for sleep timing is referred to as “chronotype” and generally distinguishes morning and evening types.

In modern society, irregular timing of behavior and light exposure is progressively common, which can be disruptive for circadian rhythms. Sleep deprivation is also frequently observed. Insufficient sleep and disrupted circadian rhythms have been related to a spectrum of health consequences, which are discussed extensively in **Chapter 2** and **3**. In order to fully comprehend these associations, an understanding of the basic functioning of sleep and the circadian system is necessary.

In **Chapter 4**, we studied the electrophysiological and behavioral characteristics of mice lacking the neurotransmitter vasoactive intestinal peptide (VIP), which is normally present in the SCN. We found that VIP KO mice behave normally and display normal neuronal SCN rhythms *in vivo* when they are in a light-dark environment. However, when transferred to constant darkness, VIP KO differed considerably from wildtype mice. For instance, while wildtype mice had encoded the preceding day length, VIP KO mice failed to adapt to short and long days. This indicates that VIP-mediated intercellular coupling is needed for the neuronal reorganisation of the SCN network necessary for seasonal adaptation. It also shows that the circadian system lacking VIP can be “rescued” by receiving proper photic input, possibly regulated via the RHT or through behavioral feedback effects.

In **Chapter 5**, effects of the widely used psychostimulant caffeine, an antagonist of the adenosine receptor, on sleep and the circadian system were examined in mice. The light response of the SCN was attenuated after a 6hr sleep deprivation, and subsequent

intraperitoneal application of caffeine restored the response to light. This implicates that adenosine is involved in modulating the light sensitivity of the circadian system. Further evidence for this was provided by the observation that exposure to constant light lengthened the circadian period in mice and that this effect was enhanced by chronic caffeine treatment. Importantly, in constant dark, caffeine treatment did not significantly alter the period duration. Extrapolating these results to humans, light exposure in combination with caffeine consumption in the morning would produce a greater phase advance of the circadian rhythm than light exposure alone. Therefore, these results may provide a new pathway for improving circadian synchronisation to the environment, which may be particularly useful for extreme chronotypes and in jet lag.

In **Chapter 6**, we investigated the relationship between behavioral activity and the circadian system in freely moving mice. Spontaneous behavioral activity was associated with a concurrent suppression of SCN neuronal activity. More intense behavioral activity related to a deeper suppression. Since mice are nocturnal animals and the SCN neuronal activity is usually low at night, behavioral activity at night and rest during the day increased the amplitude of the SCN overall circadian rhythm. Since humans are day active and human SCN activity also peaks during the day, it would be interesting to repeat these experiments in diurnal animals and investigate whether active behavior at the proper time in the circadian cycle also boosts the rhythm. A high amplitude circadian SCN output rhythm is beneficial for health as it helps the body adjust to environmental differences between day and night.

In **Chapter 7**, we examined the metabolic effect of a complete loss of the SCN-driven circadian rhythmicity by lesioning the SCN in mice. Lesioned mice lost rhythms in behavioral activity, oxygen consumption, and food intake. While total food intake and behavioral activity was similar in lesioned mice and sham-lesioned mice 8 weeks after the lesion, lesioned mice were heavier, had a higher fat mass, displayed severe hepatic insulin resistance as measured by hyperinsulinemic-euglycemic clamp analysis. This shows that SCN is crucial in maintaining energy balance and hepatic insulin sensitivity.

In **Chapter 8**, we examined the effect of attenuated circadian rhythms on several health parameters in mice. Mice were exposed to constant light for 24 weeks, which dampened circadian rhythms in behavior and in the SCN. Over time, constant light-exposed mice became heavier, had a worse performance on a functional muscle test regime and displayed osteoporosis-like changes in the microstructure of their bones, with declining trabecular bone volume and structure. Upon restoration of a robust light-dark cycle, circadian rhythms recovered and muscle strength and bone structure normalized. Constant light also induced a more pro-inflammatory and responsive state of the immune system after 2 and 8 weeks, which normalized after longer constant light exposure. Taken together, these findings demonstrate that a reduced circadian rhythm induces reversible detrimental effects on health and that a robustly cyclic environment would be beneficial for health.

In **Chapter 9**, the relationship between chronotype and cardiovascular predictors is examined in short sleeping obese individuals. With the Horne and Ostberg Morningness-Eveningness questionnaire, 119 individuals were divided into morning or evening types. Eveningness was associated with eating later in the day, having less eating occasions and eating larger portion sizes, which is considered a more unhealthy eating pattern. Furthermore, eveningness associated with a higher BMI, a higher resting health rate, higher urinary epinephrine and plasma ACTH levels. Thus, in obese short sleeping individuals, a population that is already at increased risk for cardiovascular disease, eveningness negatively affects cardiovascular predictors further and awareness should be raised for sleep timing in this population.

In **Chapter 10,** we investigated the effect of sleep extension on neurocognitive function in the same population of short sleeping obese individuals. At baseline, a large proportion of these individuals had an impaired global deficit score. Sleep was improved in a nonpharmalogical manner for about one year and individuals visited the clinic regularly. At the final evaluation, subjective sleep quality and sleep duration improved. Global cognitive function also improved, especially in the attention domain. The improvement in cognitive function was associated with the amelioration in sleep parameters. In conclusion, sleep extension could be a pathway to enhance neurocognitive function in this vulnerable population.

In **Chapter 11**, we associated sleep with musculoskeletal parameters in the cohort of the Netherlands Epidemiology of Obesity Study (NEO). A lower subjective sleep quality and a later sleep timing associated with an increased risk for osteopenia (low bone mass) and sarcopenia (low muscle mass; association sleep timing - sarcopenia was borderline significant). Thus, subjectively sleeping worse and sleeping later associate with declined musculoskeletal health and puts individuals at an increased risk for fractures and frailty.

Taken together, studies presented in this thesis provide proof for associations between altered circadian rhythms / insufficient sleep and unfavourable health outcomes, ranging from obesity, insulin resistance, and increased cardiovascular risk factors, to deteriorations in musculoskeletal parameters, the immune system, and neurocognitive function. Studies also provide insight in potential valuable strategies to improve health by ameliorating sleep and enhancing circadian amplitude by caffeine, by appropriately timed behavioural activity and rest, and by suitable exposure to light at the proper phase of te light dark cycle.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bijna alle lichaamsprocessen vertonen een circadiaan ritme, waardoor we optimaal aangepast zijn aan het leven op aarde. Deze ritmes van ongeveer 24 uur (*circa* = rondom, *dies* = een dag) worden aangedreven door een moleculair klokwerk en worden aangestuurd door de suprachiasmatische kernen (SCN) in de anteriore hypothalamus. De SCN zijn endogene pacemakers die vooral door licht met de omgeving worden gesynchroniseerd. Licht bereikt de SCN via de tractus retinohypothalamicus (RHT) en kan de fase van het endogene circadiane ritme verschuiven afhankelijk van het tijdstip van blootstelling. De SCN bevatten ongeveer 20.000 neuronen die gekoppeld zijn en samen een robuust multi-unit outputsignaal produceren. De duur van de daglengte wordt gereflecteerd door een verbreding of versmalling van de golfvorm van het outputritme van de SCN. De SCN sturen hun output naar meerdere systemen en beïnvloeden zo de timing van verschillende fysiologische processen en van gedrag, bijvoorbeeld van slaap. De timing van slaap wordt ook beïnvloed door slaapdruk, de homeostatische regulatie van slaap, die toeneemt tijdens wakker zijn en afneemt tijdens slaap, door toedoen van respectievelijk toenemende en afnemende niveaus van adenosine. Slaap bestaat normaliter uit cycli van slaapstadia die ruwweg kunnen worden verdeeld in *rapid eye movement* (REM) en *nonrapid eye movement* (NREM) slaap. De individuele voorkeur voor de timing van slaap wordt ook wel "*chronotype*" genoemd waarbij een onderscheid kan worden gemaakt tussen ochtend- en avondmensen.

In de moderne maatschappij komt onregelmatige timing van gedrag en blootstelling aan licht steeds vaker voor. Ook slaapdeprivatie komt vaker voor. Insufficiënte slaap en verstoorde circadiane ritmiek zijn gerelateerd aan een spectrum van gezondheidseffecten, die besproken worden in **Hoofdstuk 2** en **3**. Om deze associaties vollediger te kunnen begrijpen is ook begrip van de basale functie van slaap en het circadiane systeem noodzakelijk.

In **Hoofdstuk 4** hebben we de elektrofysiologische en gedragsmatige karakteristieken bestudeerd van muizen die de neurotransmitter *vasoactive intestinal peptide* (VIP) missen, die normaliter onder andere in de SCN aanwezig is. In licht-donker omstandigheden vertoonden deze VIP KO muizen normaal gedrag en een normale neuronale SCN ritmiek *in vivo*. Wanneer zij echter in een constant donkere omgeving werden geplaatst verschillen zij sterk van wildtype muizen. Wildtype muizen sloegen bijvoorbeeld de voorafgaande daglengte op in de SCN, maar VIP KO muizen niet. Dit geeft aan dat VIP-gemedieerde intercellulaire koppeling nodig is voor de neuronale reorganisatie van het SCN netwerk die optreedt bij seizoenale adaptatie. Het demonstreert tevens dat het circadiane systeem zonder VIP door lichtinput toch "gered" kan worden, mogelijk gereguleerd door de RHT of door gedragsmatige feedbackmechanismen.

In **Hoofdstuk 5** worden in muizen de effecten op slaap en op het circadiane systeem onderzocht van de wereldwijd gebruikte psychostimulant cafeïne, een antagonist van de

adenosinereceptor. De lichtrespons van de SCN was verminderd na een slaapdeprivatie van 6 uur en de daaropvolgende intraperitoneale injectie van cafeïne herstelde de lichtrespons. Dit impliceert dat adenosine betrokken is bij het moduleren van de lichtgevoeligheid van het circadiane systeem. Verder bewijs hiervoor werd geleverd door de observatie dat blootstelling aan constant licht de circadiane periode verlengde en dat dit effect versterkt werd door chronische behandeling met cafeïne. Nota bene, in constant donker had behandeling met cafeïne geen significant effect op de periode. Wanneer we deze resultaten extrapoleren naar mensen, zou ’s ochtends lichtblootstelling in combinatie met cafeïneconsumptie een grotere faseversnelling van het circadiane systeem bewerkstelligen dan alleen lichtblootstelling. Daarom zijn deze resultaten mogelijk een nieuwe manier om circadiane synchronisatie met de omgeving te versnellen, wat vooral nuttig zou kunnen zijn voor extreme chronotypen en bij jetlag.

In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de relatie tussen gedragsactiviteit en het circadiane systeem in vrij bewegende muizen. Spontane gedragsactiviteit was geassocieerd met een gelijktijdige onderdrukking van de neuronale activiteit van de SCN. Intensiever gedrag was gerelateerd aan een diepere onderdrukking. Omdat muizen nachtdieren zijn en de neuronale activiteit van de SCN ’s nachts normaliter laag is, zorgen nachtelijke gedragsactiviteit en rust gedurende de dag dus voor een verhoging van de amplitude van het circadiane SCN ritme. Mensen zijn dag-actief en de SCN activiteit van mensen piekt ook overdag, dus het zou interessant zijn om te onderzoeken of actief gedrag op de juiste tijd in de circadiane cyclus bij hen ook het neuronale ritme versterkt. Een SCN outputritme van hoge amplitude komt de gezondheid ten goede omdat dit het lichaam helpt aanpassen aan de omgevingsverschillen tussen dag en nacht.

In **Hoofdstuk 7** onderzochten we het metabole effect van een compleet verlies van de centrale aansturing van circadiane ritmiek door de SCN van muizen te laederen. Geledeerde muizen verloren ritmiek in gedragsactiviteit, zuurtsofconsumptie en voedselinname. Terwijl de totale voedselinname en gedragsactiviteit van gelaedeerde muizen vergelijkbaar was met die van muizen met een sham lesie, waren gelaedeerde muizen zwaarder, hadden zij een hogere vetmassa en hadden zij ernstige insulineresistentie in de lever (gemeten met hyperinsulinemische-euglycemische clampanalyse). Dit toont aan dat de SCN cruciaal is bij het onderhouden van de energiebalans en de insulinegevoeligheid in de lever.

In **Hoofdstuk 8** werd het effect van verminderde circadiane ritmiek op verscheidene gezondheidsparameters in muizen onderzocht. Muizen werden gedurende 24 weken blootgesteld aan constant licht, waardoor de circadiane ritmiek in hun gedrag en in de SCN sterk werden verminderd. Muizen die aan constant licht waren blootgesteld werden zwaarder, hadden een slechter resultaat op functionele spiertesten en hadden osteoporoseachtige veranderingen in de microstructuur van hun botten, met verminderde trabeculaire volumina en verslechterde structuur. Nadat het licht-donker schema was hersteld, herstelde

de circadiane ritmiek zich en normaliseerden de spierkracht en botstructuur. Constant licht induceerde ook een meer pro-inflammatoire staat van het immuunsysteem na twee en acht weken, die weer normaliseerde na een langere blootstelling. Deze bevindingen demonstreren dat verminderde circadiane ritmiek omkeerbare negatieve gezondheidseffecten veroorzakt en dat een robuust ritmische omgeving gezondheidswinst op zou kunnen leveren.

In **Hoofdstuk 9** onderzochten we de relatie tussen chronotype en cardiovasculaire voorspellers in kort slapende obese personen. Met behulp van de Horne en Ostberg Morningness-Eveningness vragenlijst werden 119 personen verdeeld in ochtend- of avondmensen. Personen die lager scoorden op de vragenlijst (meer richting avondmens) hadden latere eetmomenten, minder eetmomenten en aten grotere porties – dit is een ongezonder eetpatroon. De avondmensen hadden ook een hogere BMI, een hogere rusthartslag en hogere urinaire epinefrine- en plasma ACTH niveaus. In obese kort slapende personen, een populatie die al een hoger risico heeft op cardiovasculaire ziekten, lijken de avondmensen dus een nog hoger risico op ziekte te lopen. Daarom zou er in deze populatie meer aandacht moeten zijn voor sleep *timing*.

In **Hoofdstuk 10** werd het effect van verlenging van slaap op neurocognitieve functies onderzocht in dezelfde populatie van kort slapende obese personen. Aan het begin van de studie had een groot deel van deze personen een verminderde globale cognitieve functie. Slaap werd gedurende ongeveer één jaar door middel van individuele coaching op non farmacologische wijze verbeterd. Bij de laatste evaluatie waren de subjectieve slaapkwaliteit en de slaapduur verbeterd. De globale cognitieve functie was ook verbeterd, met name in het aandachtsdomein. Deze verbetering in cognitie was geassocieerd met de verbetering van slaapparameters. Concluderend zou verlenging van slaap dus een manier kunnen zijn om neurocognitieve functies te verbeteren in deze kwetsbare populatie.

In **Hoofdstuk 11** associeerden we slaap met musculoskeletale parameters in het cohort van de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas studie (NEO). Een lagere subjectieve slaapkwaliteit en een latere *timing* van slaap waren geassocieerd met een verhoogd risico op osteopenie (een lage botmassa) en sarcopenie (lage spiermassa; de associatie sleep *timing* – sarcopenie was borderline significant). Subjectief slechter slapen en later slapen zijn dus geassocieerd met verslechterde musculoskeletale gezondheid en verhogen het individuele risico op fracturen en kwetsbaarheid.

Deze studies leveren het bewijs dat er associaties bestaan tussen veranderde circadiane ritmiek / insufficiënte slaap en ongewenste gezondheidsuitkomsten, van obesitas, insulineresistentie en verhoogde cardiovasculaire risicofactoren, tot verslechterde musculoskeletale parameters, veranderingen in het immuunsysteem en in neurocognitieve functie. De studies geven ook inzicht in potentieel waardevolle strategieën om gezondheid te versterken door slaap en circadiane amplitude te verbeteren door bijvoorbeeld cafeïne en goed getimed gedrag en lichtblootstelling.

CURRICULUM VITAE

Eliane Lucassen werd geboren op 3 oktober 1986 in Leiden. In 2004 behaalde zij *cum laude* haar VWO diploma aan het Bonaventura College in Leiden en startte zij aan de studie Geneeskunde aan de Universiteit Leiden. In 2005 nam zij deel aan een uitwisseling met het Karolinska Institutet in Stockholm. Het jaar daarop startte zij via het "excellente studententraject" bij het lab Neurofysiologie in het LUMC onder dagelijkse supervisie van Dr. Thijs Houben. In 2007 startte zij met de pre-master Biomedische Wetenschappen. Eliane was actief in het studentenleven in verscheidene commissies en zij is voorzitter geweest van de internationale studentenvereniging AEGEE. Zij deed de master "Health" van Biomedische Wetenschappen met stages bij het lab Neurofysiologie in samenwerking met de afdeling Endocrinologie. Daarna volgde zij haar co-schappen en haar semi arts stage deed ze bij de afdeling interne geneeskunde in het Bronovo. In 2011 en 2012 studeerde ze *cum laude* af voor respectievelijk Geneeskunde en Biomedische wetenschappen.

Na haar afstuderen reisde ze eind 2011 af naar Amerika met financiële steun van Fulbright, het VSBfonds en LUF. Zij deed gedurende een jaar onderzoek bij de National Institutes of Health (NIH) in de *Sleep Extension Study Group* naar de relatie tussen slaap en endocrinologische factoren in obese proefpersonen. Eind 2012 startte zij haar officiële promotieonderzoek via het 2-jarige MD PhD traject in het LUMC onder leiding van Prof. dr. J.H. Meijer en zette zij een interdisciplinair project op naar de gezondheidseffecten van constante blootstelling aan licht. Daarnaast onderzocht zij de relatie tussen slaap en musculoskeletale parameters in de *Nederlandse Epidemiologie van Obesitas* studie. Zij onderbrak deze periode om in 2014 gedurende enkele maanden als arts-assistent (ANIOS) interne geneeskunde te werken in het Medisch Centrum Haaglanden.

Momenteel werkt Eliane als arts-assistent in opleiding tot specialist (AIOS) in het Medisch Centrum Haaglanden en Bronovo-Nebo. Zij specialiseert zich in de interne geneeskunde.

DANKWOORD

Zonder de hulp van een heel aantal mensen was dit boekje nooit tot stand gekomen en daarom is dit misschien wel het moeilijkste en meest herschreven deel van het hele boekje. Lang geleden, als jonge studente, trad ik vol enthousiasme in de wetenschap onder begeleiding van Joke en Thijs, die me met veel aandacht mijn eerste introductie in de wetenschap hebben gegeven. Met de jaren heb ik veel mensen op ons lab zien komen en gaan. Robert, Tirsa, Maarten, Marcel, Danielle, en andere tijdelijke bewoners van T5-11, ik ben dankbaar dat ik ben blijven hangen in de “studentenkamer” en daardoor dagelijks door jullie omringd was. Yuri, ik ben blij dat we samen deze kamer hebben geïnfiltreerd. Het begeleiden van mijn topteam “eigen” studenten, Suzanne, Jasper, Robbert, Leonie en Sanne, was een drijfveer en jullie inzet was inspirerend. Hans, Heleen, Peter, Mayke, Jos, Tom, Stephan, Karim en Ashna, bedankt voor al jullie hulp en de mooie tijden samen. Maaike, vrolijke druif, ik vond het fijn om met jou samen te werken. Renate, bedankt voor je eerlijke meningen en de gedachtenwisselingen over belangrijke dingen van het leven en van de wetenschap.

Prof.dr. Kalsbeek, veel dank voor uw bereidheid om als mijn co-promoter op te treden en voor uw scherpe inzichten in de laatste fasen van mijn promotie. Nienke en Renée, fijn dat jullie me de kans gaven om aan de NEO mee te werken. Lilian, tijdens mijn tijd in Amerika ben jij een grote steun geweest. Bedankt voor je persoonlijke begeleiding en je zorgzaamheid.

Ik ben dankbaar veel momenten te hebben mogen delen met mijn lieve vrienden. Bij jullie vind ik reflectie en ontspanning na een stressvolle werkweek en uit jullie haal ik bergen energie.

Een speciaal dankwoord aan mijn ouders en zusje, die me samen met oma van jongs af aan hebben gestimuleerd en me tot een beter persoon hebben gemaakt. Jullie onvoorwaardelijke steun en liefde is ontzettend belangrijk voor me. Jullie waren er altijd voor kleine en grote afwegingen en jullie gekkigheid en relaxedheid zijn een voorbeeld. Andrew, jij hebt de ups en downs van dit proefschrift in een min of meer circadiaan ritme meegemaakt. Jouw nuchtere kijk en daadkrachtigheid maken de downs minder diep en je positiviteit versterkt de ups. Je kent me soms beter dan ik mezelf ken, je staat altijd achter me en je daagt me uit. Ik vind het fantastisch om samen met jou door het leven te gaan.

LIST OF PUBLICATIONS

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Lucassen E.A., Coomans C.P., van Putten M., de Kreij S.R., van Genugten J.H.L.T., Sutorius R.P.M., de Rooij K.E., van der Velde M., Verhoeve S.L., Smit J.W.A., Löwik C.W., Smits H.H., Guigas B.G.A., Aartsma-Rus A.M., Meijer J.H. Environmental 24-hour cycles are essential for health. *Submitted.*

Lucassen E.A., de Mutsert R., le Cessie S., Appelman-Dijkstra N.M., Rosendaal F.R., van Heemst D., den Heijer M., Biermasz N.R; for the NEO Study Group. The association between sleep parameters, osteopenia and sarcopenia in middle-aged men and women: the NEO study. *In preparation.*

Kooijman S, van den Berg R, Ramkisoensing A, Boon MR, Kuipers EN, Loef M, Zonneveld TCM, **Lucassen EA**, Sips HCM, Chatzispyrou IA, Houtkooper RH, Meijer JH, Coomans CP, Biermasz NR, Rensen PCN. Prolonged daily light exposure increases body fat mass through attenuation of brown adipose tissue activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015, **112**: 6748-53.

van Diepen H.C., **Lucassen E.A.,** Yasenkov R., Groenen I., IJzerman A.P., Meijer J.H., Deboer T. Caffeine increases light responsiveness of the circadian pacemaker. *Eur J Neurosci 2014,* **40**: 3504-11.

Cizza G., de Jonge L., Piaggi P., Mattingly M., Zhao X., **Lucassen E.A.,** Rother K.I., Sumner A.E., Csako G. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord* 2014, **12**: 231-41.

Lucassen E.A., Piaggi P., Dsurney J., de Jonge L., Zhao X., Mattingly M.S., Ramer A., Gershengorn J., Csako G., Cizza G. Sleep extension improves neurocognitive functions in chronically sleep-deprived obese individuals. *PLoS One* 2014, **9**: e84832.

Cizza G., Piaggi P., **Lucassen E.A.**, de Jonge L., Walter M., Mattingly M.S., Csako G., Rother K.I. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep-deprived obese adults. *PLoS One* 2013, **8**: e65400.

Lucassen E.A., Xiongue Z.A., Rother K.I., Mattingly M., Courville A.M., de Jonge L., Csako G., Cizza G. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One* 2013, **8**: e56519.

Coomans C.P.*, van den Berg S.A.A.*, **Lucassen E.A.**, Houben T., Pronk A.C.M., van der Spek R. D. C., Kalsbeek A., Biermasz N.R., Willems van Dijk K., Romijn J.A., Meijer J.H. The suprachiasmatic nucleus controls energy metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2013, **62**: 1102-08.
*both authors contributed equally.

van Oosterhout F., **Lucassen E.A.**, Houben T., Vanderleest H.T., Antle M.C., Meijer J.H. Amplitude of the SCN clock enhanced by the behavioral rhythm. *PLoS One* 2012, **7**: e39693.

Lucassen E.A., van Diepen H.C., Houben T., Michel S., Colwell C.S., Meijer J.H. Role of vasoactive intestinal peptide in seasonal encoding by the suprachiasmatic nucleus clock. *Eur J Neurosci* 2012, **35**: 1466-74.

REVIEWS

Coomans C.P., **Lucassen E.A.**, Kooijman S., Fifel K., Deboer T., Rensen P.C.N., Michel S. and Meijer J.H. Plasticity of circadian clocks and consequences for metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2015, **17**: 65-75.

Lucassen E.A., Rother K.I. Cizza G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2012, **1264:** 110-34.

Lucassen E.A., Cizza G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, obesity, and chronic stress exposure: sleep and the HPA axis in obesity. *Curr Obes Rep* 2012, **1**: 208-215.

EDITORIAL

Lucassen E.A. To nap or not to nap: is the Wujiao a healthy habit? *Sleep Med* 2013, **14**: 929-30.