



Niet-technische samenvatting 20186045-2

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De effecten van stresshormonen op de accuraatheid van het geheugen: een studie naar de hersenmechanismen en de effecten van tijd
1.2 Looptijd van het project	11-10-2018 till 31-8-2023
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geheugen, accuraatheid, stress, hersenen, mechanismen

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 dit onderzoek is meer inzicht te verkrijgen in de invloed van stresshormonen op het geheugen. We weten al lange tijd dat stress herinneringen kan versterken, maar er is nog maar weinig bekend over het effect van stress op de kwaliteit van deze herinneringen. In patiënten die lijden aan posttraumatische stress stoornis (PTSS) zien we dat de herinnering aan hun trauma vaak feitelijk onjuist is, en dat deze herinnering te pas en te onpas opgehaald wordt, d.w.z. onder omstandigheden die vaak maar zeer beperkt op de traumatische gebeurtenis lijken. Er wordt verondersteld dat deze generalisatie van stressvolle/trauma herinneringen naar andere omstandigheden bijdraagt aan de ontwikkeling van PTSS. Daarom is het erg belangrijk te begrijpen hoe stresshormonen de accuraatheid (d.w.z. de feitelijke juistheid) van
---	--

herinneringen beïnvloeden. Het is hierbij belangrijk te weten dat herinneringen normaal ook minder accuraat en gedetailleerd worden met het verstrijken van de tijd. De herinnering aan emotionele of traumatische gebeurtenissen, vooral in patiënten met PTSS, lijkt echter gevoelsmatig maar weinig te vervagen met het verstrijken van de tijd. Het is tot op heden niet bekend of dit ook echt zo is en hoe dit komt. In dit onderzoek willen we onderzoeken hoe twee stresshormonen, noradrenaline en cortisol, de accuraatheid van het geheugen beïnvloeden op zowel de korte als lange termijn.

Om herinneringen en de hersenmechanismen die eraan ten grondslag liggen op een gecontroleerde manier te kunnen meten, maken we daarvoor gebruik van muismodellen. We gebruiken daarbij drie geheugentaken, deze taken verschillen in het soort geheugen dat we willen testen en zijn daarom afhankelijk van verschillende geheugencircuits in het brein. Maar de taken verschillen ook in emotionele lading. In deze drie geheugentaken kunnen we de sterkte en accuraatheid van de herinneringen onafhankelijk van elkaar bepalen. Door de stresshormonen noradrenaline en cortisol te verhogen (door het medicijn yohimbine toe te dienen of corticosteron) na deze taken kunnen we op een gecontroleerde en gedetailleerde manier bepalen hoe deze hormonen de sterkte en de kwaliteit van het geheugen beïnvloeden. We onderzoeken hierbij zowel het gedrag van de muizen, als de onderliggende hersenmechanismen en signaleringscircuits die daaraan ten grondslag liggen. Zo hopen we bij te dragen aan beter inzicht in de effecten van de stresshormonen noradrenaline en cortisol op de kwaliteit van het geheugen.

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

Emotionele of stressvolle gebeurtenissen kunnen sterke, blijvende herinneringen veroorzaken. Dit is vooral een adaptief verschijnsel, dat ervoor zorgt dat belangrijke gebeurtenissen goed onthouden worden. Echter, het kan er ook toe leiden dat traumatische gebeurtenissen in het geheugen gegrift lijken te staan, en telkens weer (ongewild) herinnerd worden. Hoewel de herinneringen vaak erg levendig en invasief zijn, met een gevoel voor groot detail, kunnen ze opgehaald worden door willekeurige factoren en onder verschillende omstandigheden, die vaak niet gerelateerd zijn aan het trauma, zoals in PTSS. Momenteel gaan er 7,7 miljoen mensen in Europa alleen al gebukt onder PTSS en lijden daarnaast nog vele miljoenen mensen aan een fobie of een andere angststoornis. Hun behandeling schiet op het moment nog ernstig tekort; minder dan de helft van de PTSS patiënten heeft momenteel baat bij behandeling. Daarom is het van enorm belang dat we beter begrijpen hoe stresshormonen niet alleen de sterkte van herinneringen beïnvloeden, maar ook hun accuraatheid (juistheid). De voorgestelde gedetailleerde studie in muizen zal bijdragen aan een beter begrip van de effecten van stress op het brein en het geheugen, en zo mogelijk in de toekomst helpen bij een betere behandeling van diegenen die lijden onder stressvolle herinneringen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen voor dit onderzoek in totaal maximaal 8453 muizen worden gebruikt.

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

Een aantal muizen zullen worden blootgesteld aan een emotionele geheugentaak, waarbij ze eenmalig een elektrische voetschok ontvangen, die matig ongerief veroorzaakt. Daarnaast zal een aantal van de dieren een hersenoperatie moeten ondergaan, om de effecten van de stresshormonen na te bootsen door lokale manipulaties of deze juist te blokkeren. 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. De muizen zullen ook geïsoleerd gehuisvest worden, wat matig ongerief zal veroorzaken. De andere

voorgestelde manipulaties - de gedragstesten 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 ongerief ondervinden ten gevolge van de voorgestelde experimenten.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na de proef gedood om de effecten van de stresshormonen en de overige manipulaties op het hersenweefsel te kunnen onderzoeken op neuronale activiteit en chemie.

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.

Gezien de complexiteit van het geheugen is het niet mogelijk het onderzoek uit te voeren met dierproefvrije alternatieven. Omdat we een oorzakelijk verband willen aantonen tussen bepaalde hersenmechanismen en de accuraatheid van het geheugen is het gebruik van menselijk materiaal niet mogelijk. Daarnaast zijn de gewenste gecontroleerde studies niet 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. Aangezien er steeds meer kennis vergaard wordt tijdens de voortgang van het voorgestelde onderzoek, zullen de experimenten steeds verder toegespitst worden, en minder groepen benodigd zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. De voorgestelde experimenten zullen blijvend getoetst worden aan nieuwe ontwikkelingen in inzichten die in de loop van het project kunnen ontstaan. Indien deze inzichten ertoe leiden dat sommige van de voorgestelde sub-experimenten niet meer voor de hand liggen, zullen deze worden aangepast.

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). Een bepaalde hoeveelheid ongerief is echter noodzakelijk (in geval van de elektrische schok) of onvermijdelijk (in geval van de operaties). De voorgestelde gedragstests en metingen van hersenfunctie kunnen niet in een lagere diersoort worden verkregen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

Om de mate van ongerief zoveel mogelijk te beperken zal bij het verschonen van de kooien een gedeelte van het beddingmateriaal achterblijven in de kooi. Verder zullen de operaties onder algehele narcose plaatsvinden, zal er zeer effectieve pijnstilling worden toegepast, en zullen de dieren dagelijks aandachtig worden

proefdieren zo beperkt
mogelijk te houden.

gemonitord tijdens hun herstel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 mei 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Dit betreft een wijziging op de eerder afgegeven
vergunning