



Niet-technische samenvatting 20209348

1 Algemene gegevens

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | Flexibiliteit in gedrag: de effecten van veroudering op gerelateerde hersenactiviteit |
| 1.2 Looptijd van het project | Vijf jaar |
| 1.3 Trefwoorden
(maximaal 5) | Flexibiliteit van gedrag, veroudering, leren, hersenactiviteit, beloningen |

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) | <p>Naarmate we ouder worden, wordt het steeds moeilijker om nieuwe dingen te leren en routines aan te passen. Het verlies van flexibiliteit in ons gedrag - gebaseerd op het vermogen nieuwe kennis te verwerven en routines aan te passen - heeft grote gevolgen voor het aanpassingsvermogen van oudere mensen.</p> <p>Studies met mensen laten zien dat veranderingen in ons leergedrag verband houden met veranderingen in onderliggende hersenmechanismen en gerelateerde hersenactiviteit. Deze studies geven echter een beperkt beeld van de dynamiek in de mechanismen die onderliggend zijn aan ons aanpassingsvermogen. We weten globaal welke hersengebieden betrokken zijn, en dat dopaminergische activiteit in de betreffende gebieden een belangrijke rol speelt. Helaas geven de beschikbare meettechnieken, om in</p> |
|---|--|

gezonde mensen hersenactiviteit te bestuderen, niet voldoende details om veranderingen in het ouder wordende brein en de flexibiliteit van gedrag te kunnen doorgronden. Met name de samenwerking tussen corticale en subcorticale hersengebieden en de rol die dopamine speelt tijdens het leerproces in het ouder wordende brein kunnen met de huidige technieken in onvoldoende detail onderzocht worden.

De toepassing van nieuwe meettechnieken in dierexperimenteel onderzoek vormt een uitstekende mogelijkheid om leergedrag en de onderliggende hersenmechanismen op zowel corticaal als subcorticaal niveau nauwkeurig in kaart te brengen. In het voorgestelde onderzoek, zal naast de verdere ontwikkeling en toepassing van deze innovatieve technieken, het dopaminesysteem in de hersenen gemoduleerd worden met behulp van cafeïne (een psychofarmaca dat zowel aan mensen als dieren kan worden toegediend). Het doel hiervan is om meer inzicht te krijgen in de invloed van dopamine op de dynamiek in hersenmechanismen die ten grondslag liggen aan leeftijd gerelateerde veranderingen in flexibiliteit in gedrag.

Dus, het doel van dit project is om onderliggende neurale activiteitspatronen in specifieke hersengebieden die betrokken zijn bij gedragsflexibiliteit te onderzoeken en vast te stellen hoe deze veranderen als we ouder worden.

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

De uitkomsten van dit project zullen inzicht geven in hoe de hersenen op basis van beloningen leren en hoe deze processen veranderen naarmate we ouder worden. We willen specifiek kijken hoe verschillende hersenregio's in het beloningssysteem samenwerken met gebieden in de hersenschors om flexibel gedrag mogelijk te maken en welke rol dopamine speelt in deze processen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 350 muizen.

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

Om neuronale activiteiten vast te stellen, meten we hersenactiviteit met EEG-methoden. De elektroden worden zowel op de schedel als in de hersenen geïmplanteerd zodat zowel corticaal als subcorticale activiteit gemeten kan worden. Uit ervaring blijkt dat de dieren zeer snel herstellen van deze ingreep.

Tijdens de testen worden de muizen in een nieuwe omgeving geplaatst. Om de muizen te motiveren een voedselbeloning te zoeken, krijgen ze vooraf beperkt voedsel (overeenkomstig met het protocol voedselrestrictie van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid). Dit wordt alleen enkele dagen voor het experiment gedaan, zodat de dieren zo min mogelijk gevolgen hiervan ondervinden. Een groep dieren wordt meerdere keren in hetzelfde experiment getest.

Om meer inzicht te krijgen in de rol van dopamine in het leerproces, zal er in een groep van oude muizen en een groep van jonge muizen cafeïne (een middel dat indirect invloed heeft op het dopamine systeem) of een zoutoplossing (controle conditie) in hun buikvlies worden geïnjecteerd. Beide groepen zullen daarna de experimentele taak doorlopen.

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

Operaties om EEG-elektroden te bevestigen en EEG meten, matig ongerief. (135 dieren)
Gedragstaak, licht ongerief (alle dieren).
Voedselrestrictie/dieet, matig ongerief (alle dieren).

Injecteren van cafeïne, matig ongerief (80 muizen).

Totale cumulatieve ongerief, matig.
Matig ongerief: 100% van de dieren

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van de experimenten worden de dieren gedood om hersenmateriaal te verzamelen voor verdere analyse. Deze additionele hersenanalyses zullen ons o.a. meer inzicht geven in hoe veroudering specifieke gebieden in de hersenen verandert.

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.
- De focus van dit project ligt op onderzoek naar de veranderingen van hersenactiviteit tijdens veroudering. Er zijn nog geen alternatieven gevonden voor het gebruik van dieren als het gaat om gedrag. Complexe hersenactiviteit zoals het verwerken van beloningen en informatie kunnen we alleen meten in intacte hersenen in levende dieren.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- De afdeling waarbinnen deze experimenten plaatsvinden heeft langdurige ervaring en expertise met dier experimenten en gebruikt gevalideerde en geoptimaliseerde protocollen om het aantal benodigde dieren te verminderen. Het minimaal benodigde aantal dieren om significante resultaten te vinden is van te voren bepaald met statistische methoden. Het aantal dieren dat gebruikt wordt, wordt zorgvuldig overwogen met oog voor bestaande literatuur en verwachte variatie tussen individuele dieren.
- 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.
- Er is gekozen om in deze studie met muizen te werken omdat veel bekend is over het muizenbrein en -gedrag tijdens het uitvoeren van leertaken. In de studie zullen maatregelen genomen worden om het welzijn van de dieren te bevorderen en pijn en stress te verminderen. Dit gebeurt o.a. door het gebruik van geschikte verdovingen en pijnstilling voor en na de operatie. Daarnaast worden gedragstesten uitgevoerd waarin de dieren de gelegenheid hebben om zich vrij te bewegen
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De operaties worden uitgevoerd onder narcose. Voor de operatie en een dag erna wordt voldoende pijnstiller aan de dieren toegediend. Na de operatie krijgen de dieren minimaal twee weken de tijd om volledig te herstellen. In deze periode worden ze goed in de gaten worden gehouden en krijgen ze waar nodig extra zorg en pijnstillers. Ze worden samen met een andere muis in een kooi gehouden, waarin ze allebei een eigen verstoppokje hebben.
- Wij maken gebruik van een draadloos systeem om de hersenactiviteit te meten, zodat de muizen vrij kunnen rondlopen.
- Caffeïne injecties worden gegeven door getraind personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 mei 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee