Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting NTS 2016640

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Hersengebieden die betrokken zijn bij het vormen van autobiografisch geheugen.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	geheugen, gedrag, neuronale activiteit, moleculaire mechanismen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- X Fundamenteel onderzoek
- ☐ 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)

Het vermogen om te leren, informatie op te slaan en ons dit later te herinneren is fundamenteel aan het leven, omdat we voortdurend beslissingen nemen en ons gedrag aanpassen op basis van voorgaande ervaringen. Ziektebeelden waarbij het geheugen is aangetast, zoals Alzheimers' dementie, treffen miljoenen mensen wereldwijd en hebben een grote emotionele en sociaal-economische impact. Inzicht in de biologische processen die aan ons geheugen ten grondslag liggen, zowel op het niveau van de hersenen als op het niveau van het gedrag van het individu, is hard nodig om beter te kunnen begrijpen hoe aandoeningen van het geheugen ontstaan.

Elk moment verwerken onze hersenen heel veel informatie die binnenkomt via onze sensorische organen zoals de ogen, oren en huid. Deze informatie

		wordt samengebracht en zo ontstaat er een mentale ervaring die is opgebouwd uit veel verschillende componenten (beeld, geluid, aanraking etc). Onze hersenen slaan elke ervaring op als een uniek geheugenspoor. Op deze manier kunnen we ons elk van onze ervaringen afzonderlijk van elkaar herinneren. Een vraag als "Waar heb ik mijn auto geparkeerd?" kan alleen worden beantwoord als correct herinnerd wordt dat de auto vandaag op een andere plek staat dan gisteren of verleden week. Het goed vormen en opslaan van ervaringen zorgt ervoor dat we maar een kleine aanwijzing nodig hebben om ons de gehele ervaring weer te herinneren. Bijvoorbeeld, het voelen van de autosleutel in de broekzak kan ertoe leiden dat we ons herinneren waar we de auto hebben geparkeerd. Een verstoring van de eigenschappen om voor elke ervaring een uniek geheugenspoor te vormen en deze in zijn geheel voor de geest te halen op basis van een enkele aanwijzing leidt tot verwarring of zelfs tot een abrupt en totaal vergeten van de informatie. In dit project proberen we een antwoord te vinden op de vragen: Op welke manier wordt informatie van verschillende sensorische organen geïntegreerd in een geheugenspoor? Welk deel van de hersenen is belangrijk voor het opslaan van gelijksoortige ervaringen? Leidt verstoring van de hersenen tot verwarring die zich uit in gedrag? Wat zijn de neurale en moleculaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het vormen, opslaan en herinneren van ons geheugen? Om een antwoord te vinden op deze vragen meten we de electrische activiteit in de hersenen en zoeken we uit of moleculaire mechanismen in de hersenen verschillen tussen normale en verstoorde geheugenvorming, opslag en herinnering.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wetenschappelijk belang: het begrijpen van de delen van de hersenen die betrokken zijn bij het vormen, opslaan en gebruik van autobiografisch geheugen. Hiermee krijgen we fundamenteel inzicht in de neurale en moleculaire mechanismen van ons geheugen wanneer informatie uit verschillende bronnen wordt geïntegreerd en onderscheid wordt gemaakt tussen geheugensporen die erg op elkaar lijken om zo verwarring en vergeetachtigheid te voorkomen. Maatschappelijk belang: Het primaire doel van dit onderzoek is kennisvermeerdering over de neurale en moleculaire fundamenten van essentiële aspecten van geheugenfuncties. Meer kennis van de oorzaken van verwarring en vergeetachtigheid draagt bij aan het begrip van hersenaandoeningen waarbij geheugenfuncties zijn verstoord zoals Alzheimers' dementie en kan belangrijk zijn bij het ontwikkelen van therapieën voor deze ziektebeelden alsook voor de ontwikkelingen voor strategieën ter promotie van gezond ouder worden.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen maximaal 1010 ratten worden gebruikt
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Binnen dit onderzoek worden experimenten gedaan die licht tot matig ongerief bij de dieren kunnen veroorzaken: Het geheugen van de dieren wordt onderzocht met behulp van gedragstesten. Hierbij moeten de ratten een taak uitvoeren, waarbij ze een voedselbeloning kunnen verdienen. Hoewel de negatieve gevolgen minimaal zijn, worden de dieren enigszins beperkt in hun voedselinname, wat met name bij de start van de training licht ongerief kan veroorzaken.

Een deel van de ratten wordt onder adequate anesthesie geopereerd. Tijdens en na operaties zal pijnstilling worden toegepast, maar verwacht wordt dat operaties kortdurend (1-2 dagen) tot matig ongerief kunnen leiden.

Bij een deel van de dieren zullen tijdens een operatie onder anesthesie electroden worden geplaatst om hersenactiviteit te meten. Na deze operatie moet het dier individueel gehuisvest worden omdat er zo voorkomen wordt dat kooigenoten de behuizing van de electroden beschadigen waardoor het dier zichzelf en anderen zou kunnen verwonden. De ratten worden gehuisvest in ruimten waar soortgenoten zijn zodat ze elkaar wel kunnen zien, ruiken en horen. Individuele huisvesting kan mild ongerief opleveren.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	We verwachten voor 72 ratten maximaal licht ongerief (ratten die alleen gedragstesten ondergaan)en voor 938 ratten maximaal matig ongerief (dieren die naast de gedragstesten ook operaties ondergaan.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden geëuthanaseerd onder diepe anesthesie en het hersenweefsel wordt gebruikt voor 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.	Het gaat bij deze experimenten primair om het bestuderen van de combinatie van cognitie, gedrag en onderliggende neuronale mechanismen. Technieken die beschikbaar zijn voor humaan onderzoek (fMRI, EEG, MEG etc.) bieden niet de mogelijkheid om de neuronale mechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij het vormen en ophalen van herinneringen op cellulair en moleculair niveau. Dit is omdat het met deze technieken niet mogelijk is om de activiteit van individuele cellen te meten of om de verschillende onderdelen van de hersenen die betrokken zijn bij leren en geheugen precies genoeg te bereiken. Complexe cognitieve processen, zoals geheugen (en het gedrag dat daarmee gepaard gaat) worden veroorzaakt door communicatie tussen grote aantallen hersencellen in verschillende hersengebieden. De wijze waarop de hersenen informatie verwerken kan alleen in het orgaan zelf bestudeerd worden, doordat we over onvoldoende kennis beschikken om hier betrouwbare alternatieven voor te ontwikkelen. Dit geldt vooral voor de precieze mechanismen die de hogere cognitieve processen (zoals geheugen) veroorzaken.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door geavanceerde en gevalideerde meetmethoden toe te passen kunnen we uit een enkel experiment veel meer gegevens (gedrag + cellulair of + moleculair) verkrijgen dan met standaard technieken. Hierdoor kunnen we het aantal benodigde dieren sterk reduceren. De benodigde aantallen dieren zijn gebaseerd op een uitgebreide kennis van de gebruikte methodes en biologische variatie in gedragstesten en moleculaire veranderingen. In geval van nieuwe methodes wordt eerst ervaring opgedaan in pilot experimenten. Tijdens deze pilot experimenten zullen aanknopingspunten om de methode te verfijnen worden benut.

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.	Ratten hebben een goed vermogen tot leren en kunnen veel verschillende soorten gedragingen laten zien, die nodig zijn om het vormen, opslaan en herinneren van specifieke herinneringen te onderzoeken. Door voorafgaand wetenschappelijk onderzoek is er een uitgebreide en goed gedocumenteerde basis wat betreft geheugenvorming in ratten. Dit vormt een belangrijke basis om het huidige onderzoek naar de neurale mechanismen van cognitieve processen uit te voeren. Daarnaast is de kennis van anatomie en fysiologie van rattenhersenen zeer uitgebreid. Dit is een belangrijke basis om het huidige onderzoek naar de neurale mechanismen van cognitieve processen uit te voeren. De navigatie van ratten in een ruimtelijke omgeving, en het vormen en ophalen van herinneringen hierin, is reeds tientallen jaren een erkend model voor autobiografisch geheugen in mensen.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en bekwame onderzoekers en dierverzorgers, die veel ervaring hebben op het gebied van geheugenonderzoek en de voorgestelde methoden. Ratten worden zoveel mogelijk in groepen gehuisvest. De ratten wordt ruim te tijd gegeven om te wennen aan de onderzoekers en aan de omgeving waar ze gedragstesten uitvoeren. Het welzijn van de ratten wordt gedurende hun verblijf frequent gemonitord (gewicht, vacht, etc). Bij operaties wordt algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen getroffen om infectie te voorkomen. Het postoperatieve herstel wordt nauwkeurig gevolgd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29-09-2016
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee