

**De neuronale regulatie van slaap en de
slaapstoornissen REMsleep Behavior
Disorder en Slaapwandelen**

BACHELORSCRIPTIE

Josse Rühmann

S1712993

De neuronale regulatie van slaap en de slaapstoornissen REMsleep Behavior Disorder en Slaapwandelen.

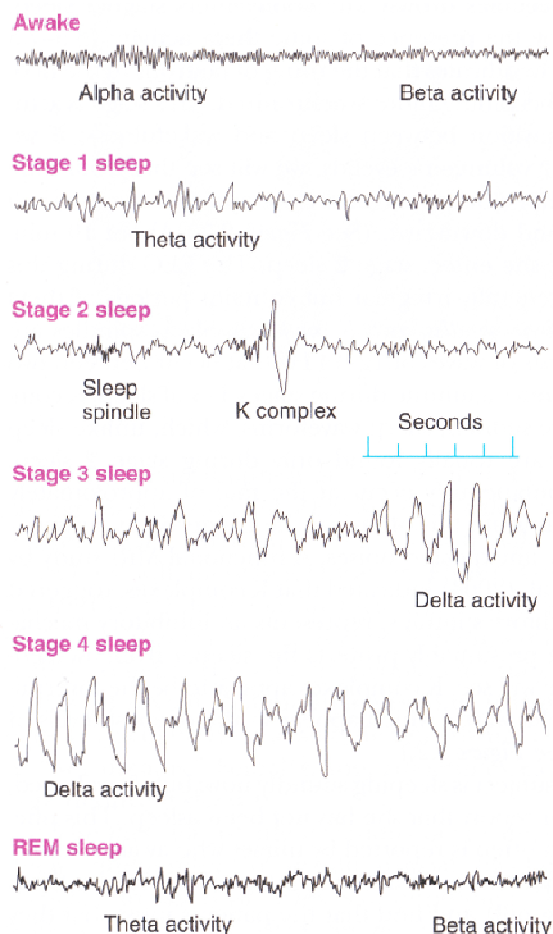
Inhoud

<i>Inleiding</i>	<i>Pg. 3</i>
<i>Neuronale basis van slaap</i>	<i>Pg. 6</i>
<i>Waken-Slapen flip-flop</i>	<i>Pg. 6</i>
<i>REM-nonREM flip-flop</i>	<i>Pg. 9</i>
<i>Parasomniën</i>	<i>Pg. 12</i>
<i>REMsleep Behavior Disorder</i>	<i>Pg. 12</i>
<i>Slaapwandelen</i>	<i>Pg. 16</i>
<i>Conclusie</i>	<i>Pg. 20</i>
<i>Referenties</i>	<i>Pg. 21</i>

Inleiding

Mensen slapen ongeveer een derde van hun leven. Dat is enorm veel tijd om aan iets te besteden waar we ons eigenlijk niets van kunnen herinneren. Het moet dan wel een hele nuttige functie hebben want eigenlijk is slapen maar een vreemde bezigheid. Toch komt het in bijna alle dieren voor (Tobler 1995). Gedurende het slapen is een organisme kwetsbaar en is het niet mogelijk om naar voedsel te zoeken, het moet dus wel erg belangrijk zijn om er toch zoveel tijd aan te besteden. Dat slapen belangrijk is blijkt ook uit studies waarbij slaapdeprivatie werd toegepast op ratten, wanneer dit lang genoeg werd volgehouden overlijden de ratten (Rechtschaffen 1983). Slapen is dus van vitaal belang. Gek genoeg is ondanks de belangrijke rol van slaap er nog weinig bekend over de exacte functie van slapen.

Dé functie van slaap bestaat waarschijnlijk dan ook niet, slaap heeft mogelijk meerdere functies. Net als het 'wakker zijn' ook een groot aantal verschillende functies heeft. Daarnaast is slaap ook niet één uniform geheel, dat de hele nacht gelijk is. Er zijn verschillende soorten slaap, remslaap, non-remslaap en Slow Wave Slaap. Maar voordat er verder wordt ingegaan op deze verschillende onderdelen van de slaap is het goed om een duidelijk definitie te geven van wat slaap nu eigenlijk is: een tijdelijke en makkelijk omkeerbare staat van verminderde ontvankelijkheid voor externe prikkels (Enc. Brit.). Een coma of narcose is niet snel te veranderen en is dus geen slaap, hetzelfde geldt voor winterslaap, ook al zit het woord slaap in de naam (Fuller 2006). Ondanks deze definitie is het nog niet zo makkelijk om slapen en waken altijd van elkaar te kunnen onderscheiden. Soms worden elementen die horen bij slaap waargenomen tijdens het wakker en vice versa. Een bekend voorbeeld hiervan is slaapwandelen, waarbij tijdens de slaap doelmatig complex gedrag kan worden uitgevoerd. Om dit soort abnormaal gedrag te kunnen begrijpen is het noodzakelijk om te weten hoe de slaap is opgebouwd en wat de verschillen zijn tussen de verschillende soorten slaap. De belangrijkste manier om de verschillende fases van slaap te meten is met een EEG, waarmee de elektrische activatie in de cortex wordt gemeten (Figuur 1). Tijdens het waken vind er vooral alpha en beta activiteit plaats. Dit bestaat uit een hoge frequentie golven met een lage amplitude. Er is desynchronisatie te zien, wat inhoud dat veel verschillende delen van de cortex actief zijn.

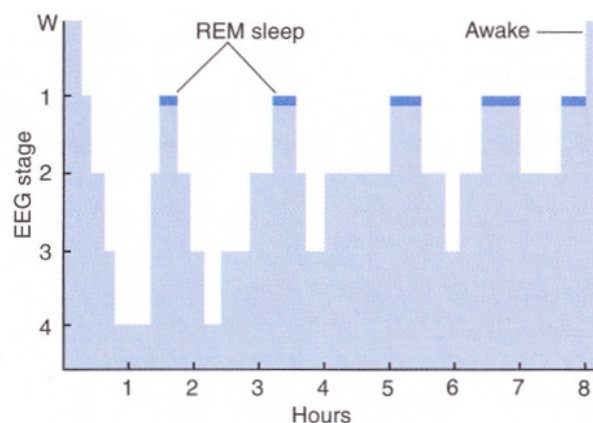


Figuur 1: EEG activiteit tijdens waken en verschillende stadia van slapen. (Carlson)

De non-remslaap bestaat op zijn beurt weer uit vier verschillende fases. De belangrijkste manier waarop deze fases van elkaar zijn te onderscheiden is een EEG opname (*Figuur 1*). De eerste fase (stage I) waarin je terecht komt na het in slaap vallen, is de transitiefase tussen waken en slapen. In het EEG is deze fase te herkennen aan de grote hoeveelheid aanwezige theta golven (in het algemeen gedefinieerd als het frequentiebereik van 4 tot 8 Hz). Deze fase duurt maar erg kort, na ongeveer tien minuten kom je terecht in fase 2. Het voornaamste kenmerk van deze fase is het voorkomen van K-complexen en slaapspoelen (sleep spindles) in het EEG. Wanneer je iemand wakker maakt uit deze eerste slaapfases komt het vaak voor dat diegene beweert niet te hebben geslapen en gewoon wakker was. Ongeveer een kwartier na het begin van de 2^e fase begint de 3^e fase van de non-remslaap. Hier begint er delta activiteit plaats te vinden in de cortex (frequentie 0.5-4 Hz). Dit zijn golven met een lage frequentie maar een hoge amplitude. Delta golven worden gedacht een synchronisatie van thalamocorticale activiteit weer te geven (Steriade 2003). Tussen fase 3 en 4 zit niet veel verschil behalve dat in fase 4 meer als 50% delta activiteit wordt waargenomen. Samen worden fase 3 en 4 dan ook wel Slow-Wave Sleep (SWS) genoemd. De cortex zelf kan ook delta golven opwekken, deze hebben een nog lagere frequentie als de normale delta golven (0,5-1Hz). Deze golven worden ook wel 'slow oscillations' genoemd (Fuller 2006).

Ongeveer 90 minuten na het in slaap vinden vindt de eerste remslaap episode plaats. Dit gaat gepaard met een aantal grote veranderingen ten opzichte van de non-remslaap. Op het EEG zijn opeens theta golven te zien, net zoals in de eerste fase van de non-remslaap. Dat duidt op een verlies van neuronale synchronisatie. Verder is te zien dat er oogbewegingen plaatsvinden, de Rapid Eye Movements waar deze staat van slaap zijn naam aan heeft te danken. En ten slotte is een belangrijk kenmerk ook nog dat er complete verlamming van de spieren optreedt (spieratonie). De enige spieren die niet worden beïnvloed zijn de oogspieren en de ademhalingspiers. Toch kunnen er tijdens normale remslaap soms wel bewegingen plaatsvinden. Dit zijn de zogeheten 'jerks' en 'twitches', korte bewegingen van voornamelijk het gezicht en de vingers (Datta 2010). Remslaap is de fase waaruit de meeste dromen gerapporteerd worden. Dit wil niet zeggen dat in de andere fases er geen dromen plaatsvinden, maar deze zijn vaak niet zo complex en 'levensecht' als de dromen die tijdens remslaap voorkomen.

Gedurende de slaap wisselen de verschillende fases elkaar af (*Figuur 2*). Een gemiddelde cyclus duurt ongeveer 90 minuten met daarin 20-30 minuten remslaap. De meeste SWS vindt plaats in het begin van de nacht, terwijl de remslaap in het tweede deel van de nacht juist toeneemt.



Figuur 2: Slaapfases gedurende de nacht. (Carlson)

Zoals gezegd gaat er soms iets mis in de regulatie van bepaalde aspecten van slaap, bijvoorbeeld bij slaapwandelen. Lang werd gedacht dat tijdens slaapwandelen dromen werden uitgevoerd. Dit komt echter niet of moeilijk overeen met de algehele spieratonie die optreedt tijdens remslaap, de fase waarin de meeste dromen plaatsvinden. Uit onderzoek is dan ook gebleken dat slaapwandelen voornamelijk plaatsvindt tijdens de non-remslaap (Broughton 1968). Het kan echter wel voorkomen dat dromen worden uitgevoerd. Een slaapstoornis waarin dit het geval is heet REM Sleep Behavioural Disorder (RSBD). In deze aandoening vindt er tijdens de remslaap geen spieratonie plaats waardoor iemand zijn of haar droom kan uitvoeren. Dit kan erg gevaarlijk zijn voor de persoon zelf of voor zijn of haar bedpartner.

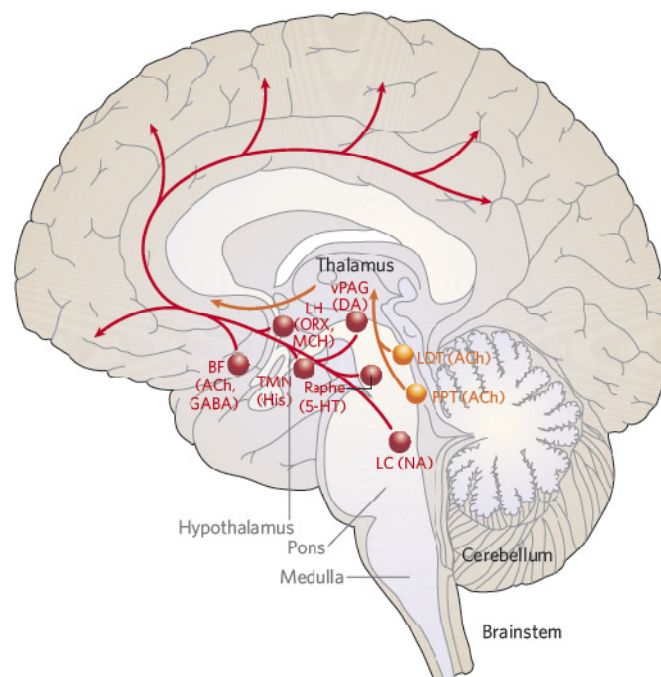
Bij deze slaapstoornissen gaat er dus iets mis in de regulatie van slaap. Om te weten wat er precies mis gaat moet worden gekeken naar de neuronale basis van slaap. Welke gebieden in de hersenen zijn hierbij betrokken? En welke neurotransmitters? Hoe beïnvloeden de betrokken gebieden elkaar? En op welke manier ontstaan de eigenschappen van non-rem en remslaap? In de volgende hoofdstukken wordt eerst de neuronale regulatie van slaap en de verschillende slaapstadia beschreven. Vervolgens wordt gekeken naar twee verschillende slaapstoornissen die op het eerste gezicht erg vergelijkbaar zijn, maar een zeer verschillende pathofysiologische oorsprong hebben. REM Sleep Behavioural Disorder en slaapwandelen. Ten slotte wordt getracht een weergave te geven van een mogelijke neuronale oorsprong van beide parasomniën die in overeenstemming is met de huidige kennis over de regulatie van slaap.

Wat is de neuronale basis van slaap?

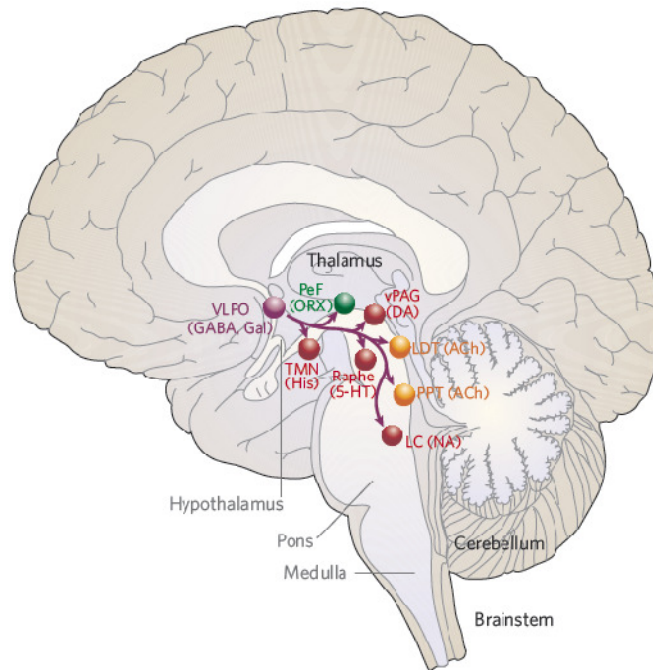
Om te kunnen begrijpen hoe parasomniën worden veroorzaakt is het eerst van belang om te weten hoe slaap op neuronaal niveau gereguleerd wordt. Het is niet verwonderlijk dat een groot aantal hersengebieden en neurotransmitters een rol spelen gezien de belangrijke rol die slapen speelt in het leven van ieder dier. In de laatste jaren is men door verbeterde technieken veel meer te weten gekomen over de regulatie van slaap. De theorie die op dit moment het meest ondersteund wordt, gaat uit van een flip-flop mechanisme van zowel slaap en waken, als van non-rem- en remslaap.

Waken-Slapen flip-flop

Voordat wordt besproken wat er gebeurt tijdens slapen, is het goed om te weten welke hersengebieden betrokken zijn bij arousal. Arousal is een psychologische staat van mentale alertheid en bewustzijn, die tijdens het waken het hoogst en tijdens slaap afwezig is. Er zijn twee pathways die bij arousal een belangrijke rol spelen (*Figuur 3*, Saper 2005). De eerste ontstaat in twee gebieden in de hersenstam, de pedunculopontine- en laterodorsal tegmental nuclei (PPT/LDT). Deze nuclei projecteren naar verschillende soorten neuronen in de thalamus die het transport van sensorische informatie naar de cortex controleren. De tweede pathway ontstaat in monoaminerge neuronen in de hersenstam en de caudale hypothalamus, de noradrenerge locus coeruleus (LC), de serotonerge dorsale (DRN) en mediane raphe nuclei, de dopaminerge ventral periaqueductal grey matter (vPAG) en de histaminerge tuberomammillaire neuronen (TMN). Vanuit deze kernen worden direct het basale forebrain (BF) en de cerebrale cortex geïnnerveerd. Deze beide pathways zijn betrokken bij arousal en zoals verwacht hebben ze hun hoogste activiteit tijdens het waken. Tijdens de SWS neemt de activiteit af van al deze celgroepen af en voor de kernen betrokken bij de tweede pathway blijft dit zo tijdens de remslaap. De PPT/LDT neuronen daarentegen vertonen tijdens remslaap een hoge activiteit die vergelijkbaar is met waken (Datta 2010).



Figuur 3. Schematische weergave van de hersengebieden die betrokken zijn bij arousal met hun neurotransmitters en projecties. (Saper 2005)



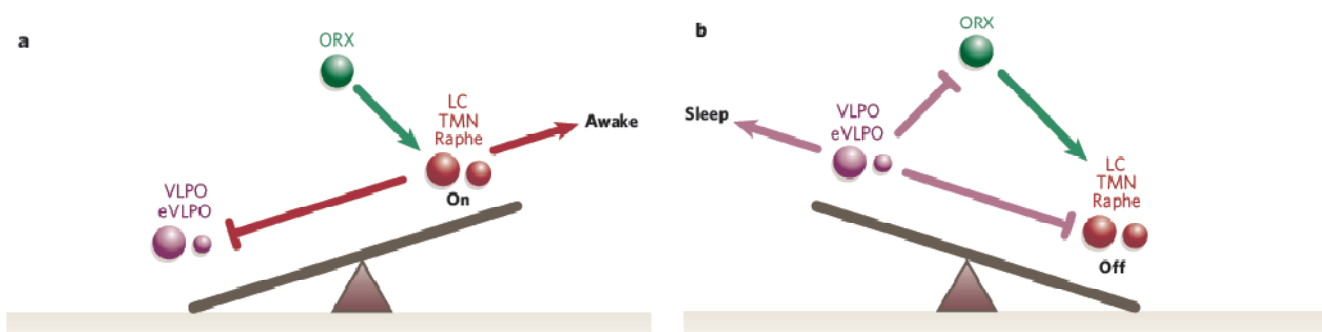
Figuur 4: Schematische weergave van de belangrijkste projecties van de VLPO richting de arousal systemen. (Saper 2005)

Om te gaan slapen moeten de celgebieden die zorgen voor arousal worden geremd. Een van de belangrijkste hersengebieden betrokken bij de transitie tussen waken en slapen is de ventrolaterale preoptische nucleus (VLPO) in de hypothalamus (Saper 2005). Dit gebied heeft projecties naar alle gebieden net genoemd als zijnde betrokken bij de regulatie van arousal, en is vooral actief tijdens het slapen (*Figuur 4*). De VLPO bevat voornamelijk GABAerge neuronen. GABA is een neurotransmitter die over het algemeen een inhiberend effect heeft. De VLPO op zijn beurt ontvangt inhiberende input vanuit de meeste monoaminerge nuclei die betrokken zijn bij arousal. Deze wederzijdse remming heeft geleid tot de vorming van een theorie gebaseerd op een flip-flop mechanisme (Saper 2001). Tijdens het waken wordt de VLPO geremd door de arousalsystemen in de hersenstam, waardoor je overdag actief en alert bent. 's Nachts wordt dit mechanisme omgedraaid, en remt de VLPO juist de arousalsystemen. De overgang van de ene naar de andere staat verloopt snel. Wanneer een systeem sterker wordt dan het andere zorgt het niet alleen voor een directe remming, indirect wordt het bovenliggende systeem nu ook zelf steeds minder afgeremd waardoor een positieve feedback ontstaat. Dat deze transities snel verlopen is van groot belang, omdat anders verschillende elementen van waken en slapen door elkaar gaan lopen. Dit zou leiden tot grote kwetsbaarheid van een organisme, een slapend dier dat toch nog beweegt is een makkelijke prooi.

Er zijn echter nog andere factoren die een rol spelen bij het reguleren van de switch. Wanneer dit niet het geval zou zijn zou het systeem namelijk altijd in dezelfde stand blijven staan, er vindt immers positieve feedback plaats. De regulatie heeft te maken met twee manieren waarop de slaap gereguleerd wordt: homeostase en het circadiane systeem (Saper 2005). Gedurende de dag wordt er een slaapschuld opgebouwd doordat de concentratie van bepaalde stoffen langzaam oploopt naarmate een organisme langer wakker is. Een stof waarvan op dit moment wordt gedacht dat het deze eigenschap heeft is adenosine, een stof die vrijkomt bij het produceren van energie in de hersenen. Gebleken is dat tijdens

slaapdeprivatie de concentratie van extracellulair adenosine in het basale forebrain proportioneel met de duur van de slaapdeprivatie toeneemt. Tijdens de daaropvolgende slaaperiode neemt de adenosine concentratie ook weer proportioneel af (Porkka-Heiskanen 1997). Er is aangetoond dat adenosine een remmend effect heeft op de neuronen in het basale forebrain die de VLPO inhiberen (Chamberlin 2003). Wanneer de concentratie van adenosine toeneemt wordt de VLPO dus minder sterk geïnhibeerd, waardoor mogelijk de switch van waken naar slapen kan plaatsvinden.

Naast dit homeostatische proces van het opbouwen van een slaapschuld, is er de circadiane regulatie. De circadiane regulatie wordt gestuurd door de suprachiasmatische nucleus (SCN). De output van de SCN loopt via verschillende schijven, waarvan de belangrijkste de dorsomediale nucleus van de hypothalamus (DMH) is (Saper 2005). De DMH projecteert onder andere naar de VLPO, en doet dit met GABAerge neuronen. Dit zorgt er voor dat tijdens de lichtperiode wanneer de SCN actief is, deze via de DMH de VLPO remt. Een mogelijke reden dat de SCN niet direct op de VLPO projecteert heeft te maken met het feit dat sommige organismen dagactief en andere nachtactief zijn. De SCN is altijd actief tijdens de lichtperiode, en de VLPO altijd tijdens de slaaperiode, maar deze zijn soms gelijk en soms tegengesteld. Gedacht wordt dat de DMH er voor zorgt dat de regulatie toch goed verloopt. Naast de VLPO projecteert de DMH ook nog naar een ander gebied gelegen in de laterale hypothalamus, de orexineneuronen (ORX, ook wel bekend als hypocretine neuronen). Deze neuronen produceren het peptide orexine en projecteren naar bijna alle monoaminerge nucleï betrokken bij arousal. Overdag worden de orexineneuronen door de DMH aangezet tot het produceren van orexine, wat vervolgens voor een extra stimulatie van het arousal systeem zorgt. De orexineneuronen worden niet alleen door de SCN geïnnerveerd, ook hongersignalen zetten aan tot de productie van orexine (Yamanaka 2003). Dus wanneer een organisme honger heeft wordt het arousal systeem gestimuleerd zodat er naar voedsel gezocht kan worden. Verzadigingssignalen hebben dan ook een remmend effect op de orexine productie. Ten slotte worden de orexineneuronen ook nog geremd door projecties vanuit de VLPO (Saper 2005). Hierdoor ontstaat het volgende model (*Figuur 5*)

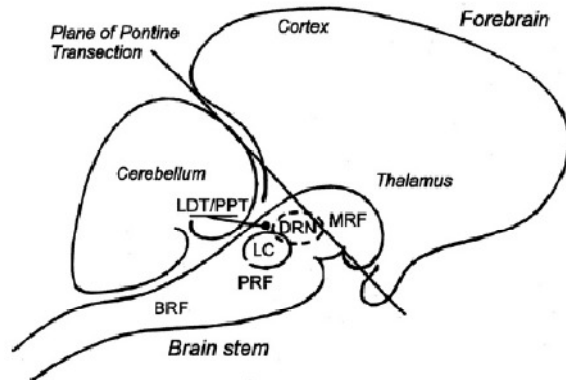


Figuur 5: Schematische weergave van het flip-flop model voor waken en slapen. Links staat de flip-flop op waken. De arousal systemen worden gestimuleerd door orexineneuronen en ze remmen de VLPO. Rechts het model tijdens slaap, de VLPO remt zowel de orexineneuronen als de arousal systemen. (Saper 2005)

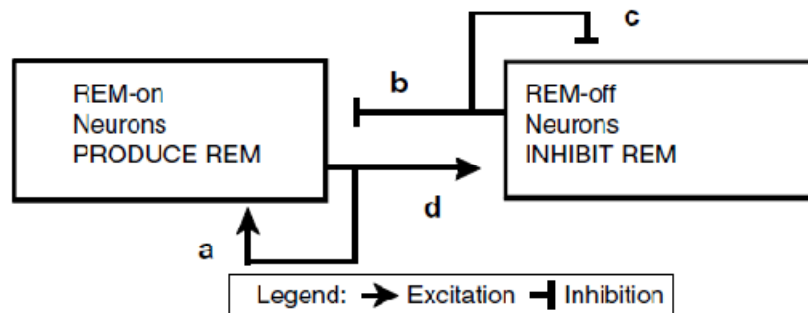
REM-nonREM flip-flop

De waak-slaap flip-flop is een model dat weergeeft hoe de overgangen tussen waken en slapen worden gereguleerd. Het verklaart echter niet wat er gebeurt bij de overgang van non-rem naar remslaap. Remslaap verschilt zoals gezegd erg van non-remslaap, zo is er bij remslaap sprake van een veranderde hersenactiviteit die is te vergelijken met waken. Er vinden snelle oogbewegingen plaats, en er is sprake van algehele spieratonie met uitzondering van de ademhalingspiers en oogspieren.

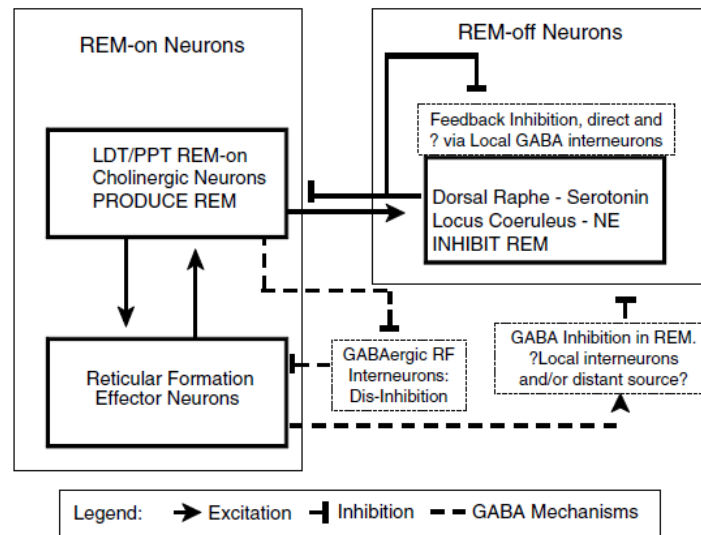
Onderzoek naar remslaap wordt al jarenlang uitgevoerd. In 1962 werd aangetoond dat in katten het neuronale mechanisme wat remslaap veroorzaakt zich in de hersenstam bevindt. Een laesie geplaatst net boven de pons en het midbrain zorgt ervoor dat remslaap nog wel wordt geregistreerd in de hersenstam maar niet meer in de cortex (Figuur 6, Jouvet 1962). Verder onderzoek naar de regulatie van remslaap focuste zich in het begin vooral op de wisselwerking tussen de cholinerge en noradrenerge nuclei in de hersenstam (McCarley 1975). Dit model gaat uit van twee groepen neuronen: rem-on neuronen die remslaap stimuleren, en rem-off neuronen die remslaap onderdrukken. De rem-off neuronen remmen de rem-on neuronen waardoor er geen remslaap plaatsvindt. Daarnaast remmen ze echter ook zichzelf, waardoor op een gegeven moment hun activiteit zo laag wordt dat de remming op de rem-on neuronen wegvalt, en deze actief kunnen worden waardoor er remslaap kan plaatsvinden. De rem-on neuronen hebben een positieve feedback op zichzelf waardoor de remslaap aanhoudt. Echter op hun beurt stimuleren ze juist de rem-off neuronen waardoor deze na een tijdje weer de overhand krijgen en de rem-on neuronen weer beginnen te inhiberen. Dit leidt tot het volgende model (Figuur 7).



Figuur 6: Schematische weergave van kernen betrokken bij remslaap en de locatie van de laesie geplaatst door Jouvet (McCarley 2007).



Figuur 7: Het mutuele inhibitie model voor remslaap regulatie (McCarley 2007, aangepast van McCarley 1975).

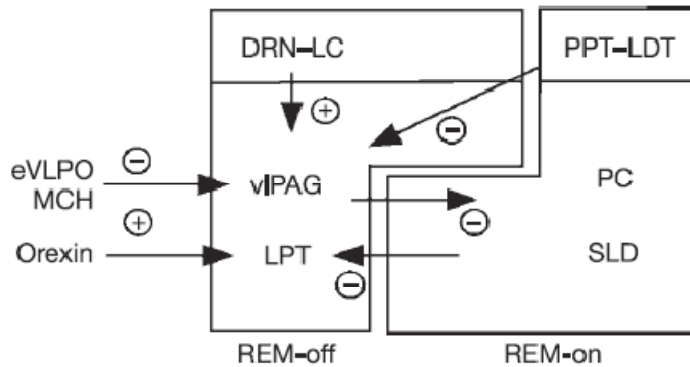


Figuur 8: Het mutuele inhibitie model met de verschillende hersenstructuren en neurotransmitters die hierbij (mogelijk) betrokken zijn. (McCarley 2007).

In de loop der tijd is het model verder uitgewerkt en uitgebreid, en zijn de precieze hersengebieden waar de rem-on en rem-off neuronen zich bevinden in kaart gebracht (*Figuur 8*, McCarley 2007). Eerder werd vermeld dat bepaalde nuclei, de cholinerge PPT/LDT actief zijn tijdens zowel arousal als tijdens de remslaap, maar niet tijdens de SWS. Deze nuclei, zo blijkt, bevatten rem-on neuronen. Naast de eerder genoemde innervatie van neuronnen in de thalamus projecteert de PPT/LDT namelijk ook naar de pontine reticular formation (PRF). De PRF bevat neuronnen betrokken bij het produceren van de kenmerken van remslaap. Wanneer in ratten een acetylcholine-agonist direct in de PRF wordt toegebracht, blijkt dat verschillende symptomen van remslaap te worden geproduceerd (McCarley 2007). Er zijn sterke aanwijzingen dat de rem-off neuronnen zich bevinden in de noradrenerge locus coeruleus (LC) en de serotonerge dorsale raphe nuclei (DRN). Deze kernen zijn onderdeel van het arousalstelsel en onderdrukken slaap, en dus ook remslaap. Orexineneuronnen spelen misschien ook hier een rol. Door rem-off neuronnen te stimuleren bevordert orexine de arousal, en zorgt het ervoor dat er overdag geen kenmerken van remslaap kunnen plaatsvinden. In de laatste jaren wordt ook GABA een steeds grotere rol toegedicht in de regulatie van de rem-on en rem-off neuronnen. Een compleet overzicht van dit model is te vinden in een review van McCarley (McCarley 2007).

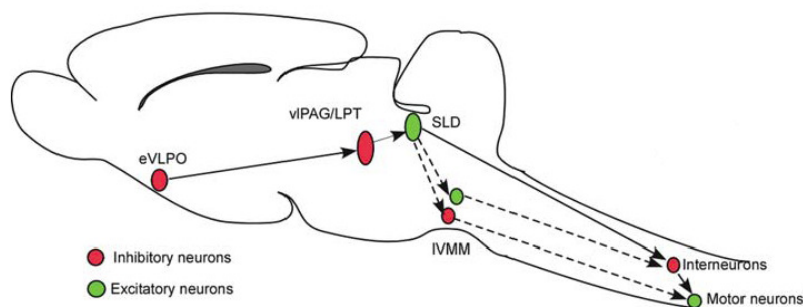
Recentelijk is er echter een ander model ontwikkeld door Lu et al. (Lu 2006). Wanneer in ratten bepaalde celkernen waarvan gedacht werd dat ze noodzakelijk waren voor de productie van remslaap worden gelaeserd, blijkt namelijk dat dit maar een klein effect heeft op het ontstaan van remslaap. Hieruit kan worden opgemaakt dat er andere gebieden in de hersenen aanwezig moeten zijn die een rol spelen bij het opwekken van remslaap. Lu et al. identificeerde door middel van anterograde tracing en het maken van laesies het venterolaterale deel van de periaqueductal grey matter (vlPAG) en de laterale pontine tegmentum (LPT) als rem-off gebieden. Deze nuclei worden geïnnerveerd door rem-inactieve orexineneuronnen als mede door rem-actieve GABAerge neuronnen in de extended part of the ventrolateral preoptic nucleus (eVLPO). Vanuit de vlPAG en de LPT lopen projecties naar twee gebieden in het mesopontine tegmentum: de sublaterodorsale nucleus (SLD) en de precouruleus regio (PC), waarvan eerstgenoemde de belangrijkste is. Deze

gebieden vertonen verhoogde activiteit tijdens remslaap en worden geïdentificeerd als rem-on gebieden. De projecties vanuit de vIPAG-LPT naar de SLD zijn GABAerg, en dus inhiberend. De SLD op zijn beurt heeft ook GABAerge projecties richting de vIPAG-LPT. Deze gebieden werken dus als een flip-flop waarbij ze elkaars activiteit onderdrukken, en tegelijkertijd hun eigen activiteit bevorderen (*Figuur 9*, Lu 2006).



Figuur 9: Het non-rem-rem flip-flop model van Lu et al. (Lu 2006)

Zoals gezegd wordt remslaap gekenmerkt door verschillende eigenschappen. Bij het ontstaan en reguleren van deze eigenschappen spelen de rem-on gebieden een belangrijke rol. Gevonden is dat vanuit de PC glutamerge, en dus excitatoire, projecties lopen richting het mediale septum (Lu 2006). Dit hersengebied op zijn beurt bevat GABAerge neuronen die de hippocampus innervieren, en er voor verantwoordelijk worden gehouden een belangrijke rol te spelen in de generatie van de theta golven die op het EEG te zien zijn tijdens remslaap. Andere regio's die betrokken zijn bij EEG activatie zijn de thalamus, PRF en het basale forebrain (McCarley 2007). Een ander belangrijk kenmerk van de remslaap is de spieratonie. Bij het ontstaan hiervan speelt de SLD een grote rol (*Figuur 10*). Vanuit de SLD lopen projecties direct naar het ruggenmerg waar ze via inhiberende interneuronen de motorneuronen kunnen remmen (Fuller 2007). Daarnaast projecteert de SLD ook naar een gebied in de medulla de magnocellular reticular formation (MCRF). Neuronen vanuit dit gebied hebben ook projecties richting het ruggenmerg het is alleen niet bekend of deze direct op de motorneuronen, of via interneuronen werken. Daarnaast is ook niet bekend of ze inhibitor of excitatoir zijn (Fuller 2007).



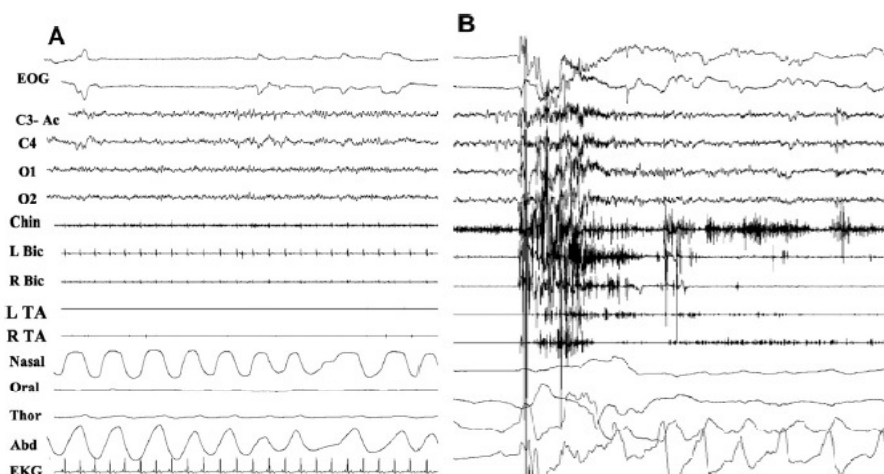
Figuur 10: Schematische weergave van de hersengebieden in het rattenbrein betrokken bij het ontstaan van spieratonie. IVMM is overeenkomstig met de MCRF (Fuller 2007).

Parasomniën

Er is een groot aantal parasomniën en gezien het aantal verschillende hersengebieden die betrokken zijn bij de regulatie van slaap en al zijn aspecten is het ook niet zo verwonderlijk dat er wel eens iets mis kan gaan. Parasomniën kunnen variëren van vrij onschuldig, zoals slaappraten tot zeer ernstig, zoals sleep terrors en remsleep behavior disorder. Ze kunnen ruwweg worden ingedeeld in drie categorieën: arousal disorders, waarbij aspecten van waken plaatsvinden tijdens non-remslaap; remslaap parasomniën, waarbij aspecten van waken plaatsvinden tijdens remslaap; en de overige parasomniën die niet in een van twee eerste categorieën passen. Het bekendste voorbeeld van een arousal disorder is slaapwandelen, een voorbeeld van een ernstige remslaap parasomnie is REMsleep Behaviour Disorder. Deze beide stoornissen zullen worden besproken aan de hand van een korte klinische inleiding, waarna dieper wordt ingegaan op de mogelijke neuronale misregulatie. Hierbij wordt geprobeerd om mogelijke oorzaken te plaatsen in het raamwerk van de modellen die eerder gepresenteerd zijn.

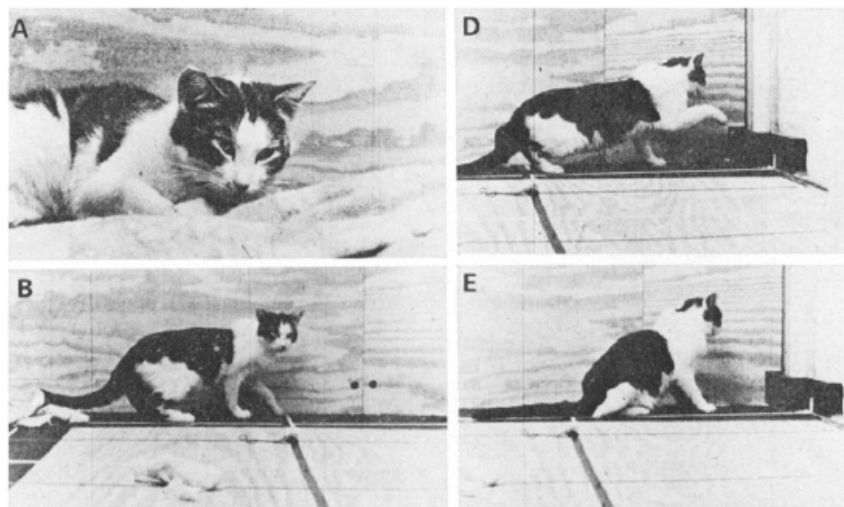
REMSleep Behaviour Disorder

REMSleep Behaviour Disorder (RSBD) wordt gekenmerkt door het ontbreken van spieratonie tijdens de remslaap. In mensen werd de aandoening voor het eerst geregistreerd in 1986 (Schenk 1986). Het komt voor in minder dan 1% van de populatie, en treft voornamelijk mannen (~90%). De onset van de aandoening begint over het algemeen pas op latere leeftijd (<50 jaar). Het wordt gekarakteriseerd door 'een verhoogde electromyografie (EMG) uitslag en door uitgebreide en complexe motoractiviteit geassocieerd met het uitvoeren van dromen' (Avidan 2009). De ernst van de aandoening kan per nacht, maar ook binnen dezelfde nacht verschillen. Over het algemeen is het voornamelijk stereotiep gedrag dat wordt vertoond, gevallen waarbij personen uit bed opstaan en echt complex gedrag uitvoeren zijn zeldzaam. Gedrag dat voorkomt tijdens een episode van RSBD kan variëren van praten, schreeuwen en lachen tot slaan, schoppen, bijten en opspringen uit bed (Iranzo 2008). Dit kan tot zeer gevaarlijke situaties leiden voor de patiënt zelf en zijn of haar bedpartner, waarbij verwondingen en zelfs botbreuken niet onregelmatig voorkomen.



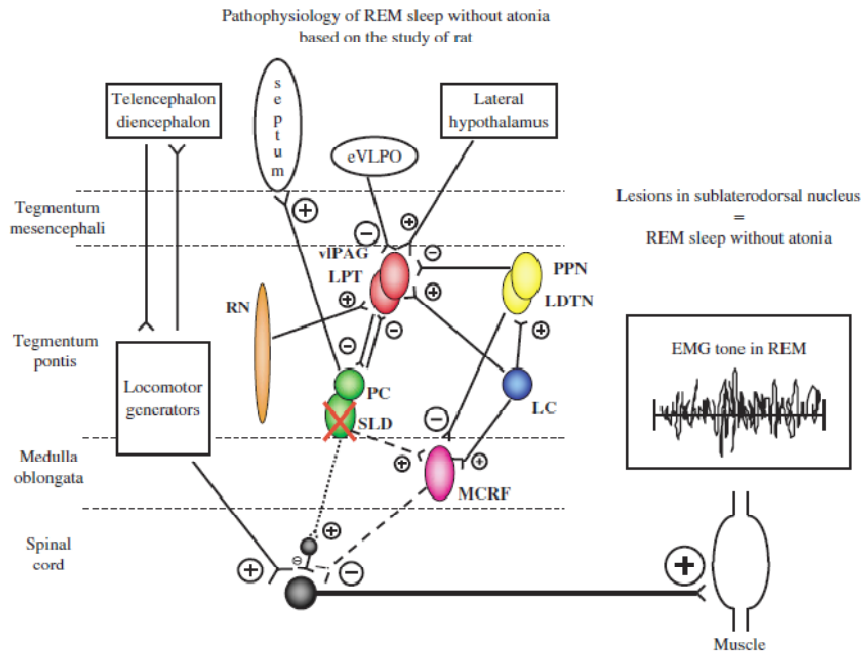
Figuur 11: Links een weergave van een polysomnografie (PSG) van een gezond persoon tijdens remslaap, er is sprake van spieratonie. Rechts een PSG van een RSBD patiënt. Een korte burst van hevige activiteit is te zien in alle spieren. (Iranzo 2008).

Wanneer een patiënt na een episode wordt wakker gemaakt en wordt gevraagd waarover hij heeft gedroomd, komt dit vaak overeen met het soort bewegingen die plaatsvonden tijdens de episode. De dromen die worden gerapporteerd zijn vaak onplezierig en gewelddadig, wat overeenkomt met de over het algemeen gewelddadige vormen van gedrag die worden waargenomen. Patiënten zelf kunnen als ze wakker worden vaak niets meer herinneren van hun abnormale gedrag (Iranzo 2008). Hierdoor weten mensen vaak niet dat ze RSD hebben. Om de stoornis te kunnen diagnosticeren is een polysomnografie (PSG) noodzakelijk (*Figuur 11*). Verschillende aspecten van RSD kunnen namelijk ook voorkomen als onderdeel van of in combinatie met andere slaapproblemen. Er is op dit moment nog geen specifieke drug tegen RSD op de markt, maar drugs die worden gebruikt om de ernst van de aandoeningen te verminderen zijn clonazepam en melatonine (Iranzo 2008).



Figuur 12: Een kat met een laesie in de subcorticeus vertoont RSWA (Hendricks 1982).

Al voordat RSD officieel erkend werd als een nieuw soort slaapprobleem in 1986 werd er onderzoek gedaan naar remslaap zonder spieratonie (RSWA). Wanneer in katten laesies worden geplaatst in de subcorticeus (het equivalent van de SLD in ratten) ontstaat er RSWA (*Figuur 12*) (Jouvet 1972). De grootte en de specifieke plek van de laesies bepaalt de complexiteit van de RSWA (Hendricks 1982). Naast de subcorticeus werd een belangrijke rol toegedicht aan de magnocellulaire reticulair formatie (MCRF) bij het ontstaan van spieratonie. Gedacht wordt dat deze neuronen onderdeel zijn van de pathway tussen subcorticeus en motorneuronen. Bij het ontstaan van spieratonie is ratten is de SLD direct betrokken, specifiek het ventrale deel van de SLD (vSLD). Vanuit de vSLD lopen glutamerge projecties direct naar het ruggenmerg, richting GABAerge interneuronen die motorneuronen inhiberen. Laesies van de vSLD zorgen ervoor dat de motorneuronen niet meer geremd worden door de interneuronen wat leidt tot een verlies van spieratonie tijdens remslaap. Wanneer in de ratten de MCRF wordt gelaeserd leidt dit niet tot een verlies van spieratonie (Lu 2006). De MCRF is dus niet noodzakelijk voor het ontstaan van spieratonie. Wanneer nu deze resultaten in het nonREM-REM flip-flop model worden geplaatst ontstaat het volgende model voor het ontstaan van spieratonie in de rat (*Figuur 13*, Boeve 2007).



Figuur 13: Een model voor RSWA in de rat. Laesies van de SLD (rode kruis) zorgen voor een verlies van spieratonie (Boeve 2007).

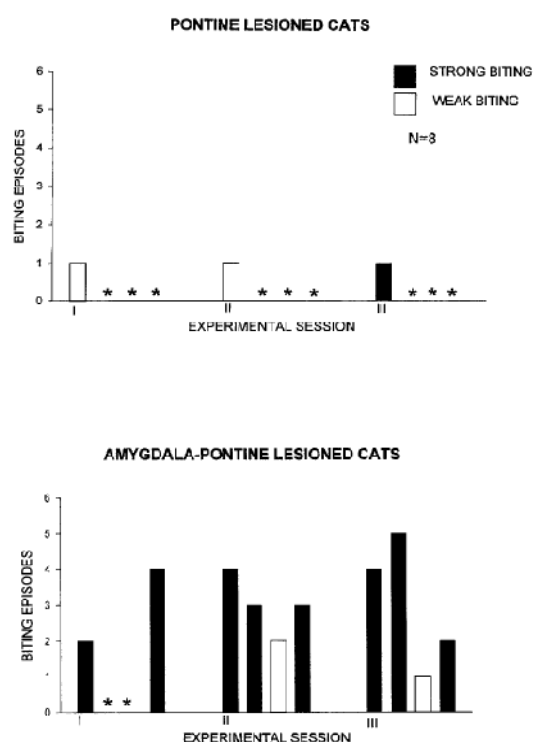
In mensen is er niet veel bekend over welke hersenstructuren precies een rol spelen bij het ontstaan van RSB. Door te kijken naar de effecten van laesies in de hersenstam en de effecten van drugs die de RSB symptomen beïnvloeden probeert men meer te weten te komen. De drugs die het meest worden gebruikt bij de behandeling van RSB zijn clonazepam en melatonine (Boeve 2007). Clonazepam is een benzodiazepine. Verassend genoeg vind er geen terugkeer van spieratonie plaats na behandeling met clonazepam. De precieze reden dat de drug dan wel werkt bij de behandeling van RSB is niet bekend. Mogelijk remt het de motor reflexen in het ruggenmerg door middel van GABAerge activiteit (Dullery). Melatonine zorgt wel voor terugkeer van spieratonie, maar ook hiervan is het mechanisme waarmee dit gebeurt niet bekend. (Kunz 1999). Er zijn een aantal gevallen bekend van personen waar een laesie in de hersenstam gepaard gaat met RSB (Boeve 2007). In enkele gevallen is een gebied dat mogelijk overeenkomstig is met de SLD beschadigd in de laesie, wat overeenkomt met het hier boven weergegeven model voor RSWA in de rat (*Figuur 13*). Boeve et al. postuleren dan ook dat het humane model voor RSB in essentie hetzelfde is als het ratmodel. Hierbij moeten worden aangemerkt dat de aanwezigheid van de SLD en andere gebieden betrokken in dit proces nog niet in mensen is aangetoond. Het is dus mogelijk dat andere, nog niet-ontdekte hersengebieden en neurochemische processen ook een rol spelen bij het ontstaan van RSB.

Een andere mogelijke manier waarop RSB kan worden veroorzaakt is via de locomotor generators (Boeve 2007). Dit zijn de gebieden in de hersenen die motorische bewegingen genereren. Dit is in *Figuur 13* weergegeven aan de linkerkant. Over het mechanisme dat aan deze pathway ten grondslag ligt is nog weinig bekend. Tijdens remslaap worden deze locomotor generators waarschijnlijk geremd. Wanneer deze remming ontbreekt is het mogelijk dat de activiteit van de generators het spieratonie veroorzakende effect van SLD overstemt, en er dus bewegingen kunnen plaatsvinden tijdens de remslaap. Deze theorie verklaart waarom in sommige gevallen van patiënten met een serieuze vorm

van slaapapneu (een slaapstoornis waarbij er tijdens de slaap perioden van ademstilstand voorkomen) soms droomuitvoerend gedrag is te zien, terwijl op het PSG geen verminderde spieratonie zichtbaar is (Iranzo 2005). Aan de andere kant zijn er ook personen waarbij wel RSWA plaatsvindt maar geen droomuitvoerend gedrag. In deze patiënten is dan ook geen sprake van RSBD (Boeve 2007). Het apart voorkomen van RSWA en droomuitvoerend gedrag zonder RSWA duidt erop dat bij het ontstaan van RSBD verschillende mechanismen en pathways betrokken zijn. Ten slotte moet worden opgemerkt dat droomuitvoerend gedrag impliceert dat een persoon handelingen uitvoert die in zijn droom voorkomen. Het omgekeerde kan echter ook voorkomen, namelijk dat de droom wordt gevormd rond de bewegingen die het lichaam maakt. Het is niet precies bekend welke van de twee theorieën juist is maar het is goed mogelijk dat beide aspecten een rol spelen bij RSBD (Boeve 2007).

Een ander aspect waar tot nu toe nog weinig aandacht aan is besteed is de inhoud van de dromen in patiënten met RSBD. Over het algemeen hebben de dromen een onplezierig en gewelddadig karakter. Gevonden is dat dromen in RSBD patiënten meer agressie bevatten dan dromen in gezonde personen (Fantini 2005). Dromen met een seksueel karakter worden echter nooit gemeld door RSBD patiënten. Dit komt overeen met de vinding dat begerend gedrag met betrekking tot seks of voeding nooit is gerapporteerd in RSBD (Fantini 2005). Mogelijk speelt de amygdala een rol bij veranderde droominhoud. De amygdala is betrokken bij de regulatie van emoties en vertoont een verhoogde activiteit tijdens de remslaap (Maquet 1996). Ook lopen er vanuit de centrale nucleus van de amygdala sterke excitatoire projecties naar de SLD (Boissard 2003). Wanneer in katten met een laesie in de subcorticaal regio ook unilateraal een amygdala wordt gelaesied is tijdens de remslaap jacht en bijtgedrag te zien. Katten waarbij de amygdala intact was gelaten vertoonden dit gedrag niet (Figuur 14, Zagrodzka 1998). Of laesies van de amygdala in ratten of mensen ook een effect hebben op gedrag tijdens de remslaap moet nog worden onderzocht. In narcolepsie patiënten kan heftige emotie leiden tot een cataplexie aanval. Uit onderzoek is gebleken dat er sprake is van een verhoogde amygdala activiteit tijdens het kijken naar grappige foto's (Schwarz 2008). Mogelijk zorgt deze verhoogde amygdala activiteit voor een sterkere excitatie van de SLD wat ertoe leidt dat tijdens het waken er toch plotseling spieratonie kan optreden.

RSBD is in veel gevallen waargenomen in combinatie met andere neurodegeneratieve stoornissen. In de meeste gevallen zijn dit stoornissen met een gelijke pathologische oorsprong (Boeve 2007). Zo is RSBD geassocieerd met Parkinson's Disease (PD), dementie



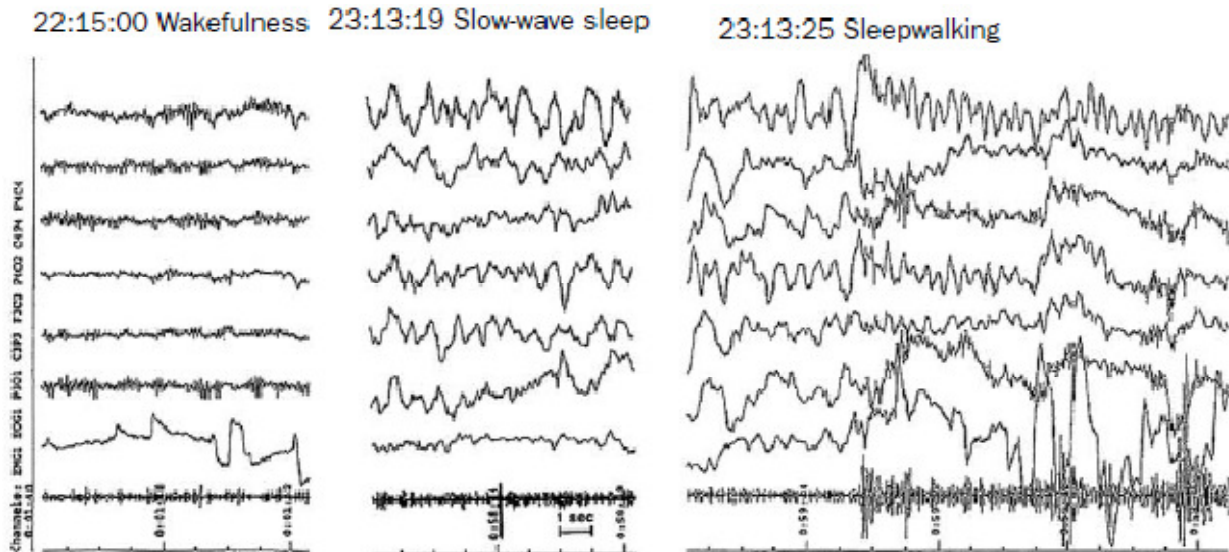
Figuur 14: Bijtgedrag in katten met een laesie in de subcorticaal regio (boven) of wel (onder) in combinatie met een laesie in de amygdala (Zagrodzka 1998).

met Lewy bodies (DLB) en multiple systems atrophy (MSA). Dit zijn allemaal stoornissen waarbij er een ophoping plaatsvindt van het eiwit α -synuclein. Deze stoornissen worden daarom ook wel synucleinopathieën genoemd. In PD en DLB leidt de ophoping van α -synuclein tot de vorming van de karakteristieke Lewy bodies. RSBD komt veel meer voor in combinatie met deze synucleinopathieën, dan in combinatie met niet-synucleinopathische neurologische stoornissen. Echter, aangezien niet alle gevallen van RSBD geassocieerd zijn met synucleinopathie is het niet waarschijnlijk dat de ophoping van α -synuclein direct verantwoordelijk is voor RSBD (Iranzo 2008). Een andere overeenkomstigheid tussen PD, DLB en MSA is een verminderde werking van het dopaminerge nigrostriatale systeem. Dat ook RSBD hierdoor wordt veroorzaakt is echter niet erg waarschijnlijk (Iranzo 2008). Een recent model voor het ontstaan van PD geeft een mogelijke verklaring voor de associatie tussen PD en RSBD (Braak 2003). Dit model voorspelt dat de ophoping van α -synuclein begint in de medulla en langzaam zich richting de cortex verplaatst. Hierbij wordt in een vroeg stadium RSBD veroorzaakt en later, wanneer ook hogere hersengebieden zijn aangetast, ontstaat PD en vervolgens dementie. Dit model komt overeen met de vinding dat RSBD zich vaak manifesteert jaren voor de onset van PD (Boeve 2007). Eenzelfde resultaat is gevonden wanneer gekeken werd naar RSBD in combinatie met DLB (Caselli 2006). Uit deze resultaten kan worden afgeleid dat RSBD mogelijk een risicofactor is voor het ontstaan van neurodegeneratieve stoornissen. Echter, er zijn ook Parkinson-patiënten die nooit RSBD ontwikkelen evenals patiënten waarbij PD eerder optreedt als RSBD (Iranzo 2008). Het model verklaart dus niet alle gevallen van RSBD.

Slaapwandelen

Slaapwandelen, ook wel somnambulisme genoemd, is een stoornis van arousal. Het wordt gekenmerkt door een dissociatie van de mentale arousal en de motorische arousal (Bassetti 2000). Slaapwandelaars vertonen gedrag dat normaal alleen voorkomt bij het waken tijdens de slaap. De stoornis komt relatief veel voor, tot wel 20% van alle kinderen heeft wel eens een slaapwandelepisode. In volwassenen komt slaapwandelen voor in ongeveer 4% van de populatie (Pressman 2007). Het gedrag dat tijdens het slaapwandelen plaatsvindt bestaat uit automatismen maar kan zeer complexe vormen aannemen. Er zijn gevallen bekend waarin personen koken, een muziekinstrument bespelen en zelfs autorijden tijdens het slaapwandelen (Plazzi 2005). Aan het eind van een slaapwandelepisode gaan de meeste mensen weer terug naar bed. Wanneer ze in de ochtend wakker worden kunnen ze zich vaak niets herinneren van hun nachtelijke activiteit. Net als RSBD kan slaapwandelen leiden tot verwondingen voor de slaapwandelaar zelf of zijn omgeving. Er zijn zelfs gevallen bekend van slaapwandel-gerelateerde doodslag (Broughton 1994). De meeste gevallen van slaapwandelen zijn gelukkig een stuk milder waardoor behandeling vaak alleen bestaat uit het voorkomen van factoren die slaapwandelen kunnen induceren. Op een EEG is tijdens slaapwandelen voornamelijk delta activiteit te zien, met tussendoor theta, alpha en beta golven (*Figuur 15*).

Over de oorzaak van slaapwandelen is niet veel bekend. Gevonden is dat het runt in families en vaak voorkomt in combinatie met andere non-remslaapstoornissen (Plazzi 2005). Dit duidt op een genetische basis voor slaapwandelen en het blijkt dat het gen HLA-DQB1



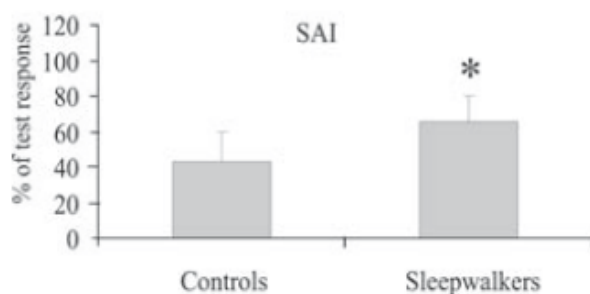
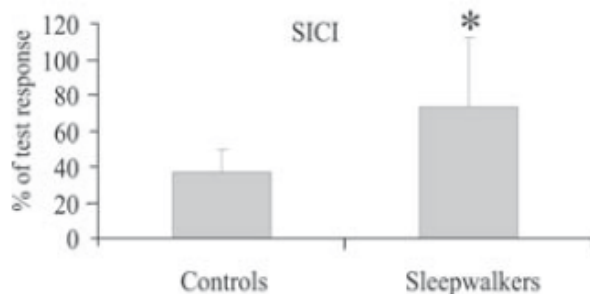
Figuur 15: EEG opnames van een persoon tijdens waken (links), SWS (midden) en een episode van slaapwandelen (rechts) (Bassetti 2000).

22% vaker voorkomt in slaapwandelaars als in een controlegroep (Lecendreux 2003). Hoe dit gen slaapwandelen beïnvloed is niet bekend. Er zijn veel factoren waar van wordt gedacht dat ze mogelijk betrokken zijn bij het veroorzaken van slaapwandelen (voor een review zie Pressman 2007). Onder andere zijn dit een verhoogde hoeveelheid SWS, vaker wakker worden tijdens slaap (een onvermogen om non-remslaap vast te houden), slaapdeprivatie en stress. Ook vele verschillende soorten medicijnen en het gebruik van alcohol worden verdacht van het veroorzaken van slaapwandelen. Deze verdenkingen zijn echter voornamelijk gebaseerd op case reports. Experimenteel onderzoek moet uitwijzen of deze factoren inderdaad een rol spelen bij de veroorzaking van slaapwandelen. Naast deze indirecte factoren die slaapwandelen kunnen veroorzaken wordt gedacht dat er ook een directe trigger aanwezig moet zijn wil een slaapwandel episode plaatsvinden (Pressman 2007). Mogelijke triggers zijn geluiden, aanraking en arousals geassocieerd met andere slaapstoornissen. Lange tijd werd er weinig onderzoek gedaan naar slaapwandelen voornamelijk vanwege het feit dat er geen goede manier was om slaapwandel episodes in het lab op te wekken. Recentelijk is er echter een manier ontwikkeld uitgaande van een combinatie van slaapdeprivatie en akoestische stimuli die in 100% van de personen met een historie van slaapwandelen een slaapwandel episode in lab wist op te wekken (Pilon 2008). Dit biedt nieuwe mogelijkheden om te testen welke factoren mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van slaapwandelen.

De pathofysiologie van slaapwandelen is nog niet goed in kaart gebracht. Een oorzaak hiervan is dat in tegenstelling tot RSD er nog geen diermodel voor slaapwandelen aanwezig is. Het meeste onderzoek is dan ook gericht op mensen waar hersenactiviteit wordt bekeken door middel van imaging technieken. Hieruit kan worden gezien welke gebieden (in)actief zijn maar niet welke neuronale processen hieraan te grondslag liggen. Een ander probleem is dat de structuren die betrokken zijn bij de flip-flop mechanismen die slaap reguleren over het algemeen diep in de hersenen liggen en niet direct te zien zijn met behulp van alle verschillende imaging technieken. Toch zijn er verschillende hypothesen gepostuleerd over de mogelijke pathofysiologie van slaapwandelen. Één hypothese is dat slaapwandelen wordt

veroorzaakt door een activatie van thalamocingulate pathways gecombineerd met deactivatie van andere thalamocorticale systemen. De cingulate cortex is onderdeel van het limbische systeem en wanneer deze structuur wordt gestimuleerd veroorzaakt dit motorische en autonome reacties vergelijkbaar met die in slaapwandelen (Bassetti 2000). Op welke manier deze structuren ge(de)activeerd worden is niet bekend.

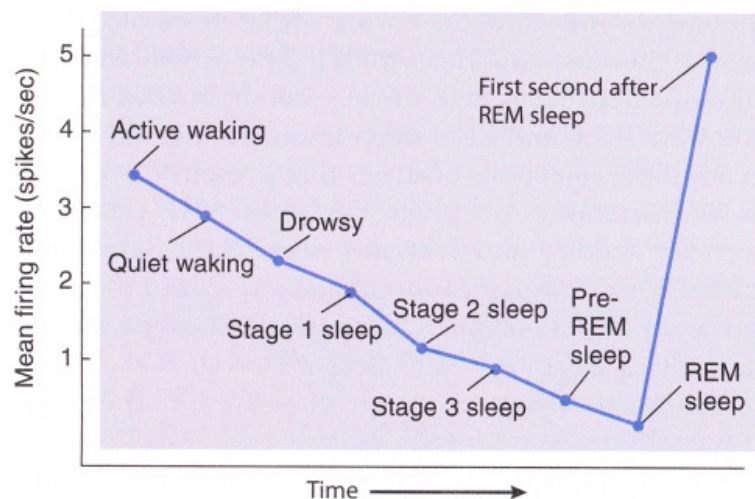
In een ander onderzoek werd gebruik gemaakt van transcraniale magnetische stimulatie (TMS) waarmee de excitatie van de cerebrale motorcortex tijdens het waken werd gemeten (Oliviero 2007). Men vond een verschil tussen de groep slaapwandelaars en de controlepersonen. Deze verschillen in excitatie zijn volgens de auteurs het gevolg van minder efficiënte GABAerge en cholinerge inhibitie (Figuur 16). GABA heeft een remmende werking op de (motor)cortex, deze remming is verhoogd tijdens SWS (Oliviero 2007). Een verminderde GABAerge werking heeft tot gevolg dat de motorcortex minder sterk gehinbeert wordt en dat tijdens het slapen motorische activiteit kan plaatsvinden. Eerder zagen we al dat GABAerge inhibitie een belangrijke rol speelt bij de regulatie van de slaap-waak flip-flop. Verminderde efficiëntie van GABA zorgt ervoor dat de flip-flop zwakker wordt en dit verklaard mogelijk het feit dat slaapwandelaars een onstabielere SWS hebben. Door de zwakkere flip-flop zijn ze niet in staat om SWS in stand te houden. Een andere vinding was dat de cholinerge inhibitie verminderd was (Oliviero 2007). De cholinerge activatie in de cortex is tijdens het waken het hoogst en tijdens SWS het laagst en is dus betrokken bij arousal. Bij slaapwandelaars is de cholinerge activatie extra verlaagd. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een compensatiemechanisme (Oliviero 2007). Omdat de SWS onstabiel is, wordt de cholinerge activatie ook verlaagd waardoor er toch minder arousals plaatsvinden. Slaapwandelaars hebben dus moeite met wakker worden, dit is inderdaad een fenomeen dat vaak gerapporteerd wordt. De reden dat GABAerge inhibitie is verminderd komt volgens Oliviero et al. doordat er minder efficiënte GABA receptoren aanwezig zijn. Tijdens de ontwikkeling van de hersenen zijn er grote veranderingen in GABA receptorexpressie. Wanneer deze niet geheel of incorrect plaatsvinden blijven er mogelijk inefficiënte GABA receptoren achter in het brein. Deze inefficiënte receptoren kunnen de motorcortex niet voldoende inhiberen waardoor er tijdens de slaap motorische activiteit kan ontstaan. Deze 'immaturity' hypothese komt overeen met het feit dat in kinderen slaapwandelen veel vaker



voorkomt dan in volwassenen (Oliviero 2007). Slaapdeprivatie is zoals gezegd een factor die mogelijk slaapwandelen veroorzaakt. Gebleken is dat slaapdeprivatie de GABAerge corticale inhibitie verminderd. Ook dit is in overeenstemming met de 'immaturiy' hypothese.

Figuur 16: In slaapwandelaars is zowel de GABAerge (boven) als de cholinerge (onder) inhibitie verminderd in slaapwandelaars. (SICI = short latency cortical inhibition, wordt gedacht de excitatie van GABAerge neuronen weer te geven. SAI = short latency afferent inhibition, wordt gedacht afhankelijk te zijn van cholinerge inhibitie.)

Slaapwandelen blijkt vaak in combinatie voor te komen met een andere, mildere slaapstoornis, sleep-disorderd breathing (SDB)(Espa 2002). SDB is een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen gekarakteriseerd door afwijkingen in adempatronen of ventilatiekwaliteit tijdens de slaap. Gebleken is dat wanneer de SDB wordt behandeld ook het slaapwandelen in de meeste gevallen verdwijnt. Dit duidt erop dat slaapwandelen mogelijk wordt veroorzaakt door SDB. Juszczak & Swiergel postuleren dat serotonerge neuronen in de raphe nuclei een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van slaapwandelen (Juszczak 2004). Deze hypothese is gebaseerd op drie bevindingen met betrekking tot de rol van serotonine in de hersenen. 1) Recentelijk is aangetoond dat hypercapnische acidose (een toename van CO₂ in het bloed, vaak voorkomend tijdens SDB) een verhoogde activiteit van serotonerge neuronen in de dorsale raphe nuclei (DRN) veroorzaakt (Richerson 2001). 2) Serotonine speelt een grote rol in de regulatie van motorische activiteit. Toediening van serotonine zorgt voor een vergrote neuronale prikkelbaarheid in motorneuronen (Rekling 2000). 3) De rol van serotonine in arousal is gelimiteerd. Eerder zagen we dat de DRN onderdeel is van het arousalstelsel. Wanneer je kijkt naar de activiteit van DRN neuronen gedurende de dag is te zien dat deze overdag het hoogst is, tijdens SWS afneemt en tijdens Remslaap bijna compleet stopt met vuren (*Figuur 17*, Trulson 1979). Deze link tussen DRN activiteit en staat van bewustzijn is echter los te koppelen (Trulson 1981). Wanneer in katten de SLD wordt gelaeserd om zo RSWA te creëren blijkt dat de DRN activiteit tijdens remslaap sterk is toegenomen tot een niveau vergelijkbaar met waken. Andersom zorgt een injectie van Carbachol, een acetylcholine agonist, in het pontine tegmentum voor bijna complete deactivatie van de DRN. Dit gaat gepaard met een staat van spieratonie, waarbij nog wel arousal aanwezig is (dieren konden bewegende objecten nog met de ogen volgen). Hieruit volgt dat serotonine wel betrokken is bij arousal maar het is niet noodzakelijk.



Figuur 17: Activiteit van serotonerge DRN neuronen in vrij bewegende katten (Carlson, geadapteerd van Trulson 1979)

De hypothese van Juszczak & Swiergel oppert dat een hypercapnische acidose als gevolg van een SDB in combinatie met een andere factor leidt tot activatie van de DRN. De DRN vervolgens faciliteert het ontstaan van motorische activiteit, terwijl het arousalstelsel niet geactiveerd wordt waardoor de slaapwandelaar niet wakker wordt. Dat er naast hypercapnische acidose nog een andere factor aanwezig moet zijn blijkt uit het feit dat SDB

ook vaak voorkomen zonder dat er slaapwandelen plaatsvindt. Deze andere factor is volgens Juszczak & Swiergel waarschijnlijk een probleem in een van de regulatiemechanismen van de DRN. Eerder zagen we al dat de DRN wordt gehinhibeert door GABAerge neuronen vanuit de VPLO. Daarnaast zijn er nog meer gebieden die GABAerge projecties richting de DRN hebben (Gervasoni 2000). Een verminderde GABAerge inhibitie zoals geopperd door de 'immaturity' hypothese zou dan ook de andere factor kunnen zijn die nodig is voor het ontstaan van slaapwandelen. Verminderde inhibitie van de DRN door inefficiënte werking van de GABAerge receptoren gekoppeld met stimulatie van de DRN door hypercapnische acidose als gevolg van een SDB is een mogelijk mechanisme waardoor slaapwandelen kan plaatsvinden.

Ten slotte zijn er nog een aantal andere vindingen die in overeenstemming zijn met de hypothese dat serotonine een rol speelt in het ontstaan van slaapwandelen. 1) De activiteit in de DRN is het hoogst tijdens het uitvoeren van continue, monotone bewegingen. Wanneer nieuwe stimuli worden gepresenteerd verlaagd de DRN activiteit juist (Jacobs 1999). Dit komt overeen met het feit dat tijdens slaapwandelen vooral automatismen voorkomen. 2) De drug paroxetine kan slaapwandelepisodes veroorzaken (Kawashima 2003). Paroxetine is een serotonine re-uptake inhibitor waarvan bekend is dat het de duur van SWS vergroot. 3) Een toediening van serotonine in de cholinerge basalis neuronen leidt tot een toename van SWS in ratten (Cape 1998). Een verrassende vinding tijdens dit onderzoek was dat in enkele gevallen de ratten waak-gedrag vertoonden terwijl er delta activiteit te zien was op het EEG, een staat die overeenkomt met slaapwandelen in mensen.

Conclusie

Slaap is een complex fenomeen, gereguleerd door veel verschillende hersengebieden, neurotransmitters en chemische processen. Nog lang niet alles is bekend en in de toekomst zullen er ongetwijfeld nieuwe ontdekkingen worden gedaan en nieuwe modellen worden gecreëerd. De huidige modellen zijn een uitstekende basis waarmee veel verschillende hypothesen kunnen worden getest. Uiteindelijk is één doel van het te weten komen van de exacte regulatie van slaap, die kennis te gebruiken om slaapstoornissen beter te kunnen begrijpen en behandelen. Omgekeerd geldt echter ook, onderzoek naar slaapstoornissen geeft nieuwe inzichten in welke gebieden en processen betrokken zijn bij bepaalde delen van slaapregulatie. In deze scriptie is gekeken naar twee vergelijkbare maar toch zeer verschillende slaapstoornissen. Slaapwandelen en Remsleep Behavior Disorder vertonen dan wel enkele gelijkenissen, de onderliggende pathofysiologie verschilt enorm.

Over de mogelijke neuronale oorzaken van RSBBD is relatief veel bekend. Dit komt mede omdat er goede diermodellen voor RSWA aanwezig zijn. Of de resultaten die door middel van onderzoek aan deze diermodellen worden gevonden gelijk zijn voor mensen is nog maar de vraag. De theorie dat de vernietiging van de SLD een cruciale rol speelt in het ontstaan van RSBBD is sterk, maar voordat deze of equivalente structuren in de hersenen van de mens zijn aangetoond blijft het slechts een model waarop hypothesen kunnen worden uitgetest. Het feit dat er een mogelijke link is tussen RSBBD en neurodegeneratieve aandoening als Parkinson's Disease kan ervoor zorgen dat er in de toekomst meer aandacht gaat worden besteed aan het vinden van de neuronale basis van RSBBD.

Slaapwandelen daarentegen is ondanks het feit dat het een veel voorkomende aandoening is nog steeds maar weinig begrepen. Aangezien er geen goede diermodellen voor bekend zijn en het tot voor kort bijna niet mogelijk was om een slaapwandelers-episode op te wekken in het lab is er in de afgelopen decennia maar weinig onderzoek gedaan naar deze stoornis. Recentelijk zijn er echter verschillende hypothesen gepresenteerd over een mogelijke neuronale oorzaak van slaapwandelen. Zowel de 'immaturity' hypothese als de serotonine hypothese bieden goede theorieën over de oorzaak van slaapwandelen. In dit stuk heb ik ten slotte geopperd dat beide hypothesen mogelijk onderdeel zijn van hetzelfde mechanisme dat slaapwandelen veroorzaakt.

Referenties

- Avidan AY. Parasomnias and Movement Disorders of Sleep. *Seminars in Neurology* (2009) 29(4):372-392
- Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *The Lancet* (2000) 356:484-485
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin S-C, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* (2007) 130:2770-2788
- Boissard R, Fort P, Gervasoni D, Barbagli B, Luppi P-H. Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *European Journal of Neuroscience* (2003) 18:1627-1639
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (2003) 24:197-211
- Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep." *Science* (1968) 159:1070-1078
- Broughton R, Billings R, Cartwright R, Doucette D, Edmeads J, Edwardh M, Ervin F, Orchard B, Hill R, Turrell G. Homicidal somnambulism: a case report. *Sleep* (1994) 17(3):253-264
- Cape EG, Jones BE. Differential Modulation of High-Frequency g-Electroencephalogram Activity and Sleep-Wake State by Noradrenaline and Serotonin Microinjections into the Region of Cholinergic Basalis Neurons. *The Journal of Neuroscience* (1998) 18(7):2653-2666
- Carlson NR. *Physiology of Behavior*. Pearson International Edition 10th edition
- Caselli R, Chen K, Bandy D, Smilovici O, Boeve B, Osborne D. A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behavior. *Sleep* (2006) 29: 927-33
- Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, Scammell TE, Greene RW, Saper CB. Effects of adenosine on GABAergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* (2003) 119:913-918
- Civardi C, Boccagni C, Vicentini R, Bolamperti L, Tarletti R, Varrasi C, Monaco F, Cantello R Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001) 71(6):809-812
- Datta S. Cellular and chemical neuroscience of mammalian sleep. *Sleep Med* (2010) doi:10.1016/j.sleep.2010.02.002
- Dullery C. Colanezapm. Therapeutic drugs, vol. 1. Edinburgh: Churchill Livingstone. p. C299-C303

Encyclopedia Britannica online. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/548545/sleep>

Espa F, Dauvilliers Y, Ondze B, Billiard M, Besset A. Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep*. (2002) 25(8):871-5

Fantini ML, Corona A, Clerici S, Ferini-Strambi L. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology* (2005) 65:1010-1015

Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *J Biol Rhythms* (2006) 21:482-493

Fuller PM, Saper CB, Lu J. The Pontine REM switch: past and present. *J Physiol*. (2007) 584(3):735-741

Gervasoni D, Peyron C, Rampon C, Barbagli B, Chouvet G, Urbain N, Fort P, Luppi P-H. Role and Origin of the GABAergic Innervation of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. *The Journal of Neuroscience* (2000) 20(11):4217-4225

Guilleminault C, Kirisoglu C, Da Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Medicine* (2006) 7:163-170

Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different Behaviors During Paradoxical Sleep Without Atonie Depend on Pontine Lesion Site. *Brain Research* (1982) 239:81-105

Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, Valldeoriola F, Marti MJ, Munoz E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* (2005) 65:247-52.

Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Medicine Reviews* (2009) 13, 385-401

Jacobs BL, Fornal CA. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology* (1999) 21:9s-15s

Jouvet M. Recherches sur les structures nerveuses et les me´canismes responsables des diffe´rentes phases du sommeil physiologique. *Archives Italiennes de Biologie* (1962) 100:125-206

Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-wake cycle. *Ergebnisse der Physiologie* (1972) 64:166-307

Juszczak GR, Swiergel AH. Serotonergic hypothesis of sleepwalking. *Medical Hypotheses* (2005) 64: 28-32

Kawashima T, Yamada S. Paroxetine-induced somnambulism. *J Clin Psychiatry* (2003) 64:483

Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* (1999) 14:507-11.

Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatr* (2003) 8:114-7

Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* (2006) 441:589-594.

Maquet P, P´eters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* (1996) 383(6596):163-6

McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* (1975) 189:58-60

- McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med.* (2007) 8(4):302-330
- Oliviero A, Della Marca G, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Rubino M, Di Lazzaro V. Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking. *J Neurol* (2007) 254(8) 1066-1072
- Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology* (2008);70:2284–2290.
- Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Montagna P. Sleepwalking and other ambulatory behaviours during sleep. *Neurol Sci* (2005) 26:s193–s198
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjørkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleepinducing effects of prolonged wakefulness. *Science* (1997) 276(5316):1265-8
- Pressman MR. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine Reviews* (2007) 11, 5–30
- Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, and Winter JB, Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* (1983), 221(4606):182
- Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, Dong XW, Feldman JL. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* (2000) 80:767–852
- Richerson GB, Wang W, Tiwari J, Bradley SR. Chemosensitivity of serotonergic neurons in the rostral ventral medulla. *Respir Physiol* (2001) 129:175–89
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *TRENDS in Neurosciences* (2001) 24(12):726-731
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* (2005) 437:1257-1263
- Schwartz S, Ponz A, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Khatami R, Bassetti CL. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain* (2008) 131:514-522
- Schenk CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorder of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* (1991) 9:293-308
- Steriade M (2003) *Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Tobler I. Is sleep fundamentally different between mammalian species? *Behav. Brain Res.* (1995) 69:35-41.
- Trulson ME, Jacobs BL. Raphe unit activity in freely moving cats: Correlation with level of behavioral arousal. *Brain Research* (1979) 163(1):135-150
- Trulson ME, Jacobs BL, Morrison AR. Raphe Unit Activity During REM Sleep in Normal Cats and in Pontine Lesioned Cats Displaying REM Sleep Without Atonie. *Brain Research* (1981) 226:75-91
- Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* (2003) 38:701-713
- Zagrodzka J, Hedberg CE, Mann GL, Morrison AR. Contrasting Expressions of Aggressive Behavior Released by Lesions of the Central Nucleus of the Amygdala During Wakefulness and Rapid Eye Movement Sleep Without Atonie in Cats. *Behavioural Neuroscience* (1998) 112(3):589-602