



Niet-technische samenvatting 2016541

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Diepe hersenstimulatie, voorste thalamuskern, epilepsie, bijwerkingen, werkingsmechanisme

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Diepe hersenstimulatie (DBS) is een behandel alternatief voor verschillende medicatiereistente neurologische en psychiatrische aandoeningen. DBS wordt hedendaags met name succesvol toegepast bij patiënten met de Ziekte van Parkinson. Sinds enkele jaren wordt DBS echter ook toegepast bij patiënten met medicatie resistente epilepsie. Hoewel de resultaten veelbelovend zijn varieert het therapeutisch effect sterk tussen patiënten en komen bijwerkingen zoals depressie, geheugenstoornissen, angststoornissen en soms zelfs een verergering van de epilepsie frequent voor. In contrast tot de toepassing van DBS bij de Ziekte van Parkinson, komt het gebruik van deze therapie bij epilepsie bewijs te kort uit preklinische studies. Wij willen daarom DBS voor epilepsie optimaliseren in een diermodel. In dit onderzoeksproject passen wij DBS toe in een diermodel voor epilepsie. Binnen dit project hebben wij de volgende doelstellingen:
---	---

Ten eerste willen wij het effect van DBS op de epilepsie evalueren en verbeteren door gebruik te maken van verschillende stimulatieparameters, bijvoorbeeld verschillende frequenties en duur van stimulatie. Ten tweede willen wij de bijwerkingen die hierbij optreden inventariseren. Ten derde willen wij meer over het onderliggende mechanisme van DBS te weten komen en het ontstaan van deze bijwerkingen. Ten vierde willen wij de behandeling met DBS verbeteren door dit toe te passen in combinatie met verschillende medicijnen.

- | | | |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Wetenschappelijk gezien zullen wij meer begrip krijgen van het effect en de bijwerkingen van verschillende stimulatieparameters, het werkingsmechanisme van DBS en het voordeel van combinatie met medicijnen. Sociaal gezien kan dit onderzoek leiden tot een DBS-behandeling met een beter effect, minder bijwerkingen en optimalisatie van de medicatie behandeling. |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor dit project zullen wij gedurende 5 jaar maximaal 825 ratten gebruiken. |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Binnen dit project zullen de dieren een operatie ondergaan voor het inbrengen van de elektroden in de hersenen en vervolgens het stimuleren van de hersenen voor het opwekken van epilepsie. Wij verwachten van de operatie een matig ongerief omdat deze operatie onder algehele anesthesie plaatsvindt en pijn na de operatie adequaat behandeld wordt met een herstelperiode. Daarnaast zal het gedrag van de dieren en het onderliggende werkingsmechanisme van DBS beoordeeld worden door verschillende testen en meetmethoden. Wij schatten dit ongerief in als matig. Het opwekken van epilepsie schatten wij in als ernstig ongerief door het opwekken van een status epilepticus en nadien ontstaan van spontane aanvallen. |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Doordat wij in een deel van de dieren epilepsie opwekken en in een ander deel niet, verwachten wij voor 70% van de dieren een maximaal ernstig ongerief en voor 26% van de dieren een maximaal matig ongerief. In 4% van de dieren is er sprake van een terminaal experiment. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Na afloop van de experimenten zullen de dieren geëuthanaseerd worden. Dit is nodig om de betrokken gebieden in de hersenen tot op celniveau te kunnen onderzoeken. Hierdoor zullen wij meer begrip krijgen over het werkingsmechanisme en het effect van DBS op de hersenen. |

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. | Gedurende dit project willen wij het effect van DBS op epilepsie en bijwerkingen op het gedrag evalueren. Daarnaast onderzoeken wij het onderliggende mechanisme en proberen wij met medicijnen DBS te verbeteren. Deze doelen kunnen niet bereikt worden wanneer wij computermodellen, celculturen of lagere diersoorten gebruiken, doordat wij het complexe gedrag en de neurobiologische basis hiervan niet kunnen nabootsen. Daarnaast komen deze modellen niet overeen met de patiëntpopulatie die DBS ontvangt. Dit project kan tevens niet in mensen worden uitgevoerd doordat het niet ethisch is verschillende stimulatieparameters en medicijnen te gebruiken voor het beïnvloeden van |
|-----|--|--|

gedrag. Door technische problemen, veiligheidsvoorzorgen, ethische bezwaren en het niet vrij beschikbaar zijn van humaan hersenweefsel, kunnen wij bij mensen niet kijken naar het onderliggende werkingsmechanisme.

4.2 Vermindering

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

We streven ernaar een zo gering mogelijk aantal dieren te gebruiken door gebruik te maken van een literatuurstudie, eigen ervaring van eerdere studies en een statistische poweranalyse. Ook zullen tussentijdse resultaten van het project ervoor kunnen zorgen dat het aantal dieren verminderd kan worden door het verkleinen van de dieren per groep.

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.

Wij maken gebruik van het meest verfijnde en meest gebruikte model voor epilepsie. Daarnaast is dit model het meest representatief voor de vorm van epilepsie waar de patiënt populatie die DBS ontvangt aan leidt. Hierdoor zijn onze resultaten goed toepasbaar in de klinische situatie. Bij buitensporig ongerief wordt het dier uit het experiment gehaald en geëuthanaseerd.

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

Er zal algemene anesthesie en pijnstilling gebruikt worden tijdens de operatie en het herstel. De dieren zullen een ruime herstelperiode krijgen. Ratten leven normaal gesproken in een groep en hebben daardoor veel lichamelijk contact met elkaar (o.a. speelgedrag en i.v.m. hiërarchie). Het verstoren van deze hiërarchie door gedragstesten en verschillen in gedrag door de variatie in aanvalsfrequentie tussen ratten en in de tijd, willen wij voorkomen door de ratten individueel te huisvesten. Daarnaast kunnen epileptische ratten zich meer onderdanig of juist geagiteerd gedragen tijdens of na een aanval, waardoor zij bij sociale huisvesting de andere rat kunnen verwonden of zelf verwond worden. Tevens kan tijdens dit lichamelijk contact de verbinding tussen de geïmplanteerde hersen electrode en de schedel losraken. Om te voorkomen dat dieren voortijdig uit het experiment vallen door verlies van de elektrode, waardoor meer dieren in de studie geïnccludeerd moeten worden, zullen de ratten individueel gehuisvest worden. Bescherming van de electrode biedt geen oplossing voor dit probleem.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

4 juli 2016

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee