



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 2016541-BA

	1 Algemene gegevens
1.1 Titel van het project	Diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie
	2 Gebruik dieren
2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt?	rat
2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?	Voor het eerste experiment, waarin bepaald werd of de technologie en het principe dat we hadden bedacht daadwerkelijk functioneerde en haalbaar was, zijn 20 ratten gebruikt. De hoge uitval tijdens deze haalbaarheidsstudie heeft geleid tot het beëindigen van het project. De overige ratten die voor dit project gepland waren zijn daarom niet gebruikt.
2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?	Conform de aanvraag hebben alle 20 ratten ernstig ongerief ervaren.
	3 Opbrengsten
3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?	De beschreven doelen (1. evalueren of het elektrisch stimuleren van de voorste thalamuskern in de hersenen leidt tot een vermindering van het aantal epileptische aanvallen en 2. welke cellulaire en biochemische veranderingen dit effect zouden kunnen verklaren) zijn niet behaald, omdat het project na de haalbaarheidsstudie is beëindigd. De belangrijkste bevinding uit de haalbaarheidsstudie is dat de technologie (implanteren van meerdere elektroden in het brein, elektrisch stimuleren van de voorste thalamuskern en registreren van hersenactiviteit), in combinatie met het model (opwekken status epilepticus door elektrisch stimuleren van het brein) en de duur van het experiment (30 weken), aanleiding zijn geweest voor hoge uitval. Slechts 5 van de 20 ratten heeft de studie volledig doorlopen. De wetenschappelijke opbrengst is collega's te informeren over de studieopzet en redenen voor uitval. Bij het bedenken van nieuwe studies kan deze kennis gebruikt worden voor 1. gericht onderzoek naar verfijning en 2. een betere berekening van het aantal dieren dat voor een experiment nodig is. De publieke opbrengst is dat deze kennis bijdraagt aan een vermindering van het gebruik van proefdieren.

- 4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

4 Nieuwe inzichten

Het onderwerp van deze studie was het effect van diepe hersenstimulatie op de frequentie van epileptische aanvallen. Deze aanvallen zijn gekenmerkt door overmatige hersenactiviteit (te zien op een EEG) in combinatie met afwijkend gedrag (b.v. verminderd bewustzijn en/of ongecontroleerde bewegingen van ledematen) en daarom niet te meten in een celsysteem. Daarnaast is de interactie tussen hersengebieden (netwerken) en tussen hersenen en lichaam dermate complex dat ook computermodellen momenteel onvoldoende het effect van diepe hersenstimulatie kunnen voorspellen. Tenslotte zijn de mogelijkheden voor onderzoek naar cellulaire en biochemische veranderingen die mogelijk betrokken zijn bij het (anti-aanvals)effect van diepe hersenstimulatie in mensen beperkt. Door recente biotechnologische ontwikkelingen is het momenteel wel mogelijk om van patiënten weefsel (b.v. hersenweefsel t.t.v. een chirurgische ingreep als behandeling van epilepsie of een huidbiopt) af te nemen en daaruit een minibrein te kweken. Van zo'n minibrein is elektrische activiteit te meten, waardoor het gebruikt kan worden als een model om nieuwe therapieën in te testen. Deze modellen zijn momenteel echter nog niet gevalideerd en daarom vooralsnog een mogelijke (toekomstige) vervanging voor een deel van de vraagstelling in dit project. **In de huidige studie is niet onderzocht of de proefdieren vervangen hadden kunnen worden. Daarmee heeft dit project dus geen bijdrage geleverd aan het ontwikkelen en valideren van alternatieven voor dierproeven.**

Vermindering. Naast het hierboven beschreven alternatief draagt de huidige studie bij aan een betere inschatting van het aantal te gebruiken dieren voor een nieuwe studie en daarmee tot een vermindering van studies die te weinig dieren gebruiken om een wetenschappelijk verantwoorde conclusie uit te trekken.

Verfijning. Om beschadiging aan de geïmplanteerde stekker (waarmee de hersenelectroden aan een externe stimulator worden gekoppeld) te beperken zijn de dieren gehuisvest in een kooi met een platte ruif. Hierdoor wordt het verlies van elektroden **(met als gevolg pijn en/of ongerief en behandeling van pijn en/of doden van het dier)** vermindert. Daarnaast worden de dieren direct na het opwekken van een status epilepticus in een kooi met papieren handdoeken i.p.v. zaagsel als ondergrond gehuisvest om te voorkomen dat ze tijdens het herstel zaagsel in hun luchtwegen -en daardoor ademhalingsproblemen krijgen. Tenslotte lijkt het op basis van de **haalbaarheidsstudie** dat meer dan 7 aanvallen tijdens het opwekken van een status epilepticus leidt tot onvoldoende herstel. **Dit is een indicatie van mogelijke pijn en/of ongerief en vereist acties zoals het wegnemen of verlichten van pijn en/of ongerief of het humaan doden van het dier.** Bovenstaande punten worden niet in de literatuur besproken en zullen we opnemen in het manuscript dat we momenteel over deze studie schrijven.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

26-10-2022

Andere opmerkingen

Nee