



Niet-technische samenvatting 20197365

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De ontwikkeling van de kleine hersenen in relatie tot het integreren van bewegingen met prikkels uit de omgeving, sociale interactie en het vermogen om informatie te onthouden en verwerken.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	kleine hersenen, ontwikkeling, motoriek, sociale interactie, cognitie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input 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)	Bewegingen plannen, coördineren en aanpassen en interacteren met je omgeving zijn een paar van de belangrijkste functies van het volwassen brein. De kleine hersenen spelen een belangrijke rol in de coördinatie en aanpassing van bewegingen, maar ook in sociale interactie en het vermogen om informatie te onthouden en verwerken. Beschadiging van de kleine hersenen in het volwassen stadium leiden tot bewegingsstoornissen en leerproblemen, en afwijkingen tijdens de ontwikkeling zijn gelinkt aan bijv. Autisme Spectrum Stoornis. In ons project richten we ons op de vraag hoe de kleine hersenen en haar interactie met de rest van het brein zich ontwikkelen. Begrijpen hoe deze ontwikkeling plaats vindt, zal ons uiteindelijk leren welke stappen in de
---	--

ontwikkeling het meest cruciaal zijn, waar ontwikkelingsstoornissen ontstaan en hoe ze te behandelen zijn.

Wij benaderen deze vraag door het verschillende processen en genen op specifieke momenten in de ontwikkeling te manipuleren en vervolgens te bestuderen wat het effect is op het gedrag van de muizen. We bestuderen zowel de fijne motoriek en het aanleren daarvan, maar ook naar sociale interactie en meer cognitieve taken. Hiermee krijgen we een beeld van welke processen een rol spelen bij de ontwikkeling van verschillende vormen van gedrag.

In andere experimenten gaan we de gedragstesten combineren met meten van hersenactiviteit. Hiermee krijgen we inzicht in welke activiteit hoort bij normaal gedrag en leren en wat er mis gaat bij afwijkingen. Hiermee willen we een basis leggen voor het testen van mogelijke toekomstige therapieën.

Om een compleet beeld te krijgen kijken we niet alleen naar de activiteit, maar ook naar de verbindingen tussen cellen en de ontwikkeling daarvan, zowel in de normale situatie als na manipulaties.

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

Dit project is in de eerste plaats fundamenteel wetenschappelijk. Het primaire maatschappelijke belang bestaat dan ook uit een vergroting van onze kennis over de rol van de kleine hersenen in de ontwikkeling van het plannen, coördineren en aanpassen van bewegingen en het interacteren met je omgeving. Op de langere termijn kan dit bijdragen aan een betere diagnose en behandeling van patiënten met neurologische ontwikkelings- en/of bewegingsstoornissen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen, 7702

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

Voor het grootste deel van de muizen zal het ongerief bestaan uit het doen gedragsexperimenten, waarvoor voor het merendeel van muizen een voorbereidende operatie nodig is. Van deze muizen krijgt een deel een behandeling die bestaat uit 5 dagen 1 injectie per dag voorafgaand aan het experiment of dagelijks direct voor het experiment een injectie. Een kleinere groep krijgt in deze experimenten tijdelijk beperkt water om ze te motiveren, waarbij er wel wordt gezorgd dat ze wel de dagelijkse behoefte aan water binnen krijgen.

Het andere, kleinere deel van de muizen doet geen gedragsexperimenten, maar krijgt 1 of 2 maal een operatie om cellen aan te kleuren in de hersenen.

Maximaal 10% van alle dieren kan ongerief ondervinden door genetische wijzigingen; dit ongerief zal voornamelijk bestaan uit bewegingsstoornissen.

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

Terminaal: <1%
Licht ongerief: 8%
Matig ongerief: 92%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop van de experimenten gedood om hun hersenen nader te bestuderen.



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.

Het doel van dit onderzoeksproject is het bestuderen van de ontwikkeling van de kleine hersenen en de bijdrage daarvan aan de ontwikkeling van gedrag. Dit proces is zo complex dat het op dit moment alleen in een proefdier te onderzoeken is.

Uiteindelijk zullen computermodellen deze experimenten kunnen vervangen. Er is al veel informatie vergaard in volwassen dieren, maar om de computermodellen ook te kunnen gebruiken voor de ontwikkeling, is meer kennis van de eerste levensfase nodig. Met dit onderzoeksproject willen we die kennis vergaren.

Met de kennis uit proefdieronderzoek en later uit de computermodellen kunnen dan behandelmethoden ontwikkeld worden.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Het aantal dieren dat nodig is voor een betrouwbare test is zoveel mogelijk beperkt door het gebruik van nauwkeurige, veelal geautomatiseerde meetopstellingen, zorgvuldig geselecteerde muislijnen en onderzoekers met uitgebreide kennis en ervaring in het doen de experimenten. Hierdoor wordt de variatie binnen de groepen beperkt, waardoor er minder dieren nodig zijn om tot een antwoord op de onderzoeksvragen te komen. Door meerdere gedragsexperimenten te combineren in individuele muizen wordt het aantal muizen verder gereduceerd.

Er worden in dit project mannelijke en vrouwelijke muizen getest, wat een complexer effect heeft op de vermindering. Beide geslachten gebruiken leidt in de experimenten mogelijk tot meer variatie (als er verschil is tussen de geslachten), maar daarmee ook tot breder toepasbare data. Doordat echter alle dieren uit de fok gebruikt kunnen worden, hoeft er de helft minder muizen gefokt te 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.

We kiezen ervoor om dit onderzoek in muizen te doen en niet in "eenvoudigere" dieren zoals fruitvliegen omdat het brein van zoogdieren qua opbouw en verbindingen veel sterker lijkt op dat van mensen dat het centrale zenuwstelsel van andere dieren. Deze link met mensen vinden wij erg belangrijk in het kader van toepasbaarheid van de resultaten van ons onderzoek voor patiënten.

Het belangrijkste argument voor het gebruik van muizen is de hoeveelheid manipulatie technieken (mutaties en virale technieken) die beschikbaar zijn en niet voorhanden in andere diersoorten.

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 zoveel mogelijk in groepen gehuisvest en dagelijks op welzijn gecontroleerd. Operaties worden alleen onder volledige anesthesie uitgevoerd en er vindt extra pijnstilling plaats rondom de operaties. Er zijn humane eindpunten gedefinieerd, ook voor muizen in groei, die bepalen wanneer een dier uit de proef genomen dient te worden bij onvoorziene complicaties. Daarnaast worden pups bij moeder gehuisvest tot ze sterk genoeg zijn om voor zichzelf te zorgen (normaal na 3 weken).

Om stress te verminderen worden de dieren telkens voor aanvang van een experiment vertrouwd gemaakt met de testomgeving.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5 september 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee
