



## Niet-technische samenvatting 20171406

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Identificatie van neurologische pathofysiologische mechanismen voor de ontwikkeling van nieuwe behandelmogelijkheden van migraine
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Migraine, hersenen, neuronen, elektrofysiologie, mechanismen

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Migraine is een veelvoorkomende hersenaandoening met aanvallen van ernstige terugkerende hoofdpijn en andere neurologische symptomen zoals misselijkheid en overgevoeligheid voor licht. Ongeveer 15% van de mensen heeft migraine; vrouwen zijn 3 keer vaker aangedaan dan mannen. Effectieve behandelingen die ziekte-mechanismen onderdrukken en/of aanvallen voorkomen zijn hard nodig aangezien bestaande medicatie maar voldoet in de helft van de patiënten. Het maatschappelijk belang van de ontwikkeling van betere therapie is daarom groot. Er worden twee types migraine onderscheiden: migraine met aura en migraine zonder aura. Er is een grote lacune in ons begrip van de mechanismen die tot migraine leiden; we weten niet hoe aanvallen beginnen en hoe migraine-verschijnselen of het samengaan met andere aandoeningen ontstaan.</p> <p>Het doel van dit project is om de mechanismen die leiden tot migraine te</p>
---	--

	<p>begrijpen, waarvoor we naast genetische en fysiologische factoren ook omgevingsfactoren bestuderen die het krijgen van migraine beïnvloeden in relevante muismodellen. Wetenschappelijke kennis hierover is nodig om te begrijpen wat er in de hersenen van migraine patiënten misgaat en om de effectiviteit en de werking van behandelingsmethoden te begrijpen en verbeteren. Dit zal een belangrijke stap worden naar een betere therapie voor patiënten.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> <p>De specifieke opbrengsten van dit project zullen zijn:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mechanistisch inzicht in neurobiologische en moleculaire veranderingen in hersenfunctie die leiden tot migraine- en aanvalsgevoeligheid als gevolg van genetische, fysiologische en omgevingsfactoren, in relevante muismodellen.</li> <li>2. Werkingsmechanismen van bestaande en nieuwe behandelingsmethoden op hersenfunctie beter begrijpen en hun effectiviteit op het verminderen van migraine-kenmerken bepalen.</li> </ol>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Diersoort: muis. Maximaal aantal proefdieren: <b>10.929 muizen</b>. Dit aantal zal hoogstwaarschijnlijk flink lager uitvallen omdat wordt gewerkt volgens het 'Go-NoGo' principe waarbij een nieuwe proef alleen wordt uitgevoerd indien tussenliggende resultaten dat rechtvaardigen.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>Een deel van de muizen kan kenmerken van migraine vertonen als gevolg van gen-mutatie of experiment. Sommige muizen zullen herhaaldelijk worden behandeld of gemeten waarvoor zij worden geïnjecteerd of onder narcose moeten. Een deel van de muizen zal worden blootgesteld aan stressoren om migraine aanvallen of aanvalskarakteristieken op te wekken. Een deel van de muizen zal een of meerdere operaties ondergaan, onder anesthesie en met pijnbestrijding. Alle proefdieren worden aan het eind van het experiment gedood.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Het maximale ongerief dat de muizen ondergaan is matig. Een deel (~7%) van het totaal aantal muizen ondergaan alleen gedragsstudies, soms in combinatie met enkele of meerdere injecties of blootstelling aan stressoren die tot matig ongerief leiden. Bij ingrepen die onder anesthesie worden uitgevoerd (33%) blijft bij de helft van de experimenten het proefdier onder anesthesie en wordt bij afloop gedood (16.5%). In dieren die wel bijkomen uit de verdoving (16.5%) kan maximaal matig ongerief ontstaan vanwege herstel uit operaties. Bijvoorbeeld door aanwezigheid van hersenelektroden (11%) al dan niet gecombineerd met afnames van lichaamsvloeistof, blootstelling aan stressoren en injecties van bijvoorbeeld medicijnen. Daarnaast zullen ongeveer 5% van de muizenstammen (2303 dieren van het totaal) maximaal matig ongerief ondervinden vanwege hun fenotype, ook wanneer ze geen experimenten ondergaan.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>Na afloop van de experimenten zullen de dieren worden gedood volgens de geldende richtlijnen, waarna de hersenen en (indien van belang) andere organen worden geanalyseerd.</p>

## 4 Drie V's

4.1	<p><b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije</p> <p>Waar mogelijk worden vraagstellingen eerst getest in celkweken, zoals pluripotente stamcellen en "brains-on-chip", als vervanging van proefdieren. Echter om een goed inzicht te krijgen van de ziektemechanismen van een complexe hersenaandoening als migraine, waarbij de functie van meerdere, hersengebieden is betrokken is het gebruik van proefdieren voor het</p>
-----	---

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

behalen van de hierboven genoemde doelstellingen onontkoombaar.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Onze onderzoeken beschreven in dit project zijn zo optimaal mogelijk ontworpen op basis van eerder opgedane kennis en uitgevoerde (pilot) experimenten in samenspraak met ervaren biostatistici. Ten alle tijde worden de dieren zo efficiënt mogelijk ingezet door bijvoorbeeld longitudinale metingen waardoor er minder dieren nodig zijn. Tevens wordt bij deze aanvraag gewerkt volgens het 'Go, No Go' principe waarbij de proef alleen wordt voortgezet indien de resultaten dat toestaan.

#### 4.3 **Verfijning**

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

De meeste muismodellen in deze aanvraag zijn speciaal ontwikkeld voor dit soort onderzoek. De muizen hebben een gen-mutatie zoals die in patiënten is gevonden en/of worden doelgericht ingezet voor een specifieke test of behandeling om te begrijpen waarom patiënten migraine krijgen. Onze jarenlange expertise en ervaring met deze geoptimaliseerde modellen maakt het mogelijk om dit onderzoek op een zo goed mogelijke manier uit te voeren, waarbij waar mogelijk niet-invasieve meetmethoden en sequentiële metingen en interventies binnen een dier worden toegepast.

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

Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd op welzijn door de dierverzorgers, waarbij contact met de onderzoeker wordt opgenomen wanneer een muis met gezondheidsproblemen kampt. Indien complicaties optreden of anderszins het welzijn van de muis in het geding komt, dan zal het dier adequate behandeling krijgen of worden gedood. Specifiek wordt gelet op het gedrag van de muizen, hun lichaamsgewicht, hun lichaamshouding en voortbeweging, en hun ademhaling.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

2 maart 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee