

Programma

- 19.50 | **Inleiding**
[prof. dr. Maarten Van den Bossche](#), ouderenpsychiater en somnoloog
UPC KU Leuven
- 19.55 | **Lezingen**
Slaapproblemen bij ouderen vanuit neuropsychiatrisch perspectief
[prof. dr. Maarten Van Den Bossche](#), ouderenpsychiater en somnoloog
UPC KU Leuven
Slaapapneu bij ouderen
[prof. dr. Bertien Buyse](#), pneumoloog en somnoloog UZ Leuven
Slaap bij ouderen vanuit psychotherapeutisch perspectief
[Julie Vanderlinden](#), PhD, VUB en Odisee
- 22.00 | **Slot**

Slaapproblemen bij ouderen vanuit neuropsychiatrisch perspectief

Prof. dr. Maarten Van Den Bossche

Ouderenpsychiatrie, UPC KU Leuven

Leuvens Universitair Centrum voor Slaap-waakstoornissen, UZ Leuven

Neuropsychiatrie, Departement Neurowetenschappen, Leuven Brain Institute, KU Leuven



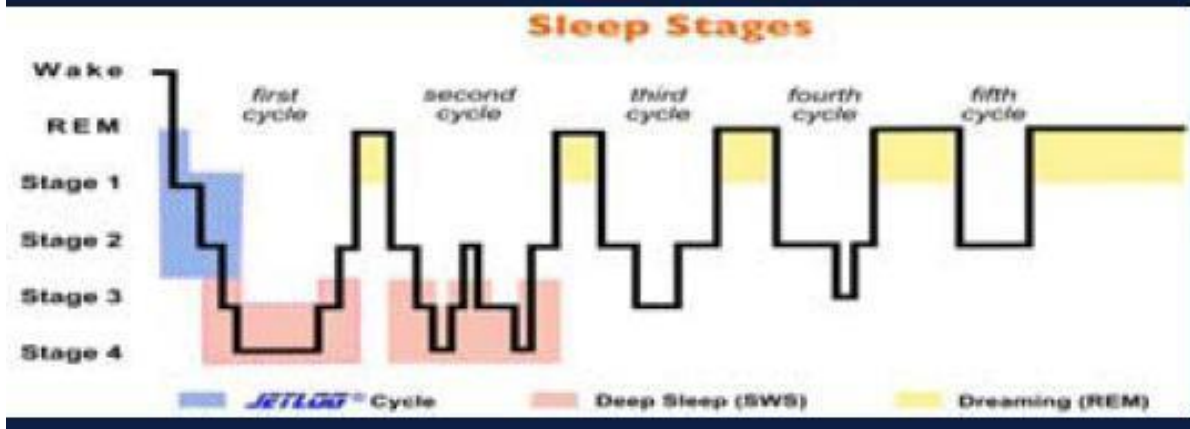
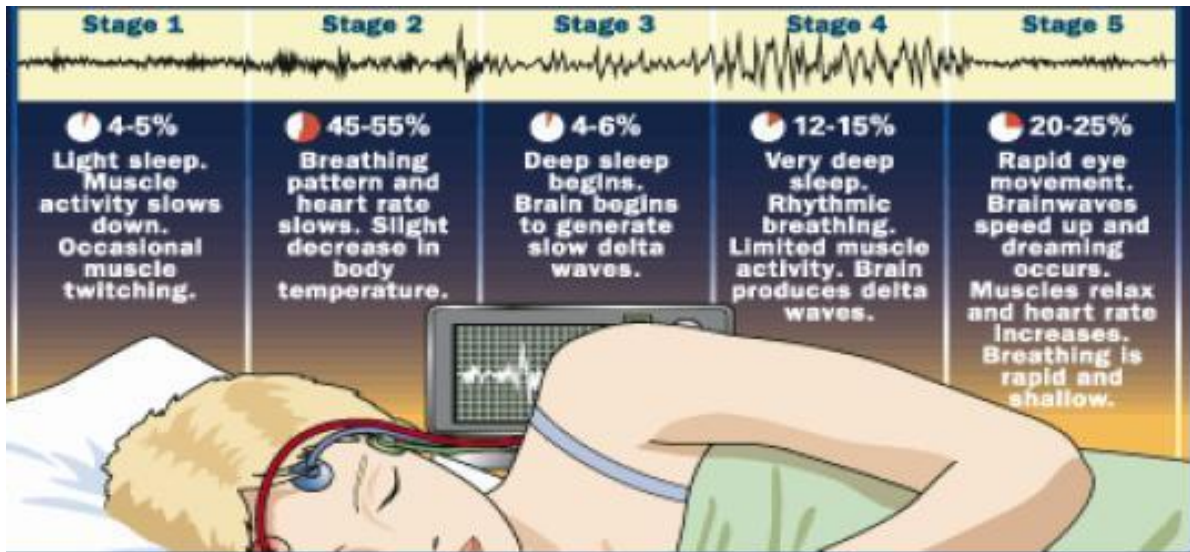
LEUVEN BRAIN INSTITUTE

UPC
Z.ORG KU LEUVEN



Inleiding: slaap en slaap bij ouderen

Waarom slapen we?



Onderscheid verschillende stadia van de slaap

- Fase 1 en 2
- Diepe slaap/ slow wave sleep

Non-REM sleep

- REM slaap

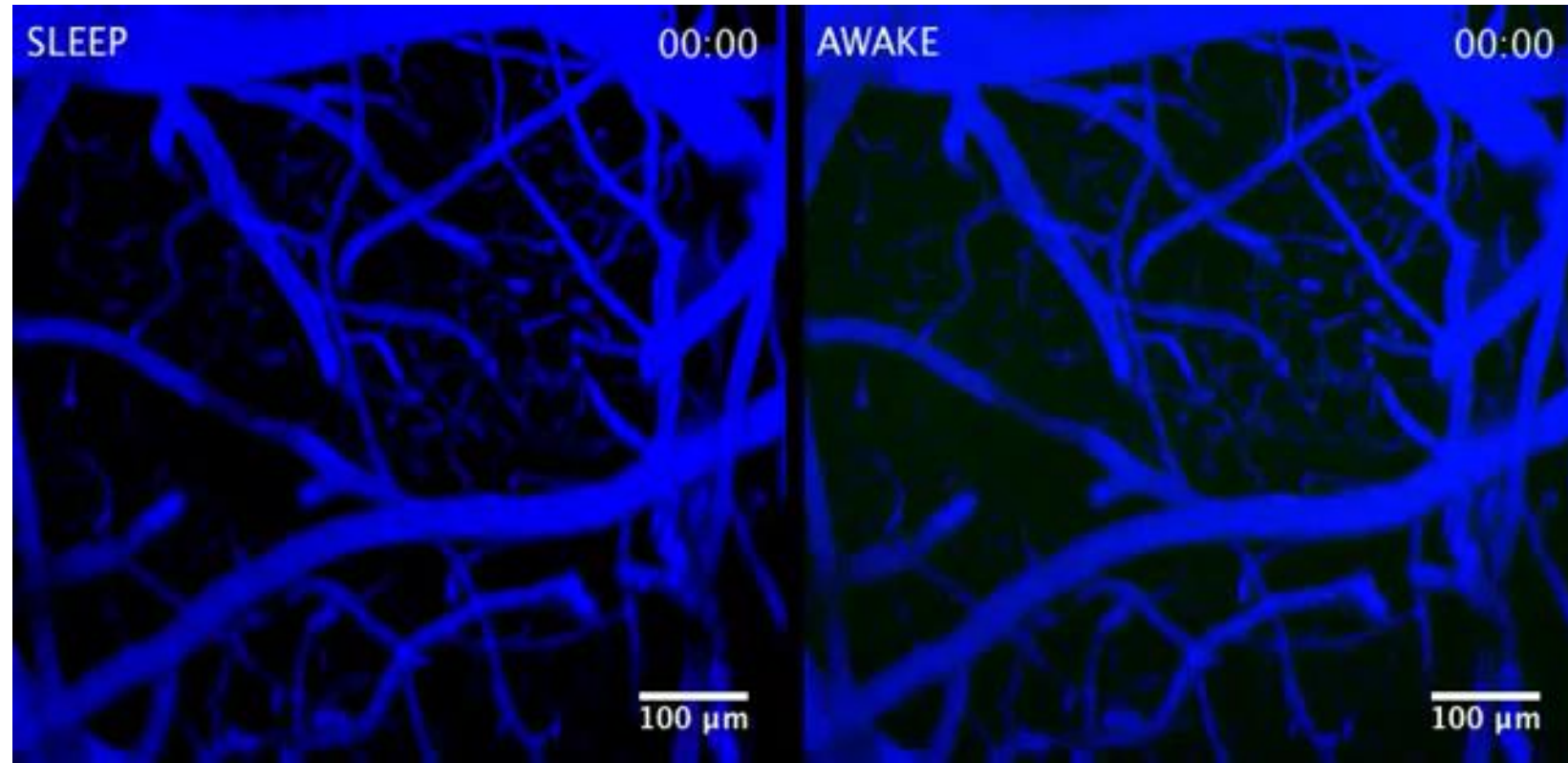
Non-REM slaap – slow wave sleep

“the glymphatic system”

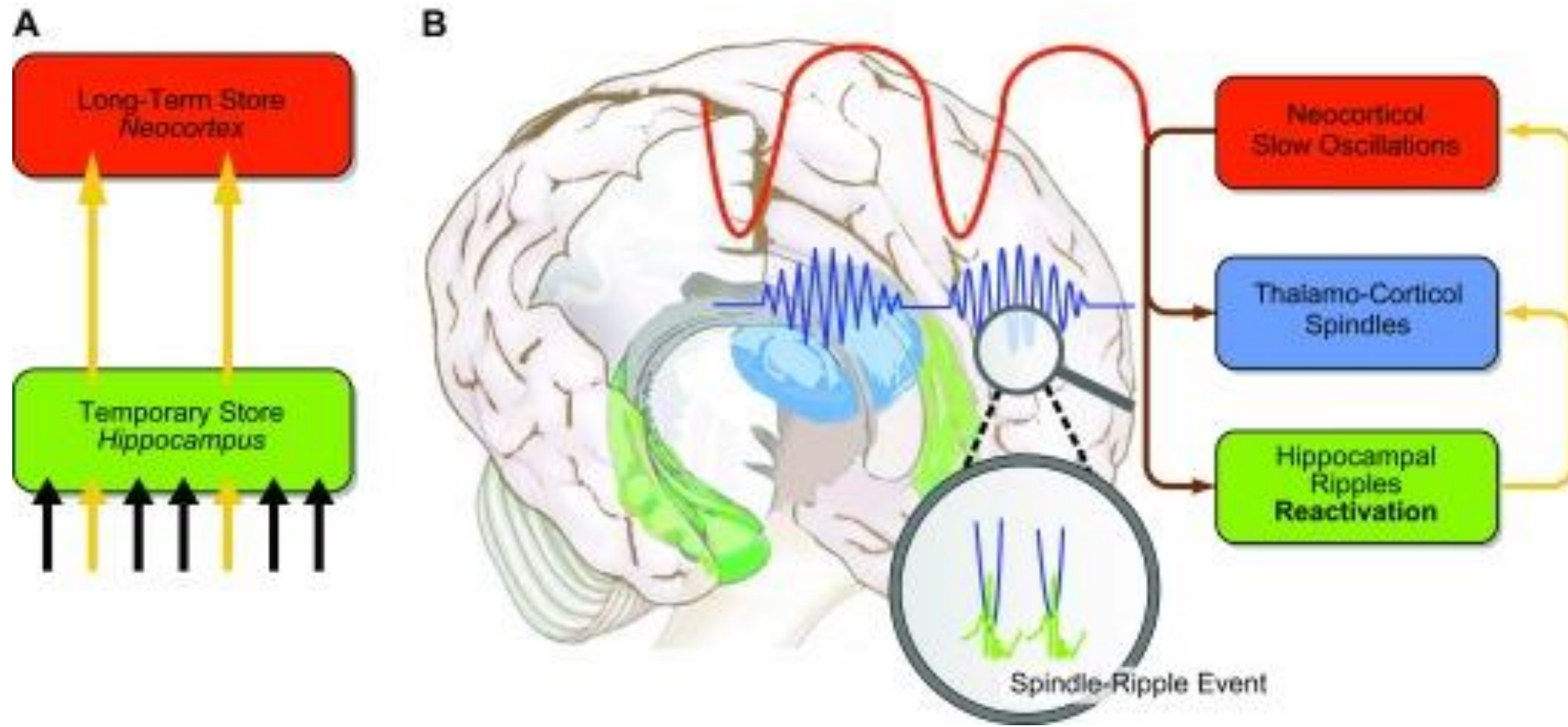
“garbage truck of the brain”

⇒ Tijdens slaap snellere stroom van CSV door toename van extracellulair volume (controle door gliacellen die krimpen en zwellen)

⇒ Op die manier tijdens slaap snellere afvloeï van toxines bvb. β -amyloïd



Non-REM slaap – slow wave sleep: rol in geheugen

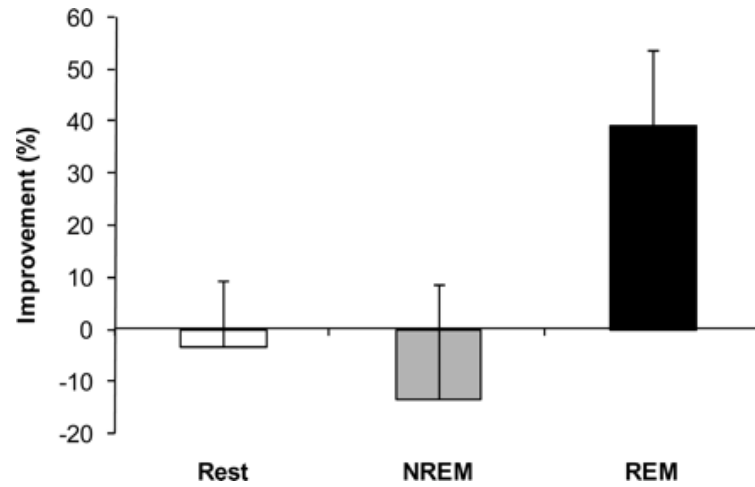


REM slaap

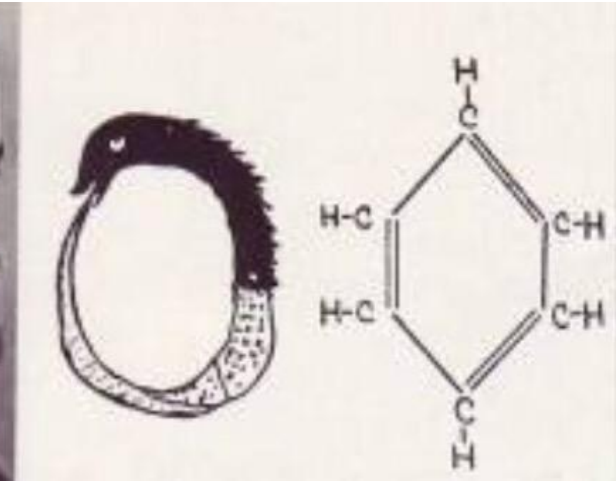
- REM slaap evolutionair laatst
- Mens: 25% in REM slaap – primaten 5-10%
- “It is a common experience that a problem difficult at night is resolved in the morning after the committee of sleep has worked on it” - John Steinbeck



REM: stimuleert probleemoplossend vermogen en creativiteit

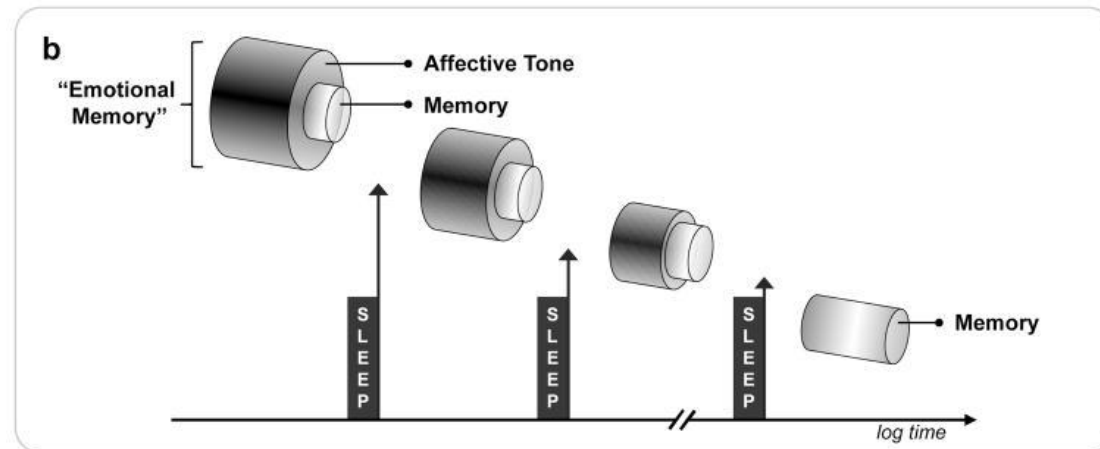
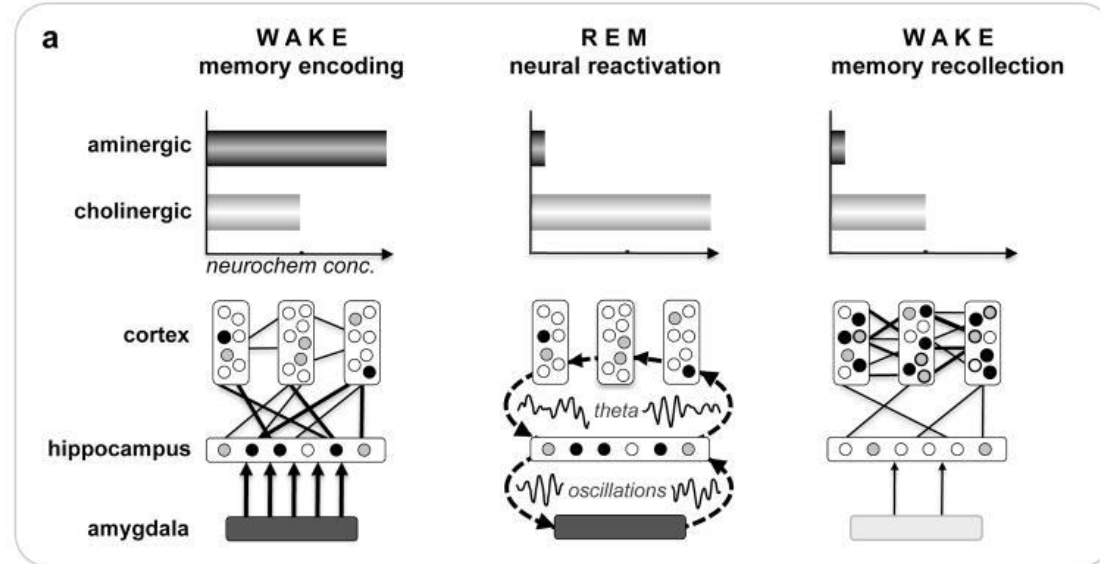


A version of the periodic table of elements in Russian. The title is 'ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ЭЛЕМЕНТОВ'. The table is organized into groups (I-VI) and periods. It includes element symbols, atomic numbers, and names in Russian.

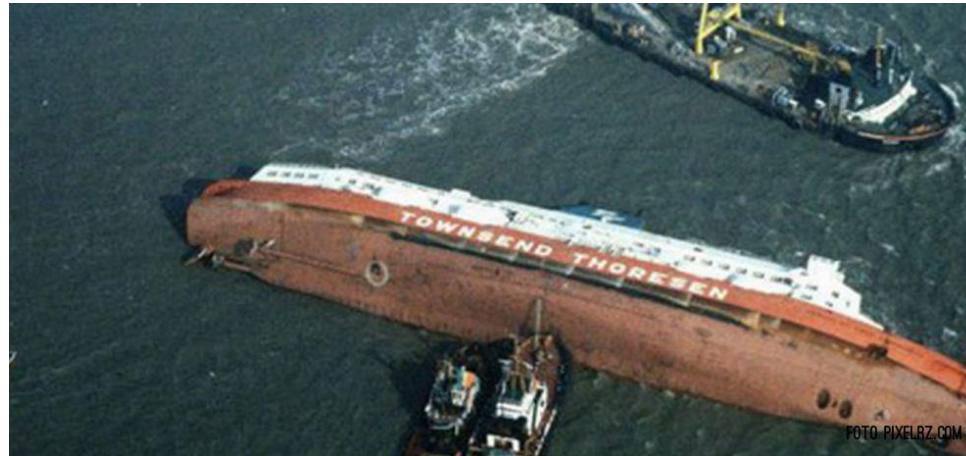


Cai et al. 2009

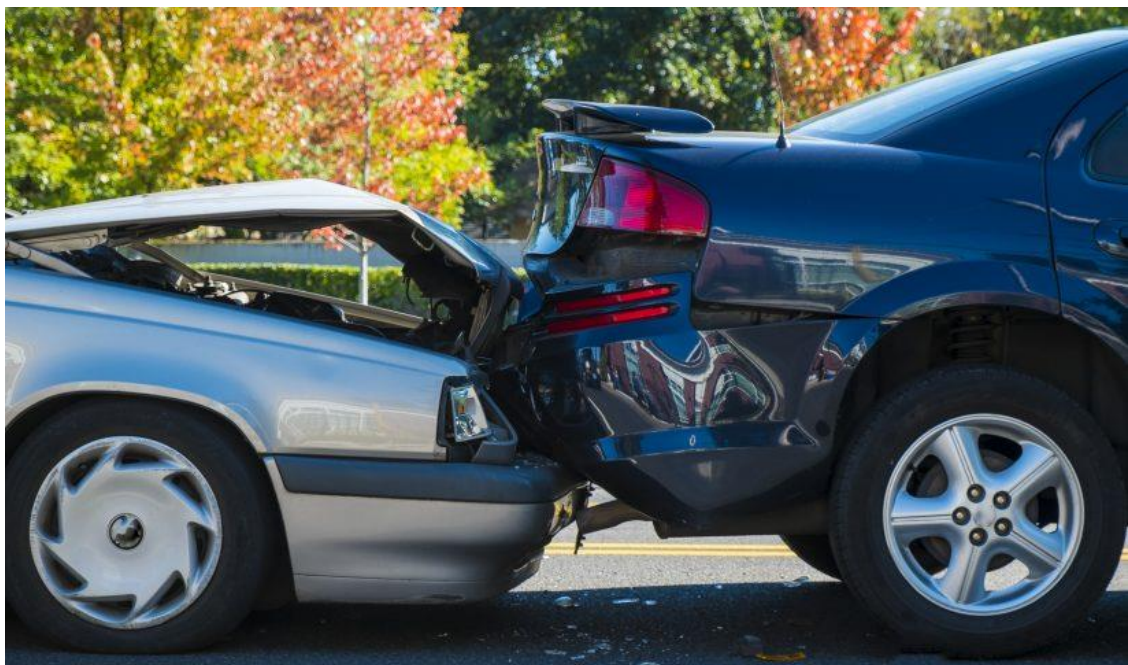
REM: stimuleert emotie-verwerking



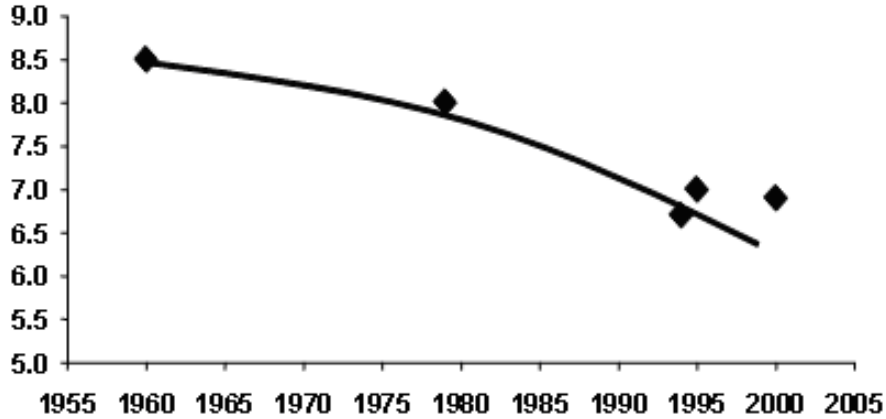
Gevolgen van te weinig slaap - Acuut



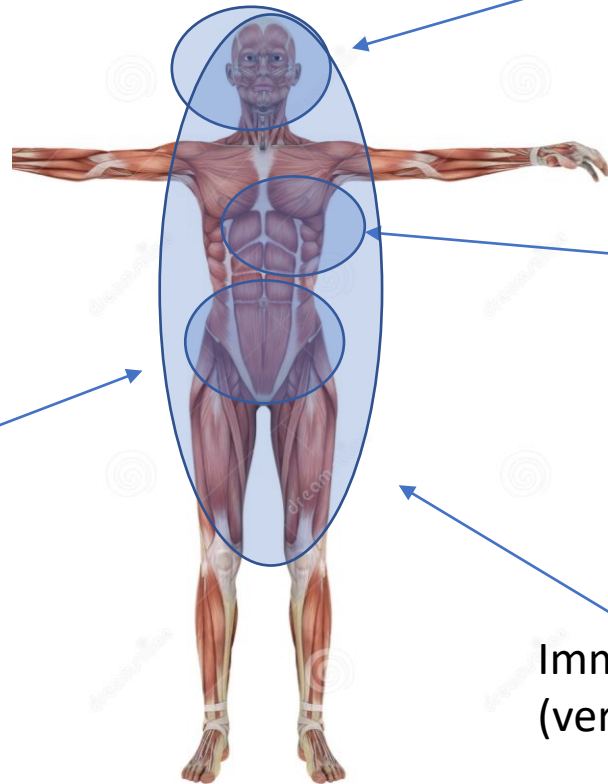
Gevolgen slaaptekort



Gevolgen van te weinig slaap - Chronisch



Obesitas
Diabetes type 2



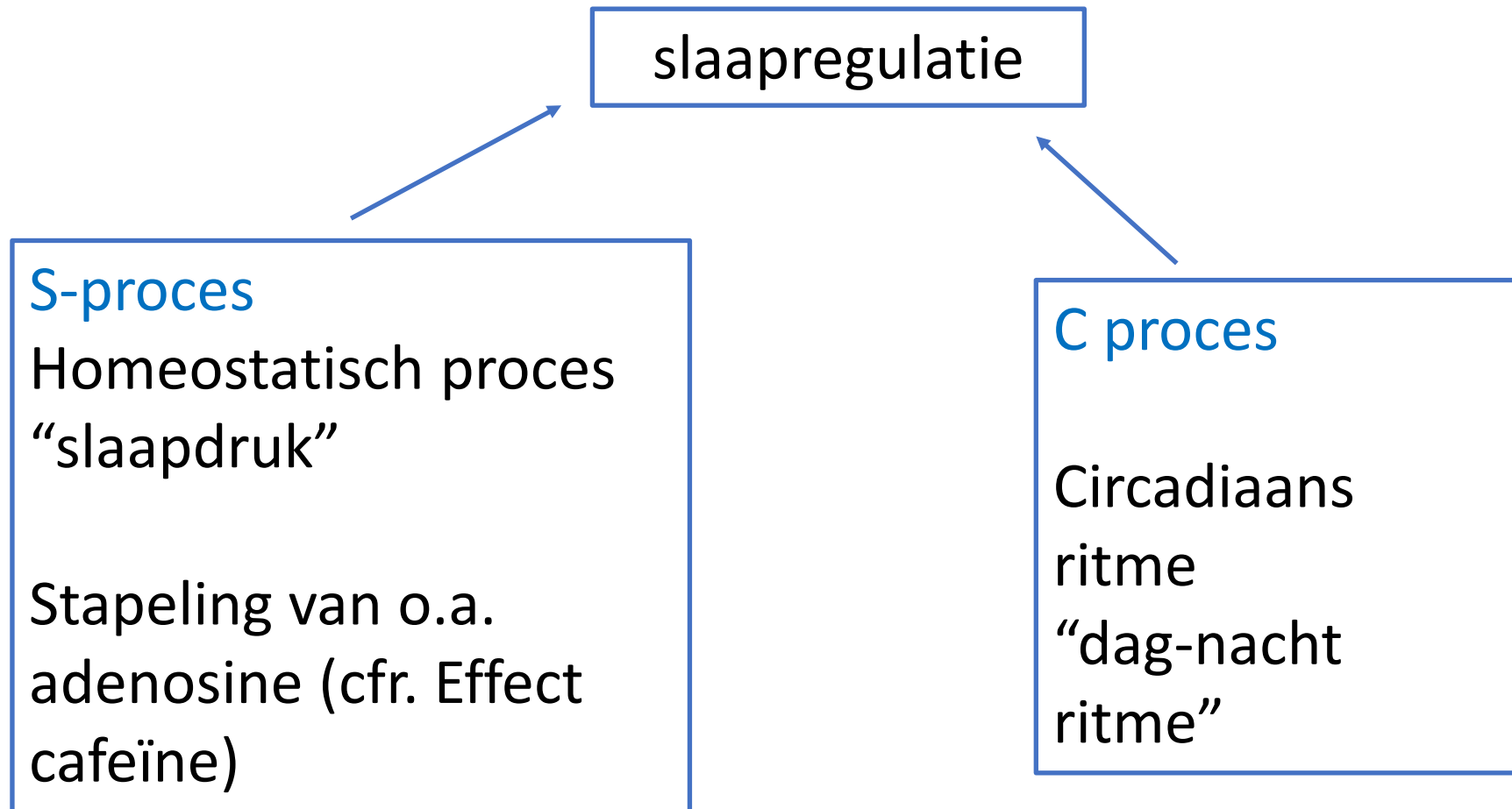
Geheugen
Concentratie
Stemming
(verhoogd risico op dementie?)

Cardiale problemen
Hypertensie

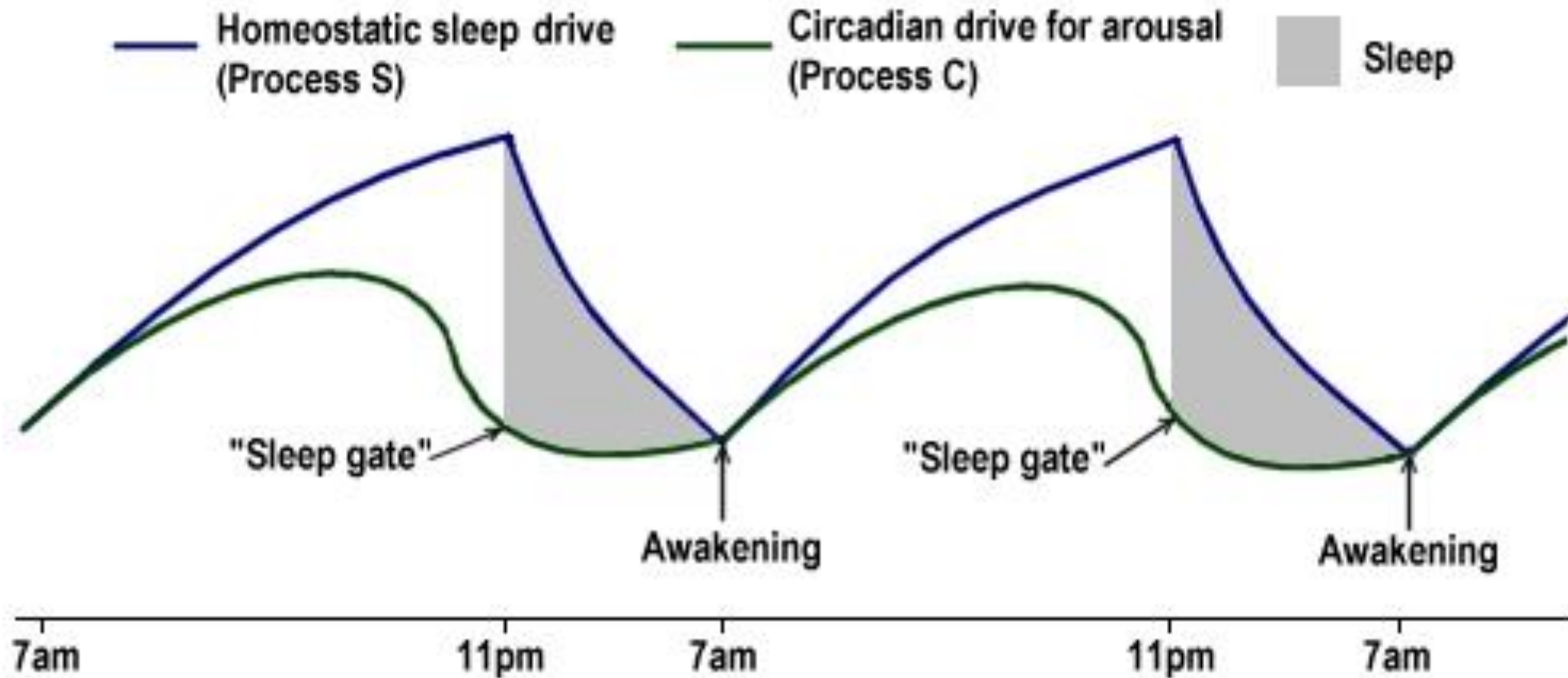
Immuunsysteem
(verhoogd risico op kanker?)

Hoe wordt slaap geregeld?

“2-proces model”

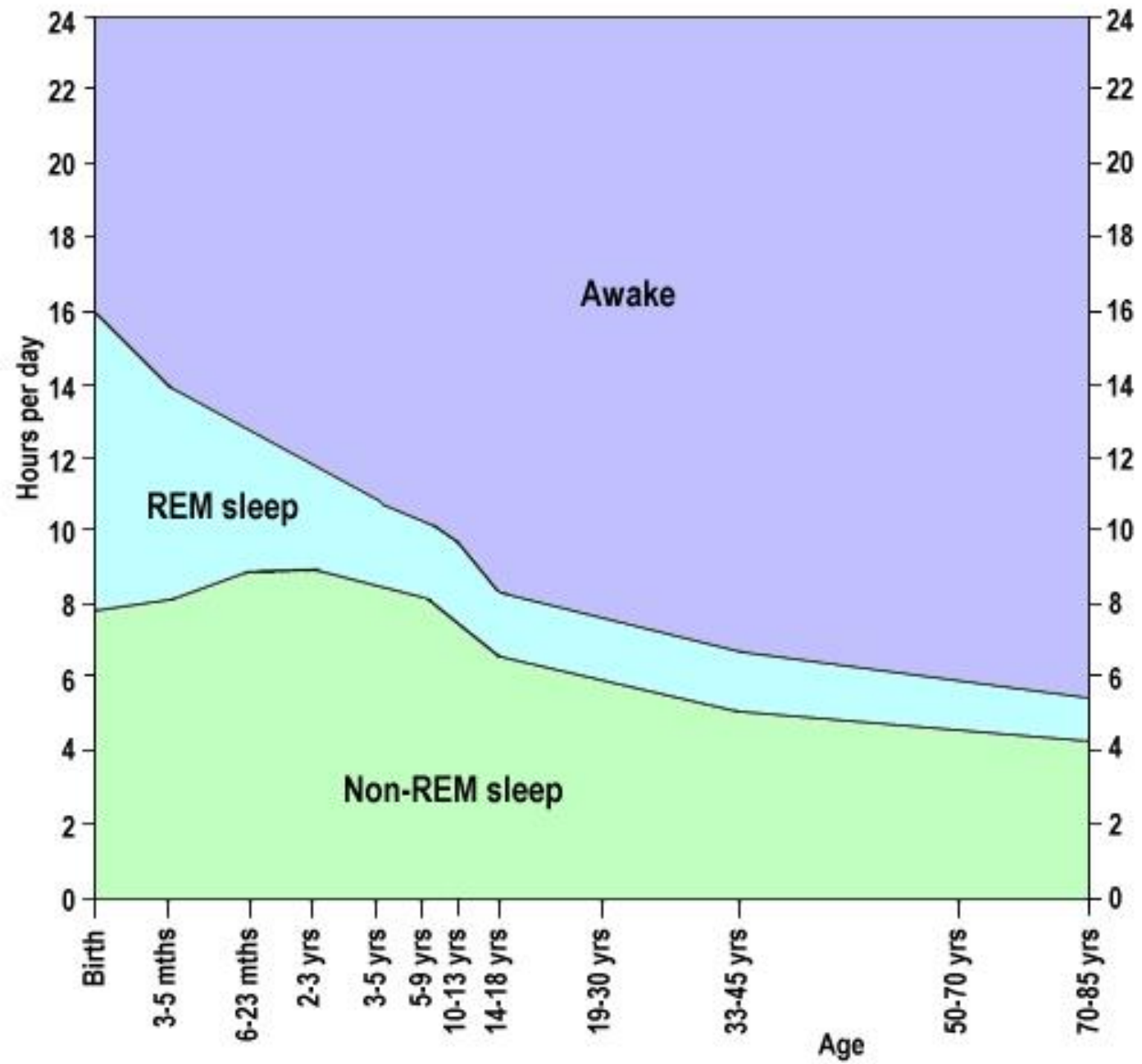


Hoe wordt slaap geregeld?



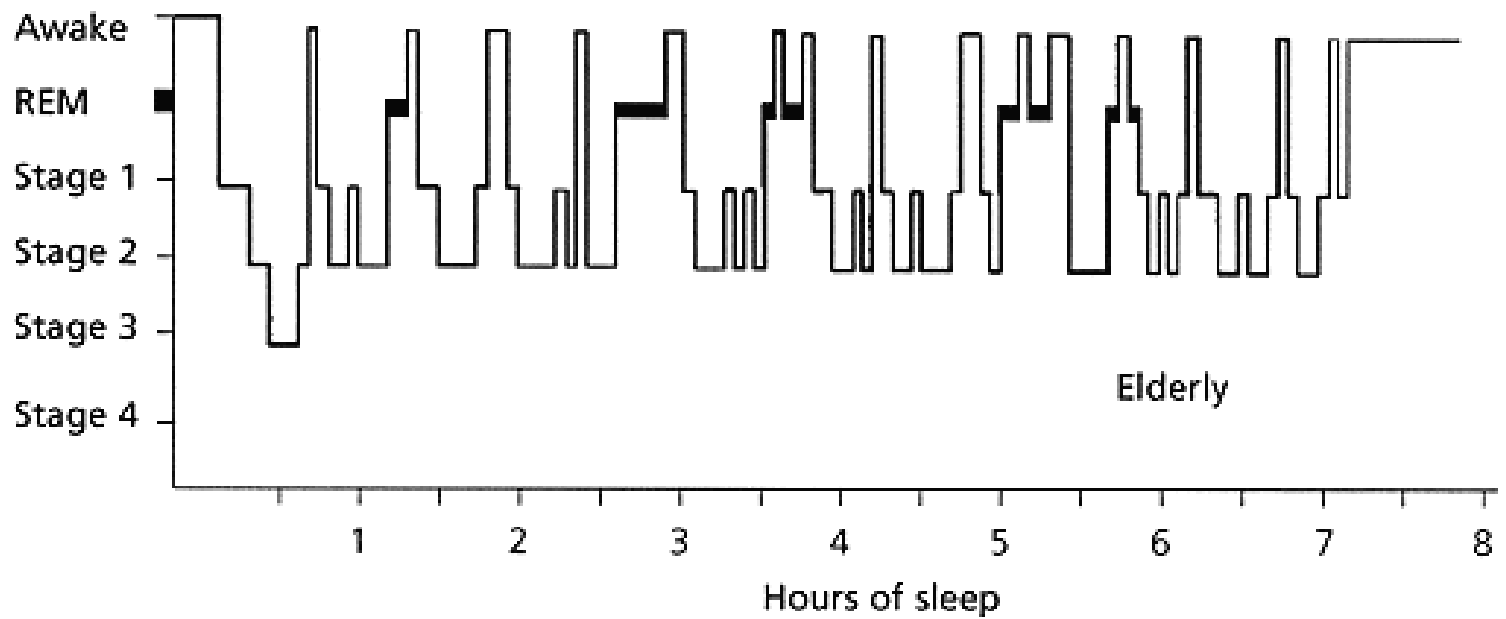
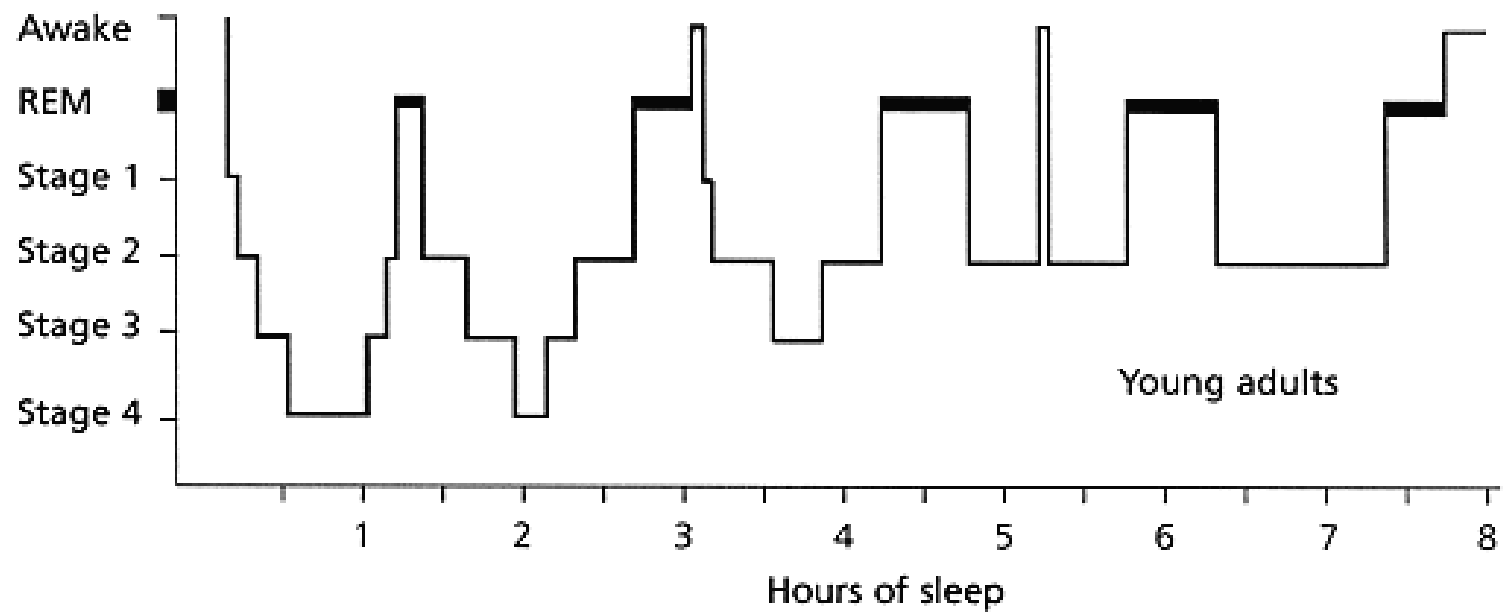
Slaapproblemen bij ouderen

- Erg frequent probleem
- 50% van de 65 plussers insomnie-klachten (Monane et al. 1992)
- 72% van de rusthuisbewoners slaapproblemen (Valenza et al. 2013)



Veranderingen in slaap bij ouder worden

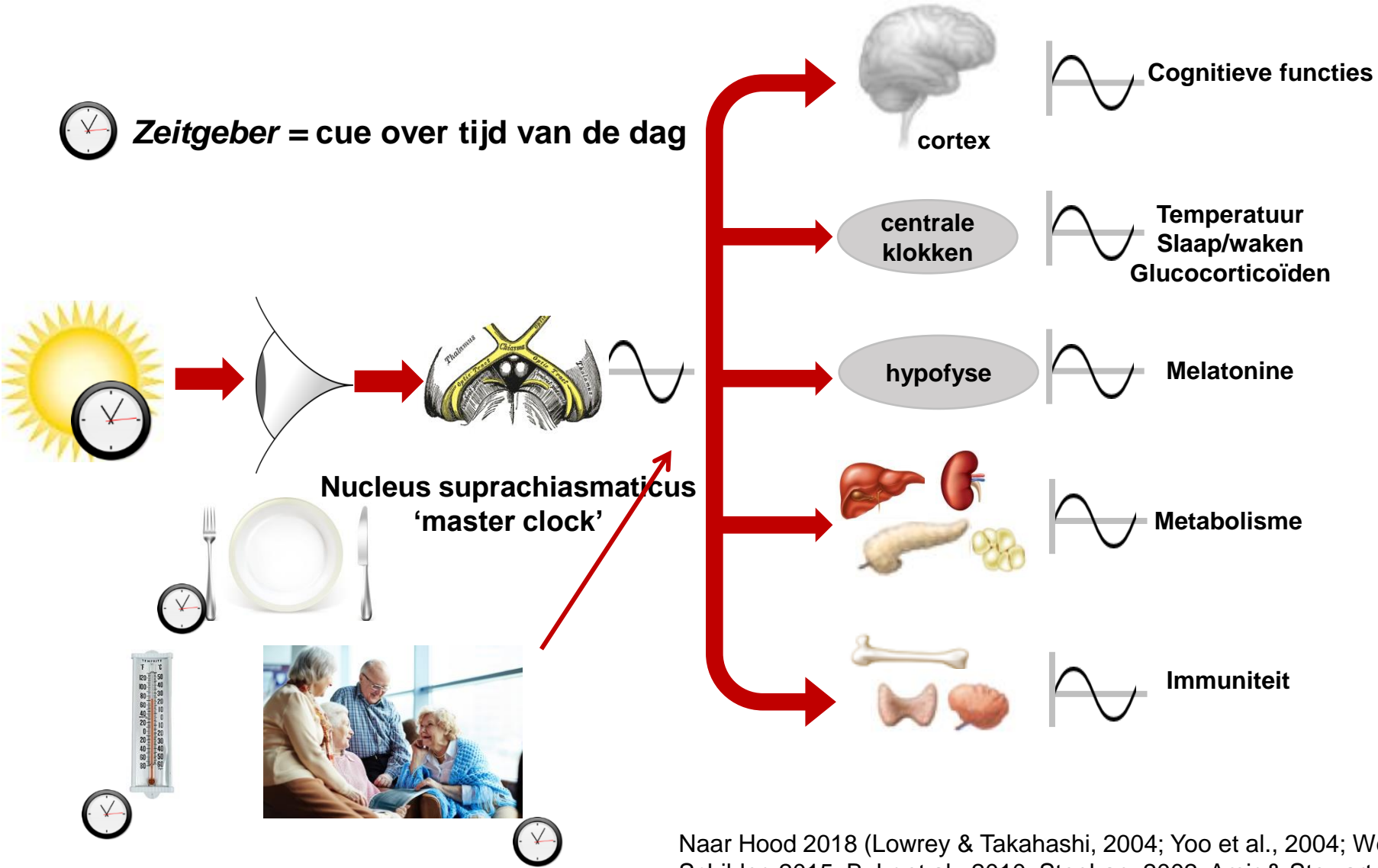
- Vroeger slapengaan en opstaan
- Tijd in bed vermindert
- Minder tijd slapen
- Meer ontwakingen tijdens de nacht, lagere slaapefficiëntie
- Minder diepe slaap
- Meer stadium 1 en 2 slaap
- Sneller in REM (kortere latentietijd), verminderde hoeveelheid REM



Slaap kwetsbaarder bij ouder worden

- Na slaapdeprivatie normaal versterkte diepe slaap (slow wave sleep), bij ouderen is dit minder het geval
- Minder gemakkelijk slaap kunnen aanpassen aan veranderd circadiaans ritme (jet lag, shift werk)
- Grotere gevoeligheid voor cafeïne

Circadiaans systeem



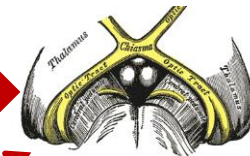
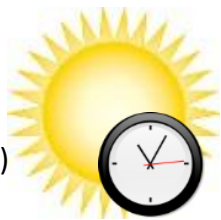
Naar Hood 2018 (Lowrey & Takahashi, 2004; Yoo et al., 2004; Welsh et al., 2010; Dibner & Schibler, 2015; Buhr et al., 2010; Stephan, 2002; Amir & Stewart, 2009)

Wordt kwetsbaarder met ouder worden

Verminderde blootstelling aan licht, verminderde gevoeligheid voor licht (bvb. door vergelen en verdikken lens (Kessel et al. 2010-2011)

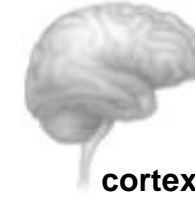


Zeitgeber = cue over tijd van de dag



Nucleus suprachiasmaticus 'master clock'

Atrofie (o.a. Swaab et al. 1985), veranderingen in genexpressie, ...



cortex

Cognitieve functies

centrale klokken

Temperatuur
Slaap/waken
Glucocorticoïden

hypofyse

Melatonine



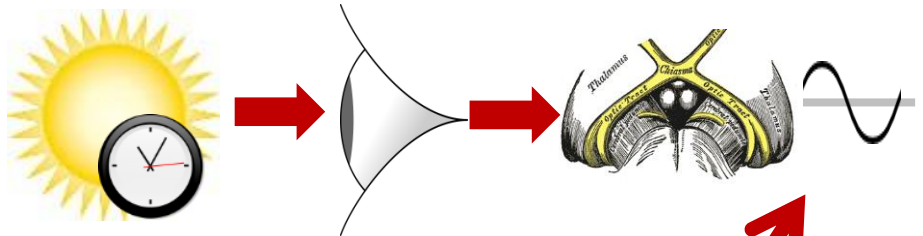
Metabolisme



Immuniteit

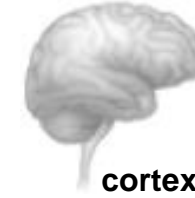
Zoeken naar oplossingen

 **Zeitgeber = cue over tijd van de dag**



**Nucleus suprachiasmaticus
'master clock'**

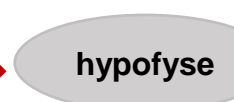
Mogelijk verbetert
geven van andere
tijd "cues" regulatie
van de interne klok



cortex



centrale
klokken



hypofyse



Insomnie bij ouderen

Insomnie

(Subjectieve) klacht van in- of doorslaapmoeilijkheden of niet-herstellende slaap gedurende minimum een maand

- Minstens 3 nachten per week
- Inslaapproblemen: Slaaplatentie >30min
- Doorslaapproblemen: >30min per nacht wakker in totaal of te vroeg wakker
- Niet-herstellende slaap: Niet uitgerust voelen ondanks min. 7u slaap

+ klinisch significante problemen overdag

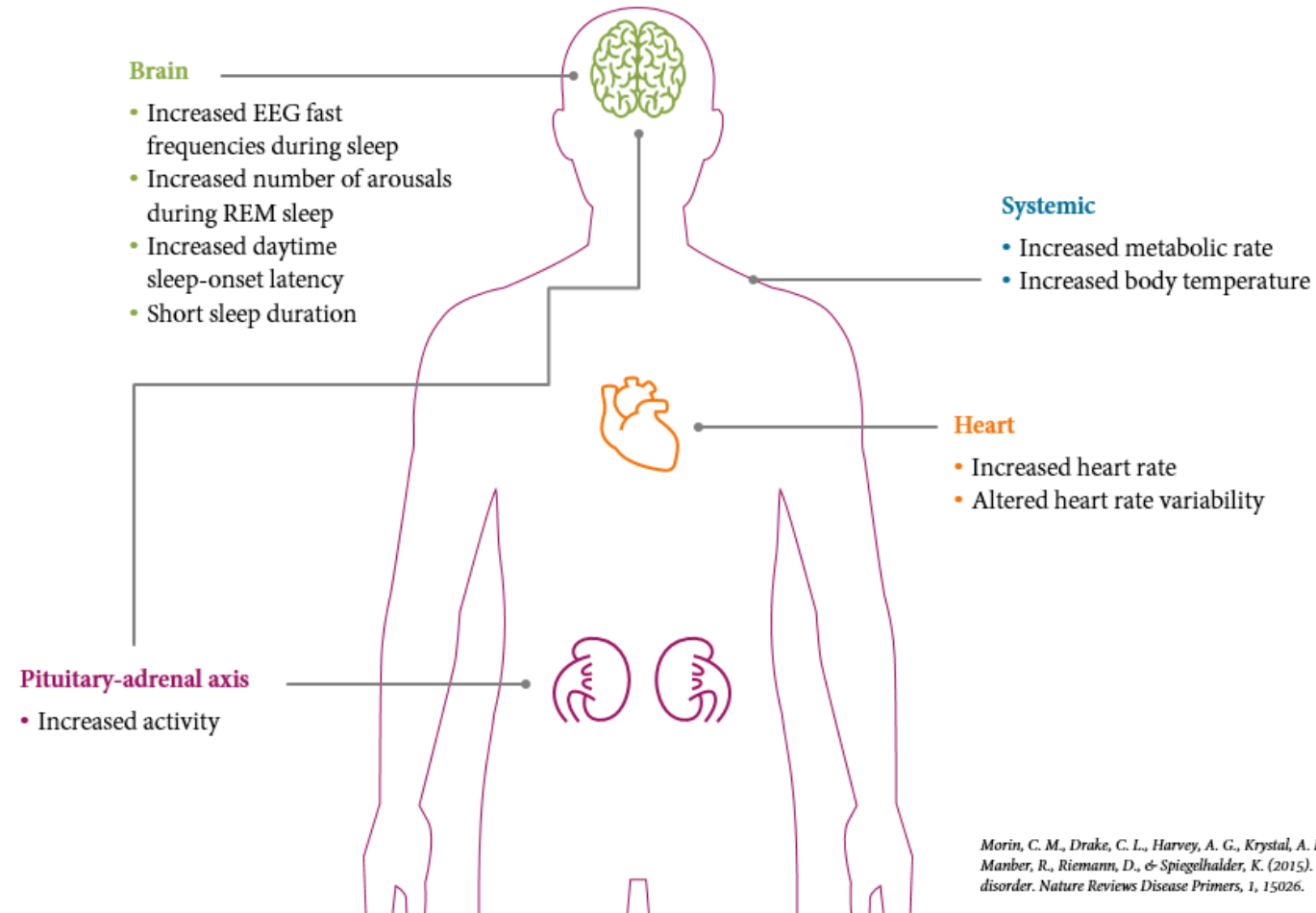
- Stemmingsstoornissen
- Vermoeidheid
- Aandacht- en concentratieproblemen
- Slaperigheid overdag

Insomnie

- 10-20% ouderen
- iets meer dan jongere volwassenen
- Voorbeschikkende factoren (bvb. Verblijf WZC)
- Uitlokkende factoren (bvb. Comorbide aandoeningen, pijn)
- Onderhoudende factoren (bvb. negatieve cognities)

Insomnia – link met hyperarousal

INDICATORS OF HYPERAROUSAL IN INSOMNIA



Insomnie en pijn bij ouderen

- Prevalentie van pijn en slaapklachten neemt allebei toe met leeftijd
- Heel wat studies tonen verbanden tussen beiden
- Chronische pijnklachten bij ongeveer de helft van de ouderen

Insomnie en pijn bij ouderen

Chronische pijn leidt tot:

- Meer slaapproblemen
- Meer vermoeidheid overdag door slaapproblemen
- Meer kans op dutjes overdag
- Meer doorslaapproblemen
- Minder makkelijke terug kunnen slapen bij 's nachts wakker worden

Insomnie en pijn bij ouderen

- Pijn overdag is geen goede voorspeller van de slaap 's nachts (Tang et al. 2012)
- Omgekeerd is de slaap 's nachts wel een voorspeller van de pijn overdag: slechte slaapkwaliteit kan pijn uitlokken of verergeren
- Cfr. Ook reeds Kleitman (1934): Naarmate proefpersonen langer wakker zijn, verlaagt de pijndrempel
- Cognitieve GedragsTherapie voor Insomnie (CGT-I): ook effect op de pijn (omgekeerd therapie voor de pijn minder duidelijk effect op slaap) (Vitiello et al. 2009)

Insomnie en pijn bij ouderen

Verbeteren van slaap mogelijk positief effect op pijn door:

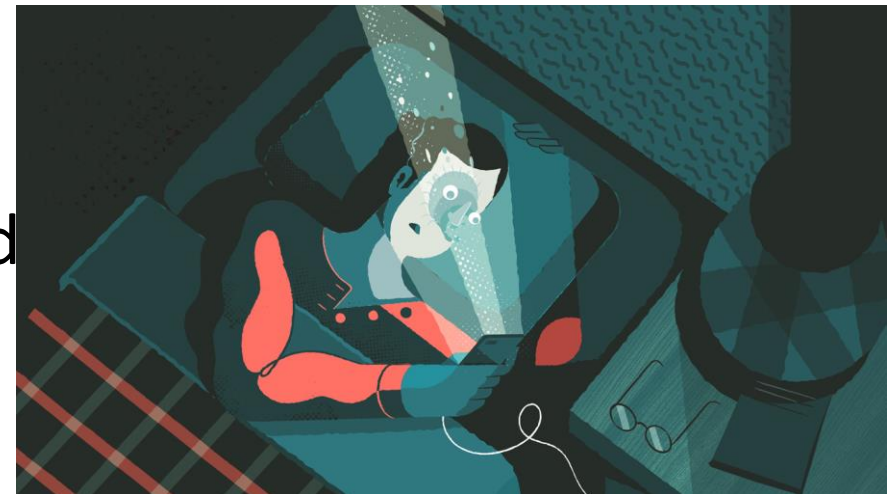
- Betere stemming, functioneren en activiteit overdag
- Verminderen pijngevoeligheid
- Minder inflammatie

Insomnie - behandeling

- Nagaan uitlokkende factoren: middelen, medicatie, pijn, chronische aandoeningen, ...
- Slaaphygiëne optimaliseren
- Cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-I)
- Soms (tijdelijk!) medicamenteuze ondersteuning

Slaaphygiëne

- Vast uur van slapen van naar bed gaan en (vooral) van opstaan
- Slaapkamer verduisterd, stil en goede temperatuur (18-22° C)
- Geen cafeïne 4-5 uur voor bedtijd
- Alcohol en nicotine vermijden
- Vermijden van blauw licht 's avonds (tablet, smartphone, TV, ...)
- Geen dutjes overdag of indien toch: kort (30min)
- Geen zware inspanningen kort voor slapen
- Vermijden hongergevoel maar ook zware maaltijd

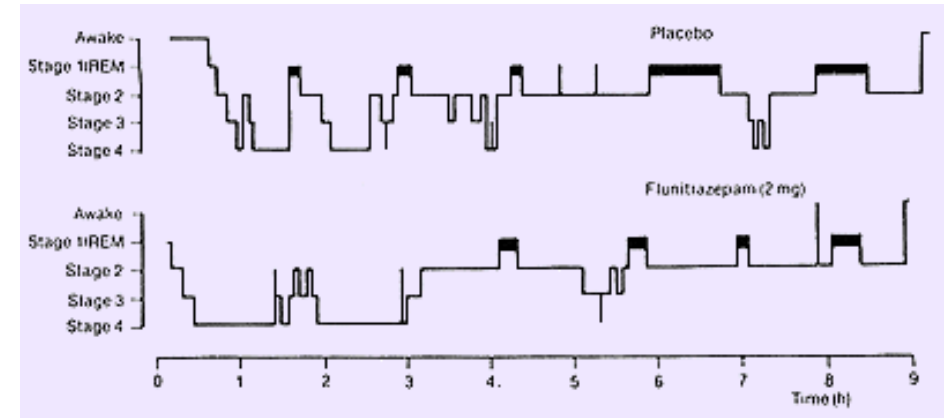


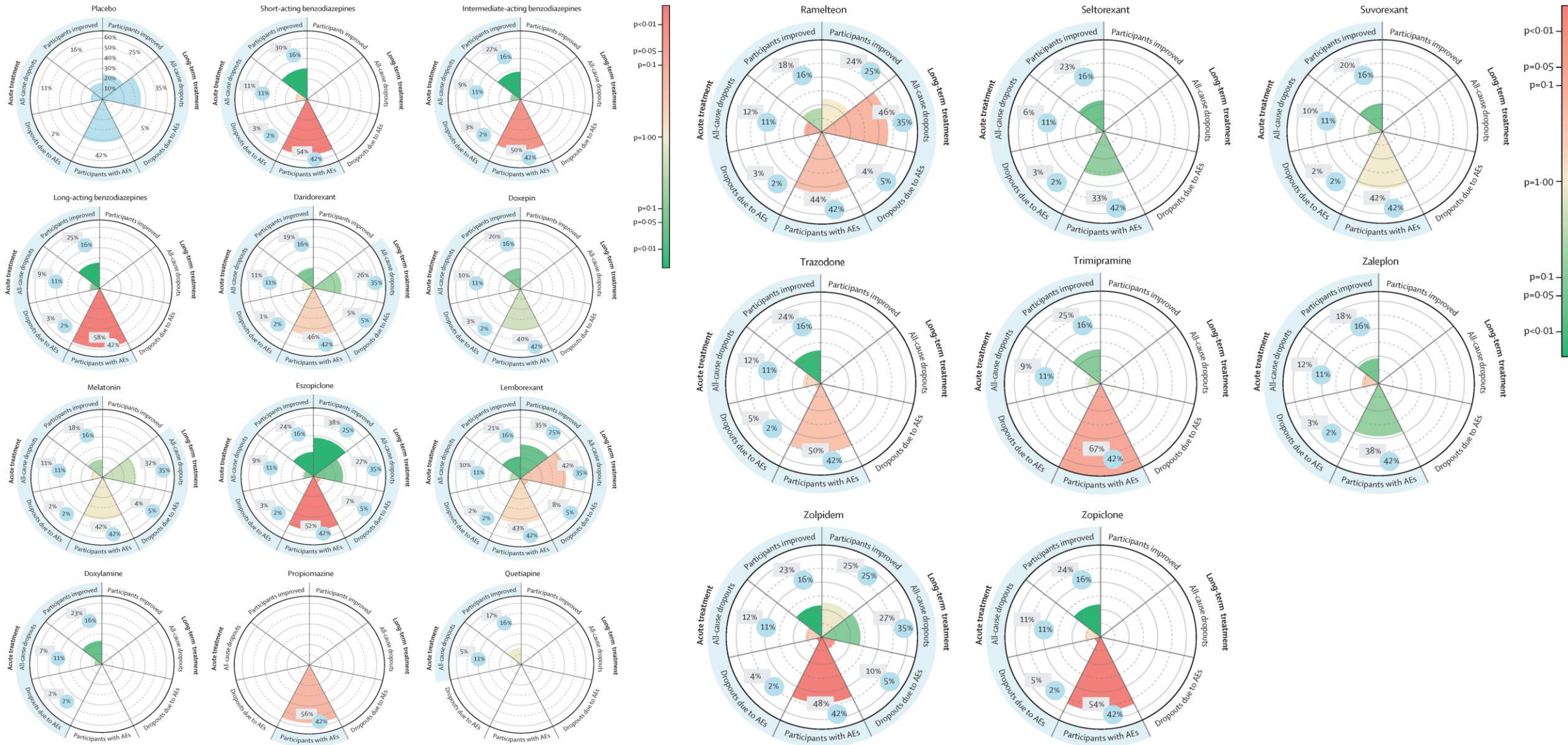
CGT-I

- Eerste keuze, ook bij ouderen
- Stimuluscontrole
- Slaaprestrictie
- Zie presentatie Julie Vanderlinden

Medicatie: zo kort mogelijk, lage dosis

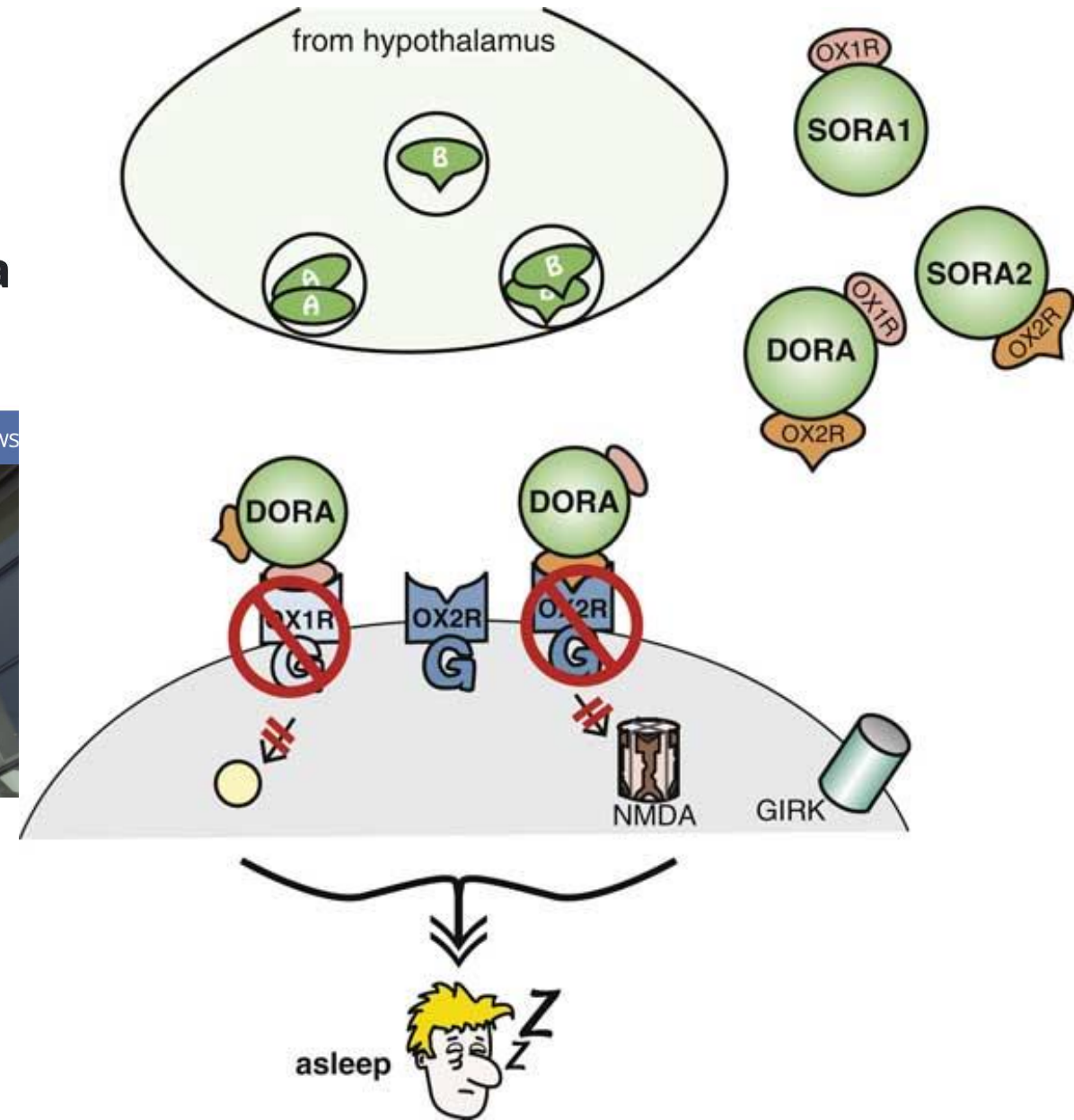
- Benzodiazepines:
 - naast risico op afhankelijkheid,
 - bij ouderen verlengde sedatie
 - en toegenomen risico op vallen en fracturen
- Zolpidem:
 - Ook risico op afhankelijkheid
 - Tevens risico op hallucinaties en kan delier in de hand werken
- Melatonine:
 - Soms effect
 - Minder nevenwerkingen bekend
- Trazodone/mirtazapine:
 - Minder afhankelijkheid
 - Maar Bronskill et al. 2018: risico op vallen idem met trazodone vergeleken met BDZ





Toekomst

Idorsia is first to EU market with orexin insomnia drug



Slaap en neurodegeneratie

Slaap en neurodegeneratie

- Sterke associatie tussen neurodegeneratie en (veranderingen in) slaap
- Associatie in de twee richtingen
- Of er een causaal verband is, is nog voer voor discussie

Neurodegeneration => Slaap (veranderingen)

Veranderingen in slaap bij dementie

Gelijkaardige veranderingen als in gezond ouder worden maar (veel) meer uitgesproken:

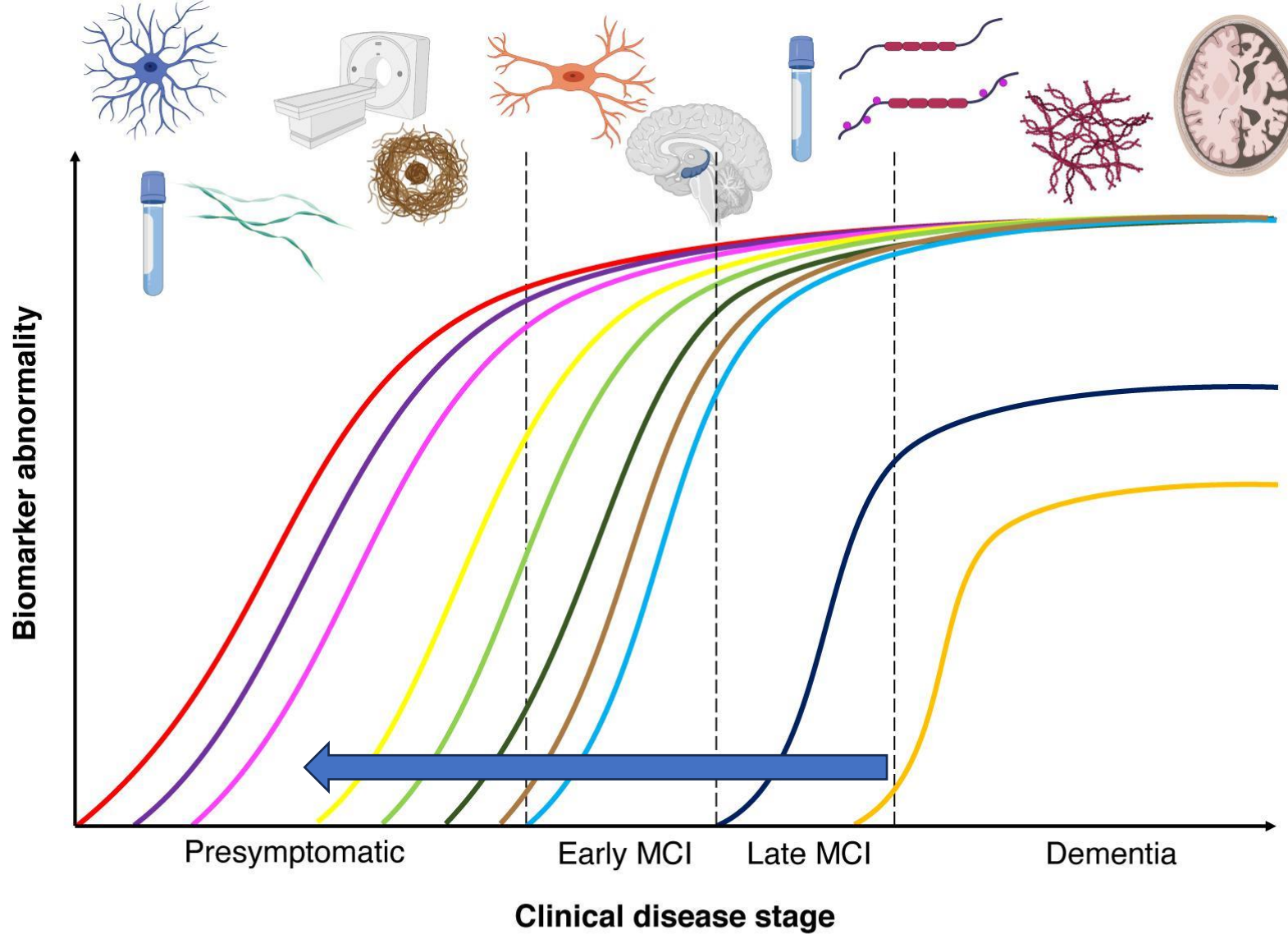
- Kortere slaap
- Meer fragmentatie
- Lagere slaapefficiëntie
- Minder slow wave sleep
- Minder REM

Veranderingen in slaap bij dementie - oorzaken

- Atrofie in bepaalde hersengebieden (mediale prefrontale cortex, nucleus suprachiasmaticus, etc.) ?
- Opstapeling van amyloid, tau, etc. ?
- Veranderingen in melatonine productie?
- Veranderingen in neurotransmitters (orexine, Ach, ...)?
- Veranderingen in slaaphygiëne?
- Alle bovenstaande?
- Andere?

Veranderingen in slaap bij dementie

- Kunnen jaren tot decades voor de cognitieve symptomen al optreden
- Kan belangrijk zijn om mensen te identificeren voor secundaire preventie of voor nieuwe disease modifying treatments (early diagnosis vs. timely diagnosis)



- | | |
|---|---|
| — Astrocyte dysfunction | — MRI hippocampal volume |
| — CSF A β 42 | — CSF t-tau or p-tau |
| — PET A β | — MRI brain structure |
| — Microglial activation | — Cognition |
| — FDG-PET | — Clinical function |

Voorbeeld: REM-sleep behavior disorder (RBD)

- Bij neurologische aandoeningen (Alzheimer, Parkinson, LBD, narcolepsie, ...)
 - Ideopatische RBD => >80% (100%?) ontwikkelt synucleinopathie (Parkinson, LBD, MSA)
- => Belangrijk voor vroege interventie?



Ziekte van Alzheimer

- Meest voorkomende vorm van dementie
- Leeftijd belangrijkste risicofactor
- Amyloid- β plaques en neurofibrillary tangles
- Slaap:
 - 60% minstens 1 slaapstoornis (insomnia, slaapapneu, etc.)
 - Fragmentatie van slaap
 - Vermindering van REM en NREM

Ziekte van Parkinson en Lewy body dementie

- Tweede/derde meest voorkomende vorm van dementie
- α -synuclein
- Slaap:
 - REM sleep behavior disorder
 - Insomnia, slaap fragmentatie, slaperigheid overdag
 - Minder slow wave sleep?

Vasculaire dementie

- Tweede/derde meest voorkomende vorm van dementie
- Majeure/herhaalde mineure vasculaire schade
- Slaap:
 - Minder bekend
 - Meer slaperigheid overdag?
 - Link met slaapapneu

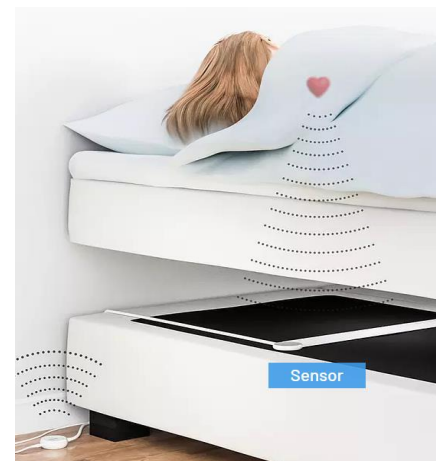
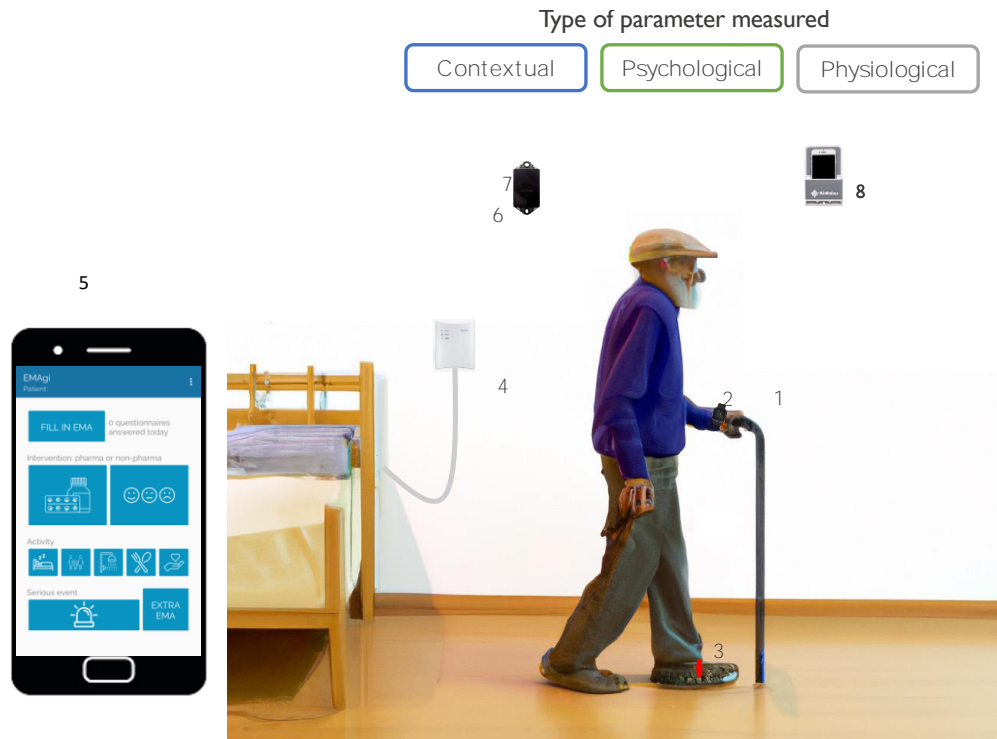
Frontotemporale dementie

- Zeldzame
- Jongere leeftijd
- Gedrags- en taal-varianten
- Slaap
 - Minder over bekend
 - Hypothalamus en basal forebrain?
 - Meer slaperigheid overdag?

Slaapproblemen inherent deel van (neuropsychiatrische symptomen van) dementie



ir. Hannah Davidoff
ir. Yasmin Potts



Complexe interacties



dr. Astrid Devulder

- Minder REM en meer ademhalingsproblemen tijdens slaap, in subgroep van Alzheimer patiënten die ook epileptische activiteit hadden
- Complexe relatie tussen Alzheimer pathologie, slaap, epileptiforme veranderingen en slaapgebonden ademhalingsstoornissen

Slaap bij dementie: TIPS

OVERDAG

- Bezig blijven overdag en sociale interactie
- Blootstelling aan (buiten)licht
- Eventueel tijdstip sederende/activerende medicatie aanpassen (raadpleeg arts!)
- Vermijd cafeïne en alcohol
- Signalen die juiste slaap/waak-verwachting meegeven (bvb. ontspannen 's avonds, activiteiten-bord)

's NACHTS

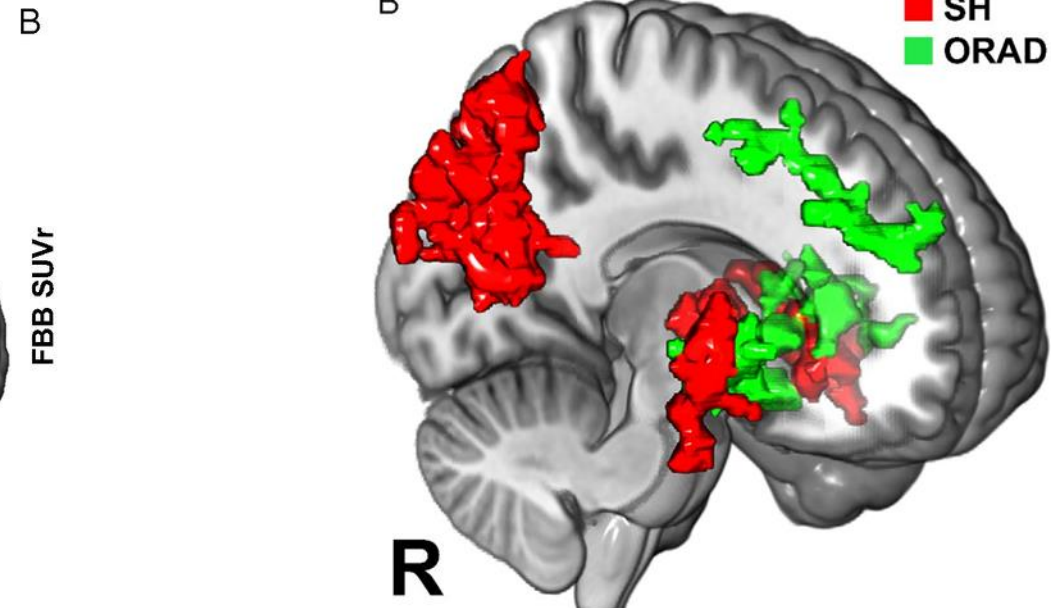
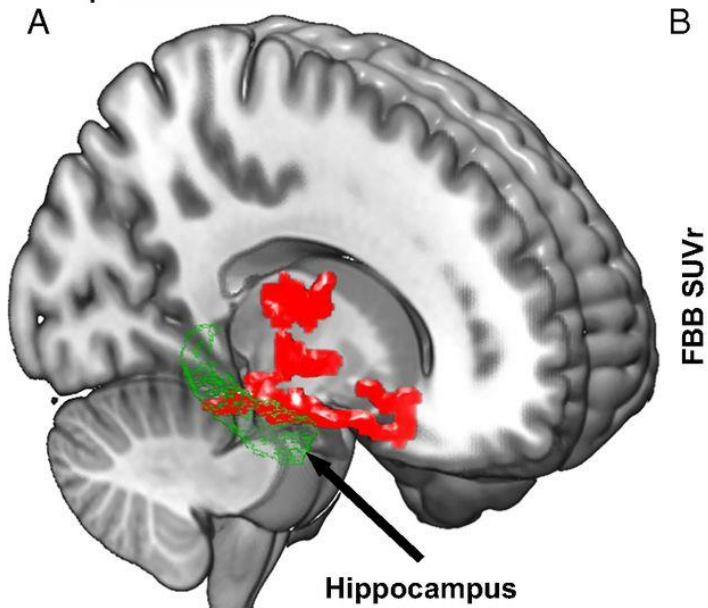
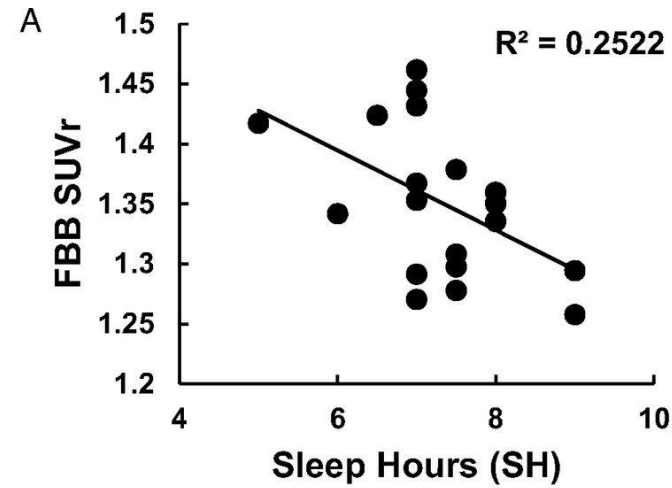
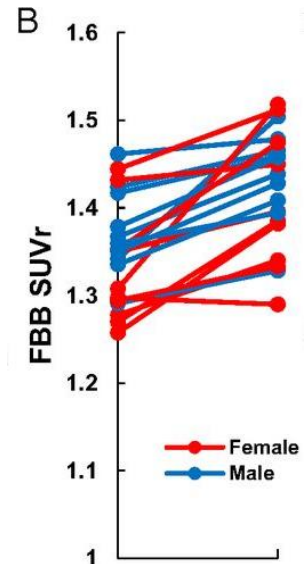
- Slaapkamer enkel voor slaap en intimiteit
- Slaapkamer voldoende donker en stil (eventueel wel nachtlampje)
- Slaapkamer goede temperatuur (meestal 16-20° C)
- Comfortabel bed
- Aandacht voor ongemakken als pijn

Medicatie bij slaapproblemen bij dementie

- Eventueel melatonine (hoewel tegenstrijdige resultaten in onderzoek)
- Vermijden van benzodiazepines en zolpidem/zopiclone
 - Verslavend
 - Verhogen het valrisico
 - Verergeren/uitlokken verwardheid, delirante symptomen
 - Soms paradoxale agitatie

Neurodegeneratie $\stackrel{(?)}{\leq}$ Slaap (veranderingen)

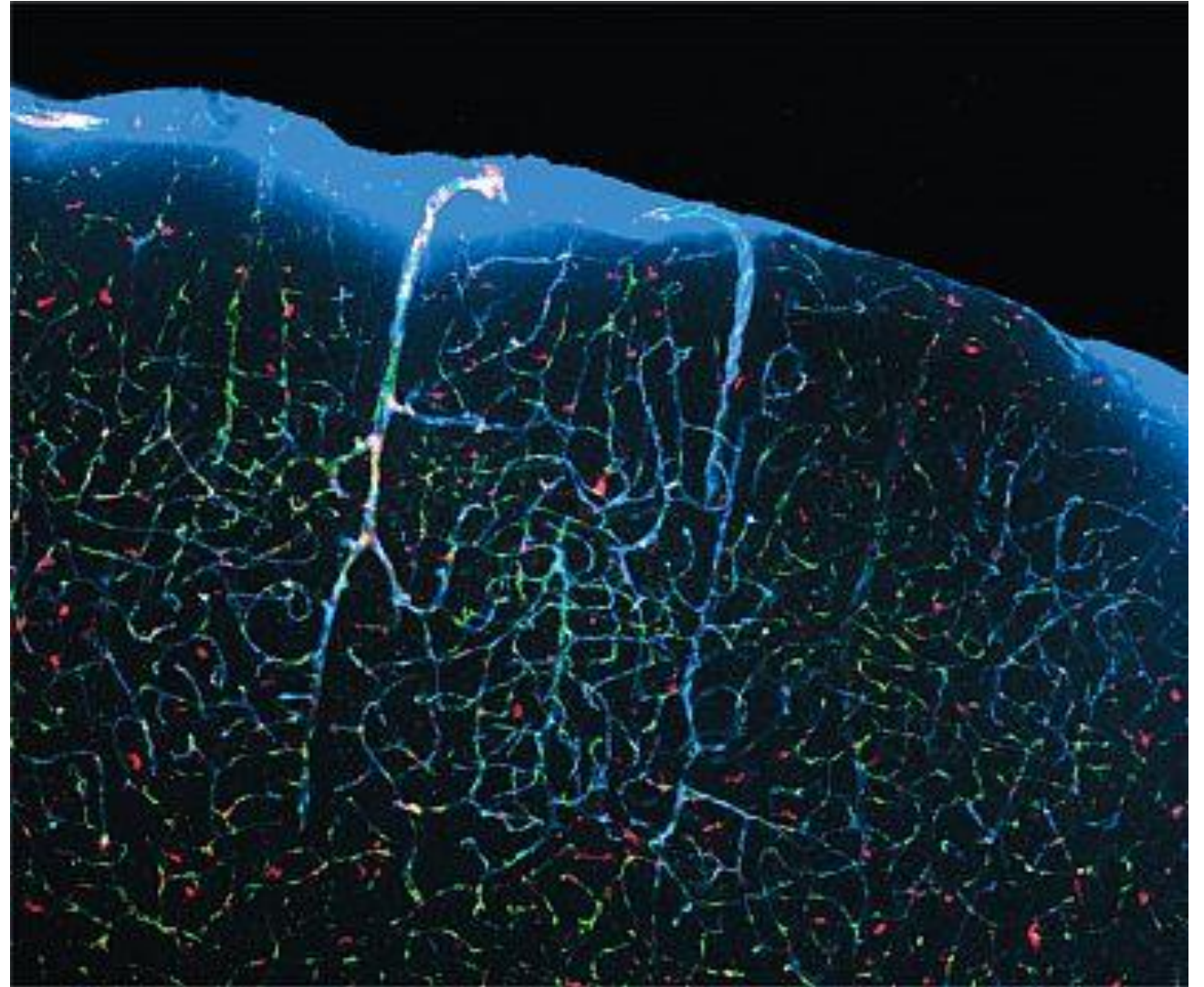
Opstapeling van β -amyloid na 1 nacht slaapdeprivatie



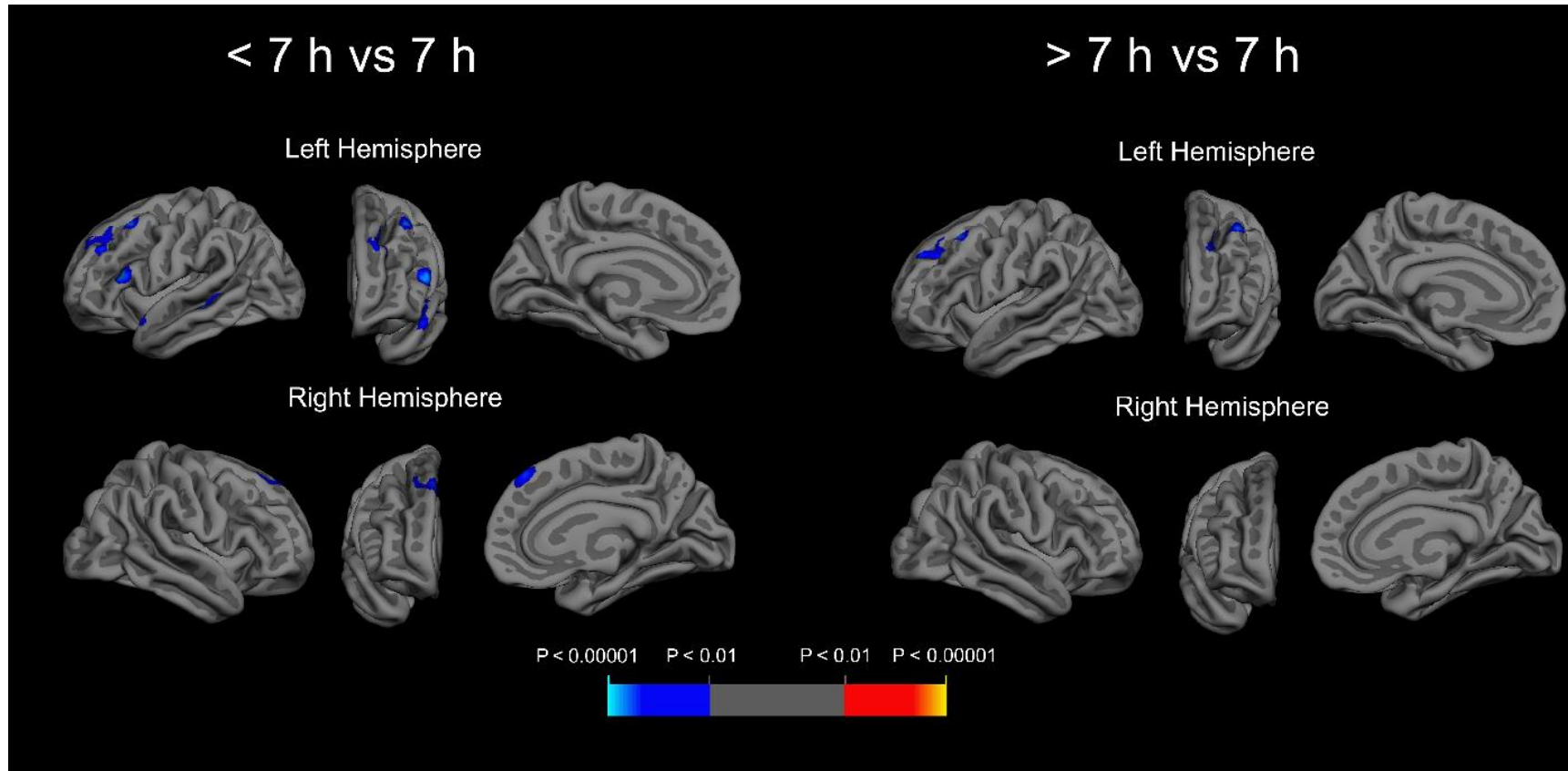
“the glymphatic system”
“garbage truck of the brain”

- ⇒ Tijdens slaap snellere stroom van CSV door toename van extracellulair volume (controle door gliacellen die krimpen en zwellen)
- ⇒ Op die manier tijdens slaap snellere afvloei van toxines bvb. β -amyloïd

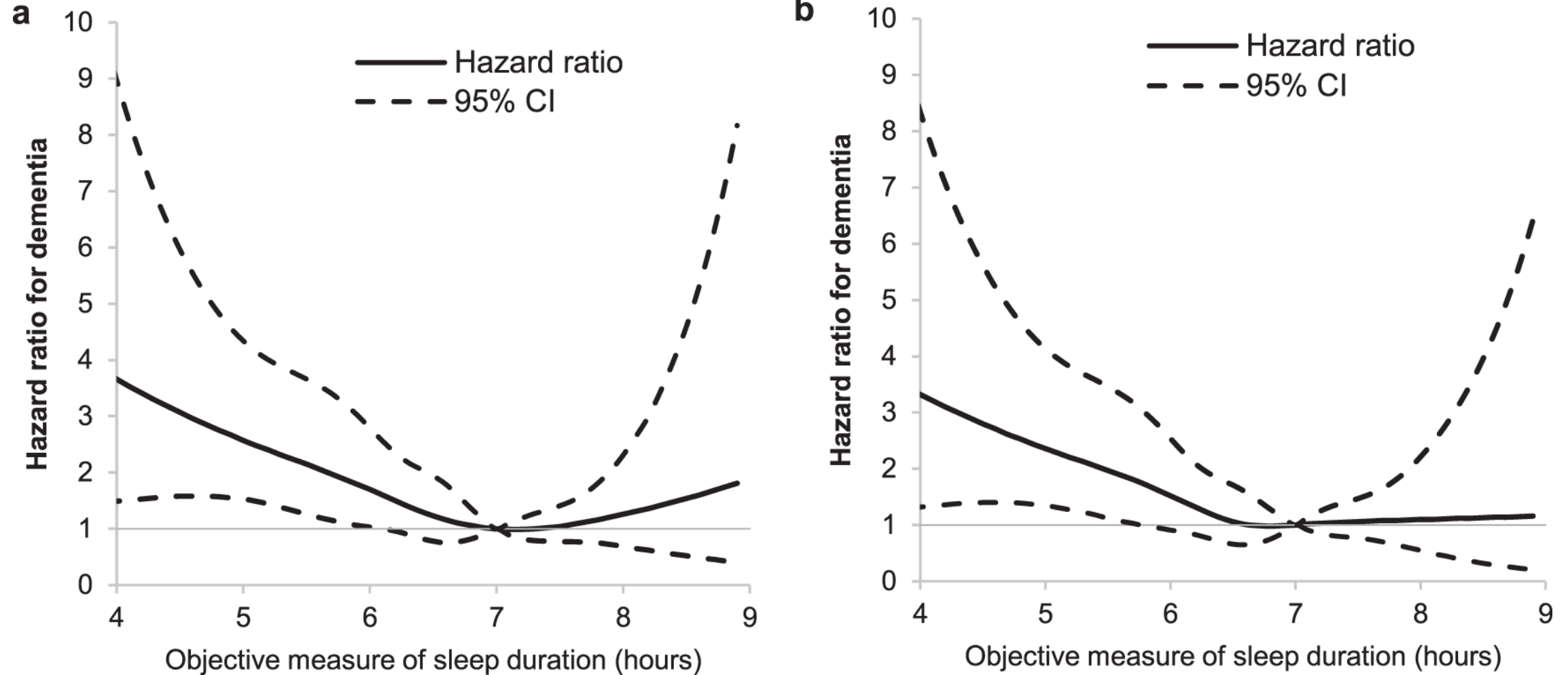
Xie et al. Science 2013



Hours of sleep and subsequent cortical thinning

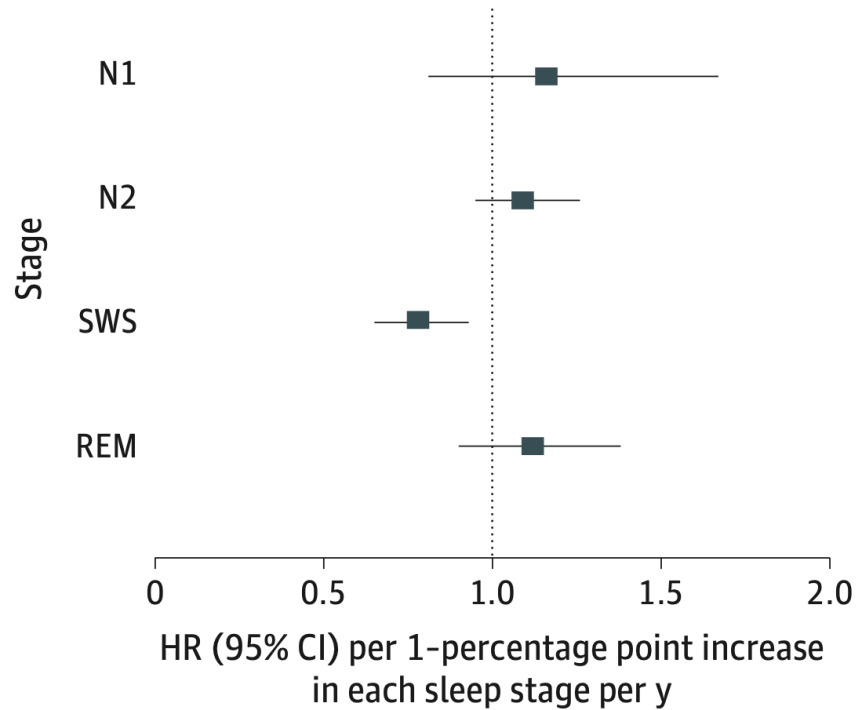


Uren slaap en risico op dementie

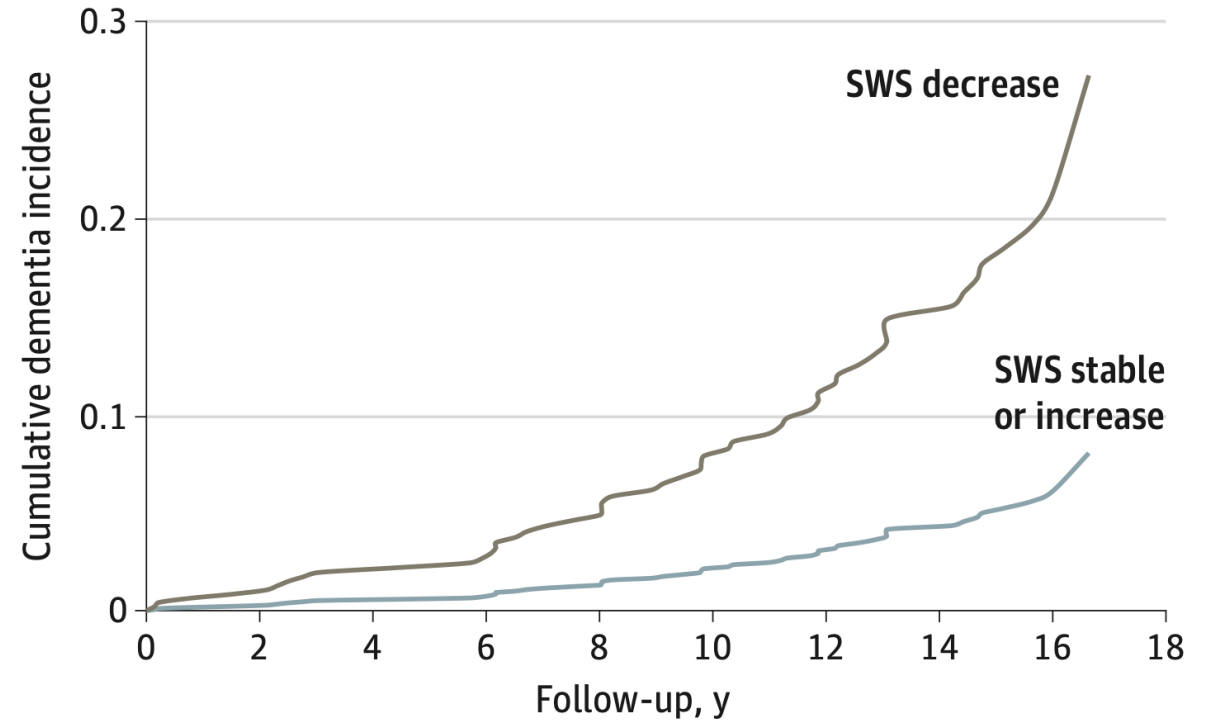


Association Between Slow-Wave Sleep Loss and Incident Dementia

C Associations between annualized change in each sleep stage and incident all-cause dementia risk



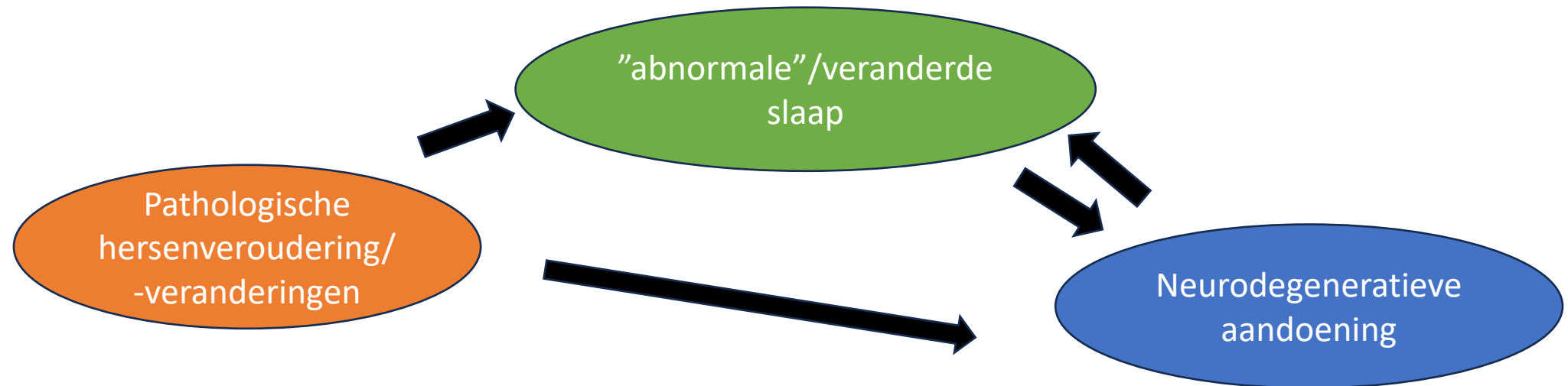
Cumulative incidence of all-cause dementia by change in SWS



Neurodegeneratie \Leftrightarrow Slaap (veranderingen)



VERSUS



Verstoring van slow wave activity in (Alzheimer) dementie

- Amyloid- β stapelt tijdens waak
- Clearance neemt toe tijdens SWA
- Bij ziekte van Alzheimer: minder SWA en meer waak

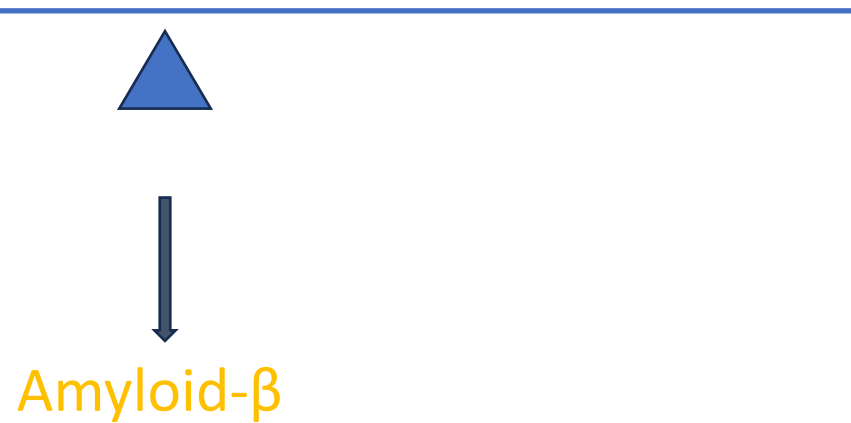
Vicieuze cirkel? (bij ZvA)

SWS

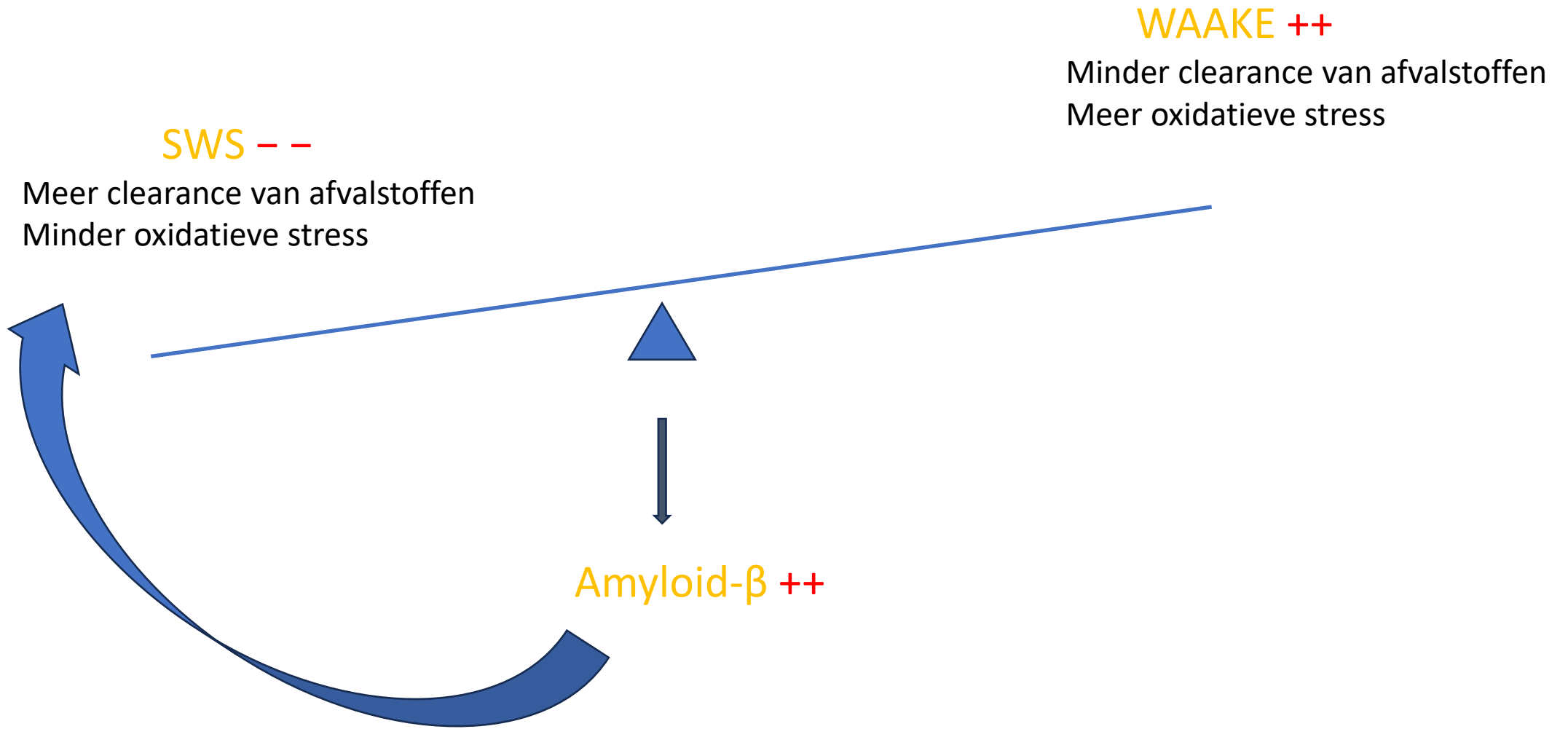
Meer clearance van afvalstoffen
Minder oxidatieve stress

WAAK

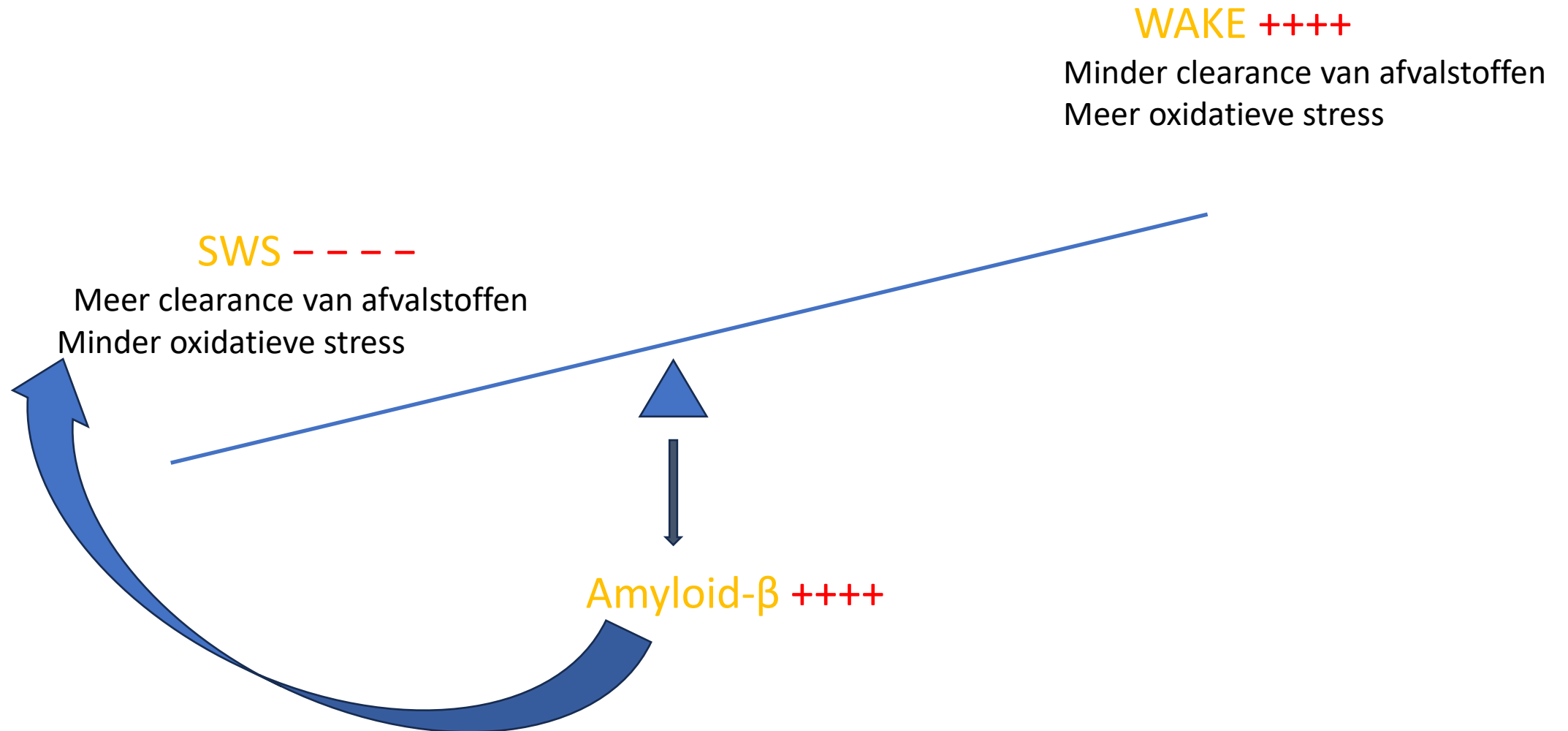
Minder clearance van afvalstoffen
Meer oxidatieve stress



Infernal vicious cycle?

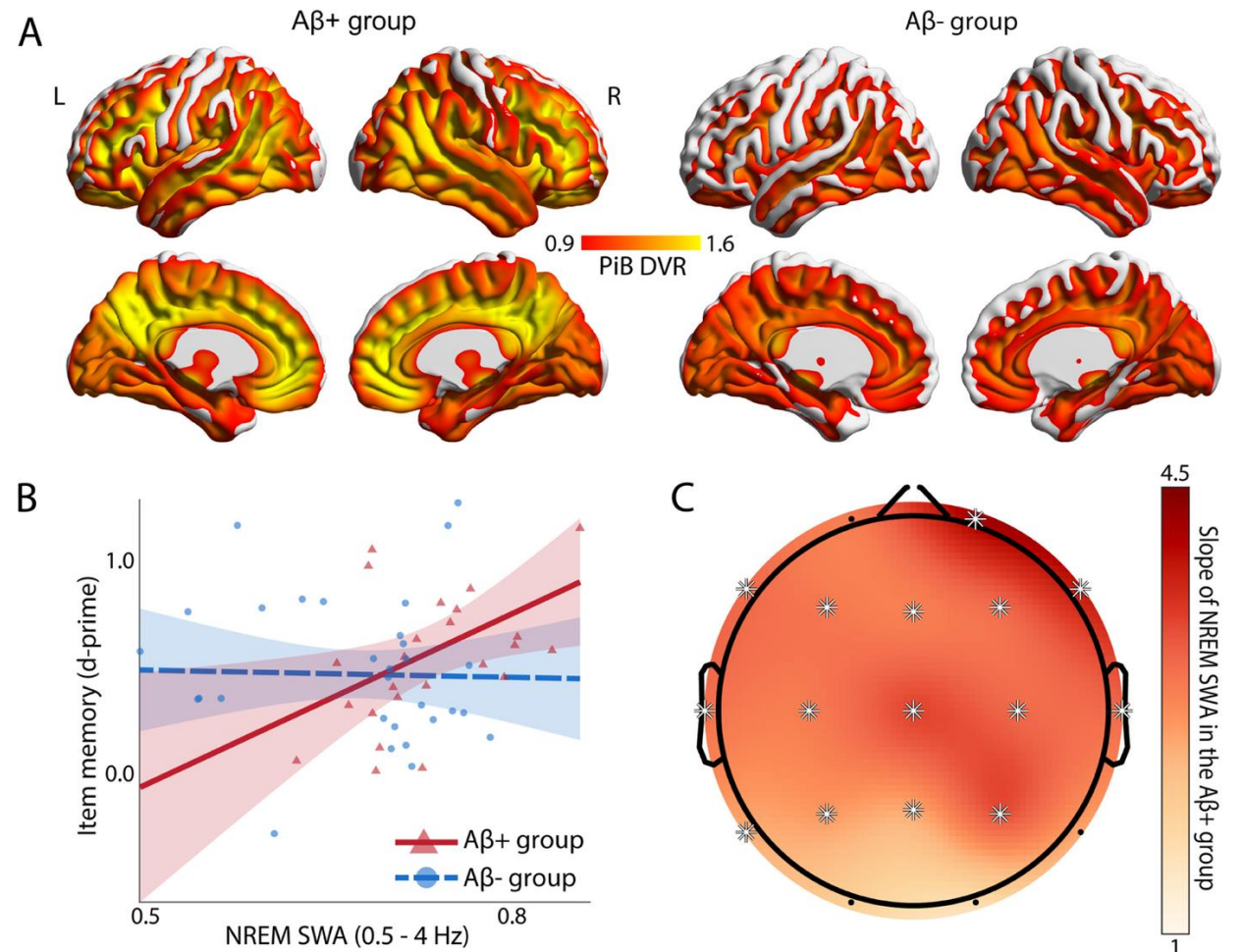


Infernal vicious cycle?



Slow wave activity may moderate effect of Amyloid- β burden on memory

- SWA als een protectieve cognitieve reserve factor
- SWA ondersteunt betere geheugenfunctie in individuen met hogere Amyloid- β burdenen



Therapeutische mogelijkheden



dr. Laura Van den Bulcke

- Acoustische stimulatie van slow wave sleep bij de ziekte van Alzheimer
- Effect op slaap?
- Effect op cognitie, gedrag, stemming,?

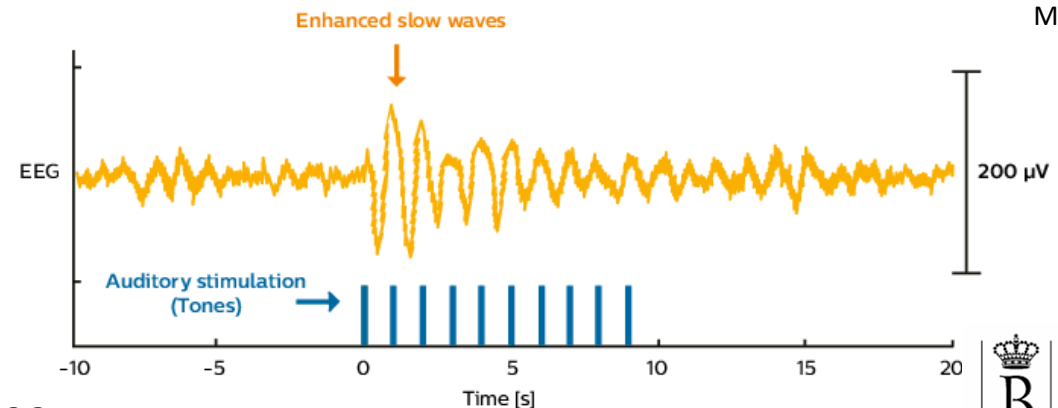
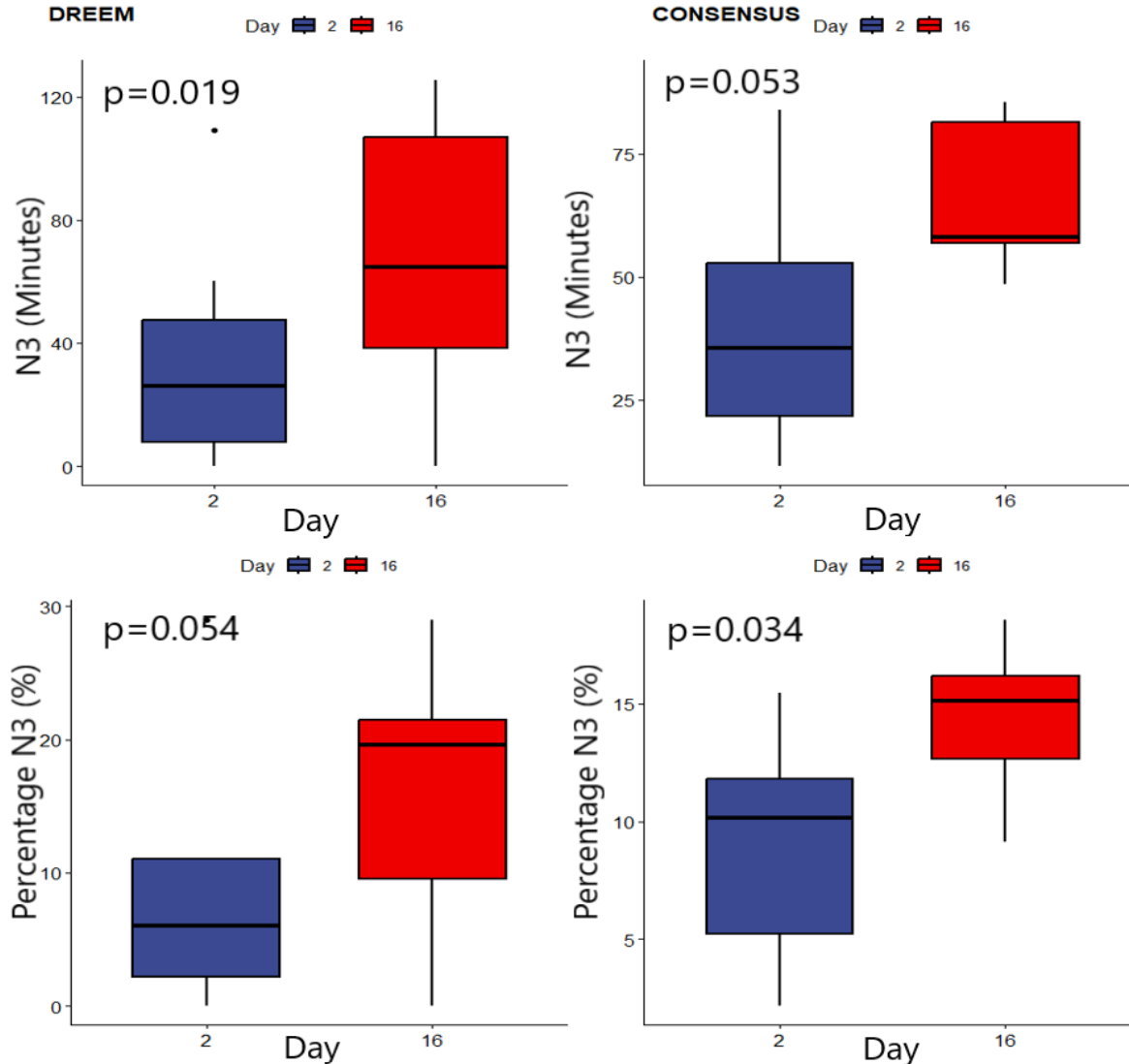


Figure: Garcia-Molinaa & Mahadevanc 2017

Effect op slaap



- In nacht 16, bijna twee keer zoveel tijd in N3 (SWS) als in nacht 2
- Geen significante veranderingen tussen baseline en nacht 16 in TST, SOL, of WASO
- Zowel annotatie Dreem als handmatige scoring

Dank aan

UPC KU Leuven/UZ Leuven

Translational Neuropsychiatry, KU Leuven

Mathieu Vandenbulcke

Filip Bouckaert

Jan Van den Stock

François-Laurent De Winter

Louise Emsell

Lies Van Assche

Laura Van den Bulcke

Aki Takamiya

Maarten Laroy

Margot Van Cauwenberge

Thomas Vande Casteele

Chih-Hao Lien

Jiaze Sun

Doga Gundem

Liese Van den Eynde

Fan Ji

Electrical Engineering, KU Leuven

Maarten De Vos

Christos Chatzichristos

Elisabeth Heremans

Chronic Diseases and Metabolism, KU Leuven

Dries Testelmans

Bertien Buyse

Pascal Borzée

Lukas Van Oudenhove

Public Health & Primary Care, KUL

Chantal Van Audenhove

University of Melbourne – the Florey

Laura Jacobson

Daniël Hoyer

Yasmin Potts

imec

Hannah Davidoff

Nick Van Helleputte

Chris Van Hoof

Walter De Raedt

Ivan Castro

Laboratory for epilepsy research, KU Leuven

Wim Van Paesschen

Astrid Devulder



LEUVEN BRAIN INSTITUTE

