



## Niet-technische samenvatting 20174313

**1 Algemene gegevens**

|                              |                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | Cognitieve defecten door sociale stress                                  |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar                                                                   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Hersenenwetenschappen, fundamenteel, sociale stress, depressie, geheugen |

**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) | <p>Sociale stressfactoren (bv het pesten door collega's, een slechte sociale sfeer en verstoorde machtsverhoudingen) leiden vaak tot problemen in het cognitieve domein (onthouden, snelheid van begrip, evalueren &amp; conclusies trekken, concentratie, beslissingen nemen). Dit kan op de lange termijn leiden tot psychiatrische ziektes, zoals angststoornissen en depressie. Deze symptomen kunnen in het geval van depressie bestaan naast de bekende gevoelens in het emotionele domein (waardeloos, schuldig, angst, zinloos, lusteloos, verwaarlozen). Problemen met cognitieve taken zijn meestal niet verholpen wanneer een medicijn wordt genomen die het emotionele functioneren verbetert.</p> <p>Om de kwaliteit van leven van hen die gebukt gaan onder deze klachten te verbeteren is het belangrijk kennis te verkrijgen van de processen die hieraan ten grondslag liggen, om in de toekomst medicatie te kunnen ontwikkelen. In dit project onderzoeken wij in detail welke processen, specifieke zenuwcellen</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

en neurale netwerken in 2 belangrijke delen van de hersenen betrokken zijn bij het niet goed functioneren in het cognitieve domein na sociale stress. Deze fundamentele kennis is van belang om als platform te dienen voor het verder ontwikkelen van specifieke medicijnen om cognitief disfunctioneren bij depressieve patiënten, en mogelijk andere ziektes waarbij dit een rol speelt, te verhelpen.

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

Wetenschappelijk belang: middels dit onderzoek verwachten wij een zeer gedetailleerd beeld te krijgen van de moleculaire en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan cognitief disfunctioneren na sociale stress. Maatschappelijk belang: Het primaire doel van dit onderzoek is om fundamentele kennis te vergaren over hoe dit cognitief disfunctioneren ontstaat. In de toekomst kunnen deze aangrijpingspunten mogelijk gebruikt worden voor therapeutische doeleinden. Gezien de vermindering van levenskwaliteit door sociale stress op de lange termijn, en de mate waarin ziektes die hieruit voort kunnen komen, zoals depressie (jaarlijkse prevalentie=5%; 20% van de Nederlandse bevolking krijgt te maken met 1 of meerdere depressieve periodes), is kennis over het ontstaan van cognitief dysfunctioneren van groot maatschappelijk belang. Beter inzicht in de neurobiologische mechanismen is een eerste cruciale stap om tot betere behandelmethoden te komen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We gebruiken hier zowel muizen als ratten, en we verwachten maximaal de volgende aantallen nodig te hebben:  
Muizen: maximaal 8427 dieren  
Ratten: maximaal 1616 dieren  
Totaal: maximaal 10043 dieren  
Door een gefaseerde opbouw en verschillende beslismomenten in het project kan dit aantal fors lager uitkomen.

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

We onderzoeken de gevolgen van sociale stress die tot stand komt door interacties met een sterkere tegenstander (sociale onderwerping) op de hersenen en gedrag. Deze procedure, die gepaard gaat met afwezigheid van kooiverrijking en individuele huisvesting zorgt op lange termijn m.n. voor psychische stress in de vorm van verminderde interactie met volwassen soortgenoten en verminderd geheugen, dit wordt algeheel ingeschat als matig ongerief. Alle dieren (controle en sociale onderwerping) worden getest in gedragstaken die geen tot maximaal licht ongerief veroorzaken. Het merendeel van de dieren (~80%) ondergaat een operatieve handeling onder adequate anesthesie en pijnstilling om op een later moment bepaalde zenuwcellen zichtbaar te maken en selectief te moduleren. De operatie en het bijkomen uit de narcose kunnen tijdelijk tot matig ongerief leiden. Door alle overige handelingen (inclusief injecties) ondergaan dieren maximaal licht ongerief. Aan het einde van het experiment, of bij het voortijdig bereiken van een humaan eindpunt, worden de dieren gedood.

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

Het geschatte ongerief is maximaal matig voor 95% (muizen) en 90% (ratten) van de dieren. Er is een kleine kans dat het ongerief voor een klein aantal muizen maximaal ernstig zal zijn (0.1% totaal, 7 muizen) vanwege het trainen van de dieren die gebruikt worden om sociale onderwerping tot stand te brengen; wij zullen alles doen om dit tot nul te beperken. De rest van de dieren ondergaat maximaal licht ongerief (4.9% muizen en 10% ratten).

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na de proeven gedood om het hersenenweefsel te kunnen bestuderen.

## 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.

De fundamentele kennis over de werking van hersengebieden die betrokken zijn bij de effecten van sociale stress kan niet uit onderzoek bij mensen worden verkregen. Hersenscan methodes hebben niet de resolutie om specifieke of kleine groepen hersencellen in een levend mens vast te leggen. We kunnen deze kennis ook niet verkrijgen met stamcellen of computersimulaties: met geen van beide methoden is het nu mogelijk een levend wezen te simuleren en daarmee de effecten van sociale stress in beeld te krijgen. In dood hersenweefsel kunnen wij niet oorzaak en gevolg uit elkaar halen en niet ingrijpen tijdens het ontstaan van geheugenproblemen na sociale stress en het effect ervan bestuderen.

Daar staat tegenover dat we ons onderzoek wel goed bij ratten en muizen kunnen uitvoeren, omdat we daar wel alle hersengebieden en losse hersencellen goed kunnen bereiken en duidelijk oorzaak en gevolg van elkaar kunnen onderscheiden door de gebruikte interventies. Ratten en muizen lijken qua hersenstructuur evolutionair gezien redelijk-veel op mensen. Daardoor menen wij dat de kennis die we uit dit onderzoek halen goed vertaalbaar is.

### 4.2 Vermindering

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

Statistische toetsen (poweranalyses) zijn gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Door gebruik te maken van ons werkplan waarin expliciet keuzemomenten zijn opgenomen, kan in een vroeg stadium van het project worden besloten of het de moeite waard is om door te gaan met de beoogde proeven. Tenslotte heeft onze onderzoeksgroep veel expertise met het model en de methodiek, waardoor de uitval van dieren beperkt zal zijn. We werken samen met andere groepen die veel ervaring hebben met dit type onderzoek.

### 4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen dierspecies de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Het sociale onderwerpingsmodel werkt zowel goed in zowel rat als muis, en in beide diersoorten zijn vergelijkbare geheugenproblemen gevonden en veranderingen in de hersenen. De muis heeft de mogelijkheid om cel-specifiek in te grijpen. In de rat hebben we al mogelijke interessante eiwitten gevonden hetgeen de stap naar toekomstige therapie makkelijker maakt. Bovendien zijn hun hersenen groter hetgeen analyse makkelijker maakt. Om deze reden wordt in dit voorstel met beide dierspecies gewerkt, gelet op de doelstellingen van het project.

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

Iedere operatie zal worden uitgevoerd door getrainde wetenschappers. Bij alle dieren wordt adequate anesthesie en pijnstilling gegeven. Voor de sociale onderwerping houden we per dier bij hoe dominant-agressief/niet dominant-agressief hij is (resident). Te agressieve dieren worden niet verder gebruikt voor de proeven. Per experimenteel dier (intruder) houden we bij hoe de gevechten verlopen, om op deze manier tijdig in te kunnen grijpen indien er een te hoge mate van dominantie-agressie wordt vertoond. Er zijn humane eindpunten gedefinieerd om onnodig lijden te voorkomen, maar de kans hierop is klein (<3%).

## 5 In te vullen door de CCD

|                      |                  |
|----------------------|------------------|
| Publicatie datum     | 21 februari 2018 |
| Beoordeling achteraf | Nee              |
| Andere opmerkingen   | Nee              |