

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De vorming van het semantisch geheugen
1.2	Looptijd van het project	1-9-2020-31-8-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	geheugen, slaap,cortex, hippocampus, replay

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 of het welzijn van mens of dier
- ☐ 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 geheugen, oftewel het vermogen om informatie op te slaan, te verwerken en later weer op te roepen, staat aan de basis van menselijke cognitie. Het is een actief proces, waarbij de geschiedenis van een individu vertaald wordt in een model bestaande uit zowel de interne als externe omgeving van het individu, om zo toekomstige keuzes te kunnen optimaliseren. Toch kunnen we ons niet alle details van elke gebeurtenis, die we ooit ondergingen, herinneren. Dit komt doordat ons brein de dagelijks inkomende stroom aan informatie sorteert en kiest welke informatie en hoeveel details daarvan bewaard moet worden. Deze verwerking van informatie en vorming van ons lange-termijn geheugen vindt plaats na het leren en dan vooral gedurende perioden waarin de hersenen "offline" zijn, zoals tijdens slaap. In dit project willen we te weten komen hoe individuele gebeurtenissen uiteindelijk leiden tot algemene kennis. Om dit te onderzoeken ontwikkelen we een nieuw en complex gedragsexperiment voor zowel ratten als muizen waarbij door middel van verschillende technieken metingen gedaan kunnen worden in meerdere hersengebieden, zoals de hippocampus en prefrontale cortex, die in verband zijn gebracht met de vorming van het geheugen. Verder zullen verschillende methoden gebruikt worden waarmee tijdelijk de hersenactiviteit in bepaalde hersengebieden verminderd kan uitgeschakeld kunnen worden, om zo te testen hoe belangrijk deze gebieden zijn voor de vorming van het geheugen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De resultaten van dit project zullen een beter inzicht geven in hoe we leren en kunnen daardoor ook informatief zijn voor toekomstig onderzoek naar het geheugen en slaap-gerelateerde ziektes of ziektes die slaap-gerelateerde geheugenprocessen beïnvloeden, zoals dementie. Bijvoorbeeld één van de eerste symptomen bij de ziekte van Alzheimer is een vermindering van de vorming van het langetermijngeheugen tijdens slaap.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	730 muizen, 1200 ratten

3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De operatie die de dieren moeten ondergaan, kan stress en ongemak voor de dieren veroorzaken. Om neurale opnames mogelijk te maken, worden in de hersenen van ratten geminiaturiseerde electrodes geïmplant. De operatie zal negatieve gevolgen veroorzaken, bijvoorbeeld stress, risico van infectie, en pijn tijdens het herstel na de operatie. De neurale opname-experimenten kunnen ook enig ongemak voor de dieren veroorzaken. Dit komt omdat ze moeten wennen aan het dragen van een opnamesysteem op hun hoofd. Uit onze ervaring blijkt dat dieren hier snel aan wennen (1-2 dagen). Wanneer ze eraan gewend zijn, gedragen ze zich vergelijkbaar met andere, niet-geïmplanteerde ratten en muizen. Voor sommige experimenten moeten de dieren worden geïnjecteerd met een medicijn. Dit kan ook wat stress en mild ongerief veroorzaken. Voor dieren die individueel moeten worden gehuisvest na de operatie kan sociaal isolement stress veroorzaken. Voor sommige dieren beperken we licht het voedsel dat ze ontvangen. Om de dieren te motiveren om de experimentele taken uit te voeren, belonen we ze met voedsel. Daarom is het belangrijk dat ze een beetje honger hebben aan het begin van een experiment.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	licht: 430 ratten, 420 muizen, matig: 770 ratten, 310 muizen
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Alle dieren worden verdoofd en gedood na afloop van de experimenten.

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.	Momenteel zijn er geen alternatieve, niet-invasieve technieken beschikbaar om neuronale activiteit (diep in de hersenen) te meten en te koppelen aan gedrag en cognitie. Verder kunnen deze technieken niet op mensen worden uitgevoerd (om ethische redenen). We gebruiken ratten omdat ze intelligenter zijn dan lagere dieren (zoals muizen). Geheugenonderzoek bij ratten is ook bewezen nuttig te zijn voor menselijk onderzoek. Niet-invasieve benaderingen kunnen geen uitgebreid begrip bieden van de hersenmechanismen die gedrag en cognitie ondersteunen. Daarom moeten we deze technieken gebruiken en deze experimenten op dieren uitvoeren
-----	---	--

4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	We zullen grootschalige opnametechnieken gebruiken waarmee we grote aantallen neuronen tegelijkertijd kunnen registreren, waardoor het totale aantal benodigde dieren wordt verminderd. We zullen daarnaast nieuwe opnameapparatuur testen die ons in staat stelt om van nog meer neuronen tegelijkertijd op te nemen, wat op zijn beurt het aantal dieren kan verminderen dat we zouden moeten gebruiken. We zullen het benodigde aantal dieren zorgvuldig bepalen door middel van statistische berekeningen
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	De methoden voor het bestuderen van neurale activiteit zijn goed ingeburgerd in het laboratorium. We zullen pijnstilling en anesthesie gebruiken om pijn veroorzaakt door operaties te minimaliseren. We introduceren het gebruik van lichtere en draadloze neurale opnameapparatuur om het de dieren tijdens experimenten comfortabeler te maken. We introduceren het gebruik van een geheugentest dat minder stress veroorzaakt doordat het gebaseerd op het naturalistisch gedrag van muizen en ratten.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	We zullen er alles aan doen om de negatieve gevolgen van de operatie te minimaliseren door anesthesie tijdens de operatie en pijnverlichting voor, tijdens en na de operatie toe te dienen en de gezondheid van het dier nauwlettend te volgen. We introduceren het gebruik van lichtere en draadloze neurale opnameapparatuur om het de dieren tijdens de experimenten comfortabeler te maken. We zullen ook nieuwe opnameapparatuur testen die ons in staat stelt tegelijkertijd meerdere neuronen op te nemen. De voedselrestrictie zal nooit leiden tot een significante vermagering van de dieren (gecontroleerd door wegen). Om de stress van de experimentele sessies verder te verminderen, beperken we de duur van de experimenten.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 september 2020
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee