

University of Groningen

Belang van slaap voor cognitief en psychologisch functioneren

Meerlo, Peter; Havekes, Robbert

Published in:
 Slaapstoornissen in de psychiatrie

DOI:
[10.1007/978-90-368-2524-5_2](https://doi.org/10.1007/978-90-368-2524-5_2)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Meerlo, P., & Havekes, R. (2020). Belang van slaap voor cognitief en psychologisch functioneren. In M. Lancel, M. van Veen, & J. Kamphuis (editors), *Slaapstoornissen in de psychiatrie* (blz. 11-27). Bohn, Stafleu, Van Loghum. https://doi.org/10.1007/978-90-368-2524-5_2

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Belang van slaap voor cognitief en psychologisch functioneren

Peter Meerlo en Robbert Havekes

Samenvatting

Slaap is van groot belang voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid. Het lichaamsdeel dat slaap waarschijnlijk het meest nodig heeft zijn onze hersenen. Er wordt gedacht dat slaap van cruciaal belang is voor herstel, onderhoud en plasticiteit van zenuwcellen, die op hun beurt weer belangrijk zijn voor het functioneren van de hersenen als geheel: voor het onderhouden van alertheid, maar ook voor hogere cognitieve functies, zoals de vorming van geheugen en de regulatie van emoties. Een tekort aan slaap of verstoorde slaap heeft dan ook grote gevolgen voor ons mentale functioneren en welzijn. Chronisch slecht of te weinig slapen kan een oorzakelijke rol spelen bij psychiatrische stoornissen, zoals depressie. Daarnaast kan een chronisch slaapttekort de cognitieve achteruitgang tijdens de veroudering versnellen.

2.1 Inleiding – 13

2.2 De mogelijke functies van slaap – 13

- 2.2.1 Schoonsoelen van het brein – 14
- 2.2.2 Het aanvullen van energievoorraden in het brein – 14
- 2.2.3 Synaptische homeostase – 15
- 2.2.4 Synaptische potentiatie – 15

2.3 De rol van slaap bij leren en geheugenvorming – 16

- 2.3.1 Slaap en leervermogen – 16
- 2.3.2 Slaap en geheugenconsolidatie – 18

2.4 Slaap en de regulatie van emoties – 19

2.4.1 Slaaptekort en emotionele reactiviteit – 19

2.4.2 Slaaptekort, impulsiviteit en agressie – 20

2.5 Chronisch verstoorde slaap – 21

2.5.1 Chronisch verstoorde slaap en mentale gezondheid – 21

2.5.2 Chronisch verstoorde slaap, veroudering en dementie – 22

2.5.3 Chronisch verstoorde slaap en psychiatrische
aandoeningen – 23

2.6 Conclusies – 24

Literatuur – 24

2.1 Inleiding

Mensen brengen een groot deel van hun leven slapend door en datzelfde geldt voor alle andere diersoorten. De universele en vaak onbedwingbare behoefte om te slapen suggereert dat slaap uiterst fundamentele en belangrijke functies heeft. Inderdaad, het is volstrekt duidelijk dat we zonder slaap niet optimaal kunnen functioneren. Maar wat slaap nu precies doet op cellulair en fysiologisch niveau dat zo belangrijk is, blijft een onderwerp van debat onder slaaponderzoekers. Deze discussie wordt gecompliceerd door het feit dat er twee totaal verschillende vormen van slaap zijn, mogelijk met elk hun eigen functies. De eerste vorm, de NREM-slaap, wordt gekenmerkt door een heel specifiek patroon van gesynchroniseerde neuronale activiteit in de hersenen. Dit uit zich in een EEG met hoog-amplitude langzame golven en om deze reden wordt de eerste slaaptostand ook wel 'slow wave' slaap genoemd. De tweede slaaptostand, de REM-slaap, onderscheidt zich niet alleen van de NREM-slaap door het voorkomen van veel oogbewegingen, maar ook door een hoge hersenactiviteit en een corresponderend EEG met snelle golven en een lage amplitude dat erg lijkt op het EEG van de waaktostand. Van daar dat deze tweede slaaptostand ook wel paradoxale slaap wordt genoemd: ondanks de hoge hersenactiviteit bevindt het subject zich in een echte slaaptostand met verminderd bewustzijn, waarin het niet of nauwelijks reageert op prikkels uit de omgeving. Zoals beschreven in ► H. 1, wisselen NREM- en REM-slaap elkaar af in een cyclisch patroon dat bij mensen ruim 90 minuten duurt.

Veel van de recente theorieën over de mogelijke functies van slaap veronderstellen dat slaap een cruciale rol speelt in herstel, onderhoud en plasticiteit van zenuwcellen. Deze cellulaire functies van slaap zijn uiteindelijk van groot belang voor het functioneren van de hersenen als geheel en voor het ondersteunen van hersenprocessen, zoals alertheid, informatieverwerking, geheugenvorming en emotieregulatie. Hoewel we nog niet volledig begrijpen langs welke weg slaap de hersenen op moleculair en cellulair niveau ondersteunt, is het overduidelijk dat een tekort aan slaap ernstige nadelige gevolgen heeft voor ons functioneren en onze cognitieve vermogens. Verder zijn er steeds meer aanwijzingen dat een chronische verstoring van of een gebrek aan slaap kan bijdragen aan veroudering-gerelateerde cognitieve aandoeningen en aan psychiatrische stoornissen, zoals depressie.

In de hiernavolgende tekst worden eerst de belangrijkste theorieën over de cellulaire functies van slaap beschreven. Vervolgens wordt dieper ingegaan op de vraag hoe slaap uiteindelijk een rol speelt bij de functionele output van het brein in termen van cognitieve functies en regulatie van emoties. In het verlengde daarvan wordt ook besproken wat de gevolgen zijn van te weinig of verstoorde slaap, en hoe dat uiteindelijk kan bijdragen aan de ontwikkeling van cognitieve en psychiatrische aandoeningen.

2.2 De mogelijke functies van slaap

Er zijn in het moderne slaaponderzoek talloze theorieën opgesteld over de mogelijke functies van slaap en het belang ervan voor lichamelijke en geestelijke gezondheid. Veel van de recente theorieën benadrukken vooral het belang van slaap voor de hersenen en zijn globaal onder te brengen in twee categorieën: een categorie die veronderstelt dat slaap een herstel- of onderhoudsproces is voor het brein (om bijvoorbeeld afvalstoffen uit de hersenen te verwijderen of juist om stoffen die verbruikt worden weer aan

te vullen), en een tweede categorie die veronderstelt dat slaap een plasticiteitsproces is (nodig voor het reguleren van contacten tussen zenuwcellen en neuronale connectiviteit in het brein). Veel van de bestaande theorieën lijken elkaar niet uit te sluiten en het is dan ook heel goed mogelijk dat slaap op verschillende manieren het functioneren van de hersenen ondersteunt.

2.2.1 Schoonsoepen van het brein

Een al oude gedachte over het mogelijke belang van slaap is dat deze toestand van rust nodig is voor het afvoeren van afvalstoffen die zich tijdens het waken ophopen en nadelig zouden kunnen zijn voor het functioneren van de hersenen. Dit oude idee kreeg enkele jaren geleden een nieuw leven ingeblazen door proefdieronderzoek dat gebruikmaakte van moderne technieken en gereedschappen. In een baanbrekende studie met laboratoriummuizen toonden onderzoekers aan dat de extracellulaire ruimte in het brein tijdens de slaaptoestand groter is dan tijdens de waaktoestand (Xie et al. 2013). Hierdoor kan de afvoer van afvalstoffen via de extracellulaire vloeistof in de hersenen efficiënter verlopen tijdens de slaap dan tijdens het waken. Slaap is dus als het ware een toestand waarin de hersenen ‘schoongespoeld’ kunnen worden. Hierbij is een belangrijke rol weggelegd voor het nog niet zo lang geleden ontdekte glymfatisch systeem, een systeem van perivasculaire kanaaltjes in het brein, welke gevormd worden door gliacellen (Jessen et al. 2015; Nedergaard en Goldman 2016). De efficiëntie van dit afvalverwijderingssysteem lijkt sterk gecorreleerd te zijn met langzame EEG-golven en daarmee is deze mogelijke functie vooral gekoppeld aan NREM-slaap (Hablitz et al. 2019). Interessant is ook dat in een van de experimenten met muizen het eiwit bèta-amyloïd in het brein werd ingebracht. Zoals verwacht werd dit sneller verwijderd in de slapende muizen dan in de dieren die wakker waren (Xie et al. 2013). Omdat bèta-amyloïd een toxisch eiwit is dat zich ophoopt in de hersenen van mensen die leiden aan Alzheimer-dementie, lijkt deze bevinding een ondersteuning van de gedachte dat verstoorde slaap een rol kan spelen bij het ontstaan en de progressie van deze ziekte en mogelijk ook andere neurologische en cognitieve aandoeningen (Rasmussen et al. 2018). Overigens kan het glymfatisch systeem ook een rol spelen bij juist het verspreiden van stoffen door het brein die belangrijk zijn voor een goed functioneren en dat sluit in zekere zin aan op de hiernavolgende theorie over de functie van slaap.

2.2.2 Het aanvullen van energievoorraden in het brein

Een tweede belangrijke theorie over de mogelijke functie van slaap is dat deze toestand van belang is voor het aanvullen van energievoorraden in de hersenen, waarbij het vooral gaat om glycogeen dat is opgeslagen in de gliacellen die de neuronen omgeven (Benington en Heller 1995). De hersenen maken voor hun energiebehoefte vooral gebruik van glucose, dat via de bloedbaan wordt aangevoerd en vervolgens door de zenuwcellen wordt opgenomen. Het is mogelijk dat deze aanvoer van glucose in sommige delen van de hersenen af en toe, tijdens piekinspanningen, net niet voldoende is. Op dergelijke momenten zouden deze gebieden door lokale afbraak van opgeslagen glycogeen toch aan hun energiebehoefte kunnen voldoen. In de loop van de waakfase zouden de glycogeenvoorraden echter uitgeput kunnen raken, waardoor de hersenen uiteindelijk niet meer optimaal kunnen functioneren. Slaap zou daarom nodig zijn om de glycogeenvoorraden weer aan te vullen. Een

belangrijk gegeven daarbij is dat zenuwcellen tijdens met name de NREM-slaap regelmatiger en meer gesynchroniseerd vuren dan tijdens de waaktoestand, waardoor er geen pieken zijn in de energiebehoefte. Alle energie die de hersenen tijdens de NREM-slaap nodig hebben, kan dan geleverd worden door afbraak van glucose dat via het bloed wordt aangevoerd. Daarnaast zou een nog resterend deel van de glucose uit het bloed kunnen worden omgezet in glycogeen en opgeslagen worden in de gliacellen. Het toetsen van deze theorie is lastig gebleken, onder andere doordat lokale glycogeenvoorraden in het brein niet eenvoudig te meten zijn en experimenten met proefdieren soms tegenstrijdige uitkomsten lieten zien (Franken et al. 2003). Toch wordt slaap nog steeds een rol toegedicht in de cellulaire energiehomeostase van de hersenen, al zijn de exacte regulatieprocessen vermoedelijk complexer dan gedacht (Petit et al. 2015; Scharf et al. 2008).

2.2.3 Synaptische homeostase

Enkele van de meest vooraanstaande theorieën over de functie van slaap in de laatste decennia veronderstellen dat slaap essentieel is voor neuronale plasticiteit en connectiviteit. Slaap lijkt met name belangrijk voor het reguleren van de sterkte van de verbindingen tussen zenuwcellen, de synaptische contacten. Hierbij kan het gaan om de grootte en vorm van deze synaptische contacten, maar ook om het aantal receptoreiwitten in de synapsmembranen. Door het reguleren van synaptische sterkte zou slaap uiteindelijk cruciaal zijn voor de efficiëntie van neurotransmissie en de communicatie tussen zenuwcellen en hersengebieden. Een belangrijke versie van dit idee is de synaptische-homeostasetheorie of synaptische-normalisatietheorie (Tononi en Cirelli 2003, 2006, 2014). Deze theorie gaat uit van de gedachte dat synaptische verbindingen door de voortdurende neuronale activiteit tijdens de waakfase langzaam sterker worden. Dit zou om verschillende redenen niet eindeloos kunnen doorgaan, bijvoorbeeld omdat de synapsen dan te veel ruimte in gaan nemen of omdat het onderhouden van de voortdurende groeiende synapsen te veel energie zou kosten. Ook zouden alsmaar sterker wordende synaptische verbindingen uiteindelijk de communicatie binnen neuronale netwerken niet ten goede komen. Slaap zou daarom nodig zijn om dit proces om te keren en de synapsen terug te brengen naar een basistoestand, zodat de hersenen na het ontwaken weer op efficiënte wijze nieuwe informatie kunnen verwerken. Er zijn diverse experimentele studies die de synaptische-normalisatietheorie ondersteunen. Gedetailleerde microscopische analyses van hersenmateriaal verzameld in laboratoriumknaagdieren hebben laten zien dat synapsen na een periode van slaap gemiddeld genomen kleiner zijn dan na een periode van waken (De Vivo et al. 2017). Ook is gevonden dat in delen van de cerebrale cortex bepaalde receptoreiwitten in de synapsen minder talrijk zijn na slaap dan na waken (Vyazovskiy et al. 2008). Toch zijn niet alle experimentele bevindingen in overeenstemming met de synaptische-normalisatietheorie en mogelijk is het effect van waken en slapen niet voor alle synapsen gelijk (Raven et al. 2018).

2.2.4 Synaptische potentiatie

Een tweede variant van het idee dat slaap belangrijk is voor het regelen van neuronale plasticiteit en connectiviteit is de synaptische-potentiatietheorie. Deze veronderstelt dat slaap betrokken is bij input-afhankelijke versterking van synaptische contacten, hetgeen

belangrijk is voor het vormen van geheugen en het vastleggen van informatie in de hersenen (Abel et al. 2013; Raven et al. 2018). Het idee is dat specifieke populaties van zenuwcellen en hersengebieden die belangrijke informatie verwerken tijdens de waakperiode in de daaropvolgende slaafase worden gereactiveerd, een fenomeen dat *neuronal replay* wordt genoemd. Dit fenomeen is aangetoond in studies bij ratten, waarin heel nauwkeurig de elektrische activiteit van een groot aantal individuele zenuwcellen werd gemeten (Lee en Wilson 2002; Pavlides en Winson 1989). De specifieke patronen en volgorde waarin bepaalde zenuwcellen vuurden, bijvoorbeeld tijdens het exploreren van een nieuwe omgeving, keerden naderhand tijdens de slaap terug, alsof de hersenen van de ratten dezelfde omgeving opnieuw aan het verkennen waren. Dit soort gedetailleerde metingen van cellulaire activiteit is in mensen niet goed mogelijk, maar wel is dit fenomeen bevestigd met gebruikmaking van moderne *imaging*-technieken. In een van deze studies moesten gezonde proefpersonen, gezeten achter een computerscherm, de weg leren vinden in een virtueel stadje (Peigneux et al. 2004). De hippocampus is een hersengebied dat een belangrijke rol speelt bij het verwerken van dit soort ruimtelijke informatie. Functionele MRI- (fMRI-)metingen lieten zien dat de hippocampus niet alleen geactiveerd was direct na de computeropdracht, maar ook tijdens de daaropvolgende slaafase was deze structuur actiever dan normaal tijdens de nacht. Waarschijnlijk gaat deze reactivatie van specifieke hersengebieden en zenuwcellen gepaard met de activatie van intracellulaire cascades die betrokken zijn bij plasticiteit en versterking van synaptische contacten (zie volgende sectie). Overigens sluiten deze theorie van synaptische potentiatie en de hiervoor beschreven theorie van synaptische normalisatie elkaar niet uit. Het is mogelijk dat deze twee vormen van plasticiteit gekoppeld zijn aan de verschillende slaafstadia of dat beide naast elkaar bestaan, maar afhankelijk zijn van de input die neuronale netwerken tijdens de waakfase verwerkt hebben en of specifieke cellen en synapsen daarbij gelabeld zijn voor versterking.

2.3 De rol van slaap bij leren en geheugenvorming

Uit de voorgaande secties blijkt duidelijk dat slaap een belangrijke rol wordt toegedicht in de verwerking en opslag van informatie in het brein. Slaap kan op verschillende manieren van invloed zijn op processen die een rol spelen bij leren en geheugenvorming. Allereerst is slaap bepalend voor de basale toestand van het brein en daarmee cruciaal voor aandacht en het vermogen om nieuwe informatie op te nemen. Slaap is daarmee belangrijk voor het leervermogen. Daarnaast speelt slaap in de periode na het opnemen en leren van nieuwe informatie ook een belangrijke rol in de langetermijnopslag van deze informatie en de consolidatie van geheugen. De hippocampale formatie in het brein lijkt een centrale rol te spelen in deze slaafgerelateerde cognitieve processen. Vaak zijn verstoorde cognitieve functies door een gebrek aan slaap terug te voeren op een verstoord functioneren van de hippocampus (Kreutzmann et al. 2015; Meerlo et al. 2009).

2.3.1 Slaap en leervermogen

De meest gebruikte methode om het belang van slaap voor cognitief functioneren te onderzoeken is experimentele slaafonthouding (slaafdeprivatie) en het meten van effecten op leer- en geheugenprocessen. Een voorbeeld daarvan is een studie waarin het effect

van slaapdeprivatie werd onderzocht in gezonde proefpersonen die gevraagd werden om een groot aantal afbeeldingen te bekijken en onthouden (Yoo et al. 2007a). De hersenactiviteit van de proefpersonen werd tijdens de taak gemeten met fMRI. Deze metingen lieten zien dat een volledig doorwaakte nacht resulteerde in een significant verminderde hippocampale activiteit tijdens het bestuderen van de afbeeldingen. Ook was de herinnering aan dezelfde afbeeldingen later significant verminderd, zo bleek uit een 19 % lagere herkenningsscore. Vermoedelijk was er een rechte verband tussen de verminderde hippocampale activatie en het verminderde leervermogen. Dit laatste wordt ondersteund door een andere fMRI-studie in gezonde proefpersonen, welke liet zien dat zelfs een milde slaapverstoring zonder afname in de totale hoeveelheid slaap een negatief effect kan hebben op hippocampale activiteit en leervermogen (Van der Werf et al. 2009). De onderzoekers maakten gebruik van geluidsstimulatie om de diepe slaap te onderdrukken zonder de proefpersonen wakker te maken. De verminderde slaapdiepte was af te meten aan een onderdrukking van de hoog-amplitude, langzame golven in het EEG die karakteristiek zijn voor diepe NREM-slaap. Na zo'n nacht met voornamelijk oppervlakkige slaap of na een normale nacht slaap moesten de proefpersonen een serie nieuwe afbeeldingen bestuderen terwijl er fMRI-scans werden gemaakt. De proefpersonen die voorafgaand in hun slaap waren verstoord, lieten tijdens het observeren van de afbeeldingen en het verwerken van de nieuwe informatie een verminderde activatie zien van met name de rechter hippocampus. Daarnaast hadden ze een dag later lagere geheugenscores wanneer ze de afbeeldingen opnieuw te zien kregen. Een belangrijk gegeven is dat de milde slaapverstoring geen effect had op het leervermogen in een impliciete hippocampus-onafhankelijke leertaak. Met andere woorden: de verminderde prestatie was dus niet het gevolg van een algehele onderdrukking van hersenactiviteit en alertheid, maar leek het gevolg te zijn van een meer specifieke deficiëntie in hippocampaal functioneren.

Studies in proefdieren hebben vergelijkbare effecten van slaapdeprivatie op leervermogen gevonden en bieden bovendien inzichten in de onderliggende moleculaire en cellulaire mechanismen (Kreutzmann et al. 2015; Raven et al. 2018). Een deel van het mogelijke mechanisme is dat er tijdens slaapdeprivatie in bepaalde delen van het brein veel adenosine vrijkomt als gevolg van de afbraak van ATP (adenosinetrifosfaat) om te voorzien in de energiebehoefte (Porkka-Heiskanen et al. 1997). Het vrijgekomen adenosine heeft vervolgens door binding aan specifieke adenosine-receptoren een sterk inhiberend effect op de activiteit van zenuwcellen. Het is als het ware een direct negatief terugkoppelingssignaal dat de hersenen beschermt tegen mogelijke gevolgen van overactivatie (Basheer et al. 2004). Een gevolg van de inhiberende adenosine-signalen tijdens slaapdeprivatie is dan ook dat zenuwcellen minder goed geactiveerd kunnen worden en de hersenen steeds moeilijker nieuwe informatie kunnen opnemen. Naast een toegenomen inhiberende werking van adenosine kan slaapdeprivatie het leervermogen ook onderdrukken via een afgenomen gevoeligheid voor exciterende signalen. Zo zou een vermindering van de hoeveelheid en/of gevoeligheid van bepaalde typen glutamaat-receptoren op de hippocampale zenuwcellen een tweede reden kunnen zijn dat deze minder goed geactiveerd kunnen worden (Hagewoud et al. 2010). Uiteindelijk kan slaapdeprivatie ook leiden tot structurele synaptische veranderingen in de hippocampus. Een recente studie in muizen rapporteerde een sterke afname van het aantal synaptische contacten in de hippocampus na een relatief kortdurende slaapdeprivatie van 6 uur (Havekes et al. 2016). Deze afname in neuronale connectiviteit bleek weliswaar omkeerbaar met een periode van herstelslaap, maar zou tijdens de slaapdeprivatie het verwerken van nieuwe informatie kunnen

bemoelijkten. Kortom, deze proefdierstudies tezamen bieden een duidelijke moleculaire en cellulaire verklaring voor de verminderde hippocampale activatie bij het verwerken van nieuwe informatie, zoals gevonden bij menselijk proefpersonen.

2.3.2 Slaap en geheugenconsolidatie

Tijdens de consolidatie van het geheugen worden aanvankelijk labiele geheugensporen versterkt en geïntegreerd met het al bestaande geheugenennetwerk. Hiertoe worden er in de periode na het opnemen van nieuwe informatie moleculaire cascades in gang gezet die uiteindelijk leiden tot genexpressie, eiwitsynthese en versterking van synaptische contacten in neuronale circuits en hersengebieden die cruciaal zijn voor het geheugen-vormingsproces (Abel et al. 2013). Deze moleculaire en cellulaire consolidatieprocessen kunnen vermoedelijk niet efficiënt verlopen wanneer het wakkere brein tegelijkertijd ook nieuwe informatie binnenkrijgt en daarom vinden ze ten dele plaats tijdens de daaropvolgende slaafase. Er zijn talloze studies in zowel mensen als dieren die hebben laten zien dat slapen na leren resulteert in een beter geheugen en dat slaafdeprivatie deze verbetering tegengaat en vaak zelfs leidt tot een slechter geheugen (Stickgold 2005; Diekelman en Born 2010; Kreutzman et al. 2015).

Het belang van slaap voor geheugenconsolidatie is bij mensen aangetoond voor zowel declaratief geheugen (feiten) als niet-declaratief, procedureel geheugen (vaardigheden) (Stickgold 2005; Diekelman en Born 2010). De rol van slaap lijkt het grootst bij het vormen van procedureel geheugen en het ontwikkelen van vaardigheden. Dit is onder andere aangetoond in experimentele studies waarin proefpersonen werden onderworpen aan een zogenaamde '*finger-tapping*' taak (Walker et al. 2002). Hierbij moest geleerd worden om op een toetsenbord zo snel en accuraat mogelijk bepaalde numerieke sequenties in te typen, zoals 4-1-3-2-4, waarbij elk nummer gekoppeld is aan een specifieke vinger. Het ging bij deze taak dus om het soort motorische vaardigheid dat in het leven van alledag niet alleen nodig is voor het bedienen van een toetsenbord maar ook voor bijvoorbeeld het bespelen van een muziekinstrument of het hanteren van gereedschap. In de eerste 10 minuten van de trainingsfase verbeterden de proefpersonen sterk, waarna de leercurve afvlakte. Een test 4 tot 12 uur later diezelfde dag liet geen significante verandering in de prestatie zien bij de personen die wakker waren gebleven, maar na een dutje van 1,5 uur was er een verbetering van 16 %. Na een volgende nacht slaap was er zelfs een verbetering van 20 %. Deze toename werd echter grotendeels tenietgedaan wanneer de proefpersonen 's nachts van hun slaap werden onthouden (Stickgold 2005).

Het belang van slaap voor declaratief geheugen is onder andere aangetoond met studies waarin proefpersonen woorden of woordparen moesten leren (Stickgold 2005). Niet alle publicaties ondersteunen een belangrijke rol van slaap bij dit type geheugen (Smith 2001), maar inmiddels is de algemene overtuiging dat het geheugen voor nieuwe woorden verbetert wanneer er binnen enkele uren na het leren geslapen wordt; dat kan zowel een dutje overdag als nachtelijke slaap zijn (Gais et al. 2006). Ook laten gecontroleerde experimenten met jonge kinderen duidelijk zien dat samen een boekje lezen voor het slapengaan een significant en positief effect heeft op het groeien van de woordenschat (Williams en Horst 2014).

Declaratief geheugen is ook gemeten in ruimtelijke-oriëntatietaken, zoals reeds beschreven in een eerdere sectie, waarbij proefpersonen gezeten achter een computerscherm de weg moesten leren vinden in een virtueel stadje. De snelheid waarmee de

proefpersonen de weg door het stadje aflegden, verbeterde niet alleen tijdens de eerste trainingsfase, maar ook tijdens de nachtelijke slaap erna. Deze slaapperelateerde verbetering correleerde met de mate waarin de hippocampus tijdens slaap werd gereactiveerd (Peigneux et al. 2004).

Tallose onderzoeken in mensen en proefdieren hebben inmiddels aangetoond dat slaapdeprivatie na een periode van leren de consolidatie van het geheugen verstoort (Stickgold 2005; Kreutzmann et al. 2015). Recente proefdierstudies bieden ook inzicht in de cellulaire en moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de hippocampale deficiëntie en verstoorde geheugenconsolidatie door slaapdeprivatie (Abel et al. 2013; Havekes et al. 2015; Kreutzmann et al. 2015). De negatieve effecten van slaapdeprivatie zijn vermoedelijk deels het gevolg van een verstoring van de eerdergenoemde neuronale heractivatie in specifieke neuronale circuits, die normaliter optreedt tijdens de slaap na het leren. Verder lijkt een verstoring van onder andere cAMP (cyclisch adenosinemonofosfaat) gemedieerde plasticiteitsprocessen in de hippocampus een centrale rol te spelen. cAMP is een belangrijk intracellulair signaalmolecuul dat aan de basis staat van veel processen en cascades die uiteindelijk leiden tot versterking van synaptische verbindingen tussen zenuwcellen. Studies in muizen hebben laten zien dat de negatieve effecten van slaapdeprivatie op neuronale plasticiteit en geheugenconsolidatie voorkomen kunnen worden door heel selectief tijdens slaapdeprivatie de cAMP-spiegels in zenuwcellen van de hippocampus te verhogen (Havekes et al. 2014, 2016).

Het belang van goede slaap en mogelijke consequenties van verstoorde slaap in het echte leven blijken duidelijk uit studies van mensen met insomnie die vaak last hebben van ernstig verstoorde cognitieve vermogens, waaronder ook een verminderde nachtelijke consolidatie van hippocampus-afhankelijk geheugen (Backhaus et al. 2006; Nissen et al. 2011).

2.4 Slaap en de regulatie van emoties

Veel mensen weten uit eigen ervaring dat een tekort aan slaap van invloed kan zijn op de stemming. Als slaap inderdaad een cruciale rol speelt bij herstel, onderhoud en plasticiteit van zenuwcellen, dan zal het uiteindelijk ook belangrijk zijn voor hersengebieden die betrokken zijn bij de regulatie van emoties. Delen van de hersenen die betrokken zijn bij emotieregulatie zijn onder andere de amygdala en de prefrontale cortex, waarbij met name de laatste gevoelig lijkt te zijn voor slaaptkort (Horne 1993).

2.4.1 Slaaptkort en emotionele reactiviteit

Het effect van slaapdeprivatie op de regulatie van emoties is onder andere aangetoond met een serie onderzoeken waarin de reactie van gezonde proefpersonen werd gemeten bij het zien van afbeeldingen met een variërende emotionele lading (Gujar et al. 2011; Yoo et al. 2007b). De proefpersonen moesten de afbeeldingen op emotionele waarde beoordelen en daarnaast werden in een MRI-scanner de patronen van hersenactivatie gemeten bij het zien van de afbeeldingen. Een nacht slaaponthouding had geen duidelijk effect op de beoordelingen van neutrale afbeeldingen, maar afbeeldingen met een zekere emotionele lading werden na slaapdeprivatie sterker beoordeeld, dat wil zeggen, afbeeldingen met een negatieve emotionele lading werden nog negatiever ervaren en

afbeeldingen met een positieve lading werden positiever beoordeeld. Deze verandering in de subjectieve beoordeling van de afbeeldingen werd ook weerspiegeld in de patronen van hersenactivatie gemeten met fMRI. De proefpersonen vertoonden na een nacht slaapdeprivatie een sterkere activatie van de amygdala bij het zien van de afbeeldingen met een emotionele lading. Dat gold zowel voor de negatieve als positieve afbeeldingen. De fMRI-scans suggereerden verder dat de sterkere emotionele reactiviteit na slaapdeprivatie waarschijnlijk haar oorsprong had in een verstoord functioneren van de prefrontale cortex, welke normaliter een controlerende en remmende invloed heeft op de amygdala. De prefrontale cortex was na slaapdeprivatie minder actief, waardoor het remmende effect op de amygdala vermoedelijk zwakker was. Met andere woorden: door een negatief effect van slaapdeprivatie op de prefrontale cortex raakt de amygdala ontremd en dat leidt dan tot sterkere emotionele reacties op zowel positieve als negatieve stimuli. Je zou kunnen zeggen dat men door slaapdeprivatie emotioneel labiel wordt en emotionele reacties gaat vertonen die niet in proportie zijn tot de stimuli die de reactie veroorzaken. Wat dit in het echte leven betekent, zal erg afhankelijk zijn van de situatie waarin men zich bevindt. Een gezellig feest of andere prettige aangelegenheden worden door slaapttekort mogelijk nog positiever beleefd, terwijl een stressvolle gebeurtenis met een negatieve spanning na een nacht weinig slapen als des te zwaarder wordt ervaren. Inderdaad, dit laatste is ook bevestigd in andere experimentele studies die hebben laten zien dat slaapdeprivatie niet alleen van invloed kan zijn op de spiegels van stresshormonen in het bloed, maar vooral ook de subjectieve beleving van stress versterkt (Meerlo et al. 2008). De relevantie en ernst van dit gegeven in het echte leven blijkt bijvoorbeeld uit de bevinding dat lange diensten en weinig slapen bij artsen kan leiden tot een sterkere negatieve perceptie van stressvolle gebeurtenissen, zoals die vaak optreden in een ziekenhuis (Zohar et al. 2005).

2.4.2 Slaapttekort, impulsiviteit en agressie

De prefrontale cortex is via de amygdala niet alleen belangrijk voor de emoties die we voelen, het speelt ook een centrale rol in het reguleren en initiëren van daaraan gekoppelde gedragsuitingen. De prefrontale cortex heeft ook in dit geval een belangrijke controlerende werking, die ervoor zorgt dat gedragsresponsen passend zijn voor de situatie waarin men zich bevindt. Een verminderd functioneren van de prefrontale cortex als gevolg van slaapttekort reduceert dit vermogen en kan langs die weg bijdragen aan een verminderde response-inhibitie en een sterkere neiging tot impulsief gedrag (Horne 1993; Kamphuis et al. 2012).

Dit is bijvoorbeeld aangetoond met een onderzoek waarin gezonde proefpersonen een nacht wakker werden gehouden en vervolgens een zogenaamde *go/no-gotaak* moesten uitvoeren die gericht was op het meten van gedragsresponsen op zowel neutrale als emotioneel geladen stimuli (Anderson en Platten 2011). Bij deze taak kregen de proefpersonen een groot aantal woordstimuli te zien op een beeldscherm met een stimulusduur van slechts 300 ms en een inter-stimulusinterval van 900 ms. De helft van de woorden was daarbij gekenmerkt als 'go'-stimuli en vereiste een directe respons. De andere helft van de woorden waren 'no-go'-stimuli, waarbij een respons juist onderdrukt moest worden. Er was geen verschil tussen proefpersonen na slaapdeprivatie of een normale nacht in het vermogen om een respons te onderdrukken bij neutrale

‘no-go’woorden, maar slaapgedepriiveerde proefpersonen waren minder goed in staat om een respons te onderdrukken bij ‘no-go’woorden met een negatieve emotionele lading. Met andere woorden, slaapttekort leidde tot een minder goed gecontroleerde, sterkere gedragsrespons op vooral negatieve stimuli.

Een verminderd vermogen tot gedragsinhibitie en een sterkere neiging tot impulsiviteit, met name in reactie op negatieve stimuli, zou uiteindelijk in een bepaalde context ook kunnen bijdragen aan verhoogde en wellicht ongewenste agressie (Kamphuis et al. 2012). Een verscheidenheid aan klinische observaties en correlatieve studies suggereren een relatie tussen slaapproblemen en reactieve agressie bij zowel jonge kinderen als volwassenen. Daarbij is het meestal niet duidelijk of er een causaal verband bestaat, maar de mogelijkheid van zo’n causaal verband wordt ondersteund door studies waaruit blijkt dat behandeling van slaapklaachten kan resulteren in een vermindering van agressie en probleemgedrag (Kamphuis et al. 2012). Dit is bijvoorbeeld gerapporteerd voor jonge kinderen na behandeling voor slaapgerelateerde ademhalingsproblemen (Pakyurek et al. 2002) en adolescenten met alcoholproblemen (Haynes et al. 2006). Een causaal verband tussen slaapdeficiëntie en agressie wordt ook ondersteund door een beperkt aantal experimentele studies die laten zien dat slaapdeprivatie in gezonde proefpersonen kan resulteren in een toename van boosheid en expressie van agressieve impulsen (Kamphuis et al. 2012). Een belangrijk gegeven in deze context is ook dat verschillende studies laten zien dat slaapproblemen een voorspeller kunnen zijn voor het optreden van agressief gedrag op lange termijn (Van Veen et al. 2019). In de meeste mensen zal slecht of weinig slapen niet direct uitmonden in daadwerkelijke fysieke agressie, maar dat zou wel het geval kunnen zijn in bepaalde individuen met een specifieke gevoeligheid voor emotionele ontregeling, zoals forensisch psychiatrische patiënten (Kamphuis et al. 2012).

2.5 Chronisch verstoorde slaap

2.5.1 Chronisch verstoorde slaap en mentale gezondheid

Het belang van slaap voor de hersenen wordt duidelijk ondersteund door het gegeven dat slaapdeprivatie al vrij snel leidt tot allerlei symptomen die wijzen op een verminderd cognitief functioneren en dat deze symptomen sterker worden naarmate het tekort aan slaap oploopt. Een eerste subtiele vermindering van alertheid wordt al snel een verstoord geheugen, verminderde controle over de stemming, en ongeremd gedrag. Belangrijk is ook dat de gevolgen van slaapttekort kunnen accumuleren wanneer weinig of slecht slapen een chronische conditie is. In eerste instantie zal men nog kunnen herstellen van de nadelige gevolgen van slaapttekort door de verloren slaap in te halen, maar er zijn steeds meer aanwijzingen dat een chronische slaapdeficiëntie op lange termijn kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor allerlei ziektes, met name ook cognitieve aandoeningen en psychiatrische stoornissen (Meerlo et al. 2015; Havekes et al. 2019; Hertenstein et al. 2019). Dit is niet alleen een probleem van mensen die leiden aan insomnie of andere slaapproblemen. Slecht of weinig slapen als gevolg van stress, hoge werkdruk, en ploegdiensten is een veelvoorkomend probleem in onze moderne 24-uursmaatschappij. Door moderne technologie en communicatiemiddelen is op elk moment van de dag de hele wereld binnen handbereik en hebben mensen te maken met steeds grotere informatiestromen die niet zelden ten koste gaan van rust en herstel.

2.5.2 Chronisch verstoorde slaap, veroudering en dementie

2

Terwijl een acuut slaapttekort directe effecten heeft op het vermogen om nieuwe informatie te verwerken en een blijvend geheugen te vormen, kan chronische slaapdeficiëntie op lange termijn bijdragen aan een meer progressieve cognitieve achteruitgang, zoals die vaak te zien is bij veroudering en in sterkere mate bij neurodegeneratieve aandoeningen (Pace-Schott en Spencer 2015; Havekes et al. 2019).

Veroudering is in z'n algemeenheid geassocieerd met geleidelijke veranderingen in slaap, waaronder een afname in totale slaapduur, minder diepe slaap, meer slaapfragmentatie en vroeger wakker worden. Dit is tot op zekere hoogte een deel van het normale verouderingsproces. Daarnaast komen ernstigere slaapklachten en slaapstoornissen, als insomnie, op oudere leeftijd veel vaker voor. Dergelijke slaapproblemen tijdens het ouder worden zouden op hun beurt, in een vicieuze cirkel, kunnen bijdragen aan verouderingsprocessen en ten dele een verklaring kunnen zijn voor bijvoorbeeld de cognitieve achteruitgang (Pace-Schott en Spencer 2015). Het is in elk geval opmerkelijk dat diverse aspecten van veroudering duidelijke overeenkomsten vertonen met de gevolgen van slaapdeprivatie, zoals die zijn vastgesteld in experimentele studies, van veranderingen op cellulair niveau (verlies van neuronale verbindingen en krimp van de hippocampus) tot aan veranderingen op gedragsniveau (verminderd leervermogen en verstoord geheugen). Een interessante studie in dit verband heeft laten zien dat in personen van middelbare leeftijd de subjectieve slaapklachten de cognitieve achteruitgang over een periode van drie jaar voorspelden (Jelicic et al. 2002).

Slecht of weinig slapen zou niet alleen bepaalde aspecten van het verouderingsproces kunnen versnellen, maar het zou zelfs kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van veroudering-gerelateerde aandoeningen, zoals dementie en de ziekte van Alzheimer. Deze gedachte werd enkele jaren geleden gevoed door een eerdergenoemde studie in ratten die liet zien dat het eiwit bèta-amyloïd tijdens slaap sneller uit het brein kan worden verwijderd dan tijdens waken (Xie et al. 2013). Dit was niet alleen een ondersteuning van het idee dat slaap dient voor de afvoer van potentieel schadelijke stoffen en afvalproducten uit het brein, maar impliceert ook dat verstoorde slaap op langere termijn zou kunnen bijdragen aan Alzheimer-dementie, die gekarakteriseerd wordt door bèta-amyloïdophopingen in de hersenen. Inderdaad, in een transgeen muizenmodel voor de ziekte van Alzheimer bleek verstoorde slaap over een langere periode bèta-amyloïdplaquevorming te versnellen (Kang et al. 2009). Inmiddels wordt dit idee ook daadwerkelijk ondersteund door PET- (positronemissietomografie-)studies in gezonde proefpersonen en Alzheimer-patiënten met radioliganden die binden aan het eiwit bèta-amyloïd. In gezonde proefpersonen werd na één nacht slaapdeprivatie een significante toename van bèta-amyloïd gemeten in de hippocampus en thalamus (Shokri-Kojori et al. 2018). Daarnaast is gebleken dat in patiënten de hoeveelheid bèta-amyloïd-aggregaten in met name de prefrontale cortex correleerde met de ernst van bepaalde afwijkingen in de slaap, met name de afname van langzame EEG-golven (Mander et al. 2015). Deze afname in langzame EEG-golven correleerde op zijn beurt weer met een verminderd vermogen tot nachtelijke, slaapgerelateerde geheugenvorming (Mander et al. 2015). Alhoewel oorzaak en gevolg in deze klinische studie niet is vast te stellen, vormen de studies in patiënten, gezonde proefpersonen en diermodellen tezamen een nadrukkelijke ondersteuning van het idee dat verstoorde slaap kan bijdragen aan de ontwikkeling en het verloop van de ziekte van Alzheimer door onvoldoende nachtelijke opschoning van het brein

(Rasmussen et al. 2018). De ongecontroleerde vorming van eiwitaggregaten kan op zijn beurt weer leiden tot een verstoring van neuronale plasticiteitsprocessen die noodzakelijk zijn voor leren en geheugenvorming (Havekes et al. 2019).

2.5.3 Chronisch verstoorde slaap en psychiatrische aandoeningen

Een recente meta-analyse heeft laten zien dat slaapklasten vaak een voorbode en onafhankelijke risicofactor zijn voor het ontwikkelen van verschillende psychiatrische aandoeningen (Hertenstein et al. 2019), waaronder psychose (zie ► H. 10), depressie (zie ► H. 11), angststoornissen (zie ► H. 12) en alcoholisme (zie ► H. 16). Vooral de relatie tussen slaapklasten en depressie lijkt erg sterk en heeft in de recente wetenschappelijke literatuur veel aandacht gekregen. Slaapproblemen werden van oorsprong meestal gezien als een gevolg en symptoom van depressie, maar er zijn inmiddels duidelijke aanwijzingen uit epidemiologische, klinische en experimentele studies dat de relatie in veel gevallen wel eens omgekeerd zou kunnen zijn. In plaats van een symptoom kan verstoorde slaap juist een oorzakelijke factor zijn die de hersenen gevoeliger maakt voor het ontwikkelen van depressie, kan bijdragen aan de progressie van de aandoening, en de efficiëntie van behandeling in de weg staat (Meerlo et al. 2015).

Een eerste argument ter ondersteuning van het idee dat verstoorde slaap een causale factor kan zijn bij het ontstaan van depressie, in plaats van een symptoom, is de bevinding dat in veel gevallen insomnie juist voorafgaat aan de gestoorde stemming in plaats van andersom (Baglioni et al. 2011). Een tweede argument is de bevinding dat gedrags-therapieën die gericht zijn op behandeling van slaapklasten het risico op het ontstaan van een depressie verkleinen (Cheng et al. 2019). Ook is gebleken dat in patiënten die reeds een depressie hebben ontwikkeld behandeling van slaapklasten een positief effect heeft op de stemming en daarnaast de efficiëntie van medicatie gericht op de stemming verbetert (Manber et al. 2008). Het effect van een behandeling gericht op slaapklasten kan daarbij een even sterk effect hebben op de stemming als een behandeling die direct gericht is op de stemming (Blom et al. 2017).

Naast de bovengenoemde interventiestudies bij patiënten vormen experimentele studies in proefdieren de meest overtuigende ondersteuning voor het idee dat slecht of weinig slapen een causale rol kan spelen bij het ontstaan van depressie. Experimenten met mensen om vast te stellen of een chronische verstoring van slaap kan uitmonden in een depressie zijn op ethische gronden uiteraard niet uitvoerbaar, maar onderzoeken met proefdieren hebben aangetoond dat chronische restrictie van slaap geleidelijk aan resulteert in fysiologische en neuronale veranderingen die sterke overeenkomsten vertonen met de veranderingen die vastgesteld zijn in depressieve patiënten (Meerlo et al. 2015). In een serie studies met laboratoriumratten werd bijvoorbeeld gevonden dat chronische inkorting van de slaaptijd leidde tot veranderingen in de regulatie en reactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (Meerlo et al. 2002; Novati et al. 2008). Ook werden er geleidelijke veranderingen gevonden in het serotonerge neurotransmittersysteem, met name een verminderde gevoeligheid van het serotonine-1A-receptorsysteem dat een belangrijke rol speelt bij de regulatie van stemming (Roman et al. 2005; Novati et al. 2008). Een chronisch tekort aan slaap kan uiteindelijk zelfs leiden tot morfologische veranderingen in de hersenen. Zo is er in experimentele slaapprobriestudies met ratten een krimp van ruim 10 % van de hippocampus vastgesteld, het hersengebied dat zo'n

belangrijke rol speelt bij cognitie en emotie (Kreutzmann et al. 2015). Deze krimp van de hippocampus kan verschillende oorzaken hebben, maar logische verklaringen lijken een reductie in neurogenese, die selectief in de hippocampus ook op volwassen leeftijd nog plaatsvindt, en een regressie van neuronale connecties, die is gevonden na slaapdeprivatie (Kreutzmann et al. 2015). In sommige gevallen bleken de neurobiologische veranderingen die optreden als gevolg van chronische slaaprestrictie lang aan te houden, zelfs wanneer de dieren daarna ongelimiteerd mochten bijslapen (Roman et al. 2005). Dit soort experimentele studies, waarin slaaprestrictie leidt tot veranderingen in diverse hersenensystemen en processen die vaak in verband worden gebracht met depressie, zijn een duidelijke ondersteuning voor het idee dat chronische slaapdeficiëntie een causale rol kan spelen bij het ontstaan van de ziekte. Bovendien bieden deze bevindingen ook inzicht in de mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan zo'n causale relatie.

2.6 Conclusies

Er bestaat geen twijfel dat slaap essentieel is voor een gezond brein en een goed mentaal functioneren. Hoe slaap op moleculair en cellulair niveau de hersenen precies ondersteunt is nog een onderwerp van studie en debat, maar de algemene gedachte is dat slaap een belangrijke rol speelt in onderhoud, herstel en plasticiteit van zenuwcellen. Langs deze weg zou slaap vervolgens belangrijk zijn voor het functioneren van de hersenen als geheel, mede ook voor hogere cognitieve functies en de regulatie van emoties. Zeker is dat een tekort aan slaap of verstoorde slaap grote gevolgen kan hebben voor ons mentale welzijn. Een acuut tekort aan slaap leidt al snel tot een verminderd vermogen om nieuwe informatie te verwerken en op te slaan in het geheugen. Ook wordt men emotioneel labiel. Wanneer slecht of weinig slapen een chronisch probleem wordt, kan het een belangrijke risicofactor zijn voor allerlei aandoeningen, vooral ook voor cognitieve problemen en psychiatrische ziekten. Verschillende lijnen van onderzoek schetsen duidelijk het beeld dat verstoorde slaap een oorzakelijke rol kan spelen bij het ontstaan van psychiatrische stoornissen, én bestaande symptomen kan verergeren, én de behandeling van aandoeningen kan bemoeilijken. Daar tegenover staat dat behandeling van de slaapproblemen op zichzelf al een positief effect kan hebben. Het is daarom van groot belang in de geneeskunde om, bij welke aandoening dan ook, slaapproblemen niet enkel te beschouwen als een epifenomeen, maar als een serieus kernsymptoom dat nadrukkelijk behandeld moet worden.

Literatuur

- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Current Biology*, 23, R774–R788.
- Anderson, C., & Platten, C. R. (2011). Sleep deprivation lowers inhibition and enhances impulsivity to negative stimuli. *Behavioural Brain Research*, 217, 463–466.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biological Psychiatry*, 60, 1324–1330.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., et al. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *The Journal of Affective Disorders*, 135, 10–19.

- Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., & McCarley, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*, *73*, 379–396.
- Benington, J. H., & Heller, H. C. (1995). Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in Neurobiology*, *45*, 347–360.
- Blom, K., Jernelöv, S., Rück, C., Lindefors, N., & Kaldo, V. (2017). Three-year follow-up comparing cognitive behavioral therapy for depression to cognitive behavioral therapy for insomnia, for patients with both diagnoses. *Sleep*, *40*, zsx108.
- Cheng, P., Kalmbach, D. A., Tallent, G., Joseph, C. L., Espie, C. A., Drake, C. L. (2019). Depression prevention via digital cognitive behavioral therapy for insomnia: A randomized controlled trial. *Sleep*, *42*, zsz150.
- De Vivo, L., Bellesi, M., Marshall, W., Bushong, E. A., Ellisman, M. H., Tononi, G., et al. (2017). Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, *355*, 507–510.
- Dielkmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*, 114–126.
- Franken, P., Gip, P., Hagiwara, G., Ruby, N. F., & Heller, H. C. (2003). Changes in brain glycogen after sleep deprivation vary with genotype. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *285*, R413–R419.
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, *13*, 259–262.
- Gujar, N., Yoo, S., Hu, P., & Walker, M. P. (2011). Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *Journal of Neuroscience*, *31*, 4466–4474.
- Hablitz, L. M., Vinitzky, H. S., Sun, Q., Stæger, F. F., Sigurdsson, B., Mortensen, K. N., et al. (2019). Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Science Advances*, *5*, eaav5447.
- Hagewoud, R., Havekes, R., Novati, A., Keijser, J. N., Van der Zee, E. A., & Meerlo, P. (2010). Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation. *Journal of Sleep Research*, *19*, 280–288.
- Havekes, R., Bruinenberg, V. M., Choi, J. H. K., Baumann, A., Meerlo, P., & Abel, T. (2014). Transiently increasing cAMP levels selectively in hippocampal excitatory neurons during sleep deprivation prevents memory deficits caused by sleep loss. *Journal of Neuroscience*, *34*, 15715–15721.
- Havekes, R., Meerlo, P., & Abel, T. (2015). Animal studies on the role of sleep in memory: from behavioral performance to molecular mechanisms. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, *25*, 183–206.
- Havekes, R., Park, A. J., Tudor, J. C., Luczak, V. G., Hansen, R. T., Ferri, S. L., et al. (2016). Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *eLIFE*, *5*, e13424.
- Havekes, R., Heckman, P. R. A., Wams, E. J., Stasiukonyte, N., Meerlo, P., & Eisel, U. L. M. (2019). Alzheimer's disease pathogenesis: The role of disturbed sleep in attenuated brain plasticity and neurodegenerative processes. *Cellular Signalling*, *64*, 109420.
- Haynes, P. L., Bootzin, R. R., Smith, L., Cousins, J., Cameron, M., & Stevens, S. (2006). Sleep and aggression in substance-abusing adolescents: Results from an integrative behavioral sleep-treatment pilot program. *Sleep*, *29*, 512–520.
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., et al. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *43*, 96–105.
- Horne, J. A. (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*, *162*, 413–419.
- Jelicic, M., Bosma, H., Ponds, R. W., Van Boxtel, M. P., Houx, P. J., & Jolles, J. (2002). Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 73–77.
- Jessen, N. A., Munk, A. S., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The glymphatic system: A beginner's guide. *Neurochemical Research*, *40*, 2583–2599.
- Kamphuis, J., Meerlo, P., Koolhaas, J. M., & Lancel, M. (2012). Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Medicine*, *13*, 327–334.
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., et al. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, *326*, 1005–1007.

- Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T., & Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: Changes in neuronal plasticity, Neurogenesis and Cognitive Function. *Neuroscience*, *309*, 173–190.
- Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, *36*, 1183–1194.
- Manber, R., Edinger, J. D., Gress, J. L., San Pedro-Salcedo, M. G., & Kalista, T. (2008). Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*, *31*, 489–495.
- Mander, B. A., Marks, S. M., Vogel, J. W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., et al. (2015). β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*, *18*, 1051–1057.
- Meerlo, P., Koehl, M., Van der Borght, K., & Turek, F. W. (2002). Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *Journal of Neuroendocrinology*, *14*, 397–402.
- Meerlo, P., Sgoifo, A., & Suchecki, D. (2008). Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Medicine Reviews*, *12*, 197–210.
- Meerlo, P., Mistlberger, R. E., Jacobs, B. L., Heller, H. C., & McGinty, D. (2009). New neurons in the adult brain: The role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Medicine Reviews*, *13*, 187–194.
- Meerlo, P., Havekes, R., & Steiger, A. (2015). Sleep disruption as a causal factor in the development of depression. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, *25*, 459–481.
- Nedergaard, M., & Goldman, S. A. (2016). Brain drain. *Scientific American*, *314*, 44–49.
- Nissen, C., Kloepfer, C., Feige, B., Piosczyk, H., Spiegelhalter, K., Voderholzer, U., et al. (2011). Sleep-related memory consolidation in primary insomnia. *Journal of Sleep Research*, *20*, 129–136.
- Novati, A., Roman, V., Cetin, T., Hagewoud, R., Den Boer, J. A., Luiten, P. G., et al. (2008). Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. *Sleep*, *31*, 1579–1585.
- Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. (2015). Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *25*, 307–330.
- Pakyurek, M., Gutkovich, Z., & Weintraub, S. (2002). Reduced aggression in two inpatient children with the treatment of their sleep disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *41*, 1025.
- Pavlides, C., & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *Journal of Neuroscience*, *9*, 2907–2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., et al. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, *44*, 535–545.
- Petit, J. M., Burlet-Godinot, S., Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). Glycogen metabolism and the homeostatic regulation of sleep. *Metabolic Brain Disease*, *30*, 263–279.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjorkum, A. A., Greene, R. W., & McCarley, R. W. (1997). Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, *276*, 1265–1268.
- Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurology*, *17*, 1016–1024.
- Raven, F., Van der Zee, E. A., Meerlo, P., & Havekes, R. (2018). The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Medicine Reviews*, *39*, 3–11.
- Roman, V., Walstra, I., Luiten, P. G., & Meerlo, P. (2005). Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system in rats. *Sleep*, *28*, 1505–1510.
- Scharf, M. T., Naidoo, N., Zimmerman, J. E., & Pack, A. I. (2008). The energy hypothesis of sleep revisited. *Progress in Neurobiology*, *86*, 264–280.
- Shokri-Kojori, E., Wang, G. J., Wiers, C. E., Demiral, S. B., Guo, M., Kim, S. W., et al. (2018). β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*, 4483–4488.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: Procedural versus declarative memory systems. *Sleep Medicine Reviews*, *5*, 491–506.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, *437*, 1272–1278.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Research Bulletin*, *62*, 143–150.

- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, *10*, 49–62.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: From synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, *81*, 12–34.
- Van der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., et al. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, *12*, 122–123.
- Van Veen, M. M., Rutters, F., Spreen, M., & Lancel, M. (2019). Poor sleep quality at baseline is associated with increased aggression over one year in forensic psychiatric patients. *Sleep Medicine*, *67*, 1–6.
- Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., & Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience*, *11*, 200–208.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, *35*, 205–211.
- Williams, S. E., & Horst, J. S. (2014). Goodnight book: Sleep consolidation improves word learning via storybooks. *Front Psychol*, *5*, 184.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., et al. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, *342*, 373–377.
- Yoo, S. S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007a). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, *10*, 385–392.
- Yoo, S. S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007b). The human emotional brain without sleep: A prefrontal amygdala disconnect. *Current Biology*, *17*, 877–878.
- Zohar, D., Tzischinsky, O., Epstein, R., & Lavie, P. (2005). The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: A cognitive-energy model. *Sleep*, *28*, 47–54.