



Niet-technische samenvatting 20198944

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De invloed van de ziekte van Alzheimer op de hersenen en het autobiografisch geheugen.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geheugen, gedrag, hersenactiviteit, slaap, ziektemodel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Het vermogen om te leren, informatie op te slaan en ons dit later te herinneren is fundamenteel aan het leven, omdat we voortdurend beslissingen nemen en ons gedrag aanpassen op basis van voorgaande ervaringen. Ziektebeelden waarbij het geheugen is aangetast, zoals Alzheimer's dementie, treffen miljoenen mensen wereldwijd en hebben een grote emotionele en sociaal-economische impact.</p> <p>Een belangrijk symptoom van de ziekte van Alzheimer is een verstoord autobiografisch geheugen, dat is het vermogen om een herinnering van een gebeurtenis in het eigen leven op te slaan en later weer te herinneren. Het niet correct kunnen herinneren van details van een ervaring kan komen</p>
---	---

doordat het geheugen verzwakt in de tijd, maar kan ook komen door verstoring door andere, vaak vergelijkbare herinneringen.

In dit project proberen we een antwoord te vinden op de vragen: Op welke manier beïnvloedt de ziekte van Alzheimer het vermogen om vergelijkbare herinneringen op te slaan? Leidt verstoring van de hersenen door de ziekte van Alzheimer tot verwarring die zich uit in gedrag? Hoe verschilt de activiteit van (groepen van) hersencellen in individuen met de ziekte van Alzheimer van gezonde individuen en hoe veranderen deze verschillen als de ziekte zich ontwikkelt in de tijd?

Om een antwoord te vinden op deze vragen vergelijken we de elektrische activiteit in de hersenen tussen gezonde en door de ziekte van Alzheimer aangetaste geheugenvorming, opslag en herinnering.

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 fundamentele onderzoek verschaffen inzichten in de manier waarop de ziekte van Alzheimer de activiteit van hersencellen en hun functies aantast, wanneer geheugen wordt opgeslagen tijdens perioden van vaak als slaap. Kennis over hoe de zieke hersenen zijn veranderd op celniveau is zeer belangrijk om de grondslagen van geheugenstoornissen in de ziekte van Alzheimer te leren begrijpen en het draagt bij aan het ontdekken van vroege kenmerken van de ziekte van Alzheimer op hersenniveau. De integratie van onze kennis over geheugen, plasticiteit en slaap-waak functies zal aanknopingspunten verschaffen om nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen die gericht zijn op verbetering of herstel van hersenfuncties, zoals het ontwikkelen van behandelingen met medicijnen voor het verbeteren van geheugen en slaap.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen maximaal 170 ratten worden gebruikt

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Binnen dit onderzoek worden experimenten gedaan die licht tot matig ongerief bij de dieren kunnen veroorzaken.

Het geheugen van de dieren wordt onderzocht met behulp van gedragstesten. Hierbij moeten de ratten een taak uitvoeren, waarbij ze een voedselbeloning kunnen verdienen. Hoewel de negatieve gevolgen minimaal zijn, worden de dieren enigszins beperkt in hun voedselinname, wat met name bij de start van de training licht ongerief kan veroorzaken.

Bij een deel van de dieren zullen tijdens een operatie onder adequate anesthesie elektroden worden geplaatst om hersenactiviteit te meten. Na deze operatie moet het dier individueel gehuisvest worden omdat er zo voorkomen wordt dat kooigenoten de behuizing van de elektroden beschadigen waardoor het dier zichzelf en anderen zou kunnen verwonden. De ratten worden gehuisvest in ruimten waar soortgenoten zijn zodat ze elkaar wel kunnen zien, ruiken en horen. Het meten van hersenactiviteit kan kortdurend mild ongerief met zich meebrengen doordat het dier moet wennen aan de procedure. Om de progressie van de ziekte van Alzheimer vast te kunnen stellen wordt er bloed afgenomen onder lichte anesthesie.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

96/170 ratten maximaal licht ongerief.
59/170 ratten maximaal kortdurend matig ongerief, daarna licht ongerief.
15/170 ratten terminaal.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood onder diepe anesthesie en het hersenweefsel wordt gebruikt voor onderzoek.



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.

Technieken die beschikbaar zijn voor humaan onderzoek (fMRI, EEG, MEG etc.) bieden niet de mogelijkheid om de neuronale mechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij het vormen en ophalen van herinneringen op het niveau van hersencellen. Dit is omdat het met deze technieken niet mogelijk is om de activiteit van individuele cellen te meten of om de verschillende onderdelen van de hersenen die betrokken zijn bij leren en geheugen precies genoeg te bereiken.

Complexe cognitieve processen, zoals geheugen (en het gedrag dat daarmee gepaard gaat) worden veroorzaakt door communicatie tussen grote aantallen hersencellen in verschillende hersengebieden. De wijze waarop de hersenen informatie verwerken en hoe dit afwijkt door ziekte kan alleen in het orgaan zelf bestudeerd worden, doordat we over onvoldoende kennis beschikken om hier betrouwbare alternatieven voor te ontwikkelen. Dit geldt vooral voor de precieze mechanismen die de hogere cognitieve processen (zoals geheugen) veroorzaken.

4.2 **Vermindering**

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

Door geavanceerde en gevalideerde meetmethoden toe te passen kunnen we uit een enkel experiment veel meer gegevens (gedrag + hersenactiviteit) verkrijgen dan met standaard technieken. Hierdoor kunnen we het aantal benodigde dieren sterk reduceren.

Op basis van statistische analyse en onze ruime ervaring met de technieken hebben we het minimaal aantal dieren geschat om significante resultaten te verkrijgen. Verdere reductie kan nog steeds plaatsvinden tijdens het project, bijvoorbeeld als het verzamelen van gegevens succesvoller blijkt dan verwacht, bijvoorbeeld als de hoeveelheid activiteit van hersencellen dat in elk experiment is gemeten groter blijkt dan vooraf gedacht.

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.

Ratten hebben een goed vermogen tot leren en kunnen veel verschillende soorten gedragingen laten zien, die nodig zijn om het vormen, opslaan en herinneren van specifieke herinneringen te onderzoeken. Door voorafgaand wetenschappelijk onderzoek is er een uitgebreide en goed gedocumenteerde basis voor wat betreft geheugenvorming in ratten. Dit vormt een belangrijke basis om het huidige onderzoek naar de neuronale mechanismen van cognitieve processen uit te voeren. Daarnaast is de kennis van anatomie en fysiologie van rattenhersenen zeer uitgebreid. Dit is een belangrijke basis om het huidige onderzoek naar de neurale mechanismen van cognitieve processen uit te voeren. Tenslotte is de navigatie van ratten in een ruimtelijke omgeving, en het vormen en ophalen van herinneringen hierin, is reeds tientallen jaren een erkend model voor autobiografisch geheugen in mensen.

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 dierverzorgers, die veel ervaring hebben op het gebied van geheugenonderzoek en de voorgestelde methoden. Ratten worden voor zover mogelijk in groepen gehuisvest. De ratten worden ruim te tijd gegeven om te wennen aan de onderzoekers en aan de omgeving waar ze gedragstesten uitvoeren. Het welzijn van de ratten wordt gedurende hun verblijf gemonitord (gewicht, vacht, etc). Bij operaties wordt algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen getroffen om infectie te voorkomen. Het post-operatieve herstel wordt nauwkeurig gevolgd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	15 juli 2021
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee