



## Niet-technische samenvatting 2016631

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | De werking van het visuele systeem en visueel leren in muizen |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | perceptie, neurale netwerken, werkgeheugen, hersenschors, doelgericht gedrag |

## 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.  Fundamenteel onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- 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)
- | In de hersenen onderscheiden we verschillende gebieden. Bij al onze gedachten en bij elke taak die we uitvoeren worden meerdere hersengebieden actief en wordt informatie doorgegeven van het ene naar het andere gebied. Maar welke informatie wordt nu precies uitgewisseld tussen al die gebieden? Het antwoord op deze fundamentele wetenschappelijke vraag, is van belang om te begrijpen hoe de hersenen werken en daarmee voor ons begrip van hersenziekten. Alleen als we weten welke informatie wordt uitgewisseld kunnen we begrijpen wat er als gevolg van ziekte misgaat in deze informatie-uitwisseling. Voorbeelden van ziekten waarbij de uitwisseling van informatie tussen hersengebieden hapert zijn schizofrenie en autisme. In dit project onderzoeken we de hersenen van muizen voor een beter begrip van de uitwisseling van informatie tussen hersengebieden. Hoe zorgt de wisselwerking tussen hersengebieden ervoor dat het licht dat op het netvlies valt resulteert in waarneming? Hoe beïnvloedt deze waarneming vervolgens het gedrag, dat vanuit weer andere gebieden wordt aangestuurd? Hoe

kunnen we dit beeld vasthouden (onthouden) en hoe verandert de wisselwerking door leerprocessen?

De informatie die binnenkomt in het oog bestaat uit veel details: informatie over contouren, kleuren, contrasten, etc. Deze verschillende soorten informatie worden in verschillende gebieden van de visuele hersenschors verwerkt. Basale informatie, zoals de oriëntatie van een lijn, wordt verwerkt in lagere hersengebieden. In hogere gebieden worden weer andere eigenschappen verwerkt, zoals de herkenning van bepaalde vormen. In onze waarneming worden al deze beeldeigenschappen geïntegreerd. Dat veronderstelt coördinatie van de activiteit van zenuwcellen in verschillende hersengebieden. Om inzicht te verschaffen in de informatie-uitwisseling tussen hersengebieden in algemene zin onderzoeken wij hoe zenuwcellen in verschillende hersengebieden samenwerken a) tijdens de visuele waarneming en b) tijdens het plannen van bewegingen op basis van visuele informatie. Ook onderzoeken wij wat er door leerprocessen verandert in de coördinatie van activiteit in verschillende hersengebieden. Is de informatie-uitwisseling beter of sneller na het leren van een nieuwe taak?

Ons lab heeft taken ontwikkeld die inzicht bieden in visuele waarneming door muizen, alsmede in het onthouden van visuele informatie. Deze taken bieden ons de unieke mogelijkheid de interactie tussen verschillende hersengebieden in detail te bestuderen. Er zijn taken om de integratie van beeldeigenschappen te meten, taken om visueel werkgeheugen te meten en ook taken om het aanleren van nieuw gedrag te onderzoeken. Bij deze taken kijken muizen naar een beeldscherm en geven zij respons op basis van wat zij zien. |

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

In het project worden wetenschappelijke gegevens verzameld die bijdragen aan de fundamentele kennis over de volgende onderwerpen: 1) de interactie tussen zenuwcellen in verschillende visuele gebieden tijdens visuele taken, 2) de rol van verschillende gebieden bij de omzetting van visuele informatie in een doelgerichte beweging, 3) de veranderingen in de verbindingen tussen gebieden tijdens het leren van een nieuwe visuele taak, en 4) de rol van verschillende typen cellen in verschillende lagen van de hersenschors tijdens visuele perceptie, het activeren van het werkgeheugen, het vormen van een doelgerichte beweging en tijdens het leren.

Dit project dient in eerste instantie een wetenschappelijk doel. Het is onze overtuiging dat de nieuw verworven kennis op termijn zal bijdragen aan een beter begrip van ziektebeelden waarbij de interacties tussen hersengebieden zijn verstoord, zoals schizofrenie en autisme. Ook kan de nieuw verworven kennis van belang blijken voor het maken van neuroprotheses om blinden weer te kunnen laten zien. |

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor deze experimenten gebruiken wij in vijf jaar tijd maximaal 7120 muizen. |

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

Negatieve gevolgen voor het welzijn van proefdieren zijn 1) pijn als gevolg van een operatie, 2) lichte stress tijdens het uitvoeren van de taken. |

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

Voor 79% van de muizen zal het ongerief matig zijn, omdat voor de meeste van onze proeven een operatie onder anesthesie nodig is. Dit niveau van ongerief is echter van korte duur. De rest van de tijd dat een muis in de proef zit, het ongerief licht. Voor 21% van de dieren is het ongerief ingeschat als licht. |

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop gedood, waarna ze onder andere worden gebruikt voor anatomisch en weefselonderzoek. |



## 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.

Om in detail de interacties tussen verschillende hersengebieden bloot te leggen, is het belangrijk gedrag te bestuderen en tezelfdertijd hersenactiviteit te meten en te beïnvloeden. Het gebruik van celculturen, of van diersoorten lager dan zoogdieren, zal niet leiden tot het bereiken van onze doelstelling. De mogelijkheid om invasieve metingen in mensen te doen terwijl ze wakker zijn, beperkt zich tot een paar patiënten per jaar. En hoewel niet-invasieve methoden zoals MRI, EEG en psychofysica in mensen zeer nuttig zijn om doelgericht gedrag op grotere schaal te onderzoeken, kunnen deze methoden tot op heden niet voldoende detail bieden om onderliggende processen te begrijpen. Vervanging van deze dierproeven is daardoor niet mogelijk.

### 4.2 Vermindering

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

Aan het streven naar vermindering is op de volgende manier invulling gegeven. Ten eerste proberen wij dieren voor langere tijd te observeren en meerdere keren bij hetzelfde dier te meten, wat ook de statistische betrouwbaarheid vergroot. Ten tweede zullen we het aantal dieren dat we nodig hebben voorafgaand aan een experiment bepalen aan de hand van een statistische toets. Als we hierover nog geen uitspraak kunnen doen, zullen we eerst slechts een klein aantal dieren gebruiken in een testexperiment, om de grootte van het effect te kunnen schatten. Daarna kunnen we alsnog het aantal dieren bepalen aan de hand van een statistische toets. Ten derde zijn we van plan zowel mannetjes als vrouwtjes te gebruiken, zodat geen dieren onnodig worden gedood door een overschot van een geslacht. Ten slotte gebruiken we zoveel mogelijk dieren die in de experimenten hebben meegedaan ook voor anatomische en weefselstudies.

### 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.

Muizen zijn in staat redelijk complexe taken te leren in een paar weken tijd. Daar komt bij dat er voor onderzoek met muizen een groot aantal technieken beschikbaar is. Ook is het aanbod van genetisch gemodificeerde muizen groot. De combinatie van deze factoren maakt het mogelijk processen tot in het kleinste detail te onderzoeken, terwijl netwerken in het brein en visueel gedreven gedrag intact blijven.

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

- 1) Dieren die we gebruiken voor gedragsexperimenten zitten in een verrijkte kooi met een schijf om op te rennen en een "huisje". Daarnaast worden ze gehuisvest in een omgekeerd dag/nacht ritme, zodat ze niet gestoord worden tijdens hun rustperiode.
- 2) We proberen het stressniveau zo laag mogelijk te houden door nieuwe trainingsprocedures langzaam in te voeren, en de dieren eerst aan de interactie met de onderzoeker te laten wennen door ze op te pakken en met ze te spelen.
- 3) Operaties zijn onder anesthesie. Ook krijgen de dieren pijnstillende middelen toegediend.
- 4) Gedrag, uiterlijk en gewicht van dieren worden op regelmatige basis gecontroleerd (tijdens trainingdagen en kort na een operatie 1-2 keer per dag, anders 1 keer per week). Bij tekenen van afwijkingen wordt actie ondernomen (bijvoorbeeld door extra krachtvoer of pijnmedicatie), of wordt er een proefdierdeskundige geraadpleegd. Er zijn duidelijke humane eindpunten opgesteld.

Het doden van de dieren aan het einde van een experiment wordt onder anesthesie gedaan. |

---

## **5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

| 6 december 2016 |

---

Beoordeling achteraf

| Nee |

---

Andere opmerkingen

| Nee |

---