

SUMMARY

6.1 ENGLISH SUMMARY

Sleep is a normal phenomenon, yet poorly understood. Emerging neurobiological insight into sleep suggests it serves several vital functions for the brain. These imply that disturbed sleep may contribute to brain disease. Specifically a link of sleep disturbances with age-related neurodegenerative diseases seems interesting as sleep's role in brain health overlaps with pathological processes of these diseases. In this thesis, I examined how sleep is related to risk of dementia, including Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, and related neurobiological correlates.

First, we aimed to describe sleep in the general population (Chapter 2.1). We collected individual-level data from 36 Dutch sleep cohorts, as well as objective and subjective sleep data from different countries, and investigated potential determinants. Summaries of basic sleep characteristics such as sleep duration per night were given across the lifespan in percentile curves. We found that, of the 200,358 individuals from Dutch population-based studies, most persons had a sleep duration within the "acceptable" range according to US guidelines. Clearly delineable groups with poorer sleep were teenagers, and women. Adults that reported spending 7-8 hours in bed report the least sleep problems, and problems seemed to differ whether time in bed is higher or lower than that. While self-reported sleep duration in adult populations from the Netherlands, UK and US is similar, insomnia symptoms are more prevalent in the US than in the Netherlands.

Objective sleep estimates showed that while women report sleep as shorter or poorer, actigraphy estimates suggest that they actually sleep longer and more efficient than men. When using the self-report recommendations, actigraphy-estimated sleep duration is below the recommended level for over 80% of adults aged 40 years and over. Recommendations for actigraphy-estimated sleep are currently lacking. Consistent across studies and countries, poor sleep quality is a greater perceived problem than short sleep, a finding that calls for targeting sleep quality improvement

We also reviewed the relation of 24-hour activity rhythms, as a measure of circadian rhythm functioning, with various disease outcomes, including neurodegenerative disease (Chapter 2.2). An increasing number of studies uses actigraphy to study the circadian rhythm, yet most studies are cross-sectional or are not performed in the setting of a prospective cohort, making it hard to draw temporal inference. Especially neurodegenerative diseases are commonly investigated, where the few longitudinal studies that were performed suggest that 24-hour activity rhythm disturbances precede dementia, which should be studied further (see chapter 3.2).

Based on previous studies suggesting a relation of disturbed sleep with incident dementia, we further investigated the relation of sleep, assessed both with questionnaire (chapter 3.1) and with actigraphy (chapter 3.2), with risk of all-cause dementia

and Alzheimer's disease. First, in chapter 3.1, we specifically focused on subjective sleep quality assessed with the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). We found no relation of the PSQI score, nor its components, with incident dementia or Alzheimer's disease. In contrast, actigraphy-estimated poorer sleep was associated with a higher risk of dementia, including Alzheimer's disease.

In line with the knowledge gap identified in chapter 2.2, we also investigated the association of actigraphy-estimated 24-hour activity rhythm characteristics with dementia. Disturbed activity rhythms, based on its variability and stability, were not related to dementia risk. We found an association of an earlier 'lights out' with increased dementia risk, which was especially strong in the first 2 year of follow-up. Also, an earlier onset of the least 5 active hours of the day were associated with a higher risk of dementia in the first 2 years of follow-up, which may be congruent with an advance in activity rhythms, as marker of circadian disturbance, as a late prodromal feature of dementia.

Besides dementia, we also investigated Parkinson's disease (Chapter 3.3). We determined the relation of self-reported sleep duration and sleep quality, as well as the changes in these sleep characteristics over two measurements, with incident parkinsonism, including Parkinson's disease. Poorer sleep quality and shorter sleep duration were associated with an increased risk of Parkinson's disease in the first 2 years of follow-up, disappearing with increasing follow-up. Also, a shortening of sleep duration and a worsening of sleep quality over repeated measurements were associated with an increased risk of Parkinson's disease. Both observations were congruent with a progressive deterioration of sleep towards the diagnosis of Parkinson's disease, i.e. of a deterioration of sleep as a prodromal feature of Parkinson's disease.

In chapter 4, we further investigated potential neurobiological correlates of sleep. We investigated the relations of questionnaire-assessed and actigraphy-estimated sleep with neurofilament light chain (NfL), and also beta-amyloid isoforms and total tau, assessed in plasma. We found no association of sleep characteristics with these plasma biomarkers of neurodegenerative disease, except for an association of a longer self-rated time in bed with a higher NfL concentration. The lack of associations of sleep characteristics with biomarkers of neurodegenerative disease suggest that these processes do not confound, or mediate, the association of poor sleep with incident dementia.

Sleep has been hypothesized to clear waste from the brain, enhancing fluid exchange across the 'glymphatic' system. We investigated the relation of sleep with enlarged perivascular spaces on brain MRI as a potential marker of impaired waste clearance through the glymphatic system. We found an association of higher actigraphy-estimated sleep efficiency with higher perivascular space count in the centrum semiovale. The direction of this cross-sectional association contrast with previous clinical and population-based studies in humans. We discuss the various explanations of this finding, including

a speculation that perivascular spaces may signal a physiological aspect of the brain beneficial to sleep.

In chapter 4.3, we investigated the brain's functional connectivity through resting-state functional MRI which may sensitively detect any relevant consequences poor sleep may have on the brain in middle-aged to elderly persons. We found that a longer polysomnography-derived total sleep time was associated with a lower signal amplitude in especially (pre)frontal regions. This cross-sectional association may indicate that total sleep time affects the repertoire of brain activity in those regions, that regional brain activity determines total sleep time in the general population, or that both have common causes.

6.2 NEDERLANDSE SAMENVATTING

Slaap is, voor een alledaags fenomeen, slecht begrepen. Nieuwe inzichten vanuit de neurobiologie geven aan dat slaap het brein op verschillende belangrijke manieren ondersteunt in zijn functioneren. Er wordt hierbij gesuggereerd dat verstoorde slaap bij kan dragen aan het ontstaan van hersenziekten. Specifiek is de invloed van slaap op veelvoorkomende neurodegeneratieve ziekte interessant, aangezien de biologische effecten van slaap op het brein volgens dezelfde processen zouden verlopen als de pathologische processen in deze ziekten. In dit proefschrift onderzoek ik de relatie tussen slaap en het risico op dementie, waaronder het Alzheimer subtype, de ziekte van Parkinson, en andere aspecten van het brein die gerelateerd zijn aan deze ziekten.

Eerst beschreven we slaap op populatieniveau (hoofdstuk 2.1). We verzamelden slaapdata van personen uit 36 onderzoekscohorten in Nederland, en subjectieve en objectieve slaapdata uit andere landen ter vergelijking. We beschreven verschillen naar leeftijd en geslacht, en onderzochten de relatie van diverse andere factoren met slaap variabelen. We vatten de data van slaapduur samen met percentiel curves over leeftijden van 1 tot 100 jaar, van 200,358 Nederlanders. De meeste mensen rapporteerden een slaapduur die paste bij de aanbevolen slaapduur voor hun leeftijd. Adolescenten en ook vrouwen waren subgroepen die relatief vaak slechte slaap rapporteerden of een inadequate slaapduur aangaven. Volwassenen die een tijd in bed rapporteerden tussen de 7 en 8 uur klaagden het minst over hun slaap. Het type slaapproblemen leek te verschillen tussen mensen die te kort versus te lang in bed lagen. We vonden dat zelfgerapporteerde slaapduur vergelijkbaar is tussen Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten (VS), maar dat klachten over de slaap vaker voorkomen in de VS dan in Nederland. Objectieve schattingen van slaap middels beweging gemeten met actigrafie lieten zien dat vrouwen juist iets beter slapen dan mannen, tegenovergesteld aan wat zij rapporteerden. Aanbevelingen voor slaap gemeten met actigrafie zijn er momenteel niet, maar is nodig aangezien de huidige, op vragenlijsten gebaseerde aanbevelingen, stellen dat de meeste volwassenen te weinig zouden slapen gebaseerd op actigrafie (80% van de populatie heeft dan een slaapduur korter dan aanbevolen voor de leeftijd). De belangrijkste bevinding van dit onderzoek lijkt dat klachten over de slaap meer voorkomen dan een afwijkende slaapduur, wat suggereert dat verbeteringen van de slaap op populatieniveau niet zozeer te bereiken zijn door mensen te adviseren over de juiste slaapduur.

Naast deze grote beschrijvende studie maakten we ook een niet-systematisch overzicht van studies naar de relatie van 24-uurs activiteitsritmes, als maat van het circadiane ritme, met neurodegeneratieve ziekten en andere veelvoorkomende aandoeningen op oudere leeftijd. Het aantal studies naar 24-uurs activiteitsritmes neemt de afgelopen jaren duidelijk toe, maar voornamelijk nog met een dwarsdoorsnede studie opzet.

Longitudinale studies zijn nodig om een temporeel verband te vinden tussen verstoringen van activiteitsritmes met dementie en andere neurodegeneratieve ziekten. Daar maakten we werk van in hoofdstuk 3.2.

Op basis van eerdere studies, die een verband tussen slechte slaap en het risico op dementie lieten zien, onderzochten we enkele specifieke aspecten van slechte slaap verder, zoals slaapkwaliteit. We vonden dat slaapkwaliteit, ingeschat met de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), niet was gerelateerd aan het risico op dementie, noch het Alzheimer subtype. Ook de componenten van deze (zelf-gerapporteerde) slaapkwaliteit, die door anderen als risico-verhogend waren aangewezen, waren in onze studie niet geassocieerd met een hoger risico op dementie. In tegenstelling tot deze bevindingen voor slaapkwaliteit vonden we wel een relatie tussen slechter slapen en hoger dementie risico als slaap was bepaald met actigrafie. Met alle andere studies op dit gebied in overweging genomen, is het niet onwaarschijnlijk dat slecht slapen inderdaad geassocieerd is met een hoger risico op het krijgen van dementie. Of dat verband causaal blijft echter de vraag.

In navolging van de in hoofdstuk 2.2 geïdentificeerde behoefte aan longitudinale studies onderzochten we ook de relatie van actigrafie-bepaalde 24-uurs activiteitsritmes met dementierisico. Verstoorde ritmes, dat wil zeggen variabele en onstabiele ritmes, waren niet gerelateerd aan dementierisico. Vroeger het licht uitdoen om te gaan slapen was wel geassocieerd met een hoger dementierisico. Ook als de meest inactieve 5 uur van de dag eerder viel, was er een associatie met dementie in de daaropvolgende 2 jaar, maar niet daarna. Beide bevindingen zijn congruent met prodromale dementie die het activiteitsritme verstoren, en het totaal aan bevindingen is niet ondersteunend voor een temporeel, mogelijk causaal, verband van verstoorde 24-uurs activiteitsritmes op dementierisico.

Ook onderzochten we de relatie van zelf-gerapporteerde kwaliteit en duur van slaap met het krijgen van een diagnose van een hypo-kinetisch rigide syndroom, inclusief de ziekte van Parkinson. Slechtere kwaliteit en kortere duur van slaap waren geassocieerd met een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson, maar alleen in de eerste 2 jaar van de studie dan wanneer we langere periodes van *follow-up* analyseerden. Daarnaast vonden we ook dat een achteruitgang in slaap over twee rapportages gemiddeld enkele jaren uiteen, i.e. een verslechtering van de slaapkwaliteit en een verkorting van de slaapduur, geassocieerd was met een hoger Parkinson-risico nadien. De slaap lijkt dus progressief te verslechteren naarmate de diagnose dichterbij komt, wat we interpreteerden als slaapverslechtering als vroegtijdig signaal van de ziekte van Parkinson.

In hoofdstuk 4 onderzochten we middel dwarsdoorsnede onderzoeken de relatie van slaap met breinmaten die gerelateerd zijn aan neurodegeneratieve ziekten. We bepaalden de relatie van slaap, gemeten met de PSQI en actigrafie, met eiwitten indicatief voor neurodegeneratieve ziekten gemeten in bloedplasma. Deze zogenoemde 'biomarkers'

waren het 'lichte-keten' neurofilament (NfL), twee vormen van beta-amyloid, en de totaal hoeveelheid tau. We vonden geen relaties tussen verschillende slaapaspecten en deze biomarkers, behoudens een associatie van een langere zelf-gerapporteerde tijd in bed met een hogere concentratie NfL. Die laatste associatie wijst waarschijnlijk op onderliggende aandoeningen. Het gebrek aan associaties in deze studie lijkt belangrijk, want deze suggereert dat de neurodegeneratieve processen gemeten met de biomarkers niet een gemeenschappelijke oorzaak zijn, noch een mediërende factor, van de eerdergenoemde relatie tussen slecht slapen en het risico op dementie.

Een hypothese over de functie van slaap is dat deze een nachtelijke 'hersenspoeling' faciliteert waarin toxische afbraakproducten verwijderd worden. Die verwijdering van brein-'afval' zou plaatsvinden over het zogenaamde 'glymfatische' systeem, een systeem analoog aan het lymfatisch stelsel in de rest van het lichaam. Wij onderzochten de relatie tussen slaap en verwijde perivasculaire ruimten op een MRI van de hersenen, die dysfunctie van voorgenoemd glymfatisch systeem zouden indiceren. We vonden een associatie van hogere, actigrafie-bepaalde slaap efficiëntie met meer perivasculaire ruimte in één hersengebied, het centrum semiovale. De richting van de associatie was tegengesteld aan wat we hadden verwacht op basis van eerdere studies in de mens. In het hoofdstuk bespreken we de diverse interpretaties van deze bevindingen. Een speculatieve verklaring is dat verwijding van de perivasculaire ruimten iets zegt over de fysiologie van het brein dat van voordeel is voor de slaap.

In hoofdstuk 4.3 onderzochten we de relatie van slaap met het functioneren van de hersenen, gemeten met functionele MRI opgenomen tijdens een zogenaamde 'rust-toestand'. Zo'n functionele MRI kan erg gevoelig zijn voor subtiele hersenveranderingen die mogelijk optreden als het gevolg van slecht slapen. We vonden dat een langere slaapduur, gemeten met polysomnografie, geassocieerd was met een lagere amplitude van het fMRI-sigitaal, in met name (pre)frontale hersengebieden. Deze associatie kan erop wijzen dat de slaapduur het repertoire van hersenactiviteit bepaalt in specifieke gebieden, of, vice versa, dat activiteit in specifieke hersengebieden bepalend is voor hoe lang je slaapt. Een derde verklaring is dat de slaapduur en de lokale hersenactiviteit een gemeenschappelijke oorzaak hebben.