



## Format

### Niet-technische samenvatting 202014370-1

#### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van verbindingen tussen de grote en kleine hersenen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hersenonderzoek, gedragsonderzoek, hersenschade bij geboorte, hersenschade

#### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.  <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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)	De ontwikkeling van onze hersenen vindt plaats vóór en na de geboorte. Voor de geboorte worden de hersenstructuren aangelegd, en na de geboorte vindt verfijning plaats van verbindingen tussen structuren. Hersenschade door (lokaal) zuurstoftekort (infarct) tijdens of rondom de geboorte heeft tot gevolg dat verfijning van verbindingen niet goed verloopt met hersenaandoeningen tot gevolg. Het komt relatief vaak voor dat een pasgeboren kind hersenschade ondervindt: wereldwijd heeft bijna 1 op de 100 kinderen een vorm van hersenschade bij de geboorte. Van deze groep ontwikkelt een kwart blijvende schade. Deze schade heeft tot gevolg dat kinderen (en later volwassenen) zich minder goed kunnen bewegen of ontwikkelen en vaak levenslange zorg nodig hebben.
---	---

Resultaten uit recent onderzoek suggereren dat verbindingen tussen verschillende delen van de hersenen belangrijk zijn bij deze aandoeningen, maar het er is nog geen data beschikbaar welke specifieke verbindingen hierbij betrokken zijn.

Onze vraag binnen dit onderzoek is:

Hoe veroorzaken hersenafwijkingen gedragsveranderingen zoals gezien bij patiënten met vroege hersenschade?

Om zo goed mogelijk aan te kunnen sluiten bij de klinische vragen voeren we het onderzoek uit in samenwerking met neonatologen (artsen). Ons onderzoek gaat zelfs in eerste instantie uit van klinische inzichten. We gaan namelijk hersenschade door infarcten en bloedingen zoals we die ook zien bij pasgeboren baby's simuleren in drie muismodellen en een rattenmodel, en in die modellen kijken we naar veranderingen in hoe hersenverbindingen aangelegd worden, hoe die functioneren en wat de gedragsveranderingen zijn.

Vervolgens gaan we in detail hersenverbindingen veranderen zonder een infarct (schade) toe te brengen aan de hersenen. We veranderen hersenverbindingen door uitlopers van hersencellen te blokkeren, communicatie tussen hersencellen te blokkeren, of activiteit van hersencellen te veranderen. Door deze experimenten kunnen we specifiek vaststellen of een verandering in een hersenverbinding ook echt veranderingen elders in de hersenen tot gevolg heeft.

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

Ten eerste verwachten we inzichten te verkrijgen in hoe hersenen zich ontwikkelen en hoe specifieke verbindingen in de hersenen functioneren. Ten tweede verwachten we dat onze resultaten inzicht geven in wat er precies misgaat in patiënten met vroege hersenschade.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muizen: 4.117  
Ratten: 479

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

De dieren die we gebruiken voor dit onderzoek zijn gewone muizen en ratten, of muizen met genetische veranderingen. Soms kunnen die genetische veranderingen een nadelig effect hebben op het welzijn van de dieren. Een dier zou bijvoorbeeld minder goed kunnen lopen. We verwachten dit bij een kleine groep dieren in onze experimenten.

Veel dieren zullen ook één of soms twee operaties moeten ondergaan. Deze operaties worden uitgevoerd onder narcose, en de dieren krijgen voor en na de operaties pijnstilling.

Bij sommige van deze operaties veroorzaken we doelbewust een (lokaal) zuurstoftekort of andere schade in de hersenen om zo de situatie in de patiënten na te bootsen.

Sommige dieren krijgen ook injecties in de buik, of krijgen implantaten in de hersenen. Deze injecties en implantaten zijn er om hersenverbindingen te veranderen of te meten voor onze proef.

Vrijwel alle dieren zullen ook getest worden op gedrag. We kijken naar hoe goed de dieren kunnen bewegen, hun bewegingen kunnen controleren, hoe angstig en sociaal ze zijn en of ze geïnteresseerd zijn in nieuwe dingen. Bij de meeste van deze proeven verwachten we geen aantasting van het welzijn van de dieren. Maar voor een groep dieren kan het nodig zijn dat we ze geen

vrije toegang tot water geven, maar dat ze hun water moeten verdienen met een taakje. Om de dieren in deze periode heel goed in de gaten te kunnen houden, moeten we de **dieren** apart huisvesten.

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

Naar verwachting 16.5% licht, 78.6% matig.  
Maximaal 4.9% Ernstig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren worden tijdens de proeven gedood. We doen dit omdat we de hersenen van de dieren in detail willen bestuderen. Dit kan alleen als we de dieren doden en hun hersenen in plakjes snijden voor verder 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.

Voor de simulatie van vroege hersenschade zijn er geen alternatieven. In celkweek of computersimulatie hebben we niet de complexe wisselwerking tussen verschillende delen van de hersenen. Ook kunnen we voor deze experimenten geen mensen gebruiken aangezien we direct in het hersenweefsel metingen moeten uitvoeren om onze vraag te beantwoorden. Deze metingen zijn niet mogelijk in patiënten. Het is wel belangrijk te benadrukken dat dit onderzoek verdiepend onderzoek is van onderzoek aan patiënten. In de hier voorgestelde experimenten willen we beter gaan begrijpen wat we zien in de patiënten.

Ook voor de manipulatie van hersenverbindingen bestaan geen alternatieven. Juist omdat we willen kijken naar de wisselwerking tussen verschillende hersenverbindingen tijdens ontwikkeling, schieten in vitro en computermodellen tekort. Ook kunnen we niet in patiënten of gezonde mensen deze hersenbanen specifiek manipuleren.

Dieronderzoek is dus de enige optie voor het hier voorgestelde onderzoek.

### 4.2 **Vermindering**

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

We beperken het aantal dieren zo veel mogelijk door een trapsgewijze aanpak: Eerst kijken we naar patiënten om te zien waar globaal de aandoening zit. Dit simuleren we in een **diermodel** waarbij we eerst op grof niveau bepalen waar veranderingen optreden. Alleen daar waar we veranderingen zien in het **diermodel**, of waar we op basis van gegevens uit patiëntonderzoek weten dat een verandering in een hersenverbinding optreedt gaan we verder met meer gedetailleerd onderzoek.

Op basis van wetenschappelijke literatuur hebben we een schatting gemaakt over hoeveel dieren we nodig hebben voor betrouwbare resultaten.

Veel dieren worden ingezet voor meerdere proeven. Zo besparen we dieren, terwijl we dezelfde metingen kunnen doen.

### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest

Onze technieken zijn zo verfijnd mogelijk. We gebruiken nieuwe technieken om de **dieren** te observeren zonder ze te verstoren. We beperken de aantasting van dierenwelzijn ook zo veel mogelijk door onderzoekers met veel ervaring de proeven uit te laten voeren. Tegelijkertijd leiden we ook

verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

nieuwe generaties onderzoekers op door ervaring maximaal te delen binnen de onderzoeksgroep en altijd best practices door te geven

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

We proberen stress bij onze **dieren** zo veel mogelijk te voorkomen. Dit doen we door handelingen met de dieren zo kort en efficiënt mogelijk, maar ook zo natuurlijk mogelijk uit te voeren. Zo maken we zo veel mogelijk gebruik van een transport bus voor het verplaatsen van **dieren** in plaats van oppakken bij de staart.

De **dieren** worden zo veel mogelijk samen gehuisvest en zelfs zo veel mogelijk in groepsverband getest. Dit vermindert stress bij de dieren.

Tenslotte geven we te allen tijde pijnstilling en narcose toe als dat nodig is. Ook controleren we de dieren enkele dagen na iedere ingreep om er zeker van te zijn dat de dieren goed herstellen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

16-10-2023

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Het betreft een wijziging.