



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Sleep and circadian rhythms: the effects of ketamine, caffeine and anthracyclines

Wang, Y.

### Citation

Wang, Y. (2023, October 18). *Sleep and circadian rhythms: the effects of ketamine, caffeine and anthracyclines*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3644001>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3644001>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Samenvatting

Het circadiaanse (circa = ongeveer, dia = dag) tijdssysteem heeft een grote invloed op het slaap-waak regulatiesysteem. Dit proefschrift onderzoekt hoe verschillende farmacologische behandelingen het slaapregulatiesysteem en het circadiane tijdsritme beïnvloeden in twee muismodellen. In het eerste diermodel, dat besproken wordt in hoofdstuk 2 en 3, implanteerden we Elektro-encefalografie (EEG) en elektromyografie (EMG) elektroden in vrij bewegende 'Brown Norway' ratten. We kozen voor deze stam omdat deze dieren gepigmenteerd zijn en daardoor een representatiever model vormen dan de meer gangbare albinoratten. Het doel van deze studies was om het effect te onderzoeken van cafeïne, slaaptkort en ketamine op slaap en de circadiane activiteit in constante duisternis. In het tweede diermodel, dat wordt gepresenteerd in hoofdstuk 4 en 5, implanteerden wij EEG en EMG elektroden of multi-unit elektroden in een muismodel voor chemotherapiegeïnduceerde vermoeidheid. In deze studies beoogden wij het effect van anthracyclines, een klasse chemotherapeutica, op slaap, loopwielgedrag, en neuronale activiteit in het brein te onderzoeken.

In het **hoofdstuk 1** van dit proefschrift bespreken we het circadiaanse tijdssysteem en de fysiologie van de slaap. Het eerste deel richt zich op de anatomie in het brein, de fysiologie en de genetische fundamenteën van het circadiaanse tijdsysteem. Daarna volgt een beschrijving van de neurofysiologie en de homeostatische regulatie van slaap, gevolgd door de farmacologische regulatie van het slaap-waaksysteem. Tenslotte wordt het mogelijke mechanisme onderliggend aan kanker-gerelateerde vermoeidheid beschreven. Hierbij komt de relatie tussen vermoeidheid, slaap-waak ritmiek en het circadiaanse ritme aan bod.

In **hoofdstuk 2** onderzochten wij de effecten van acute toediening van cafeïne op de slaap-waakregulatie en de neuronale activiteit in het pedunculaire deel van de laterale hypothalamus. In de meeste studies die het effect van cafeïne op de slaap na acute toediening onderzochten, was de analyse beperkt tot de eerste 24 uur. Resultaten van onze experimenten lieten zien dat acute toediening van cafeïne leidde tot een verstoring van het slaap-waak ritme die een paar uur duurde en een afname van de REM-slaap die veel langer, ongeveer twee dagen, aanhield. Bovendien vertoonden in vivo elektrofysiologische metingen van het pedunculaire deel van de laterale hypothalamus een verhoogde neuronale activiteit die bijna twee dagen aanhield, vooral in de nonREM(NREM)-slaap. Dit toont aan dat cafeïne de slaap-waakregulatie sterker beïnvloedt dan tot nu toe werd gedacht.

In **hoofdstuk 3** vergeleken we de overeenkomsten en verschillen tussen slaapdeprivatie en acute ketamine toediening op slaap, EEG frequenties en de activiteit in de kooi. Slaapdeprivatie en toediening van ketamine behoren

tot de weinige therapieën die een acuut antidepressief effect kunnen hebben op patiënten met depressie. De meeste studies negeerden de overlappende effecten van deze twee therapieën op de slaap en het circadiaanse ritme. De gemeenschappelijke effecten van slaapdeprivatie en ketamine op de slaap bestaan uit een acute toename van de NREM-slaap, lage frequentie activiteit in het EEG en een vermindering van de REM-slaap. Hoewel zowel slaapdeprivatie als ketamine de dieren aanvankelijk wakker hield, vertoonde de EEG power density (de spectrale eigenschappen van het EEG) tijdens de wakkere periode grote verschillen tussen beide therapieën en daarom niet gerelateerd aan het anti-depressie effect. Uit de resultaten concluderen wij dat vermindering van de hoeveelheid REM slaap en verhoging van de activiteit in de lagere frequenties van het EEG deel zijn van het mechanisme dat bijdraagt aan het antidepressieve effect..

Het tweede diermodel dat we in dit proefschrift hebben gebruikt is het muismodel voor kanker-gerelateerde vermoeidheid. Wij gebruikten de C57BL/6J muis, welke vaak wordt gebruikt in de circadiaanse, slaap en farmacologie onderzoeksvelden. Kanker-gerelateerde vermoeidheid is een ernstige bijwerking van kanker, kankerbehandelingen of beide. In **hoofdstuk 4** onderzochten we het effect van drie verschillende anthracyclines op het loopwielgedrag, de slaaparchitectuur en het EEG power density spectrum voor ennachotheapieintumorvrijemuizen. Muizenbehandeldmetdoxorubicine, dat als onderdeel van de werking zowel DNA schade als chromatine schade veroorzaakt, vertoonden veel vermoeidheidsverschijnselen. Behandeling met aclarubicine of etoposide, die respectievelijk chromatine schade of DNA schade als werkend mechanisme hebben, leidde daarentegen niet tot langdurige vermoeidheid in de muizen. Dit suggereert dat de ontwikkeling van deze ernstige bijwerking waarschijnlijk het gevolg is van specifieke mechanismen van kankerbehandeling. Deze vermoeidheidsverschijnselen hielden geen verband met veranderingen in de slaap, maar met een verstoorde circadiaanse klok.

Om beter te begrijpen in hoeverre chemotherapie de circadiaanse klok beïnvloedt, onderzochten wij in **hoofdstuk 5** de neuronale activiteit van de centrale circadiaanse klok, de suprachiasmatische nucleus (SCN), en de gebieden hieromheen, de peri-SCN-gebieden in de hypothalamus. De met doxorubicine behandelde muizen vertoonden verminderde loopwielactiviteit, verminderde sterkte van de circadiaanse klok, en lagere dag-tot-dag stabiliteit, vergelijkbaar met wat wij waarnamen in hoofdstuk 4. Hoewel deze muizen vermoeidheidsverschijnselen en een verstoring van het circadiaans gedrag vertoonden, lieten zij wel robuuste ritmische neuronale activiteit in de SCN zien. De relatieve timing in de neurale activiteit van peri-SCN gebieden en het gedrag van de dieren werd echter wel verstoord door de doxorubicine behandeling. Dit kan erop wijzen dat de verstoring van het circadiaanse

gedrag wordt veroorzaakt door een verstoring in de afstemming tussen de centrale circadiaanse klok en de periferie.

De studies in dit proefschrift dragen bij aan het beter begrijpen van het effect van cafeïne, ketamine, slaapdeprivatie en anthracyclines op slaap-waakregulatie en het circadiaanse tijdssysteem. Alle resultaten van dit proefschrift en toekomstperspectieven worden bediscussieerd in **hoofdstuk 6**. We bespreken hoe verstoring van zowel de slaap als de circadiaanse klok een negatieve invloed heeft op de gezondheid en hoe dit kan bijdragen aan verschillende ziekten die we zien in de moderne samenleving. Mogelijk kan ons onderzoek daarmee dienen als een aanknopingspunt voor nieuwe behandelingen van depressie en kanker-gerelateerde vermoeidheid.