



Niet-technische samenvatting 20171408

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Identificatie van neurobiologische mechanismen voor de ontwikkeling van nieuwe preventieve maatregelen en behandelingsmogelijkheden van epilepsie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Epilepsie, 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>Epilepsie is een veelvoorkomende hersenaandoening: ongeveer 1% van de algemene bevolking lijdt aan een vorm van epilepsie. Epilepsie wordt gekenmerkt door plotseling optredende epileptische aanvallen die gepaard kunnen gaan met bewustzijnsverlies en gevaarlijke complicaties. Betere behandelingen die ziekte-mechanismen onderdrukken en aanvallen met complicaties voorkomen zijn hard nodig aangezien bestaande medicatie in minstens 30% van de patiënten onvoldoende effectief is. Het maatschappelijk belang van de ontwikkeling van betere therapie is daarom groot.</p> <p>Er bestaan grote lacunes in ons begrip van de mechanismen van epileptische aanvallen; de processen die betrokken zijn bij de start en de beëindiging van een aanval zijn grotendeels onbekend.</p>
---	--

	<p>Het doel van dit project is om de mechanismen die betrokken zijn bij epileptische aanvallen te begrijpen, waarvoor we naast aanvals-gerelateerde, genetische en fysiologische factoren ook omgevingsfactoren bestuderen die epileptische aanvallen en hun afloop beïnvloeden in relevante muismodellen. Wetenschappelijke kennis hierover is nodig om te begrijpen wat er in de hersenen van epilepsie patiënten misgaat en inzicht te krijgen in de effectiviteit en werking van behandelingsmethoden. 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"> 1. Mechanistisch inzicht in neurobiologische en moleculaire veranderingen in hersenfunctie onderliggend aan de aanvang, beëindiging en gevolgen van epileptische aanvallen als gevolg van genetische, fysiologische en omgevingsfactoren, in relevante muismodellen. 2. Werkingsmechanismen van bestaande en nieuwe behandelingsmethoden op hersenfunctie beter begrijpen en hun effectiviteit op het verminderen van epilepsie-kenmerken bepalen.
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Diersoort: muis. Maximaal aantal proefdieren: 8224 muizen. Dit aantal zal hoogstwaarschijnlijk flink lager uitvallen omdat wordt gewerkt volgens het 'Go, No Go' 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 zal epileptische aanvallen tonen als gevolg van de gen mutatie of door het 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 epileptische 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 (~10%) 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 (26%) zal nog tijdens de anesthesie (als de metingen zijn uitgevoerd) een deel van de dieren al worden gedood (8.8%). In dieren die wel bijkomen uit de verdoving (17.5%) kan maximaal matig ongerief ontstaan vanwege herstel uit operaties en bijvoorbeeld door de aanwezigheid van hersenelektroden (14.6%). Naast de operaties kunnen medicijnen worden toegediend, kunnen dieren aan stressoren worden blootgesteld en bloed of urine worden afgenomen, leidend tot maximaal matig ongerief. Een kwart van de dieren kan epileptische verschijnselen laten zien als gevolg van de genetische afwijking met mild of matig ongerief, ook wanneer ze geen experimenten ondergaan (6129 dieren van het totaal). Muizen die gebruikt worden voor generatie en karakterisatie van nieuwe muislijnen zullen, wanneer de genetische afwijking zelf niet leidt tot intrinsiek ongerief, maximaal mild ongerief ondervinden (505 dieren, i.e. 6.1% van het totaal).</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 uitgenomen voor verdere analyse.</p>

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Waar mogelijk worden vraagstellingen eerst getest in celkweken, zoals stamcellen en "brains-on-chip", als vervanging van proefdieren. Echter om een goed inzicht te krijgen van de ziektemechanismen van een complexe hersenaandoening als epilepsie, waarbij de functie van meerdere, hersengebieden is betrokken is het gebruik van proefdieren voor het behalen van de hierboven genoemde doelstellingen onontkoombaar.
- 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.
- De meeste muismodellen in deze aanvraag zijn speciaal ontwikkeld voor dit soort onderzoek. De muizen hebben een zelfde gen-mutatie zoals die in patiënten is gevonden en/of worden doelgericht ingezet voor een specifieke test of behandeling om te begrijpen waarom patiënten epilepsie 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
- 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

