



## Niet-technische samenvatting 2016543

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar nieuwe mechanismen van diepe hersenstimulatie voor de ziekte van Parkinson
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Parkinson; diepe hersenstimulatie (deep brain stimulation, DBS); neurotransmitter verandering

## 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)	Diepe hersenstimulatie is een veel toegepaste therapie bij patiënten met neurologische en psychiatrische ziektebeelden, zoals de ziekte van Parkinson. Echter de effecten zijn niet optimaal en bijwerkingen kunnen optreden. Wij willen deze therapie verbeteren door onderzoek naar de recent ontdekte verandering in de identiteit van hersencellen a.g.v. elektrische stimulatie.
---	---

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijke interesse: het definiëren van de hersenen circuits die betrokken zijn bij de therapeutische effecten en bijwerkingen van diepe hersenstimulatie (diep brain stimulation, DBS). Zo krijgen we een fundamenteel begrip van hoe DBS de symptomen van de ziekte van Parkinson onderdrukt. Sociaal belang: Een beter begrip van de mechanismen van DBS zal de therapie verbeteren en bijwerkingen verminderen. Daarnaast kan deze nieuwe kennis de weg effenen voor de ontwikkeling van alternatieve en waarschijnlijk minder invasieve therapieën voor neurologische en/of psychiatrische stoornissen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muizen, wild-type en genetisch gemodificeerd. 800 volwassen muizen
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Ongerief veroorzaakt door experimentele procedures, zoals chirurgie, meten van hersenactiviteit en gedragstesten. Ongerief veroorzaakt door het induceren van het Parkinson (PD) model, zoals verminderde eetlust en motivatie.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De mate van ongerief voor dit onderzoeksproject wordt geclassificeerd als matig. Post-operatieve pijn wordt bestreden middels adequate pijnstilling. De stimulatie wordt dusdanig ingesteld dat de dieren er geen hinder van ondervinden.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen elektrode implantatie ondergaan in de hersenen. Aan het eind van de experimenten zullen de dieren diepe anesthesie krijgen voor het meten van de hersenactiviteit in een terminaal experiment.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	We zullen de hypothese testen dat gedragsveranderingen na DBS worden gemedieerd door neurotransmitter verandering in het DBS doelwit en verbonden gebieden. Proefdieronderzoek lijkt de enige optie te zijn, nl deze hypothese kan niet getoetst worden middels humaan onderzoek: 1. Complexe gedragsanalyse van cognitie, geheugen, angst en stemming tijdens de verschillende stimulatie paradigma ten opzichte van sham operatie is niet ethisch bij de mens 2. Transgene aanpassingen om specifieke celtypen te analyseren is niet mogelijk bij de mens. 3. De aanpak van dit onderzoek vereist het gebruik van virale vectoren, dat weer beperkt is in humane studies.
4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Wij zullen het aantal dieren in dit onderzoek beperken tot een minimum door een poweranalyse. De poweranalyse is gebaseerd op onze primaire uitkomstmaat: gedragsmatige verbetering. Uit onze eigen ervaring en een literatuuroverzicht weten we dat er een verlies kan ontstaan van dieren als gevolg van het muismodel voor de ziekte van

Parkinson en door de operaties. We hebben de poweranalyse hierop aangepast. We zullen een gefaseerd design toepassen.

#### 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.

We kiezen voor de meest betrouwbare diermodellen voor de ziekte van Parkinson, om zoveel mogelijk de klinische situatie na te bootsen. Hierdoor verwachten we dat de tijd dat een dier in experiment is geminimaliseerd wordt. Daarnaast hebben we extra aandacht besteed om het leed voor de dieren te minimaliseren door toepassing van anesthesie en pijnbestrijding. Tevens zullen we minimaal invasieve benaderingen gebruiken m.b.t de operaties. Tevens zullen we de huisvesting en de mate van zorg aanpassen aan de behoefte van de dieren in de verschillende stadia vd experimenten.

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

Alle experimentele procedures worden uitgevoerd door ervaren en geschoolde onderzoekers en verzorgers. Operaties worden uitgevoerd onder algehele anesthesie met adequate pijnbestrijding. Tijdens de postoperatieve herstelperiode worden de dieren zorgvuldig gecontroleerd. De dieren met ziekte van Parkinson worden nauwlettend gevolgd en ondersteund om ernstige ongemak te voorkomen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

11 juli 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Geen