

Niet-technische samenvatting 20209185

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van het serotonine en histamine system in defensief gedrag.
1.2	Looptijd van het project	1-3-2020-1-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	gevaar, serotonine, histamine, rat

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 of het welzijn van mens of dier
- 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)
- Om te overleven op planet aarde zijn defensieve gedragingen in reactie op gevaar essentieel. Met defensief gedrag wordt verwezen naar bevriezen, vluchten, en vechten. Experimenteel worden bevriezen, vluchten, en vechten elk typisch apart bestudeerd. Echter, defensief gedrag verandert afhankelijk van de afstand tussen het individu en het gevaar. Is het gevaar nog ver weg, dan wordt er doorgaans gestopt met exploratie/consumptie gedrag. Komt het gevaar dichtbij, dan is bevriezen of vluchten een typische reactie. En wanneer het gevaar heel dichtbij is, dan wordt er gereageerd middels vluchten of vechten. Deze gedragingen volgen elkaar dus op afhankelijk van de afstand tot het gevaar, en daarom is het van belang om de defensieve gedragingen in een en dezelfde gedragsopstelling te meten. Dit komt beter overeen met het leven van dieren in het wild en verhoogt de vertaling van data verkregen in dieren naar de mens.. Er zijn grote individuele verschillen in de dynamische veranderingen in defensieve gedragingen, welke zeer relevant zijn voor het verkrijgen van inzicht in profielen van defensief gedrag en de onderliggende mechanismen in de hersenen. Dit fundamentele project onderzoekt de dynamiek van defensief gedrag in ratten middels in een nieuwe gedragsopstelling genaamd "Robogater". Het dier verlaat zijn thuis omgeving om voedsel op te halen. Echter, wanneer het dier zijn thuis omgeving heeft verlaten beweegt een robot naar het dier toe. We meten het defensieve gedrag (bevriezen, vluchten, vechten) van de dieren in reactie op de robot. Om de onderliggende hersenmechanismen beter te begrijpen onderzoeken we de invloed van het serotonerge en histaminerge systeem op het defensieve gedrag van de dieren. Zowel het serotonerge als het histaminerge systeem zijn sterk betrokken bij reacties op gevaar. We zullen hiertoe genetische en farmacologische manipulaties toepassen. Ook zullen we serotonerge en histaminerge zenuwcellen activeren of remmen en het effect daarvan op defensieve gedrag meten.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Dit onderzoek levert inzicht in individuele verschillen in de dynamiek van defensief gedrag en de onderliggende hersen mechanismen. Het begrijpen van individuele verschillen in deze dynamiek, en de onderliggende mechanismen in de hersenen kan bijdragen aan een beter begrip van angststoornissen en de indeling van individuen volgens hun patroon aan defensief gedrag, voor individuele behandelingen

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We maken gebruik van ratten. We zullen in totaal maximaal 724 ratten gebruiken.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p>Alle ratten zullen gedragsmatig getest worden in de robogater test. Er is geen fysiek contact met de robot (tenzij de rat uit eigen wil de robot aanvalt). Desalnietemin zullen de dieren angst ervaren.</p> <p>De dieren zullen verder farmacologische behandelingen krijgen. De farmaca worden zoveel mogelijk via het drinkwater aangeboden worden, zodat er geen injectie stress is. In het geval de dieren te weinig water drinken zullen de farmaca systemisch (intraperitoneaal, subcutaan of oraal) gegeven worden, wat injectie stress met zich mee brengt. Er worden geen nadelige effecten van de farmaca verwacht.</p> <p>Om de hersenmechanismen die gepaard gaan met de verschillende defensieve gedragingen verder te onderzoeken zal een deel van de ratten een operatie ondergaan. Tijdens de operatie worden virale vectoren in specifieke hersengebieden geïnjecteerd, welke de mogelijkheid bieden om specifieke groepen zenuwcellen te activeren of te onderdrukken. Dit gaat gepaard met herstel van operatie en wondpijn.</p>
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Van de 724 ratten zullen 506 ratten licht ongerief ervaren, en 218 ratten matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De ratten zullen gedood worden. De hersenen worden gebruikt om de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de individuele verschillen in defensief gedrag nader te onderzoeken. Van de dieren die een hersenoperatie zullen ondergaan worden de hersenen ook gebruikt om de locatie van virus injecties vast te stellen

4 Drie V's

4.1	<p>Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Het is niet mogelijk om lagere diersoorten te gebruiken voor het meten van defensief gedrag en onderliggende hersen mechanismen omdat deze de complexiteit van gedrag en hersenen in een mate die relevant is voor de mens niet vertonen. Het is ook niet mogelijk om de studie in mensen uit te voeren, omdat het in mensen niet ethisch is toegestaan om causale hersenmanipulaties uit te voeren voor het aantonen van verbanden tussen hersenactiviteit en gedrag.</p>
-----	--	---

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal dieren is gebaseerd op literatuur. We zullen op basis van pilot studies die in dit project worden uitgevoerd een poweranalyse uitvoeren, om het exact aantal benodigde dieren te berekenen voor een statistisch verantwoorde uitspraak over de bevindingen.
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Er wordt een robot gebruikt die het dier benadert wanneer het op zoek gaat naar voedsel om gevaar na te bootsen. Het dier heeft controle over de situatie omdat de test opstelling de mogelijkheid biedt om op verschillende manieren te reageren: vluchten naar veilige plek, bevriezen, of de robot aanvallen. Er is alleen fysiek contact met de robot wanneer het dier daarvoor zelf kiest (dmv aanval). De robot vecht niet terug. Ongeacht de keuze die het dier maakt zal het geen negatieve fysieke effecten ondervinden (in tegenstelling tot de gangbare testen die worden gebruikt om bevrozing (fotoshock) en agressie (fysiek contact met een ander dier die ook aanvalt)).
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De experimenten worden uitgevoerd door getrainde onderzoekers om de juiste uitvoering te garanderen en onnodig ongerief te beperken. De dieren die een hersenoperatie zullen ondergaan zullen verdovende middelen en pijnstilling toegediend krijgen rondom de hersenoperatie en opoffering. De operaties en opofferingen zullen plaatsvinden in een aparte ruimte, zodat de overige dieren hier geen stress van ervaren. Alle dieren zullen dagelijks aandachtig worden gemonitord, en de dieren die een hersenoperatie ondergaan worden met name in de dagen na de hersenoperatie extra gecontroleerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	21-04-2020
Beoordeling achteraf	Nee