

VU Research Portal

Restless REM sleep in insomnia disorder and its detrimental effects on regulation of emotional distress

Wassing, P.F.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Wassing, P. F. (2019). *Restless REM sleep in insomnia disorder and its detrimental effects on regulation of emotional distress*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

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.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 9.

Nederlandse samenvatting

Slaap heeft een fundamentele en complexe rol in ons dagelijks functioneren. Zo draagt deze bij aan het verminderen van de intensiteit van een onaangename emotionele ervaring tot een herinneringen die nauwelijks of geen emotionele reactie meer oproept. Er vindt hersenactiviteit plaats die de initiële, intense emotionele ervaring “vertaalt” naar een lange-termijn minder-intense geheugenspoor. Eerder onderzoek liet zien hoe die geheugensporen grootschalige reorganisatie ondergaan in de loop van de tijd: het coderen en ophalen van emotionele gebeurtenissen is in eerste instantie afhankelijk van het limbisch circuit, maar dit wordt gevolgd door consolidatie en integratie van de geheugensporen in de neocortex. Consolidatie en integratie vereist versterking van synaptische verbindingen, terwijl de afname in emotionele reactiviteit mogelijk meer afhankelijk is van het verzwakken van synaptische verbindingen. Bovendien is deze reorganisatie afhankelijk van slaap. Een rol voor non-REM-slaap is niet uit te sluiten, maar de reorganisatie van emotionele geheugensporen lijkt voornamelijk afhankelijk te zijn van de unieke kenmerken van REM-slaap. De neurofysiologische en neurobiologische processen tijdens REM-slaap kunnen synaptische verbindingen namelijk zowel versterken als verzwakken.

De verwerking van emotionele ervaringen tot herinneringen lijkt afhankelijk te zijn van een stabiele REM-slaap. De stoornis Insomnia Disorder wordt echter juist gekenmerkt door de zogenoemde “rusteloze REM-slaap”, een vorm van REM-slaap met een groot aantal kortstondige interrupties. Deze interrupties komen voort uit activiteit van de locus coeruleus; een kern in de hersenstam die normaal gesproken weinig tot geen activiteit vertoont tijdens REM-slaap. De locus coeruleus heeft verbindingen naar veel gebieden in het brein en voorziet deze van noradrenaline, een krachtige neurotransmitter die versterking van synaptische verbindingen bevordert. Inactiviteit van de locus coeruleus tijdens normale REM-slaap leidt tot een veel lager noradrenaline niveau dan in welk andere slaap-waak stadium dan ook, wat een uniek moment voor verzwakking van synaptische verbindingen biedt. Maar wanneer de locus coeruleus actief blijft tijdens rusteloze REM-slaap, kan dit de balans tussen synaptische versterking en verzwakking verstoren. Dit heeft mogelijk een negatieve invloed op de regulering van emotionele ervaringen en herinneringen. We vermoeden dat chronische interrupties tijdens REM-slaap en de daaruit volgende verstoring van emotieregulatie, ten grondslag kan liggen aan

de “hyperarousal” die zo kenmerkend is voor slapeloosheid. De studies in dit proefschrift onderzoeken de hypothesen dat rusteloze REM-slaap bij mensen met slapeloosheid bijdraagt aan onvoldoende regulatie van emotionele ervaringen en herinneringen, en dat de daaruit volgende accumulatie van emotionele stress bijdraagt aan hyperarousal.

In **hoofdstuk 1** presenteren we de tweezijdige functionaliteit van hersencircuits die betrokken zijn bij emotieverwerking. Enerzijds zijn deze circuits betrokken bij het vormen van een lange-termijn geheugenspoor. Anderzijds vindt er ook een reorganisatie van geheugensporen plaats die de bijbehorende emotionele respons kan loskoppelen. Als rusteloze REM-slaap inderdaad deze reorganisatie verhindert, zou dit ernstige gevolgen kunnen hebben, bijvoorbeeld in de vorm van een verhoogd risico op een depressie of een posttraumatische-stressstoornis (PTSS).

In **hoofdstuk 2** stellen we dat de associatie tussen rusteloze REM-slaap en hyperarousal—twee belangrijke kenmerken van slapeloosheid—gemedieerd wordt door een tekortkoming in het loskoppelen van de emotionele respons aan een ervaring, waardoor de emotionele respons langdurig intens blijft. 1199 deelnemers aan het Nederlands Slaapregister vulden vragenlijsten in over de ernst van hun slapeloosheidsproblematiek, hyperarousal, zelfbewuste emotionele stress en nachtelijke gedachten. De nachtelijke-gedachten vragenlijst was eerst gevalideerd om de rusteloosheid van REM-slaap te schatten. Het vernieuwende aspect van dit onderzoek is dat we de zelfbewuste emotie schaamte hebben gemeten en niet een basisemotie zoals gebruikelijk in eerder onderzoek. In psychologie en klinische psychiatrie zijn zelfbewuste emoties, zoals schuld, verlegenheid, vernedering, trots en vooral schaamte, relevanter dan basisemoties. Schaamte verhoogt bijvoorbeeld het risico op het ontwikkelen van een depressie en draagt bij aan de symptomen van PTSS, waaronder hyperarousal. De associaties tussen de bovengenoemde factoren werden geanalyseerd met *structural equation modelling*. De bevindingen suggereren dat mensen met rusteloze REM-slaap frequenter melding maken van emotionele stress die langer duurt dan één of meerdere dagen. Deze langdurige emotionele stress draagt bij aan hun chronische hyperarousal.

In **hoofdstuk 3** voerden we een experiment uit waarbij we herhaalde metingen deden naar slaap en emotionele ervaringen. We induceerden schaamte bij mensen met slapeloosheid en bij mensen met normale slaap door hen te confronteren met

hun eigen opgenomen (veelal valse) zang van een karaokelied. Ze luisterden daar in totaal vier keer op drie opeenvolgende dagen naar, 's morgens en 's avonds. Elke ochtend vulden de deelnemers een slaapdagboek in. Nadat de deelnemers hun eigen zang hadden beluisterd, beoordeelden ze hoeveel emotioneel-, fysiek- en sociaal-gerelateerde schaamte ze voelden. Bij normale slapers nam de intensiteit van de emotionele en fysieke componenten van schaamte af als de vorige blootstelling was gevolgd door slaap. Mensen met slapeloosheid ondervonden daarentegen een nadelig effect van slaap: slaap versterkte de fysieke component van het waargenomen schaamtegevoel. Deze bevindingen suggereren dat voor slapelozen de werking van slaap nadelig uitpakt. Hun rusteloze slaap is mogelijk maladaptief waardoor de onaangename fysieke respons op een herhaalde emotionele stimulus niet vermindert in intensiteit, maar juist verergert.

In *hoofdstuk 4* ligt de focus op de activiteit van het limbisch circuit tijdens nieuwe en oude emotionele ervaringen. De slaap na een nieuwe emotionele ervaring ondersteunt gewoonlijk de vertaling van deze limbische activiteit naar langdurige geheugensporen. Deze geheugensporen worden daarbij uiteindelijk functioneel losgekoppeld van het limbisch circuit. De bevindingen in hoofdstuk 3 suggereren dat deze loskoppeling niet goed verloopt bij mensen met slapeloosheid. We gebruikten functionele Magnetische Resonantie Imaging (fMRI), een techniek waarmee hersenactiviteit gemeten kan worden, om te onderzoeken welke hersengebieden betrokken zijn bij het beleven van nieuwe schaamtevolle ervaringen en welke bij het herbeleven van schaamtevolle ervaringen uit iemands verleden. Vervolgens onderzochten we de overeenkomsten in de response van hersengebieden tijdens nieuwe en oude emotionele ervaringen. Onze hypothese was dat er bij de goede slapers geen overeenkomst zou zijn: het limbisch circuit dat activeert bij nieuwe emotionele ervaringen zou volledig losgekoppeld moeten zijn van het geheugenspoor dat activeert bij het ophalen van emotionele ervaringen uit iemands verleden. Bij mensen met slapeloosheid daarentegen verwachtten we wel overeenkomsten, omdat het limbisch circuit onvolledig zou zijn ontkoppeld. We vonden dat tijdens nieuwe emotionele ervaringen beide groepen een duidelijke respons toonden in het limbisch circuit, specifiek in de *anterior cingulate cortex* (ACC). Bij normale slapers bracht het herbeleven van emotionele ervaringen uit iemands verleden inderdaad geen reactie meer teweeg in de ACC. Bij slapelozen

daarentegen bleef de ACC ook betrokken bij het herleven van emotionele ervaringen uit iemands verleden. Deze bevinding ondersteunt de hypothese dat bij mensen met slapeloosheid het limbisch circuit onvoldoende losgekoppeld wordt van emotionele geheugensporen. Deze tekortkoming komt bij fMRI metingen vooral tot uiting in de ACC.

In **hoofdstuk 5** gaan we in op de rol van REM- en non-REM-slaap bij de verwerking van emotionele herinneringen. Een proefdiermodel voor het verwerken van emotionele ervaringen tijdens slaap liet zien dat vooral REM-slaap en de daaraan voorafgaande “Overgang-Naar-REM-slaap” (ONR-slaap) belangrijk is. We onderzochten of individuele verschillen in de duur en interrupties van de ONR-slaap en REM-slaap konden voorspellen hoe sterk de limbische respons af zou nemen over de nacht. Ook werden via klassieke conditionering emotionele ervaringen gekoppeld aan geuren. Tijdens verschillende slaapstadia boden we vervolgens de geuren aan om de bijbehorende geheugensporen te reactiveren. We verwachtten dat reactivatie van geheugensporen tijdens stabiele REM-slaap bij kan dragen aan de afname van limbische reactiviteit, terwijl reactivatie van geheugensporen tijdens gefragmenteerde REM-slaap juist ongunstig zou zijn. We vonden dat een sterkere afname in limbische reactiviteit over de nacht evenredig was aan een langere totale duur van REM-slaap. Hoewel ONR-slaap op zichzelf geen bijdrage had op de afname in limbische reactiviteit, versterkte deze slaaperiode wel het gunstige effect van REM-slaap. Maar, hoe meer interrupties een deelnemer had in REM-slaap, hoe minder sterk de limbische reactiviteit over de nacht daalde. De gerichte reactivatie van geheugensporen met geuren tijdens REM-slaap droeg bij aan het gunstige effect van REM-slaap, maar droeg net zo zeer ook bij aan het ongunstige effect van REM-interrupties. Onze bevindingen bieden de meest directe ondersteuning voor de hypothese dat slapelozen emotionele ervaringen gebrekkig reguleren vanwege onderliggende processen die zich uiten als rusteloze REM-slaap.

In **hoofdstuk 6** bespreken we dat identificatie van slaap-stadia en interrupties van slaap buitengewoon arbeidsintensief is. Om toekomstig onderzoek naar elektrofysiologische afwijkingen in de slaap van slapelozen gemakkelijker te maken, hebben we een geautomatiseerde analyse toegepast op polysomnografie-opnamen in slapelozen en in normale slapers. We vonden dat lichte slaap dominant was in

slapelozen en dat slapelozen zelfs tijdens diepe slaap meer kenmerken van lichte slaap hadden. Bovendien hadden slapelozen meer transities van diepe slaap naar lichte slaap. Deze bevindingen laten zien dat slapeloosheid niet alleen wordt gekenmerkt door meer REM-slaap interrupties, zoals vermeld wordt in hoofdstuk 4 en 5: ook is de non-REM-slaap minder stabiel. De bevindingen suggereren dat slapelozen zelfs tijdens hun diepste slaap nog hyperarousal hebben.

Hoofdstuk 7 bespreekt de mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan de rusteloze REM-slaap. De bevindingen in dit proefschrift suggereren dat slapelozen een maladaptieve slaap hebben. Deze is gekarakteriseerd door REM-slaap interrupties en kan leiden tot een verminderd vermogen het limbisch circuit los te koppelen van lange-termijn geheugensporen. De daardoor ontstane accumulatie van emotionele stress kan zich uiten als hyperarousal: het meest typerende kenmerk van slapeloosheid. Ook worden de gezamenlijke bevindingen beschouwd in het kader van een tweezijdige functionaliteit van hersencircuits die betrokken zijn bij emotieverwerking. Deze zijn namelijk enerzijds betrokken bij het vormen van een lange-termijn geheugenspoor, maar moeten anderzijds ook weer losgekoppeld worden in de reorganisatie van geheugensporen, om te voorkomen dat herinneringen steeds weer met een sterke emotie gepaard gaan. De nieuwe inzichten in dit proefschrift kunnen helpen bij de ontwikkeling van nieuwe therapeutische interventies voor slapeloosheid, maar ook voor andere aandoeningen die worden gekenmerkt door slecht slapen en problematische emotieverwerking, met name depressie en angststoornissen. De bevindingen geven inzichten in de onderliggende neurobiologische processen en belangrijke slaapkarakteristieken die weerspiegelen of emotionele ervaringen op een goede manier worden verwerkt.