



Niet-technische samenvatting 2017327-3

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de hersenkenmerken die beschermen tegen post-traumatische stress stoornis
1.2 Looptijd van het project	11-1-2016 - 25-12-2020
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	post-traumatische stress stoornis, psychiatrische aandoening, stress, hersenen, neurale circuits

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)	Het doel van het onderzoek is meer inzicht te verkrijgen in de hersenenafwijkingen die waargenomen worden bij post-traumatische stress stoornis (PTSS); een ziekte die sommige mensen ontwikkelen na de blootstelling aan een traumatische gebeurtenis. Hiervoor gebruiken we een muismodel voor PTSS, dat ons in staat stelt de ontwikkeling van de ziekte gecontroleerd en in detail te volgen over de tijd. Hiermee hopen we zowel de gedrags- als hersenkenmerken te identificeren die vatbaarheid voor de ziekte voorspellen en betrokken zijn bij diens ziektebeeld, om zo uiteindelijk bij te dragen aan een betere behandeling.
---	---

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	PTSS is een ernstige aandoening die mensen kunnen ontwikkelen na de blootstelling aan een traumatische gebeurtenis. PTSS manifesteert zich als klachten van herbeleving van het trauma (nachtmmerries of flashbacks), ernstige prikkelbaarheid, slaapstoornissen en hevige schrikreacties, waardoor de ziekte iemands leven ontwricht. Momenteel gaan er 7,7 miljoen mensen in Europa alleen al gebukt onder PTSS, maar hun behandeling schiet nog ernstig tekort; minder dan de helft van de patiënten heeft momenteel baat bij behandeling. Beter inzicht in de onderliggende hersenmechanismen is daarom van absoluut belang. Opvallend is echter dat het merendeel (~80%) van de mensen die een traumatische gebeurtenis meemaakt, géén PTSS ontwikkelt, maar goed herstelt van het trauma. Het is belangrijk te begrijpen waarin deze mensen zich precies onderscheiden van diegenen die vatbaar zijn voor PTSS, zodat we de processen die plaatsvinden in het gezonde brein via behandeling kunnen nabootsen. Dit onderzoek heeft als doel de gedragskenmerken (m.n. de geheugenprocessen) en hersenmechanismen die betrokken zijn bij de vatbaarheid, ontwikkeling en uiteindelijke symptomen van PTSS beter te begrijpen. Omdat de ontwikkeling van PTSS en diens onderliggende mechanismen erg lastig zijn om te onderzoeken in mensen, zullen we gebruik maken van muizen. We zullen kijken naar afwijkingen in het gedrag van de muizen (m.n. angst en hun geheugen), maar ook naar hun hersenactiviteit en plasticiteit en niveaus van stresshormoon. Deze bevindingen zullen bijdragen aan het begrip van de onderliggende mechanismen van ontwikkeling van PTSS-achtige symptomen in onze dieren. Translationeel onderzoek zal vervolgens moeten aantonen of dezelfde mechanismen plaatsvinden in mensen, zodat we personen die vatbaar zijn voor PTSS mogelijk al kunnen identificeren voordat ze een trauma meemaken en zo de ziekte voorkomen. Daarnaast zal een beter inzicht in het onderliggende ziektebeeld bijdragen aan de ontwikkeling van specifieke medicatie voor de stoornis.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen voor dit onderzoek in totaal maximaal 3000 muizen worden gebruikt.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De muizen zullen worden blootgesteld aan een traumatische ervaring, die nodig is voor de uiteindelijke ontwikkeling van PTSS in een kleine groep (~25%) van de dieren. Ze zullen daarvoor aan elektrische schokken worden blootgesteld, die stressvol zijn voor de dieren. De dieren zullen daarnaast aan 1 extra elektrische schok worden blootgesteld in een van de gedragstaken, om hun geheugen voor deze emotionele gebeurtenis te testen. Daarnaast zal een aantal (max. 888 dieren) van de dieren een hersenoperatie moeten ondergaan, om hun hersenactiviteit in beeld te kunnen brengen en eventueel te kunnen manipuleren om zo PTSS te proberen te voorkomen of genezen. Hoewel er pijnstilling bij deze procedure worden toegepast en de operatie zal plaatsvinden onder algehele narcose, zal de operatie als matig belastend door de dieren worden ervaren. Om de aanmaak van stresshormonen in reactie op een stressvolle situatie te kunnen bepalen, zullen de muizen ook korte tijd in een kleine ruimte worden geplaatst. Dit gebrek aan bewegingsruimte is een matige stressfactor. Alle andere voorgestelde manipulaties - de gedragstesten, het afnemen van minimale hoeveelheden bloed, en injecties - zullen mild belastend zijn voor de dieren.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle muizen zullen matig of ernstig ongerief ondervinden ten gevolge van de voorgestelde experimenten. De totale ongeriefscore voor de dieren zal ernstig zijn voor alle dieren die blootgesteld worden aan de onvermijdbare elektrische schokken (max. 100% = max. 3000 muizen). Voor een gedeelte

van het onderzoek wordt, als de eerste bevindingen dit toestaan, dit totaal aantal dieren verminderd (tot max. 2760) en het totaal ongerief van 72 muizen (min. 4%) beperkt tot matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na de proef gedood om het hersenweefsel te kunnen onderzoeken op verschillen in anatomie, chemie, of moleculaire samenstelling tussen de muizen die resistent waren en de muizen die vatbaar waren voor PTSS.

4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Gezien de complexiteit van psychiatrische aandoeningen zoals PTSS is het niet mogelijk het onderzoek uit te voeren met dierproefvrije alternatieven of in lagere diersoorten. Omdat we een causaal verband (d.m.v. longitudinaal onderzoek en manipulaties) willen aantonen tussen bepaalde hersenmechanismen en PTSS is het gebruik van menselijk materiaal niet mogelijk. Daarnaast zijn de gewenste (gecontroleerde) longitudinale studies nauwelijks uitvoerbaar in mensen. De muis biedt bovendien mogelijkheden tot zeer specifieke metingen en manipulatie van hersenprocessen vanwege de vele genetisch verschillende muizenstammen die beschikbaar zijn.

4.2 Vermindering

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

De groepsgrootte is gebaseerd op eigen eerdere bevindingen en bevindingen gerapporteerd in de literatuur met vergelijkbare testen. Hierbij wordt uitgegaan van het minimaal aantal benodigde dieren om een effect aan te tonen. Een verlaging van de groepsgrootte zou de studie statistisch onbetrouwbaar maken. Echter, aangezien er steeds meer kennis vergaard wordt tijdens de voortgang van het voorgestelde onderzoek, zullen de experimenten steeds verder toegespitst worden, en zullen niet alle voorgestelde sub-experimenten lucratief blijken en dus ook niet uitgevoerd worden.

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 experimenten worden uitgevoerd op een manier waarop de dieren zo min mogelijk ongerief zullen ervaren (bijvoorbeeld d.m.v. pijnstilling bij de operaties en ze te huisvesten met kooiverrijking). Een bepaalde hoeveelheid ongerief is echter noodzakelijk om PTSS te veroorzaken.

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

Om de mate van ongerief zoveel mogelijk te beperken zullen de dieren allereerst gehuisvest worden met kooiverrijking. Daarnaast zal bij het verschonen van de kooien een gedeelte van het beddingmateriaal achterblijven in de kooi om de hiërarchie tussen de dieren te behouden (waardoor de muizen minder zullen vechten). Verder zullen de operaties onder algehele narcose plaatsvinden, zal er zeer effectieve pijnstilling worden toegepast, en zullen de dieren dagelijks aandachtig worden gemonitord tijdens hun herstel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	10 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee