

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van het uitgebreide amygdala circuit in gegeneraliseerde angst.
1.2	Looptijd van het project	1-12-2018-30-11-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	stress, amygdala, bed nucleus stria terminalis, gegeneraliseerde angst

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.
- Fundamenteel onderzoek
 - Translationeel of toegepast onderzoek
 - Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
 - Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
 - 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)
- Het leren herkennen van gevaarlijke situaties is belangrijk om te kunnen overleven. Immers, herkenning van gevaar stelt je in staat passend te reageren om zo je veiligheid te garanderen. Echter, wanneer angstgedrag extreme vormen aanneemt en ook optreedt in ongevaarlijke situaties spreekt men van angstgeneralisatie. Het doel van dit onderzoek is inzicht te verkrijgen in de hersenmechanismen die ten grondslag liggen aan de overgang van stimulus-specifieke angst (d.w.z. angst in reactie op gevaarlijke stimuli) naar gegeneraliseerde angst (het doortrekken van angst naar ongevaarlijke stimuli). Al bekend is welke hersencircuits betrokken zijn bij stimulus-specifieke angst, maar tot op heden is het onduidelijk waardoor generaliserende angst ontstaat. Eerdere dierstudies hebben aangetoond dat de hersengebieden de 'bed nucleus stria terminalis' en de 'amygdala' bijdragen aan de mate van angstgeneralisatie. We willen daarom de hypothese onderzoeken die stelt dat de oorzaak van angstgeneralisatie een verschuiving is in de activatie van deze hersengebieden. Wij vermoeden dat dit komt door een verhoogde activatie van de amygdala, die daarmee ook een verhoogde activatie van de bed nucleus stria terminalis teweegbrengt. Daarnaast willen we ook onderzoeken of de sensitiviteit voor het ontwikkelen van een angststoornis wordt veroorzaakt door deze veranderende activiteit in laatstgenoemde hersencircuit. Verder zullen we ook de rol van een hormoon, dopamine, en diens rol in het ontwikkelen van een angststoornis onderzoeken.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Dit onderzoek zal gedetailleerd inzicht geven in het functioneren van dit amygdala netwerk tijdens stimulus-specifieke en gegeneraliseerde angst. Daarmee draagt het bij aan een beter begrip van de rol van dit netwerk in angststoornissen. Daarbij zal dit onderzoek fundamenteel inzicht geven in de mogelijkheid om het hersencircuit dat bijdraagt aan gegeneraliseerde angst te manipuleren en zo deze angst te voorkomen of te verhelpen. In de toekomst kunnen deze inzichten dus mogelijk bijdragen aan een betere behandeling van diegenen die lijden onder angststoornissen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Er zal gebruik gemaakt worden van wildtype en transgene muizen. Het maximum aantal muizen dat we zullen gaan gebruiken is ~~1948~~ 2150.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Alle experimentele muizen zullen blootgesteld worden aan een angst-opwekkend gedragsprotocol waarin elektrische voetschokken zullen worden toegediend. De dieren zullen hiervan matig ongerief ondervinden. De controle dieren doorlopen het angst-opwekkend gedragsprotocol zonder dat ze elektrische voetschokken krijgen, en zullen daardoor alleen licht ongerief ondervinden van de handelingen. Echter, alle muizen zullen geïsoleerd worden gehuisvest tijdens het experiment, wat matig ongerief veroorzaakt. Daarnaast zal een groot gedeelte van de dieren een hersenoperatie moeten ondergaan, welke als matig belastend geclassificeerd kan worden.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle muizen zullen matig ongerief ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood om de hersencircuits die actief zijn tijdens stimulus-specifieke en generaliserende angst te kunnen onderzoeken.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Knaagdiermodellen zijn de beste keuze voor dit onderzoek, omdat dit de laagste diersoort is waarin complexe processen en angstgedrag onderzocht kunnen worden wat noodzakelijk is voor de beantwoording van deze vraag. Daarnaast gebruiken we voor dit onderzoek een specifieke transgene muislijn, die ons in staat stelt actieve hersencellen te labelen in levende dieren. Aangezien we hersenweefsel moeten verwijderen en onderzoeken voor dit project, is het niet mogelijk om cellijn-, mens- en computermodellen te gebruiken.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door het in gebruik nemen van een transgeen diermodel en het in gebruik nemen van een nieuwe techniek, genaamd ' <i>fibre photometry</i> ', zijn wij in staat om naar groepen cellen te kijken die op verschillende momenten actief zijn binnen 1 muis. Hierdoor kunnen wij 1 muis meerdere gedragstesten laten doen en de celactiviteit bekijken van elke van deze test, in tegenstelling tot het gebruik van een niet-transgeen model waarbij voor elke test een nieuwe muis gebruikt moet worden. Hierdoor zijn wij in dit experiment in staat om de groepsgrootte te halveren. De groepsgrootte is gebaseerd op bevindingen gerapporteerd in de literatuur met vergelijkbare testen. Hierbij wordt
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 dieren zullen handelingen ondergaan die worden uitgevoerd door getrainde onderzoekers om juiste uitvoering te garanderen en het ongerief zoveel mogelijk te beperken. Bij onderdelen waarbij muizen mogelijk lichamelijk ongerief kunnen ondergaan zal narcose en/of pijnstilling worden toegepast.

4.4

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

Alle onderdelen van dit onderzoek zullen plaatsvinden in een andere ruimte dan de huisvestingkamer om de andere dieren niet te storen. Daarnaast zullen de operatie en het offeren van de dieren in aparte ruimtes plaatsvinden zodat er zo min mogelijk sprake van stress is voor de overige dieren. Verder zullen wij de dieren voor het experiment laten wennen aan menselijk handelen om stress gedurende het experiment te verminderen, zullen wij de kooien gedeeltelijk verschonen om stress tegen te gaan, en zullen de experimenten uitgevoerd worden door ervaren onderzoekers om ongemak te voorkomen. Gedurende operaties zullen muizen verdoving en pijnstilling toegediend krijgen om ongemak te verminderen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	7 augustus 2020
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee