



## Aanvulling Niet-technische samenvatting

### Beoordeling achteraf 2015234-BA

1.1	Titel van het project	<b>1 Algemene gegevens</b> De gevolgen van een herseninfarct op de ziekte van Alzheimer – een dieet interventie en hersenscan studie in muizen
		<b>2 Gebruik dieren</b>
2.1	Welke diersoorten zijn gebruikt?	muizen
2.2	Hoeveel dieren zijn gebruikt?	195
2.3	Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?	Ernstig ongerief:56 Matig ongerief:139 Licht ongerief:0
		<b>3 Opbrengsten</b>
3.1	Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?	Stroke en Alzheimer zijn elkaars comorbiditeiten maar onbekend is welke mechanismen bij de ontwikkeling een rol spelen en in welke volgorde en in welke mate beide pathologieën elkaar versterken. Dit project heeft meer inzicht gegeven in de mechanismen in de hersenen die betrokken zijn bij het ontstaan van een herseninfarct bij de ziekte van Alzheimer in mannen en vrouwen. Dit project draagt bij om in de toekomst op basis van hersenscanpatronen patiënten met zowel de ziekte van Alzheimer en een herseninfarct te kunnen herkennen, en preventieve en therapeutische interventies te helpen ontwikkelen.
		<b>4 Nieuwe inzichten</b>
4.1	Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?	Alle procedures, van het toedienen van het herseninfarct tot gedragstesten en MRI scan, hebben wij voorafgaand aan het daadwerkelijke experiment zodanig aangepast/verbeterd dat er, met gebruik van zo min mogelijk dieren in experimenten nodig waren. Er zijn vooral verschillende manieren naar voren gekomen om de mortaliteit en het ongerief van de (stroke en APP/PS1) dieren te verlagen. Een lage mortaliteit betekent uiteindelijk dat minder dieren nodig zijn om het

berekende aantal dieren te bereiken wat uit powerberekening kwam (vermindering):

1. Tijdens het experiment bleek dat de APP/PS1 muizen veel stress ondervinden door het verschonen van hun kooien. Dit leidde tot verhoogde mortaliteit. Daarom hebben wij vaak alleen gedeeltelijk de kooi laten verschonen zonder de dieren uit de kooi te halen. In toekomstige longitudinale onderzoek met APP/PS1 dieren kan op deze manier de mortaliteit verlaagd worden.

2. Gedurende het hele experiment hadden de muizen voldoende tijd om tussen stressvolle gedragstesten te herstellen. Bovendien hebben wij de dieren in digital ventilated cages (DVC) gehuisvest, om de activiteit en looppatronen van de muizen 24/7 op te nemen zonder dat de dieren hun kooi moesten verlaten of aangeraakt moesten worden. Dit heeft geleid tot betere en stressvrije bewaking van de dieren. APP/PS1 dieren zijn heel gevoelig voor stress (geluid, handling, verschonen kooien, transport). Stressprikkels kunnen leiden tot verhoogde mortaliteit. Het gebruik van DVC kan helpen om onnodig handling en daarmee geïnduceerde stress/mortaliteit te verlagen. Bijvoorbeeld weten we precies wanneer de dieren voer/water nodig hebben of wanneer we schoon moeten maken. Daardoor wordt het handling tot een minimum gereduceerd. Verder is de DVC activiteit een indicatie voor de algehele gezondheid van de dieren. Hiermee kan aan de hand van bijvoorbeeld de activiteit of gedrag op tijd ongerief/ziekte opgemerkt worden.

De DVC data worden automatisch geanalyseerd en ze zijn via een analytics platform altijd beschikbaar voor de onderzoeker. Het is mogelijk afwijkend gedrag vroegtijdig te detecteren. Dat kan de mortaliteit verlagen en de algehele gezondheid van de dieren kan beter gemonitord worden. In toekomst zullen daarom hoogstwaarschijnlijk minder dieren nodig zijn.

3. Daarnaast heeft een enkele dier door de verwarming met een warme luchtstroom tijdens de MRI scan verbranding aan hun zijn staart ontwikkeld. De verbrande staart van de muis (n=1) werd pas na een paar dagen van de MRI zichtbaar. Dit heeft geleid tot het bereiken van het humane eindpunt, omdat het ongerief te hoog werd om het dier bij de vervolgstesten mee te nemen (bijvoorbeeld maandelijkse bloeddrukmeting bij de staart). In toekomst is het daarom aan te raden om de muizen door een verwarmingskussen (via een waterverwarming) op temperatuur te houden (constant op  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ) of om voldoende afstand van de warme luchtstroom tot hun staart te houden. Tijdens de MRI metingen controleren we de lichaamstemperatuur van de dieren rectaal met een optische

thermometer. De "waterbed"-verwarming kan in toekomst onnodig sterfte en ongerief voorkomen, waardoor ook minder dieren nodig zijn.

Alle proeven voor DAP1 konden we succesvol uitvoeren en we hebben het doel van DAP1 bereikt.

Het vooraf ingeschatte aantal dieren per proefgroep was optimaal voor betrouwbare statistische analyses. Wij hebben in totaal minder dieren gebruikt dan aangevraagd voor DAP 1 (195/230).

DAP 2 is niet uitgevoerd.

## 5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

24-1-2022

Andere opmerkingen

Nee