



Niet-technische samenvatting 20173584

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Prikkelbaarheid van neuronale netwerken
1.2 Looptijd van het project	01-01-2018 t/m 31-12-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Prikkelbaarheid, hippocampus, cortex

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)	De hersenen zijn opgebouwd uit miljarden neuronen die onderling talloze verbindingen maken. Deze complexe neuronale netwerken liggen ten grondslag aan de vele functies van de hersenen, variërend van het verwerken van zintuigelijke informatie tot hogere mentale functies zoals geheugenprocessen. Verstoringen in (de ontwikkeling van) de neuronale netwerken kunnen leiden tot hersenaandoeningen zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, schizofrenie en epilepsie. In deze projectaanvraag willen we het functioneren van neuronale netwerken bestuderen. Daarbij richten we ons op de vraag hoe de prikkelbaarheid van verschillende type neuronen (zoals inhiberende neuronen) – als functionele bouwstenen van netwerken – wordt gereguleerd en hoe dat zich vertaalt naar de prikkelbaarheid van een netwerk van neuronen. Onder prikkelbaarheid wordt verstaan in welke mate de elektrische activiteit van neuronen/netwerken
---	---

wordt beïnvloed door input van andere neuronen/netwerken. Een specifiek aspect van ons onderzoek is de hersenontwikkeling. Daarbij vragen we ons af welke processen een rol spelen bij netwerkformatie en hoe een verstoorde hersenontwikkeling leidt tot een afwijkende netwerkprikkelbaarheid en daarmee samenhangend pathologische situaties (zoals epilepsie). We richten ons daarbij op verschillende signaleringssystemen (neurotransmittersystemen) in de hersenen om te onderzoeken hoe die bij de regulatie van de prikkelbaarheid van neuronen en netwerken betrokken zijn. Centraal in ons onderzoek staan twee hersengebieden, het parahippocampale gebied en de hippocampale formatie (PHR-HF) en de prefrontale cortex (PFC). Onze groep heeft veel ervaring met onderzoek naar deze twee gebieden, die beiden van belang zijn voor o.m. allerlei geheugenprocessen. Ons onderzoek zal niet alleen inzicht verschaffen in hoe de PHR-HF en PFC netwerken functioneren maar ook hoe een afwijkende netwerkprikkelbaarheid (als gevolg van bijvoorbeeld een verstoorde hersenontwikkeling) leidt tot hersenaandoeningen.

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <p>Wetenschappelijk belang: het verkrijgen van een fundamenteel inzicht in het functioneren van PHR-HF en PFC in het volwassen brein en hoe deze netwerken zich formeren tijdens de ontwikkeling. Daarbij zal inzicht worden verkregen in de rol van inhiberende neuronen en signaleringssystemen bij beide processen.</p> <p>Maatschappelijk belang: we zullen meer inzicht verkrijgen in hersenaandoeningen (bv. schizofrenie en epilepsie) waarvan bekend is dat een verstoorde ontwikkeling en/of een afwijkende netwerkprikkelbaarheid een rol speelt. Tevens zal het onderzoek nieuwe targets (in bv. de diverse signaleringssystemen) kunnen identificeren die mogelijk kunnen dienen voor toekomstige farmacotherapeutische behandelmethoden voor die aandoeningen.</p> |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | <p>Jonge en jongvolwassen ratten. Embryo's, pasgeboren en volwassen muizen (zowel genetisch gemodificeerd als wildtype).</p> <p>Aantallen: 1040 ratten en 6010 muizen.</p> |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | <p>De meeste dieren worden gedood zonder voorafgaande handelingen. Als gevolg hiervan zullen de dieren een licht ongerief ervaren. Voor een zeer beperkt aantal dieren is er een licht ongerief door één of twee toedieningen (i.p. injecties). Voor een aantal (zwangere) muizen geldt matig ongerief als gevolg van een operatie.</p> |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | <p>97%: licht ongerief</p> <p>3%: matig ongerief</p> |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | <p>Alle dieren zullen worden gedood waarna het hersenweefsel wordt gebruikt voor <i>ex vivo</i> onderzoek.</p> |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|---|--|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig | <p>Voordat er dierproeven worden uitgevoerd, wordt bestaand materiaal (bv. ingevroren of gefixeerd weefsel en/of data) zorgvuldig geanalyseerd. Ook proberen we zoveel mogelijk informatie te verkrijgen uit proeven met</p> |
|-----|---|--|

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

gekweekte cellijnen. Proefdieren blijven altijd nodig om complexe netwerkprocessen (en hoe netwerken zich ontwikkelen) te bestuderen. Er is, tot nu toe, geen andere manier om deze gedetailleerde kennis te verkrijgen. Met de ontwikkeling en inzet van steeds krachtiger wordende (computer)modellen is de verwachting dat in de toekomst het aantal proefdierexperimenten naar dergelijke extreem complexe processen zou kunnen verminderen.

4.2 **Vermindering**

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

De hersenen van één dier worden door zoveel mogelijk onderzoekers gebruikt, of worden voor zoveel mogelijk experimenten gebruikt. Hiermee kunnen we het aantal dieren tot een minimum beperken. Vermindering wordt ook bereikt door gebruik te maken van technieken waarmee in hetzelfde weefsel (hersenplakjes) de activiteit van meerdere neuronen tegelijkertijd kan worden gemeten. Tevens zal het gebruik van computermodellen leiden tot een betere voorspelling van de resultaten, waardoor er uiteindelijk minder experimenten nodig zullen zijn.

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.

Veel experimenten waarop we ons onderzoek baseren zijn in het verleden gedaan met ratten (incl. een deel van ons eigen onderzoek). Daarom zal een gedeelte van ons onderzoek ook gedaan worden met ratten, om zo de nieuwe bevindingen te kunnen vergelijken met de kennis opgedaan in het verleden. Met nieuwe genetische methoden (verandering van de genetische eigenschappen met de *in utero* techniek) kan het hier beschreven onderzoek verder verfijnd worden. De muis is bij uitstek geschikt om genetische veranderingen in aan te brengen. Omdat ook in de rest van de wetenschappelijke wereld bij onderzoek naar netwerkprikkelbaarheid -en ontwikkeling veelvuldig gewerkt wordt met muizen, kunnen we gebruik maken van eerdere resultaten van collega's en hoeven we geen experimenten te herhalen die elders al zijn uitgevoerd.

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 diervverzorgers, die veel ervaring hebben op het gebied van onderzoek naar netwerkprikkelbaarheid en hersenontwikkeling en de voorgestelde methoden. Bij chirurgische ingrepen wordt algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen getroffen om infecties te voorkomen. Het herstel wordt nauwkeurig gevolgd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

29 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee