



Niet-technische samenvatting 2017859

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De link tussen verminderde bloedtoevoer naar de hersenen en de ziekte van Alzheimer
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Ziekte van Alzheimer, hart- en vaatziekten, hypoperfusie, oxidatieve stress, antioxidanten

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 maatschappelijk belang)	Meer dan de helft van de mensen ouder dan 80 lijdt aan dementie. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie. Maar liefst 70% van dementerende mensen heeft Alzheimer. Bij deze ongeneeslijke hersenziekte krijgen mensen steeds meer problemen met bijvoorbeeld hun geheugen en oriëntatie. Na verloop van tijd worden zelfs dagelijkse vaardigheden, zoals lezen, schrijven en aankleden aangetast. De exacte oorzaak van Alzheimer is nog onduidelijk en er is momenteel geen behandeling beschikbaar om de ziekte te voorkomen of remmen. Het is wel bekend dat er afwijkingen in de hersenen ontstaan, zoals een opstapeling van bepaalde eiwitten, ontstekingsreacties en het afsterven
--	---

van zenuwcellen. Hierdoor kunnen de hersenen uiteindelijk het niet meer goed functioneren. Om nieuwe behandelingen te kunnen ontwikkelen is het van essentieel belang dat we begrijpen hoe deze processen veroorzaakt worden en welke mechanismen een cruciale rol spelen in de initiatie van de ziekte.

Om hier meer inzicht in te krijgen hebben steeds meer onderzoekers gezocht naar de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van Alzheimer. Uit deze onderzoeken blijkt dat patiënten met hart- en vaatziekten bijna twee keer zoveel kans hebben om Alzheimer te krijgen. Een verminderde bloedtoevoer naar de hersenen, mogelijk als gevolg van hart- en vaatziekten, lijkt hierbij een grote rol te spelen. Het is alleen nog niet duidelijk welke onderliggende mechanismen hieraan ten grondslag liggen. Recente studies wijzen naar een centrale rol voor oxidatieve stress, een biologisch proces waarbij een overschot aan vrije radicalen een schadelijk effect heeft op hersencellen. Er is echter meer onderzoek nodig om aan te kunnen tonen of oxidatieve stress daadwerkelijk causaal betrokken is bij het ontstaan van Alzheimer en hoe dit proces precies verloopt.

De doelstelling van dit project is dan ook het onderzoeken van de link tussen verminderde bloedtoevoer naar de hersenen en de ziekte van Alzheimer. We zullen hierbij focussen op de rol van oxidatieve stress. Dit onderzoek leidt tot nieuwe inzichten in de belangrijkste onderliggende mechanisme die een cruciale rol spelen in het ontstaan van Alzheimer.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Dit project richt zich op het onderzoeken van de link tussen verminderde bloedtoevoer naar de hersenen en de ziekte van Alzheimer. Het identificeren van de belangrijkste mechanismen die ten grondslag liggen aan de initiële fase van het ziekteproces leidt tot belangrijke inzichten in het ontstaan van ouderdoms-gerelateerde hersenstoornissen. Verder kan dit project leiden tot nieuwe aanknopingspunten voor vervolgonderzoek naar nieuwe behandelmethode om de ziekte van Alzheimer te stoppen, vertragen, of zelfs te voorkomen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We zullen voor deze experimenten gebruik maken van muizen die uit zichzelf sneller verouderen en hierdoor spontaan symptomen ontwikkelen die vergelijkbaar zijn met die van de ziekte van Alzheimer. Hiernaast zullen we ook (controle) muizen gebruiken die deze symptomen niet ontwikkelen. We zullen maximaal 18448 muizen gebruiken voor een periode van 5 jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Om de link tussen de ziekte van Alzheimer en verminderde bloedtoevoer naar de hersenen te kunnen bestuderen, zullen we muizen gebruiken die uit zichzelf symptomen ontwikkelen die voorkomen bij de ziekte van Alzheimer. Daarnaast zal de helft van de muizen een operatie ondergaan om bloedvoer naar de hersenen te verminderen. Dit kan leiden tot ongerief in de vorm van verminderde eetlust en motivatie. In een enkel geval kan de operatie leiden tot complicaties in de vorm van een beroerte of verlamming. De dieren zullen zorgvuldig gecontroleerd worden om ernstig ongerief als gevolg van de operatie te beperken.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De mate van ongerief voor de muizen die de experimenten ondergaan uit dit onderzoeksproject wordt geclassificeerd als matig voor het grootste deel van de muizen (90%) of ernstig (10%). We zullen een klein deel dieren zelf fokken, namelijk een stam die spontaan verschijnselen van Alzheimer laat zien. Het ongerief van deze muizen is maximaal mild.

3.6 Wat is de bestemming

De muizen worden na afloop van de experimenten gedood, waarna 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.

Er is al veel vooronderzoek uitgevoerd met celsystemen. Het laatste deel van dit project onderzoek naar de link tussen verminderde bloedtoevoer naar de hersenen en de ziekte van Alzheimer kan echter alleen uitgevoerd worden in een intact, complex biologisch systeem waarin interactie tussen het vaatstelsel en de hersenen plaatsvindt. Dit kan momenteel alleen bereikt worden door het gebruik van dieren.

4.2 Vermindering

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

Eerst zullen waar mogelijk alle procedures worden geoptimaliseerd. Per experiment zal dan het minimale aantal dieren worden bepaald door middel van een statistische analyse. De experimenten worden alleen uitgevoerd na uitgebreid vooronderzoek. Onze analysemethoden worden zo veel mogelijk geoptimaliseerd en gestandaardiseerd. Daarnaast gebruiken we technieken die meerdere meetmomenten in hetzelfde dier mogelijk maken, zoals MRI. De verschillende experimenten worden in optimale volgorde uitgevoerd om het aantal dieren zo veel mogelijk te beperken.

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 het diermodel dat de beste representatie van de ziekte van Alzheimer oplevert. De meeste van de meettechnieken die we gebruiken zijn minimaal belastend voor de dieren en minimaliseren de interactie tussen de onderzoeker en de dieren omdat bekend is dat dit stress oplevert. Daarnaast gebruiken we zowel mannelijke als vrouwelijke dieren om de vertaling naar de situatie bij de mens zo goed mogelijk te laten plaatsvinden. Door gebruik te maken van beeldtechnieken kunnen we processen in hetzelfde dier de tijd volgen, wat veel dieren bespaard.

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

De experimenten zijn zo ontworpen dat er minimale interactie tussen de muizen en de onderzoekers nodig is om de hierdoor veroorzaakte stress te beperken. Ook worden de dieren gehuisvest op een manier die de minste stress oplevert. Alle experimentele procedures worden uitgevoerd door ervaren en geschoolde onderzoekers en verzorgers. Operaties worden uitgevoerd onder algehele verdoving en met adequate pijnbestrijding en besproken met de dierenarts. Tijdens de postoperatieve herstelperiode worden de muizen zorgvuldig gecontroleerd. De muizen met de ziekte van Alzheimer en/of verminderde bloedtoevoer worden nauwlettend gevolgd en ondersteund om ernstig ongemak te voorkomen. Daarnaast worden de experimenten beëindigd in een relatief vroeg stadium van symptoom ontwikkeling en worden nooit langer doorgezet dan noodzakelijk.

5 In te vullen door de CCD

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee