Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20173124

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De rol van de frontale cortex in aandacht en impulsiviteit
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Hersenwetenschappen, fundamenteel, ratten, muizen, aandacht, impulsiviteit

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)

Aandacht en concentratie zijn van groot belang om normaal te functioneren in het dagelijks leven. Naast psychiatrische aandoeningen als aandachtstekortstoornis (ADD) en aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) is aandacht vaak ook aangetast in andere, veel voorkomende ziektes zoals de ziekte van Alzheimer of depressie. We weten dat een aantal hersengebieden nauw betrokken zijn bij aandacht: met name de prefrontale cortex. Deze bestaat uit veel verschillende onderdelen, ontvangt informatie uit een groot deel van het brein en stuurt dit ook weer naar een groot deel van het brein door.

We weten dat dieren en mensen slechter aandacht aan specifieke gebeurtenissen in hun omgeving kunnen besteden als de prefrontale cortex minder goed functioneert. Het is nog niet duidelijk hoe alle verschillende

		onderdelen met elkaar samenwerken, en ook hoe alle inkomende en uitgaande informatie van belang is. Daarom willen we in dit project kijken hoe de prefrontale cortex precies werkt als een dier, en uiteindelijk de mens, ergens de aandacht op richt.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Na afloop van dit project verwachten we te weten hoe de verschillende onderdelen van de prefrontale cortex van invloed zijn op aandacht, en weten we ook wat daarin de rol is van de hersengebieden die informatie uitwisselen met de prefrontale cortex. Wetenschappelijk gezien is dit nog onbekend terrein: tot nu toe heeft onderzoek zich beperkt tot het stilleggen van de hele prefrontale cortex. Wij willen dus verder gaan door de functionele populaties van de frontale cortex te karakteriseren. Het maatschappelijk belang is groot, doordat we met completere kennis over de werking van de prefrontale cortex gerichter op zoek kunnen naar een behandeling voor aandachtsstoornissen, en symptoombestrijding in ziektes waar aandacht aangetast is. Daarnaast leren we meer over de manier waarop de hersenschors georganiseerd is: informatie die vrijwel zeker toepasbaar is op andere delen van de schors.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	We gebruiken hier zowel ratten als muizen, en we verwachten de volgende aantallen nodig te hebben: Ratten: maximaal 1780 Muizen: maximaal 2090
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De proefdieren zullen een operatie ondergaan, waarbij een virus wordt geïnjecteerd en ze in sommige gevallen een klein implantaat in het brein krijgen. Daarna worden ze getraind in een aandachtstaak. Tijdens de training worden de dieren individueel gehuisvest en krijgen ze weinig eten, om voldoende gemotiveerd te zijn om de gedragstaak uit te voeren, waar ze voedsel mee verdienen. De dieren hebben onbeperkt toegang tot drinken. Tijdens de taak zelf worden de dieren ofwel geïnjecteerd, ofwel aangesloten aan een kabeltje om hersenactiviteit te meten. Deze handelingen worden ingeschaald als matig ongerief. De dieren worden verder elke dag gecontroleerd en het verblijf in de kooi wordt zo aangenaam mogelijk gemaakt. Aan het einde van het experiment, of bij het voortijdig bereiken van een humaan eindpunt, worden de dieren gedood.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het geschatte ongerief is maximaal matig voor 90% van de dieren. Minimaal 10% van de dieren heeft maximaal licht ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na de proeven gedood om de hersenen te kunnen bestuderen.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom	De fundamentele kennis over de werking van de prefrontale cortex die we uit dit soort experimenten halen, kunnen we niet uit onderzoek bij mensen krijgen. Methodes als fMRI en PET hebben niet de resolutie om specifieke hersencellen of kleine groepen cellen bij een levend mens vast te leggen. We kunnen het ook niet met stamcellen of computersimulaties

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	onderzoeken: met geen van beide methoden is het nu mogelijk een levend wezen te simuleren. Het onderzoek kunnen we goed bij ratten en muizen uitvoeren, omdat we daar wel alle hersengebieden en losse hersencellen goed kunnen bereiken. Ratten en muizen lijken evolutionair gezien dusdanig veel op mensen, dat de kennis die we uit dit onderzoek halen goed vertaalbaar is.
4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door gebruik te maken van ons werkplan met een aantal keuzemomenten, in elke fase van het onderzoek, is het makkelijk om in een vroeg stadium van het project te besluiten of het voor het onderzoek zin heeft om door te gaan met een bepaalde celpopulatie of niet. Hiervoor kijken we eerst naar de meest veelbelovende richtingen: dat kunnen verbindingen naar andere hersenengebieden zijn, of juist inkomende informatie in het brein, of een subonderdeel van de prefrontale cortex. Daarnaast hebben we ook per experiment berekend wat de kleinst mogelijke groepsgrootte is om met redelijke zekerheid te zeggen of een experimenteel resultaat wel of niet van belang is. Tenslotte heeft onze onderzoeksgroep veel expertise met soortgelijke experimenten, waardoor de uitval van dieren ook nog beperkt zal zijn, en werken we samen met andere onderzoeksgroepen die ook veel ervaring hebben met dit type onderzoek.
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.	We gaan onderzoeken hoe de prefrontale cortex werkt als er gericht aandacht aan iets wordt besteed. Ratten zijn ideaal voor gedragsonderzoek, omdat ze het vermogen hebben om aandachtstaken binnen afzienbare tijd te leren, het rattenbrein grote overeenkomsten heeft met dat van mensen, en omdat voor ratten ook diverse virale gereedschappen beschikbaar zijn die we nodig hebben voor gedragsonderzoek. Daarnaast willen we muizen gebruiken omdat er transgene muislijnen beschikbaar zijn die het mogelijk maken om verschillende prefrontale celtypen te kunnen identificeren en de activiteit van deze cellen te kunnen remmen of stimuleren.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Getrainde wetenschappers voeren de operaties uit. Alle dieren worden onder diepe anesthesie gebracht voor aanvang van operaties en tijdens de operatie wordt pijnstilling gegeven aan de dieren om het ongerief zo laag mogelijk te houden. De dieren zullen eens per dag worden gecontroleerd. Ook zijn er humane eindpunten gedefinieerd om onnodig lijden te voorkomen, maar de kans hierop is klein (<3%). Voordat er meer dan matig optreedt worden de humane eindpunten toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee