



Niet-technische samenvatting 20197446

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Slaap om de hersenen op te schonen
1.2 Looptijd van het project	1-3-2019 tot 1-3-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	slaap, hersenen, cerebrospinale vloeistof, metabolieten, herstel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	☐ Hoger onderwijs of opleiding
	☐ Forensisch onderzoek
	☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Slaap is belangrijk voor de hersenen, met name voor cognitieve functies en regulatie van emoties. Echter, hoe slaap op moleculair en cellulair niveau de hersenen ondersteunt en wat er mis gaat bij een tekort aan slaap is nog steeds onduidelijk. Een theorie is dat slaap nodig is voor het verwijderen van afvalstoffen (metabolieten) die ophopen tijdens het waken. Maar welke afvalstoffen hopen er op? En hoe weet het brein wanneer slaap nodig is? Zijn de metabolieten die ophopen zelf een signaal dat de hersenen aanzet om te gaan slapen? Doelstellingen van het project zijn: 1. Vaststellen welke metabolieten er in de hersenen van proefdieren worden geproduceerd tijdens onthouding van slaap (slaapdeprivatie) door analyse van hersenvocht (cerebrospinale vloeistof).
---	---

2. Vaststellen of specifieke metabolieten die ophopen tijdens slaapdeprivatie een slaap-stimulerende werking hebben door deze te in te brengen in het hersenvocht van proefdieren die niet van slaap zijn onthouden.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Er zijn diverse theorieën over de mogelijke functies van slaap die veronderstellen dat slaap belangrijk is voor herstel, onderhoud en plasticiteit van zenuwcellen. Een oude theorie is dat slaap nodig is voor schoonspoelen van het brein, om afvalstoffen die tijdens het waken ophopen te verwijderen. Echt bewijs is hiervoor nog niet geleverd.

Door middel van een brede screening van metabolieten zullen we bepalen welke stoffen er in de hersenen ophopen tijdens het waken (en slaapdeprivatie). Door vervolgens te meten of opgehoopte metabolieten een slaap-stimulerende werking hebben, zal dit project bijdragen aan ons inzicht in de regulatie van slaap. Deze studie zal dus nieuwe fundamentele kennis voortbrengen over zowel de mogelijke functie van slaap alsook de regulatie van slaap.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Ratten, naar schatting in totaal 74.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Bij aanvang van de studie ondergaan ratten een operatie voor het implanteren van een canule voor het afnemen van hersenvocht in experiment 1 of voor het toedienen van stoffen in experiment 2. Tevens zullen elektrodes geïmplant worden voor het meten van hersenactiviteit (EEG) om de slaap-waak patronen in detail te kunnen vastleggen.

In experiment 1 zal een deel van de ratten worden onderworpen aan acht uur slaapdeprivatie tijdens de normale rustfase waarbij op drie tijdstippen hersenvocht wordt afgenomen. Op dezelfde tijdstippen wordt een bloedmonster genomen voor analyse van stresshormonen. Vervolgens worden de proefdieren geëuthanaseerd voor analyse van hersenmateriaal.

In experiment 2 wordt bij een deel van de ratten specifieke metabolieten (geselecteerd op basis van experiment 1) via de canule toegediend om met behulp van EEG-metingen effecten op slaap te meten. Slaap-waak patronen worden gedurende twee dagen gemeten (een dag voor en een dag na toediening van de stof).

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Bij een opeenvolging van operatie, slaapdeprivatie en hersenvocht tappen is het maximale ongerief van de proef als geheel matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Euthanasie.



4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Gevolgen van slaaptekort kunnen alleen bestudeerd worden in intacte dieren. Vervanging door een proefdiervrij alternatief is niet mogelijk.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Experiment 2 is gebaseerd op de uitkomst van experiment 1. Alleen wanneer de metabolietenanalyse in experiment 1 laat zien dat bepaalde stoffen ophopen, worden deze verder onderzocht in experiment 2.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diertype model(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Dit onderzoek is deels gebaseerd op eerdere studies naar gevolgen van slaapdeprivatie die ook zijn gedaan in ratten. Een verder belangrijk gegeven is dat ook de methode met canules voor afname van hersenvocht is ontwikkeld en gevalideerd in ratten.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De operaties vinden plaats onder volledige narcose, inclusief pijnbestrijding en nazorg. De dieren zullen genoeg tijd krijgen om van het plaatsen van de canules te herstellen voordat begonnen wordt aan de werkelijke experimenten.

Er wordt gebruik gemaakt van een gevalideerde methode voor kortdurende slaapdeprivatie in ratten d.m.v. minimale stimulatie (geluidsstimuli en licht schudden van de kooi). Deze methode zal een minimale hoeveelheid stress en ongerief veroorzaken.

Voor de EEG-metingen om slaap-waak patronen vast te leggen wordt gebruik gemaakt van kleine dataloggers die aan de geïmplanteerde elektrodes kunnen worden gekoppeld op de kop van het dier. Hiermee heeft het dier volledige bewegingsvrijheid. De dieren worden vooraf uitgebreid gewend aan het dragen van deze loggers.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	22 mei 2019
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee