



**rijksuniversiteit
 groningen**

Slaapcrisis – nachtelijke onrust

Vormt slecht slapen een risico op Alzheimer?

Auteur: J.L. Gerringa
Studentnummer: S2334232
E-mailadres: j.l.gerringa@student.rug.nl
Bachelorscriptie

Opleiding: Biologie
Onderwijsinstelling: Rijksuniversiteit Groningen
Begeleider: prof. dr. U.L.M. Eisel
Tweede examinerator: dr. R. Havekes
Groningen, 5 mei 2020



Voorwoord

Voor u ligt de scriptie ‘Slaapcrisis – nachtelijke onrust. Is slecht slapen een risico op Alzheimer?’ De scriptie betreft een literatuuronderzoek en is geschreven in het kader van mijn afstuderen aan de opleiding Biologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Vanaf medio november tot en met april ben ik bezig geweest met het uitvoeren van de scriptie.

Samen met mijn begeleider, prof. dr. U.L.M. Eisel, ben ik bezig geweest met het formuleren van de onderzoeksvraag van deze scriptie. Mijn interesse lag bij studenten, slaap en slaapkwaliteit in deze rumoerige wereld waarin alles voor je beschikbaar is. Dat vond Uli een leuke en uitdagende insteek. Er wordt vaak gekeken naar volwassenen en minder naar jongvolwassenen. Uli is heel erg betrokken bij Alzheimer en ook dat sprak me aan. Ook in mijn omgeving ken ik voorbeelden van deze ziekte en betrokken partners en familie. Zodoende ontstond het vraagstuk van deze scriptie.

Bij dezen wil ik Uli graag bedanken voor de fijne begeleiding en het geduld wat hij had, omdat ik er zonder strikte deadline een langere procedure van heb gemaakt. Hij was altijd bereid mee te denken en wist de juiste personen voor me te vinden voor extra informatie, feedback of gewoon ondersteuning. Dankjewel.

Daarnaast wil ik mijn vriendinnen, Lotte, Anouk & Nathalie bedanken voor hun ondersteuning gedurende deze periode. Als ik niet in de stemming was van bronnen lezen, of geen motivatie had om verder te schrijven, stonden zij voor me klaar. Van even een avondje gezellig aan de wijn tot gezamenlijke studeersessies, thanks daarvoor.

Tevens wil ik mijn lieve broer Sander bedanken voor zijn af en toe heerlijke feedback. Ik heb van je genoten. Ook dank voor het beste zusje Daphne, waarvan ik niet weet wie trotser op wie is. Tot slot wil ik mijn ouders in het bijzonder bedanken. Hoe trots ze altijd op me zijn en me motiveerden om deze scriptie tot een goed einde te brengen. Pap, dankjewel voor je ‘bed, bad & broodregeling’, altijd een goed onderkomen! Mam, dankjewel voor je soms psychologische sessies & de lekkere toertochtjes om mijn hoofd weer leeg te maken, het helpt enorm.

Ik wens u veel leesplezier toe.

Judith Gerringa

Groningen, 5 mei 2020

Samenvatting

Alzheimer is een vorm van dementie die een steeds groter wordende rol speelt in de samenleving. Mensen worden ouder, en mede daardoor is Alzheimer een grote welzijns- en economische uitdaging. De oorzaak van Alzheimer is nog onbekend en de grootste symptomen zijn cognitieve achteruitgang en slaaponderbreking. Slaap speelt een belangrijke rol in het opruimen van pathologische eiwitten en bij veroudering treedt er ook een verandering van het slaappatroon op: zowel de REM-slaap, als de NREM-slaap vermindert. Hierdoor kunnen klaringsmechanismen die eiwitaggregaten opruimen die betrokken zijn bij de cognitieve achteruitgang van patiënten met Alzheimer negatief beïnvloed worden. De slaaponderbreking is interessant, want daar kan de oplossing in liggen. Stel dat slechte slaap, of slaapdeprivatie niet een symptoom van Alzheimer is, maar de oorzaak van de cognitieve achteruitgang? Dat wordt besproken in dit essay. Een belemmering van de amyloïd β klaring leidt tot een toegenomen risico op Alzheimer ontwikkeling. Na uitgebreide bestudering van vele studies naar de verschillende klaringsmechanismen en potentiële invloeden hierop, is de conclusie dat er meer studies en in vivo experimenten nodig zijn om de rol van orexine, slaapdeprivatie, en zelfs disruptie van het circadiane ritme en Alzheimer pathogenese te onderzoeken. Ook behoeven enkele afwijkende experimentele resultaten op dit gebied verduidelijking.

Sleutelwoorden: Alzheimer, Cognitieve achteruitgang, Glymfatisch pathway, Hersenklaring, Slaapdeprivatie, Slaap/waak

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Samenvatting	2
Introductie	4
Slaap	5
Neurodegeneratieve ziektes: Alzheimer	8
Slaapabnormaliteiten in Alzheimer	12
Slaapverstoring als risicofactor	14
Referenties	20

Introductie

Slaap is steeds meer een issue in de huidige maatschappij. Met recente cijfers van het CBS is een stijging aangetoond van het aantal Nederlanders van 25 jaar of ouder dat last heeft van slaapproblemen. In 2017 was dit aantal 21%, maar in 2018 al 24% (Centraal Bureau voor de Statistiek, 2019). Neuroloog en slaapdeskundige Hans Hamburger benoemt in een radiofragment 'Neuroloog Hans Hamburger over cijfers van CBS over slaapproblemen' dat ongeveer 20% van de bevolking een slaapstoornis heeft (Heithuis, 2019). Dit betreft bijvoorbeeld slapeloosheid, slaap apneu, rusteloze benen, of mensen met een verschuiving van de biologische klok. Het CBS meet vanaf 25 jaar en dan tellen de jonge mensen dus niet mee. Terwijl juist bij kinderen tussen de zes en twaalf jaar bekend is dat ze bij te weinig slaap niet kunnen functioneren. Bij jonge kinderen is de link tussen te weinig slaap en obesitas heel duidelijk aanwezig. Bij jongvolwassenen in de leeftijd van 13-25 jaar verlaat de chronisch biologische klok, maar deze mensen moeten wel om half negen op school zijn. Deze groepen vallen buiten het onderzoek van het CBS. Wat wel meegenomen is, is het gedrag van ouderen: het gebruik van alcohol, 's avonds sporten, het gebruik van een tablet of smartphone. Dit leidt tot slaapproblemen (Heithuis, 2019). Ook specifiek onder studenten speelt slaapgebrek een rol in de huidige maatschappij. Van studenten wordt steeds meer verlangd; hoge prestaties vanwege strenger wordende selecties op master opleidingen en banen in het bedrijfsleven, en een strakker bindend studieadvies beleid. Daarnaast is een actief sociaal leven gewenst en bovendien moet er nog gewerkt worden omdat de studiebeurs verleden tijd is (Geurts, 2019). Sociale media spelen een steeds belangrijkere rol in het leven van de jeugd. Onderzoek van het CBS toont aan dat vooral meisjes, in vergelijking met jongens, bang zijn dingen te missen als ze niet online zijn. Ze worden onrustig als ze binnenkomende berichten niet a la minute kunnen bekijken (Bukman, 2017). Al op de middelbare school hebben jongvolwassenen last van de hoge prestatiedruk en stress. Dit heeft effecten op hun psychische gezondheid, het kan onder andere leiden tot meer burnout klachten (Bukman, 2017). Zo hebben Sarchiapone en collega's ook al vastgesteld dat minder slaap geassocieerd is met mentale gezondheidsproblemen in jongvolwassenen. Het gemiddelde aantal uren slaap per nacht is omgekeerd gecorreleerd aan emotionele problemen en gedragsproblemen, maar emotionele- en gedragsproblemen zijn ook variabelen die een associatie hebben met het aantal uren slaap per nacht (Sarchiapone et al., 2014). Het is intrigerend in hoeverre slaapproblemen effect hebben in het latere leven.

Maar er is meer, de gemiddelde levensduur in de samenleving gaat omhoog en dit brengt effecten met zich mee. Het aandeel ouderen, 65+, in de totale bevolking zal toenemen, niet alleen doordat de babyboomgeneratie in rap tempo deze leeftijdsgroep aanvult, maar ook doordat de levensverwachting toeneemt (Beijer, 2019). Mensen worden steeds ouder en overlijden daardoor steeds meer aan typische welvaartsziekten, zoals hart- en vaatziekten, kanker, en diabetes. Het bijeffect is dat steeds meer mensen lijden aan een vorm van dementie. De gevolgen van dementie zijn de komende jaren de hardst groeiende doodsoorzaak van ouderen (Beijer, 2019). De meest voorkomende en bekendste vorm van dementie is Alzheimer. Volgens de World Health Organization neemt het aantal mensen met Alzheimer in 2050 toe tot 150 miljoen (Jaroudi et al., 2017). Zoals gezegd worden mensen ouder, en mede daardoor is Alzheimer een grote welzijns- en economische uitdaging (Wilson et al., 2006). Door de ingrijpende gevolgen van dementie voor de samenleving, denk aan het verlies van zelfstandigheid en de gevolgen hiervan voor de partner, de kinderen, en de mantelzorger die hun dierbare geleidelijk verliezen als de persoon zoals die was, is er steeds meer aandacht voor Alzheimer (Beijer, 2019). De oorzaak van Alzheimer is nog altijd onbekend en de ziekte wordt

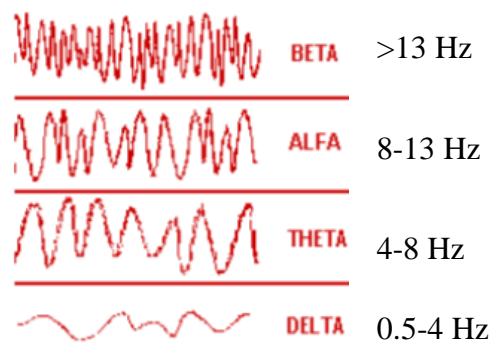
maar slechts gedeeltelijk begrepen. De grootste symptomen van Alzheimer zijn cognitieve achteruitgang en slaaponderbreking (Vanderheyden, Lim, Musiek, & Gerstner, 2018). Maar wat als dit niet de gevolgen zijn, maar de oorzaak? Slaap werd altijd al gezien als belangrijk, ondanks dat de gehele functie van slaap nog onduidelijk is. Als slaap zo'n wezenlijk proces is in het leven van een individu, kan het dan niet zo zijn dat juist door een gebrek aan slaap processen worden verstoord die leiden tot cognitieve achteruitgang? Daarom zal in dit essay worden ingegaan op de vraag of slaapverstoring een risicofactor is op Alzheimer.

Slaap

Voor zover bekend komt slaap, dan wel in verschillende vormen, in alle levende organismen voor. Het is een reversibele toestand van verminderd bewustzijn, wat vaak gepaard gaat met immobiliteit. Slaap wijkt af van stille waakzaamheid, omdat het reversibele karakter slaap onderscheidt van coma (Cirelli, & Tononi, 2008). Slaap is ten eerste en voornamelijk een gedrag dat gekarakteriseerd wordt door veranderingen in lichaamshouding en oogstatus (Buysse, 2014). De elektro-encefalografie, EEG, of polysomnografie zijn de standaard methoden om op een objectieve manier slaap te beoordelen. Polysomnografie registreert slaap continuïteit, slaap architectuur en de rapid eye movement slaap, REM-slaap (Irwin, 2015). Slaap continuïteit betreft ook de slaapduur, de slaap latentie tijd, als in de tijdsduur vanaf het doven van het licht tot het begin van de slaap en de slaap efficiëntie, als in de ratio van wakkere tijd in bed. Slaap architectuur verdeelt slaap in twee hoofdfasen: de non-rapid eye movement slaap, NREM-slaap, en de REM-slaap, waarbij de NREM-slaap in vier fasen wordt ingedeeld. Tegenwoordig worden fasen 3&4 van de NREM slaap gecombineerd tot de slow-wave slaap, SWS, omdat deze twee fasen moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn (Irwin, 2015). De REM-slaap en NREM-slaap worden gekarakteriseerd door stilte en gereduceerde responsiviteit op sensorische stimuli (Cirelli, & Tononi, 2008; Steriade, Timofeev, & Grenier, 2001). Bij de NREM-slaap neemt het bewustzijn af en in diepere fasen worden de sterkste, en meest betekenisvolle sensorische stimuli geblokkeerd (Scammell, Arrigoni, & Lipton, 2017). Tijdens de REM-slaap zijn levendige, emotionele en verhaal-achtige dromen die gepaard gaan met rapid eye movements en fluctuaties in hartslag en respiratie gewoon (Scammell et al., 2017).

Een EEG is een goede biomarker voor de slaap/waak status. Het is een methode die elektrische activiteit van de hoofdhuid, die gegenereerd worden door breinstructuren, meet (Teplan, 2002). Het EEG wordt gedefinieerd als fluctuerende elektronen activiteit, afgelezen van het schedeloppervlak via metalen elektrodes en geleidende media. Wanneer er diepe sondes worden gebruikt, is er sprake van een elektrogram. Als het EEG direct vanaf de hoofdhuid oppervlakte gemeten wordt, is er sprake van een elektrocutogram (Niedermeyer, & Lopes da Silva, 1993). Als hersencellen geactiveerd worden, worden lokale elektriciteit stromen geproduceerd. Het EEG meet voornamelijk de stroom die vloeit tijdens synaptische excitaties van de dendrieten van vele pyramidale neuronen in de cortex. Elektrische stromen in de hersenen bestaan voornamelijk uit Na^+ , K^+ , Ca^{2+} en Cl^- -ionen die door kanalen in neuronale membranen gepompt worden in de richting die geleid wordt door het membraan potentiaal (Atwood, & Mackay, 1989). Doordat de normale en abnormale elektrische activiteit van de hersenen gereflecteerd kunnen worden, is een EEG heel bruikbaar (Teplan, 2002). De breinpatronen vormen golven die normaliter sinusvormig zijn. Ze worden gemeten van piek tot piek en variëren tussen de 0.5 en 100 μV in amplitude, wat ongeveer 100 keer lager is dan electrocardiogram, ECG, signalen (Teplan, 2002). Hersengolven worden gecategoriseerd in vier groepen: bèta, >13 Hz, alfa, 8-13 Hz, theta, 4-8 Hz, en delta, 0.5-4 Hz, zie Figuur 1. Tijdens

een normale waakzaamheidstatus met open ogen zijn bèta golven dominant. Bij relaxatie of slaperigheid neemt de alfa activiteit toe en bij slaap neemt de activiteit van theta en delta toe. Tijdens de NREM-slaap neemt de activiteit van de langzame delta golven meer toe richting diepere slaapfasen. Hierbij neemt de responsiviteit van langzame dominante frequenties op stimuli af. Individuele hersengolfpatronen zijn uniek. Het grootste voordeel van een EEG is dat het heel snel is. Complexe neurale activiteit kan binnen een fractie van een seconde opgenomen worden nadat een stimulus is toegediend (Teplan, 2002).



Figuur 1. Hersengolven met dominante frequenties. Herdrukt van "Fundamentals of EEG measurement", door Teplan, M., 2002, *Measurement Science Review*, 2, p.2.

Er zijn zoals gezegd verschillende waak en slaap fasen. Wakker zijn is een gedragstoestand die gedefinieerd wordt door vrijwillige motor activatie en het reageren op interne- en externe stimuli (Scammel et al., 2017). Een EEG gemaakt tijdens het waakstadium vertoont veel laag-amplitude hoog-frequentie bèta activiteit, waar een elektromyografie, EMG, een variabele hoeveelheid spieractiviteit vertoont (Scammel et al., 2017). Naast het waakstadium wordt slaap ingedeeld in drie NREM slaapstadia, N1, N2 en N3, en de REM-slaap (Bah et al., 2019). De N1 fase wordt ook wel de lichte slaap genoemd. Deze volgt op het waakstadium en kenmerkt zich door laag-voltage en snelle EEG activiteit met bèta en theta activiteit tezamen met langzame oogbewegingen en variabele EMG amplitude. De N1 fase is kort en duurt één tot zeven minuten (Malhotra, & Avidan, 2014). De N2 fase staat wel bekend als de intermediaire slaap, volgt op de N1 fase en wordt voornamelijk gekarakteriseerd door theta activiteit, met af en toe bèta en alfa activiteit. Deze fase kent geen snelle oogbewegingen en een tonische lage EMG activiteit. De N2 fase duurt ongeveer 20 minuten en kent progressieve vermindering van perifere fysiologische en metabolische functies, inclusief bloeddruk, gastro-intestinale secreties, en hartactiviteit. De N3 fase is vervolgens de diepe slaap. Deze fase wordt gekenmerkt door hoog-amplitude langzame golven, die gedomineerd worden door delta activiteit en verdere reductie in spieractiviteit. Deze fase heeft de hoogste drempel voor alertheid. De REM-slaap kent laag-amplitude, gemixte frequentie EEG theta activiteit vermengd met alfa golven, vergelijkbaar met het waakstadium. Het wordt daarom ook wel de paradoxale slaap, of actieve slaap genoemd. Dit gaat samen met uitgesproken snelle oogbewegingen en spier atonia. De activiteit in de REM-slaap is veel hoger dan geobserveerd is in de NREM-slaap. De REM-slaap wordt geassocieerd met dromen (Malhotra, & Avidan, 2014).

In gezonde personen verloopt een slaapcyclus van fase N1 naar N2, gevolgd door N3 en dan terug naar REM-slaap om een slaapcyclus te completeren in ongeveer 60 tot 120 minuten. Er bestaan meerdere slaapcycli gedurende de nacht (Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004). Na een periode van REM-slaap kan er een korte periode van alertheid ontstaan of kan een individu zelfs ontwaken, maar dit hoeft niet. Deze cyclus herhaalt zich gedurende

de nacht en men heeft zo'n zes tot acht slaapcycli per nacht (Irwin, & Opp, 2017). Aan het begin van de nacht is de proportie fase N3 tot REM-slaap groter, waar later in de nacht de contributie van REM-slaap aan de cyclus toeneemt. De N3 fase telt tien tot 25% van de totale slaaptijd, waar de REM-slaap 20 tot 25% van de totale slaaperiode voor zijn rekening neemt (Ohayon et al., 2004). De onderliggende functie van slaap wordt nog niet goed begrepen en er is daarom veel onderzoek naar de effecten van weinig slaap of slechte slaap op bepaalde ziektes of de gezondheid van de algemene populatie. In de westerse populatie wordt een verschuiving van het aantal uren slaap waargenomen door langere werktijden, meer ploegendiensten en het feit dat veel 24 uur per dag, zeven dagen per week beschikbaar is. De slaapduur wordt minder per nacht (Akerstedt, & Nilsson, 2003). Er worden effecten waargenomen in metabole, endocriene en immunologische pathways (Spiegel, Tasali, Leproult, & Van Cauter, 2009; Knutson, Spiegel, Penev, & Van Cauter, 2007; Miller, & Cappuccio, 2007). Hiermee wordt gesuggereerd dat slaap goed is voor het herstel van deze systemen, maar echte wetenschappelijke bevestiging voor de onderliggende mechanismen is er nog niet. Ook het feit dat slaap tijdens volwassenheid nog steeds noodzakelijk is, bevestigt het idee dat slaap behouden is gebleven tijdens evolutie omdat het een kritische functie dient (Hafycz, & Naidoo, 2019).

Slaap is een fysiologisch proces en de huidige theorie voor de fysiologische regulatie is gebaseerd op het two-process model of sleep (Borbély, Achermann, Trachsel, & Tobler, 1982). Dit model suggereert dat er een circadiane component is die de tijd van slapen reguleert gedurende het 24-uurs ritme, en dat er een homeostatisch proces is dat slaap reguleert, gebaseerd op de homeostatische gereguleerde processen van de cel (Borbély et al., 1982). Het circadiane proces wordt gereguleerd door zowel licht, als door cycli van eiwitten, zoals melatonine (Cassone, 1990; Brown, 1994). Het homeostatische proces reguleert slaap op een cellulair/moleculair niveau gebaseerd op cellulaire eisen. Dit suggereert dat er een opbouw van moleculen is die correleert met de duur van de waakzaamheid. Het verlengen van de waakzaamheid resulteert daarom in een accumulatie van moleculen en eiwitten evenredig met de voorafgaande duur van waakzaamheid (Hafycz, & Naidoo, 2019). Des te langer we wakker zijn, des te slaperiger we worden (Borbely, & Achermann, 1999). Wanneer men de wakkere periode verlengt, blijkt dat mensen en dieren langer slapen gedurende de herstelnacht, maar ze herstellen niet volledig van de gemiste slaap (Reynolds et al., 1987; Irwin et al., 2002). De herstelnacht wordt gekarakteriseerd door een diepere slaap, wat te zien is in het EEG door middel van meer delta activiteit tijdens de NREM-slaap. Sommige populaties, waaronder oudere volwassenen, hebben een defect in de homeostatische regulatie van slaap en falen om het typische herstel door een toename in SWS te faciliteren (Reynolds et al., 1987; Irwin et al., 2002).

Het brein bezit een opruimingssysteem voor pathologische eiwitten, zoals bijvoorbeeld extracellulaire A β -fibrillen (Tarasoff-Conway et al., 2015). Er zijn verschillende degradatiesystemen werkzaam die leiden tot degradatie van de pathologische eiwitten, of tot transport uit het brein (Tarasoff-Conway et al., 2015). Slaap zou hier een belangrijke rol in spelen, waar verder op in gegaan wordt in het hoofdstuk 'Slaapverstoring als risicofactor'. Slaap verandert drastisch met het ontwikkelings- en verouderingsproces van mensen. Met de leeftijd neemt de slaapkwaliteit af. Sommige studies zeggen dat wanneer mensen volwassen zijn, hun slaapbehoefte afneemt (Manderville, & Wetmore, 2017). Onder de normale veranderingen bij het ouder worden horen reductie in totale slaaptijd en andere maatstaven van slaapkwaliteit, waaronder een toegenomen slaaplatentie, verminderde slaapefficiëntie, en grotere

slaapfragmentatie vallen (Ohayon et al., 2014; Moraes et al., 2014; Redline et al., 2004; Schwarz et al., 2017). Daarnaast verandert de samenstelling van slaap tijdens het verouderingsproces. De proportie slaap gespendeerd in fase N1 en fase N2 nemen toe en de SWS neemt af tussen adolescentie en senioriteit (Schwarz et al., 2017). Zelfs het dag-nacht ritme verandert met de leeftijd. Er treden veranderingen op in circadiane ritmes, met een afname in cortisol- en melatonine ritmes, die juist zorgen voor het dag-nacht ritme (Mazzoccoli et al., 2010). Slaaponderbreking onder ouderen is vrij gewoon, maar uit onderzoeken blijkt dat midlife slaaponderbrekingen de ontwikkeling van dementie later voorspelde (Li, Orzodnik, Kolachalama, Lin, & Au, 2018; Lutsey et al., 2018). Als aanvulling op de veranderingen in slaap die voorkomen gedurende het leven bij niet-dementerende individuen, komen pathologische veranderingen in slaap vaak voor bij dementie (Rodriguez, Dzierzewski, & Alessi, 2015; Bah et al., 2019). Deze studies suggereren dat slaaponderbrekingen misschien geen kenmerken zijn van het verouderende brein, maar dat het een factor is dat het verouderende brein kwetsbaar maakt voor neurodegeneratieve processen die onderliggend zijn aan ziektes zoals Alzheimer (Bah et al., 2019).

Neurodegeneratieve ziektes: Alzheimer

Alzheimer is een van de meest voorkomende progressieve neurodegeneratieve ziektes, waarbij sprake is van onomkeerbare degeneratie van het brein (Alzheimer, 1899). Met een progressieve ziekte wordt bedoeld op het steeds verder toenemen van de ziekte. Alzheimer brengt beschadigingen toe aan het brein. Het is een vorm van dementie waarbij patiënten een steeds minder werkend geheugen hebben en dingen steeds minder goed kunnen begrijpen (Alzheimer Nederland, z.d.). Het aantal mensen met Alzheimer in Nederland lag in 2016 tussen de 254.000 en 270.000 (RIVM, z.d.). Dementie is lastig vast te stellen, omdat het zich geleidelijk ontwikkelt en zorgverleners en/of familie het soms vermoeden, maar de diagnose niet durven te stellen. Huisartsen achten het vaststellen van de diagnose niet altijd nodig, omdat dat geen impact heeft op het te voeren beleid (RIVM, z.d.). Alzheimer ontwikkelt zich over meerdere jaren en kent verschillende fasen van de ziekte. Het verloop van milde cognitieve verslechtering tot gevorderde dementie duurt jaren. Desondanks is met een positron emission tomography scan, PET-scan, de eerste pathologie van de ziekte al 15 jaar voordat de eerste cognitieve symptomen optreden, te zien. Deze periode wordt preklinische Alzheimer genoemd (Sperlings et al., 2011). De neuropathologische diagnose van Alzheimer is heel vaak echter pas te bevestigen na de dood. Het gaat dan om karakteristieke corticale degeneratie, die wordt vastgesteld door de aanwezigheid van neurofibrillaire knopen, afgekort NFTs uit het Engels, en amyloïd β plaques in de neocortex en subcorticale gebieden van het brein (Butterfield, & Boyd-Kimball, 2006; Ittner et al., 2010). NFTs worden gevormd door sterk gefosforyleerde vormen van het tubuline-geassocieerde unit eiwit, tau. Deze accumulatie van NFTs en tau fosforylatie worden geassocieerd met neuronale disfunctie en cognitieve achteruitgang in Alzheimer (Brion, 1998). Deze neuropathologische kenmerken komen vooral voor in hersenregio's die essentieel zijn voor cognitieve functies, zoals de hippocampus en de entorinale schors (Moreira, Carvalho, Zhu, Smith, & Perry, 2010). Naast deze NFTs is de compositie van amyloïd β , A β , strengen een onderdeel van Alzheimer. De strengen kunnen bèta sheets vormen die verder kunnen accumuleren tot A β plaques (Butterfield, & Boyd-Kimball, 2006). De andere kenmerken: tau aggregatie tot intracellulaire NFTs, synaptische disfunctie, verlies van neuronen, en cognitieve achteruitgang, houden verband met A β accumulatie (Hardy, & Selkoe, 2002; Jack et al., 2010). Er is nog geen behandeling beschikbaar om Alzheimer te voorkomen, dan wel te genezen (Cummings et al., 2019).

Hoewel naar het onderliggende mechanisme aan deze pathologieën van Alzheimer nog veel onderzoek plaatsvindt, is het nu wel geaccepteerd dat genen een essentiële rol spelen (Bertram, & Tanzi, 2004). Alzheimer kent twee vormen: de meest voorkomende late-onset Alzheimer, en de early-onset Alzheimer, welke maar in ongeveer één tot zes procent van de gevallen voorkomt (Bekris, Yu, Bird, & Tsuang, 2010). De early onset treedt voor het 60^{ste} levensjaar op en, de meer frequente, late onset pas later (Tanzi, 1999). Genetisch gezien, kan Alzheimer onderscheiden worden in een familiale vorm en een sporadische vorm. In de familiale vorm speelt het APOE genotype een rol, samen met genetische veranderingen in genen, inclusief het amyloïde voorloper eiwit, preseniline 1, en preseniline 2 (Bekris et al., 2010; Bertram, Lill, & Tanzi, 2010). Erfelijkheid toont ook een leeftijdsgerelateerde dichotomie, waar zeldzame, maar zeer doordringende mutaties op een dominante manier worden overgedragen en verantwoordelijk zijn voor de early-onset Alzheimer. De meer normale polymorfismen, die weinig voorkomend zijn, hebben hun grootste effect op de meer frequente late-onset (Tanzi, 1999). De sporadische vorm telt voor meer dan 90% van alle Alzheimer gevallen en kent een combinatie van genetische- en omgevingsfactoren. Ondanks dat Alzheimer geen onderdeel van het normale verouderingsproces is, is leeftijd tot nu toe de grootste risicofactor op Alzheimer (Mayeux, & Stern, 2012). De late-onset vorm wordt gekarakteriseerd door een complex geheel van genetische- en niet-genetische factoren, verweven in een patroon met factoren die nog slecht begrepen worden. Hierbij speelt ook methodologie een rol, het is moeilijk nieuwe loci te detecteren in redelijke sample groottes en dit maakt de identificatie en onafhankelijke replicatie van genetische factoren van gemiddelde, dan wel kleine effecten, heel moeilijk, al dan niet onmogelijk (Bertram, & Tanzi, 2004). Een voorbeeld hiervan is dat er in de tien jaar tijd tussen de eerste vermelding van een genetische associatie tussen Alzheimer en de algemene $\epsilon 4$ -variant in het gen dat codeert voor het apolipoproteïne E, geen genetische risicofactor gevonden is die consequent effect heeft op Alzheimer, of leidt tot Alzheimer (Bertram, & Tanzi, 2001).

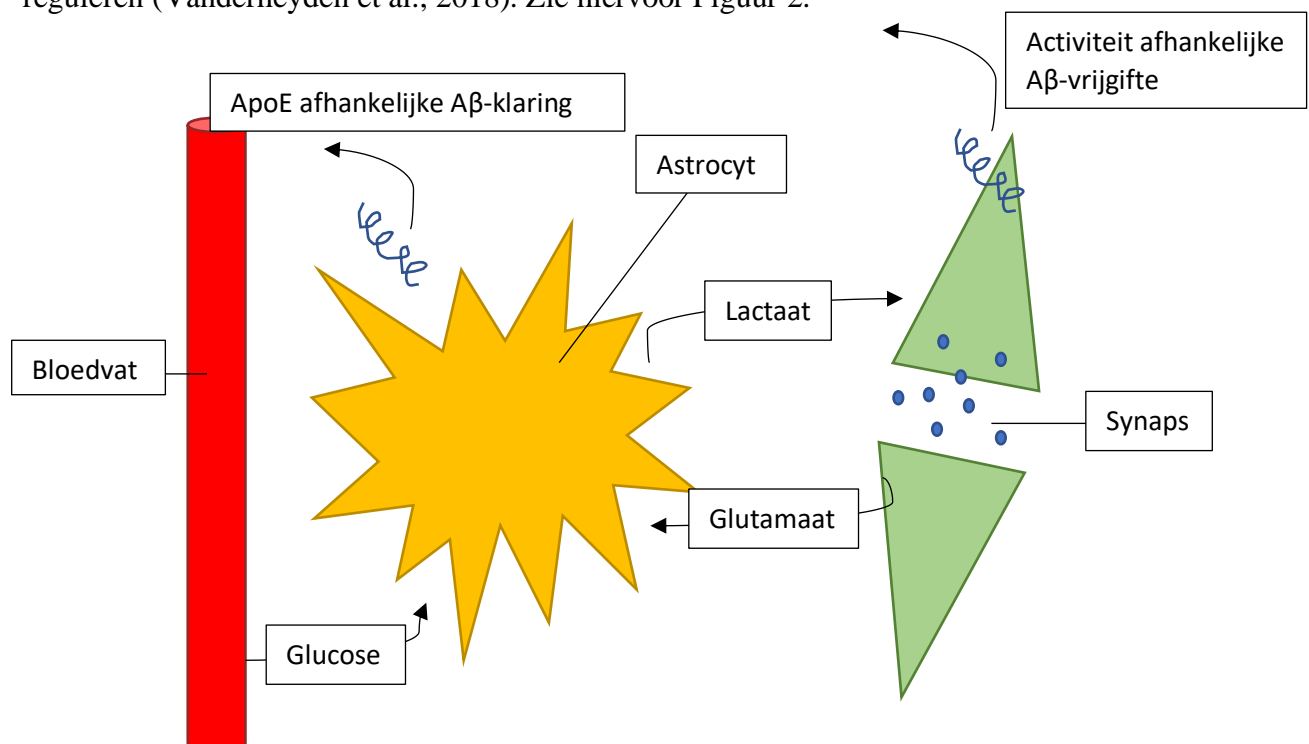
De amyloïd hypothese van de ziekte van Alzheimer is geïntroduceerd door George Glenner en beweert dat de accumulatie van het eerder genoemde amyloïde β -eiwit een kritieke gebeurtenis is in de neurodegeneratie van Alzheimer (Glenner, & Wong, 1984). Het gaat hierin om de snelheid waarin $A\beta$ gegenereerd wordt versus de klaring. Het $A\beta$ peptide wordt gegenereerd door de proteolytische verwerking van de amyloïde-eiwitvoorloper, APP (Kang et al., 1987; Tanzi et al., 1987). Er is veel onderzoek gedaan naar de productie van $A\beta$, voornamelijk naar de activiteiten van β - en γ -secretase, die APP knippen om $A\beta$ vrij te maken. Dit is omdat een verlaging van de $A\beta$ productie, de vorming van β -amyloïd zal verminderen en uiteindelijk neurodegeneratie zal vertragen of stoppen (Tanzi, Moir, & Wagner, 2004). Er zijn verschillende moleculaire pathways verantwoordelijk voor de efflux en influx van $A\beta$ over de bloed-hersenbarrière, wat leidt tot verschillende therapeutische strategieën om de accumulatie van $A\beta$ in de hersenen te verminderen.

Astrocyten zijn een van de vele gliacellen met diverse functies in de fysiologie van diverse organismen, waaronder vliegen, muizen, en mensen. Ze spelen een rol in veroudering, inflammatie, ziekte, homeostase, en reparatie van het centrale zenuwstelsel (Sofroniew, 2009; Parpura et al., 2012; Verkhratsky, Rodríguez, & Parpura, 2013; Rodríguez-Arellano, Parpura, Zorec, & Verkhratsky, 2016). Er is bewezen dat ze kritische regulatoren zijn van slaapgedrag binnen de genoemde organismen (Halassa et al., 2009; Clasadonte et al., 2017; Farca Luna, Perier, & Seugnet, 2017; Gerstner et al., 2017). De primaire functie betreft het reguleren van de metabolische eisen van neuronen door een mechanisme dat de astrocyte-neuron-lactate-shuttle,

ANLS, genoemd wordt (Pellerin, & Magistretti, 2012). Dit is gebonden aan de slaap-waakcyclus (Gerstner, Perron, & Pack, 2012; Lim, Gerstner, & Holtzman, 2014). De lactaatuitgifte van de ANLS uit astrocyten is nauw verbonden met glutamatergische (exciterende) synaptische activiteit en dit lactaat, dat afgeleid is van glycolyse in astrocyten, dient als energiesubstraat voor neuronen in de buurt. Van genen die geassocieerd zijn met dit proces in de ANLS is aangetoond dat deze gereguleerd worden in corticale astrocyten na slaapgebrek in muizen (Petit et al., 2013). Hiermee kan gesuggereerd worden dat astrocyten neurometabolische processen koppelen aan de slaap-waakcyclus. Meer ondersteuning komt voort uit de wederkerige relatie tussen oscillaties in lactaat en glucose die geassocieerd is met normaal slaap-waakgedrag, waarbij wakkerheid geassocieerd wordt met een toename van glutamaat en lactaat, en een gelijktijdige verlaging van de glucosespiegels (Dash et al., 2009; Naylor et al., 2012). De vertoonde neuronale activiteit patronen in een EEG, waaronder de SWS, zijn geassocieerd met een reductie in globaal glucose gebruik (Nofzinger et al., 2002). Al deze dingen tezamen ondersteunen het feit dat het ANLS mechanisme verandert gedurende de slaap-waakcyclus, waar een toename in glutamergische tonus, die geassocieerd is met waakzaamheid, de lactaatafgifte en het glucose gebruik bevorderen (Vanderheyden et al., 2018).

Hoe zijn de astrocyten en de A β klaring aan elkaar gerelateerd? Er is toenemend bewijs dat het low-density lipoprotein-gerelateerde eiwit, LRP, en de receptor voor geavanceerde glycatie-eindproducten, RAGE, betrokken zijn bij receptorgemedieerde stroming van A β door de bloed-hersenbarrière (Zlokovic, 2004). Zowel LRP, als RAGE zijn multiligand celoppervlakte receptoren die de klaring van een groot aantal eiwitten bemiddelen, waaronder A β . LRP medieert de efflux van A β van het cerebrospinale vocht, CSV, naar de periferie, waar RAGE sterk betrokken is bij de influx van A β terug in het centrale zenuwstelsel (Zlokovic, 2004). Gegevens van studies met diermodellen hebben aangetoond dat downregulatie van RAGE de instroom van A β vanuit de periferie naar het centrale zenuwstelsel kan remmen (Deane et al., 2003). Daarbij is aangetoond dat de binding van A β aan RAGE cellulaire reacties stimuleert die potentieel pathologisch zijn, inclusief expressie van pro-inflammatoire cytokines en verminderde cerebrale bloedstroom (Zlokovic, 2004). Van LRP antagonisten in muizen die geïnjecteerd zijn met radio gelabeld A β 40 is specifiek aangetoond dat deze de efflux van A β uit het brein reduceren tot 90% (Shibata et al., 2000). Cerebrale amyloïde belasting was verdubbeld in Alzheimer diermodellen die ontworpen werden om lage niveaus van LRP te bezitten bij de bloed-hersenbarrière (Van Uden et al., 2002). In dit proces vormt A β een complex met de LRP liganden, te weten α 2M of apoE. Dit A β / chaperone complex bindt aan LRP en wordt geïnternaliseerd. Dit leidt uiteindelijk tot levering aan lysosomen voor degradatie, of het complex wordt gelabeld voor transcytose over de bloed-hersenbarrière in het plasma (Herz, 2003). Daarnaast kan A β ook een directe interactie aangaan met LRP op hersencapillairen (Deane et al., 2004). A β kan hiermee over de hersen-bloedbarrière worden getransporteerd en uit de hersenen worden verwijderd. LRP heeft echter voorkeur voor een mutante vorm van A β met twee APP-genmutaties. Deze mutaties maken A β vatbaarder voor amyloïdvorming, maar kunnen ook de uitstroom uit de hersenen belemmeren (Bertram, & Tanzi, 2004). Dit impliceert dat fibrillogene vormen van A β , welke zich ophopen in hersenen van Alzheimer patiënten, mogelijk moeilijk via LRP uit het centraal zenuwstelsel te verwijderen zijn (Bertram, & Tanzi, 2004). Basak en collega's en Verghese en collega's hebben aangetoond dat in muizen de astrocytische expressie van de low-density lipoprotein receptor en ApoE de opname en degradatie van A β reguleert, waarbij het disfunctioneren van

astrocyten $A\beta$ aggregatie stimuleert (Basak et al.; Verghese et al., 2013; Liu et al., 2017). Wanneer low-density lipoprotein receptor-gerelateerd eiwit 1, LRP1, in astrocyten gedempt wordt, verslechtert de $A\beta$ klaring (Liu et al., 2017). Bij de afwezigheid van aggregatie in muismodellen, zijn dagelijkse oscillaties van amyloïd nauw verbonden met de slaap-waakcyclus en waakgerelateerde lactaatniveaus, terwijl neurale activiteit en waakzaamheid op hun beurt leiden tot een verhoging in amyloïd afgifte (Roh et al., 2012; Kang et al., 2009). Er zijn studies die hebben aangetoond dat endogene neurale activiteit de regionale veranderingen in interstitieel $A\beta$ reguleert, wat weer lokale $A\beta$ aggregatie aandrijft, wat geassocieerd is met de concentratie lactaat (Bero et al., 2011). Dit bij elkaar genomen zijn astrocyten uniek gepositioneerd om slaap en $A\beta$ klaring mechanismes die verbonden zijn aan het ANLS te reguleren (Vanderheyden et al., 2018). Zie hiervoor Figuur 2.



Figuur 2. Schematische weergave van een gezonde situatie. $A\beta$ variaties zijn gelinkt met de slaap-waakcyclus. Mechanismen die het extracellulaire niveau van $A\beta$ tijdens slaaperiodes reduceren voorkomen $A\beta$ oligomerisatie en aggregatie. De ANLS hypothese zegt dat opname van activiteit-afhankelijke glutamaat zorgt voor een trigger van glucose opname, die wordt omgezet in lactaat en terug wordt geleverd aan neuronen om te voorzien in de metabolische vraag. Aangepast overgenomen uit "Alzheimer's disease and sleep-wake disturbances: Amyloid astrocytes and animal models", door Vanderheyden, WM, Lim, MM, Musiek, ES, & Gerstner, JR., 2018, Journal of Neuroscience, 38(12), p.2903.

Bij slaapafname, wat voorkomt bij normale veroudering, kunnen $A\beta$ -afgeleide klaringsmechanismen vertragen, terwijl tegelijkertijd de verdere afgifte van waakzaamheid-geïnduceerde $A\beta$ -vrijgifte gepromoot wordt. Hierdoor wordt de $A\beta$ agglomeratie en de daaropvolgende plaque formatie mogelijk gemaakt (Vanderheyden et al., 2018). De plaques zorgen voor een verzameling van $A\beta$ oligomeren, wat een gradiënt veroorzaakt. Dit $A\beta$ gradiënt trekt klaringsmechanismen aan, waardoor gliacellen aangetrokken worden en de normale ANLS koppeling voorkomen wordt en hiermee de onderliggende pathologie van Alzheimer. Zonder goed functionerende astrocyten zorgt een toename van de waakzaamheid voor een verdere toename van de glutamaat afgifte, wat zorgt voor excitotoxiciteitsschade, wat leidt tot neurodegeneratie en cognitief disfunctioneren. Dus het niet functioneren van de ANLS zou zorgen voor het verergeren van de vicieuze cirkel die slaaponderbreking koppelt aan $A\beta$ afgifte, amyloïde plaquevorming, en progressief neuronaal verlies (Vanderheyden et al., 2018). Bij

slaapabnormaliteiten in Alzheimer zal verder worden ingegaan op de relatie tussen slaap-waak regulatie en de A β dynamiek.

Het cognitief disfunctioneren van patiënten met Alzheimer kan worden beïnvloed door A β -geïnduceerde herseninflammatie (Akiyama et al., 2000; Cooper, Bradt, O'Barr, & Yu, 2000; McGeer, & McGeer, 1998; Meda et al., 1995; Terry et al., 1991). A β accumulatie leidt tot een plaats-specifieke activatie van gliacellen, wat vervolgens resulteert in de secretie van pro-inflammatoire cytokines (Akiyama et al., 2000; Cooper et al., 2000). Hierboven is al beschreven dat het disfunctioneren van astrocyten, de gliacellen die verantwoordelijk zijn voor de chemische omgeving van de neuronen, A β aggregatie stimuleert. De inflammatoire respons als gevolg van de activatie van gliacellen lijkt een poging te zijn om de afzetting van A β op te ruimen. Desondanks kan de progressieve accumulatie van A β en de aggregatie ervan in onoplosbare plaques een chronische pro-inflammatoire respons induceren die leidt tot een gecompromitteerde neuronale functie (Blasko et al., 2004). Een andere bevestiging van de rol van neuro-inflammatie in Alzheimer komt van Lue, Brachova, Cibir, & Rogers, die een hogere correlatie vonden tussen verlies van de verbindingen tussen de hersencellen en geactiveerde microglia, dan tussen A β ophoping en NFTs (Lue, Brachova, Cibir, & Rogers, 1996). Daarbij zijn er effecten gevonden van non-steroidal anti-inflammatoire drugs, NSAIDs, die cognitieve achteruitgang in Alzheimer kunnen tegengaan, dan wel voorkomen (Launer, 2003; McGeer, & McGeer, 1996; Rich et al., 1995; Stewart, Kawas, Corrada, & Metter, 1997). Ondanks dat er ook studies zijn die weinig verbetering constateerden (Aisen et al., 2003; Reines et al., 2004). Deze vertraagde cognitieve achteruitgang kan een contributie van afgenomen inflammatie door NSAID therapie zijn, doordat NSAIDs het aantal geactiveerde microgliacellen dat geassocieerd is met plaques substantieel reduceren (Heneka et al., 2005; Mackenzie, & Munoz, 1998).

Slaapabnormaliteiten in Alzheimer

Het is bekend dat de slaapkwaliteit afneemt met de leeftijd (Manderville, & Wetmore, 2017). Verder is slechte slaapkwaliteit vaak een symptoom van vele leeftijdsgerelateerde neurodegeneratieve ziektes, waaronder Alzheimer (Ju et al., 2013). Zo is slaaponderbreking geen onbekend fenomeen bij vele neurodegeneratieve ziektes (Bah et al., 2019). Slaap-waak verstoringen worden vaak gerapporteerd als symptoom van vele neurodegeneratieve ziektes, waaronder Alzheimer (Carpenter, Strauss, & Patteron, 1996; Moran et al., 2005). Slapeloosheid gedurende de nacht en overmatige slaperigheid gedurende de dag komen voor bij 25 tot 40% van de patiënten met milde tot gematigde Alzheimer (Moran et al., 2005). De meeste patiënten met Alzheimer hebben een langere slaaplatentie, wat betekent dat ze meer moeite hebben om in slaap te vallen, en gedurende de nacht zijn deze individuen vaker tussentijds wakker (Hatfield, Van Sommeren, Hodges, & Hastings, 2004; Moran et al., 2005). Zelfs individuen die enkel de vroege kenmerken van Alzheimer hebben, vertonen een afname in zowel de duur van de REM-slaap, als van de NREM-slaap (Prinz et al., 1982). Er zijn meerdere studies waarin de afname van de REM-slaap naar voren kwam, maar niet alle studies gaven dezelfde veranderingen weer (Bliwise, 1993; Loewenstein et al., 1982; Vitiello et al., 1984). In de NREM-slaap werden bij patiënten met vroege Alzheimer veranderingen geobserveerd in de SWS (Mander et al., 2015). Ondanks dat de onderliggende biologische mechanismen en pathways van de relatie tussen slaap en cognitie nog niet duidelijk begrepen worden, is het duidelijk dat er een connectie tussen deze twee is in relatie tot veroudering.

De ernst van cognitieve verslechtering correleert met de last van NFTs en plaques (Hyman et al., 2012). Deze kenmerken van Alzheimer kunnen ook in het verouderende brein worden gevonden, zonder klinische detectie en cognitieve verslechtering, wat betekent dat individuele responsen op A β en tau aggregatie substantieel van elkaar kunnen verschillen (Rodrigue et al., 2012). De relatie tussen de pathofysiologie van Alzheimer en slaaponderbreking is lastig en gecompliceerd, vanwege de associatie van Alzheimer met veroudering en hersenatrofie, welke allebei gelinkt zijn aan slaaponderbreking (Landry, Best, & Liu-Ambrose, 2015; Myers, & Badia, 1995; Sexton, Storsve, Walhovd, Johansen-Berg, & Fjell, 2014). Recent onderzoek heeft echter het begin van een relatie kunnen definiëren tussen A β tracers in het centrale zenuwstelsel, veroudering en slaapverstoring. Bij cognitief gezonde personen werden vertraagde omzettingen van isovormen van A β in de CSV gevonden bij oudere subjecten in vergelijking met jongere controles (Patterson et al., 2015). A β verblijft dus langer in de CSV bij oudere individuen. Er zijn ook studies die een verband hebben aangetoond tussen A β en slaapverstoringstatistieken, inclusief langere slaap latentie, verminderde slaap efficiëntie, en verslechterde slaapkwaliteit in subjects zonder Alzheimer (Brown et al., 2016a; Brown et al., 2016b; Ju et al., 2013; Spira et al., 2013; Sprecher et al., 2017). De concentratie van A β fluctueert daarnaast over de dag (Holth et al., 2019). Kang en collega's hebben aangetoond dat het A β niveau in de CSV van ratten toeneemt tijdens ontwaken en afneemt tijdens slaap. Ditzelfde patroon volgt de A β concentratie in het interstitium (Kang et al., 2009). Deze fluctuaties zijn echter verdwenen bij proefdieren met Alzheimer of in ratten met een A β pathologie (Huang et al., 2012; Roh et al., 2012). De nachtelijke afname in A β concentratie kan geïnhibeerd worden door slaapdeprivatie of door specifieke verwijdering van de SWS (Kang et al., 2009). Een recente studie van Shokri-Kojori en collega's heeft laten zien dat met één nacht slaapdeprivatie de parenchymale last van A β verhoogd werd met vijf procent in gezonde controle proefpersonen (Shokri-Kojori et al., 2018). Dit suggereert dat er een relatie bestaat tussen de slaap-waak regulatie en de A β dynamiek in het centrale zenuwstelsel die onafhankelijk is van de effecten van veroudering. Er zijn echter studies die aantonen dat corticaal A β de slow-wave activiteit ontwricht in menselijke proefpersonen (Mander et al., 2015). Daarnaast hebben Ju en collega's via actigrafie, een non-invasieve methode om rust- en activiteitenpatronen te meten, aangetoond dat cognitief gezonde personen met A β deposities een toegenomen frequentie van korte slaaperioden en verminderde slaap efficiëntie hebben in vergelijking met individuen zonder A β plaques, wat zou betekenen dat slaapdisruptie en A β last bidirectionale effecten heeft. Een andere suggestie is dat deze individuen met A β depositie preklinische Alzheimer hebben en dat de cognitieve symptomen zich in de loop van de tijd gaan ontwikkelen (Ju et al., 2013). Er zijn echter individuen met hoge lasten van A β die geen geheugenklachten hebben of neuronale degeneratie vertonen (Avila, Perry, Strange, & Hernandez, 2015). Er zouden compenserende factoren of mechanismen kunnen zijn waardoor de cognitieve capaciteit van een individu gehandhaafd blijft (Avila et al., 2015).

De verminderde hoeveelheid oplosbaar A β in de CSV zou een biomarker voor preklinische Alzheimer kunnen zijn, omdat het de aanwezigheid van een toename in A β plaque formatie indiceert (Fagan et al., 2006; Sperling et al., 2011). Longitudinale studies naar sporadische en genetische geërfde Alzheimer hebben laten zien dat er gereduceerde A β niveaus ontstaan voordat Alzheimer-geassocieerde cognitieve symptomen optreden (Price, & Morris, 1999; Bateman et al., 2012). Om aan te tonen dat slaaponderbreking geassocieerd is met A β depositie in preklinische Alzheimer, hebben Ju en collega's slaapmetingen geanalyseerd met A β 42, het klinisch meer pathogeen type A β , niveaus in de CSV bij cognitief normale individuen waarvan

sommigen met een ouderlijke historie van late-onset Alzheimer en sommigen zonder. Zij hebben gevonden dat lage niveaus van A β 42 in de CSF geassocieerd zijn met slechte slaapkwaliteit in preklinische Alzheimer (Ju et al., 2013). Datzelfde vond een andere studie van Spira en collega's. Hierin werd zelf gerapporteerde verminderde slaapduur en slechtere slaapkwaliteit geassocieerd met hogere A β plaques formatie (Spira et al., 2013). Dit suggereert dat slaaponderbreking eerst optreedt wanneer amyloïde plaques gevormd worden, maar voordat cognitieve disfunctie optreedt (Spira et al., 2014).

Slaapverstoring als risicofactor

Er zijn vele pogingen gedaan om cognitief disfunctioneren te correleren aan de klassieke neuropathologische veranderingen in Alzheimer, te weten: extracellulaire A β plaques, intraneuronale NFTs, en verlies van neuronen. Sommige studies suggereren echter dat plaques en NFTs niet direct Alzheimer veroorzaken, omdat beide pathologieën zich kunnen manifesteren in hersenen van patiënten die cognitief niet achteruit zijn gegaan (Chapman, Falinska, Knevet, & Ramsay, 2001; Crystal et al., 1988; Polikoski et al., 2001; Snowdon, 1997). Daarnaast geeft de Amerikaanse onderzoeker Dale Bredezen aan dat Alzheimer kan worden teruggedraaid met behulp van een gepersonaliseerd programma en bovendien kan worden voorkomen (Bredezen, 2014). Er zijn veel onderzoeken gedaan naar het verwijderen van de plaques, in plaats van de oorzaak van de plaques aan te pakken. Bredezen is met zijn laboratorium al langere tijd geïnteresseerd in het onderzoeken van de moleculaire onderliggende mechanismen van neurodegeneratie. Met informatie over deze onderliggende moleculaire mechanismen zegt hij dat waar wij naar refereren als Alzheimer, bestaat uit drie subtypes. Twee daarvan zijn meer een strategische inkrimping van de synaptische dichtheid die gebaseerd is op een mismatch tussen de meerdere inputs die min of meer letterlijk worden opgeteld door de moleculen die betrokken zijn bij de ziekte van Alzheimer (Gustafson, 2015). Bredezen vindt dat Alzheimer niet ontstaat doordat er werkelijk iets mis gaat in de hersenen, maar doordat de hersenen zichzelf beschermen door amyloïd aan te maken. Geen enkel onderzoek dat de amyloïdhypothese volgde heeft daadwerkelijk geleid tot een effectief middel tegen Alzheimer. Bredezen hamert erop dat we de oorzaak van de plaques aan moeten pakken, in plaats van te proberen de plaques te verwijderen als ze er al zijn (Bredezen, 2014; Gustafson, 2015).

De meeste patiënten met een neurodegeneratieve ziekte zijn oudere individuen, wat zoals eerder beschreven, een populatie betreft, die gereduceerde slaapkwaliteit vertoont, en daarnaast een verminderd vermogen heeft tot eiwit homeostase door leeftijdsgelateerde disfunctie in cellulaire regulatie mechanismen (Selkoe, 2003). Het is een redelijke assumptie dat deze leeftijdsgelateerde veranderingen in zowel slaap als eiwit homeostase, het risico op neurodegeneratie kunnen verhogen doordat dit leidt tot verhoogde niveaus van abnormale eiwit aggregaten (Hafycz, & Naidoo, 2019). Zo vonden Shi en collega's in een systematische review en meta-analyse dat subjecten met slaapverstoringen een 49% grotere kans hebben op Alzheimer, in vergelijking met een uitgangswaarde zonder slaapverstoringen. Van mensen met insomnia, risico ratio van 1.51, slaapverstoorde ademhaling, risico ratio van 1.20, of andere slaapverstoringen, risico ratio van 1.76, is duidelijk geworden dat ze een hoger risico hebben op het ontwikkelen van Alzheimer (Shi et al., 2017). Uit een post-mortem studie is eerder al duidelijk geworden dat chronische slaapfragmentatie geassocieerd is met een verminderd aantal neuronen in de intermedius nucleus van de anterior hippocampus, in vergelijking met de basislijn, voor zowel Alzheimer patiënten, als mensen zonder Alzheimer (Lim et al., 2014).

Zoals al eerder beschreven, zijn er verschillende studies die slaapduur koppelen aan A β in de CSV, of de A β concentratie in het interstitium. Hiermee wordt een associatie tussen slaapdeprivatie en Alzheimer aangetoond, maar de onderliggende pathogenese is nog een groot vraagteken.

In 1985 veronderstelden Rennels en collega's een paravasculaire route van CSV-circulatie door het hersenparenchym (Rennels, Gregory, Blaumanis, Kujimoto, & Grady, 1985). De arteriële pulsatie drijft de CSV-stroom via het herseninterstitium, wat een bulkstroom creëert die uiteindelijk het hersenparenchym verlaat via de paraveneuze ruimte (Rennels et al., 1985). In 2012 kwam hier meer bevestiging over door Iliff en collega's. Deze studie heeft deze route van het opruimen van eiwitten de "glymphatic pathway" genoemd (Iliff et al., 2012). De anatomie van de paravasculaire ruimte is later pas zodanig afgebakend dat het een hersenvloeistof-bevattende ruimte is, omgeven door bloedvaten, intern bekleed met pia mater en extern een basaal membraan van eindplaten van astrocyten (Bacysinski, Xu, Wang, & Hu, 2017). Uit verder onderzoek van Iliff en collega's is gebleken dat de watertransporter, Aquaporin-4, Aqp4, van astrocyten essentieel is voor de CSV influx en interstitium vloeistof efflux in/uit het herseninterstitium (Iliff et al., 2012). Dit faciliteert de bulkstroom van het herseninterstitium. Aqp4 knockout muizen laten een reductie van 70% zien in totale A β klaring van het brein in vergelijking met wildtypes. Dit laat zien dat watertransport door astrocyten van vitaal belang is voor de convectieve klaring en dat de glymfatische route een essentiële rol speelt in de totale A β klaring in de hersenen (Iliff et al., 2012). Verder ingaand op deze bevindingen, hebben Xie en collega's de rol van slaap op A β klaring met de glymfatische pathway in de hersenen verder uitgediept. Tijdens slaap is de interstitiële ruimte in de hersenen van muizen 60% groter dan bij wakkere muizen. Dit fenomeen wordt verklaard door de toegenomen adrenerge signalering door noradrenaline tijdens waakzaamheid, wat celvolume in de hersenen modificeert, en dus de interstitiële ruimte verkleint (Xie et al., 2013). De toegenomen interstitiële ruimte tijdens slaap verlaagt de weerstand van de bulkstroom naar het hersen parenchym en faciliteert glymfatische A β klaring (Xie et al., 2013). Dit onderzoek heeft aangetoond dat slapen, en niet bijvoorbeeld circadiane ritmes, de hoofdbijdrager is aan A β klaring van het brein in de glymfatische pathway, wat bevestigd wordt door Kang en collega's (Kang et al., 2009). Lee en collega's concludeerden dat de slaappositie van muizen uitmaakt voor de mate van A β klaring. Een laterale of liggende positie verhoogde de veneuze terugkeer en cardiale output, in vergelijking met de buikliggende of rechtopstaande posities, welke resulteerden in verhoogde arteriële pulsatie en verminderde sympathische toon, en dus zowel glymfatische, als lymfatische klaring faciliteerden (Lee et al., 2015). Deze bevinding, gecombineerd met de essentiële rol van het glymfatisch pathway in A β klaring, laat zien dat slaapdeprivatie wellicht een positieve risicofactor is op A β accumulatie en aggregatie.

Eerder is al gezegd dat A β klaring in de hersenen ook via de LPR1 verloopt (Zlokovic, 2008). De binding aan deze transporter wordt, zoals gezegd, gefaciliteerd door ApoE, waarbij ApoE A β op zo'n manier bindt in de interstitiële vloeistof en zijn conformatie modificeert, waardoor aggregatie van A β voorkomen wordt en het meer toegankelijk wordt gemaakt voor de LPR1 (ElAli, & Rivest, 2013). Met de nieuwe kennis van het glymfatisch systeem, kwamen nieuwe bevindingen naar voren dat het niet alleen fungeert als klaringsroute, maar ook als een route voor de afgifte van substanties vanuit de hersenvloeistof in het hersenparenchym. Een studie heeft aangetoond dat ApoE wordt uitgescheiden door choroïde plexus in de CSV, die op zijn beurt door de glymfatische stroom aan de interstitiële vloeistof wordt afgegeven (Achariyar et al., 2016). De door de studie aangetoonde afgifte van CSV wordt aangetast door slaapdeprivatie

(Acharyar et al., 2016). Dit komt waarschijnlijk door dezelfde manier van interstitiële ruimtebeperking als is waargenomen door Xie en collega's (Xie et al., 2013). Het is mogelijk dat slaapdeprivatie de CSV-ApoE-glymfatische afgifte in het hersenparenchym kan beïnvloeden, waardoor de ApoE toevoer naar de neurovasculaire junctie wordt verminderd, waardoor de transport-gemedieerde A β klaring belemmerd wordt. Op lange termijn kan dit de A β aggregatie bevorderen en het risico op Alzheimer verhogen (Acharyar et al., 2016). In hoeverre ApoE vanuit de hersenvloeistof bijdraagt aan de totale levering van ApoE in de hersenen, waardoor de totale vasculaire A β klaring wordt aangetast, zal nog met verdere experimenten moeten worden aangetoond.

In 1998 zijn orexine-1 en orexine-2 ontdekt door Sakurai en collega's. Deze neurotransmitters zijn respectievelijk ook wel bekend onder de namen hypocretine-1 en hypocretine-2 en worden voornamelijk geproduceerd en uitgescheiden door een groep neuronen in de posterioere laterale hypothalamus (Sakurai et al., 1998). Van orexine is duidelijk geworden dat het de slaap-waakregulatie beïnvloed (Sasper, Cano, & Scammell, 2005a; Sasper, Lu, Chou, & Gooley, 2005b; Sasper, Scammell, & Lu, 2005c). De stijgende niveaus van orexine later op de dag tot het moment van slaap lijken de waakzaamheid van het subject te handhaven en de slaap-stimulerende signalen te weerstaan (Zeitler et al., 2003). Dezelfde studie van Zeitler en collega's laat zien dat bij doodshoofdaapjes, die net als mensen hun slaap consolideren in één episode, waarbij de waakzaamheidsperiode werd uitgebreid van 7 uur 's avonds tot 12 uur 's nachts, het orexine plateau werd verlengd, waarin de orexine-CSV-niveaus pas daalden onmiddellijk nadat de aap ging slapen. Deze resultaten suggereren dat orexine secretie geassocieerd is met slaapdeprivatie (Zeitler et al., 2003). Verschillende recente studies hebben aangetoond dat CSV orexine of orexine expressie positief geassocieerd zijn met A β last of Alzheimer progressie. Kang en collega's lieten zien dat de dagelijkse orexine fluctuaties hetzelfde patroon volgen als de A β fluctuatie in de interstitiële vloeistof in muizen en de CSV A β fluctuatie in normale menselijke subjects (Kang et al., 2009). Patiënten met matige tot ernstige Alzheimer vertoonden verhoogde orexinespiegels, in vergelijking met controles, en bij globale Alzheimer patiënten zijn orexinespiegels positief gecorreleerd met totale tau eiwitniveaus (Liquori et al., 2014). Uit data van gezonde proefpersonen en Alzheimer patiënten is vervolgens gebleken dat een lager gemiddeld CSV A β_{42} niveau geassocieerd is met lagere CSV orexine niveaus (Slats et al., 2012). Daarnaast bleek uit de studie van Kang en collega's dat orexine infusie in muizen de A β niveaus in de interstitiële vloeistof significant verhoogden en dat intracerebroventriculaire toediening van de orexine receptorantagonist, almorexant, gedurende 24 uur de A β niveaus in de interstitiële vloeistof onderdrukte in muizen (Kang et al., 2009). Orexine knockout, OR^{-/-}, in twee verschillende Alzheimer muismodellen leidde tot een duidelijke reductie in de ontwikkeling van Alzheimer pathologie (Roh et al., 2014). Later ontdekten An, Cho, Kim, Chung, & Yoon een nieuw pathogenetisch pathway dat bovenstaande bevindingen ondersteunde (An, Cho, Kim, Chung, & Yoon, 2017).

In het eiwit opruimingssysteem van de hersenen spelen microgliale fagocytose en autofagie een cruciale rol in de klaring van A β eiwitten (Thériault, ElAli, & Rivest, 2015). An en collega's demonstreerden voor het eerst dat orexine toevoeging aan fibrillaire A β -behandelde microgliale cellen leidde tot onderdrukking van A β fagocytose. Daarbij leidde orexine toevoeging aan microgliacellen tot inhibitie van autofagoom-lysosoom fusie, en dus tot onderdrukking van autofagie-gemedieerde A β klaring (An et al., 2017). In de eerde genoemde studie van Roh en collega's werd gespeculeerd dat het slechts het secundaire effect van orexine was, de verhoogde

waakzaamheid, dat bijdroeg aan het vergroten van de A β pathologie (Roh et al., 2014). Met de nieuwe bevindingen van An en collega's moet orexine beschouwd worden als een onafhankelijke bijdrager aan de A β pathologie via het belemmeren van de A β klaring, afgezien van wakker blijven (An et al., 2017).

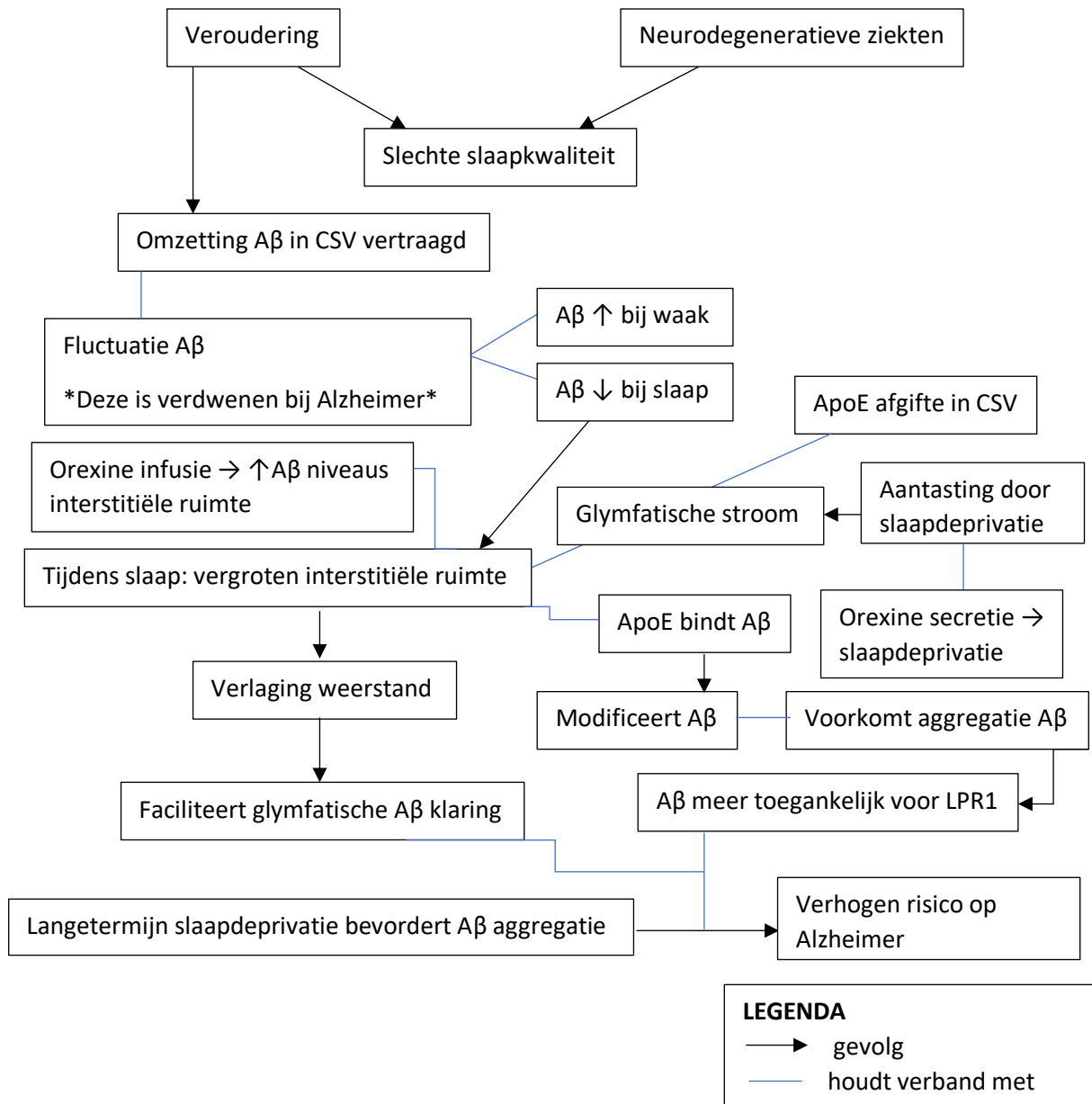
Conclusie en Discussie

Het is het noteren waard dat in de moderne maatschappij er een toename is in nachtleven en ploegendiensten (Boivin, & Boudreau, 2014). Dit leidt tot een afname van de slaaperiode van mensen die in grote steden leven. In Hong Kong bijvoorbeeld, laat een onderzoek zien dat 35,4% van de totale lokale populatie boven de 15 jaar minder dan zeven uur per nacht slaapt. Dit betrof een onderzoek naar de afgelopen 30 dagen (Centre for Health Protection Hong Kong, 2017). Een gelijksoortige uitkomst ziet men ook in Amerika en Singapore (Centers for Disease Control and Prevention U.S.A., 2011; Ford, Cunningham, & Croft, 2015; Tan et al., 2016). Eerder is al gezegd dat er een stijging te zien is in het aantal Nederlanders van 25 jaar of ouder dat last heeft van slaapproblemen (Centraal Bureau voor de Statistiek, 2019). Slechte slaapkwaliteit is vaak een symptoom van vele leeftijdsgerelateerde neurodegeneratieve ziekten, waar Alzheimer er één van is (Ju et al., 2013). Slaaponderbreking is daarbij niks nieuws bij vele neurodegeneratieve ziekten (Bah et al., 2019). Alleen al bij individuen die enkel nog maar de vroege kenmerken van Alzheimer hebben, is er een afname te zien in zowel de duur van de REM-slaap, als van de NREM-slap (Prinz et al., 1982). Ondanks dat hier ook studies zijn die niet dezelfde veranderingen weergeven. Veroudering alleen brengt bovendien al veranderingen teweeg in het slaappatroon van mensen (Manderville, & Wetmore, 2017). In relatie tot veroudering is er een connectie tussen slaap en cognitie. Maar welke precies, is nog onduidelijk.

Het idee van Dale Bredesen, dat er gekeken moet worden naar het oplossen van de oorzaak van de plaques, in plaats van de plaques te verwijderen als ze al zijn ontstaan, is geen verkeerd inzicht (Bredesen, 2014; Gustafson, 2015). Zoals al eerder beschreven, zijn er verschillende studies die slaapduur koppelen aan de opruiming van A β in de hersenen. De associatie tussen slaapdeprivatie en Alzheimer is aangetoond, maar hoe het precies werkt is nog onduidelijk. Hierbij is de rol van het glymfatisch pathway is nog onduidelijk. Onderzoek van Xie en collega's heeft aangetoond dat slaap de hoofdbijdrager is aan de A β klaring van het brein in het glymfatisch pathway, maar het glymfatisch pathway blijkt niet alleen te zorgen voor het opruimen van A β , maar ook stoffen af te geven aan het hersen parenchym (Xie et al., 2013). De essentiële rol van het glymfatisch pathway laat zien dat slaapdeprivatie wellicht een positieve risicofactor is op A β accumulatie en aggregatie. De rol van ApoE is hierboven beschreven en in hoeverre ApoE vanuit de hersenvloeistof bijdraagt aan de totale levering van ApoE in de hersenen, is ook nog een vraag zonder antwoord. De totale vasculaire klaring van A β wordt aangetast door ApoE, maar met verdere experimenten zal moeten worden aangetoond hoe het precies zijn effect heeft, en in welke mate.

Zo behoeft de rol van orexine nog meer experimenteel onderzoek vanwege de locatie van de neuronen in het centrale zenuwstelsel die dit uitscheiden. Orexine wordt uitgescheiden door neuronen in de posterioere laterale hypothalamus en zij ontvangen directe en indirecte input van het slaapcentrum, de VLPO of hypothalamus, en het circadiane centrum, de SCN (Slats, Claassen, Verbeek, & Overeem, 2013; Van Erum, Van Dam, & De Deyn, 2017). Waarin de SCN, die actief is tijdens lichtcondities, orexine stimuleert, en de VLPO, actief tijdens slaapcondities, orexine secretie onderdrukt (Slats et al., 2013; Van Erum et al., 2017). Wanneer

individuen de periode van waakzaamheid verlengen, worden zij meer blootgesteld aan licht vanwege elektronische apparaten en kunstmatig licht (Hatori et al., 2017). Licht stimuleert de SCN en het is mogelijk dat zowel de activatie van de SCN tijdens de nacht door blootstelling aan licht, als de onderdrukking van de VLPO door waakzaamheid, de orexine niveaus in het hersen parenchym kunnen verhogen gedurende verlengde waakzaamheid, of slaapdeprivatie, en daarmee de A β klaring belemmeren, wat leidt tot een toegenomen risico op Alzheimer ontwikkeling. In Figuur 3 is een samenvatting te zien van de bevindingen met betrekking tot Alzheimer en slaap.



Figuur 3. Overzichtsschema invloed slaap op Alzheimer.

De beschreven pathogenese heeft verdere validatie nodig van meer in vivo experimenten en menselijke studies. Ook behoeven enkele afwijkende experimentele resultaten op dit gebied ook verduidelijking. Hoewel orexine knock-out bij muizen leidt tot verminderde A β pathologieontwikkeling, veroorzaakt overexpressie van het orexinegen geen toename van de A β pathologie (Roh et al., 2014). Dit kan komen door een plafondeffect in A β vorming. Ook interpreteerden Slats en collega's (2012) de resultaten van hun experiment, dat wil zeggen dat lagere CSV A β_{42} geassocieerd is met lagere CSV orexine concentraties in mensen, anders. De auteurs betoogden dat in Alzheimer A β aggregeert en plaques vormt, welke resulteren in verminderde niveaus van oplosbaar A β in CSV. In dit opzicht is ernstigere Alzheimer pathologie, aangeduid door lagere CSV A β niveaus, gecorreleerd aan lagere, in plaats van hogere orexine niveaus. De daaropvolgende associatie met lagere orexine wordt dus paradoxaal voor hun vorige gevolgtrekking (Slats et al., 2012). Meer studies zijn nodig om de rol van orexine, slaapdeprivatie, en zelfs disruptie van het circadiane ritme en Alzheimer pathogenese te onderzoeken.

Referenties

- Achariyar, TM, Li, B, Peng, W, Verghese, PB, Shi, Y, McConnell, E, & Holtzman, DM. (2016). Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener*, 11(1), 74
- Aisen, PS, Schafer, KA, Grundman, M, Pfeiffer, E, Sano, M, Davis, KL, Farlow, MR, Jin, S, Thomas, RG, & Thal, LJ. (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289(21), 2819-2826.
- Akerstedt, T, & Nilsson, PM. (2003). Sleep as restitution: an introduction. *Journal of Internal Medicine*, 254(1), 6-12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01195.x>
- Akiyama, H, Barger, S, Barnum, S, Bradt, B, Bauer, J, Cole, GM, Cooper, NR, Eikelenboom, P, Emmerling, M, Fiebich, BL, Finch, CE, Frautschy, S, Griffin, WS, Hampel, H, Hull, M, Landreth, G, Lue, L, Mrazek, R, Mackenzie, IR, McGeer, PL, O'Banion, MK, Pachter, J, Pasinetti, G, Plata-Salman, C, Rogers, J, Rydel, R, Shen, Y, Streit, W, Strohmeyer, R, Tooyoma, I, Van Muiswinkel, FL, Veerhuis, R, Walker, D, Webster, S, Wegrzyniak, B, Wenk, G, & Wyss-Coray, T. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21(3), 383-421.
- Alzheimer, A. (1991). A contribution concerning the pathological anatomy of mental disturbances in old age, 1899. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 5(2), 69-70.
- Alzheimer Nederland. (z.d.). *Fases van Alzheimer*. Geraadpleegd op 13 december 2019, van <https://www.alzheimer-nederland.nl/dementie/soorten-vormen/ziekte-van-alzheimer/fases>
- An, H, Cho, MH, Kim, DH, Chung, S, & Yoon, SY. (2017). Orexin impairs the phagocytosis and degradation of amyloid- β fibrils by microglial cells. *J Alzheimers Dis*, 58(1), 253-261.
- Atwood, HL, MacKay, WA. (1989). *Essentials of neurophysiology*, B.C. Decker, Hamilton, Canada
- Avila, J, Perry, G, Strange, BA, & Hernandez, F. (2015). Alternative neural circuitry that might be impaired in the development of Alzheimer disease. *Front. Neurosci.*, 9, 145. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00145>
- Bacyinski, A, Xu, M, Wang, W, Hu, J. (2017). The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat*, 11, 101. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00101>
- Bah, TM, Goodman, J, & Iliff, JJ. (2019). Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics*, 16(3), 554-568. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00769-6>
- Basak, JM, Verghese, PB, Yoon, H., Kim, J, & Holtzman, DM. (2012). Low-density lipoprotein receptor represents an apolipoprotein E-independent pathway of β uptake and degradation by astrocytes. *J Biol Chem* 287, 13959-13971.
- Bateman, RJ, Xiong, C, Benzinger, TL, Fagan, AM, Goate, A, Fox, NC, Marcus, DS, Cairns, NJ, Xie, X, Blazey, TM, Holtzman, DM, Santacruz, A, Buckles, V, Oliver, A, Moulder, K, Aisen, PS, Ghetti, B, Klunk, WE, McDade, E, Martins, RN, et al. (2012) Clinical and

biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 367, 795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>

Beijer, H. (2019, 3 februari). *Vergrijzing brengt meer gevallen van Alzheimer*. Geraadpleegd op 3 januari 2020, van <https://leusderkrant.nl/lokaal/vergrijzing-brengt-meer-gevallen-van-alzheimer-543011>

Bekris, LM, Yu, CE, Bird, TD, & Tsuang, DW. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 23(4), 213-227. <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>

Bero, AW, Yan, P, Roh, JH, Cirrito, JR, Stewart, FR, Raichle, ME, Lee, JM, & Holtzman, DM. (2011). Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition. *Nat Neurosci*, 14, 750-756.

Bertram, L, & Tanzi, RE. (2001). Of replications and refutations: the status of Alzheimer's disease genetic research. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 1, 442-450. <https://doi.org/10.1007/s11910-001-0104-9>

Bertram, L, & Tanzi, RE. (2004). The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? *Pharmacological Research*, 50(4), 385-396. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.11.018>

Bertram, L, Lill, CM, & Tanzi, RE. (2010). The genetics of Alzheimer's disease. *Pharmacol. Ther.*, 116(2), 266-286. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006296>

Blasko, I, Stampfer-Kountchev, M, Robatscher, P, Veerhuis, R, Eikelenboom, P, & Grubeck-Loebenstein, B. (2004). How chronic inflammation can effect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*, 3(4), 169-176.

Bliwise, DI. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, 16(1), 40-81. <https://doi.org/10.1093/sleep/16.1.40>

Boivin, DB, & Boudreau, P. (2014). Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie Biologie*, 62(5), 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.001>

Borbély, AA, & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and Models of Sleep Regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 14(6), 559-570. <https://doi.org/10.1177/074873099129000894>

Borbély, AA, Achermann, P, Trachsel, L, & Tobler, I. (1982). Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *Journal of Biological Rhythms*, 4, 37-48. <https://doi.org/10.1177/0748730489004>

Bredesen, DE. (2014). Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program. *Aging*, 6(9), 707–717. Geraadpleegd van https://f27a1ffd-90b3-4533-9630-b3308062042c.filesusr.com/ugd/19a41c_f2687124164f4a02bb76e0e31f38ca39.pdf

Brion, JP. (1998). Neurofibrillary Tangles and Alzheimer's Disease. *European Neurology*, 40(3), 130-140. <https://doi.org/10.1159/000007969>

- Brown, GM. (1994). Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 19, 345-353.
- Brown, B, Rainey-Smith, S, Bucks, R, Weinborn, M, & Martins, R. (2016a). Exploring the bi-directional relationship between sleep and beta-amyloid. *Current opinion in Psychoatry*, 29(6), 397-401. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000285>
- Brown, B, Rainey-Smith, SR, Villemagne, VL, Weinborn, M, Bucks, RS, Sohrabi, HR, Laws, SM, Taddei, K, Macaulay, SL, Ames, D, Fowler, C, Maruff, P, Masters, CL, Rowe, CC, & Martins, RN. (2016b). The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*, 39(5), 1063-1068. <https://doi.org/10.5665/sleep.5756>
- Bukman, B. (2017, 11 december). *RIVM: mentale druk op jongeren lijkt toe te nemen*. Geraadpleegd op 12 december 2019, van <https://www.zorgvisie.nl/rivm-mentale-druk-op-jongeren-lijkt-toe-te-nemen/>
- Butterfield, DA, & Boyd-Kimball, D. (2006). Amyloid β -Peptide(1-42) Contributes to the Oxidative Stress and Neurodegeneration Found in Alzheimer Disease Brain. *Brain Pathology*, 14(4), 426-432. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00087.x>
- Buysse, DJ. (2014). Sleep health: Can we define it? Does it matter? *Sleep*, 37(1), 9-17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
- Carpenter, BD, Strauss, M, & Patterson, MB. (1996). Sleep disturbances in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *Clinical Gerontologist*, 16, 35-49. https://doi.org/10.1300/J018v16n02_04
- Cassone, VM. (1990). Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends in Neuroscience*, 13, 457-464. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90099-v](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90099-v)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Effect of short sleep duration on daily activities – United States, 2005-2008. *Morbidity Mortality Weekly Rep*, 60(8), 239-239.
- Centraal Bureau voor de Statistiek. (2019, 7 maart). *Gezondheid en zorggebruik: persoonskenmerken [Dataset]*. Geraadpleegd van <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/83005NED/table?dl=22CEC>
- Centre for Health protection Hong Kong. (2017). *Report of population health survey 2014/15*. Geraadpleegd op 24 januari 2020, van <https://www.chp.gov.hk/en/static/51256.html>
- Chapman, PF, Falinska, AM, Knevet, SG, & Ramsay, MF. (2001). Genes, models and Alzheimer's disease. *Trends Genet*, 17(5), 254-261.
- Cirelli, C, & Tononi, G. (2008). Is Sleep Essential? *PLoS Biology*, 6(8), 1605-1611. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>
- Clasadonte, J, Scemes, E, Wang, Z, Boison, D, & Haydon, PG. (2017). Connexin 43-mediated astroglial metabolic networks contribute to the regulation of the sleep-wake cycle. *Neuron*, 95, 1365-1380.e5.

Cooper, NR, Bradt, BM, O'Barr, S, & Yu, JX. (2000). Focal inflammation in the brain: role in Alzheimer's disease. *Immunol Res*, 21(23), 159-165.

Crystal, H, Dickson, D, Fuld, P, Masur, D, Scott, R, Mehler, M, Masdeu, J, Kawas, C, Aronson, M, & Wolfson, L. (1988). Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 38(11), 1682-1687.

Cummings, J, Blennow, K, Johnson, K, Keeley, M, Bateman, RJ, Molinuevo, JL, Touchon, J, Aisen, P, & Vellas, B. (2019). Anti-tau trials for Alzheimer's disease: A report from the EU/US/CTAD task force. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(3), 157-163. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.14>

Dash, MB, Douglas, CI, Vyazovskiy, VV, Cirelli, C, & Tononi, G. (2009). Longterm homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. *J Neurosci*, 29, 620-629.

Deane, R, Wu, Z, Sagare, A, Davis, J, Du Yan, S, Hamm, K, Xu, F, Parisi, M, LaRue, B, Hu, HW, Spijkers, P, Guo, H, Song, X, Lenting, PJ, Van Nostrand, WE, & Zilkovic, BV. (2004). LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms. *Neuron*, 43(3), 333-344. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.017>

ElAli, A, & Rivest, S. (2013). The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease. *Front Physiol*, 4, 45. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00045>

Fagan, AM, Mintun, MA, Mach, RH, Lee, SY, Dence, CS, Shah, AR, LaRossa, GN, Spinner, ML, Klunk, WE, Mathis, CA, DeKosky, ST, Morris, JC, & Holtzman, DM. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of Neurology*, 59, 512-519. <https://doi.org/10.1002/ana.20730>

Farca Luna, AJ, Perier, M, & Seugnet, L. (2017). Amyloid precursor protein in Drosophila glia regulates sleep and genes involved in glutamate recycling. *J Neurosci*, 37, 4289-4300.

Ford, ES, Cunningham, TJ, & Croft, JB. (2015). Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012. *Sleep*, 38(5), 829-832. <https://doi.org/10.5665/sleep.4684>

Gerstner, JR, Perron, IJ, & Pack AI. (2012). The nexus of Abeta, aging, and sleep. *Sci Transl Med*, 4, 150fs134.

Gerstner, JR, Perron, IJ, Riedy, SM, Yoshikawa, T, Kadotani, H, Owada, Y, Van Dongen, HP, Galante, RJ, Dickinson, J, Yin, JC, Pack, AI, & Frank, MG. (2017). Normal sleep requires the astrocyte brain-type fatty acid binding protein FABP7. *Sci Adv*, 3, e1602663.

Geurts, J. (2019, 14 juni). *Stressende jeugd heeft het te druk voor genot*. Geraadpleegd op 12 december 2019, van <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/06/14/stressende-jeugd-heeft-het-te-druk-voor-genot-a3963708>

Glenner, GG, & Wong, CW. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120(3), 885-890. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4)

Gustafson, C. (2015). Dale E. Bredesen, md: Reversing cognitive decline. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, 14(5), 26-29

Hafycz, JM, & Naidoo, NN. (2019). Sleep, aging, and cellular health: aged-related changes in sleep and protein homeostasis converge in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(140). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00140>

Halassa, MM, Florian, C, Fellin, T, Munoz, JR, Lee, SY, Abel, T, Haydon, PG, & Frank, MG. (2009). Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*, 61, 213-219.

Hardy, J, & Selkoe, DJ. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356.
<https://doi.org/10.1126/science.1072994>

Hatfield, CF, Herbert, J, Van Sommeren, EJ, Hodges, JR, & Hastings, MH. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*, 127 (Pt5), 1061-1074.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh129>

Hatori, M, Gronfier, C, Van Gelder, RN, Bernstein, PS, Carreras, J, Panda, S, & Furukawa, T. (2017). Global rise of potential health hazards caused by blue-light-induced circadian disruption in modern aging societies. *NPJ Aging Mech Dis*, 3(1), 9-9.

Heithuis, N. (DJ). (2019, 20 augustus). Neuroloog Hans Hamburger over cijfers van CBS over slaapproblemen [Radio fragment]. In KRO-NCRV (producent). *Spraakmakers*. Hilversum, Nederland: NPO Radio 1.

Heneka, MT, Wiesinger, H, Dumitrescu-Ozimek, L, Hanke, A, Dewachter, J, Kuiperi, C, O'Banion, K, Klockgether, T, Van Leuven, F, & Landreth, GE. (2005). Acute treatment with the PPAR {gamma} agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and A {beta} 1-42 levels in APPV7171 transgenic mice. *Brain*, 128(Pt6), 1442-1453.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh452>

Herz, J. (2003). LRP: a bright beacon at the blood-brain barrier. *J Clin Invest*, 112(10), 1483-1485. <https://doi.org/10.1172/JCI20337>

Holth, JK, Fritschi, SK, Wang, C, Pedersen, NP, Cirrito, JR, Mahan, TE, Finn, MB, Manis, M, Geerling, JC, Fuller, PM, Lucey, BP, & Holtzman, DM. (2019). The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*, 363(6429), 880-884. <https://doi.org/10.1126/science.aav2546>

Huang, Y, Potter, R, Sigurdson, W, Santacruz, A, Shih, S, Ju, Y-E, Kasten, T, Morris, JC, Mintun, M, Duntley, S, & Bateman, RJ. (2012). Effects of Age and Amyloid Deposition on A β Dynamics in the Human Central Nervous System. *JAMA Neurology*, 69(1), 51-58.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.235>

Hyman, BT, Phelps, CH, Beach, TG, Bigio, EH, Cairns, NJ, Carrillo, MC, Dickson, DW, Duyckaerts, C, Frosch, MP, Masliah, E, Mirra, SS, Nelson, PT, Schneider, JA, Thal, DR,

Thies, B, Trojanowski, JQ, Vinters, HV, & Montine, TJ. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>

Iloff, JJ, Wang, M, Liao, Y, Plogg, BA, Peng, W, Gundersen, GA, Benveniste, H, Vates, GE, Deane, R, Goldman, SA, Nagelhus, EA, & Nedergaard, M. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. *Science Translational Medicine*, 4(147), 147ra111-147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>

Irwin, MR. (2015). Why sleep is important for health; A psychoneuroimmunology perspective. *Annual Review of Psychology*, 66, 143-172. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>

Irwin, M, Gillin, JC, Dang, J, Weissman, J, Philips, E, & Ehlers, CL. (2002). Sleep deprivation as a probe of homeostatic sleep regulation in primary alcoholics. *Biological Psychiatry*, 51(8), 632-641. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01304-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01304-X)

Ittner, LM, Ke, YD, Delerue, F, Bi, M, Gladbach, A, van Eersel, J, ... Götz, J. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 142(3), 387-397. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.036>

Jack, CR, Knopman, DS, Jagust, WJ, Shaw, LM, Aisen, PS, Weiner, MW, Petersen, RC, & Trojanowski, JQ. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119-128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)

Jaroudi, W, Garami, J, Garrido, S, Hornberger, M, Keri, S, & Moustafa, AA. (2017). Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. *Reviews in the Neurosciences*, 28(7), 705-714. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0086>

Ju, Y.-ES, McLeland, JS, Toedebusch, CD, Xiong, C, Fagan, AM, Duntley, SP, Morris, JC, & Holtzman, DM. (2013). Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 70(5), 587-593. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>

Kang, J, Lemaire, HG, Unterbeck, A, Salbaum, JM, Masters, CL, Grzeschik, KH, Multihaupt, G, Beyreuther, K, & Muller-Hill, B. (1987). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 325(6106), 733-736. <https://doi.org/10.1038/325733a0>

Kang, JE, Lim, MM, Bateman, RJ, Lee, JJ, Smyth, LP, Cirrito, JR, Fujiki, N, Nishino, S, & Holtzman, D. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 326(5955), 1005-1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>

Knutson, KL, Spiegel, K, Penev, P, & Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 11(3), 163-178. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.01.002>

- Landry, GJ, Best, J, & Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 166. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00166>
- Launer, L. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk for Alzheimer's disease: dissecting the epidemiological evidence. *Drugs*, 63(8), 731-739.
- Lee, H, Xie, L, Yu, M, Kang, H, Feng, T, Deane, R, & Benveniste, H. (2015). The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J neurosci*, 35(31), 11034-11044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015>
- Li, J, Ogronnik, M, Kolachalama, VB, Lin, H, & Au, R. (2018). Assessment of the mid-life demographic and lifestyle risk factors of dementia using data from the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63, 1119-1127. <https://doi.org/10.3233/JAD-170917>
- Lim, AS, Ellison, BA, Wang, JL, Yu, L, Schneider, JA, Buchman, AS, Saper, CB. (2014). Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *JAMA Neurol*, 71(12), 1498-1505.
- Lim, MM, Gerstner, JR, & Holtzman, DM. (2014). The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? *Neurodegener Dis Manag*, 4, 351-362.
- Liguori, C, Romigi, A, Nuccetelli, M, Zannino, S, Sancesario, G, Martorana, A, Albanese, M, Mercuri, NB, Izzi, F, Bernardini, S, Nitti, A, Sancesario, GM, Sica, F, Marciani, MG, & Placidi, F. (2014). Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 71(12), 1498-1505. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2510>
- Liu, CC, Hu, J, Zhao, N, Wang, J, Wang, N, Cirrito, JR, Kanekiyo, T, Holtzman, DM, & Bu, G. (2017). Astrocytic LRP1 mediates brain Abeta clearance and impacts amyloid deposition. *J Neurosci*, 37, 4023-4031.
- Loewenstein, RJ, Weingartner, H, Gillin, JC, Kaye, W, Ebert, M, & Mendelson, WB. (1982). Disturbances of sleep and cognitive functioning in patients with dementia. *Neurobiol. Aging*, 3(4), 371-377. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(82\)90025-2](https://doi.org/10.1016/0197-4580(82)90025-2)
- Lue, LF, Brachova, L, Civin, WH, & Rogers, J. (1996). Inflammation, A beta deposition, and neurofibrillary tangle formation as correlates of Alzheimer's disease neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 53(2), 150-157.
- Lutsey, P.L., Misialek, J.R., Mosley, T.H., Gottesman, R.F., Punjabi, N.M., Shahar, E., MacLehose, R., Ogilvie, R.P., Knopman, D., & Alonso, A. (2018). Sleep characteristics and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(2), 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2269>
- Mackenzie, IR, & Munoz, DG. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology*, 50(4), 986-990.

Malhotra, RK, & Avidan, AY. in Atlas of sleep medicine (ed Saunders) Ch. 3, 77-99. Elsevier Inc, 2014.

Mander, BA, Marks, SM, Vogel, JW, Rao, V, Lu, B, Saletin, JM, Ancoli-Israel, S, Jagust, WJ, & Walker, MP. (2015). β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 18, 1051-1057. <https://doi.org/10.1038/nn.4035>

Manderville, M, & Wetmore, SD. (2017). Mutagenicity of ochratoxin a: role for a carbon-linked C8-deoxyguanosine adduct? *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65, 7097-7105. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03897>

Mayeux, R, & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.*, 2(8), a006239 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>

Mazzoccoli, G, Vendemiale, G, La Viola, M, De Cata, A, Carughi, S, Greco, A, Balzanelli, M, & Tarquini, R. (2010). Circadian variations of cortisol, melatonin and lymphocyte subpopulations in geriatric age. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 23(1), 289-296. <https://doi.org/10.1177/039463201002300127>

McGeer, EG, & McGeer, PL. (1998). The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Exp Gerontol*, 33(5), 371-378.

McGeer, PL, & McGeer, EG. (1996). Anti-inflammatory drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Can J Neurol*, 16, 516-527.

Meda, L, Cassatella, MA, Szendrei, GI, Otvos, L Jr, Baron, P, Villalba, M, Ferrari, D, & Rossi, F. (1995). Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature*, 374(6523), 647-650.

Miller, M, & Cappuccio, F. (2007). Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease. *Current Vascular Pharmacology*, 5(2), 93-102. <https://doi.org/10.2174/157016107780368280>

Moraes, W, Piovezan, R, Poyares, D, Bittencourt, LR, Santos-Silva, R, & Tufik, S. (2014). Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Medicine*, 15(4), 401-409. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.791>

Moran, M, Lynch, CA, Walsh, C, Coen, R, Coackley, D, & Lawlor, BA. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 6(4), 347-352. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.12.005>

Moreira, PI, Carvalho, C, Zhu, X, Smith, MA, & Perry, G. (2010). Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta*, 1802(1), 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.10.006>

Myers, BL, & Badia, P. (1995). Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: mechanisms and interventions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19, 553-571.

Naylor, E, Aillon, DV, Barret, BS, Wilson, GS, Johnson, DA, Harmon, HP, Gabbert, S, & Petillo, PA. (2012). Lactate as a biomarker for sleep. *Sleep*, 35, 1209-1222.

Niedermeyer, E, & Lopes da Silva, FH. (1993). *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia

Nofzinger, EA, Buysse, DJ, Miewald, JM, Meltzer, CC, Price, JC, Sembrat, RC, Ombao, H, Reynolds, CF, Monk, TH, Hall, M, Kupfer, DJ, & Moore, RY. (2002). Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain*, *125*, 1105-1115.

Ohayon, MM, Carskadon, MA, Guilleminault, C, & Vitiello, MV. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*, 1255-1273.

Parpura, V, Heneka, MT, Montana, V, Oliet, SH, Schousboe, A, Haydon, PG, Stout, RF Jr, Spray, DC, Reichenbach, A, Pannicke, T, Pekny, M, Pekna, M, Zorec, R, & Verkhratsky, A. (2012). Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem*, *121*, 4-27.

Patterson, BW, Elbert, DL, Mawuenyega, KG, Kasten, T, Ovod, V, Ma, S, Xiong, C, Chott, R, Yarasheski, K, Sigurdson, W, Zhang, L, Goate, A, Benzinger, T, Morris, JC, Holtzman, D, & Bateman, RJ. (2015). Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics. *Annals of Neurology*, *78*(3), 439-453. <https://doi.org/10.1002/ana.24454>

Pellerin, L, & Magistretti, PJ. (2012). Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab*, *32*, 1152-1166.

Petit, JM, Gyger, J, Burlet-Godinot, S, Fiumelli, H, Martin JL, & Magistretti, PJ. (2013). Genes involved in the astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS) are specifically regulated in cortical astrocytes following sleep deprivation in mice. *Sleep*, *36*, 1445-1458.

Polvikoski, T, Sulkava, R, Myllykangas, L, Notkola, IL, Niinisto, L, Verkkoniemi, A, Kainulinen, K, Kontula, K, Perez-Tur, J, Hardy, J, & Haltia, M. (2001). Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology*, *33*(4), 549-558.

Price, JL, & Morris, JC. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *45*, 358–368. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<358::AID-ANA12>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<358::AID-ANA12>3.0.CO;2-X)

Prinz, PN, Peskind, ER, Vitaliano, PP, Raskind, MA, Eisdorfer, C, Zemcuznikov, N, & Gerber, CJ. (1982). Changes in the sleep and waking EEGs of non-demented and demented elderly subjects. *J. Am. Geriatr. Soc.*, *30*(2), 86-93. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1982.tb01279.x>

Redline, S, Kirchner, HL, Quan, SF, Gottlieb, DJ, Kapur, V, & Newman, A. (2004). The effect of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Archives of Internal Medicine*, *164*(4), 406-418. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>

Reines, SA, Block, GA, Morris, JC, Liu, G, Nessly, ML, Lines, CR, Norman, BA, & Baranak, CC. (2004). Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology*, *62*(1), 66-71.

Rennels, ML, Gregory, TF, Blaumanis, OR, Kujimoto, K, & Grady, PA. (1985). Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Research*, 326(1), 47-63. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91383-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91383-6)

Reynolds, CF, Kupfer, DJ, Hoch, CC, Houck, PR, Stack, JA, Berman, SR, Campbell, PI, & Zimmer, B. (1987). Sleep deprivation as a probe in the elderly. *Archives of general psychiatry*, 44(11), 982-990. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800230062011>

Rich, JB, Rasmusson, DX, Folstein, MF, Carson, KA, Kawas, C, & Brandt, J. (1995). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(1), 51-55.

RIVM. (z.d.). *Dementie | Cijfers & Context | Huidige situatie | Volksgezondheidszorg.info*. Geraadpleegd op 3 januari 2020, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/dementie/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-dementie-huisartsenpraktijk>

Rodrigue, KM, Kennedy, KM, Devous, MD, Rieck, JR, Hebrank, AC, Diaz-Arrastia, R, Matthews, D, & Park, DC. (2012). β -Amyloid burden in healthy aging: Regional distribution and cognitive consequences. *Neurology*, 78(6), 387-395. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318245d295>

Rodriguez, JC, Dzierzewski, JM, & Alessi, CA. (2015). Sleep problems in the elderly. *Medicinal Clinics of North America*, 99, 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.013>

Rodriquez-Arellano, JJ, Parpura, V, Zorec, R, & Verkhratsky, A. (2016). Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 323, 170-182.

Roh, JH, Huang, Y, Bero, AW, Kasten, T, Stewart, FR, Bateman, RJ, & Holtzman, DM. (2012). Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Science Translational Medicine*, 4(150), 150ra122. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004291>

Roh, JH, Jiang, H, Finn, MB, Stewart, FR, Mahan, TE, Cirrito, JR, & de Lecea, L. (2014). Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Exp Med*, 211(13), 2487-2496.

Sakurai, T, Amemiya, A, Ishii, M, Matsuzaki, I, Chemelli, RM, Tanaka, H, & Arch, JR. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-585.

Sarchiapone, M, Mandelli, L, Carli, V, Iosue, M, Wasserman, C, Hadlaczky, G, ... Wasserman, D. (2014). Hours of sleep in adolescents and its association with anxiety, emotional concerns, and suicidal ideation. *Sleep Medicine*, 15(2), 248-254. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.780>

Sasper, CB, Cano, G, & Scammell, TE. (2005a). Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol*, 493(1), 92-98.

Sasper, CB, Lu, J, Chou, TC, & Gooley, J. (2005b). The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci*, 28(3), 152-157.

Sasper, CB, Scammell, TE, & Lu, J. (2005c). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1257.

Scammell, TE, Arrigoni, E, & Lipton, JO. (2017). Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron*, 93(4), 747-765. <https://doi.org/10.1013/j.neuron.2017.01.014>

Schwarz, JFA., Åkerstedt, T, Lindberg, E, Gruber, G, Fischer, H, & Theorell-Haglöw, J. (2017). Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *Journal of Sleep Research*, 26(3), 277-287. <https://doi.org/10.1111/jsr.12478>

Selkoe, DJ. (2003). Folding proteins in fatal ways. *Nature*, 426, 900-904. <https://doi.org/10.1038/nature02264>

Sexton, CE, Storsve, AB, Walhovd, KB, Johansen-Berg, H, & Fjell, AM. (2014). Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology*, 83, 967-973. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>

Shi, L, Chen, SJ, Ma, MY, Bao, YP, Han, Y, Wang, YM, Shi, J, Vitiello, MV, & Lu, L. (2017). Sleep disturbance increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 40, 4-16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010>

Shibata, M, Yamada, S, Kumar, SR, Calero, M, Bading, J, Frangione, B, Holtzman, DM, Miller, CA, Strickland, DK, Ghiso, J, & Zlokovic, BV. (2000). Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest*, 106(12), 1489-1499. <https://doi.org/10.1172/JCI10498>

Shokri-Kojori, E, Wang, G-J, Wiers, CE, Demiral, SB, Guo, M, Kim, SW, Lindgren, E, Ramirez, V, Zehra, A, Freeman, C, Miller, G, Manza, P, Srivastava, T, De Santi, S, Tomasi, D, Benveniste, H, & Volkow, ND. (2018). B- 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(17), 4483-4488. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>

Slats, D, Claassen, JAHR, Lammers, GJ, Melis, RJ, Verbeek, MM, & Overeem, S. (2012). Association between hypocretin-1 and amyloid- β_{42} cerebrospinal fluid levels in Alzheimer's disease and healthy controls. *Current Alzheimer Research*, 9(10), 1119-1125. <https://doi.org/10.2174/156720512804142840>.

Slats, D, Claassen, JAHR, Verbeek, MM, & Overeem, S. (2013). Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: focus on the role of hypocretin and melatonin. *Age Res Rev*, 12(1), 188-200.

Snowdon, DA, Greiner, LH, Mortimer, JA, Riley, KP, Greiner, PA, & Markesbery, WR. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*, 277(10), 813-817.

Sofroniew, MV. (2009). Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends neurosci*, 32, 638-647.

- Sperlings, RA, Aisen, PS, Beckett, LA, Bennett, DA, Craft, S, Fagan, AM, Iwatsubo, T, Jack Jr, CR, Kaye, J, Montine, TJ, Park, DC, Reiman, EM, Rowe, CC, Siemers, E, Stern, Y, Yaffe, K, Carrillo, MC, Thies, B, Morrison-Bogorad, M, Wagster, MV, & Phelps, CH. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Spiegel, K, Tasali, E, Leproult, R, & Van Cauter, E. (2009). Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(5), 253-261. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.23>
- Spira, AP, Gamaldo, AA, Yang, A, Wu, MN, Simonsick, EM, Bolgel, M, Zhou, Y, Wong, DF, Ferrucci, L, & Resnick, SM. (2013). Self-reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurology*, 70(12), 1537-1543. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4258>
- Spira, AP, Chen-Edinboro, LP, Wu, MN, Yaffe, K. (2014). Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Current Opinion in psychiatry*, 27(6), 478-483. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000106>
- Sprecher, KE, Kosciak, RL, Carlsson, CM, Zetterberg, H, Blennow, K, Okonkwo, OC, Sager, MA, Asthana, S, Johnson, SC, Benca, RM, & Bendlin, BB. (2017). Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology*, 89(5), 445-453. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004171>
- Steriade, M, Timofeev, I, & Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85, 1969– 1985.
- Stewart, WF, Kawas, C, Corrada, M, Metter, EJ. (1997). Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 48(3), 626-632.
- Tan, NC, Tan, MS, Hwang, SW, Teo, CC, Lee, ZKN, Soh, JYJ, How, CH. (2016). Sleep time and pattern of adult individuals in primary care in an Asian urbanized community: a cross-sectional study. *Medicine*, 95(35), e4749. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004749>
- Tanzi, R.E., Gusella, J.F., Watkins, P.C., Bruns, G.A., St. George-Hyslop, P., Van Keuren, M.L., Patterson, D., Pagan, S., Kunitz, D.M., & Neve, R.L. (1987). Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*, 235(4791), 880-884. <https://doi.org/10.1126/science.2949367>
- Tanzi, RE. (1999). A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. *Journal of Clinical Investigation*, 104, 1175-1179.
- Tanzi, RE, Moir, RD, & Wagner, SL. (2004). Clearance of Alzheimer's A β peptide. The many roads to perdition. *Neuron*, 43(5), 605-608. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.024>

Tarasoff-Conway, JM, Carare, RO, Osorio, RS, Glodzik, L, Butler, T, Fieremans, E, & Frangione, B. (2015). Clearance systems in the brain – implications for Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol*, 11(8), 457.

Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Institute of Electrical and Electronics Engineers*, 2(2), 1-11.

Terry, RD, Masliah, E, Salmon, DP, Butters, N, DeTeresa, R, Hill, R, Hansen, LA, Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 30(4), 572-580.

Thériault, P, ElAli, A, & Rivest, S. (2015). The dynamics of monocytes and microglia in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*, 7(1), 41-41.

Vanderheyden, WM, Lim, MM, Muziek, ES, & Gerstner, JR. (2018). Alzheimer's disease and sleep-wake disturbances: amyloid, astrocytes, and animal models. *The Journal of Neuroscience*, 38(12), 2901-2910.

Van Erum, J, Van Dam, D, & De Deyn, PP. (2017). Sleep and Alzheimer's disease: a pivotal role for the suprachiasmatic nucleus? *Sleep Medicine Reviews*, 40, 17-27.

<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.07.005>

Van Uden, E, Mallory, M, Veinberg, I, Alford, M, Rockenstein, E, Masliah, E. (2002). Increased extracellular amyloid deposition and neurodegeneration in human amyloid precursor protein transgenic mice deficient in receptor-associated protein. *J Neurosci*, 22(21), 9298-9304.

Verghese, PB, Castellano, JM, Garai, K, Wang, Y, Jiang, H, Shah, A, Bu, G, Frieden, C, & Holtzman, DM. (2013). ApoE influences amyloid-beta (A β) clearance despite minimal apoE/A β association in physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(19), E1807-E1816.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1220484110>

Verkhatsky, A, Rodríguez, JJ, & Parpura, V. Astroglia in neurological diseases. *Future Neurol*, 8, 149-158.

Wilson, RS, Arnolds, SE, Schneider, JA, Kelly, JF, Tang, Y, & Bennett, DA. (2006). Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology*, 27(3), 143-153. <https://doi.org/10.1159/000095761>

Xie, L, Kang, H, Xu, Q, Chen, MJ, Liao, Y, Thiyagarajan, M, O'Donnell, J, Christensen, DJ, Nicholson, C, Iliff, JJ, Takano, T, Deane, R, & Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 373-377.

<https://doi.org/10.1126/science.1241224>

Zeitler, JM, Buckmaster, CI, Parker, KJ, Hauck, CM, Lyons, DM, & Mignot, E. (2003). Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci*, 23(8), 3555-3560.

Zlokovic, BV. (2004). Clearing amyloid through the blood-brain barrier. *J Neurochem*, 89(4), 807-811. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02385.x>