Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20171046

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Visuele waarneming door directe stimulatie van de hersenschors met als uiteindelijk doel herstel van het gezichtsvermogen voor blinden
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	perceptie, visuele prothese, blindheid, hersenschors, visuele waarneming

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ✓ 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)

Circa veertig miljoen mensen in de wereld zijn blind. Het verlies van het gezichtsvermogen vermindert hun autonomie en de kwaliteit van hun leven. In dit project willen we kennis ontwikkelen die het op termijn mogelijk zal maken een prothese te ontwikkelen. Deze prothese stimuleert het voor zicht verantwoordelijke deel van de hersenen (‘visuele hersenschors’) met behulp van micro-elektrodes. De elektrodes zijn verbonden met een camera. Een visuele hersenschorsprothese zou uitkomst kunnen bieden voor een grote groep patiënten want de meerderheid van de blinde patiënten heeft geen baat bij een netvliesprothese (chip in het netvlies) omdat bij hen de verbinding tussen het oog en de hersenen verloren is gegaan.

In de eerste plaats willen we onderzoeken hoe we waarneming kunnen

bewerkstelligen door het stimuleren van zenuwcellen in de visuele hersenschors. Daarnaast willen we inzicht krijgen in de wijze waarop de prothesebeelden worden verwerkt in andere hersengebieden om deze verwerking te kunnen vergelijken met de verwerking van normale visuele beelden. Dat stelt ons in staat de werking van latere generaties van de prothese te verbeteren. In dit project willen we de technologie ontwikkelen om camerabeelden te kunnen 'schrijven' op de visuele hersenschors. Onze inzichten in de hersenprocessen die ten grondslag liggen aan visuele waarneming zijn hierbij van essentieel belang.

Hoewel het idee om een visuele hersenschorsprothese te maken een lange geschiedenis heeft, is er in de laatste 15 jaar relatief weinig vooruitgang geboekt, mede omdat onderzoekers prothesen bij patiënten implanteerden voordat voldoende inzicht was verkregen in hun effectiviteit. Dit staat in contrast met de ontwikkelingen op het gebied van hersenschorsprothesen voor patiënten met verlammingen. In deze patiëntengroep zijn de eerste experimentele implantaten al zeer succesvol in de testfase; ze stellen verlamde patiënten in staat om bijvoorbeeld een robotarm te besturen, een ontwikkeling die mogelijk werd door zorgvuldig voorafgaand proefdieronderzoek.

Ons team ontwikkelt methoden om een visuele hersenschorsprothese in de mens mogelijk te maken. De prothese bestaat uit een groot aantal minuscule elektroden die chirurgisch worden aangebracht in de visuele hersenschors. De methode willen we eerst zorgvuldig uittesten in resusapen. We willen de verwerking van een elektrisch stimulatiepatroon in de visuele hersenschors vergelijken met de verwerking van beelden die via de ogen binnenkomen. Hoe communiceren hersencellen in verschillende gebieden van de hersenschors met elkaar tijdens de prothesebeelden? Is dat vergelijkbaar met de normale visuele waarneming? Hoe wordt een elektrisch geïnduceerde stimulus verwerkt door de hersenschors?

We verwachten in de komende 5 jaar voldoende inzichten te kunnen verschaffen in de efficiëntie van de visuele hersenschorsprothese zodat de eerste tests met de prothesen in blinde mensen kunnen worden opgestart. We hopen met dit project binnen afzienbare tijd nieuw perspectief te bieden voor blinde patiënten.

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 ontwikkeling van de prothese: 1) de verwerking van elektrisch geïnduceerde hersenactiviteit, 2) de wijze waarop zenuwcellen in verschillende visuele gebieden samenwerken tijdens de interpretatie van het prothesebeeld en tijdens normale waarneming, 3) de wijze waarop het prothesebeeld of een visueel beeld wordt omgezet in een doelgerichte (oog)beweging, 4) de vraag of het mogelijk is de aandacht te richten op sommige aspecten van het prothesebeeld en, zo ja, hoe zich dat verhoudt tot aandachtsverschuivingen binnen een visueel beeld en 5) de mate van complexiteit van patronen van hersenstimulatie die kunnen worden waargenomen als een visueel beeld. We weten dat elektrische stimulatie van een enkele elektrode in de visuele hersenschors leidt tot de waarneming van een enkel lichtpunt. Ons doel is kennis te vergaren over de verwerking van visuele stimuli door de hersenen om een hersenschorsprothese voor complexere waarnemingen te kunnen ontwikkelen. Op welke wijze kunnen we informatie van een camera het best overdragen op de hersenen van blinde patiënten?
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen	Voor deze experimenten gebruiken wij in vijf jaar tijd maximaal 14 resusapen.

	zullen worden gebruikt?	
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 operaties. Daarom worden de operaties verricht onder volledige anesthesie en wordt gezorgd voor adequate pijnbestrijding, 2) gewenning aan het uitvoeren van de taken. Dat gebeurt stap voor stap om stress te vermijden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Voor de resusapen zal het ongerief matig zijn, omdat voor de proeven operaties onder anesthesie nodig zijn. Dit niveau van matig ongerief is van korte duur. De rest van de tijd dat een aap in de proef zit, is het ongerief licht.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De maximaal zeven dieren met testversies van de protheses zullen na afloop van de proef worden gedood omdat we inzicht moeten krijgen in de mogelijke schadelijke effecten van de prothese op het hersenweefsel. Het hersenweefsel wordt onderzocht onder de microscoop. De andere, maximaal zeven dieren, worden alleen gedood als er een wetenschappelijke noodzaak bestaat de posities van de implantaten nauwkeurig te bepalen. Indien die noodzaak er niet is worden de mogelijkheden overwogen om het dier blijvend sociaal te huisvesten binnen het Instituut of wordt overwogen het dier te herplaatsen (zie het NCad advies over herplaatsing: https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-herplaatsing).

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. Knaagdieren zijn ook niet geschikt omdat hun visuele hersenschors te klein is om de prothese uit te proberen. Bovendien kunnen zij niet getraind worden in de visuele taken die nodig zijn in dit onderzoek. Daar waar mogelijk maken we gebruik van niet-invasieve methoden zoals MRI, EEG en psychofysica in mensen, maar deze metingen stellen ons niet in staat om een hersenschorsprothese voor blinden te ontwikkelen omdat ze ons niet in staat stellen om hersencellen met voldoende resolutie te stimuleren. Vervanging van deze dierproeven is niet mogelijk. Eerdere pogingen om een dergelijke prothese rechtstreeks op patiënten uit te testen hebben geleid tot complicaties voor de patiënten zonder dat zij profijt hadden van de prothese (zie bv "Search for Paradise" door Jens Naumann).
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In elk van de projecten willen we resultaten bij twee dieren verkrijgen. Soms is het nodig een derde dier te testen, indien een resusaap een bepaalde taak niet kan leren of indien er verschillen bestaan tussen de resultaten bij de eerste twee dieren. Het is onze ervaring dat we betrouwbare resultaten verkrijgen met twee of maximaal drie apen per experiment. Verdere vermindering vindt plaats omdat dezelfde dieren kunnen worden gebruikt in meerdere experimenten. Zo'n nieuw experiment bestaat veelal uit het trainen van een dier voor een andere taak.
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de	Alle procedures (inclusief de huisvesting van de resusapen) zijn erop gericht het ongerief voor de dieren zoveel mogelijk te beperken. Er is veel bekend

diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	over de visuele hersenschors van de resusaap en dit proefdier is het enige met een visueel systeem dat voldoende lijkt op dat van de mens om een visuele hersenschorsprothese te kunnen ontwikkelen.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	1) We beperken we de hoeveelheid stress tot een minimum door de apen geleidelijk te laten wennen aan alle aspecten van de gedragstaken. Dit is ook van belang voor het welslagen van de experimenten, daar gestreste dieren niet of nauwelijks zullen participeren. 2) De dieren worden getraind in een regime met gecontroleerde vloeistofopname. Zij krijgen de voor hun gezondheid benodigde hoeveelheid vocht tijdens de training. We hanteren een zorgvuldig protocol om negatieve effecten van deze werkwijze te voorkomen. In onze ervaring leidt dat tot gering ongerief en zijn er geen negatieve gevolgen voor de gezondheid. 3) Alle operaties worden uitgevoerd onder anesthesie door personen die goed zijn opgeleid en een ruime ervaring hebben. Na de operaties worden pijnstillers gebruikt om postoperatieve pijn te voorkomen. 4) De implantaten (waaronder de prothese zelf) zijn speciaal ontworpen op basis van de anatomie (CT-scan en MRI scan) van individuele dieren. 5) De dieren worden zoveel mogelijk sociaal gehuisvest, in tweetallen in een verrijkte omgeving, om zo het ongerief van het leven in een kooi te beperken en om de cognitieve vermogens in conditie te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24-10-2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee