



Niet-technische samenvatting 20173266

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Visuele waarneming door optogenetische stimulatie van de hersenschors
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Optogenetica, visuele waarneming, blindheid, perceptie, visuele schors

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Blindheid gaat ten koste van de autonomie en (mede daardoor) de kwaliteit van leven van mensen. Soms kan het gezichtsvermogen worden hersteld met behulp van een chip op het netvlies (retinale implantaten), maar vaak biedt dit geen uitkomst omdat de ogen beschadigd zijn, of de verbinding tussen de ogen en het brein is uitgevallen. De enige manier om in dergelijke gevallen het zicht te herstellen is een prothese die de visuele informatie vanuit een camera rechtstreeks overdraagt naar de visuele hersenschors. Camerabeelden worden omgezet in elektrische impulsen van dat deel van ons brein. In ons lab werken wij aan zo'n prothese. In dat verband willen we onderzoeken of het mogelijk is om de visuele hersenschors te stimuleren door gebruik te maken van optogenetica: -t lichtgevoelige receptoren worden ingebouwd in zenuwcellen in de hersenen. Door met een lichtbron te schijnen kunnen de zenuwcellen worden aan- en uitgezet. Deze techniek zou een
---	---

belangrijke aanvulling kunnen zijn op (of een alternatief voor) de techniek die gebruikt maakt van elektrische stimulatie. Optogenetica is nauwkeuriger en kan mogelijk voor een natuurlijker beeld zorgen dan elektrische stimulatie. Optogenetica is echter een nieuwe techniek, waarnaar nog veel onderzoek moet worden gedaan. Met ons onderzoekproject willen we een eerste stap maken. Het lange termijn doel is het ontwikkelen van optogenetische techniek voor toepassing in een visuele prothese en tegelijkertijd kennis verwerven over (1) de beste wijze van optogenetische stimulatie en (2) de relevante mechanismen voor visuele waarneming.

Allereerst testen wij of optogenetische stimulatie van de visuele hersenschors een waarneming kan veroorzaken. We brengen daarbij de duur, frequentie en intensiteit van de stimulatie die leidt tot stabiele waarneming in kaart. Vervolgens bieden we complexere patronen aan de hersenschors aan waarbij sommige cellen worden geactiveerd en andere juist geremd.

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

Bij veel vormen van blindheid zijn de ogen (of de verbinding tussen ogen en hersenen) beschadigd en kan het zicht niet worden hersteld met netvliesprothesen. Voor deze patiënten is een prothese in de hersenschors een veelbelovende oplossing. Optogenetische technieken kunnen een waardevolle aanvulling zijn op (of een alternatief voor) een prothese op basis van elektrische stimulatie. De techniek zou kunnen leiden tot een betere controle over waar wordt gestimuleerd, welke cellen en hoe lang. Dit kan beelden opleveren met een hogere scherpte en daarmee een natuurlijker beeld voor de blinde patiënt.

Het project zal bovendien bijdragen aan onze wetenschappelijke inzicht in visuele waarneming. Om bij blinde patiënten op de juiste wijze zicht te kunnen bewerkstelligen is kennis over de werking van hersencellen die van invloed zijn op ons zicht van groot belang. De respons van een hersencel op een beeldpunt in de buitenwereld bestaat uit een aantal fasen. We onderzoeken of de verschillende fasen van de respons essentieel zijn bij de bewuste waarneming van dat beeldpunt. Deze kennis is van groot belang voor de werking van de prothese.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor deze experimenten gebruiken we in vijf jaar tijd maximaal 5 resusapen.

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) ongerief als gevolg van de chirurgische ingrepen verricht onder volledige anesthesie en adequate pijnbestrijding, 2) het ondervinden van stress tijdens het aanleren en uitvoeren van de taken; dit gebeurt stap voor stap om stress te verminderen.

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?

Een deel van de dieren kan gebruikt worden in andere proeven of kan na de proef met pensioen (zie het NCad advies over herplaatsing: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-herplaatsing>). Hergebruik of herplaatsing is afhankelijk van de doelstelling van de specifieke proef. Echter wanneer we inzicht moeten krijgen in de verspreiding van de 'optogenetische eiwitten' in het hersenweefsel wordt de aap gedood om de hersenen te onderzoeken onder de microscoop.



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 een visuele prothese te kunnen ontwikkelen moet deze getest worden in de hersenen van een proefdier dat complexe visuele taken kan uitvoeren op vergelijkbaar niveau als de mens. In vitro gekweekt hersenweefsel en computermodellen zijn daarvoor logischerwijs ongeschikt. Daarnaast is het voor het testen van een prothese belangrijk dat het visuele systeem van het proefdier voldoende lijkt op dat van de mens. De visuele hersenschors van knaagdieren is veel kleiner dan die van een mens en is op een andere manier georganiseerd. Daarbij kunnen de dieren niet leren hun ogen te richten op de voor het experiment belangrijke visuele informatie. De functie, organisatie en grootte van de hersenen van apen komen beter overeen met die van mensen, wat voor dit project essentieel is.

4.2 Vermindering

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

Het is onze ervaring dat we betrouwbare resultaten verkrijgen met twee of maximaal drie apen per experiment. Het voorgestelde aantal apen is het minimale aantal dat nodig is om statistisch betrouwbare resultaten te verkrijgen. Verdere vermindering vindt plaats omdat dezelfde dieren kunnen worden gebruikt in meerdere experimenten.

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.

Alle procedures en de huisvesting van de resusapen zijn erop gericht het ongerief voor de dieren zoveel mogelijk te beperken. Er is veel bekend over de visuele hersenschors in de resusaap en dit dier is het enige proefdier 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 de hoeveelheid stress zoveel mogelijk door de apen geleidelijk te laten wennen aan alle aspecten van de gedragstaken. Dit is ook van belang voor het welslagen van de experimenten, omdat gestreste dieren niet of nauwelijks zullen meewerken.

2) De dieren worden getraind via een regime met gecontroleerde vochtopname. Ze krijgen de benodigde hoeveelheid vocht tijdens de training. We hanteren een zorgvuldig protocol om negatieve effecten van de gecontroleerde vloeistofopname te voorkomen. In onze ervaring leidt dit protocol 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 dieren worden 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 te verbeteren. Indien aan het einde van de proeven de dieren moeten worden gedood, gebeurt dit onder volledige anesthesie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 28 november 2017

Beoordeling achteraf Ja

Andere opmerkingen Nee