

University of Groningen

The relation between sleep and violent aggression

Kamphuis, Jeanine

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):

Kamphuis, J. (2017). *The relation between sleep and violent aggression*. [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.

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

List of publications

Curriculum Vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Veel mensen hebben de ervaring dat ze na een te korte nachtrust sneller geïrriteerd zijn en reageren met een korter lontje. Voor de meeste mensen is dit nog wel in sociaal acceptabele banen te leiden - ze houden zich in en reageren slechts wat kortaf. Echter voor individuen die hoe dan ook al problemen hebben zichzelf onder controle te houden kan het wel eens een factor zijn die maakt dat ze deze controle geheel verliezen en tot gewelddadig gedrag komen. Slechte slaap komt in het algemeen veel voor, maar bij psychiatrische patiënten zien we nog veel hogere percentages dan in de algemene bevolking. Ook is dit een groep waar relatief veel agressie voorkomt, met name bij forensische psychiatrische patiënten is dit een evident en soms zelfs het primaire probleem. Forensische psychiatrische patiënten zijn individuen die een delict hebben gepleegd of strafbare feiten zouden kunnen gaan plegen. Zij volgen daarvoor, al dan niet opgelegd door de rechtbank, een behandeling, omdat ze door hun psychiatrische stoornis verminderd of volledig ontoerekeningsvatbaar worden geacht. Het is een groep die zich veelal kenmerkt door agressieregulatie problemen. Als mensen met een dergelijk profiel slecht gaan slapen zou dit wel eens de spreekwoordelijke druppel kunnen zijn die de emmer doet overlopen. In de forensische psychiatrische praktijk kunnen de meeste behandelaren één of meerdere voorbeelden noemen van patiënten waarbij dit inderdaad het geval was. Slechte slaap is dan een risicofactor voor gewelddadig gedrag. Tegelijkertijd is voorstelbaar dat agressie overdag bijdraagt aan een slechte nachtelijke slaapkwaliteit, bijvoorbeeld door wakker liggen en piekeren. Het verband tussen slechte slaap en gewelddadig gedrag is het centrale onderwerp van dit proefschrift.

Er zijn twee vragen onderzocht:

- 1) In hoeverre spelen slaapproblemen een rol bij de agressieproblematiek in kwetsbare groepen, namelijk forensische psychiatrische patiënten?
- 2) Wat is de richting van het verband tussen slaap en gewelddadige agressie? Is het vooral slechte slaap wat een risico vormt voor agressief gedrag overdag? Of zorgen agressieve en gewelddadige interacties voor slaapproblemen?

Als eerste stap in het beantwoorden van bovenstaande vragen hebben we de tot dan toe bekende wetenschappelijke literatuur over het verband tussen slaap en agressie in kaart gebracht. De bevindingen daarvan zijn gepresenteerd in *hoofdstuk 2*. We troffen diverse studies aan die een significante correlatie aantoonde tussen een slaapgebrek/slechte slaapkwaliteit en boosheid, vijandigheid en een geringere frustratietolerantie in

gezonde personen. In gezonde volwassenen is bijvoorbeeld gevonden dat mensen die een slaapttekort zeggen te hebben zichzelf ook als meer vijandig evalueren. Ouders die bij hun kinderen frequent nachtelijk ontwaken observeren, zien ook meer problematisch gedrag overdag, dan ouders die deze slaapkachten niet waarnemen bij hun kinderen. Ook in agressieve populaties zijn een paar studies uitgevoerd, waarbij bijvoorbeeld gevonden werd dat mannen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis die op een vragenlijst hoog scoren op slechte slaapkwaliteit ook hoog scoren op zelfgerapporteerde agressie. Uit deze studies komen duidelijke aanwijzingen naar voren voor een verband tussen slaap en agressie, echter dit zegt nog niets over de oorzakelijke richting van dat verband. Om te onderzoeken of slechte slaap bijdraagt aan verlies van agressiecontrole moet in een experimentele opzet het effect van slaaponthouding onderzocht worden. Bij mensen is dit maar zeer beperkt gedaan; op het moment van het verzamelen van de literatuur waren er maar twee studies te vinden waarbij mensen wakker gehouden zijn en er een uitkomstmaat van agressieve uitingen was. In de ene studie werd slaapgedepriveerde mensen gevraagd een antwoord te formuleren voor een persoon die zich in een frustrerende situatie bevond (bijvoorbeeld: de persoon loopt op de stoep en een auto rijdt langs door een plas waardoor de persoon helemaal nat wordt). Het bleek dat mensen die twee nachten niet hadden geslapen meer geneigd waren anderen de schuld te geven en sterkere agressieve antwoorden gaven. In de tweede studie werden mensen een nacht wakker gehouden en moesten ze een computerspel spelen waarbij de maat voor agressie de hoeveelheid lawaai was waar ze hun tegenstander aan blootstelden. Op deze uitkomstmaat werd geen effect van slaapdeprivatie gevonden. In de loop van de jaren is er nog een andere studie bijgekomen waarbij wakker gehouden mensen zich ook niet agressiever gedroegen in een computerspel, zelfs eerder minder agressief. Deze tegenstrijdige resultaten laten onder andere zien hoe belangrijk het is hoe agressie gemeten wordt en dat dit een resultaat kan bepalen. Hetzelfde probleem zien we in dierexperimentele studies, waarbij agressie geformuleerd is als bijvoorbeeld het aanvallen van een indringer in het eigen territorium of het aanvallen van een andere diersoort. Uit de studies die gedaan zijn blijkt dat slaapdeprivatie inderdaad een bevorderend effect heeft op dit soort gedragsmaten. De vraag is echter of het in deze dierenstudies echt gaat om gewelddadig gedrag, dus gedrag wat niet meer verloopt volgens de sociale spelregels en niet meer geremd wordt. Vanuit een biologisch perspectief moet agressie worden beschouwd als een “functionele vorm van sociale communicatie”. Een ander probleem bij dit type slaapdeprivatie onderzoeken bij dieren is de manier van wakker houden. De meeste studies richten zich op het elimineren van een bepaald deel van de slaap, namelijk de rapid-eye-movement (REM) slaap. Tijdens REM-slaap is er geen spiertonus, waardoor een individu tijdens die fase helemaal slap

is. Hier wordt gebruik van gemaakt door ratten of muizen op een platform te plaatsen omringd met water. Zodra ze in de REM-slaapfase komen, verliezen ze hun spiertonus en vallen ze in het water, wat tot ontwaken leidt. Kritiek op deze manier van wakker houden is dat het veel stress geeft en dus onduidelijk is of er een effect veroorzaakt wordt door REM-slaapdeprivatie of stress. Daarnaast wordt niet alleen REM-slaap door deze methode verminderd, maar ook de andere slaapfase non-rapid-eye-movement (NREM) slaap, zij het in mindere mate. Al met al leveren deze slaapdeprivatie studies dus nog veel vragen op. Desondanks zijn er meerdere interessante aanwijzingen dat behandeling van slaapproblemen problematisch, agressief gedrag overdag kan verminderen. Een aansprekend voorbeeld is een gevalsbeschrijving waarbij twee jongens (6 en 8 jaar) opgenomen werden in een psychiatrische kliniek vanwege agressief gedrag. Bij beide jongens werd tijdens opname een obstructief slaap apneu syndroom geconstateerd. Hierbij raakt tijdens de slaap de luchtpijp geobstrueerd, wat leidt tot kort ontwaken en een sterk gefragmenteerde en niet-verfrissende slaap. Bij kinderen wordt dit vaak veroorzaakt door te grote amandelen. Het operatief verwijderen van die amandelen lost dit probleem op. Bij deze twee jongens leidde die operatie niet alleen tot een sterk verbeterde nachtslaap, maar ook tot een blijvende afname van het agressieve gedrag. Het belang van het behandelen van slaapproblemen is iets wat in de gehele psychiatrie steeds meer aandacht krijgt, omdat het een positief herstel bevorderend effect lijkt te hebben op psychiatrische symptomen. Die gegevens, samen met de studies die een positief effect van slaapverbetering op agressiecontrole suggereren, stemmen hoopvol dat het behandelen van slaapkachten in personen met een sterke neiging tot agressie, zoals het merendeel van de forensische psychiatrische patiënten, kan bijdragen aan betere agressiebeheersing en daardoor tot een reductie van het delictrecidive risico.

De relevantie van slechte slaap voor forensische psychiatrische patiënten

Om de bijdrage van slaapproblemen aan de agressieproblematiek van forensische psychiatrische patiënten te onderzoeken hebben we gegevens verzameld in een groep patiënten, opgenomen in twee verschillende forensische psychiatrische klinieken. Participanten vulden vragenlijsten in met betrekking tot hun slaapkwaliteit en de eventuele aanwezigheid van slaapstoornissen. Daarnaast namen we een interview af om meer te weten te komen over hun eigen visie op hun slaap, oorzaken voor de ontstane problemen en verschillende aspecten van slaaphygiëne. Ook verkregen we via hun dossier informatie over hun psychiatrische diagnose, aard van het delict waarvoor ze veroordeeld waren, risicotaxatie-evaluaties uitgevoerd door behandelaren en de voorgeschreven medicatie. In *hoofdstuk 3* hebben we beschreven hoe vaak slaapproblemen in deze groep van ongeveer 100 forensische patiënten voorkwamen en

om wat voor soort slaapstoornissen het ging, evenals de oorzaken/bijdragende factoren. We vonden dat de helft van deze patiënten zichzelf een slechte slaper vond. Bij ongeveer een derde van de patiënten lijkt sprake van één of meerdere slaapstoornissen. Chronische insomnie was de meest prevalentie slaapstoornis. In de subgroep slechte slapers bleek er al redelijk veel te verbeteren te zijn in de slaaphygiëne: van de groep slechte slapers deed bijna 50% met regelmaat overdag een dut; bijna 40% van hen liet bij inslapen de radio of televisie aan; 75% rookte in het uur voorafgaand aan het naar bed gaan en 50% stak een sigaret op bij nachtelijk ontwaken. We vonden dat ongeveer 40% van de slechte slapers een slaapmiddel gebruikte, klaarblijkelijk zonder voldoende gewenst effect. Stress, piekeren, traumatische levensgebeurtenissen en bijwerkingen van medicatie waren veelgehoorde oorzaken voor de verminderde slaapkwaliteit. We onderzochten eveneens of bepaalde psychiatrische stoornissen in meer of mindere mate gepaard gingen met slechte slaapkwaliteit. Interessant genoeg vonden we alleen een significant verband voor de groep patiënten met antisociale trekken of een antisociale persoonlijkheidsstoornis en met geen enkele andere as-I of as-II stoornis. Met andere woorden, deze antisociale patiënten waren extra ontevreden over hun slaap, vergeleken met niet-antisociale patiënten. Men kan veronderstellen dat deze patiënten simpelweg meer klagen over hun slaap, immers onze data over de slaap waren gebaseerd op vragenlijsten die door de patiënt zelf waren ingevuld. Er zijn echter een aantal studies gedaan waarbij gedurende de nacht het elektro-encefalogram (EEG) is gemeten in patiënten met een antisociale persoonlijkheidsstoornis om zo de slaaparchitectuur en slaapfasen in kaart te brengen. Hierbij is gevonden dat deze patiënten in hun nachtelijk EEG verschillen van gezonde proefpersonen; ze brengen met name meer tijd door in diepe slaap terwijl ze desondanks hun slaap veelal niet als verfrissend en voldoende beschouwen. Mogelijk is er dus echt iets aan de hand met de slaap in antisociale personen.

In *hoofdstuk 4* gaan we specifiek in op de relatie tussen slaap en impulsiviteit en agressie in dezelfde patiëntengroep als onderzocht in hoofdstuk 3. Naast het invullen van de vragenlijsten over slaap hadden we patiënten gevraagd een zelfrapportagelijst in te vullen over hun eigen agressie en mate van impulsiviteit. Ook beschikten we over risicotaxaties, waarin behandelaren onder meer de mate van impulsiviteit en vijandigheid van hun patiënten beoordelen, en hadden we gegevens over het aantal en de aard van incidenten per participant verzameld. We vonden dat de slaapkwaliteit significant in verband stond met de mate van agressie en impulsiviteit. Met andere woorden, hoe slechter de slaapkwaliteit, des te hoger de zelfgerapporteerde impulsiviteit en agressie. Hetzelfde verband vonden we voor chronische insomnie, dus een hogere insomniescore ging ook in significante mate gepaard met hogere agressie- en impulsiviteitsscores. We vonden geen verband met de mate van impulsiviteit zoals gescoord door de

behandelaren. Wel zagen we dat de kans dat een behandelaar een patiënt als vijandig had beoordeeld steeds groter werd, naarmate de slaapkwaliteit slechter was of een patiënt meer aan slapeloosheid leed. Het meest indrukwekkende resultaat was dat de kans dat een patiënt een agressief incident had veroorzaakt toenam bij een slechtere slaapkwaliteit, dan wel meer insomnieklachten. De twee eerdere studies naar het verband tussen slaap en agressie in agressieve populaties (te weten in een groep gedetineerden en een groep mannen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis) gebruikten alleen zelfrapportagelijsten. Hoewel wij in onze studie helaas geen objectieve maat hebben gebruikt voor de slaapklachten, was dit wel de eerste studie die in een dergelijke groep een significant verband aantoonde tussen slaapklachten en meer objectieve agressiematen, zoals een oordeel van de behandelaar en daadwerkelijke agressieve incidenten in de kliniek.

De resultaten gepresenteerd in hoofdstuk 3 en 4 tonen aan dat slaapproblemen en slaapstoornissen veel voorkomen bij forensische psychiatrische patiënten en dat die significant in verband staan met zelfervaren en geobserveerde agressie en impulsiviteit in deze groep. Het is van groot belang het effect van behandeling van slaapproblemen en verbetering van slaapkwaliteit op de impulscontrole en agressiebeheersing in forensische psychiatrische populaties te gaan onderzoeken.

De richting van het verband tussen slaap en gewelddadige agressie

In hoofdstuk 5 tot en met 8 stond de tweede vraag van dit proefschrift centraal, te weten wat is de richting van het verband tussen slaap en gewelddadige agressie. We hebben daartoe meerdere dierexperimentele studies uitgevoerd. In deze studies hebben we ratten gebruikt, en wel Wild-type Groningen (WTG) ratten. Dit zijn bruine ratten die oorspronkelijk uit het wild komen en zodanig gefokt worden dat er een hele brede genenpool beschikbaar blijft. Dit maakt dat er in deze rattensoort allerlei verschillende agressieniveaus zijn. Er zijn dus ratten die heel sterk neigen tot agressief gedrag als ze geconfronteerd worden met een tegenstander, maar ook ratten die dan maar heel weinig agressie laten zien. Dit is een belangrijk verschil met veel laboratorium gefokte ratsoorten, waar hoge agressieniveaus in de loop der tijd door selectie verdwenen zijn en er uiteindelijk hele tamme dieren overblijven. De WTG ratten zijn door hun diversiteit in agressie binnen het ras erg geschikt voor het onderzoeken van agressief en gewelddadig gedrag. In *hoofdstuk 5* zijn de resultaten van een experiment gepresenteerd waarbij we mannelijke WTG ratten wakker gehouden hebben en vervolgens gekeken hebben of ze meer gewelddadig gedrag lieten zien. Het is belangrijk het gewelddadige gedrag goed te definiëren, aangezien het tonen van agressie tussen ratten heel normaal is, zo lang het maar volgens de sociale regels binnen de soort verloopt. Een indringer in een territorium

wordt door de eigenaar van het territorium gewoonlijk eerst een tijd opgejaagd in de kooi en vervolgens tegen de wand gedrukt of omgeduwd alvorens de indringer echt gebeten wordt. Een normale bijtplek is dan de rug van de tegenstander en gewoonlijk niet de kwetsbaardere delen, zoals de buik en keel. Indien een rat een indringer heel snel bijt, zonder het normale voorafgaande dreiggedrag, of gaat bijten in kwetsbare delen van het lichaam, kan dit gezien worden als een pathologische vorm van agressie. Het gaat dan om agressie die niet meer geremd wordt. Interessant genoeg gaat een klein deel van de WTG ratten dergelijk abnormaal agressief gedrag vertonen als ze vaak (>10 keer) een indringer hebben mogen verslaan, dus na meerdere zogenaamde winnaarservaringen. Deze ratten kunnen dan ook niet-bedreigende indringers gaan aanvallen, zoals indringers onder narcose of onbekende vrouwtjes. Wij waren geïnteresseerd of we met slaapdeprivatie dergelijk afwijkend agressief gedrag, ofwel gewelddadig gedrag, konden induceren bij mannelijke WTG ratten. Ratten werden wakker gehouden door ze te plaatsen in langzaam roterende loopwielen. In deze wielen hebben ratten gewoon toegang tot eten en water. Het is in die zin dus een vervanging voor hun normale kooi. Doordat de wielen langzaam draaien kunnen de ratten niet in slaap vallen. Eerder onderzoek liet zien dat als je ratten 20 uur in een dergelijke draaiende kooi plaatst, ze hooguit 1 uur slaap krijgen, doordat ze af en toe enkele seconden in slaap vallen, maar vervolgens weer wakker worden. Omdat bij mensen slaapklachten vaak een chronisch karakter hebben en we geïnteresseerd waren in zowel acute effecten (direct na de eerste keer slaapdeprivatie) als langzamere effecten (na een week slaaprestrictie) gebruikten we een protocol voor herhaalde opeenvolgende slaaprestrictie. Dit hield in dat ratten gedurende 9 dagen 20 uur per dag wakker gehouden werden in de roterende wielen. Ze mochten 4 uur per dag rusten en bevonden zich dan in hun eigen testkooi (niet het wiel, maar de kooi waarin we de tests voor gewelddadig gedrag deden) met hun eigen vrouwtje. Naast een groep van 8 dieren die blootgesteld werd aan deze slaaprestrictie conditie, hadden we twee controlecondities: 1) gewone controle conditie, te weten 8 dieren die dezelfde tests voor gewelddadig gedrag ondergingen, maar in normale, niet-draaiende kooien verbleven, en 2) geforceerde lichaamsbeweging controle conditie, te weten 8 dieren die in een roterende kooi blootgesteld werden aan een vergelijkbare mate van lichaamsbeweging als de slaaprestrictie-dieren, maar toch genoeg tijd hadden om te slapen. Hoewel de slaaprestrictie conditie slechts leidt tot hele matige lichaamsbeweging, kan dit wel een factor zijn die de resultaten beïnvloedt. Daarom is het belangrijk een geforceerde lichaamsbeweging controle conditie toe te voegen. In deze groep draaien de wielen op dubbele snelheid, maar voor de helft van de tijd, verdeeld in intervallen: dus de wielen draaiden in deze groep per dag maar 10 uur, verdeeld in 5 blokken van 2 uur. Dit geeft ratten voldoende tijd om in stilstaande wielen een adequate slaaphoeveelheid te kunnen

nemen. Op dag 1, dag 7, dag 8 en dag 9 voerden we tests voor gewelddadig gedrag uit. Op dag 1 en dag 7 werden de ratten blootgesteld aan een mannelijke indringer in de testkooi. We verzamelden verschillende gegevens: de aanvalslatentietijd werd gemeten, de duur van het agressieve gedrag wat de experimentele dieren vertoonden en in welke mate dit bestond uit het normale dreiggedrag en daadwerkelijk bijten van de indringer. Vervolgens werden de bijtendlocaties bij de indringer in kaart gebracht. Op dag 8 werden ratten geconfronteerd met een indringer die onder narcose was gebracht en dus in principe geen bedreiging vormde. Op dag 9 zetten we een voor de rat onbekend vrouwtje in hun territorium, een indringer waarvan het eigenlijk evolutionair gezien geen meerwaarde heeft om die aan te vallen. In deze studie vonden we geen enkel effect van slaaponthouding op onze gewelddadige uitkomstmaten. We zagen niet dat slaapgedepriiveerde ratten op dag 1 en dag 7 sneller gingen aanvallen, minder tijd spendeerden aan het normale dreiggedrag of gingen bijten op kwetsbaardere lichaamsdelen van de tegenstander. Ook zagen we niet dat ze in vergelijking met de controlegroepen vaker een indringer onder narcose of een onbekend vrouwtje aanvielen. Deze resultaten zijn te interpreteren als de afwezigheid van een effect van slaapttekort op het ontstaan van agressief gewelddadig gedrag, met andere woorden, slaapttekort veroorzaakt geen gewelddadig gedrag. Echter, eerdere dierexperimentele studies vonden wel effecten op agressief gedrag. Zoals eerder genoemd zijn de meeste effecten met specifieke REM-slaapdeprivatie gevonden. Aangezien REM-slaap essentieel is voor een gezonde emotieregulatie, zou dit wellicht een bepalende factor kunnen zijn waarom in deze studies wel effecten gevonden zijn. In die studies blijft het wel de vraag of het ging om afwijkend agressief gedrag. Het is ook zeer wel mogelijk dat een causaal verband tussen slaapttekort en gewelddadige agressie alleen voor bepaalde individuen geldt, individuen aan de extreme kant van het spectrum. Forensische psychiatrische patiënten bevinden zich in verschillende opzichten vaak al in een extreem deel van de normaalverdeling van de algemene populatie: ze hebben bijvoorbeeld vaak een moeilijk leven achter de rug (met bijvoorbeeld fysieke of psychische verwaarlozing of mishandeling in hun kindertijd, verkeerde periodes in hun leven in de drugscene) en hebben een slechte impulscontrole. Mogelijk bevonden onze ratten zich toch te veel tegen het gemiddelde van de normaalverdeling en is de beheersing in een dergelijke groep toch nog voldoende bestand tegen agressie bevorderende effecten van slaaponthouding.

In *hoofdstuk 6* wordt een studie beschreven waarin we een hypothese over het effect van slaaponthouding op impulscontrole en daarmee mogelijk op agressiebeheersing wilden toetsen. In *hoofdstuk 2* stelden we dat een bepaald deel van het brein, namelijk de prefrontale cortex (PFC), ofwel voorhersenen, en het effect van slaaponthouding

daarop het onderliggende mechanisme zou kunnen vormen waardoor slechte slaap bij kan dragen aan impulsief agressief gedrag. De PFC is het breingebied waar zogenaamde executieve of hogere cognitieve functies gereguleerd worden. Het gaat bijvoorbeeld om aandacht vasthouden, probleemoplossend vermogen, planning en timing, maar ook gedragsbeheersing. De PFC zou in die zin gezien kunnen worden als de rem van het brein. De amygdala, het emotiecentrum van de hersenen, staat in nauw contact met de PFC, en wordt normaliter geremd door de PFC. Met een fMRI studie is aangetoond dat de PFC van gezonde mensen na een nacht zonder slaap de reactiviteit van de amygdala minder sterk remt dan na een normale nachtslaap, terwijl de verbinding van de amygdala met de lager gelegen motorische kernen daarentegen versterkt is. Dat zou goed kunnen verklaren waardoor mensen onder invloed van slaapgebrek sneller naar hun emoties gaan handelen. Van forensische psychiatrische patiënten weten we dat hun PFC deze remfunctie vaak minder goed uitvoert. Afwijkingen in de PFC in dit soort patiëntengroepen, maar ook in gedetineerden, zijn zowel in neuropsychologisch testonderzoek als in beeldonderzoek veelvuldig in kaart gebracht. Het is voorstelbaar dat bij een slecht functionerende PFC de al haperende gedragsinhibitie nog verder verslechtert door slechte slaap. Daarom veronderstellen we dat forensische psychiatrische patiënten een extra kwetsbare groep vormen voor agressie bevorderende effecten van slaapproblemen. We wilden het effect van slaaponthouding op de prefrontale cortex onderzoeken in een diersmodel. Niet alleen om dit effect ook in dieren goed in kaart te brengen, maar ook om vervolgens een diersmodel te hebben waarin de relatie tussen slechte slaap en functioneren van de PFC meer op een receptor- en moleculair niveau kan worden uitgezocht. In studies bij mensen is dit een stuk lastiger. Daarom selecteerden we een gedragstaak voor ratten waarvan we uit de literatuur weten dat een intacte PFC nodig is om deze taak goed uit te voeren. We gebruikten de 'differential reinforcement of low rate responding' (DRL) taak. Ratten werden getraind om op een pedaal te drukken om een voedselbolletje als beloning te krijgen. Als ze eenmaal door hadden dat een druk op het pedaal gevolgd werd door een beloning werden ze blootgesteld aan het volgende schema: na elke pedaaldruk moesten ratten minstens 30 seconden wachten tot ze het pedaal weer indrukten. Alleen als ze 30 seconden of langer hadden gewacht werden ze bij de volgende pedaaldruk beloond met een voedselbolletje. Drukten ze binnen 30 seconden weer op het pedaal dan kwam er niets en ging de timer opnieuw lopen. Het meest efficiënt is dus om kort na 30 seconden te drukken, want dan verzamelden de ratten de meeste voedselbolletjes in het dagelijkse uur dat ze deze taak deden. Deze taak doet een beroep op verschillende cognitieve functies: ratten moeten hun pedaaldrukken goed timen, ze moeten hun aandacht er bij houden en ze moeten zichzelf beheersen niet te snel weer te drukken. Om ze te motiveren voor het verkrijgen van voedselbolletjes kregen ze dagelijks afgepast

voedsel, zodanig dat ze op 90% van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht bleven. Toen de ratten de taak goed beheersten werden ze blootgesteld aan hetzelfde slaaprestrictie protocol als hierboven beschreven, dus plaatsing in roterende wielen, leidend tot totaal 20 uur slaapdeprivatie per dag, gedurende een week. Dagelijks deden de ratten de DRL test gedurende 60 minuten in het laatste uur van hun donkerfase. Ze konden vervolgens de eerste 4 uur van de direct daaropvolgende lichtfase rusten. We hadden ook in dit experiment een normale controle conditie en een geforceerde lichaamsbeweging controle conditie. Al onze 24 ratten werden kruislings en opeenvolgend blootgesteld aan elke conditie. De resultaten lieten een duidelijk effect van slaaponthouding zien. Slaapgedepriveerde dieren konden hun responsen veel minder goed timen (niet meer kort na 30 seconden); de piek die je normaal ziet kort na 30 seconden vlakke af. Ook gingen ze relatief vaker binnen 3 seconden na een pedaaldruk alweer op het pedaal drukken. Dit verschijnsel wordt 'bursting' genoemd en wordt geïnterpreteerd als een teken van afgenomen gedragsinhibitie. Dus slaapgebrek leidde niet alleen tot het moeilijker vast kunnen houden van de aandacht en een afgenomen vermogen responsen goed te timen, maar ook tot een slechtere impulscontrole. Dit laatste is in lijn met onze veronderstelling over de invloed van slechte slaap bij forensische psychiatrische patiënten; namelijk dat de impulscontrole - die bij deze populatie in beginsel vaak al niet heel goed is - nog verder afneemt. De resultaten van deze studie bevestigen een negatief effect van slaaponthouding op de PFC. Dit model kan nu gebruikt worden in toekomstige studies om het verband tussen slaaponthouding en executieve functies zoals gedragsinhibitie op een dieper biochemisch en moleculair niveau te onderzoeken.

In *hoofdstuk 7* hebben we ingezoomd op de andere mogelijke causale richting van de relatie tussen slaap en agressie, namelijk de vraag wat de invloed van agressieve interacties op de volgende slaaperiode is. In meerdere studies is al getoond dat als een dier door een tegenstander wordt verslagen in een gevecht (social defeat), dit dier daarna tijdelijk dieper slaapt. Dit wordt veelal geïnterpreteerd als een herstelmechanisme. De vraag is echter wat er gebeurt met de slaap van het dier dat het gevecht wint. Om deze vraag te beantwoorden hebben we mannelijke WTG ratten die ongeveer gelijk waren in agressieniveau tegen elkaar laten vechten op een voor beiden neutraal terrein. Vervolgens hebben we bij zowel de winnaars als verliezers van dit gevecht het EEG geregistreerd gedurende 18 uur, om de duur van de verschillende slaapfasen te meten en met spectraalanalyse van het EEG de diepte van de NREM-slaap in kaart te brengen. Hoewel het aantal dieren in beide groepen relatief klein was, vonden we geen grote verschillen tussen winnaars en verliezers in hun slaap direct volgend op de agressieve interactie. Zowel winnaars als verliezers hadden direct een diepere NREM-slaap,

hetgeen geleidelijk normaliseerde. Mogelijk is het dus zo dat winnaars vergelijkbare hoeveelheid stress ondervinden van een gevecht als verliezers. Belangrijk is dat in onze studie het gevecht plaatsvond in een voor beide dieren neutrale kooi, terwijl in eerdere onderzoeken naar het effect van social defeat op slaap, het verslagen dier zich in het territorium van een ander dier bevond. Dit maakt op voorhand al dat de indringer beter kan verwachten verslagen te zullen worden, terwijl in onze opzet voor beide dieren aan het begin onvoorspelbaar was wie zou eindigen als winnaar en wie als verliezer. Hoewel we een groot effect vonden op de diepte van de NREM-slaap is het de vraag of dit goed te vertalen is naar de situatie bij mensen, waarbij ruzies kunnen bijdragen aan piekeren, wakker liggen en uiteindelijk wellicht een chronisch slaapprobleem. In deze dierstudie is waarschijnlijker dat we toch vooral een goed werkend herstelmechanisme zien en is de belangrijkste bevinding dat winnaars en verliezers van een agressieve interactie dit in gelijke mate dit nodig hebben. Dit is het eerste onderzoek dat dit laat zien en de bevinding moet in vervolgonderzoek verder bevestigd worden.

Zoals eerder genoemd vonden we in onze studiegroep van klinische forensische psychiatrische patiënten, dat patiënten met antisociale persoonlijkheidsproblematiek vaker een slechte slaapkwaliteit hadden dan de andere groep patiënten. Enkele EEG-studies suggereren ook dat de nachtslaap bij deze patiëntencategorie anders is dan bij gezonde proefpersonen. Antisociale personen leiden onder andere meestal aan agressiebeheersingsproblemen en impulscontrolestoornissen. Wat dit profiel betreft lijken de gewelddadige WTG ratten, dus de ratten die abnormaal en pathologisch agressief gedrag laten zien, in zekere zin op dergelijke patiënten. In aanvulling op de onderzoeken die al gedaan zijn, wilden we daarom de slaap van deze gewelddadige ratten onderzoeken, zowel onder normale als onder meer stressvolle omstandigheden. Dit experiment is gepresenteerd in *hoofdstuk 8*. We stelden daarom groepen WTG ratten bloot aan meerdere winnaarservaringen (door hen herhaaldelijk een indringer in hun territorium te laten domineren) en selecteerden de ratten die daardoor pathologische agressie gingen vertonen (dus heel snel aanvallen, een vrouwtje of een genarcotiseerde tegenstander aanvallen, en ook agressie laten zien als ze met een tegenstander in een neutrale kooi worden geplaatst). Naast deze zogenaamde gewelddadige ratten, selecteerden we ratten die in hun eigen kooi even lang agressief gedrag lieten zien als er een indringer in hun territorium kwam, maar die zich niet afwijkend agressief gedroegen. Bij beide groepen werd het EEG geregistreerd, onder 1) normale omstandigheden, 2) na 6 uur slaaponthouding in de eerste helft van de 12-uur durende lichtfase en na 3) gedwongen immobilisatie, door ze voor een uur in een buis van kippengaas te plaatsen op de helft van de lichtfase. Slaaponthouding werd gebruikt om de slaap-homeostatische

respons te meten en gedwongen immobilisatie, ofwel 'restraint', is een veelgebruikte stressor in dieronderzoek, waarvan in eerder onderzoek effecten gevonden zijn op de daaropvolgende slaaperiode. Hoewel niet significant, mogelijk door een te klein aantal dieren per groep, vonden we aanwijzingen dat zowel na slaapdeprivatie als restraint-stress gewelddadige dieren en niet-gewelddadige ratten verschillen vertoonden in het slaappatroon. Na slaaponthouding lieten gewelddadige ratten een vertraagde toename in REM-slaap zien, terwijl dit effect bij niet-gewelddadige ratten direct optrad na afronding van de slaapdeprivatie. Na restraint-stress vertoonden alleen de gewelddadige dieren een toename in NREM-slaap gedurende de daaropvolgende donkerperiode. We vonden geen verschillen tussen de groepen op de diepte van de slaap (gemeten als slow wave activity tijdens NREM slaap) na slaaponthouding en restraint-stress. In de basismeting onder normale niet-stressvolle omstandigheden zagen we geen enkel verschil tussen de groepen. Deze studie geeft dus enige aanwijzingen dat een neiging tot gewelddadig gedrag gepaard gaat met een andere slaapregulatie onder stressvolle omstandigheden. Deze studie zou echter herhaald moeten worden met een groter aantal dieren per groep om robuustere en betrouwbaardere resultaten te verkrijgen.

Met betrekking tot de vraag of er een causaal verband is tussen slaap en gewelddadige agressie laten de studies in dit proefschrift zien deze vraag niet zo eenvoudig te beantwoorden is. Het is niet waarschijnlijk dat er een simpel neurobiologisch pad is waardoor een slaaptekort bij een ieder leidt tot een afgenomen agressiecontrole. Met betrekking tot de vraag of agressie overdag leidt tot slechte slaap, konden we in dieronderzoek, in aanvulling op andere studies, laten zien dat agressieve interacties een sterk effect hebben op de slaap direct volgend op deze interactie, maar het is de vraag wat dit betekent voor een eventueel risico op de ontwikkeling van slaapklasten, zoals bij mensen wordt vermoed. Mensen met een kwetsbaar profiel, zoals een gebrekkige impulscontrole en een sterke neiging omgevingssignalen als vijandig te interpreteren, zijn vermoedelijk mensen bij wie slaaptekort kan bijdragen aan verlies van agressiecontrole met mogelijk gewelddadige acties tot gevolg. Een voorbeeld hiervan zijn forensische psychiatrische patiënten. Mogelijk zal bij personen met andere kwetsbaarheidprofielen een slaapgebrek eerder bijdragen aan de ontwikkeling van depressieve symptomatologie, bijvoorbeeld bij piekeraars of binnenvetters. Het is een wetenschappelijke uitdaging dergelijke individuele kwetsbaarheid in dierstudies te onderzoeken. Dit is wel relevant omdat dieronderzoek ten slotte meer mogelijkheden biedt om onderliggende neurobiologische mechanismen in detail te bestuderen. Dieren zouden voor dit soort onderzoek gericht op de relatie tussen slaap en agressie geselecteerd kunnen worden op een bepaald profiel, zoals slechte gedragsinhibitie en sterke neiging

tot agressie, om vervolgens te kijken of specifiek bij deze dieren slaapttekort bijdraagt aan de ontwikkeling van pathologische agressie. Daarnaast is het interessant hierin de invloeden van ervaringen in de kindertijd mee te nemen, dus bijvoorbeeld dieren die al jong door hun moeder experimenteel 'verwaarloosd' zijn, en de invloeden daarvan op de effecten van slaapgebrek op gedrag. In de forensische psychiatrie zien we namelijk mensen die veelal nare ervaringen hebben als kind, dan wel door mentale of fysieke mishandeling of pedagogische verwaarlozing. Dit beïnvloedt in grote mate hun visie op de wereld en anderen, dat wil zeggen dat men vaak leert dat de wereld een onveilige plek is en anderen niet te vertrouwen zijn. Dit soort factoren, zoals ervaringen in de kindertijd en selectie op basis van gedrag en coping, meenemen in dieronderzoek vergt een aanpassing van het ontwerpen van dierstudies. Zo zal bijvoorbeeld het adagium van nastreven van vermindering van het aantal proefdieren ter discussie gesteld moeten worden, om beter profielen van individuele kwetsbaarheid te kunnen onderzoeken. Hier mee zouden dierstudies in het algemeen beter kunnen aansluiten bij de klinische praktijk. Naast een onderzoek naar het effect van behandeling van slaapproblemen in kwetsbare groepen op hun agressiecontrole, is het interessant de slaap van agressieve individuen in navolging van de studies in dit proefschrift verder te onderzoeken en wat eventuele verschillen kan verklaren.

DANKWOORD

Toen ik in 2009 mijn geneeskunde opleiding afrondde, wist ik vastbesloten dat ik psychiater wilde worden en dat ik dat traject wilde combineren met wetenschappelijk onderzoek. Ik ging op zoek naar een plek die mij dat kon bieden. In gesprekken met Marike Lancel, hoofdonderzoeker van de Forensische Psychiatrische Kliniek (FPK) Assen en met de toenmalige directeur van de FPK Bert de Jager, bleek al gauw een wederzijdse belangstelling. Marike, ik weet nog goed dat jij mij opbelde en mijn voicemail hebt ingesproken. Je noemde dat je zeker wist dat we er met de organisatie uit zouden kunnen komen en dat je van harte hoopte dat ik me nog niet ergens anders had vastgelegd. Dat had ik nog niet. Bert de Jager, dank voor de durf en de erkenning van het belang van wetenschappelijk onderzoek in de psychiatrie om mij als promovendus aan te nemen. Het traject had ook geen vorm kunnen krijgen als mijn psychiatrie opleider, Leo Timmerman, dit niet ten volle had ondersteund en gefaciliteerd. Dank voor je bereidheid mijn wetenschappelijke ambities zo vrij met de psychiateropleiding te integreren.

Dan aan het werk. Marike, jij had een duidelijk onderwerp voor ogen, slaap en agressie, ontstaan vanuit je observaties van forensische patiënten in de FPK Assen. Met die lijn ging ik aan de slag. Ik wil je bedanken voor je sturing, openheid, nimmer aflatende enthousiasme, het delen van je kennis en eeuwige bereidheid mee te denken, te lezen en te helpen bij de uitvoering van alle facetten van mijn promotietraject.

Op zoek naar een promotor die mij zou willen begeleiden kwamen we voor een eerste gesprek met Jaap Koolhaas terecht in Haren. Jaap, ik ben enorm blij dat jij dit zag zitten. Je hebt in mijn beleving een grote portie geduld, enorme wetenschappelijke nieuwsgierigheid en een groot vermogen resultaten met een open mind tegemoet te treden. Dat waardeer ik enorm en ik voel me bevoorrecht bij jou als promovendus te promoveren.

Derk-Jan, jij zegde ook direct je begeleiding toe toen we je troffen op een symposium. Fijn om zo'n expert als jou er bij te hebben. Dank voor je scherpte, kritische blik op manuscripten en aanmoedigingen per mail en face-to-face op de momenten dat we elkaar troffen.

Ik had de mogelijkheid om tweemaal een half jaar fulltime aan de slag te gaan bij de onderzoeksgroep Gedragsfysiologie in Groningen. Peter, toen begon onze intensieve samenwerking. Jij hebt mij dagelijks begeleid bij het dierexperimentele werk wat ik in

het kader van dit proefschrift heb gedaan. Ik ben je zorgvuldigheid en kritische houding bij het verkrijgen en interpreteren van data erg gaan waarderen. Ik zie het als een verrijking dat ik een uitstap heb mogen maken in het dierexperimentele onderzoek. Peter, dankjewel voor je prettige begeleiding!

Ik wil op deze plek de leden van de beoordelingscommissie bedanken, Roelof Hut, Peter de Jong en Robbert-Jan Verkes, voor hun bereidheid dit proefschrift met kritische blik te lezen.

Tijdens mijn onderzoek heb ik van veel mensen hulp gekregen. Van de onderzoeksgroep in Assen dank ik Gerjonne Akkerman en Loes Hagenauw voor hun praktische hulp bij het verzamelen van de humane data. Julie Karsten, dank voor je geduldige hulp bij het statistisch analyseren van diezelfde data en meelesen met teksten. Marinus Spreen en Al de Weerd hebben ook geholpen bij de voorbereiding van een tweetal manuscripten in dit proefschrift. Dank daarvoor.

Een aantal masterstudenten hebben mij geholpen tijdens mijn periode bij de Gedragsfysiologie. Swetlana Baichel, je bent van zeer grote waarde geweest voor het ontwerp en de uitvoering van een aantal dierexperimenten uit dit proefschrift en hebt met enorm veel inzet je masterstage uitgevoerd. Ik heb onze samenwerking erg prettig gevonden. Met Maarten Hekman heb ik twee experimenten herhaald. Dank voor je inzet!

Sietse de Boer en Bauke Buwalda, fijn dat ik op jullie kon terugvallen met praktische vragen en in het desgevraagd meedenken van ontwerp van experimenten en interpretatie van bevindingen. Ik vond de wekelijkse labmeetings interessante bijeenkomsten die altijd in goede sfeer plaatsvonden.

Dank aan de andere promovendi op de kamer waar ik zat in Groningen, voor de gezelligheid en steun. Hetzelfde geldt voor de diervverzorgers!

Renilde van den Bossche, dank voor je hulp bij het scoren van de EEG's in het laatste deel van het onderzoek!

Mijn supervisors op de stageplekken die ik had tijdens de psychiateropleiding hebben mij de ruimte gegeven mijn wekelijkse onderzoeksdag goed in te vullen. Onno de Klerk, Bert de Jager, Arjon Glazenberg, Claar Mooij, Johan Arends en Jasper van Marle, bedankt!

Na de psychiateropleiding ben ik met veel plezier als psychiater begonnen bij de FPK Assen, waar we het geluk hebben, tenminste zo zie ik het, een op elkaar betrokken psychiatergroep te hebben. Dat is van grote waarde in dit werkveld. Ik wil jullie bedanken voor de momenten van waarneming die het voor mij mogelijk hebben gemaakt dit proefschrift af te ronden en dank aan het management om dit te faciliteren.

Ik ben blij dat er bij Marike een nieuwe promovendus gestart is: Maaïke van Veen, wat leuk dat je jouw wetenschappelijke ambities aanwendt voor een voortzetting van de onderzoekslijn gepresenteerd in dit proefschrift. Ik hoop dat dit interessante bevindingen gaat opleveren voor de behandeling van forensische psychiatrische patiënten.

Lieve mam, pap, Folkert, Jeannette, Marleen en Bert, dank voor jullie interesse en aanmoediging gedurende het hele traject. Marianne, fijn om je bij de promotieplechtigheid als paranimf naast me te hebben. Jolien, ik heb het erg prettig gevonden lief en leed ten aanzien van onderzoek regelmatig via de skype over en weer te delen. En aan al mijn andere vriendinnen, dank voor jullie betrokkenheid en vriendschap!

Tenslotte, lieve Christoph, jij hebt alle stappen van mijn onderzoek intensief meegemaakt. Inmiddels kan je zelf waarschijnlijk een presentatie erover geven, aangezien je regelmatig als oefenpubliek hebt gefungeerd als ik een presentatie moest houden. Zelfs heb je actief geholpen bij het wegen, voeren en wakker houden van de ratjes! Ik prijs me enorm gelukkig met jou aan mijn zijde en ons leven met onze prachtige zoon Lukas en een dochter op komst.

LIST OF PUBLICATIONS

Den Dunnen WF, Brouwer WH, Bijlard E, **Kamphuis J**, Van Linschoten K, Eggens-Meijer E, Holstege G. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging* 2008;29:1127-32.

Kamphuis J, Meerlo P, Koolhaas JM., Lancel M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Med* 2012;13:327-334.

Kamphuis J, Karsten J, de Weerd A, Lancel M. Sleep disturbances in a clinical forensic psychiatric population. *Sleep Med* 2013;14(11):1164-9.

Kamphuis J, Dijk DJ, Spreen M, Lancel M. The relation between poor sleep, impulsivity and aggression in forensic psychiatric patients. *Physiol Behav* 2014;123:168-73.

Kamphuis J, Lancel M, Koolhaas JM, Meerlo P. Deep sleep after social stress: NREM sleep slow-wave activity is enhanced in both winners and losers of a conflict. *Brain Behav Immun* 2015;47:149-54.

Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CC, Bruggeman R, Lancel M. Off-label prescriptions of low-dose quetiapine and mirtazapine for insomnia in The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:468-70.

Kamphuis J, Lancel M. The interrelations between sleep, anger, and loss of aggression control. In: Babson K, Feldner MT (eds) *Sleep and Affect. Assessment, Theory, and Clinical Implications*. London, Academic Press, 2015, p. 247-271.

Kamphuis J, Baichel S, Lancel M, de Boer SF, Koolhaas JM, Meerlo P. Sleep restriction in rats leads to changes in operant behavior indicative of reduced prefrontal cortex function. *J Sleep Res* 2017;26:5-13.

Karsten J, Hagenauw LA, **Kamphuis J**, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*, 2017, epub ahead of print.

CURRICULUM VITAE

Jeanine Kamphuis was born on May 2, 1985 in Utrecht, the Netherlands. She attended six years the gymnasium at the Koningin Wilhelmina College in Culemborg and graduated cum laude in 2003.

She started studying medicine at the University of Groningen. During her studies Jeanine participated in a research project led by prof. dr. G. Holstege, at the Department of Neuroanatomy. In the fourth study year she performed her six-month master research project, working with the monogamous prairie voles, at the laboratory of professor L. Young at the Yerkes National Primate Research Center in Atlanta, USA. After this she started her medical internships at the University Hospital of Groningen, thereafter at the Martini Hospital in Groningen and therein a brief period at the Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Germany. Jeanine received her medical degree cum laude in 2009.

She entered the psychiatry residency program of the Mental Health Care Institution of Drenthe (GGZ Drenthe) in Assen. At the same time she started working on her PhD at the Department of Forensic Psychiatry, GGZ Drenthe and later on at the Department of Behavioral Physiology, University of Groningen. Prof. dr. J.M. Koolhaas and prof. dr. D.J. Dijk supervised her PhD project as first and second promotor, respectively. Dr. M. Lancel and dr. P. Meerlo acted as co-promotors and performed most of the daily guidance and supervision. Jeanine finished her residency in 2014. She started working as a psychiatrist at the Forensic Psychiatric Hospital, GGZ Drenthe, in Assen, and continued her PhD project. All the work performed as a part of this project is presented in this thesis.

Jeanine is living together with Christoph Hutter. They have a son, Lukas, and are expecting a baby daughter in June, 2017.