

## List of abbreviations

ACTH	=	adrenocorticotrophic hormone
AIS	=	Athens Insomnia Scale
AUC	=	area under the curve
BA	=	Brodmann area
BNT	=	Boston Naming Test
BOLD	=	blood-oxygen-level-dependent
CBT	=	cognitive behavioral therapy
CI	=	confidence interval
CRH	=	corticotrophin-releasing hormone
DART	=	Dutch version of the National Adult Reading Test
DSM-IV	=	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
EEG	=	electroencephalography
EMG	=	electromyography
EOG	=	electro-oculographic
EPI	=	echo planar image
fMRI	=	functional magnetic resonance imaging
FWER	=	family wise error rate
GDS	=	Geriatric Depression Scale
GIT	=	Groninger Intelligentie Test
GM	=	grey matter
ICF	=	intracortical facilitation
ICSD-2	=	International Classification of Sleep Disorders-2
IFG	=	inferior frontal gyrus
IPI	=	inter-pulse-interval
MEM	=	mixed-effects model
MEP	=	motor evoked potential
MMSE	=	Mini Mental State Examination
mPFC	=	medial prefrontal cortex
MRI	=	magnetic resonance imaging
NREM	=	non-Rapid Eye Movement
OFC	=	orbitofrontal cortex
OR	=	odds ratio
OSAS	=	obstructive sleep apnea syndrome

PET	=	Positron Emission Tomography
PFC	=	prefrontal cortex
PLMS	=	periodic leg movement syndrome
PSQI	=	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	=	Rapid Eye Movement
rMT	=	resting motor threshold
RT	=	reaction time
SCL-90	=	Symptom Check List-90
sd	=	standard deviation
SDQ	=	Sleep Disorders Questionnaire
sem	=	standard error of the mean
SF-36	=	Short Form 36
SPECT	=	single photon emission computed tomography
SWA	=	slow-wave activity
TE	=	echo time
TMS	=	transcranial magnetic stimulation
TR	=	repetition time
VBM	=	voxel-based morphometry
WM	=	white matter

## Publicatielijst

**Altena E**, Vrenken H, Van der Werf YD, Van den Heuvel OA, Van Someren EJW (2010): Reduced orbitofrontal and parietal grey matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biological Psychiatry* 67:182-185.

**Altena E**, Van der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Voorn TA, Rombouts SARB, Kuijter JPA, Van Someren EJW (2008): Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep*, 31:1271-1276.

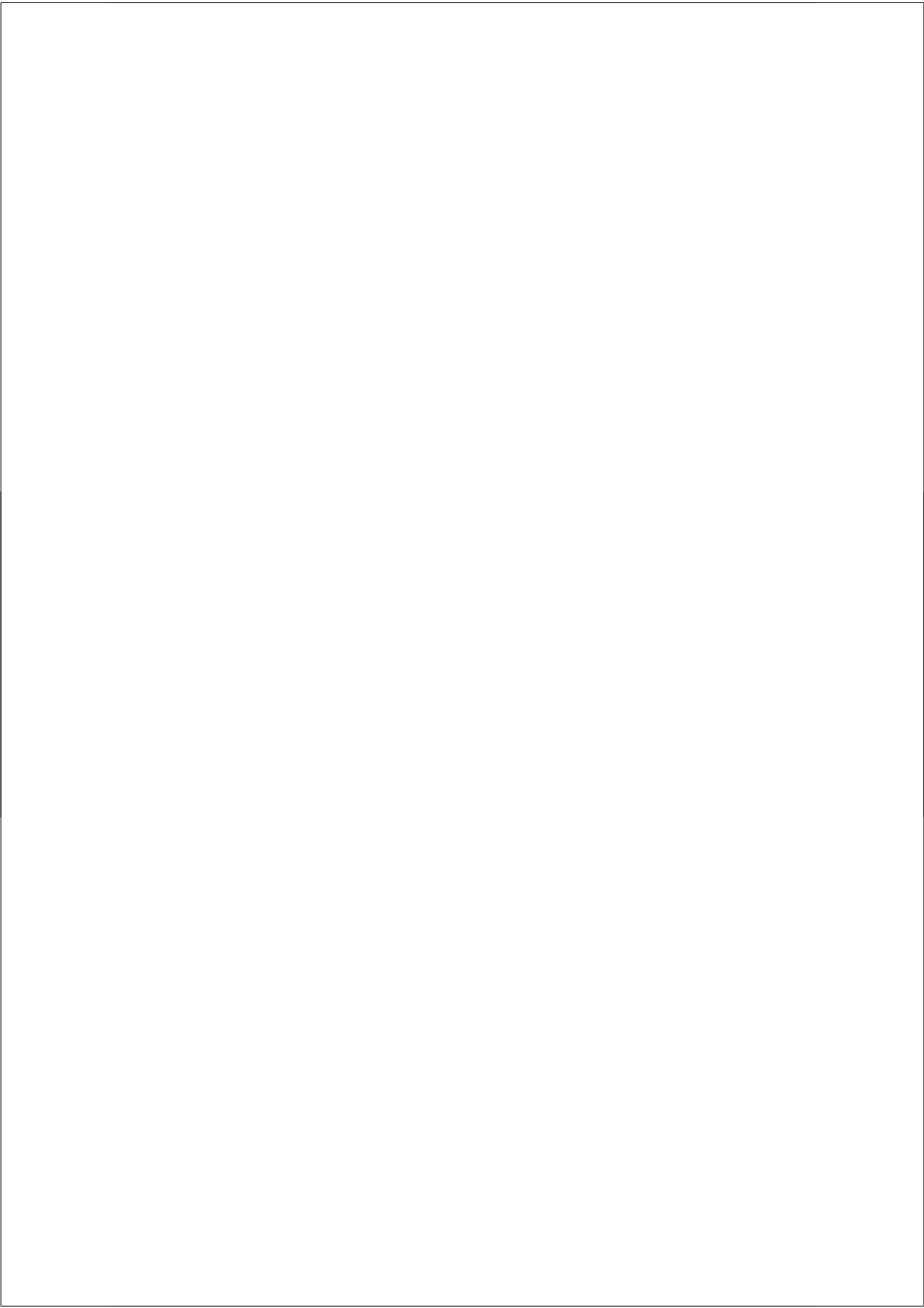
**Altena E**, Van der Werf YD, Strijers RLM, Van Someren EJW (2008): Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy. *Journal of Sleep Research* 17:335-343.

**Altena E**, Van der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Voorn TA, Schutte RG, Waterman D, Van Someren EJW (2010): Working memory and planning in insomnia: normalization of brain activation after sleep therapy. (in preparation).

Van Der Werf YD, **Altena E**, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, Vis JC, De Rijke W, Van Someren EJW (2009): Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience* 12:122-123.

Van der Werf, YD, **Altena E**, Van Dijk K, Strijers RLM, De Rijke W, Stam CJ, Van Someren, EJW (2010): Disturbed intracortical excitability is a stable trait of chronic insomnia. (submitted).

Van der Werf YD, **Altena E**, Vis JC, Koene T, Van Someren EJW (2010): Suppression of nocturnal slow wave activity affects daytime vigilance. (submitted).



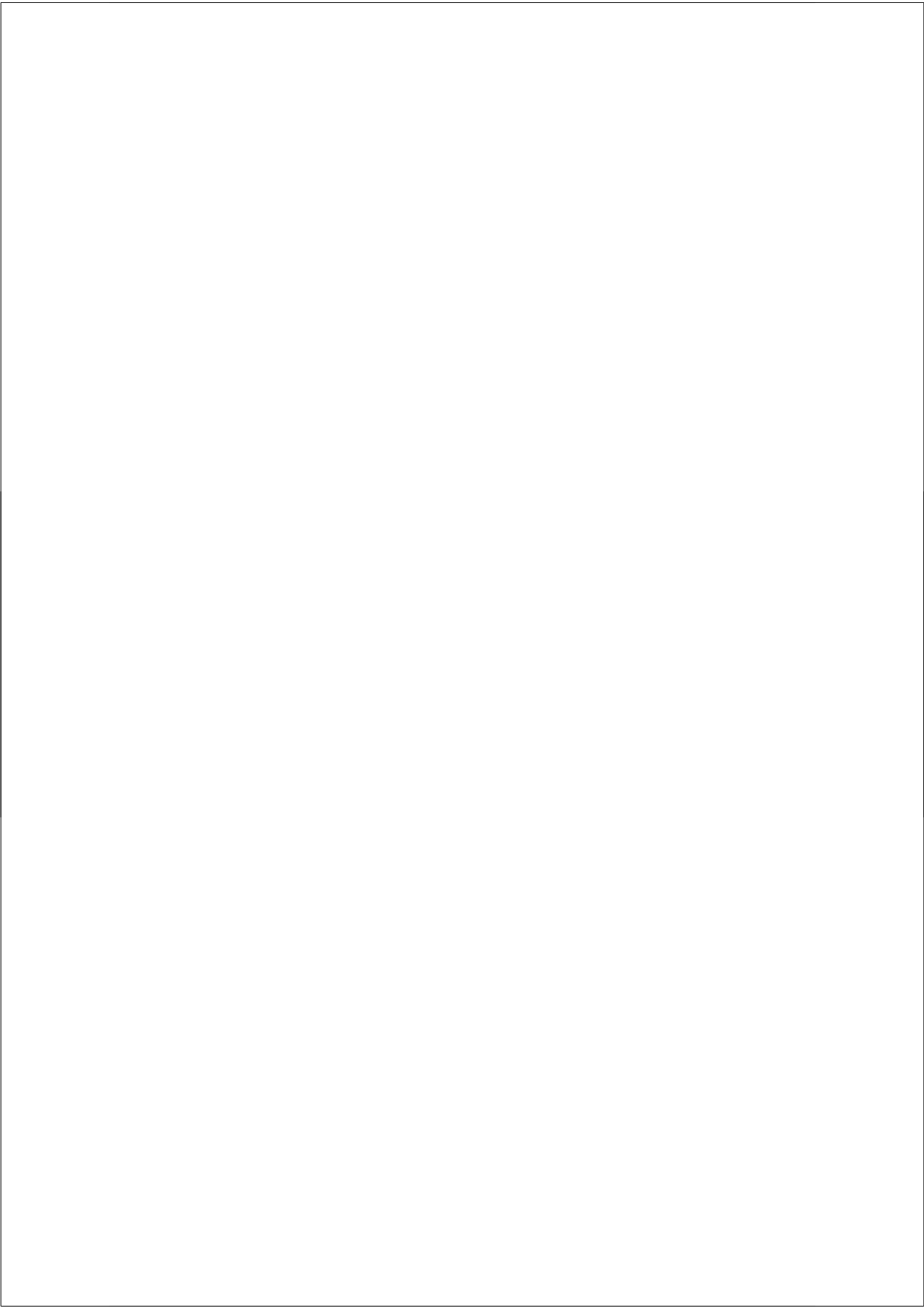
## Curriculum Vitae

Ellemarije Altena was born on June 11<sup>th</sup>, 1977 in Utrecht, The Netherlands. She attended primary and secondary school in Middelburg and Spijkenisse after which she started Psychology at the University of Amsterdam, Amsterdam in 1996. She specialized in Clinical Neuropsychology for her Master's degree, during which her interest in sleep research arose. In 2001 she published, under supervision of prof. dr. Maurits van der Molen, a review on sleep characteristics and sleep disorders in children.

Interested in learning more about the backgrounds and application possibilities of brain imaging techniques, she enrolled in a research internship at the Toronto Western Hospital, Toronto, Canada under supervision of dr. Mary Pat McAndrews. She learned to apply functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) whilst studying brain activation patterns in early stage Parkinson's disease patients. Upon her return to The Netherlands she further qualified as a clinical neuropsychologist by following an internship at the Leyenburg hospital in The Hague, under supervision of dr. Jacqueline Mulder. Together with Edmee Eijsackers they published a paper on the effects of training in visual agnosia patients. In 2002 she graduated for her Master's Degree in Psychology.

In 2003 she enrolled as a part-time PhD student in the project of prof.dr. Eus van Someren under co-supervision of dr. Ysbrand van der Werf at the Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam. The project, described in this thesis, involved investigating brain activity patterns in chronic insomnia patients before and after sleep therapy, as well as the effects of slow wave suppression in normal sleeping controls. That same year she started her part-time function as a neuropsychologist with prof.dr. Philip Scheltens at the Alzheimer Center of the VU University Medical Center, Amsterdam.

In December 2009 Ellemarije started as a post-doctoral research associate at the University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom under supervision of dr. James Rowe. She will investigate brain connectivity patterns in Parkinson's disease patients on and off medication using fMRI.



## Dankwoord

Van de eerste ideeën tot de laatste slotzin hebben er mensen naast en achter mij gestaan die ik heel dankbaar ben. Ik hoop dat ik ze allemaal weet te noemen.

Beste Eus,

Je vernieuwende ideeën hebben tot dit project geleid en tot de successen die er de afgelopen jaren binnen je groep tot stand zijn gekomen. Door de klassieke slaaponderzoekmethoden met imagingtechnieken te combineren bleek een gat in de bestaande kennis over insomnie opgevuld te worden en daarom werden onze resultaten regelmatig met open armen ontvangen. Doordat je me op internationale congressen liet spreken leerde ik ons onderzoek te verdedigen en de meest kritische vragen mee te nemen in onze opzet en uitwerking van de resultaten. Hoewel onze ideeën over de dagelijkse aanpak kunnen verschillen heb ik heel veel van je geleerd. Ik wens je heel veel succes met alle spannende nieuwe onderzoeken in je groep die in die paar jaar zo groot is geworden, en met je verse professorschap!

Beste Ysbrand,

Van het ontwerpen van de taken tot het nachtelijke EEG-geploeter, van het meerstemmig zingen op de lange uren onderweg tot je kleding- en stijladviezen en late feestjes op congressen; je was er altijd. Door je grote kennis en inzicht, je eindeloze geduld en vertrouwen, bereikbaarheid, doorzettingsvermogen, relativiseringsvermogen en humor had ik geen betere dagelijks begeleider kunnen hebben.

Beste Philip,

Zelfs voor aanvang van mijn promotietraject kon ik al bij jou beginnen. Je directe en indirecte steun aan mijn promotietraject hebben er vaak voor gezorgd dat ik door kon gaan. Door de nieuwe contacten in het VUMC kon ik steeds mijn ervaringen delen en nieuwe ideeën opdoen. Ook binnen mijn functie als klinisch neuropsycholoog was er altijd ruimte om nieuwe ideeën uit te werken. Je motivatiekracht werkt heel aanstekelijk wat het succes van het Alzheimercentrum verklaart. Heel hartelijk dank voor dit alles!

Geachte professor Swaab,

Hartelijk dank dat u zitting wilt nemen in de promotiecommissie. Uw ideeën zijn de eerste opzet en laatste totstandkoming van dit onderzoek zeer ten goede gekomen, en uw steun voor dit onderzoek hebben de voltooiing ervan mogelijk gemaakt. Hartelijk dank hiervoor.

Dear professor Bastien,

Thank you for taking place in the reading committee. It is an honour to have you here. Your research has been very inspiring for our ideas on how to approach insomnia. Meeting you on the various conferences and exchanging ideas was always a great pleasure.

Beste Rob,

Je steun voor en medewerking aan ons project en je advies bij het opzetten en uitvoeren ervan zijn heel belangrijk geweest voor het slagen van ons onderzoek. Hartelijk dank voor het steeds weer tijd vrij maken om onze proefpersonen te zien, ook al duurde het project veel langer dan verwacht. Heel fijn dat je zitting kunt nemen in de leescommissie en hartelijk dank voor het kritisch lezen van mijn proefschrift.

Geachte professor Scherder,

Hartelijk dank voor uw belangstelling in ons onderzoek. Uw enthousiasme voor het vak werkt heel aanstekelijk. Hartelijk dank dat u zitting wilt nemen in de promotiecommissie.

Beste Odile,

Dat je mee kwam helpen bij het VBM project is voor de voltooiing ervan heel belangrijk geweest. Je kritische blik waardeer ik erg, ik heb heel veel van je geleerd. Het was heel fijn om met je samen te werken, je was heel behulpzaam, wijs, geduldig en vrijwel altijd bereikbaar! Hartelijk dank daarvoor! Het is een eer je in mijn leescommissie te hebben.

Dear professor Maquet,

Your impressive research work has been very inspiring for developing ideas on how to investigate sleep with imaging techniques. We are honoured to have you in the reading committee. Thank you for critically reading my thesis.



Beste Serge,

Vanaf het begin keek en dacht je al mee met de opzet van onze imagingtaken. Ook nadat je in Leiden ging werken kon je regelmatig helpen met je inzichten en advies voor de imaginganalyse. Hartelijk dank voor het plaatsnemen in de leescommissie en je kritische blik en advies over mijn proefschrift.

Dear Ernesto,

You joined the Sleep & Cognition group and quickly plunged yourself into all the ins and outs of imaging analysis. We greatly benefited from your insights and advice when analyzing the fluency and memory data! Thank you very much for this.

Beste Hugo,

Bij de wetenschapsdag van de VU kwamen jij en Jeroen eens bij mijn poster kijken en vonden dat VBM toch wel echt nodig was om de data te verifiëren. We maakten een plan, het zou zo gedaan zijn... het heeft iets langer geduurd maar met goede afloop; heel hartelijk dank voor alles wat je me van begin af aan geleerd hebt over de methoden en analyses.

Beste Joost,

Hartelijk dank dat je hebt meegeholpen met het ontwerpen van de imagingtaken en de implementatie ervan in MRI. Zeker het mooie ontwerp van de fluencytaak is de analyse ervan zeer ten goede gekomen. En dank voor je geduld met vragen die steeds weer opnieuw gesteld worden...

Beste Iet, Karin, Saskia en alle andere laboranten van KNF die meegeholpen hebben met het inplannen, plakken, scoren en het maken van verslagen van de vele PSG's die het uiteindelijk geworden zijn! Jullie medewerking hierbij heeft veel bijgedragen aan het verzamelen van een goede groep deelnemers!

Beste Rebecca,

Met jouw komst werd onze taak een stuk lichter. Je werd binnengehaald in een monsterproject maar wist binnen korte tijd mee te draaien alsof je er altijd geweest was. Ook als het weer eens middernacht werd en je nog naar Den Haag moest. En ook nog nadat zoveel deelnemers na al het werk uiteindelijk toch niet mee konden doen. Je secure en georganiseerde manier van werken en je ideeën over de uitwerking van onze data hebben veel bijgedragen aan de uiteindelijke resultaten.

Beste José,

Hartelijk dank voor het scoren van de soms erg moeilijk te scoren EEG's, en al je pogingen om deze data te organiseren en te analyseren. Het was een enorme klus en heeft gelukkig nog geleid tot mooie uitkomsten voor de geheugendata.

Beste Thom, je harde werk is beloond. Het was heel fijn dat je zoveel data zo precies kon uitwerken terwijl je relativiseringsvermogen en humor behouden bleven, en je ons bleef vertellen wat jij ervan vond. Jenna en Els, heel fijn dat jullie snel en heel precies de gedragsdata konden uitwerken en analyseren! Beste Menno, je belangrijke bijdrage aan de geheugendata hebben een grote rol gespeeld bij de publicatie van het paper, heel hartelijk dank hiervoor!

Wim de Rijke, hartelijk dank voor uw prachtige werk bij het vervaardigen van de apparatuur voor de slow wave suppressie!

Marcia en Wil, hartelijk dank voor het secuur bijhouden van die honderden telefoontjes waar jullie mee overspoeld werden, en jullie geduld hiermee!!

Dulcy, Ton en Geert, hartelijk dank voor jullie medewerking bij het inplannen van en ondersteuning bij de scans en (je steun bij) het organiseren en uitwerken van de imagingdata.

Rinus, Martin en Ruud van de werkplaats en Ronald en Rein van de elektronische werkplaats van het NIN; hartelijk dank voor jullie hulp bij het vervaardigen van badsteunen, lichtbak-ophangsystemen, EEG connecties etc.etc.!

Roy en Rixt, hartelijk dank dat jullie je ervaring, kennis en vele proefpersonen zo goed hebben overgedragen.

Jeroen Geurts, dank voor je eerste ideeën voor de VBM-studie en je hulp bij het vertalen van ons onderzoek naar de media!

Nico, Els, Giovanni, Jeroen, Rolf, Ilse, Diederick; de "slaapgroep" is in korte tijd snel uitgebreid! Dank voor jullie ondersteuning bij ons project en voor de gezelligheid.

Bij het VUMC heb ik heel veel gehad aan het delen van onderzoekservaringen en gezelligheid met de grote groep onderzoekers, artsen, neuropsychologen en andere medewerkers. Maartje, bij de soms zware en ook leuke laatste loodjes heb

ik heel veel gehad aan de gesprekken met jou! Alida, je wijze adviezen bij het afronden van de papers en het proefschrift zijn heel waardevol voor mij geweest, ik ben heel blij met je vriendschap. Nelleke, Salka, Kim, Karin, Sanne, Jeske, Wouter, Esther, Bas, Rik, Jasper, Keith, Niels, Peter, Rutger, Jessica, Jeroen Goos, Hanneke, Ineke, Jolijn, Bert-Jan, Niels, Yolande, Wiesje, Hanne: hartelijk dank voor de gezellige borrels, lunches en dineetjes die zo belangrijk waren in de motivatie voor het onderzoek!

Lieke, Sietske, Ted, Ilona, Nicole, Pauline, Annelies, Merel, Hoda, Daniëlle: wat een fijne collega's om mee samen te werken aan het neuropsychologisch onderzoek en de klinische trials binnen het Alzheimercentrum. Dank voor alles wat ik van jullie geleerd heb en voor jullie belangstelling in mijn onderzoek!

Marian, hartelijk dank voor je steun bij de organisatie rond mijn verdediging en eerste versies van het proefschrift. Ik heb bewondering voor je geduld en vriendelijkheid bij het uitvoeren van je drukke taak binnen het Alzheimercentrum.

Els van Deventer, Jenneke: hartelijk dank voor jullie steun bij het vinden van de papers en het bijhouden van de meest recente en relevante publicaties!

Els Borghols, Menno Witter: wat goed dat de Onderzoeksschool Neurowetenschappen Amsterdam er is. Dat je als promovendus daardoor vanaf het begin met vakgenoten je onderzoek bespreekt, goede cursussen kan volgen en senior wetenschappers ontmoet. Hartelijk dank voor de organisatie hiervan!

Donna, from a colleague soon you became a friend. With almost the world between us you still feel close. Thanks so much for sharing your research ideas and experience!

Mijn paranimfen: jullie waren er altijd en hielden steeds bij waar ik stond, ook al stond het vaak ver van je eigen wereld. Ondanks je eigen beslommingen maakte je altijd tijd en hoorde me altijd weer belangstellend aan. Aan je wijze adviezen heb ik heel veel gehad, van de eerste papers tot mijn sollicitaties. Daarom staan jullie nu ook letterlijk naast me: Thijs en Caren.

Bouk, we vinden elkaar altijd weer! En dan hebben we aan twee woorden genoeg.... Anne, dank voor je vriendschap, je bent er! Moon, van Canada tot Cambridge, we kunnen altijd ervaringen delen, filmpjes pakken of alles vergeten bij chocolademousse... Emma, Jeltje, Sewdath, Pauline, Ber, Wen, Sumit, Nadia,

Barbara, Elza, Joost&Maria, dank voor jullie lieve vriendschap, je belangstelling voor mijn onderzoek en de afleiding!

Ooms en tantes, neven en nichten, opa, familie Van de Laarschot: dank voor jullie belangstelling. Door het onderzoek opnieuw uit te leggen en jullie vragen die daarop volgden ontstonden vaak nieuwe ideeën.

A mi segunda familia, muchas gracias por vuestro continuo interés y apoyo! Con vosotros me siento siempre en casa.

Mam, pap, Frans; jullie hebben meegekeken, geadviseerd, een schouder geboden en me vrij gelaten. Voor dat alles ben ik jullie heel dankbaar, ik voel een heel goed team achter me staan.

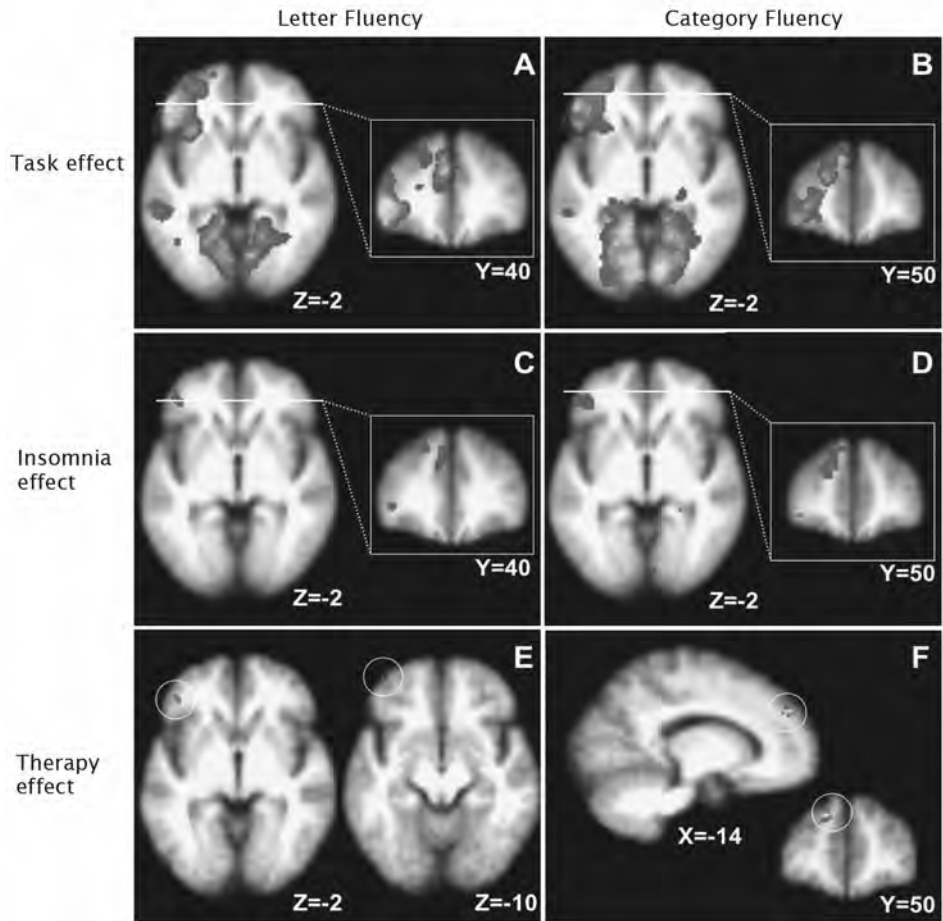
Cariño, you have been incredibly patient, caring and wise when supporting me in this project. You could advise me and leave me be, whatever I needed most. I couldn't thank you enough. I know we will bloom.

# Colour figures





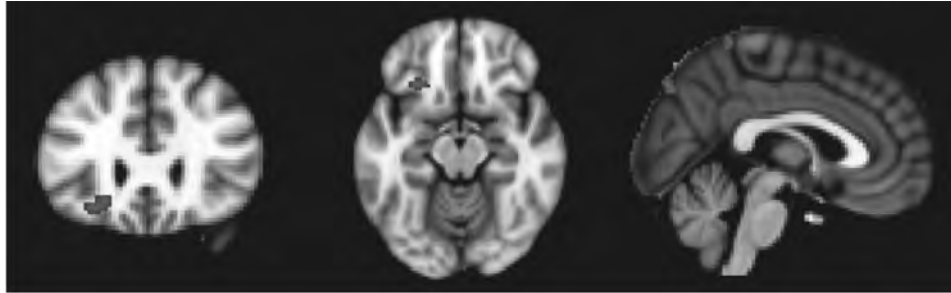
## CHAPTER 4



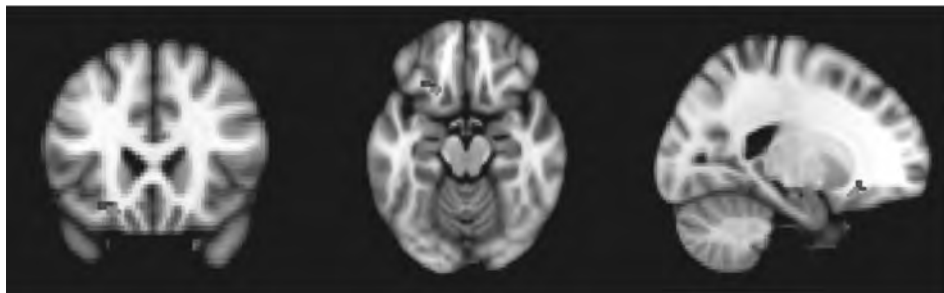
**Figure 1. BOLD effects for insomnia patients and controls on 2 verbal fluency tasks (FEAT analysis, FSL software (FMRIB, Oxford, UK))** A and B: Task-related activation. Both letter and category fluency tasks activate left inferior frontal gyrus, medial prefrontal, visual, and medial temporal cortex across all insomnia patients and control participants. Note the higher intensity in the left inferior frontal gyrus for the letter fluency task ( $z$ -threshold 2.3, cluster threshold  $P=0.05$ ). C and D: Patients show reduced activation. Lower activation in the left inferior frontal gyrus and medial prefrontal cortex in both tasks for insomniacs relative to controls ( $z>3.1$ , uncorrected). Images are thresholded at  $Z>2.3$  to show the extent of the activated clusters. E and F: Task-specific recovery upon therapy. Sleep therapy reinstates activation in the left inferior frontal gyrus for letter fluency and in the medial prefrontal cortex for the category fluency task. The activation differences shown correspond to a higher activation in the post-therapy as compared to pre-therapy within the group of treated patients ( $n=10$ ). For both tasks, treatment effects were regarded significant at  $z>2.3$ , uncorrected.



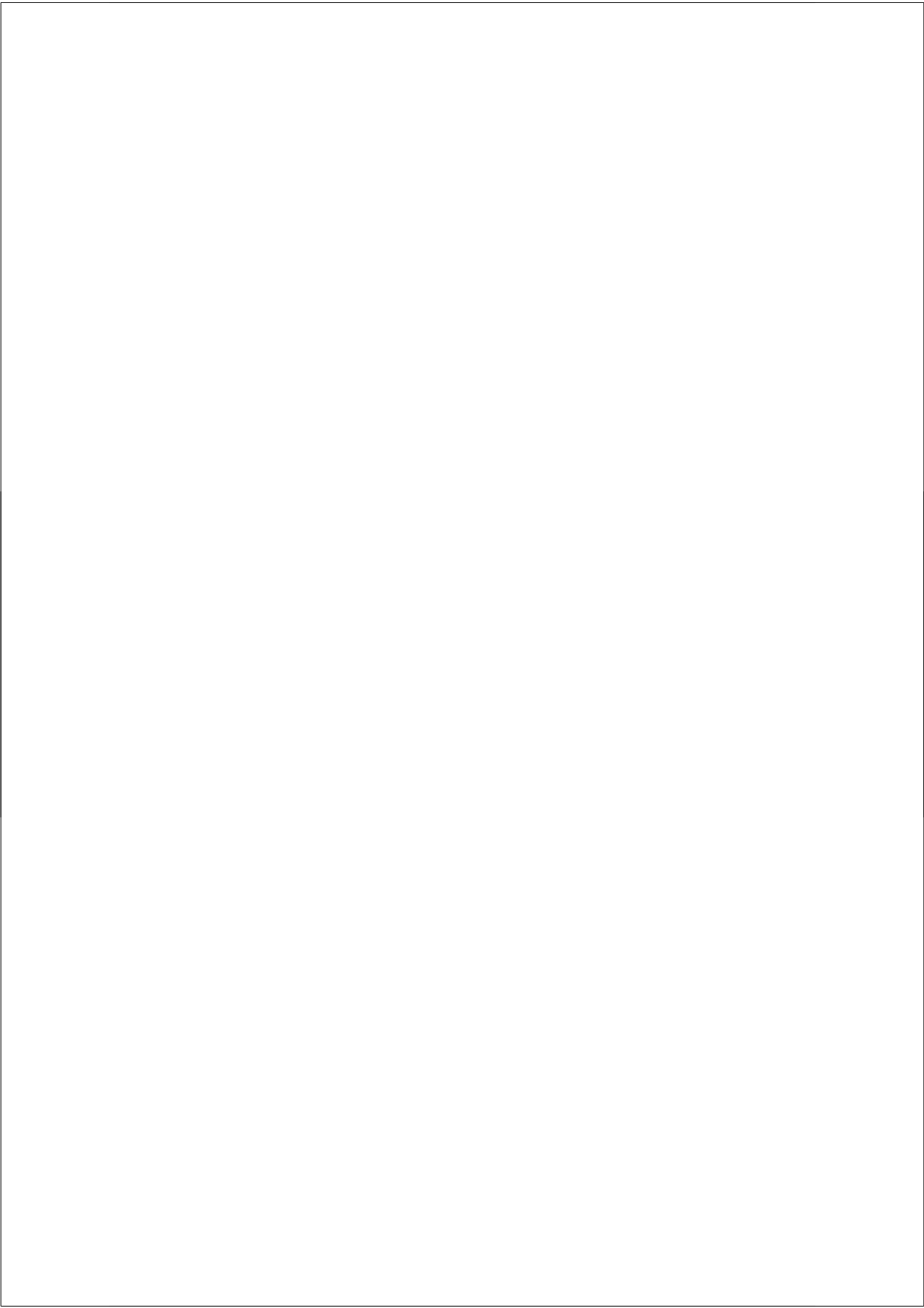
## CHAPTER 5

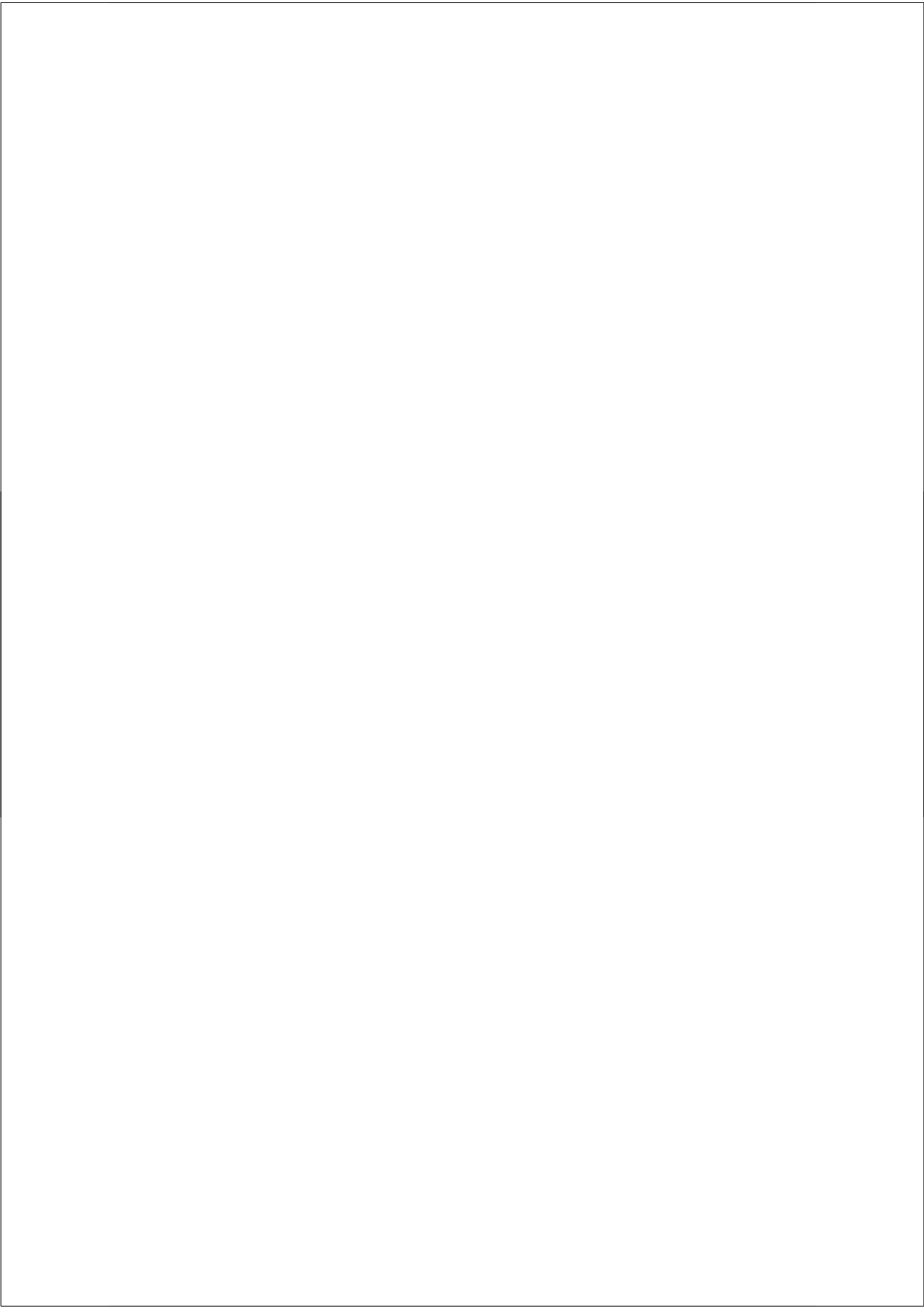


**Figure 1. A. Insomnia patients have a smaller GM volume than controls in areas in the left orbitofrontal cortex and precuneus.** Red areas indicate clusters of at least 37 voxels with p-values smaller than 0.001 in SPM analyses. Coronal ( $y=26$ , left panel) and axial ( $z=-14$ , middle panel) slices show the affected orbitofrontal area, superimposed on the MNI152 standard brain. The sagittal slice ( $x=2$ , right panel) shows areas of the precuneus in the parietal lobe. For coordinates of the voxel with maximum Z-value within each cluster, see supplement 1. Similar clusters were observed using nonparametric SnPM analyses (supplement 1).

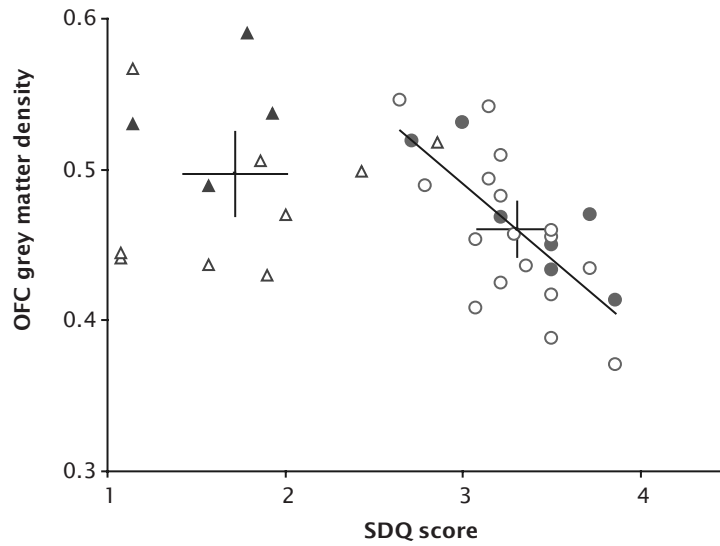


**B. Regression analysis within the group of insomnia patients shows a strong negative relation between grey matter volume in the OFC and severity of insomnia measured by the SDQ-insomnia subscale.** Green voxels indicate the OFC area where grey matter volume correlated significantly with severity of insomnia, with the strongest regression coefficient of  $b=-0.71$  at voxel  $x=-20$ ,  $y=22$ ,  $z=-14$ . The green area overlaps with the OFC area where main effects analysis indicated a smaller grey matter volume in patients compared to controls (shown in red voxels).



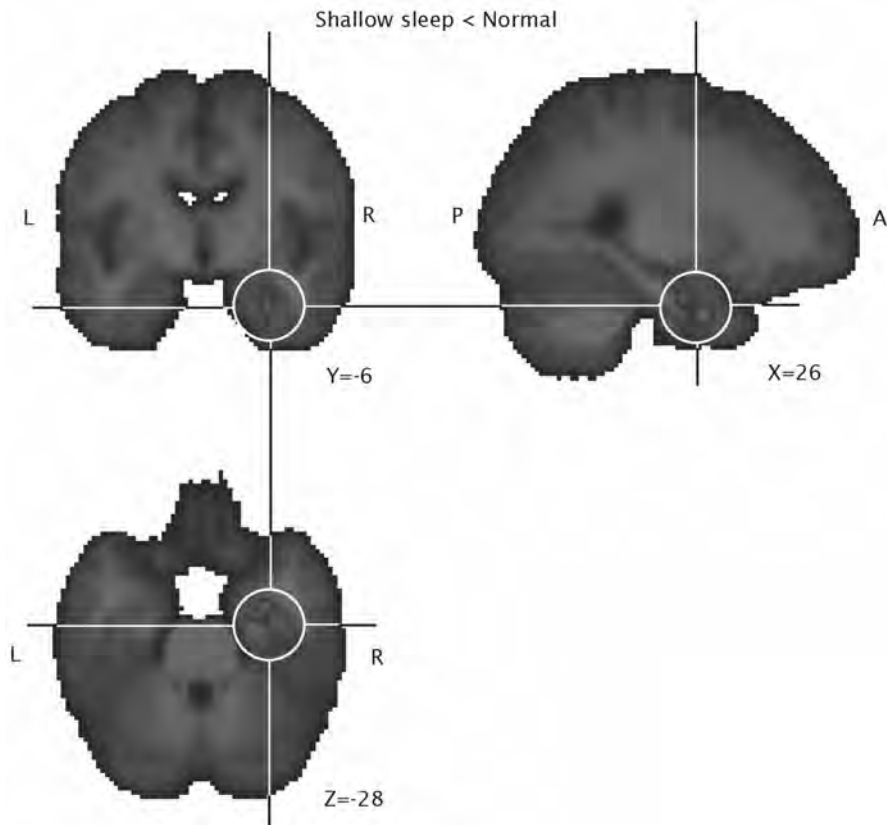


## CHAPTER 5



**Figure 1C. Severity of insomnia is negatively related to left orbitofrontal grey matter density.** Scatter plot with the SDQ insomnia subscale rating on the abscissa and the average value for grey matter density within the cluster, after controlling for age and total GM volume, on the ordinate. Crosshairs indicate group means  $\pm$  95% confidence interval. Insomnia patients are shown as circles, closed for men and open for women. Likewise, controls are indicated with closed vs. open triangles, respectively.

## CHAPTER 8



**Figure 2. Shallow sleep affects hippocampal activation.** Difference in brain activation during encoding of subsequently successfully recalled items following normal or shallow sleep. The right anterior hippocampus shows significantly lower encoding-related activation after sleep manipulation ( $Z_{\max}=3.2$ ,  $p=0.0007$  uncorrected,  $x=24$ ,  $y=0$ ,  $z=-34$ ). Images thresholded at  $z=2.3$ , only the right hippocampus exceeded the significance threshold (i.e.  $P=0.001$ ).

