



Niet-technische samenvatting 20185846

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar processen betrokken bij heropslaan van emotioneel geheugen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hersenziektes, reconsolidatieproces, aversief emotioneel geheugen, (nor)-adrenaline, stress

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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>Veel hersenziektes, zoals angst-aandoeningen, post-traumatische stress stoornis (PTSS), depressie en verslaving zijn het gevolg van het niet goed functioneren van het geheugen en daaraan gerelateerde processen. Nadat een geheugen wordt gevormd ligt het stabiel opgeslagen in de hersenen. Op het moment van herinneren kan een dergelijk geheugen worden aangepast, waardoor het emotionele waarde kan verliezen of versterken. Dit proces wordt reconsolidatie genoemd.</p> <p>Bij mensen is ontdekt dat middels het ingrijpen in dit reconsolidatieproces met behulp van stoffen (zoals beta-blokkers), die aangrijpen op een specifieke klasse van receptoren, zoals adrenaline receptoren, een geheugen alsnog de emotionele waarde kan verliezen. Dit is met name van belang voor patiënten met angststoornissen en PTSS. Echter, deze aanpak werkt niet voor</p>
---	---

	<p>iedereen en het is onduidelijk is hoe dit komt.</p> <p>In dit project willen we in de muis in detail onderzoeken welke processen, specifieke zenuwcellen en neurale netwerken (groep van verbonden zenuwcellen) in verschillende hersengebieden zijn betrokken bij reconsolidatie van een relatief recent (dagen na leren) en oud (weken na leren) geheugen. Waarbij we gebruik maken van dezelfde stoffen voor het activeren en/of inactiveren van adrenaline receptoren als in de mens. Deze fundamentele kennis is van belang om als platform te dienen voor het verder ontwikkelen van specifieke medicijnen om aversief (angst) geheugen (zoals bij PTSS patiënten) te kunnen ontdoen van z'n emotionele lading.</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>Wetenschappelijk belang: middels dit onderzoek verwachten wij een zeer gedetailleerd beeld te krijgen van de moleculaire en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan en kunnen inperken van aversief emotioneel geheugen.</p> <p>Maatschappelijk belang: Het primaire doel van dit onderzoek is om fundamentele kennis te vergaren over hoe het reconsolidatieproces werkt. Zodat er een beter inzicht wordt verkregen waarom huidige middelen niet altijd werken in specifieke patiënten. In de toekomst kunnen deze aangrijpingspunten mogelijk gebruikt worden voor therapeutische doeleinden. Gezien de vermindering van levenskwaliteit door een ziekte zoals PTSS op de lange termijn (7% van de Nederlandse bevolking krijgt te maken met een PTSS periode), is kennis over de werkingsmechanismen van reconsolidatie alsmede de effecten van stoffen die adrenaline receptoren beïnvloeden tijdens dit proces van groot maatschappelijk belang. Beter inzicht in de betrokken moleculaire en cellulaire processen is een eerste cruciale stap om tot betere behandelmethoden te komen.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> <p>Voor dit onderzoek worden muizen gebruikt. We verwachten <u>maximaal</u> 7248 muizen nodig te hebben. Door een gefaseerde opbouw en verschillende beslismomenten in het project wordt verwacht dat dit aantal lager zal uitkomen.</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> <p>We onderzoeken het reconsolidatieproces van aversief emotioneel geheugen en deze procedure kan leiden tot matig ongerief. Alle dieren (controle en emotioneel geheugen) worden getest in gedragstaken die maximaal matig ongerief veroorzaken. Het merendeel van de dieren (~65%) ondergaat een operatieve handeling onder adequate anesthesie en pijnstilling om op een later moment bepaalde zenuwcellen zichtbaar te maken en selectief te moduleren. De operatie en het bijkomen uit de narcose kunnen tijdelijk tot matig ongerief leiden. Als gevolg van overige handelingen (b.v. injecties) ondervinden de dieren maximaal licht ongerief. Aan het einde van het experiment, of bij het voortijdig bereiken van een humaan eindpunt, worden de dieren gedood.</p>
3.5	<p>Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> <p>Het geschatte cumulatieve ongerief is maximaal matig voor alle muizen.</p>
3.6	<p>Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> <p>De dieren worden na de proeven gedood om het hersenenweefsel te kunnen bestuderen.</p>

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.

De fundamentele (moleculaire en cellulaire) kennis over de werking van reconsolidatie in geheugenprocessen in specifieke hersengebieden kan niet uit onderzoek bij mensen worden verkregen. Hersenscan methodes hebben niet de resolutie om specifieke of kleine groepen hersencellen in een levend mens vast te leggen. We kunnen deze kennis ook niet verkrijgen met stamcellen of computersimulaties: met geen van beide methoden is het nu mogelijk een levend wezen te simuleren en daarmee de effecten van sociale stress in beeld te krijgen. In dood hersenweefsel kunnen wij niet oorzaak en gevolg uit elkaar halen en niet ingrijpen tijdens het ontstaan van geheugenproblemen na sociale stress en het effect ervan bestuderen. Bovendien treedt reconsolidatie van geheugen niet altijd op als een (traumatische) herinnering wordt opgehaald in mensen, en het is niet duidelijk hoe dit komt. Juist om die reden wordt getracht dit verder te bestuderen in een diermodel. Dit onderzoek is goed uit te voeren in muizen omdat we daar wel alle hersengebieden en losse hersencellen goed kunnen bereiken en duidelijk oorzaak en gevolg van elkaar kunnen onderscheiden door de gebruikte interventies. Muizen lijken qua hersenstructuur, zeker daar waar het gaat om het leren, evolutionair gezien veel op mensen. Daardoor menen wij dat de kennis die we uit dit onderzoek halen goed vertaalbaar is naar de mens.

4.2 **Vermindering**

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

Statistische toetsen zijn gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Door gebruik te maken van ons werkplan waarin expliciet keuzemomenten zijn opgenomen, kan in een vroeg stadium van het project worden besloten of het wetenschappelijk wenselijk is om door te gaan met de beoogde proeven. Tenslotte heeft onze onderzoeksgroep veel expertise met het model en de methodiek, waardoor de uitval van dieren beperkt zal zijn.

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.

Muizen lijken qua hersenstructuur, zeker daar waar het gaat om het leren van aversieve stimuli, evolutionair gezien veel op mensen, en zijn daarom uitermate geschikt voor het doen van onderzoek naar geheugenprocessen. Verder is het in een muismodel mogelijkheid om cel-specifiek en (door middel van onze proefopzet ook) activatie-specifiek in te grijpen. De aanvrager en medewerkers hebben ruim 20 jaar ervaring met hersenonderzoek.

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

Iedere operatie zal worden uitgevoerd door getrainde wetenschappers. Bij alle dieren wordt adequate anesthesie en pijnstilling gegeven. Er zijn humane eindpunten gedefinieerd om onnodig lijden te voorkomen, maar de kans hierop is klein (<2% bij combinatie van operaties en gedragsexperimenten).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13-09-2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee
