

University of Groningen

A sad day's night

Bouwmans, Maria

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:
2017

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

Citation for published version (APA):

Bouwmans, M. (2017). *A sad day's night: The dynamic role of sleep in the context of major depression*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

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.

Nederlandstalige Samenvatting



De dynamische rol van slaap in de context van depressie

Depressie is een van de meest voorkomende geestelijke gezondheidsproblemen in het Westen. Een depressieve stoornis kenmerkt zich door een chronisch-terugkerend beloop. De beschikbare behandelingen voor depressie slaan niet bij elke patiënt goed aan. Ongeveer 35% van de depressieve patiënten knapt niet op na behandeling en in zo'n 15% van de patiënten treedt slechts gedeeltelijk herstel op. Een gevolg van gedeeltelijk herstel is dat symptomen aanwezig blijven, wat het risico op een nieuwe depressieve episode verhoogt. Slaapproblemen behoren tot de symptomen van depressie (zie Box 1); 70% van de depressieve patiënten rapporteert slaapproblemen. Slaapproblemen vormen een risicofactor voor het ontwikkelen van een depressieve stoornis en blijven bij ongeveer 40% van de patiënten over als residueel symptoom na behandeling van de depressieve stoornis, wat het risico op terugkeer van de depressie verhoogt.

Box 1. Symptomen van depressie volgens DSM-V

- (1) Sombere stemming, gedurende het grootste deel van de dag en bijna elke dag, zoals blijkt uit ofwel subjectieve mededelingen, ofwel observatie door anderen.
- (2) Duidelijk verminderd(e) interesse of plezier in alle of bijna alle activiteiten, gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag.
- (3) Significant gewichtsverlies zonder dat dieet wordt gehouden, of gewichtstoename, of bijna elke dag een afgenomen of toegenomen eetlust.
- (4) Insomnia of hypersomnia bijna elke dag
- (5) Psychomotorische agitatie of vertraging, bijna elke dag.
- (6) Vermoeidheid of verlies van energie, bijna elke dag.
- (7) Gevoelens van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens bijna elke dag.
- (8) Verminderd vermogen tot nadenken of concentreren, of besluiteloosheid, bijna elke dag.
- (9) Recidiverende gedachten aan de dood, recidiverende suicidegedachten zonder een specifiek of een suicidepoging, of een specifiek plan om suicide te plegen.

Ondanks dat bekend is dat slaapproblemen een risico vormen voor het ontstaan van een depressie en terugkeer van een depressieve episode, en dat slaapproblemen en depressie elkaar versterken, is weinig bekend over de kortere-termijn effecten van slaap in de context van depressie. Waarschijnlijk heeft het gebrek aan kennis over de rol van slaap bij depressie op korte termijn ertoe geleid dat slaapproblemen tot op heden weinig aandacht gekregen hebben in de behandeling van depressie. Interventies met betrekking tot de verbetering van slaap worden niet of nauwelijks genoemd in behandelrichtlijnen en protocollen voor depressie. Eerdere 'traditionele' studies richtten zich voornamelijk op de lange-termijn effecten van slaapproblemen op depressie. Met traditionele studies worden cross-sectionele studies, cohort studies met enkele meetmomenten en studies die in een

laboratorium uitgevoerd zijn bedoeld. Drie methodologische factoren die inherent zijn aan deze traditionele designs bemoeilijken het onderzoeken van depressie: (1) veranderingen en de volgorde waarin deze veranderingen optreden kunnen niet in kaart worden gebracht; (2) heterogeniteit tussen personen wordt vaak niet meegenomen; en (3) de ecologische validiteit is beperkt, wat betekent dat resultaten niet goed aansluiten bij wat gebeurt in de klinische praktijk en het dagelijks leven van onderzochte personen.

Het hoofddoel van dit proefschrift was het identificeren van de dynamische rol van slaap in de context van depressie. Intensieve longitudinale onderzoeksdesigns en relatief nieuwe statistische technieken werden benut zodat dynamiek (veranderingen) in kaart kon worden gebracht, heterogeniteit tussen personen kon worden meegenomen en de ecologische validiteit groter was dan bij traditionele onderzoeksdesigns en daarmee de onderzoeksbevindingen beter vertaalbaar naar het dagelijks leven en de klinische praktijk. Intensieve longitudinale studies hanteren een onderzoeksdesign waarbij bij elk individu vele herhaalde metingen worden verricht. Een dergelijk design resulteert in een tijdreeks van informatie per individu. Afhankelijk van het tijdsinterval tussen metingen van deze tijdreeks, kunnen verschillende vragen beantwoord worden over de volgorde waarin veranderingen over de tijd plaatsvinden. In dit proefschrift werden twee perspectieven op dergelijke veranderingen onderzocht: een fysiologisch perspectief, waarin melatonine centraal stond, en een gedragsperspectief, waarin slaapkwaliteit en slaapkwantiteit, positief en negatief affect, fysieke activiteit, en depressiebeloop centraal stonden. Naast de analyse van tijdreeksen op groepsniveau, om overeenkomsten en verschillen in fysiologie en gedrag te detecteren, konden per individu persoon-specifieke processen in kaart gebracht worden. Bij het verzamelen van tijdreeksen wordt vaak gebruik gemaakt van ambulante metingen. Ambulante metingen vormen een verzamelterm voor meetmethoden waarbij personen gegevens verzamelen in hun natuurlijke omgeving, bijvoorbeeld door thuis speekselmonsters te verzamelen om melatoninesecretie te monitoren, een dagboek bij te houden van stemming door de dag heen, of een armband te dragen waarin fysieke activiteit constant wordt geregistreerd. In dit proefschrift wordt op een dergelijke vernieuwende manier de rol van slaap in depressie onderzocht, wat uiteindelijk aangrijpingspunten kan opleveren voor het verbeteren van de preventie en behandeling van depressie.

Een fysiologisch perspectief

In het eerste deel van dit proefschrift werd de rol van slaap vanuit een fysiologisch perspectief onderzocht. Aanleiding hiervoor waren eerdere studies die het potentieel belang van melatonine in de context van depressie lieten zien. Verstoorde melatoninesecretie zou gerelateerd zijn aan depressieve episodes en depressieve patiënten zouden kunnen profiteren van het innemen van melatonine-supplementen. In deze eerdere studies werd een cross-sectioneel design gebruikt of werd het melatonineniveau maximaal 24 uur lang gemeten. Hierdoor werd niet duidelijk hoe stabiel of variabel melatoninesecretie van dag tot dag is en of deze variabiliteit en stabiliteit verschilt tussen individuen. In Hoofdstuk 2 werd daarom exploratief de stabiliteit en variabiliteit van

melatoninesecretie onderzocht met herhaalde metingen. Daarnaast waren wij geïnteresseerd in de vraag of de stabiliteit en variabiliteit van melatoninesecretie verschillend zou zijn voor depressieve en niet-depressieve personen. Depressieve (n=10) en niet-depressieve (n=10) deelnemers verzamelden op 30 achtereenvolgende dagen, 3 keer per dag, speekselmonsters waarvan met behulp van massaspectrometrie het melatonineniveau gemeten werd. We vonden dat de stabiliteit van melatoninesecretie gemiddeld genomen lager was in de groep depressieve personen dan in de groep niet-depressieve personen, en dat depressieve personen over het algemeen meer melatonine uitscheidde dan niet-depressieve personen. Naast deze groepsbevindingen werd zowel bij depressieve als niet-depressieve deelnemers veel variatie tussen personen (heterogeniteit) gevonden in de hoeveelheid uitgescheiden melatonine gedurende 30 dagen. Bij sommige personen waren hogere melatonineniveaus gerelateerd aan de inname van antidepressiva in de avond. Samengevat liet **Hoofdstuk 2** zien dat er door de grote mate aan gevonden variatie geen karakteristieke rol voor melatoninesecretie in de context van depressie is. Wel kon gezegd worden dat melatoninesecretie varieert van dag tot dag. Door de gevonden variatie in melatoninesecretie ontstond een nieuwe onderzoeksvraag: zouden veranderingen in melatoninesecretie samenhangen met veranderingen in affect en vermoeidheid? Dit zou een duidelijker aanknopingspunt geven voor een mogelijk verband tussen melatoninesecretie en depressie.

In **Hoofdstuk 3** werd met behulp van een relatief nieuwe statistische methode (GIMME) onderzocht of veranderingen in melatoninesecretie geassocieerd waren met veranderingen in affect en vermoeidheid. We onderzochten hiervoor opnieuw depressieve (n=14) en niet-depressieve personen (n=15). We vonden dat in de meerderheid van de depressieve en niet-depressieve personen veranderingen in melatoninesecretie binnen de dag gerelateerd waren aan gelijktijdige of daaropvolgende veranderingen in positief affect, negatief affect of vermoeidheid. Als voorbeeld: een verhoging in melatonine in de ochtend hing bij enkele personen samen met een verbetering van positief affect in de middag. Personen waarbij een verband gevonden werd tussen melatonine en affect of vermoeidheid rapporteerden een betere slaapkwaliteit dan personen waarbij geen verband gevonden werd tussen melatonine en de overige variabelen. Ondanks dat in 83% van de personen een verband gevonden werd tussen melatonine en de andere variabelen, werden deze verbanden gekenmerkt door substantiële verschillen. Die verschillen betroffen zowel de sterkte als de richting van het verband en konden niet verklaard worden door depressiestatus. De overgrote meerderheid van de personen waarin géén verband tussen melatonine en de overige variabelen gevonden werd (17% van de deelnemers), had erg hoge depressiescores. Een mogelijke maar speculatieve verklaring zou kunnen zijn dat het gebrek aan dagelijkse structuur bij depressie gerelateerd is aan een circadiaan ritme dat 'uit de pas loopt'. Hierdoor zouden de natuurlijke pieken en dalen van melatoninesecretie (laag in de ochtend, hoger in de avond), affect (goed in de ochtend, slechter in de avond) en vermoeidheid (laag in de ochtend, hoger in de avond) gedereguleerd kunnen zijn en het verband met elkaar verloren hebben. Het zou interessant zijn verder te onderzoeken of dit vaker voorkomt bij patiënten met ernstige depressie, en als dit het geval is, of het aanbrengen van een vaste structuur in het dagelijks leven een positief effect zou hebben op deze patiënten. Ondanks deze opvallende bevinding kon door de heterogeniteit in

resultaten en de kleine groepsgrootte ook in dit hoofdstuk geen duidelijke rol vastgesteld worden van melatonine in de context van depressie.

Een gedragsperspectief

In het tweede deel van dit proefschrift werden slaap en depressie vanuit een gedragsperspectief onderzocht. Allereerst werd gepoogd een antwoord te vinden op de volgende vragen: Wat is de volgorde van veranderingen in slaapkwaliteit en positief of negatief affect? Verschilt deze volgorde tussen depressieve en niet-depressieve personen? Als een verandering in slaapkwaliteit voorafgaat aan een verandering in affect, wordt dit verband dan gemedieerd door vermoeidheid (bijvoorbeeld: slechte slaapkwaliteit in de afgelopen nacht leidt tot meer vermoeidheid in de ochtend, wat leidt tot minder positief affect gedurende de dag)? Andersom, is verandering in affect gedurende de dag voorspellend voor een verandering in slaapkwaliteit de daaropvolgende nacht, en zo ja, wordt dit verband gemedieerd door piekeren gedurende de avond? In **Hoofdstuk 4** werd getracht deze vragen te beantwoorden, waarbij gebruik gemaakt werd van tijdreeksgegevens van depressieve ($n=27$) en niet-depressieve personen ($n=27$). Verbeteringen in slaapkwaliteit gingen vooraf aan verbeteringen in positief en negatief affect. Een toename in slaapkwaliteit voorspelde meer positief en minder negatief affect gedurende de dag. Andersom vonden we geen verband: veranderingen in positief of negatief affect gingen niet vooraf aan veranderingen in slaapkwaliteit. De gevonden verbanden waren niet verschillend voor depressieve en niet-depressieve personen. Het gevonden verband tussen slaapkwaliteit en positief en negatief affect werd deels gemedieerd door vermoeidheid: een toename in slaapkwaliteit voorspelde een afname in vermoeidheid gedurende de dag, wat weer een verbetering in positief affect en een vermindering in negatief affect tot gevolg had.

In **Hoofdstuk 5** werd de focus verlegd van affect naar fysieke activiteit. We onderzochten opnieuw de volgorde van veranderingen, ditmaal in de mate van fysieke activiteit gedurende de dag en slaapkwaliteit of -kwantiteit gedurende de nacht, en gingen na of de gevonden verbanden verschillend waren voor depressieve ($n=27$) en niet-depressieve personen ($n=27$). We vonden op groepsniveau weer een verband waarbij veranderingen in slaapkwantiteit gerelateerd waren aan daaropvolgende veranderingen in fysieke activiteit, en niet andersom. Een toename in slaapduur de afgelopen nacht had een afname in fysieke activiteit de daaropvolgende dag tot gevolg. Naast deze groepsbevinding vonden we substantiële verschillen tussen personen in de sterkte en richting van de verbanden. Dit hoofdstuk leverde de vraag op hoe het kan dat een verbetering van slaap leidt tot een afname in fysieke activiteit. Een mogelijke verklaring is dat een langere slaapduur zorgt voor activatie van het parasymphatische zenuwstelsel. Het parasymphatische zenuwstelsel regelt lichaamsfuncties op momenten van rust en slaap. Activatie hiervan zorgt dat de hartslag daalt en het maagdarmsstelsel minder actief wordt. Mogelijk resulteert langere slaapduur in een langdurigere activatie van het parasymphatische zenuwstelsel, voelt de persoon zich daardoor meer relaxed en wordt hij of zij minder actief. De reden dat we geen verband vonden tussen slaapkwaliteit en fysieke

activiteit zou kunnen liggen aan het meetinterval: wellicht is verbeterde slaapkwaliteit wel degelijk gunstig ten behoeve van fysieke activiteit en andersom, maar heeft dit pas effect op de wat langere termijn. Vervolgstudies zouden hierover uitsluitsel kunnen geven.

In **Hoofdstuk 6** richtte de aandacht zich op een groep depressieve deelnemers (N=267) die gedurende drie jaar gevolgd werden. Vier keer per jaar werd aan deze personen gevraagd welke symptomen van depressie zij per week gedurende de afgelopen drie maanden ervaren hadden. Dit design maakte het mogelijk de volgorde van veranderingen van slaapproblemen en de kernsymptomen van depressie (symptomen 1 en 2, Box 1) te onderzoeken gedurende episodes van depressie en remissie. We onderzochten of de aanwezigheid of afwezigheid van slaapproblemen in de huidige week van invloed was op het verdwijnen dan wel ontstaan van de kernsymptomen de volgende week, en vice versa, en of de aanwezigheid of afwezigheid van de kernsymptomen in de huidige week van invloed was op het verdwijnen dan wel ontstaan van het slaapproblemen in de daaropvolgende week. We vonden op groepsniveau dat veranderingen in slaapproblemen en stemmingssymptomen in beide richtingen aan elkaar gerelateerd waren. De aanwezigheid van slaapproblemen in de huidige week vergrootte de kans op het ontstaan van kernsymptomen, en verkleinde de kans op het verdwijnen van kernsymptomen de daaropvolgende week, en vice versa. Omdat tijdreeksgegevens beschikbaar waren over drie jaar, konden we vervolgens onderzoeken of er subgroepen bestonden in het beloop van de slaapproblemen en kernsymptomen gedurende drie jaar, en of in deze subgroepen de volgorde van veranderingen van deze symptomen verschillend was. Er werden drie subgroepen gevonden. De eerste subgroep 'geen remissie' bestond uit personen die gedurende drie jaar niet opknapten van hun depressie, en waarbij slaap- en kernsymptomen aanwezig bleven. De aanwezigheid van slaapproblemen zorgde er in deze groep voor dat kernsymptomen moeilijker verdwenen. Andersom had de aanwezigheid van kernsymptomen in deze groep geen invloed op de ontwikkeling van de slaapproblemen. De tweede subgroep 'complete remissie' bestond uit personen die gedurende de drie jaar wel opknapten van hun depressie. In deze groep verdwenen de kernsymptomen en de slaapproblemen, waarbij de afwezigheid van het ene symptoom ervoor zorgde dat het andere symptoom ook sneller verdween. In de derde subgroep 'gedeeltelijke remissie' knapten de kernsymptomen sneller op dan het slaapsymptoom, en bleef sprake van residuele slaapproblemen. De bevindingen in dit hoofdstuk duiden erop dat slaapproblemen een rol spelen in het beloop van depressie, maar niet voor iedereen, en geven de eerste aanwijzing richting het belang van de behandeling van slaapproblemen bij subgroepen van depressieve patiënten.

Concluderende opmerkingen

In **Hoofdstuk 7** werden de bevindingen uit dit proefschrift besproken en in een breder perspectief geplaatst. Binnen de dag en van dag tot dag bleken de dynamiek van melatonine en slaap voorspellend voor veranderingen in positief of negatief affect, vermoeidheid en fysieke activiteit, maar niet andersom. Van week tot week bleken veranderingen in slaapproblemen voorspellend voor veranderingen in kernsymptomen van depressie, en

ook andersom. Mogelijk reageert slaap langzamer op veranderingen van positief affect, negatief affect, vermoeidheid, en fysieke activiteit dan dat melatonine, positief affect, negatief affect, vermoeidheid en fysieke activiteit reageren op veranderingen in slaap, waardoor in het kleinere tijdsinterval (van dag tot dag) unidirectionele verbanden gevonden werden en in het grotere tijdsinterval (van week tot week) bidirectionele. Een andere verklaring voor dit verschil zou kunnen zijn dat slaap minder responsief is en dus robuuster en stabielere dan gedacht werd, en meerdere dagen van achtereenvolgende verbetering nodig zijn voor een effect op slaap detecteerbaar is.

De gevonden dynamische verbanden tussen slaap en affect, slaap en fysieke activiteit, en slaap en de kernsymptomen van depressie suggereren dat slaap een rol speelt in depressie-gerelateerde factoren, zowel bij depressieve als niet-depressieve personen. Deze bevindingen suggereren het belang van een benadering waarbij slaap een centralere rol krijgt in de preventie en behandeling van depressie. Aangezien uit de resultaten van dit proefschrift geen conclusies over causaliteit getrokken kunnen worden, omdat er geen gerandomiseerde experimenten werden uitgevoerd, kan geen eenduidige conclusie getrokken worden ten aanzien van de rol van slaap in de context van depressie. Omdat er weinig aanwijzingen zijn dat een goede nachtrust slecht is voor de geestelijke gezondheid, maar wel veel aanwijzingen dat slaapproblemen gerelateerd zijn aan hogere gezondheidsrisico's, kunnen de huidige resultaten gezien worden als aanleiding om slaap meer aandacht te geven in de klinische praktijk. Dit zou al kunnen door een simpel slaaphygiëne-advies in de klinische praktijk te implementeren, als eerste stap naar een meer slaapperichte behandeling in de klinische praktijk voor mensen met slaapproblemen.

Sterkere aanbevelingen kunnen gedaan worden met resultaten van studies die geschikt zijn om causale verbanden aan te tonen, namelijk experimentele studies. Een belangrijk aandachtspunt voor toekomstig onderzoek is causaliteit. Het zou van grote toegevoegde waarde zijn te weten of gemanipuleerde veranderingen in slaapkwaliteit of -kwantiteit gunstige veranderingen in depressie-gerelateerde factoren, depressie-symptomen, of depressiebeloop in gang kunnen zetten. Als helder is op welke manier slaap deze factoren beïnvloedt, kan hiervan constructief gebruikt gemaakt worden in de preventie en behandeling van depressie.

Dit proefschrift laat zien dat heterogeniteit waar mogelijk meegenomen moet worden in depressieonderzoek, omdat dit resulteert in inzichten over verschillen tussen personen die anders onopgemerkt zouden zijn gebleven. Daarnaast pleit de mate van gevonden heterogeniteit in dit proefschrift voor op maat gemaakte interventies. De verschillen tussen individuen markeren nog eens dat gemiddelde groepsverbanden niet altijd representatief zijn voor de sterkte en richting van verbanden op het niveau van het individu. De ecologische validiteit van de studies die in dit proefschrift werden gebruikt is groter dan die van de meer traditionele benaderingen. Deelnemers verzamelden data in hun natuurlijke omgeving, fluctuaties over de tijd konden in kaart worden gebracht en heterogeniteit kon worden meegenomen in de analyses. Deze factoren vergrootten de vertaalbaarheid van de resultaten naar het dagelijks leven van de onderzoeksdeelnemers.

Concluderend werd in dit proefschrift gevonden dat slaap een relevante speler lijkt in depressie. Desondanks is er een verscheidenheid aan andere factoren die ook een rol spelen in de ontwikkeling en het beloop van depressieve episoden, al gaat het buiten dit

proefschrift om hierover verder uit te wijden. De bijdrage van slaap is waarschijnlijk niet uniek. Zolang in toekomstig onderzoek dynamiek, heterogeniteit en ecologische validiteit hoog in het vaandel staan, zullen resultaten ons dichterbij een persoonsgerichte benadering van depressie brengen waarbij steeds beter duidelijk wordt *wat* werkt en voor *wie*.

