



## Niet-technische samenvatting 2015249

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Hersencircuits: ontwikkeling en afwijkingen bij neurale ontwikkelingsstoornissen |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Synaps, Fragiele X syndroom, spontane activiteit, visueel systeem |

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

### 3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Zenuwcellen in de hersenen vormen al vóór de geboorte functionele circuits. Daardoor kunnen onze hersenen direct na de geboorte informatie begrijpen. Met deze prille functionele circuits worden al veel aspecten van persoonlijkheid en talenten vastgelegd.
- In het project willen we de mechanismen onderzoeken die het ontstaan van deze functionele verbindingen in de ontwikkelingsfase sturen. We onderzoeken vooral het visuele systeem in pasgeboren muizen. Muizen zijn blind tot een leeftijd van twee weken. Dat biedt de mogelijkheid ontwikkelingsprocessen te onderzoeken die zich voltrekken vóórdat de muis visuele informatie van buiten ontvangt. Eerdere studies toonden aan dat in deze fase de hersenen specifieke patronen van *spontane* elektrische activiteit genereren en dat deze activiteit belangrijk is voor het verbinden van zenuwcellen tot circuits: een blokkade van de spontane activiteit resulteert in afwijkende hersencircuits met permanente consequenties voor hersenfuncties. Afwijkingen in de spontane activiteit kunnen daarmee gevolgen hebben voor het functioneren van het zenuwstelsel op latere leeftijd. Zo zijn afwijkende patronen van spontane activiteit gevonden bij autistische kinderen.
- Hoewel het duidelijk is dat spontane elektrische activiteit tijdens de ontwikkelingsfase belangrijk is voor het vastleggen van neurale circuits, is het niet duidelijk welke mechanismen daarbij een rol spelen.
- Doel van het onderzoek is 1) beter te begrijpen hoe de hersenen zich ontwikkelen onder normale omstandigheden en wat er misgaat bij een neurale ontwikkelingsstoornis, en 2) nieuwe inzichten te verwerven die bijdragen aan de diagnose en behandeling van deze stoornissen. |
- 
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- | Dit project levert fundamenteel inzicht op in de werking van de hersenen. In kaart wordt gebracht in hoeverre processen in de vroege ontwikkeling, onafhankelijk van zintuigelijke ervaring, de vorming van functionele hersencircuits aansturen. We zullen ook inzicht krijgen in het belang van deze processen voor hersenfuncties vooral voor visuele waarneming en visueel gestuurd gedrag.
- Dergelijk onderzoek is van belang voor een beter begrip van complexe aandoeningen zoals mentale retardatie, autisme of de erfelijke ziekte NF1. We voorspellen dat deze aandoeningen worden veroorzaakt door slechts kleine fouten in de vroege ontwikkelingsfase. We verwachten dat ons onderzoek licht zal werpen op de oorzaken van neurale ontwikkelingsstoornissen en bijdraagt aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostische en therapeutische middelen. |
- 
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- | Naar schatting zijn 3300 volwassen muizen, 6200 pasgeboren muizen en 1000 muizenembryo's nodig. |
- 
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn
- | Het merendeel van de experimenten wordt uitgevoerd bij dieren onder narcose en leidt tot licht ongerief. Een aantal experimenten wordt uitgevoerd zonder narcose, maar met pijnbestrijding. Bij deze experimenten kan ongerief ontstaan doordat het hoofd van het dier is gefixeerd. Een aantal experimenten omvat ingrepen die bij het ontwaken uit de narcose

van de proefdieren?	ongerief kunnen veroorzaken. ]
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Licht ongerief (56% van de dieren) Matig ongerief (44% van de dieren) ]
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren zullen in het kader van of na afloop van de experimenten worden gedood ]

## 4 Drie V's

<p>4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Doordat neuronen zich niet vermeerderen, kunnen deze niet goed worden gekweekt buiten het lichaam. Zenuwcellen die ontstaan uit stamcellen in kweek verwerven een aantal, maar niet alle, eigenschappen van de zenuwcellen zoals die ontstaan tijdens de ontwikkeling van een organisme. Om erachter te komen welke processen betrokken zijn bij de hersenontwikkeling zijn we afhankelijk van het gebruik van uit geïsoleerd hersenmateriaal gekweekte cellen en van experimenten met levende proefdieren.</p> <p>Er zijn momenteel geen niet-invasieve technieken beschikbaar waarmee activiteiten van zenuwcellen of synapsen bestudeerd kunnen worden. Omdat juist dat het niveau is waarop de mechanismen van hersenontwikkeling werken zijn niet-invasieve technieken niet geschikt voor dit onderzoek.</p> <p>Wel kunnen aspecten van hersenontwikkeling worden bestudeerd in <i>in vitro</i>-preparaten. We gebruiken deze preparaten wanneer mogelijk om het aantal proefdieren en het niveau van ongerief te verminderen.</p> <p>Echter, een aantal ontwikkelingsprocessen doet zich alleen voor in een intact dier en om deze processen te kunnen bestuderen zijn <i>in vivo</i> experimenten onontbeerlijk. ]</p>
<p>4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>Dankzij statistisch onderbouwde studies, gefaseerde uitvoering van de experimenten, en eerder opgebouwde ervaring is het mogelijk wetenschappelijk verantwoorde studies uit te voeren met een minimum aantal proefdieren en een minimum aan ongerief.</p> <p>Waar mogelijk worden <i>in vitro</i>-experimenten gebruikt om moleculaire mechanismen te identificeren en om nieuwe technieken te testen. ]</p>

#### 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.

De experimenten worden uitgevoerd met muizen omdat de muis de best-onderzochte soort is in onderzoek naar neurale ontwikkelingsstoornissen. Daardoor kunnen we voortbouwen op de expertise van vele internationale laboratoria. De beschikbaarheid van transgene muizen zorgt ervoor dat we de fouten in de hersenontwikkeling kunnen bestuderen. Ten slotte: pasgeboren muizen zijn bij de geboorte nog niet volledig ontwikkeld en openen de ogen pas na twee weken, wat onderzoek naar de vroege fase van hersenontwikkeling mogelijk maakt. ]

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

Om ervoor te zorgen dat er zo weinig mogelijk stress en ongerief optreedt, nemen we de volgende voorzorgsmaatregelen:

- Alle chirurgische ingrepen worden onder narcose uitgevoerd en gecombineerd met pijnbestrijding.
- Ook de metingen worden waar mogelijk onder narcose uitgevoerd.
- De dieren worden warm gehouden en, als ze niet onder narcose zijn, omwikkeld met verbandgaas. Hierdoor wordt de nestsituatie, waarbij veel pups op elkaar liggen, nagebootst. Dit vermindert de stress wanneer het hoofd van het dier is gefixeerd.
- De dieren worden nauwgezet gecontroleerd om potentiële bronnen van ongerief snel te kunnen identificeren.
- Ingrijpen (doden) wanneer de dieren meer dan verwacht ongerief ondervinden. ]

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[10-5-2016 ]

Beoordeling achteraf

[Nee ]

Andere opmerkingen

Nee