



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Strategieën om epilepsie te voorkomen in diermodellen voor epilepsie
1.2 Looptijd van het project	1-1-2018 t/m/1-1 - 2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Biomarkers, interventie, ontwikkeling van epilepsie, rat, muis

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)	Epilepsie is één van de meest voorkomende neurologische ziektes. In Nederland lijden naar schatting ongeveer 120.000 mensen aan epilepsie (ongeveer 0,8% van de bevolking). Epilepsie is een neurologische stoornis die in veel gevallen gekenmerkt wordt door episodes van bewustzijnsverlies en ongecontroleerde spieractiviteit. Ondanks het feit dat er meer dan 30 verschillende medicijnen bestaan voor epilepsie, kan 30% van de patiënten niet goed behandeld worden. Vooral voor deze “farmacoresistente” groep patiënten leidt de stoornis tot grote beperkingen in hun leven en kan het zelfs levensbedreigend zijn. Vaak moeten deze patiënten een chirurgische ingreep ondergaan waarbij een hersengedeelte moet worden verwijderd. Bovendien
---	--

zijn er helemaal geen medicijnen die de ziekte kunnen voorkomen of genezen. In dit project willen we nieuwe targets vinden en nieuwe medicijnen testen die epilepsie kunnen bestrijden en, in het ideale geval, zouden kunnen voorkomen. Bovendien willen we biologische indicatoren ("biomarkers") vinden om te kunnen bepalen hoeveel risico iemand loopt om een ernstige vorm van epilepsie te krijgen na hersenschade of een langdurig insult of om te bepalen hoe iemand zal reageren op medicijnen.

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

Wetenschappelijk belang: Beter begrijpen van de mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van epilepsie moet leiden tot nieuwere en effectievere medicijnen die epilepsie kunnen voorkomen of bestrijden. Het vinden van biomarkers die inzicht geven in het verloop van de ziekte is van belang om het risico op epilepsie te kunnen inschatten en een geschikte behandeling te starten.

Maatschappelijk belang: Inzicht in de mechanismen die leiden tot epilepsie en het identificeren van biomarkers zou uiteindelijk kunnen leiden tot een effectievere en betere behandeling van de stoornis en daarmee de kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren. Het gebruik van biomarkers zal leiden tot een effectievere behandeling en sterk de kosten reduceren (door onnodig gebruik van medicijnen overbodig te maken)

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Rat: 939;
Muis: 944

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

Dieren waarbij een langdurig insult of status epilepticus is opgetreden (SE, gestopt na 2-3 uur) eten en drinken minder dan normaal. Dit herstelt zich binnen 1-3 dagen. Maximaal 10% van de dieren overlijdt na SE. Na SE krijgt 50% van de dieren spontane aanvallen, die leiden tot een korte (max ~1 min) bewustzijnsdaling.

In een aantal dieren wordt aanvallen geïnduceerd door elektrische stimulatie van het brein. Deze stimulatie leidt tot een korte bewustzijnsdaling (max ~1 min). Dieren waarbij EEG elektrodes zijn geïmplant (controle, SE en kort gestimuleerd) worden individueel gehuisvest.

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

Voor de totale proef:

Groep	Cum. ongerief	Max n dieren
Celkweek	Licht	240
Controle	Matig	540
Elektrisch lang (SE)	Ernstig	203
Elektrisch kort (kindling)	Matig	380
Intrahippocampaal kainaats SE	Matig	468
Intraperitoneaal kainaats SE	Ernstig	52

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De muizen/ratten zullen worden gedood, als onderdeel van het experiment, waarna het hersenenweefsel zal worden gebruikt voor onderzoek.



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.

Voordat er dierproeven worden uitgevoerd, wordt eerst de bestaande literatuur uitgebreid geraadpleegd zodat het experimenteel ontwerp geoptimaliseerd kan worden en er geen overbodige experimenten gedaan hoeven te worden.

Studies in proefdieren zijn absoluut noodzakelijk omdat studies over een complexe ziekte als epilepsie niet volledig kunstmatig nagebootst kan worden. Voor het experiment waar we biomarkers willen vinden, hebben we proefdieren waarin we een epileptische groep kunnen vergelijken met een niet- epileptische groep (ondanks dezelfde voorgeschiedenis van een status epilepticus). Dit kan pas in mensen getest worden indien we een idee hebben welke biomarkers potentieel aanwezig zijn.

4.2 Vermindering

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

We doen vooraf statistische berekeningen zodat we een minimaal aantal dieren hoeven te gebruiken om toch betrouwbare resultaten te verkrijgen. We hebben zelf veel ervaring met de verschillende types proefdieren en werken internationaal samen met andere onderzoeksgroepen. De voorgestelde experimenten worden veelal in consortiumverband uitgevoerd. Dat betekent dat biologisch materiaal en onderzoeksresultaten in een vroeg stadium gedeeld kan worden.

De experimenten zijn zo opgebouwd dat alleen die stoffen getest worden die bij eerdere experimenten getest zijn of die gebruikt worden in de kliniek en daar effectief gebleken zijn (bv in het onderdrukken van ontsteking). We testen dan eerst in proefdieren waarbij het ongerief matig is (korte elektrische stimulatie, of intrahippocampaal kinaat); bij voldoende effectiviteit wordt de stof ook getest in het post-SE model waarin zich doorgaans epilepsie ontwikkelt. Procedures worden op elkaar afgestemd wat uiteindelijk zal moeten leiden tot een vermindering van het aantal proefdieren.

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 gebruikte diersoorten zijn muis en rat.

De aanvrager en medewerkers hebben ruim 20 jaar ervaring met de post status epilepticus en elektrisch gestimuleerde proefdieren. Bij de rat wordt de SE binnen 2-3 uur gestopt met een verdovingsmiddel, zodat de SE duur wordt verkort.

De muis is bij uitstek geschikt voor onze epilepsieproeven wanneer we het belang van een signaleringsroute in kaart willen brengen. Omdat processen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van epilepsie, genetisch gemanipuleerd kunnen worden, wordt dit proefdier in een aantal proeven gebruikt. Ook hier hebben we al jaren ervaring mee.

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

Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en bekwame onderzoekers en diervverzorgers, die veel ervaring hebben op het gebied van onderzoek naar epilepsie en de voorgestelde methoden.

Bij chirurgische ingrepen wordt algehele verdoving en effectieve pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen getroffen om infectie te voorkomen. In de post-SE modellen wordt de SE gestopt met een verdovingsmiddel indien de SE langer dan 2-3 uur duurt. Het welzijn van de dieren wordt nauwkeurig gevolgd tijdens het gehele experiment.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen