

Nederlandse samenvatting

Introductie onderzoeksproject

Een nacht niet slapen (slaapdeprivatie) kan leiden tot problemen met taken die een beroep doen op de concentratie, de gerichte aandacht en het werkgeheugen de volgende dag. Zulke problemen werden tot nu toe echter niet éénduidig gevonden bij mensen die klaagden over langdurig weinig slapen. In dit proefschrift onderzochten wij of er verschillen zijn tussen mensen die langdurig weinig slapen (chronische insomnie) en mensen die normaal slapen, zowel op het gebied van de cognitieve prestatie (prestatie op taken die bv. geheugen, aandacht en werkgeheugen meten) als qua hersenactiviteit. Tevens werd onderzocht of die eventuele afwijkingen in gedrag en hersenactiviteit bij insomnie weer normaliseren na slaaptherapie zonder medicatie. Tenslotte onderzochten wij of er voor de afwijkingen in cognitieve prestatie en hersenactiviteit bij insomnie een beter model te vinden is dan de totale slaapdeprivatie bij goede slapers. Hiervoor pasten we een methode toe die de slaap lichter maakt, maar de totale slaapduur niet verandert.

Er werden vooral oudere volwassenen onderzocht, omdat insomnie het meest voorkomt in de leeftijdscategorie van mensen boven de 50 jaar. Ook wilden wij slaapstoornissen als gevolg van (andere) lichamelijke of psychische stoornissen (zogenaamde secundaire insomnie) zoveel mogelijk uitsluiten, alsmede slaapstoornissen die het gevolg kunnen zijn van ademhalingsproblemen (slaapapneu) of rusteloze benen gedurende de nacht. De gevonden resultaten konden zo direct in verband gebracht worden met de slaapproblemen en er kon een samenhang met bijvoorbeeld ademhalingsproblemen of psychische problemen uitgesloten worden. De selectie van proefpersonen gebeurde o.a. door middel van slaapregistraties. 's Nachts werd een elektro-encefalogram (EEG) afgenomen, werden eventuele beenbewegingen door middel van elektroden gemeten, en werden eventuele ademhalingsproblemen d.m.v. onder andere een flowmeter en een zuurstofsaturatie-meter gemeten. Ook werden er vragenlijsten afgenomen. Uit meer dan vierhonderd kandidaten werd zo een groep oudere volwassenen geselecteerd die alleen aan langdurige slaapproblemen leden en dus een primaire insomnie hadden. Deze groep werd vergeleken met een groep normaal slapende proefpersonen, waarbij ook slaapmetingen uitgevoerd werden en vragenlijsten afgenomen, om slaapstoornissen, psychische problemen en andere factoren die het onderzoek konden beïnvloeden uit te sluiten.

Beide groepen ondergingen hersenscans waarbij hersenactiviteit werd gemeten tijdens het uitvoeren van een taak (functionele magnetische resonantiebeeldvorming, fMRI). Met dubbel-puls transcraniële magnetische stimulatie (TMS) probeerden wij inzicht te krijgen in de balans tussen de exciterende (stimulerende) en inhiberende (remmende) hersencellen in het neuronale netwerk van de hersenschors. De deelnemers moesten ook taken op de computer uitvoeren waarbij o.a. het aandachtsnivo (vigilantie) gemeten werd.

Een tweede, zelfde sessie vond plaats na zes weken slaaptherapie (voor de helft van de insomniepatiënten) of na eenzelfde tijdsinterval zonder slaaptherapie (voor de andere helft van de insomniepatiënten). Deze

slaaptherapie bestond uit een combinatie van methoden waarvan bekend is dat ze effectief kunnen zijn voor de behandeling van insomnie. Zo werd er een grens gesteld aan de tijd die patiënten in bed mochten doorbrengen (slaaprestrictie), kregen ze 's ochtends en 's avonds een half uur fel licht aangeboden (lichttherapie), namen ze tussen twee en drie uur voor het slapengaan een warm bad, afgewisseld met redelijk intensieve lichaamsbeweging in die zelfde periode (lichaamstemperatuurregulatie). Ook moesten ze het drinken van koffie en alcohol beperken en werden beperkingen opgelegd voor de in bed toegestane activiteiten; bv. niet eten of TV kijken (slaaphygiëne).

Om verder te onderzoeken of er voor de afwijkingen in cognitieve prestatie en hersenactiviteit bij insomnie een beter model te vinden is dan de totale slaapdeprivatie, pasten wij bij mensen zonder slaapklachten een methode toe die de slaap lichter maakt, maar de totale slaapduur niet verandert. Dit deden wij door het onderdrukken van de voor slaap kenmerkende langzame golven van hersenactiviteit (slow wave suppressie). De deelnemers kregen hiervoor tijdens één van de twee sessies bij aanvang van hun diepe slaap piepjes te horen, die geleidelijk aan in volume toenamen en pas ophielden als het EEG aangaf dat ze in een lichtere fase doorsliepen. Cognitieve prestatie en hersenactiviteit werden de volgende dag gemeten, om te evalueren of deze eenzelfde profiel lieten zien als die van de insomniegroep.

Samenvatting van de verschillende hoofdstukken

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de inhoud van het proefschrift en vat samen wat tot dan toe bekend was over cognitieve prestatie en hersenactiviteit bij insomnie en na slaapdeprivatie, en hoe insomnie behandeld werd. Een derde van de volwassenen zegt aan insomnie te lijden, vooral oudere volwassenen. Hoewel in laboratoriumsituaties de taakprestatie niet achterblijft, gaat insomnie in het dagelijks leven wel gepaard met een verhoogde hoeveelheid bedrijfsongelukken en afwezigheid op het werk. Insomnie wordt gekenmerkt door een staat van verhoogde "arousal" (hyperarousal), wat uit verschillende fysiologische maten blijkt en ook voor aanvang en gedurende de slaap in de hersenen te zien is door verhoogde hersenactiviteit. Er kunnen verschillende factoren onderscheiden worden die (1) iemand kwetsbaar maken voor insomnie, (2) kunnen leiden tot insomnie en (3) de insomnie in stand houden. Een toegenomen gevoeligheid voor de activerende werking van stresshormonen zou een rol kunnen spelen bij zowel het ontstaan als de instandhouding van insomnie. Ook is bekend dat insomnie gerelateerd is aan problemen van emotieregulatie: emoties worden geïnternaliseerd in plaats van uitgedrukt of naar gehandeld. Niet-medicamenteuze slaaptherapie is, zeker op de lange termijn, effectiever dan medicatie voor de behandeling van insomnie. Hierna worden in **hoofdstuk 2** specifieke onderzoeksvragen toegelicht, die in de verschillende hoofdstukken behandeld worden.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven hoe insomniepatiënten presteren op twee aandachtstaken. In de ene taak moest zo snel mogelijk op een knop worden gedrukt zodra een sterretje op een computerbeeld verscheen (de simpele vigilantietaak). Soms duurde het langer, soms korter voordat het volgende sterretje verscheen. De taak duurde ongeveer 12 minuten. Op de tweede,

complexere taak moesten proefpersonen zo snel mogelijk op de knop drukken zodra ze een p zagen, maar niet drukken als ze een d zagen (de complexe vigilantietaak). Ook hier had het interval een variabele tijdsduur en duurde de taak in totaal ongeveer 12 minuten. Insomniepatiënten bleken sneller te zijn op de simpele, maar langzamer op de complexe vigilantietaak, vergeleken met de normaal slapenden. Na slaaptherapie herstelde dit effect zich; ze werden langzamer op de simpele, en sneller op de complexe taak. Dit kan verklaard worden door het 'hyperarousal' effect, dat wel invloed heeft op de reactietijd zolang een taak simpel is, maar geen stand houdt zodra de taak complexer is en een beroep doet op beslissingsvaardigheden. De slaaptherapie 'normaliseert' de insomniepatiënten zodat ze vergelijkbaar met normaal slapenden presteren.

Hoofdstuk 4 beschrijft hoe beide groepen presteren op een taak waarbij zoveel mogelijk woorden moeten worden verzonnen in een bepaalde categorie, bv. dieren (categorische fluencytaak), of woorden die beginnen met een bepaalde letter (letter fluencytaak). Insomniepatiënten hebben op deze taken verminderde hersenactiviteit in de voorste delen van de hersenen die normaal gesproken geactiveerd worden tijdens deze taak (de onderste winding van de frontale schors (gyrus frontalis inferior) en de meer naar het midden gelegen frontale schors (mediale prefrontale cortex). Na slaaptherapie herstelt de hersenactiviteit in deze delen zich gedeeltelijk. Insomniepatiënten presteren beter op beide taken dan normaal slapenden, mogelijk door hyperarousal. Na slaaptherapie worden ze nog beter, met name op de complexere taak, de letter fluencytaak. Hyperarousal kan ook hierbij een rol spelen.

In **hoofdstuk 5** wordt beschreven dat insomniepatiënten een minder hoge grijze-stofdichtheid hebben in drie gebieden van de hersenen, te weten de 'orbitofrontale' schors (in het voorste gedeelte van de hersenen, boven de oogkas), en twee gebieden in de 'precuneus' (een meer naar achteren, hoger en meer in het midden gelegen gedeelte van de hersenen). De dichtheid van de grijze stof in de orbitofrontale schors is sterk gerelateerd aan de ernst van de insomnie: hoe sterker de insomnieklachten, hoe lager de dichtheid. Dit gebied is vaak actief bij het nemen van beslissingen. De precuneus is betrokken in een netwerk van gebieden dat activiteit vertoont als de hersenen in rust zijn, het zogenaamde 'default network'. In toekomstig onderzoek kan het daarom van belang zijn te evalueren of insomniepatiënten minder sterke hersengolven in het default netwerk tijdens waak en slaap vertonen.

Hoofdstuk 6 beschrijft een dubbel-puls transcraniële magnetische stimulatie (TMS) experiment. Met deze methode kan worden gemeten hoe inhibitie (remming) en facilitatie (versterking) van de opgewekte spierrespons, de zogenaamde 'motor evoked potential' (MEP), optreden als de stimulus met een variabel interval vooraf wordt gegaan door een eerdere en zwakkere stimulus. In vergelijking met normaal slapende deelnemers vertoonden insomniepatiënten een sterke MEP na een dubbel puls, maar ook na een enkele puls-stimulatie. Dit leidde tot een relatief verminderd facilitatie-effect ten opzichte van de normaal slapende proefpersonen. Slaaptherapie zorgde hierbij niet voor een normalisatie. De resultaten suggereren dat ook hier hyperarousal een rol kan spelen.

Hoofdstuk 7 beschrijft hoe slow wave suppressie bij normaal slapenden van invloed is op de prestatie op aandachtstaken. Dit leidde tot 'lapses',

momenten waarbij de aandacht geheel afwezig was en er dus geen respons werd gegeven. Deze 'lapses' traden zowel op bij de simpele als bij de complexe aandachtstaak. Hierin lijkt de prestatie na slow wave suppressie veel op wat bekend is van de prestatie na totale slaapdeprivatie, maar niet op de prestatie van insomniepatiënten zoals beschreven in hoofdstuk 3.

Hoofdstuk 8 bespreekt wat voor invloed slow wave suppressie heeft op de geheugenprestatie en hersenactiviteit. Na slow wave suppressie was er tijdens het inprenten van plaatjes een minder sterke activatie van de hippocampus, een gebied belangrijk voor geheugen. Inderdaad konden deelnemers zich in dat geval later ook minder goed herinneren welke plaatjes ze eerder gezien hadden en welke niet.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten samengevat en besproken in de context van wat bekend is over insomnie. De cognitieve prestatie bij insomnie lijkt met name aangedaan bij taken die langer duren en die een beroep doen op een beslissingsproces. Ook als de taakprestatie niet is aangedaan, kan de hersenactiviteit van insomniepatiënten wel anders zijn dan die van normaal slapenden; deze kan zich deels herstellen na slaaptherapie. De verschillen in dichtheid van de grijze stof liggen in andere gebieden dan de functionele verschillen. Deze gebieden zijn wel sterk gerelateerd aan functies waarin veranderingen werden gevonden bij slaapdeprivatie en bij insomnie, zoals beslissingen maken. De betrokkenheid van deze gebieden bij het optreden van spontane oscillaties (hersengolven) tijdens rust suggereert dat het belangrijk is om het 'default network' bij insomnie in kaart te brengen. Verder suggereert de irreversibiliteit van afwijkende intracorticale facilitatie bij insomniepatiënten een mogelijke risicofactor voor het ontwikkelen van insomnie. Echter, studies die de lange termijneffecten van slaaptherapie beter in kaart brengen zijn nodig om vast te stellen welke structurele en functionele verschillen reversibel zijn en welke niet. Verder vonden we geen ondersteuning voor ons idee dat slow wave suppressie bij normaal slapenden wellicht een meer valide experimenteel model voor insomnie zou bieden dan totale slaapdeprivatie.

Op basis van deze resultaten wordt een model voor de ontwikkeling van insomnie voorgesteld, waarbij combinaties van wellicht onveranderlijke factoren, zoals genetische factoren, door middel van secundaire factoren, zoals stressvolle gebeurtenissen, wel of niet kunnen leiden tot insomnie en/of psychiatrische klachten. Een onveranderlijke factor zou een factor zijn die iemand kwetsbaar maakt voor het ontwikkelen van een conditie, zoals bijvoorbeeld de grijze stof dichtheidsverschillen of een verschil in intracorticale facilitatie-gevoeligheid. Secundaire factoren, zoals bv. een traumatische gebeurtenis, zouden dan vervolgens verder bepalen of de kwetsbaarheidsfactor zich al dan niet ontwikkelt tot een aandoening. Ook hier dienen longitudinale studies meer inzicht te bieden over de houdbaarheid van dit model.

De huidige resultaten geven reden om insomnie in de toekomst eerder te onderkennen en te behandelen. Verbeteringen zijn mogelijk op vele nivo's: van frequentere verwijzing door een huisarts naar een slaapkliniek tot de beschikbaarheid van non-medicamenteuze therapie en de vergoeding hiervan door zorgverzekeringen. Toekomstig longitudinaal onderzoek zou meer licht kunnen werpen op de reversibele en niet-reversibele effecten van insomnie. Ook is meer onderzoek nodig naar de relatie tussen insomnie,

beslisvaardigheid en emotieregulatie; suggesties voor vragenlijsten en taken worden gegeven. Een grootschalige registratie van mensen met onverklaarde slaapklachten die met behulp van taken en beeldvormende technieken verder worden onderzocht kan resulteren in het onderscheid in verschillende subtypen van primaire insomnie. Dit kan leiden tot een eerdere onderkenning en een beter toegesneden behandeling van deze veel voorkomende, beperkende maar in principe te behandelen aandoening.