

# De invloed van antidepressiva op de slaap en de mogelijke betekenis voor het therapeutisch werkingsmechanisme

door A.G. Havermans en A.L. van Bommel

## Samenvatting

Neurochemische theorieën schrijven het therapeutisch effect van antidepressiva toe aan een beïnvloeding van processen op het niveau van de neurotransmissie. De empirische en conceptuele kloof tussen neurochemische processen en depressieve klachten en verschijnselen beperkt echter de verklarende kracht van deze theorieën. Onderzoek naar de effecten van antidepressiva op de slaap van de mens kan hier mogelijk een belangrijke brugfunctie vervullen. De resultaten van een literatuuronderzoek tonen aan dat bijna alle antidepressiva de REM-slaap onderdrukken. Binnen het onderzoek naar de relatie tussen slaap en depressie zijn diverse theorieën ontwikkeld die verklaringen bieden van de slaapkenmerken van de depressieve patiënt en het therapeutisch effect van slaapdeprivatie. Nagegaan wordt wat de mogelijke bijdrage is van deze theorieën aan een beter inzicht in het therapeutisch werkingsmechanisme van antidepressiva. De auteurs komen tot de conclusie dat met name de cholinerge-aminerge balanstheorie en de twee-processtheorie een stimulerende invloed hebben op de ontwikkeling van interessante onderzoekshypothesen.

## Inleiding

Het meeste onderzoek naar het werkingsmechanisme van antidepressiva (AD)<sup>1</sup> betreft de interacties van deze stoffen met neurotransmitter receptoren en de effecten hiervan op de neurotransmissie (Green 1987). Betrekkelijk weinig is bekend over de neurofysiologische en psychologische (cognitieve, affectieve) processen via welke AD, door het ingrijpen in neurochemische processen, een therapeutisch effect op een depressie zouden kunnen bewerkstelligen. Vooralnog ontbreekt het de neurochemische theorieën ook aan concepten waarmee de invloed van neurochemische processen op een depressie op een betekenisvolle wijze kan worden uitgedrukt. In deze theorieën worden concepten gebruikt ('beschikbaarheid van noradrenaline in de synaps'; 'gevoeligheid van receptoren') die in betekenis zo sterk verschillen van de concepten waarmee we een depressie beschrijven ('sombere stemming');

'schuldgevoelens') dat een directe koppeling tussen beide niet inzichtelijk is.

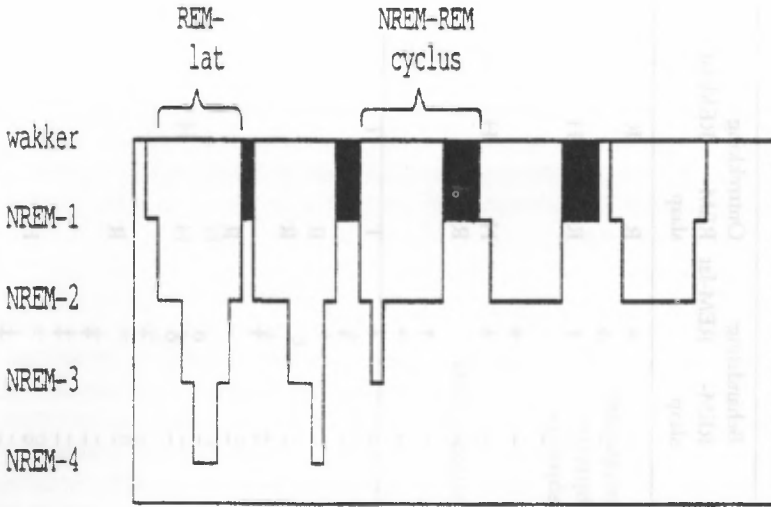
Er zijn goede redenen om aan te nemen dat de invloed van AD op de slaapfysiologie relevant is voor het therapeutisch effect van deze farmaca. Een bestudering van deze invloed kan daarom een belangrijke brugfunctie vervullen bij het verkrijgen van een beter inzicht in de relatie tussen neurochemische veranderingen en het opklaren van een depressie.

Eerst zal een korte bespreking worden gegeven van de basisprincipes van het elektrofysiologisch slaaponderzoek. Daarna worden de resultaten getoond van een literatuuronderzoek naar de invloed van AD op de slaap van gezonde proefpersonen en depressieve patiënten. Vervolgens wordt kort ingegaan op het onderzoek naar de relatie tussen slaap en depressie. Ten slotte zullen aan dit onderzoeksterrein een aantal theorieën en hypothesen worden ontleend, waarbij zal worden nagegaan in hoeverre zij een bijdrage leveren aan een beter inzicht in het therapeutisch werkingsmechanisme van AD.

### Het elektrofysiologisch slaaponderzoek

Bij het elektrofysiologisch slaaponderzoek worden op gestandaardiseerde wijze de hersenactiviteit (*ElektroEncephaloGram*), oogbewegingen (*ElektroOculoGram*) en spieractiviteit (*ElektroMyoGram*) geregistreerd. Aan de hand van internationaal vastgelegde regels kan de registratie visueel worden gescoord (Rechtschaffen en Kales 1968). De slaap wordt hierbij onderverdeeld in REM-slaap en NREM-slaap (niet-REM-slaap). De NREM-slaap wordt op basis van het EEG-patroon onderverdeeld in stadia NREM-1 tot en met NREM-4. Stadia NREM-3 en NREM-4 zijn gekenmerkt door een EEG met golven van lage frequentie en hoge amplitude en worden tezamen 'delta-slaap' genoemd. De REM-slaap is gekenmerkt door het optreden van snelle oogbewegingen (*Rapid Eye Movements*). De visueel gescoorde slaapregistratie kan in de vorm van een hypnogram grafisch worden weergegeven (zie figuur 1a).

Bij elektrofysiologisch slaaponderzoek wordt de laatste jaren ook wel gebruik gemaakt van de bepaling van de energie van het EEG-signaal. Het EEG-signaal wordt daartoe onderworpen aan spectraalanalytisch onderzoek met behulp van Fourier-analyse. Van elke frequentieband kan de bijdrage aan de geproduceerde energie worden berekend. Integratie over de verschillende frequentiebanden levert een schatting op van de energie van het oorspronkelijke EEG-signaal. Deze energie komt voornamelijk op rekening van de lagere frequenties in het EEG en wordt beschouwd als een maat voor de intensiteit van de NREM-slaap. Deze onderzoeksmethode zal bij de bespreking van de twee-processentheorie nog aan bod komen. (Voor een meer uitvoerig



*Figuur 1a* (boven): Hypnogram van een gezonde proefpersoon. De slaaperiode wordt meestal gerekend vanaf het eerste optreden van stadium NREM-2. Deze is onderverdeeld in regelmatige NREM-REM-cycli, elk bestaande uit een NREM-periode en een REM-periode. De meeste delta-slaap treedt op in de eerste twee cycli: in de volgende cycli wordt de duur van de diepe slaap steeds korter of verdwijnt zelfs geheel. De duur van de REM-slaaperiode neemt toe in iedere volgende cyclus.

overzicht van het elektrofysiologisch slaaponderzoek zie Van Bommel en Van Diest 1985.)

### De invloed van antidepressiva op de slaap

Tabel 1 geeft een overzicht van de invloed van AD op de slaap. Bijna alle AD verminderen de duur van de REM-slaap (in het vervolg 'onderdrukking van de REM-slaap' of 'REM-slaapsuppressie' genoemd) en verlengen de REM-slaaplatentie (de tijdsduur vanaf het begin van de slaap tot het optreden van de eerste REM-slaaperiode). Dit geldt zowel voor de slaap van gezonde proefpersonen als van depressieve patiënten. In een beperkt aantal onderzoeken (bij voorbeeld Dunleavy e.a. 1972) is tevens gevonden dat staken van de toediening van AD leidt tot een 'REM-slaap-rebound': een toename van de duur van de REM-slaap tot boven het niveau van de voormeting. Een gemeenschappelijk patroon in de invloed van AD op de slaapcontinuïteit (een verzamelaar voor variabelen als inslaaplatentie, duur van de slaaperiode en hoeveelheid wakker tijdens de slaaperiode) en de duur van de verschillende stadia van de NREM-slaap ontbreekt.

Tabel 1: Invloed van antidepressiva op de slaap van gezonde proefpersonen en depressieve patiënten

Antidepressivum	Studie/Onderzochte groep/Aantal /Duur behandeling/ Dosering (mg.)	Behandeling	Onttrekking		
			REM- slaap	REM-lat slaap	
Amitriptyline	Hartman 1973	-	+	R	R
	Kupfer 1978	4 weken, 4 weken,	+	-	-
	Gillin 1978	5 weken, 4 weken,	+	R	H
	Shipley 1984	4 weken, 4 weken,	+	-	-
	Shipley 1985	4 weken, 3 weken,	+	H	H
Butriptyline	Brezinova 1977	75	+	R	-
	Dunleavy 1972	75	+	-	-
Clomipramine	Klein 1984	75-200	+	-	-
	Riemann 1990	75-150	+	-	-
	Kupfer 1989	150-200	+	T	T
	Dunleavy 1972	200	+	-	-
	Gaillard 1983	75	-	R	R
Desipramine	Shipley 1985	150	-	R	-
	Dunleavy 1972	150	+	-	-
Doxepine	Nicholson 1988	75	-	R	-
	Nicholson 1989	20,40,60	o	-	-
Fluoxetine	Berger 1986	60	o	-	-
	Dunleavy 1972	200	+	-	-
Fluvoxamine	Dunleavy 1972	75	-	R	-
	Kupfer 1979	75-200	+	-	-
Imipramine	Ware 1989	75-200	+	-	-
	Dunleavy 1972	75	o	-	H
Iprindole	Dunleavy 1972	75	o	-	-
	Nicholson 1986a	75;150	+	-	-

Medicatie	Studie	G (n)	D (n)	1 dag,	30	-	+	H
Mianserine	Morgan 1980	G (n=12)	D (n=10)	1 dag,	30	-	+	
	Mendlewicz 1985	D (n=10)	G (n=6)	4 weken,	60	0	+	
Nortriptyline	Nicholson 1986b	G (n=6)	D (n=20)	2 dagen,	20:40	-	+	
	Kupfer 1982	D (n=20)	D (n=10)	4 weken,	25-100	-	+	
	Mouret 1988	D (n=10)	G (n=6)	4 weken,	100-600	0	+	
	Ware 1989	G (n=6)	D (n=8)	4 dagen,	50-200	-	0	H
Trimipramine	Van Bemmel 1990	D (n=8)	G (n=2)	5 weken,	100-400	-	+	H
	Dunleavy 1972	G (n=2)	D (n=14)	4 weken,	75	0		H
	Ware 1989	D (n=14)	D (n=10)	4 weken,	75-200	0		
Zimelidine	Wiegand 1986	D (n=10)	G (n=6)	3 weken,	75-200	+	+	
	Nicholson 1989	G (n=6)	D (n=13)	3 dagen,	25:50:75	-	0	
	Shipley 1984	D (n=13)	G (n=6)	4 weken,	50-250	-	+	
	Nicholson 1986a	G (n=6)		2 dagen,	100-200	-	+	

G = gezonde proefpersonen, D = depressieve patiënten

Dosering: 50: eenmalige toediening dan wel constante dosis tijdens periode meting.  
 50-200: opbouwschema met laagste respectievelijk hoogste dosering tijdens periode meting  
 75:150: twee verschillende eenmalige doseringen

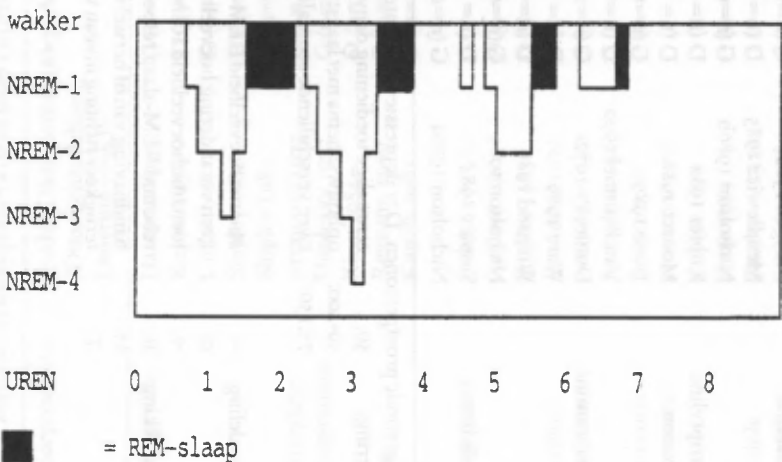
Behandeling -: afname hoeveelheid REM-slaap respectievelijk verkorting REM-slaaplatentie.  
 0: geen verandering hoeveelheid REM-slaap respectievelijk REM-slaaplatentie.  
 +: toename hoeveelheid REM-slaap respectievelijk verlenging REM-slaaplatentie.  
 R: rebound REM-slaap respectievelijk REM-slaaplatentie.  
 H: handhaving van of herstel tot niveau voormeting.  
 T: terugkeer richting niveau voormeting zonder volledig herstel.

In een aantal onderzoeken met amitriptyline werd gevonden dat de depressieve patiënten die verbeterden, in vergelijking tot de depressieve patiënten die niet verbeterden, een hogere mate van REM-slaapsuppressie vertoonden aan het begin van de behandeling (Kupfer e.a. 1976, 1981; Gillin e.a. 1978). In een onderzoek met clomipramine (Riemann en Berger 1990) kon een positieve correlatie tussen initiële REM-slaapsuppressie en klinische verbetering echter niet worden aangetoond.

### De relatie tussen slaap en depressie

Slaapklachten komen veel voor bij depressieve patiënten: zij hebben problemen met inslapen en doorslapen en worden 's ochtends erg vroeg wakker. Elektrofysiologisch slaaponderzoek heeft aangetoond dat de slaap van deze patiënten kort, oppervlakkig en gefragmenteerd is. De meest gerapporteerde bevindingen (Gillin e.a. 1984) zijn: frequent wakker worden, een verminderde totale slaaptijd, een verlengde inslaaplatentie, een toegenomen duur van stadium NREM-1, een verminderde hoeveelheid delta-slaap, een verkorte REM-slaaplatentie en een verlengde eerste REM-slaaperiode met een hogere frequentie van snelle oogbewegingen. De totale hoeveelheid REM-slaap is meestal niet veranderd. De spreiding van de REM-slaap over de nacht daarentegen wel: bij gezonde mensen neemt de hoeveelheid REM-slaap toe naarmate de nacht vordert, bij een depressie is zij meer gelijkmatig verdeeld of neemt zij zelfs af gedurende de nacht. Een aantal van deze kenmerken zijn getoond in figuur 1b.

Figuur 1b (onder): Hypnogram van een depressieve patiënt.



Ongeveer de helft van de depressieve patiënten vertoont een duidelijke verbetering na een nacht doorwaken, ook wel 'totale slaapdeprivatie' genoemd. Helaas is na een nacht slapen bij de meeste patiënten deze verbetering weer verdwenen. Een langer aanhoudend effect kan bereikt worden door combinatie van slaapdeprivatie met een antidepressivum (Elsenga en Van den Hoofdakker 1983).

Het opklaren van de depressie na slaapdeprivatie en de terugval na een nacht slapen wijzen erop dat de gestoorde slaap niet louter een nevenverschijnsel of gevolg is van een depressie, maar op een meer fundamentele wijze interfereert met het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ontstaan of onderhouden van deze aandoening. Er zijn verschillende theorieën en hypothesen ontwikkeld, die een verklaring bieden voor de slaapkenmerken van de depressieve patiënt en/of het therapeutisch effect van slaapdeprivatie (voor een overzicht zie Gillin en Borbély 1985; Van den Hoofdakker en Beersma 1988). Achtereenvolgens zullen we bespreken: 1. de REM-slaaphypothese van Vogel; 2. de cholinerge-aminerge balanstheorie; 3. de twee-processentheorie en de hierop gefundeerde S-deficiëntiehypothese en NREM-slaaphypothese. Van elke theorie zal worden nagegaan in hoeverre zij een bijdrage levert aan een beter inzicht in het therapeutisch werkingsmechanisme van antidepressiva (voor een overzicht zie tabel 2).

### De REM-slaaphypothese van Vogel

Vogel e.a. (1975) onderzochten het therapeutisch effect van selectieve REM-slaapdeprivatie (RSD) bij depressieve patiënten. Bij een deel van deze patiënten werd RSD toegepast door hen telkens wanneer ze in REM-slaap vielen te wekken; een controlegroep depressieve patiënten werd even vaak gewekt uit de NREM-slaap. Na drie weken werd ook bij de laatste groep RSD toegepast. Het bleek dat alleen tijdens RSD een klinische verbetering optrad. Na staken van RSD trad een REM-slaap-rebound op. Dit onderzoek is tot op heden niet herhaald.

De bevinding dat bijna alle AD de REM-slaap onderdrukken en het therapeutisch effect van RSD brachten Vogel (1975; 1983) tot de hypothese dat AD therapeutisch effectief zijn via onderdrukking van de REM-slaap. Opmerkelijk aan deze hypothese is dat zij aan een farmacologische behandelingsmethode (AD) een zelfde werkingsmechanisme toekent als aan een niet-farmacologische behandelingsmethode (RSD). Zij wordt ondersteund door de bevinding dat de depressieve patiënten, die niet verbeterden na RSD, ook geen baat hadden bij imipramine en dat het tijdsverloop in het klinisch herstel van de groep die wel verbeterde overeenkwam met dat van een behandeling met imipramine (Vogel e.a. 1975).

Echter, niet alle AD geven REM-slaapsuppressie: wanneer we ons

Tabel 2: Schematisch overzicht van de besproken theorieën en hypothesen

<i>Uitgangspunten:</i>	<i>Hypothese van Vogel</i>	<i>Cholinerge-aminerge balanstheorie</i>	<i>Twee-processtheorie met S-deficiëntiehypothese (SDH)/ NREM-slaap hypothese (NSH)</i>
Slaapregulatie	REM-slaapsuppressie veroorzaakt opbouw REM-slaapdruk	Balans cholinerge en aminerge transmissie regelt afwisseling NREM-slaap en REM-slaap	Interactie circadiaan proces-C en homeostatisch proces-S regelt afwisseling slapen en waken (SDH en NSH)
Stoornis bij depressie		Relatief verminderde aminerge transmissie/relatief toegenomen cholinerge transmissie	Deficiënte opbouw proces-S (SDH)
Opklaren depressie t.g.v.	Opbouw REM-slaapdruk	Toename aminerge transmissie/afname cholinerge transmissie	Toename proces-S (SDH en NSH)
<i>Verklaring van: Therapeutisch effect van antidepressiva</i>	REM-slaapsuppressie veroorzaakt opbouw REM-slaapdruk	REM-slaapsuppressie is een indicatie voor herstel van de balans	Vermindering intensiteit NREM-slaap geeft toename proces-S (NSH)

beperken tot klinisch onderzoek met depressieve patiënten lijkt trimipramine de hoeveelheid REM-slaap niet te verminderen (Wiegand c.a. 1986; Ware c.a. 1989). Natuurlijk impliceert dit niet dat de andere AD niet via REM-slaapsuppressie zouden kunnen werken. Een andere tegenwerping is het bestaan van farmaca zonder antidepressief effect die wel de REM-slaap onderdrukken, zoals benzodiazepines en barbituraten (Gaillard 1989). Op basis van een literatuuronderzoek stellen Vogel e.a. (1990) echter, dat alleen AD een REM-slaapsuppressie geven die, net als bij RSD: initieel meer dan vijftig procent is; gedurende minstens enkele weken aanhoudt; en na staken van de toediening gevolgd wordt door een REM-slaap-rebound.

Vogel oppert dat het antidepressief effect van REM-slaapsuppressie mogelijk tot stand komt via opbouw van 'REM-slaapdruk' (Vogel e.a.

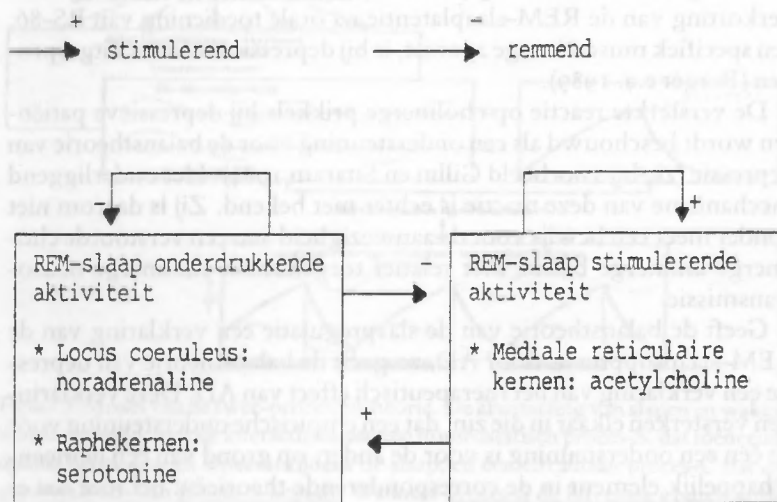


1977) of door accumulatie van 'REM-slaapstimulus' (Vogel e.a. 1990). Deze suggesties zijn vooralsnog vrij speculatief, daar niet bekend is met welke processen deze concepten corresponderen. Bovendien blijft de vraag bestaan op welke wijze een toename van REM-slaapdruk of REM-slaapstimulus leidt tot opklaren van de depressie. Vogel laat zich daarover niet uit. De eerste suggestie zal echter bij de bespreking van de NREM-hypothese nog een interessante uitwerking krijgen.

### De cholinerge-aminerge balanstheorie

Volgens de cholinerge-aminerge balanstheorie (in het vervolg kortweg 'de balanstheorie' genoemd) bestaat er een interactie tussen cholinerge en aminerge (noradrenerge, serotonerge) neurotransmissie. Deze interactie wordt voorgesteld als een balans en beschouwd als een 'overeenkomstig controlemechanisme' van REM-slaap en depressie (McCarley 1982).

De balanstheorie van de slaapregulatie (zie figuur 2) is ontwikkeld op basis van elektrofysiologisch onderzoek met micro-elektroden bij katten (Hobson e.a. 1975, 1986; McCarley en Hobson 1975). Zij biedt een neurochemische verklaring voor het feit dat AD de REM-slaap onderdrukt. Ervan uit gaande dat AD de aminerge transmissie verhoogt en de cholinerge transmissie vermindert, voorspelt de balanstheorie van de slaapregulatie immers dat zij de activiteit van REM-slaap onderdrukkende celgroepen stimuleren en die van REM-slaap stimulerende celgroepen onderdrukt.



Figuur 2: Vereenvoudigd model van de slaapregulatie op basis van een interactie tussen aminerge en cholinerge celgroepen (naar McCarley 1982).

De balanstheorie van depressie gaat uit van het idee dat een depressie samenhangt met een verstoorde balans op neurotransmitterniveau, met een relatief afgenomen adrenerge en/of serotonerge activiteit en een relatief toegenomen cholinerge activiteit. Niet duidelijk is in welke mate deze balans verstoord moet zijn voordat een depressie optreedt. Deze onduidelijkheid hangt samen met het feit dat de gebruikte onderzoeksmethoden in het humaan onderzoek naar de balanstheorie van de depressie indirect zijn: directe meting aan de gepostuleerde balans door middel van intracerebrale technieken is immers niet mogelijk. Men is aangewezen op bepaling van metabolieten en bestudering van de effecten van intraveneus of oraal toegediende farmaca op depressieve klachten en verschijnselen, fysiologische reacties en neuro-endocriene veranderingen. Dit maakt de interpretatie van de bevindingen vaak moeilijk.

De laatste jaren is er veel aandacht voor de hypothese dat er bij depressie sprake is van een verhoogde gevoeligheid van cholinerge receptoren (Sitaram e.a. 1984). De formulering van deze hypothese is met name gemotiveerd door onderzoek bij depressieve patiënten naar de invloed van cholinerge stoffen op de REM-slaap. Een bij dit onderzoek veel toegepaste methode is de CRIT ('Cholinergic REM Induction Test'). Hierbij wordt arecoline, een cholinerge agonist, op intraveneuze wijze toegediend in de tweede NREM-slaapperiode, 25 minuten na beëindiging van de eerste REM-slaapperiode (Gillin e.a. 1983). Deze ingreep geeft bij depressieve patiënten en gezonde vrijwilligers een vervroegd optreden van de tweede REM-slaapperiode. Dit effect is echter bij de eersten duidelijk sterker (Sitaram en Gillin 1980). Ook de verkorting van de REM-slaaplatentie na orale toediening van RS-86, een specifiek muscarinerge agonist, is bij depressieven meer uitgesproken (Berger e.a. 1989).

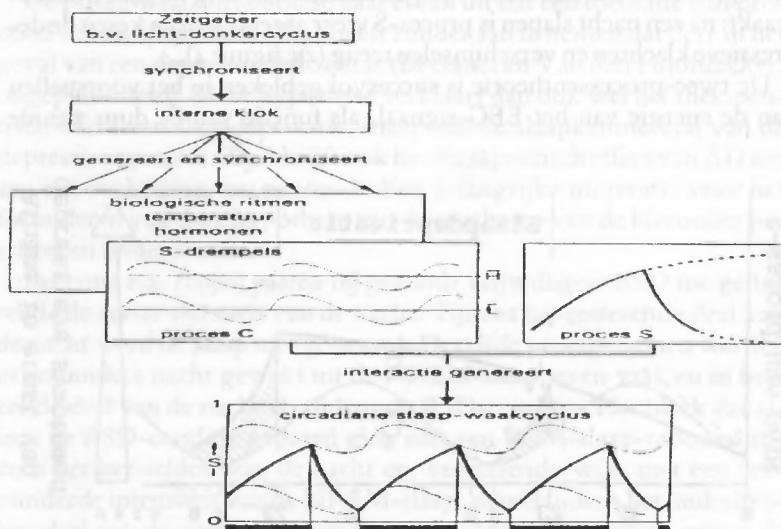
De versterkte reactie op cholinerge prikkels bij depressieve patiënten wordt beschouwd als een ondersteuning voor de balanstheorie van depressie (zie bij voorbeeld Gillin en Sitaram 1984). Het onderliggend mechanisme van deze reactie is echter niet bekend. Zij is daarom niet zonder meer een bewijs voor de aanwezigheid van een verstoorde cholinerge-aminerge balans met relatief toegenomen cholinerge neurotransmissie.

Geeft de balanstheorie van de slaapregulatie een verklaring van de REM-slaapsuppressie door AD, zo geeft de balanstheorie van depressie een verklaring van het therapeutisch effect van AD. Deze verklaringen versterken elkaar in die zin, dat een empirische ondersteuning voor de één een ondersteuning is voor de ander, op grond van een gemeenschappelijk element in de corresponderende theorieën: het idee dat er een balans bestaat tussen cholinerge en aminerge neurotransmissie en dat AD de eerste doen afnemen en de tweede doen toenemen. Op grond hiervan kan REM-slaapsuppressie door AD worden be-

schouwd als mogelijk een belangrijke indicatie voor therapeutische werkzaamheid van deze farmaca. Echter, op het niveau van het onderliggend mechanisme wordt de invloed van AD op de neurotransmissie gezien als de oorzaak van het antidepressief effect en is de invloed op de slaap slechts een bijkomend gevolg van deze invloed. De verklaring van het therapeutisch werkingsmechanisme van AD op basis van de balanstheorie is dan ook een zuiver neurochemische verklaring, waarop de in de inleiding genoemde bezwaren van toepassing zijn. Deze bezwaren gelden in mindere mate voor de twee-processentheorie: ten aanzien van optreden en opklaren van een depressie staan hierin namelijk niet neurochemische maar slaapfysiologische processen centraal.

### De twee-processentheorie en de hierop gefundeerde S-deficiëntiehypothese en NREM-slaaphypothese

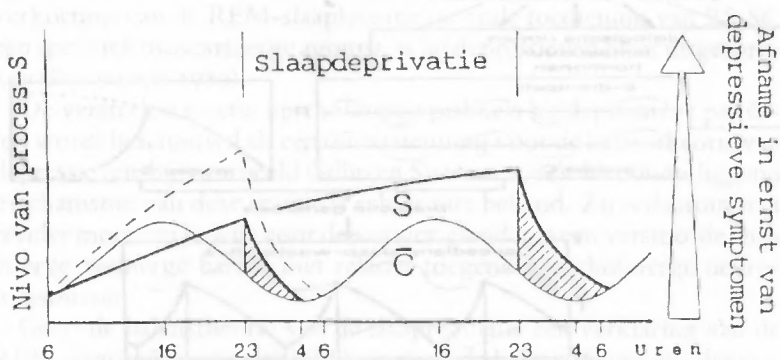
De twee-processentheorie van de slaap-waakregulatie is oorspronkelijk voorgesteld door Borbély (1982) en later aangevuld en mathematisch verder uitgewerkt door Daan e.a. (1984). Volgens deze theorie wordt de slaapbehoefte bepaald door de interactie van een homeostatisch proces-S met een circadiaan proces-C (zie figuur 3). Men gaat er



*Figuur 3:* Model van de twee-processentheorie. De afwisseling van slapen en waken wordt geregeld door de interactie tussen een homeostatisch proces-S, dat toeneemt tijdens het waken en afneemt tijdens de slaap; en een circadiaan proces-C dat de grenswaarden van proces-S bepaalt. Wanneer proces-S de bovenste grenswaarde nadert wordt men slaperig, wanneer proces-S de onderste grenswaarde bereikt wordt men wakker (naar Daan e.a. 1984; met toestemming overgenomen uit Van den Hoofdakker 1985).

van uit dat de afname van proces-S tijdens de nacht correspondeert met de intensiteit van de NREM-slaap en zich weerspiegelt in de energie van het EEG-signaal: hoe sneller proces-S afneemt, hoe groter de energie die per tijdseenheid wordt geproduceerd. Deze energieproductie per tijdseenheid neemt bij gezonde proefpersonen exponentieel af naarmate de nacht vordert. De term 'proces-S' lijkt te verwijzen naar een chemisch of fysiologisch proces, maar een dergelijk proces is niet bekend. Volgens de S-deficiëntiehypothese is een depressie het gevolg van een verminderde opbouw van proces-S tijdens de wakkerperiode (Borbély en Wirz-Justice 1982; Borbély 1987). Hierdoor is het niveau van proces-S aan het begin van de nacht verlaagd en neemt het tijdens de nacht minder snel af (zie figuur 4). Dit laatste zou tot uiting moeten komen in een verminderde energie van het EEG-signaal. Deze hypothese biedt een verklaring voor een aantal slaapkenmerken van de depressieve patiënt, zoals het vroege ontwaken en het frequenter wakker worden (toegeschreven aan de verkleinde afstand van proces-S tot de ontwaakdrempel). De S-deficiëntiehypothese verklaart ook het therapeutisch effect van slaapdeprivatie. Door verlenging van de periode van wakker zijn wordt de deficiëntie van proces-S opgeheven, hetgeen volgens een nog onbekend mechanisme resulteert in een opklaren van de depressie. Deze toestand blijft gehandhaafd zolang de patiënt doorwaakt: na een nacht slapen is proces-S weer afgenomen en keren de depressieve klachten en verschijnselen terug (zie figuur 4).

De twee-processtheorie is succesvol gebleken in het voorspellen van de energie van het EEG-signaal, als functie van de duur van de



*Figuur 4:* De S-deficiëntiehypothese gefundeerd op de twee-processtheorie. Verloop van proces-S bij een gezonde proefpersoon (stippellijn) en een depressieve patiënt (doorgetrokken lijn). Het optreden van depressieve symptomen is het gevolg van een deficiënte opbouw van proces-S overdag. Door het verlaagde niveau aan het begin van de slaap neemt proces-S minder snel af en is de slaap minder diep. Na een nacht doorwaken bereikt proces-S een hoger niveau waardoor de ernst van de depressieve symptomen afneemt (naar Borbély en Wirz-Justice 1982).

voorafgaande waakperiode, zowel in dierexperimenteel (Tobler en Borbély 1986) als in humaan onderzoek (Dijk e.a. 1987). De empirische ondersteuning voor de S-deficiëntiehypothese is daarentegen duidelijk minder. Het lijkt erop dat bij depressie, ondanks de frequent gerapporteerde afname van de hoeveelheid delta-slaap (op basis van visuele scoring), de intensiteit van de NREM-slaap (bepaald met behulp van spectraalanalyse) niet verminderd is. Wel lijkt er sprake te zijn van een veranderde verdeling over de nacht met een relatief verminderde intensiteit in de eerste NREM-slaaperiode en een relatief toegenomen intensiteit in de tweede NREM-slaaperiode (Van den Hoofdakker e.a. 1985; Mendelson e.a. 1987). Bij vergelijking van de intensiteit van de NREM-slaap van depressieve patiënten met die van gezonde proefpersonen, is er dus een discrepantie tussen de resultaten van visuele scoring en de spectraalanalytische methode. Bij slaapfysiologisch onderzoek naar de relatie tussen proces-S en depressie is de spectraalanalytische methode aangewezen.

Verwerping van de S-deficiëntiehypothese sluit niet uit dat het therapeutisch effect van slaapdeprivatie berust op verhoging van het niveau van proces-S. Deze gedachte staat centraal in de zogenaamde 'NREM-slaaphypothese'.

De NREM-slaaphypothese gaat ervan uit dat een toename van proces-S een antidepressief effect heeft zonder aan te nemen dat deze in het geval van een depressie deficiënt is (Beersma en Van den Hoofdakker, ongepubliceerd). Deze hypothese verklaart dan ook wel het therapeutisch effect van slaapdeprivatie, maar niet de slaapkenmerken van de depressieve patiënt. Zij schrijft ook het therapeutisch effect van AD toe aan een verhoging van proces-S. Een belangrijke motivatie voor het formuleren van deze hypothese zijn de resultaten van de hieronder beschreven onderzoeken.

Beersma e.a. (1990) pasten bij gezonde vrijwilligers RSD toe gedurende de eerste vijf uren van de nacht. Tijdens het resterende deel van de nacht werd de slaap niet gestoord. Dezelfde proefpersonen werden in een andere nacht gewekt uit de NREM-slaap; even vaak en in hetzelfde deel van de nacht als tijdens de RSD-conditie. Het bleek dat alleen de RSD-conditie gepaard ging met een REM-slaap-rebound tijdens het hersteldeel van de nacht en, verrassenderwijs, met een verminderde intensiteit van de NREM-slaap, zowel tijdens het onderbroken deel van de nacht als tijdens het hersteldeel. De auteurs geven als interpretatie dat een door aanhoudende REM-slaapsuppressie opgebouwde REM-slaapdruk de intensiteit van de NREM-slaap vermindert. Ook in experimenten met slaapdeprivatie bij ratten zijn hiervoor aanwijzingen gevonden (Tobler en Borbély 1990).

Dijk e.a. (1991) onderzochten het effect van clomipramine op de slaapfysiologie van grondeekhoorns (een diersoort met een circadiaan slaap-waakritme). Zij vonden dat tijdens clomipramine-gebruik de

hoeveelheid REM-slaap én de tijdens de NREM-slaap geproduceerde energie waren afgenomen, vergeleken met de voormeting. De bevinding dat clomipramine de REM-slaap onderdrukt en bovendien net als RSD de intensiteit van de NREM-slaap vermindert, maakt een herinterpretatie van Vogels hypothese over het therapeutisch werkingsmechanisme van AD mogelijk: het zou kunnen dat de onderdrukking van de REM-slaap met opbouw van REM-slaapdruk belangrijk is als aangrijpingspunt, maar dat de verbetering van de stemming op meer directe wijze samenhangt met een verhoging van het niveau van proces-S door onderdrukking van de intensiteit van de NREM-slaap (Beersma en Van den Hoofdakker, ongepubliceerd).

De invloed van door AD veroorzaakte REM-slaapsuppressie op de intensiteit van de NREM-slaap is tot nu toe niet klinisch onderzocht. Dergelijk onderzoek zou, uitgaande van een samenhang tussen proces-S en depressieve verschijnselen, kunnen leiden tot een beter inzicht in het therapeutisch werkingsmechanisme van AD. Omgekeerd kunnen de resultaten van klinisch slaaponderzoek met AD een bijdrage leveren aan een verheldering van de samenhang tussen slaap en depressie (Van Bommel 1990).

### Conclusie

De drie hier besproken theorieën en hiervan afgeleide hypothesen, ontleend aan het onderzoeksterrein van de koppeling tussen slaap en depressie, bieden een interessante visie op de relevantie van het effect van AD op de slaap voor het therapeutisch werkingsmechanisme van deze farmaca. Volgens de REM-slaaphypothese van Vogel hebben AD een *therapeutisch effect via onderdrukking van de REM-slaap*. De balans-theorie van de slaapregulatie stelt dat deze invloed op de slaap het gevolg is van een relatieve toename van de aminerge neurotransmissie en een relatieve afname van de cholinerge transmissie. Volgens de balans-theorie van depressie is deze neurochemische invloed ook verantwoordelijk voor het therapeutisch effect van AD. In deze interpretatie heeft REM-slaapsuppressie door AD geen causale maar slechts een indicatieve functie. De kloof tussen (beïnvloeding van) neurochemische processen en (het opklaren van) depressieve klachten en verschijnselen wordt door de balanstheorie dan ook niet verkleind. Een pluspunt voor deze theorie is dat zij wordt ondersteund door de resultaten van humaan farmacologisch onderzoek.

Binnen de twee-processentheorie is de afname tijdens de slaap van het gepostuleerde proces-S goed gedefinieerd en exact gekwantificeerd. Met de op basis van deze theorie geformuleerde S-deficiëntiehypothese en NREM-slaaphypothese zijn daardoor vrij nauwkeurige voorspellingen te doen over de relatie tussen (veranderingen in de intensiteit van) de NREM-slaap en (veranderingen in de ernst van) de

pressieve symptomen. Het onderzoek naar deze relatie heeft tot op heden meer argumenten tegen dan voor de S-deficiëntiehypothese opgeleverd. Voor het onderzoek naar het therapeutisch werkingsmechanisme van AD is de NREM-slaaphypothese echter een interessant alternatief. Onderzoek naar de houdbaarheid van deze hypothese is vooralsnog echter schaars.

Bij de S-deficiëntiehypothese en de NREM-slaaphypothese staat de relatie tussen de intensiteit van de NREM-slaap en depressie centraal. Deze hypothesen zijn niet gefundeerd op een theorie over de mogelijke samenhang tussen proces-S en depressieve symptomen enerzijds en specifieke neurochemische processen anderzijds. Vergelijkend onderzoek bij depressieve patiënten naar de effecten van AD met verschillende neurochemische activiteit op het gedrag van proces-S in relatie tot depressieve symptomen zou hier een belangrijke bijdrage kunnen leveren. Daarmee komt er tevens zicht op een verklaring van het werkingsmechanisme van AD, die aandacht schenkt aan de invloed van deze farmaca op de neurotransmissie maar niet, zoals de neurochemische theorieën, op dit niveau blijft steken.

Met dank aan drs. R. van Diest (RU Limburg), dr. D.G.M. Beersma en prof. dr. R.H. van den Hoofdakker (beiden RU Groningen) voor hun kritisch commentaar.

## Noten

1. Bedoeld worden de klassieke tricyclische antidepressiva en de zogenaamde 'tweede-generatie' antidepressiva. Onder een 'depressie' wordt in dit artikel verstaan: een 'depressie in engere zin, met vitale kenmerken' (vgl. DSM-III-R).

## Literatuur

- Beersma, D.G.M., e.a. (1990), REM sleep deprivation during five hours leads to an immediate REM sleep rebound and to suppression of nonREM sleep intensity. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 76, 114-122.
- Beersma, D.G.M., en R.H. van den Hoofdakker (ongepubliceerd), Is nonREM sleep depressogenic?
- Bemmel, A.L. van (1990), De invloed van antidepressiva op de slaap: klinische en theoretische aspecten. In: W. Verhoeven (red.), *Slaap en depressie*. Symposiumverslag onder auspiciën van het Interdisciplinair Genootschap voor Biologische Psychiatrie, 31-38.
- Bemmel, A.L. van, en R. van Diest (1985), Klinisch slaaponderzoek en depressie. *Bulletin COBO*, 18, 12-24.
- Bemmel, A.L. van, A.G. Havermans en R. van Diest (1991), Effects of trazodone on sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* (te verschijnen).
- Berger, M., e.a. (1986), Sleep-EEG variables as course criteria and predictors of antidepressant therapy with fluvoxamine/oxaprotiline. *Advances in Pharmacotherapy* 2, 110-120.

- Berger, M., e.a. (1989), The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. *Archives of General Psychiatry* 46, 421-428.
- Borbély, A.A. (1982), A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology* 1, 195-204.
- Borbély, A.A. (1986), *Het geheim van de slaap*. [Das Geheimnis des Schlafs: neue Wege und Erkenntnisse der Forschung (1984).] Servire, Katwijk aan Zee.
- Borbély, A.A. (1987), The S-deficiency hypothesis of depression and the two process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry* 20, 23-29.
- Borbély, A.A., en A. Wirz-Justice (1982), Sleep, sleep deprivation and depression. *Human Neurobiology* 1, 205-210.
- Brezinova, V. (1977), Effect of butriptyline on subjective feelings and sleep. *British Journal of Clinical Pharmacology* 4, 243-245.
- Daan, S., D.G.M. Beersma en A.A. Borbély (1984), Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology* 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15), R161-R178.
- Dijk, D.J., D.G.M. Beersma en S. Daan (1987), EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *Journal of Biological Rhythms* 3, 207-219.
- Dijk, D.J., e.a. (1991), Effect of clomipramine on sleep and EEG power spectra in the diurnal chipmunk *Eutamias Sibiricus*. *Psychopharmacology* 103, 375-379.
- Dunleavy, D.L.F., e.a. (1972), Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *British Journal of Psychiatry* 120, 663-672.
- Elsenga, S., en R.H. van den Hoofdakker (1983), Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Journal of Psychiatric Research* 17, 361-374.
- Gaillard, J.-M. (1989), Benzodiazepines and GABA-ergic transmission. In: M.H. Kryger, T. Roth en W.C. Dement (red.), *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, Philadelphia, 213-218.
- Gaillard, J.-M., e.a. (1983), Modifications of paradoxical sleep by desipramine in elderly depressed patients. *Advances in Biological Psychiatry* 13, 224-228.
- Gillin, J.C. (1983), The sleep therapies of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 7, 351-364.
- Gillin, J.C., e.a. (1978), The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 59, 267-272.
- Gillin, J.C., e.a. (1983), The cholinergic REM induction test. *Psychopharmacology Bulletin* 19, 668-670.
- Gillin, J.C., en N. Sitaram (1984), Rapid eye movement (REM) sleep: cholinergic mechanisms. *Psychological Medicine* 14, 501-506.
- Gillin, J.C., e.a. (1984), Sleep and affective illness. In: R.M. Post en J.C. Ballenger (red.), *Neurobiology of mood disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore, 157-189.
- Gillin, J.C., en A.A. Borbély (1985), Sleep: a neurobiological window on affective disorders. *Trends in neurosciences*, 537-542.
- Green, A.R. (1987), Evolving concepts on the interactions between antidepressant treatments and monoamine neurotransmitters. *Neuropharmacology* 26, 815-822.
- Hartmann, E., en J. Cravens (1973), The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep. III. The effects of amitriptyline. *Psychopharmacology* 33, 185-202.



- Hobson, J.A. (1989), *Sleep*. Scientific American Library, New York.
- Hobson, J.A., R. Lydic en H.A. Baghdoyan (1986), Evolving concepts of sleep cycle generation: from brain centers to neuronal populations. *Behavioral and Brain Sciences* 9, 371-448.
- Hobson, J.A., R.W. McCarley en P.W. Wyzinski (1975), Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189, 55-58.
- Hoofdakker, R.H. van den (1985), Slaapresearch bij depressies. In: J.C. van Es, J.V. Joossens, E. Mandema en G. Olthuis (red.), *Het medisch jaar 1985*. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht, 225-249.
- Hoofdakker, R.H. van den, en D.G.M. Beersma (1988), On the contribution of sleep-wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 77, 53-71.
- Hoofdakker, R.H. van den, e.a. (1985), Effects of total sleep deprivation on mood and chronophysiology in depression. In: C. Shagass e.a. (red.), *Biological Psychiatry 1985*. Elsevier.
- Janowsky, D.S., e.a. (1988), Neurochemistry of depression and mania. In: A. Georgotas en R. Cancro (red.), *Depression and mania*. Elsevier, New York.
- Klein, E., A. Hefez en P. Lavie (1984), Effects of clomipramine infusion on sleep in depressed patients. *Neuropsychobiology* 11, 85-88.
- Kupfer, D.J., e.a. (1976), EEG sleep changes as predictors in depression. *American Journal of Psychiatry* 133, 622-626.
- Kupfer, D.J., e.a. (1978), Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients: I. Drug effects. *Sleep* 1, 149-159.
- Kupfer, D.J., e.a. (1979), Imipramine and EEG sleep in children with depressive symptoms. *Psychopharmacology* 60, 117-123.
- Kupfer, D.J., e.a. (1981), Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *American Journal of Psychiatry* 138, 429-434.
- Kupfer, D.J., e.a. (1982), Nortriptyline and EEG sleep in depressed patients. *Biological psychiatry* 17, 535-546.
- Kupfer, D.J., e.a. (1989), Clomipramine and EEG sleep in depression. *Psychiatry Research* 30, 165-180.
- McCarley, R.W. (1982), REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *American Journal of Psychiatry* 139, 565-570.
- McCarley, R.W., en J.A. Hobson (1975), Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 189, 58-60.
- Meltzer, H.Y., en M.T. Lowy (1987), The serotonin hypothesis of depression. In: H.Y. Meltzer (red.), *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven, New York, 513-526.
- Mendelson, W.B. (1987), *Human sleep, research and clinical care*. Plenum, New York.
- Mendelson, W.B., e.a. (1987), Frequency analysis of the sleep EEG in depression. *Psychiatry Research* 21, 89-94.
- Mendlewicz, J., G.C. Dunbar en G. Hoffman (1985), Changes in sleep EEG architecture during the treatment of depressed patients with mianserin. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 72, 26-29.
- Morgan, K., I. Oswald, S. Borrow en K. Adam (1980), Effects of a single dose of mianserin on sleep. *British Journal of Clinical Pharmacology* 10, 525-527.
- Mouret, J., e.a. (1988), Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects, a polygraphic study. *Psychopharmacology. Supplementum* 95, S37-S43.

- Nicholson, A. R., en P. A. Pascoe (1986a), 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: studies on sleep in man. *Neuropharmacology* 25, 1079-1083.
- Nicholson, A. R., P. A. Pascoe en B. M. Stone (1986b), Modulation of catecholamine transmission and sleep in man. *Neuropharmacology* 25, 271-274.
- Nicholson, A. N., en P. A. Pascoe (1988), Studies on the modulation of the sleep-wakefulness continuum in man by fluoxetine, a 5-HT uptake inhibitor. *Neuropharmacology* 27, 597-602.
- Nicholson, A. N., P. A. Pascoe en C. Turner (1989), Modulation of sleep by trimipramine in man. *European Journal of Pharmacology* 37, 145-150.
- Rechtschaffen, A., en A. Kales (1968), *A manual for standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Brain Information Service, Brain Research Institute, Los Angeles.
- Riemann, D., en M. Berger (1990), The effects of total sleep deprivation and subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with a major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 81, 24-31.
- Shipley, J. E., e.a. (1984), Differential effects of amitriptyline and of zimelidine on the sleep electroencephalogram of depressed patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 36, 251-259.
- Shipley, J. E., e.a. (1985), Comparison of effects of desipramine and amitriptyline on EEG sleep of depressed patients. *Psychopharmacology* 85, 14-22.
- Siever, L. J. (1984), Serotonergic receptors: evaluation of their possible role in the affective disorders. In: R. M. Post en J. C. Ballenger (red.), *Neurobiology of mood disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore, 587-600.
- Sitaram, N., en J. C. Gillin (1980), Development and use of pharmacological probes of the CNS in man: evidence of cholinergic abnormality in primary affective illness. *Biological psychiatry* 15, 925-955.
- Sitaram, N., J. C. Gillin en W. E. Bunney (1984), Cholinergic and catecholaminergic receptor sensitivity in affective illness: strategy and theory. In: R. M. Post en J. C. Ballenger (red.), *Neurobiology of mood disorders*. Williams & Wilkins, Baltimore, 629-651.
- Tobler, I., en A. A. Borbély (1986), Sleep EEG in the rat as a function of prior waking. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 64, 74-76.
- Tobler, I., en A. A. Borbély (1990), The effect of 3-h and 6-h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. *Behavioural Brain Research* 36, 73-78.
- Vogel, G. W. (1975), A review of REM sleep deprivation. *Archives of General Psychiatry* 32, 749-761.
- Vogel, G. W. (1983), Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 7, 343-349.
- Vogel, G. W., e.a. (1975), REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of General Psychiatry* 32, 765-777.
- Vogel, G. W., e.a. (1977), Endogenous depression improvement and REM pressure. *Archives of General Psychiatry* 34, 96-97.
- Vogel, G. W., e.a. (1990), Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 14, 49-63.
- Ware, J. C. (1989), Effects of trazodone on sleep of normal young adults. *WPA Congress Athens*.

De invloed van antidepressiva op de slaap en de mogelijke betekenis voor het therapeutisch werkingsmechanisme

- Ware, J. C., e. a. (1989), Effects on sleep: a double blind study comparing trimipramine to imipramine in depressed insomniac patients. *Sleep* 12, 537-549.
- Wiegand, M., e. a. (1986), The effect of trimipramine on sleep in patients with major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 19, 198-199.
- Willner, P. (1985), *Depression: a psychobiological synthesis*. Wiley, New York.

### **Summary: The effects of antidepressant drugs on sleep and the possible significance for their mechanism of action**

Neurochemical theories ascribe the therapeutic action of antidepressant drugs to their influence on neurotransmission level processes. However, the empirical and conceptual gap between neurochemical processes and depressive symptoms and signs limits the explanatory power of these theories. Research into the effects of antidepressant drugs on human sleep could possibly help to bridge this gap. A review of the literature shows that almost all antidepressant drugs suppress REM sleep. Within the area of research into the relation between sleep and depression, several theories have been developed offering explanations of the sleep characteristics of depressives and the therapeutic effect of sleep deprivation. In this paper the contribution of these theories to a better insight into the therapeutic mechanism of antidepressant drugs is evaluated. The authors conclude that especially the cholinergic-aminergic balance theory and the two-process theory stimulate the development of interesting research hypotheses.

---

De auteurs zijn als arts-assistent psychiatrie (AGIO) respectievelijk psychiater/hoofd verbonden aan de Academische Afdeling voor de Behandeling van Stemningsstoornissen van het Psycho-Medisch Streekcentrum Vijverdal, Postbus 88, 6200 AB Maastricht.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 4-6-1991.