

Nederlandse Samenvatting

Summary in Dutch



De eerste tien tot twintig levensjaren - de kindertijd en adolescentie - zijn een belangrijke periode waarin er veel nieuwe kennis en vaardigheden moeten worden geleerd. Opvoeding, contact met leeftijdsgenoten en onderwijs dragen in belangrijke mate bij aan een gezonde ontwikkeling. Daarnaast is er recent steeds meer aandacht gekomen voor het belang van voldoende en goede slaap voor de ontwikkeling en leerprestaties. Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te verkrijgen in de rol van slaap tijdens de ontwikkeling van kinderen en adolescenten. Hiervoor bestudeerden we de relatie tussen respectievelijk slaapduur en slaapkwaliteit enerzijds en cognitief, emotioneel en gedragsmatig functioneren anderzijds.

De relatie tussen slaapduur en cognitief functioneren is afhankelijk van temperament

Het belang van voldoende slaap voor cognitief functioneren is al door veel onderzoek bevestigd. Er zijn echter individuele verschillen in slaapbehoefte (Hirshkowitz et al., 2015) en studies bij volwassenen suggereren dat er individuele verschillen zijn in de gevoeligheid voor de effecten van slaapttekort (Van Dongen et al., 2004). Stabiele temperament kenmerken, zoals extravertie en negatieve affectiviteit (dat is de mate waarin iemand geneigd is om met boosheid, irritatie, angst of verdriet op frustratie vanuit de omgeving te reageren), zouden een verklaring kunnen vormen voor verschillen in het effect van slaapttekort op cognitief functioneren (Killgore et al., 2007, Rupp et al., 2010, Taylor and McFatter, 2003). Eerdere onderzoeken hiernaar zijn echter alleen bij volwassenen gedaan. Daarom was ons doel, in **hoofdstuk 2** van dit proefschrift, om te onderzoeken of individuele verschillen in temperament ook van invloed zijn op het verband tussen slaapduur en cognitieve functies bij kinderen van 9 tot en met 11 jaar oud. We hebben drie verschillende cognitieve functies bestudeerd die belangrijk zijn bij leren: volgehouden aandacht, inhibitie (dat is het vermogen om een dominante reactie te onderdrukken en op andere wijze te reageren) en werkgeheugen (dat is de mate waarin iemand in zijn hersenen tijdelijk informatie kan opslaan en kan bewerken). Deze drie cognitieve functies zijn in kaart gebracht door bij 123 kinderen op school verschillende tests op de computer af te nemen. In de week voorafgaand aan deze meting van de cognitieve prestaties hebben de ouders van de kinderen een slaapdagboek bijgehouden. Hierin noteerden zij onder andere hoe laat het kind naar bed ging, hoe lang het duurde voordat het kind in slaap viel en hoe laat het kind de volgende ochtend wakker werd. Met deze gegevens is vervolgens voor elk kind de gemiddelde slaapduur berekend. Om temperament te meten, hebben de kinderen thuis zelf een vragenlijst ingevuld.

Uit de analyses bleek dat zowel de relatie tussen slaapduur en volgehouden aandacht als de relatie tussen slaapduur en werkgeheugen verandert afhankelijk van de mate waarin kinderen extravert of introvert zijn dan wel de mate van hun negatieve affectiviteit. Voor

inhibitie was de relatie met slaapduur niet afhankelijk van individuele verschillen in temperament kenmerken. We vonden dat een langere slaapduur ten opzichte van leeftijdsgenoten bij de meest introverte kinderen en bij de kinderen met een hoge mate van negatieve affectiviteit gepaard gaat met een slechtere volgehouden aandacht en een zwakker werkgeheugen. Dit resultaat is in tegenstelling tot de bevindingen bij volwassenen waar kortere slaapduur in verband wordt gebracht met slechtere prestaties van extraverte personen en in mindere mate van introverte personen (Killgore et al., 2007, Rupp et al., 2010, Taylor and McFatter, 2003). Mogelijk kan ons resultaat verklaard worden door de basale arousalniveaus in de hersenen van introverte kinderen en kinderen met hoge mate van negatieve affectiviteit. Deze kinderen hebben namelijk een verhoogd arousalniveau, waar extraverte kinderen een verlaagd arousalniveau hebben (Beauducel et al., 2006, Eysenck, 1967, Hagemann et al., 2009). Volgens Yerkes and Dodson (1908) is er een U-vormige relatie tussen arousalniveau en optimale cognitieve prestaties. Te hoge arousal en te lage arousal zijn beiden niet bevorderlijk voor prestaties (Aston-Jones and Cohen, 2005, Yerkes and Dodson, 1908). Er is bekend dat het verkorten van de slaapduur het arousalniveau verlaagt (Cote et al., 2008, Sanders, 1983). Dat suggereert dat een verkorte slaapduur bij introverte kinderen en kinderen met hoge mate van negatieve affectiviteit hun arousalniveau verlaagt en deze daarmee dichterbij het optimale niveau voor cognitieve prestaties brengt. Een verlengde slaapduur zorgt er echter voor dat deze kinderen nog verder van optimale arousalniveau raken, wat gepaard gaat met slechter presteren, zoals wij hebben bevonden. Dit betekent niet dat we de slaap van introverte kinderen en kinderen met hoge mate van negatieve affectiviteit nu moeten beperken. Er zijn teveel nadelige effecten van korte slaapduur bekend. De mogelijke verklaring zou eerst onderzocht moeten worden in studies die slaapduur manipuleren. De resultaten impliceren wel dat temperament een belangrijke individuele factor is in de gevoeligheid voor het effect van slaapduur. Hier moet dan ook rekening mee worden gehouden als de relatie tussen slaapduur en cognitieve ontwikkeling bij kinderen wordt onderzocht.

De rol van slaap en taakkenmerken bij geheugenconsolidatie

Bestaand onderzoek wijst erop dat slaap de consolidatie van informatie in het geheugen faciliteert. Eerdere studies bij zowel volwassenen (Diekelmann et al., 2009, Gais et al., 2006, Marshall and Born, 2007, Payne et al., 2012, Rasch and Born, 2013) als kinderen en adolescenten (Ashworth et al., 2014, Backhaus et al., 2008, Henderson et al., 2012, Potkin and Bunney, 2012, Prehn-Kristensen et al., 2009, Wilhelm et al., 2008) tonen aan dat het terughalen van eerder geleerde informatie beter gaat als ze na het leren een periode geslapen hebben dan wanneer ze na het leren een zelfde periode wakker waren. Hoe effectief de geleerde informatie wordt opgeslagen in het geheugen wordt echter niet

alleen door slaap maar ook door andere factoren bepaald. Zo spelen ook taak-gerelateerde aspecten als de emotionele valentie (mate waarin informatie als positief of negatief wordt beoordeeld), arousal (beleving van de intensiteit van de informatie) en *novelty* (onbekendheid met de informatie) een rol. Hoe het effect van slaap zich verhoudt tot deze andere factoren is nauwelijks onderzocht. Daarom was ons doel, in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift, om bij kinderen van 9 tot en met 11 jaar oud te onderzoeken in welke mate het onthouden van woordparen afhangt van slaap, emotionele valentie, arousal, *novelty* en de interacties tussen deze factoren. Om dit te onderzoeken hebben 386 kinderen deelgenomen aan een experiment waarbij ze thuis zelfstandig een geheugentaak via de computer maakten. De kinderen werden geïnstrueerd om zo goed mogelijk 30 woordparen te leren die één voor één op het scherm gepresenteerd werden. Een woordpaar bestond uit een cue woord met een positieve valentie (bijv. cadeau), neutrale valentie (bijv. stoel) of negatieve valentie (bijv. ongeluk) en een neutraal *target* woord. De woorden in een woordpaar waren niet aan elkaar gerelateerd, want dat zou het onthouden makkelijker maken. Direct na het leren van de woordparen kregen de kinderen een geheugentest (*immediate recognition*). Hierbij kregen ze het cue woord van een woordpaar te zien en moesten ze uit drie opties het target woord kiezen, waarmee het woordpaar weer compleet werd. Na een periode van 12 of 24 uur met waak of slaap of beide, afhankelijk van in welke groep de kinderen waren ingedeeld, was er opnieuw dezelfde geheugentest (*delayed recognition*). Na een week werd de hele procedure nogmaals herhaald om het verschil te onderzoeken tussen het onthouden van nieuwe en bekende informatie.

We vonden zowel bij *immediate* als *delayed recognition* dat woordparen slechter onthouden werden als het cue woord een negatieve valentie had en als deze weinig arousal opwekte. Terwijl uit onderzoeken bij volwassenen juist een voordelig effect op de geheugenconsolidatie wordt beschreven voor woorden met een emotionele valentie ten opzichte van neutrale woorden (Kensinger, 2004, Kensinger and Corkin, 2003, Walker and van der Helm, 2009). Verder bleek uit de analyses dat het opnieuw leren van de woordparen, zorgde voor een betere prestatie op de geheugentest. In tegenstelling tot deze resultaten, vonden we geen effect van slaap versus waak na het leren op het ophalen van de woordparen uit het geheugen en ook veranderde slaap niet de effecten van de taak gerelateerde aspecten, valentie, arousal en *novelty*. De afwezigheid van effect van slaap op de geheugenprestaties is in overeenstemming met een meta-analyse in kinderen van 5 tot 12 jaar (Astill et al., 2012) en enkele studies in adolescenten (Kopasz et al., 2010, Voderholzer et al., 2011). De kinderen in onze studie presteerden vrijwel even goed op de onmiddellijke geheugentest als op de test die na 12 of 24 uur werd gemaakt. Deze stabiele geheugenprestatie suggereert dat kinderen direct bij de eerste leermogelijkheid hun geheugen maximaal efficiënt benutten en dat het onthouden alleen nog verbeterd kan

worden door het nogmaals aanbieden en leren van de informatie. Zo'n stabiele geheugenprestatie bij een periode van waak na het leren is ook gevonden in eerdere studies bij kinderen (Ashworth et al., 2015, Backhaus et al., 2008), terwijl bij volwassenen het geheugen vermindert gedurende een periode van waak (Gais et al., 2006, Payne et al., 2012). Dit doet vermoeden dat kinderen minder afhankelijk zijn van slaap voor de opslag van informatie in het geheugen dan is beschreven voor volwassenen. Daarnaast is dit effect onafhankelijk van de taak gerelateerde aspecten emotionele valentie, arousal en novelty.

De relatie tussen slaap en het leren van planning- en probleemoplossingsvaardigheden

Slaap kan in kaart worden gebracht met een slaap elektro-encefalogram (EEG). Daarbij wordt met meerdere elektroden de elektrische activiteit van de hersenen gemeten. Slaap kan vervolgens op verschillende manieren gekarakteriseerd worden, door het uit te drukken in de hoeveelheid slaap (slaapduur), de kwaliteit van de slaap en de slaaparchitectuur. De architectuur betreft vier verschillende slaapfasen (REM slaap en NREM slaapfasen N1, N2 en N3) en verschillende kenmerken zoals *sleep spindles* (spoelspoelen) en *slow-waves* (langzame golven). Elke slaapfase heeft zijn eigen kenmerkende patroon van hersenactiviteit.

Een groot aantal studies bij kinderen en adolescenten laat zien dat langere slaapduur en betere slaapkwaliteit gepaard gaan met betere cognitieve functies ook wel executieve functies genoemd, zoals inhibitie, werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit, planning- en probleemoplossingsvaardigheden (Anderson et al., 2009, Astill et al., 2012, Kuula et al., 2015, Sadeh et al., 2002, Sadeh et al., 2003). Relatief weinig studies (Chatburn et al., 2013, Geiger et al., 2011, Gruber et al., 2013, Hoedlmoser et al., 2014) onderzochten de relatie tussen slaaparchitectuur en cognitief functioneren bij kinderen. In **hoofdstuk 4**, hadden we als doel de kennis over de rol van slaap in het leren van executief functioneren uit te breiden. We hebben daarom onderzoek gedaan naar de relatie tussen individuele verschillen in slaaparchitectuur (slaapfasen, sleep spindle kenmerken en *slow-wave activity*) en het leren van een aspect van executief functioneren, namelijk planning- en probleemoplossingsvaardigheden. Aan deze studie hebben 30 kinderen van 9 tot en met 12 jaar oud deelgenomen. Zij verbleven twee dagen in het wetenschapsmuseum Nemo in Amsterdam, waar ze een educatief activiteitenprogramma volgden over de hersenen en slaap en tevens meerdere keren (dag 1 's ochtends, dag 1 's avonds en dag 2 's ochtends) een taak, de *Tower of Hanoi* (TOH), moesten maken op de computer. Deze taak doet een beroep op planning- en probleemoplossingsvaardigheden. Voor de drie verschillende afnames, zijn verschillende versies van de TOH-taak gebruikt. De kinderen sliepen één nacht in het museum en gedurende deze nacht is een slaap EEG-meting gedaan. In het onderzoek bestudeerden we vervolgens hoe verschillende slaapfasen en

slaapkaracteristieken samenhangen met de verbetering in prestaties (gedefinieerd als het sneller oplossen van de taak) over een periode met alleen waak tussen de twee afnames en over een zelfde periode met slaap.

Een sterkere verbetering in planning- en probleemoplossingsvaardigheden over periode van waak werd gezien bij kinderen met meer N2 slaap en minder N3 slaap (ook wel diepe slaap of *slow-wave sleep* genoemd). Dit suggereert dat de mogelijkheid om te verbeteren in vaardigheden tijdens waak afhankelijk is van een efficiënter gebruik van de hersenen wat gepaard gaat met een verder gevorderde hersenontwikkeling. Studies tonen namelijk dat de hoeveelheid *slow-wave sleep* afneemt en de hoeveelheid N2 slaap toeneemt in de leeftijd van 9 tot 16 jaar, dus naarmate de ontwikkeling vordert (Jenni and Carskadon, 2005, Tarokh and Carskadon, 2010). Een sterkere verbetering van planning- en probleemoplossingsvaardigheden na periode van slaap was alleen gerelateerd aan specifieke sleep spindle kenmerken. De verbetering in prestatie was het grootst bij kinderen met een hogere dichtheid van langzame slaapspoelen (*slow spindles* < 12 Hz) en bij kinderen met een lagere dichtheid, kortere duur en minder power van snelle slaapspoelen (*fast spindles* ≥ 12 Hz). Dit geeft aan dat specifieke verschillen tussen kinderen in slaapkaracteristieken, en dan vooral de dichtheid van sleep spindles, inzicht kunnen geven in de mogelijkheden van de zich nog ontwikkelende hersenen om planning- en probleemoplossingsvaardigheden te leren en te verbeteren.

De relatie tussen slaapduur en -problemen met emotioneel en gedragsmatig functioneren

Slaap hangt niet alleen samen met cognitief functioneren, maar ook met het emotionele en gedragsmatige functioneren. Een groot aantal onderzoeken heeft gevonden dat kinderen en adolescenten met slaapproblemen of onvoldoende slaap een groter risico hebben op het ontwikkelen van emotionele en gedragsproblemen of stoornissen (Astill et al., 2012, Brand and Kirov, 2011, Gregory and Sadeh, 2012, Gregory and Sadeh, 2016, Shochat et al., 2014, Vriend et al., 2013) en een lager welbevinden (Jean-Louis et al., 2000, Kalak et al., 2014, Nes et al., 2005, Paunio et al., 2009). Daarom bestudeerden we in dit proefschrift, naast de rol van slaap voor de cognitieve ontwikkeling, tevens de relatie tussen respectievelijk slaapduur en slaapkwaliteit enerzijds en emotioneel en gedragsmatig functioneren anderzijds. Deze relatie kan twee kanten op werken: slaap kan psychologisch functioneren beïnvloeden, maar het emotioneel en gedragsmatig functioneren kan ook effect hebben op slaap. Bovendien hoeft er geen sprake te zijn van oorzakelijk verbanden, maar kan een relatie tussen beide problemen ook voortkomen uit genetische factoren die personen meer kwetsbaar maken voor zowel slaapproblemen als emotionele en gedragsproblemen. Het doel, in **hoofdstuk 5** van dit proefschrift, was om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen slaap en psychologisch functioneren bij adolescenten. We

hebben gebruik mogen maken van data uit het Nederlands Tweelingen Register (Van Beijsterveldt et al., 2013). In dit register is informatie opgeslagen van tweelingen in Nederland die gedurende hun ontwikkeling worden gevolgd (een longitudinale cohort studie). Wij gebruikten gegevens van adolescenten tussen de 13 en 20 jaar die vragenlijsten hadden ingevuld over slaap, emotionele en gedragsproblemen en welbevinden tijdens de vroege adolescentie (gemiddeld waren de participanten toen 14.7 jaar oud) en/ of tijdens de late adolescentie (gemiddeld waren de participanten toen 17.2 jaar oud).

Met specifieke analyses (*longitudinal discordant monozygotic co-twin design*) konden we onderzoeken of er een causale relatie is tussen slaap en psychologisch functioneren terwijl we controleerden voor genetische factoren en gedeelde omgevingsinvloeden door alleen monozygote tweelingen (ook wel eeneiige tweelingen genoemd) mee te nemen. We vergeleken steeds binnen tweelingenparen hun gegevens. Bijvoorbeeld als één van het paar wel slaapproblemen had en de ander niet (dit heet discordant voor slaapproblemen), dan onderzochten we of degene met slaapproblemen ook meer emotionele en gedragsproblemen had dan de tweelingbroer of -zus. We onderzochten dit ook over de tijd, dus als één tweeling uit het paar slaapproblemen ontwikkelde tussen de vroege en late adolescentie, of er dan voor deze persoon ook een grotere toename te zien was in emotionele en gedragsproblemen in vergelijking met de tweelingbroer of -zus die geen slaapproblemen ontwikkelde. Dit konden we bevestigen met onze analyses. Voor kortere slaapduur over de tijd vonden we geen verschillen tussen tweelingen in een paar wat betreft psychologisch functioneren. Deze resultaten suggereren een oorzakelijk verband van emotionele en gedragsproblemen met slaapproblemen, maar niet met slaapduur. Met andere analyses (cross-lagged models) onderzochten we de richting van het verband, waaruit bleek dat het verband tussen slaap en psychologisch functioneren twee kanten op werkt. De bevindingen impliceren dat interventie- en preventieprogramma's zich vooral moeten richten op het verbeteren van de slaapkwaliteit en minder op het verlengen van slaapduur, gezien de mogelijke effecten op psychologisch functioneren bij adolescenten.

Conclusie

De verschillende onderzoeken, die beschreven staan in dit proefschrift, bevestigen het belang van slaap voor adequaat cognitief en gedragsmatig functioneren in kinderen en adolescenten. Verder laat dit proefschrift zien dat de kindertijd en adolescentie unieke perioden zijn in de ontwikkeling waarbij slaap een andere impact kan hebben dan bij volwassenen. Zo bleken in onze studies kinderen minder afhankelijk van slaap voor geheugenconsolidatie en konden kinderen met meer fase N2 slaap en minder slow-wave sleep hun planning- en probleemoplossingsvaardigheden ook gedurende periode van vaak verbeteren. Het lijkt een functioneel voordeel dat het leren bij kinderen niet zo afhankelijk

is van slaap als bij volwassenen, aangezien kinderen in hun eerste 10 tot 20 levensjaren veel kennis en vaardigheden moeten opdoen. Toch is slaap wel degelijk belangrijk, onder andere voor psychologisch functioneren. We vonden aanwijzingen dat de preventie- en interventieprogramma's mogelijk beter gericht kunnen worden op het verminderen van slaapproblemen dan op het verlengen van de slaapduur. Daarnaast is het belangrijk om in toekomstig onderzoek en in de klinische praktijk rekening te houden met individuele verschillen. Zo vonden we dat temperament een belangrijke factor is in de relatie tussen slaapduur en cognitief functioneren. Ook individuele verschillen in sleep spindles geven inzicht in de capaciteit van de hersenen om nieuwe planning- en probleemoplossingsvaardigheden te leren. Dit proefschrift heeft nieuwe inzichten gegeven in de rol van slaap in cognitief, emotioneel en gedragsmatig functioneren tijdens de ontwikkeling van kinderen en adolescenten. Meer onderzoek is echter nog nodig om te onderzoeken hoe we de ontwikkeling van slecht slapende kinderen kunnen bevorderen.