



Niet-technische samenvatting 202010425

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Testen van potentieel therapeutische stoffen gericht op biologische processen in twee epilepsiemodellen
1.2 Looptijd van het project	1-11-2020 t/m 1-11- 2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Medicijn, EEG, bloedmarkers, ontwikkeling van epilepsie, rat

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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)	In Nederland lijden naar schatting ongeveer 120.000 mensen aan epilepsie (ongeveer 0,8% van de bevolking). Het is daarmee één van de meest voorkomende neurologische ziektes. Epilepsie wordt in veel gevallen gekenmerkt door episodes van bewustzijnsverlies en ongecontroleerde bewegingen. Ondanks het feit dat er meer dan 30 verschillende medicijnen bestaan voor epilepsie, kan 30-40% van de patiënten niet goed behandeld worden. Vooral voor deze 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 anti-epileptische stoffen toepassen die epilepsie beter kunnen behandelen dan de huidige medicijnen en die, in het ideale geval, zelfs epilepsie kunnen voorkomen.

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

Wetenschappelijk belang: In dit project passen we de meest recente nieuwe wetenschappelijke inzichten toe. Er is de laatste jaren veel bekend geworden over welke processen een rol spelen bij de ontwikkeling van epilepsie. We gebruiken in dit project stoffen die niet ingrijpen op één target (zoals de huidige medicijnen) maar op meerdere targets of een biologisch proces (bv. ontsteking). Dit moet leiden tot effectievere medicijnen die niet alleen epilepsie beter kunnen bestrijden maar ook kunnen helpen epilepsie te voorkomen.

Maatschappelijk belang: Het behandelen van epilepsie met effectievere anti-epileptische stoffen zou een grote verbetering zijn voor een groot deel van de epilepsiepatiënten en daarmee hun kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren. Het gebruik van nieuwe anti-epileptische stoffen kan leiden tot een effectievere behandeling en sterke reductie van de ziektekosten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Rat: 738

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

Er worden twee diersmodellen gebruikt: het *kindling*- en het *status epilepticus* (SE) model. Voor beide modellen worden elektrodes in het brein geïmplanterd, waarna de dieren individueel worden gehuisvest. Bij het kindling model worden aanvallen geïnduceerd door herhaaldelijke korte (enkele seconden) elektrische stimulatie van het brein. Een aanval leidt tot een korte bewustzijnsdaling (max ~1 min). Bij het SE-model wordt een langdurig insult (uren) opgewekt via een elektrische stimulatie (<1,5 uur). Hierna eten en drinken de dieren minder dan normaal. Dit herstelt zich binnen 1-3 dagen. Maximaal 10% van de dieren overlijdt na SE. Ongeveer 1-2 weken na SE-inductie krijgen dieren spontane aanvallen, die leiden tot een korte (max ~1 min) bewustzijnsdaling.

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

Voor de totale proef:

Groep	Cum. Ongerief	Max n dieren
Elektrisch lang (SE)	Ernstig	174
Elektrisch kort (kindling)	Matig	240
Controles	Matig	324

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De 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. De stoffen (en doseringen) die getest gaan worden, zijn in de meeste gevallen eerder onderzocht in *in vitro* proeven (zoals bijvoorbeeld hersenkweekjes).

Nadat de stoffen in eerdere experimenten zijn getest in *in vitro* modellen, zijn studies in proefdieren noodzakelijk omdat studies over een complexe ziekte als epilepsie alleen in het hele organisme nagebootst kan worden. Eigenschappen zoals geheugen en ernst van het aanvalsgedrag kunnen alleen in proefdieren getest worden. Omdat in geval van drugtherapieën de absorptie en eliminatie van drugs ook belangrijke componenten zijn van de effectiviteit van de behandeling, moeten we dit eerst in een levend dier met de daarbij behorende complexe interacties tussen organen en orgaansystemen onderzoeken voordat dit verder in mensen getest kan worden.

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 proefdieren en deze specifieke diermodellen en werken internationaal samen met andere onderzoeksgroepen. De experimenten zijn zo gepland dat alleen die stoffen getest worden die aangrijpen op biologische processen (bv groei of ontsteking). De meeste stoffen (bijvoorbeeld dieet gerelateerde stoffen) zijn eerder getest in kweekmodellen. Indien de stof niet eerder is onderzocht, testen we de stof in eerste instantie in proefdieren waarbij het ongerief matig is (kindling model); indien de stof in het kindling model effectief is, wordt de stof vervolgens getest in het SE-model waarin zich doorgaans epilepsie ontwikkelt zonder dat verdere elektrische stimulatie nodig is. Indien de experimenten kort op elkaar volgen zullen niet gestimuleerde controlegroepen verkleind worden

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.

Voor deze proeven is het noodzakelijk om verschillende stoffen in het bloed te meten (bv bloedsuikerspiegel) via de staartvene. Hiervoor is de rat een geschikter proefdier dan de muis (het bloedvat is makkelijker aan te prikken en een rat heeft een groter totaal bloedvolume dan een muis; daardoor kunnen er met minder ongerief meerdere meetpunten genomen worden van hetzelfde dier. Een verdere verfijning is dat we in een aantal proeven de

therapeutische stoffen kunnen verwerken in het voer i.p.v. injectie in de buikholte or orale toediening met een canule.

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

De dieren worden in de gaten gehouden d.m.v. video- en EEG registratie. De aanvrager en medewerkers hebben meer dan 25 jaar ervaring met het rat model als proefdier. Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en bekwame onderzoekers en dierverzorgers, die 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. Het welzijn van de dieren wordt nauwkeurig gevolgd tijdens het gehele experiment.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22-10-2021

Beoordeling achteraf

NEE

Andere opmerkingen

NEE