Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20186124

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Zintuiglijke verwerking tijdens slaap: een sleutel tot het manipuleren van het emotionele geheugen
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Slaap, leren en geheugen, emotionele geheugen, zintuiglijke verwerking

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☒ Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ 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)

Wetenschappelijk belang:

Tijdens de slaap wordt informatie van de zintuigen minder goed doorgegeven aan het brein, dan tijdens het wakker zijn. Ondanks deze demping, blijft het slapende brein echter langdurig ontvankelijk voor externe prikkels. Onder normale omstandigheden worden tijdens de slaap ervaringen, opgedaan gedurende het wakker zijn, geconsolideerd in de hersenen. Consolidatie is het proces van verwerking en opslaan van ervaringen.

Opmerkelijk is dat sensorische stimuli (bijv geluid) aangeboden tijdens de slaap, deze geheugenconsolidatie kunnen beïnvloeden, wat veel potentiele toepassingen biedt. Deze omvatten leer- en geheugen verbetering, maar ook de verzwakking van slechte herinneringen bij ziekten zoals fobïen, verslaving

		en posttraumatische-stressstoornis (PTSS). Met name PTSS is een ziekte die in toenemende mate wordt erkend als van groot maatschappelijk impact, maar waarvoor betrouwbaar succesvolle behandelingen ontbreken. Ons project onderzoekt hoe sensorische stimulatie tijdens slaap door de hersenen worden verwerkt op basis van hun emotionele relevantie, en zal onderzoeken of deze resultaten kunnen worden gebruikt om de slaapafhankelijke verwerking en opslag van stressvolle emotionele herinneringen te verminderen. Voor dit doel zullen we de neuronale (zenuwcel) activiteit in ratten registreren, terwijl we verschillende geluiden tijdens de slaap laten horen. Sommige geluiden zijn - tijdens het wakker zijn - gekoppeld aan een angstreactie (angstconditioneringsprotocol), terwijl andere geluiden neutraal zijn. We zullen analyseren hoe de hersenen reageren op de verschillende geluiden tijdens de slaap, en hoe het spelen van specifieke geluiden tijdens de verschillende slaapfasen de manier kan beïnvloeden waarop het gerelateerde angstgeheugen wordt geconsolideerd. Specifiek zullen we manieren onderzoeken om de consolidatie van negatieve herinneringen te verminderen, i.e. de angstreacties die worden geïnduceerd wanneer bepaalde geluiden worden aangeboden. Ons project zal belangrijke elementen opleveren om uiteindelijk klinisch georiënteerde benaderingen te ontwikkelen voor de behandeling van ziekten zoals PTSS.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Een beter begrip van geheugenconsolidatie tijdens de slaap en de ontwikkeling van strategieën om dit proces te manipuleren, is cruciaal om de omstandigheden aan te pakken, waarin dit proces wordt verstoord. Een goed voorbeeld is posttraumatische-stressstoornis (PTSS). Bij PTSS leiden sterke negatieve emotionele ervaringen tot een onaangepaste, abnormale consolidatie van de bijbehorende geheugensporen, met een negatieve effect op de kwaliteit van het leven van getroffen patiënten. Het ontwikkelen van een strategie om de buitensporige consolidatie van specifieke herinneringen te verminderen, zou een potentiële nieuwe behandeling voor PTSS en andere ziekten met betrekking tot geheugenconsolidatie, zoals fobieën en verslaving, mogelijk maken.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen maximaal 145 ratten worden gebruikt in 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Binnen dit onderzoek worden handelingen verricht die korturend matig ongerief bij de ratten veroorzaken. Handelingen die matig ongerief geven zijn: operaties voor de implantatie van elektroden, lichte stroomschokken tijdens het angstconditioneringsprotocol, en testsessies met het aanbieden van sensorische stimuli waarna het dier een lichte elektrische schok verwacht (die echter niet wordt toegediend).
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Een deel (11%) van de dieren zal alleen handelingen volledig onder anesthesie ondergaan (terminaal), en een deel (89%) zal niet meer dan matig ongerief zal ondervinden.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De ratten worden gedood onder diepe anesthesie en het hersenweefsel wordt gebruikt voor onderzoek.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het	Zintuiglijke verwerking en het leren dat daarmee gepaard gaat zijn complexe hersenfuncties. Zulke hersenfuncties worden mogelijk gemaakt

gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	door zowel processen binnen kleine lokale netwerkjes van hersencellen als wel door communicatie tussen grote aantallen hersencellen in verschillende hersengebieden. Om dit te bereiken, is het noodzakelijk om de activiteit van individuele neuronen in de hersenen te registreren. De wijze waarop de hersenen informatie verwerken kan alleen in het intacte dier zelf bestudeerd worden, aangezien hiervoor (nog) geen betrouwbare alternatieven bestaan.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Op basis van power-analyse en onze ruime ervaring met de technieken hebben we het minimaal aantal dieren geschat om significante resultaten te verkrijgen. Verdere reductie kan nog steeds plaatsvinden tijdens het project, bijvoorbeeld als het verzamelen van gegevens succesvoller blijkt dan verwacht voor wat betreft het totale aantal neuronen dat in elk experiment is gemeten.
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 procedures die in dit project worden gebruikt (hersenactiviteit registreren tijdens slaap en het angstconditioneringsprotocol), zijn gebaseerd op een groot aantal wetenschappelijke publicaties en onze experimentele ervaring en worden uitgevoerd door goed opgeleid personeel. Vervolgens wordt ervoor gezorgd dat de procedures zo worden uitgevoerd dat het ongerief van de dieren tot een minimum wordt beperkt. Ratten zijn de optimale diersoort voor ons project, omdat er gevestigde angstconditioneringprotocollen zijn en, cruciaal, omdat de hersenactiviteit tijdens de slaap sterk lijkt op die bij de mens. Ratten werden gekozen in plaats van muizen vanwege hun grotere hersenen. Dit maakt het mogelijk om tegelijkertijd neuronale activiteit te registreren van de 4 hersengebieden waarin we geïnteresseerd zijn.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Tijdens dit project wordt zoveel mogelijk geprobeerd ongerief bij de dieren te voorkomen of te verminderen. Bij operaties worden adequate anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen getroffen om infecties te voorkomen. Voordat er ernstig ongerief optreedt zullen de humane eindpunten worden toegepast. Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd en deskundig personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	26-09-2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee