



K O N I N K L I J K E N E D E R L A N D S E  
A K A D E M I E V A N W E T E N S C H A P P E N

## EXCELLENT HERSENONDERZOEK MET MINDER DIERPROEVEN

*Kansen en uitdagingen voor proefdiervrij onderzoek in de neurowetenschappen*

### Samenvatting

Lange tijd waren dierexperimenten de belangrijkste bron van informatie voor neurowetenschappers. De hersenen konden namelijk alleen bereikt worden met invasieve methoden, zoals operaties. Door de jaren heen zijn er echter technieken ontwikkeld die het mogelijk maken om een deel van de antwoorden op belangrijke vragen in de neurowetenschappen te vinden zonder daarbij gebruik te maken van dieren.

In dit verkenningsrapport, opgesteld in het kader van een verzoek van de ministeries van Landbouw, Natuur en Voedselveiligheid en Onderwijs Cultuur en Wetenschap, beschrijft de KNAW-commissie 'Streefbeeld Proefdiervrije Innovatie Neurowetenschappen' de kansen en uitdagingen voor proefdiervrije strategieën met behoud van excellentie in hersenonderzoek. De term 'proefdiervrij' is afkomstig uit het regeringsbeleid en de opdracht aan de KNAW. De commissie gebruikt de term bij onderzoeksstrategieën die het aantal dierproeven kunnen verminderen. Gebruik van de term betekent niet letterlijk dat al het fundamentele neurowetenschappelijke onderzoek zonder proefdieren gedaan moet en kan worden. De commissie heeft de indruk dat de Nederlandse neurowetenschappers met veel zorg en kunde omgaan met het uitvoeren van dierproeven en zich inzetten voor vermindering van het gebruik van dieren waar mogelijk.

In dit rapport stelt de commissie daarom niet de dierproeven centraal, maar de grote, overkoepelende vragen over hersenen en cognitie. Door uit te gaan van deze grote vragen hoeft er niet een één-op-één alternatief gezocht te worden voor elke afzonderlijke dierproef. Dit geeft ruimte voor nieuwe combinaties en strategieën van onderzoek, die proefdiergebruik minimaliseren en hoogwaardige wetenschap opleveren, zonder de dierproef te diskwalificeren of compleet uit te sluiten. De inzet van dit rapport is om excellent hersenonderzoek met minder dierproeven te stimuleren. Hierdoor kan het Nederlands hersenonderzoek internationaal een leidende rol blijven spelen en tegelijkertijd stappen maken richting intensiever gebruik van proefdiervrije onderzoeksstrategieën.

Neurowetenschappen onderzoeken alle aspecten van de hersenen, het zenuwstelsel en de zintuigen: de anatomie, fysiologie, biochemie, genetica, celbiologie en moleculaire biologie. Neurowetenschappen onderzoeken ook de onderlinge relaties tussen deze aspecten, én de relaties met gedrag en cognitie. Er zijn drie overkoepelende vragen:

1. *Hoe werken de hersenen, en hoe ontstaan bijvoorbeeld cognitie, bewustzijn en gedrag?*
2. *Wat gaat er mis in zieke hersenen, en hoe is dit van invloed op bijvoorbeeld cognitie, bewustzijn en gedrag?*
3. *Hoe kunnen we de hersenen beïnvloeden, of zieke hersenen genezen?*

Bij het onderzoek naar deze vragen worden de hersenen gezien als een orgaan dat niet op zichzelf staat, maar continu in interactie is met het hele lichaam en met zijn omgeving.

Concrete neurowetenschappelijke onderzoeksprojecten worden weliswaar door de bovengenoemde grote vragen gemotiveerd, maar richten zich op kleinere, preciezere deelproblemen. Het neuro-wetenschappelijk onderzoek strekt zich uit over alle biologische niveaus. Op cellulair en moleculair niveau onderzoeken neurowetenschappers de processen in en tussen cellen in de hersenen. Op orgaanniveau onderzoeken ze onder andere hoe neuronen zich organiseren in netwerken en circuits.



Op organismaal niveau onderzoeken ze de uitingen van de hersenfuncties, zoals gedrag, cognitie, emotie en sociale interactie. Ten slotte doen neurowetenschappers op populatieniveau bijvoorbeeld onderzoek naar het optreden van hersenaandoeningen, uitingvormen daarvan en de aandoeningen die tegelijkertijd optreden.

De grote vragen in de neurowetenschappen kunnen alleen beantwoord worden met onderzoek dat verschillende biologische niveaus en verschillende experimentele benaderingen combineert. Elke experimentele benadering heeft immers haar eigen sterke en zwakke punten. Door te combineren kunnen de beperkingen van individuele strategieën worden omzeild en kan een completer antwoord worden gevonden. De commissie verwacht in de toekomst meer kansen en mogelijkheden voor proefdiervrije onderzoeksstrategieën in de neurowetenschappen, mits daar voldoende extra in wordt geïnvesteerd. Tegelijkertijd concludeert de commissie dat dierexperimenteel onderzoek een belangrijke plaats inneemt in de neurowetenschappen, en onontbeerlijk is om tot een compleet beeld van de werking van de hersenen te komen.

Dit rapport onderscheidt vijf onderzoeksstrategieën die naar verwachting de komende jaren het meest kunnen bijdragen aan fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek met minder dierproeven. Deze strategieën zijn:

- Organoiden en complexe cel- en weefselkweken
- Non-invasieve studies bij de mens
- Invasieve studies bij de mens
- Gebruik van bestaande (big) data en verzameld menselijk hersenmateriaal
- Computermodellen en kunstmatige intelligentie

Elk van deze strategieën heeft zowel kansen als beperkingen. De combinatie daarvan laat zich vertalen in heldere transitiedoelen, waarvan de commissie verwacht dat ze op een bepaalde termijn gerealiseerd kunnen worden. De transitie die hier wordt beoogd is er niet een naar een compleet proefdiervrije onderzoekspraktijk, maar naar een situatie waarin de mogelijkheden van onderzoeksstrategieën voor fundamentele neurowetenschappen om het aantal dierproeven te verminderen met behoud van kwaliteit van onderzoek wordt vergroot. Tezamen vormen deze transitiedoelen het streefbeeld proefdiervrije innovatie voor de neurowetenschappen.

De transitiedoelen zijn hieronder gegroepeerd naar de realisatietermijn. Binnen deze termijngroepen verschijnen de doelen in de volgorde waarin ze in dit rapport worden besproken.

Van elk van de transitiedoelen verwacht de commissie dat hierdoor het aantal dierproeven zal verminderen. De commissie verwacht niet dat deze strategieën proefdieronderzoek in neurowetenschappen volledig zullen vervangen of uitsluiten. Daarnaast is ook het precieze verloop van de afname niet te voorspellen: bij het testen van bepaalde nieuwe technieken zullen ook gericht dierproeven nodig zijn<sup>1</sup>.

Transitiedoelen om proefdiervrij onderzoek te stimuleren, te realiseren *binnen vijf jaar*:

**1. Er is een infrastructuur om expertise voor stamceltechnologie te ontwikkelen, te delen en te ontsluiten.**

Om de ontwikkeling en professionalisering van het stamcelvakgebied te ondersteunen, beveelt de commissie aan om de krachten te bundelen in een (virtueel) expertisecentrum of een andere infrastructuur voor stamceltechnologie in Nederland.

**2. Er is een samenwerkingsverband opgezet van Nederlandse (neuro)imagingcentra om grootschalig populatieonderzoek met neuroimaging mogelijk te maken.**

Nederland heeft op een klein oppervlak veel hoog aangeschreven universiteiten en medische centra, en beschikt daarnaast over imagingcentra met specifieke expertise op neurologisch gebied. Dit maakt samenwerking voor populatieonderzoek mogelijk.

<sup>1</sup> Nieuwe technieken kunnen wellicht in eerste instantie tot meer dierproeven leiden, omdat zij gevalideerd moeten worden of omdat nieuwe inzichten uit deze experimenten verder onderzocht moeten worden in het intacte systeem. De vermindering die de commissie voor ogen heeft is gericht op de langere termijn.



- 3. Onderzoekers hebben de beschikking over draagbare elektronica (*wearables*), die geschikt is voor onderzoeksdoeleinden en die continue metingen van fysieke parameters bij mensen mogelijk maakt.**  
Dit leidt tot meer mogelijkheden voor non-invasief onderzoek bij mensen in hun natuurlijke omgeving.
- 4. Bij klinisch onderzoek wordt, waar mogelijk, de patiënt toestemming gevraagd om verkregen data en lichaamsmateriaal ook te gebruiken voor fundamenteel onderzoek.**  
Patiëntdata en lichaamsmateriaal zijn een waardevolle bron voor het toetsen van data die met andere onderzoeksstrategieën zijn verkregen. Door vaker toestemming te vragen zullen meer data beschikbaar komen voor fundamenteel onderzoek.
- 5. Op neurowetenschappelijke dataplatforms zijn methoden ontwikkeld voor het intensiveren en verbeteren van standaardisering van data-opslag en het toevoegen van metadata.**  
Er zijn al verschillende initiatieven voor het verbeteren van data-opslag en het toevoegen van metadata. Deze initiatieven moeten worden toegespitst op de neurowetenschappen, om hergebruik van data en delen en koppelen van data in de neurowetenschap te stimuleren.
- 6. Dierexperimentele data worden beschikbaar gesteld voor academische partijen via een speciaal daarvoor ontwikkeld dataplatform.**  
Hergebruik van dierexperimentele data maakt het mogelijk om resultaten die zijn behaald met proefdiervrije strategieën te staven, zonder dat hiervoor dieren hoeven te worden gebruikt. Er zijn hiervoor al verschillende initiatieven gestart. Om versnippering te voorkomen kan het beste worden ingezet op één, zo compleet mogelijk dataportaal.
- 7. De Nederlandse Hersenbank is uitgebreid door een formele samenwerking met (neuro)pathologie afdelingen van universitair medische centra.**  
De Nederlandse Hersenbank is een unieke faciliteit, die veel proefdiervrij onderzoek mogelijk maakt. Maar zij loopt nu tegen capaciteitsproblemen aan. Uitbreiding met capaciteit vanuit de UMC's kan helpen om onderzoek aan post-mortem menselijk hersenmateriaal te vergroten.
- 8. De opleidingen tot neurowetenschapper besteden expliciet aandacht aan de vijf proefdiervrije onderzoeksstrategieën, aan het uitvoeren van team science, en aan het gebruik van en het bijdragen aan open data.**  
Voor integratie van onderzoeksstrategieën is het noodzakelijk dat alle neurowetenschappers een basale kennis hebben van de mogelijkheden en grenzen van deze benaderingen.
- 9. Nederland wordt penvoerder van een internationaal samenwerkingsverband op het gebied van neurowetenschappen, en proefdiervrij onderzoek wordt een speerpunt binnen dit initiatief.**  
Hierbij kan gedacht worden aan een nieuw initiatief, of aan een opvolger van een bestaand samenwerkingsverband. Internationale samenwerking is essentieel voor versnelde ontwikkeling van nieuwe technologie. Door penvoerder te zijn kan Nederland zijn ambitie tot proefdiervrije innovatie over de landsgrenzen trekken.

Transitiedoelen om proefdiervrij onderzoek te stimuleren, te realiseren *binnen tien jaar*:

- 10. Celbiologische vraagstukken in de neurowetenschappen waarbij de interactie met de omgeving en het lichaam niet relevant zijn, worden opgelost met proefdiervrije methoden, met name stamceltechnologie.**  
Dit betreft onderzoek waarin de focus ligt op een celbiologisch proces, en niet op de interactie tussen dat proces en bijvoorbeeld gedrag, emotie, cognitie of omgeving.
- 11. Beeldvormende technieken met een spatiaal hoge resolutie (MRI) kunnen gekoppeld worden aan methoden met een temporeel hoge resolutie (EEG/MEG).**  
Door een combinatie van technieken kan zowel op hoog detailniveau gekeken worden naar hersenstructuren, als op de korte tijdsschaal waarop hersencellen hun signalen afvuren.

**12. Er is een nationale infrastructuur die fundamenteel onderzoek bij patiënten ondersteunt.**

In samenwerking met neurochirurgen, medisch-ethische toetsingscommissies, patiëntenverenigingen en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek kunnen neurowetenschappers stappen zetten om gezamenlijk op een snelle, veilige en verantwoorde manier onderzoek tijdens hersenoperaties mogelijk te maken.

**13. De neurowetenschappen en kunstmatige intelligentie zijn weer sterk met elkaar verbonden, bijvoorbeeld door het opzetten van gezamenlijke conferenties en congressen.**

Intensivering van onderzoek met proefdier vrije strategieën zal de datadichtheid van het onderzoek hoogstwaarschijnlijk vergroten. Om met deze grote hoeveelheden data om te gaan – bijvoorbeeld om data van verschillende onderzoeksmethoden en verschillende biologische niveaus te combineren – is grotere samenwerking tussen de velden van kunstmatige intelligentie en neurowetenschappen noodzakelijk.

Transitiedoelen om proefdier vrij onderzoek te stimuleren, te realiseren over *meer dan twintig jaar*:

**14. Preklinisch celbiologisch onderzoek wordt in principe uitgevoerd in (complexe) humane celkweken, van waaruit op verantwoorde wijze direct de stap naar klinisch onderzoek in de mens kan worden gemaakt.**

Om dit te bewerkstelligen moet onderzoek naar de vertaalbaarheid van resultaten in celsystemen naar de mens een speerpunt worden in neurowetenschappelijk onderzoek. Vervolgens zullen ook de toelatingseisen voor geneesmiddelen en nieuwe therapieën aangepast moeten worden.

**15. Er zijn technologieën ontwikkeld om bij een proefpersoon neuronale activiteit in diep gelegen hersengebieden te meten terwijl hij of zij beweegt.**

Neuronale activiteit kan nu slechts beperkt gemeten worden in mobiele proefpersonen. Er zijn op dit moment geen technieken in de pijplijn die dit beter zouden kunnen, maar als zo'n techniek er wel is, kan neuronale activiteit bij mensen in een meer realistische omgeving worden onderzocht.

**16. Humane neurotechnologie is veilig genoeg om met weinig risico invasief te meten aan individuele hersencellen bij de mens.**

Nu wordt het alleen voor dieren aanvaardbaar geacht om invasief te meten aan individuele hersencellen. Als de methoden veiliger worden, kan direct bij mensen worden gemeten en zijn er minder proefdieren nodig.



## Summary

Experiments in animals have been the most important source of information for neuroscientists. Brains could only be investigated by invasive methods such as surgery. This will continue to be the case. However, in recent years, various technologies have been developed that may help to answer some of the important questions of the neurosciences without making use of animals.

This exploratory report is produced by the KNAW committee 'Streefbeeld Proefdiervrije Innovatie Neurowetenschappen' (Aspirational Goal Animal-Free Innovation Neurosciences; henceforth 'the committee') in response to a request by the Ministers of Agriculture, Nature and Food Quality and of Education, Culture and Science. The report describes the opportunities and challenges for animal-free research while maintaining the excellent research quality in the neurosciences. The term 'animal-free' is used in the relevant government policy and in the question to the KNAW. The committee will use this term to indicate research strategies that could decrease the number of animals used in research; the term should not be taken literally, to mean that research in the neurosciences can or should be done without experiments in animals at all. The committee is convinced that Dutch neuroscientists conduct experiments in animal with utmost care and are committed to limiting the number of such experiments whenever possible.

The committee takes its starting point not in the animal experimentation itself, but in the large, overarching questions that motivate research on brains and cognition. By arguing from these overarching questions, one is not pushed to find one-to-one substitutes for every single experiment involving animals. Rather, it opens new perspectives on combinations of questions and research strategies that minimize the use of animals and still produce excellent science; animal experimentation is, however, not disqualified and cannot be banned due to the inherent limitations of the animal-free strategies proposed. The purpose of this report is to stimulate excellent neuroscientific research with fewer animals. This will allow Dutch neuroscientists to continue playing a leading international role and at the same time contribute to developing animal-free research strategies.

Neuroscientists study all aspects of the brain, nervous system and senses: anatomy, physiology, biochemistry, genetics, cell biology, and molecular biology. Neurosciences also investigate the relations between these aspects and the relations to behaviour and cognition. Three large, overarching questions motivate the neurosciences:

1. *How do brains work and how, for example, do cognition, consciousness, and behaviour emerge and develop?*
2. *What happens in brain disorders, and how does this, for example, influence cognition, consciousness, and behaviour?*
3. *How can we influence brains or cure brain disorders?*

When doing research on these questions, the brain is not considered in isolation, but studied as an organ that is continuously in interaction with the body and its environment.

Though work in the neurosciences is motivated by these large, overarching questions, concrete projects typically concern more narrow, focussed research questions. Neuroscientific research extends to all biological levels. At molecular and cellular level, researchers study the processes in and between brain cells. At organ level, neuroscientists investigate the effects of brain functioning such as behaviour, cognition, emotion, and social interaction. At population level, finally, neuroscientists study the incidence of brain disorders and other related disorders.

The large, overarching questions of the neurosciences can only be addressed by research that spans and integrates various biological levels and that combines various experimental approaches. Every experimental approach has, after all, its own strong and weak points. By combining them, the limitations of single research strategies can be worked around and a more complete answer will be found. The committee expects more opportunities for animal-free research strategies in the neurosciences in the near future, if adequate extra investments are made in these research strategies and their integration. At the same time, the committee concludes that experiments in animals play an important role in the neurosciences and are crucial for acquiring comprehensive knowledge about the functioning of brains.



This report distinguishes five research strategies that, the committee expects, will contribute to neuroscientific research with fewer animals. These research strategies are:

- Organoids and complex cell and tissue cultures
- Non-invasive human studies
- Invasive human studies
- Use of existing (big) data and stored human brain tissue
- Computer modelling and artificial intelligence

Each of these strategies offers opportunities and poses challenges. Through the combination of such strategies, clear transition goals can be defined, of which the committee expects that these can be realized within a specified period. The transition that we propose is not one towards a research practice without animal experimentation, but one towards stimulating research strategies that diminish the number of such experiments in the fundamental neurosciences, while maintaining or even enhancing the excellent quality of neuroscientific research. Together, these transition goals constitute the 'Aspirational Goal Animal-Free Innovation Neurosciences.'

The transition goals, below, are clustered by the target period within which they may be attainable. Within each cluster, the transition goals are listed in the same order as discussed in the report.

The committee expects that each of these transition goals will lead to a decrease in the number of experiments in animals. The committee does not, however, expect that these research strategies can replace experimentation in animals completely. Moreover, the change in the number of experiments in animals is difficult to predict: testing some of the new techniques may require specific animal experimentation.<sup>2</sup>

Transition goals to stimulate animal-free research *within five years* are:

**1. An infrastructure has been established to develop, share and access expertise in conducting neural stem cell research.**

To support the development and professionalisation of neural stem cell research, the committee recommends to combine existing capacities and establish a (virtual) centre of expertise or other infrastructural facility for stem cell research in the Netherlands.

**2. Institutional cooperation between Dutch (neuro)imaging centres has been established to facilitate large-scale population research with neuroimaging.**

The Netherlands has, on a relatively small territory, many highly qualified universities and medical centres and a number of imaging centres with specific neurological expertise. This allows for cooperation on population research.

**3. Researchers can employ wearable electronics that are qualified for scientific research and allow continuous measuring of physical parameters in humans.**

These 'wearables' provide more possibilities for non-invasive research in humans during regular living circumstances.

**4. In hospitals, patients are asked, whenever possible, to give consent for using their data and bodily materials for fundamental research.**

Patient data and bodily materials are a valuable resource for validating data that have been acquired by other research methods. By developing large bio- and databanks with material of all patients providing informed consent, more resources will become available for fundamental research.

**5. Neuroscientific data portals have developed methods to intensify and improve the standardisation of data storage and the addition of meta-data.**

Various initiatives to improve data storage and adding meta-data are already in place. These initiatives can be focused on the neurosciences to stimulate the reuse and combination of data in the neurosciences.

**6. Data from experiments in animals is being made available for all university groups in the neurosciences via a dedicated data platform.**

<sup>2</sup> New methods and techniques may initially lead to more animal experiments, because methods need to be validated or because new findings from these techniques need to be checked in complete biological systems. The committee does expect a decrease in animal experiments on the longer term, as specified.



Reuse of data from experiments in animals allows the validation of animal-free research strategies, without the need to use new experiments. To prevent fragmentation, the aim should be to establish one comprehensive data portal.

**7. The Netherlands Brain Bank has been expanded by formal collaborations with all (neuro) pathology departments in university hospitals.**

The Netherlands Brain Bank is a unique facility that allows for a broad range of animal-free research. However, the Brain Bank is currently hampered by capacity problems. Expansion with capacity in the university medical centres will help to increase the possibilities for research on post-mortem brain tissues.

**8. University teaching programs in the neurosciences explicitly include in their curricula: the five animal-free research strategies, doing team science, and using of and contributing to open data.**

For the integration of research strategies, all neuroscientists need to have a basic understanding of the possibilities and limitations of these strategies.

**9. The Netherlands is coordinator of an international consortium in the neurosciences, in which animal-free research is one of the points of focus.**

Both a new initiative and a successor to a current consortium are possible. International collaboration is crucial for an enhanced development of new technologies. By acting as coordinator, The Netherlands can extend its ambitions on animal-free innovation internationally.

Transition goals to stimulate animal-free research *within ten years* are:

**10. Cell-biological questions in the neurosciences in which the interactions with the environment of the body are not relevant, are being addressed with animal-free methods, notably stem cell technology.**

This comprises research with a focus on cell-biological processes without the interaction between that process and, for example, behaviour, emotion, cognition, or the environment.

**11. Imaging technologies with a high spatial resolution (MRI) can be combined with imaging methods with a high temporal resolution (EEG/MEG).**

By combining these technologies it will be possible to investigate very small brain structures in detail, and study very short time lapses in which brain cells fire signals.

**12. A national infrastructure supports fundamental research in patients.**

Collaboration between neurosurgeons, medical ethics committees, patient organisations, and the CCMO (Central Committee on Research Involving Human Subjects) will enable neuroscientists to conduct research during brain surgery in a safe and responsible manner.

**13. Neurosciences and Artificial Intelligence are closely connected, for example by having joint conferences.**

More research via animal-free research strategies will increase the amount of data. To make optimal use of these data—for example by combining data acquired by different research methods and at different biological levels—more cooperation between the neurosciences and artificial intelligence is needed.

Transition goals to stimulate animal-free research *within a timeframe of more than twenty years* are:

**14. Preclinical, cell-biological research is generally done in (complex) human cell cultures, after which the direct translation to clinical research in humans can be made.**

To make this possible, neuroscientific research needs to be focused on how to translate research findings from cell systems to human systems. The admission requirements of medical drugs and new therapies need to be adapted too.

**15. Technologies have been developed to measure brain activity in deep layers of the brain, while the investigated person moves around.**

It is, at this moment, difficult to measure neural activity in mobile persons. There are no technologies in the pipeline to make this possible yet. If such technologies would exist, human brain activity could be measured in more natural circumstances.

**16. Human neurotechnologies are safe enough to investigate individual human brain cells.**

Currently, only invasive brain measurements in animals are deemed acceptable. If safer methods can be developed, fewer animal experiments would be needed.



	<b>Biologisch niveau</b>	<b>Voordeel</b>	<b>Inherente grenzen</b>	<b>Ontwikkelingen om kansen voor onderzoek te vergroten</b>	<b>Streefdoelen</b> <b>Groen: te behalen binnen vijf jaar</b> <b>Geel: te behalen binnen tien jaar</b> <b>Rood: te behalen over meer dan 20 jaar</b>
Organoïden en complexe cel- en weefselkweken	Moleculair tot netwerken van cellen	Levend, zich ontwikkelend, humaan (patiënten) materiaal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vertonen niet alle hersenfuncties</li> <li>- Interactie met lichaam mist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Professionalisering</li> <li>- Grotere gelijkheid met de menselijke hersenen</li> <li>- Verkrijgen van (meer) volwassen stadium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ondersteunende infrastructuur</b></li> <li>- <b>Cellkweken de standaard voor celbiologische vraagstukken</b></li> <li>- <b>Cellkweken de standaard voor preklinisch celbiologisch onderzoek</b></li> </ul>
Non-invasieve studies bij de mens	Netwerken van cellen tot omgeving	Laagdrempelig onderzoek op levende proefpersonen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantonen van oorzakelijk verband (vaak) niet mogelijk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hogere resolutie</li> <li>- "Wearables"</li> <li>- Levenschte simulaties</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Samenwerkende imaging centra "wearables" geschikt voor onderzoek</b></li> <li>- <b>Combineren MRI met EEG voor hogere resolutie</b></li> <li>- <b>Techniek om hersenactiviteit te meten in bewegende personen</b></li> </ul>
Invasieve studies bij de mens	Moleculair tot omgeving	Gedetailleerd onderzoek op levende proefpersonen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meer toegang tot en toestemming voor patiëntenonderzoek</li> <li>- Veiligere neurotechnologie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Klinische data voor fundamenteel onderzoek</b></li> <li>- <b>Ondersteunende infrastructuur</b></li> <li>- <b>Neurotech veilig genoeg voor studies in de mens</b></li> </ul>
Data en hersenmateriaal	Moleculair tot omgeving	Meer informatie uit minder proeven	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heterogeen/incompleet</li> <li>- Aantonen van oorzakelijk verband (vaak) niet mogelijk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beter delen, koppelen, verzamelen en ontsluiten</li> <li>- Afstemmen grotere internationale initiatieven</li> <li>- Hersenbanken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Standaarden voor dataopslag en metadata</b></li> <li>- <b>Dierexperimentele data opengesteld</b></li> <li>- <b>Samenwerkende hersenbanken</b></li> <li>- <b>Vernieuwde neuroopleidingen</b></li> </ul>
Computersmodellen en Kunstmatige intelligentie	Moleculair tot omgeving	Integratie van kennis over vele biologische niveaus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benadering van de biologische complexiteit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Samenwerken in internationale initiatieven</li> <li>- Standaarden voor data verzamelen en opslag</li> <li>- Grotere inzet van kunstmatige intelligentie voor data-analyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nederland penvoerder van internationaal neuro-initiatief</b></li> <li>- <b>Sterke verbintenis met kunstmatige intelligentie</b></li> </ul>





# 1. Inleiding

## 1.1 Aanleiding tot dit rapport

De minister van Landbouw, Natuur en Voedselveiligheid heeft namens Nederland de ambitie uitgesproken om voorloper te willen zijn in de internationale transitie naar proefdiervrije innovatie.<sup>3</sup> Proefdiervrije innovaties zijn technologieën, methoden of strategieën die het mogelijk maken om experimenteel onderzoek te doen zonder gebruik van proefdieren. Denk hierbij aan celkweken, computersimulaties, of onderzoek aan menselijke hersenen. Vanuit deze uitgesproken ambitie wordt ingezet op de transitie van dierexperimenteel onderzoek naar proefdiervrije onderzoeksmodellen gebaseerd op menselijke materiaal zoals cellen en weefsels, maar ook proefpersonen. Ook data kunnen dierexperimenten vervangen, bijvoorbeeld patiëntendata of bevolkingsregisters. De veronderstelling is dat de transitie naar proefdiervrij onderzoek tevens zal leiden tot beter voorspelbare onderzoeksresultaten voor menselijke processen en een grotere reproduceerbaarheid van wetenschappelijk onderzoek.

De ministeries van Landbouw, Natuur en Voedselveiligheid (toen nog Economische Zaken) en Onderwijs Cultuur en Wetenschap hebben de KNAW gevraagd om bij te dragen aan de hierboven beschreven ambitie, door streefbeelden voor proefdiervrije innovaties op te stellen voor het fundamenteel onderzoek. Een streefbeeld bestrijkt een periode van tien jaar, en beschrijft de mogelijkheden, ambities en noodzakelijke acties om de transitie te versnellen. Om uitvoering te geven aan de vraag vanuit de ministeries, heeft de KNAW besloten een pilot-streefbeeld te ontwikkelen voor het wetenschapsdomein van de neurowetenschappen. Deze opdracht is onderdeel van de *Transitie Proefdiervrije Innovatie*, een transitietraject onder regie van LNV.<sup>4</sup>

## 1.2 Commissie

Naar aanleiding van de vraag<sup>5</sup> vanuit de ministeries heeft het bestuur van de KNAW besloten om de commissie 'Streefbeelden proefdiervrije innovatie – neurowetenschappen' in te stellen. De commissie is in maart 2018 van start gegaan, en heeft de volgende opdracht meegekregen van het bestuur<sup>6</sup>:

Stel een pilot-streefbeeld op voor proefdiervrije innovaties in het domein van de fundamentele neurowetenschappen/het centrale zenuwstelsel. Dit streefbeeld omvat heldere doelen voor de neurowetenschappen/het centrale zenuwstelsel, gericht op de transitie naar proefdiervrij onderzoek bij gelijke of betere onderzoekskwaliteit.

Het KNAW-bestuur heeft vervolgens het onderhavige rapport gebruikt als verkenning voor de KNAW inventarisatie.

Tot lid van de commissie werden op persoonlijke titel benoemd:

*Voorzitter:*

Prof. dr. ir. Wiebe Bijker

*Leden:*

Prof. dr. Tjard de Cock Buning

Prof. dr. Barbara Franke

Prof. dr. Coenraad Hendriksen (tot juni 2018)

Prof. dr. Elly Hol

Dr. Esther Hosli

Prof. dr. Martien Kas

Prof. dr. Huib Mansvelder

Prof. dr. Wiro Niessen

Prof. dr. ir. Jan-Bas Prins (vanaf juni 2018)

*Ondersteunend secretaris:*

Dr. Marije aan den Toorn (beleidsmedewerker KNAW)

<sup>3</sup> Kamerbrief over testen zonder proefdieren, minister Schouten (LNV), 01-06-2018.

<sup>4</sup> In januari 2019 zijn de kernleden van de Transitie Proefdiervrije innovatie: het ministerie van LNV, NCad, RIVM, Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF), Topsector Life Sciences & Health, ZonMW, Stichting Proefdiervrij en KNAW. Andere partijen kunnen mogelijk in de toekomst aanhaken.

<sup>5</sup> Opdrachtbrief d.d. 13-06-2017 en d.d. 06-09-2017, zie bijlage 2.

<sup>6</sup> Zie bijlage 3 voor het instellingsbesluit.



### 1.3 Gevolgde werkwijze

De opdrachtbrief aan de KNAW noemt twee fases in het vaststellen van een streefbeeld voor een wetenschappelijk domein: in de eerste fase wordt een streefbeeld ontworpen, en in de tweede fase wordt dit uitgewerkt tot een uitvoeringsagenda. Dit rapport richt zich op de eerste ontwerpfase, maar houdt rekening met verschillende scenario's voor het mogelijk verloop in de tweede fase.

#### 1.3.1 Aanpak commissie

In verband met het pilot-karakter van dit rapport schetsen we hier de aanpak waarvoor de commissie heeft gekozen. Hieruit zijn wellicht lessen te leren voor de ontwikkeling van streefbeelden in andere domeinen van fundamentele wetenschap.

In haar werkwijze heeft de commissie besloten om niet de dierproef, maar de wetenschappelijke ambitie van de neurowetenschappen centraal te stellen. De commissie probeert te bezien in hoeverre onderzoekers met proefdiervrije strategieën antwoorden kunnen vinden op de grote overkoepelende vragen van de neurowetenschappen.

De commissie heeft hiertoe de volgende processtappen doorlopen, waarbij bovendien regelmatig overleg met het bestuur van de KNAW is geweest.

1. Eerst is een (niet-uitputtende) inventarisatie gemaakt van het neurowetenschappelijk onderzoek in Nederland en is informatie verzameld over aanvragen voor proefdieronderzoek in dit vakgebied.
2. Door middel van literatuuronderzoek zijn de onderzoeksvragen geïnventariseerd die aangeven wat in de toekomst belangrijke onderwerpen zullen zijn in de neurowetenschappen in Nederland. De focus hierbij lag op visiedocumenten en opiniërende, toekomstgerichte stukken (met inbegrip van de Nationale Wetenschapsagenda)
3. Deze vragen zijn door de commissie geanalyseerd en geordend, waarna de commissie hieruit de grote vragen van de neurowetenschappen heeft afgeleid.
4. Door middel van literatuurstudie en vanuit de expertise van de commissieleden zijn verschillende opkomende proefdiervrije onderzoeksstrategieën geïdentificeerd.
5. De commissie heeft de geïdentificeerde onderzoeksvragen en de proefdiervrije onderzoeksstrategieën besproken met vooraanstaande Nederlandse onderzoekers in de neurowetenschappen.<sup>7</sup> Dit heeft geleid tot aanpassing en precisering van de onderzoeksvragen en tot een verdere invulling van de proefdiervrije onderzoeksstrategieën.
6. Vervolgens heeft de commissie, mede op basis van de gevoerde gesprekken met onderzoekers, voor elke proefdiervrije onderzoeksstrategie kansrijke ontwikkelingen geïdentificeerd, inherente beperkingen beschreven en mogelijke transitiedoelen geformuleerd. De ingeschatte tijdsfasering van de realisatie is voornamelijk gestoeld op de interviews met experts.
7. Deze strategieën en transitiedoelen zijn gecombineerd tot een 'streefbeeld proefdiervrije innovaties in de neurowetenschappen'.
8. Ten slotte is het concept besproken met een panel van opinieleiders in de neurowetenschappen en een vertegenwoordiger van Stichting Proefdiervrij. Dit heeft geleid tot enkele verbeteringen en aanpassingen van het rapport.

#### 1.3.2 Reviewproces

Deze verkenning is in een onafhankelijke peer-review getoetst. Hiervoor heeft het KNAW-bestuur vier experts benaderd. Daarnaast is het rapport voorgelegd aan de adviesraden van de KNAW. De commissie heeft vervolgens het rapport op onderdelen aangepast.

## 2. Contexten van deze verkenning

'Proefdiervrije innovatie' betekent innoveren en onderzoeken zonder gebruik van proefdieren. In dit rapport gebruikt de commissie de term 'proefdiervrije onderzoeksstrategieën' om de experimentele modellen en methoden aan te duiden die op den duur tot (grotendeels) proefdiervrije innovatie kunnen leiden.

De opdracht aan de commissie was de mogelijkheden te verkennen om met nieuwe proefdiervrije onderzoeksstrategieën relevante inzichten over het functioneren van menselijke hersenen te verwerven,

<sup>7</sup> Zie de lijst van experts in bijlage 4.



en daarbij in meer of mindere mate dierproeven overbodig te maken.<sup>8</sup> De formulering ‘Nederland wereldleider proefdiervrije innovatie in 2025’<sup>9</sup> betekent niet dat alle dierproeven in 2025 uitgebannen kunnen zijn.

Proefdiervrije onderzoeksstrategieën worden ingezet om het onderzoek relevanter te maken voor de mens en nieuw onderzoek mogelijk te maken, en daarnaast ook om het gebruik van proefdieren te verminderen. In veel gevallen maken deze strategieën gebruik van menselijk materiaal of data, of van proefpersonen. De doorontwikkeling van deze onderzoeksstrategieën geeft wetenschappers een groter palet aan mogelijkheden om kwalitatief hoogwaardig en relevant onderzoek uit te voeren. Daarnaast ontstaat de mogelijkheid om onderwerpen te onderzoeken die met dierproeven praktisch niet haalbaar zijn, zoals het effect van een genetische afwijking op de ontwikkeling van de menselijke hersenen.

In dit rapport verkent de commissie de grote vragen van de fundamentele neurowetenschappen, en de proefdiervrije strategieën die op dit moment het meest kansrijk worden geacht om bij te dragen aan relevante antwoorden op deze vragen. Op basis hiervan doet de commissie aanbevelingen voor de aanpak, opzet en rapportage van onderzoek in de neurowetenschappen. Hiermee kunnen significante stappen gezet worden om Nederland leidend te maken in de transitie naar mens-gerelateerd proefdiervrij onderzoek. Waar nodig is informatie over dierexperimenteel onderzoek in aparte boxen weergegeven.

Om de mogelijkheden van proefdiervrije strategieën voor neurowetenschappen op waarde te kunnen schatten, is het belangrijk om deze verkenning in de juiste context te bezien. Ten eerste is dit de context van het huidige Nederlands beleid ten aanzien van dierproeven. Ten tweede zijn de kenmerken van empirisch wetenschappelijk onderzoek van belang. Ten derde gaat het om de aard van experimentele modellen in biologisch en biomedisch onderzoek. Tot slot is het karakter van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek in vergelijking met andere soorten onderzoek (zoals toegepast onderzoek) belangrijk om de afbakening die in dit rapport wordt gemaakt te begrijpen. Deze contexten worden hieronder kort besproken.

## 2.1 Proefdiervrije onderzoeksstrategieën en 3V-beleid

De Nederlandse overheid zet zich in om van een systeem gebaseerd op experimenteel onderzoek met proefdieren toe te groeien naar een systeem dat primair onderzoek doet met menselijk materiaal en data. Deze beoogde transitie naar proefdiervrije onderzoeksstrategieën stelt een duidelijke verandering voor ten opzichte van het huidige dierproefbeleid.

Het huidige dierproefbeleid, verankerd in de EU-richtlijn 2010/63/EU en uitgewerkt voor Nederland in de Wet op de dierproeven (Wod, 2014), richt zich op verantwoord uitgevoerde dierproeven en de 3 V's: vervangen, vermindere(n) en verfijnen van dierproeven (Russell & Burch, 1959). Het 3V-beleid neemt de dierproef als uitgangspunt; van daaruit wordt bekeken of antwoorden op de onderzoeksvragen ook gevonden kunnen worden door gebruik van bijvoorbeeld celkweken, slachtmateriaal of computersimulaties (vervanging), of de proef met minder dieren uitgevoerd kan worden (vermindering), danwel of de proef anders opgezet kan worden, zodat er minder ongerief is voor het dier (verfijning). Het is de ervaring van de commissie, ook gebleken in de gesprekken die zijn gevoerd gedurende dit traject, dat Nederlandse onderzoekers het 3V-beleid ondersteunen en alleen dierproeven inzetten wanneer er geen alternatieven beschikbaar zijn.

De commissie stelt in haar rapport nu niet de dierproef maar de wetenschappelijke vraag centraal. Vervolgens wordt verkend welke mogelijkheden, methoden en technologieën bestaan om deze vraag te beantwoorden met zo weinig mogelijk dierproeven. Hierdoor hoeft er niet een één-op-één alternatief gezocht te worden voor elke afzonderlijke dierproef. Dat geeft ruimte voor nieuwe combinaties en strategieën van onderzoek, die proefdiergebruik minimaliseren en hoogwaardige wetenschap opleveren. Wetenschap, waaronder de neurowetenschappen, houdt zich daarbij niet aan nationale grenzen en acteert internationaal. De inzet van deze verkenning is om te onderzoeken in hoeverre de stimulering van proefdiervrije innovaties excellent hersenonderzoek met minder dierproeven kan bevorderen. Door de wetenschappelijke vraag centraal te stellen, kan Nederlands hersenonderzoek internationaal een leidende rol blijven spelen en tegelijkertijd stappen zetten naar proefdiervrije innovatie. Hiermee kan het andere onderzoekers, zowel binnen als buiten Nederland, tot voorbeeld strekken.

<sup>8</sup> Deze proefdiervrije onderzoeksstrategieën zijn overigens niet nieuw in de zin dat zij niet voortbouwen op bestaande methoden en praktijken.

<sup>9</sup> Zie <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2016/12/15/ncad-advies-transitie-naar-proefdiervrij-onderzoek>.



### Box 1 Ongewenste gevolgen van te sterke druk op vermindering

Het huidige proefdierbeleid zet in op vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven (de 3V's, internationaal ook bekend als de 3R's: replacement, reduction and refinement). In dit beleid wordt de onderzoeker gevraagd de opzet van de voorgenomen dierproef te onderbouwen door schriftelijk aan te geven hoe in het onderzoek wordt gestreefd naar vervanging: een proef (gedeeltelijk) uitvoeren zonder proefdieren, vermindering: een proef uitvoeren met minder proefdieren en/of verfijning: een proef zodanig opzetten dat de proefdieren zo min mogelijk last ondervinden.<sup>10</sup>

Het streven naar vermindering heeft een statistische limiet, omdat met vermindering de wetenschappelijke bewijskracht van een resultaat afneemt, en deze meer op toeval kan berusten. Bij een te laag aantal herhalingen kan de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid van onderzoek in het geding komen en neemt daardoor de relevantie van het onderzoek af (Button et al., 2013). Daarnaast kan een sterke druk op vermindering van het aantal dieren per proef ook leiden tot herhaald gebruik van hetzelfde dier. Hierdoor kan het dier meer lijden, wat het 3V-beleid juist tegen probeert te gaan. In de huidige interpretatie van vermindering wordt daarom al ingezet op het aanpassen van de experimentele aanpak en het zoeken naar nieuwe technologieën (MacArthur Clark, 2018). Maar ook in de huidige interpretatie wordt dit beleid pas ingezet op het moment dat er voor de dierproef is gekozen als onderzoeksstrategie.

In tegenstelling tot een op dierproeven gerichte benadering zoals het 3-V beleid, kan beleid gericht op stimuleren van proefdiervrije innovaties leiden tot een vermindering van de aantallen dierproeven, bij behoud van — of zelfs verhoging van — onderzoekskwaliteit en -output. Belangrijk is om in dit beleid de overkoepelende, maatschappelijk levende onderzoeksvragen leidend te maken, en van daaruit de verdere ontwikkelingen en stimulering van proefdiervrije innovaties te bezien.

## 2.2 Experimenteel onderzoek: waarneming en theorie

Wetenschappelijk onderzoek probeert verschijnselen te beschrijven en te verklaren. Hoe vindt signaaluitwisseling tussen hersencellen plaats? Hoe ontwikkelen de hersenen zich in kleine kinderen? Hoe leren wij? Wat is het nut van slaap? Waarom worden sommige mensen dement? Wat gebeurt er tijdens het ouder worden in de hersenen? Het beantwoorden van dit soort vragen vereist een combinatie van observaties — vaak in experimenten, maar soms ook uit bijvoorbeeld databases met patiëntgegevens — en theorievorming. We noemen dit proces de 'empirische cyclus'.<sup>11</sup> Voor proefdiervrije onderzoeksstrategieën zijn hierin twee aspecten van belang: ten eerste de noodzaak van experimenten en ten tweede de noodzaak van theorievorming.

Wetenschappelijke kennis is gebaseerd op waarnemingen. Heel vaak zijn de verschijnselen die moeten worden waargenomen niet zomaar met het blote oog te zien. Dan zijn instrumenten en experimenten nodig om die verschijnselen zichtbaar te maken. In de neurowetenschappen kan het dan bijvoorbeeld gaan om microscooponderzoek naar plakjes hersenweefsel, om MRI-onderzoek naar hersenstructuren, om leerexperimenten met proefdieren, om metingen aan hersenimplantaten, of om computeranalyses van grote hoeveelheden patiëntgegevens ('big data'). Meestal proberen onderzoekers die waarnemingen in gecontroleerde situaties te doen: dan weet je wat je precies in opvolgende experimenten hebt veranderd en hoe je waarnemingen uit verschillende experimenten kunt vergelijken.

Maar waarnemingen alleen zijn niet genoeg. Doel van wetenschappelijk onderzoek is om verschijnselen te begrijpen, vaak door oorzakelijke, causale relaties te identificeren. Uit alleen de waarneming dat twee verschijnselen tegelijk optreden, kun je niet concluderen dat er een causaal verband is. Zonder een betrouwbare en beproefde theorie over het onderliggende mechanisme kunnen verkeerde aannames gemaakt worden in de zoektocht naar een therapie of medicijn, waardoor het vinden daarvan mogelijk

<sup>10</sup> Bron: Stichting Informatie Dierproeven.

<sup>11</sup> Dit is een iteratief proces van vijf stappen:

observatie: het waarnemen van empirische feiten over het te onderzoeken verschijnsel

inductie: het formuleren van een algemene veronderstelling op basis van de observaties; deze is een belangrijke bouwsteen voor de theorie over het onderzochte verschijnsel (van specifiek naar algemeen)

deductie: formuleren van specifieke toetsbare hypothesen op basis van de theorie (van algemeen naar specifiek)

toetsing: het toetsen van de hypothesen door middel van experimenten

evaluatie: de resultaten van de experimenten worden geëvalueerd; door middel van falsificatie of verificatie; dit kan aanleiding geven tot nieuwe observaties, waarmee de cyclus opnieuw van start gaat.



bemoeilijkt of vertraagd wordt.<sup>12</sup> Vaak is een dergelijke mechanistische theorievorming sterker naarmate zij verschillende biologische niveaus beter met elkaar in verband weet te brengen. Je begrijpt dan beter hoe de wereld in elkaar zit.

Historisch gezien, hebben twee zaken ertoe geleid dat in de neurowetenschappen dierproeven zo belangrijk zijn geworden. Ten eerste konden met het wetenschappelijke instrumentarium allerlei waarnemingen wel bij dieren worden gedaan die bij mensen niet mogelijk waren – levende hersenen zijn in mensen immers alleen te bereiken met risicovol of invasief onderzoek. Ten tweede zijn ook voor het leggen van oorzaak-gevolgrelaties meestal risicovolle en invasieve experimenten nodig, die bij de mens niet uitgevoerd konden worden. Met haar analyse van vijf onderzoeksstrategieën zal de commissie in dit rapport laten zien dat dit gedeeltelijk aan het veranderen is. Voor de toekomst ziet zij nog meer kansen en mogelijkheden voor proefdiervrij onderzoek in de neurowetenschappen. Tegelijkertijd concludeert de commissie dat dierexperimenteel onderzoek een belangrijke plaats inneemt in de neurowetenschappen, en dat er ook oog moet blijven voor de waarde van dierexperimenteel onderzoek in de fundamentele neurowetenschappen.

### 2.3 Experimentele modellen voor biologisch en biomedisch onderzoek

Onderzoek in de neurowetenschappen vindt plaats op verschillende biologische niveaus: molecuul, cel, netwerken van cellen, hersengebieden, organisme en populatie. In de vorige eeuw speelden afzonderlijke onderzoeksprojecten zich veelal op één niveau af, en de expertise van onderzoekers lag ook vaak op één niveau. Zo werden experimenten over het werkingsmechanisme van medicijnen vaak op moleculair en cellulair niveau onderzocht; vragen over de relatie tussen verschillende hersenfuncties op organisme-niveau; en vragen over de interacties tussen mensen of over genetische variatie vereisten onderzoek op populatieniveau. Maar de ‘grote’ onderzoeksvragen in de neurowetenschappen, die het uitgangspunt vormen voor deze verkenning (zie de ‘grote vragen’ in 3.1), kunnen alleen beantwoord worden door het combineren van onderzoek op de verschillende niveaus. Deze ‘grote’ vragen proberen de complexe functies van de hersenen in hun geheel te vangen. Hoe komt iemand tot een beslissing? Hoe ontstaat depressie? Wat is bewustzijn? Hoe komt bepaald gedrag tot stand? Tegenwoordig richt neurowetenschappelijk onderzoek zich daarom op meerdere niveaus tegelijkertijd en worden projecten veelal uitgevoerd door multidisciplinaire teams van onderzoekers met complementaire expertise.

Naast de indeling in biologische niveaus kan experimenteel biologisch en biomedisch onderzoek nog op een tweede manier gekarakteriseerd worden, namelijk op basis van de experimentele benadering of locatie van de experimenten. *In silico* proeven worden uitgevoerd op de computer. *In vitro* proeven in een reageerbuis of onder een microscoop; hieronder vallen ook celkweken en organoiden. *Ex vivo* onderzoek op dierlijk en menselijk materiaal. *In vivo* experimenten in levende organismen. *Klinisch, genetisch, gedrags- en epidemiologisch* onderzoek bij mensen. *Ecologische* studies ten slotte op populaties. Hier geldt hetzelfde als bij de indeling naar biologische niveaus: veel individuele experimenten kunnen met één type model (dier, celkweek, computer of mens) werken, maar de ‘grote’ vragen van de neurowetenschappen vereisen een combinatie van de verschillende soorten experimentele modellen. Zo kan men in een celkweek geen depressie meten, en kan men in de levende mens niet de activiteit meten van individuele hersencellen gedurende de hele embryonale ontwikkeling.

Voor het beantwoorden van de grote onderzoeksvragen in het neurowetenschappelijk domein is het dus essentieel om beide te realiseren: integratie van verschillende experimentele modellen, en onderzoek op alle biologische niveaus. Dit is niet alleen een grote uitdaging maar ook een enorme kans voor de neurowetenschappen. In dit rapport heeft de commissie verkend in hoeverre innovatieve onderzoeksstrategieën een tweesnijdend zwaard kunnen zijn: een nieuwe aanpak die enerzijds leidt tot een vermindering van het aantal dierproeven en anderzijds tot meer mensgericht excellent wetenschappelijk onderzoek.

---

<sup>12</sup> Ook zonder betrouwbare theorie kan een werkzame therapie of medicijn gevonden worden, bijvoorbeeld door het uitproberen van heel veel verschillende stoffen en bekijken of ze effect hebben (grote ‘screens’ of ‘high-throughput’). Maar met kennis over het aan te pakken mechanisme kan veel gericht worden getest en gezocht.



## Box 2: Dierproeven: cijfers en feiten

Jaarlijks worden er in Europa ongeveer 11.5 miljoen dierproeven uitgevoerd (European Commission, 2013). In 2016 registreerden de Nederlandse vergunninghouders 449.874 dierproeven, een daling van 14.8% ten opzichte van 2015 (NVWA, 2017). Dit betreft het totale aantal proefdieren dat is ingezet in een afzonderlijke proef. Soms wordt één proefdier ingezet voor meerdere dierproeven, in deze telling wordt dit dier dan dubbel geteld. Het totaal aantal dierproeven staat dus niet gelijk aan het aantal dieren dat gebruikt wordt in experimenten. In 2016 zijn er 10.819 dierproeven geregistreerd waarbij dieren werden hergebruikt. Dit gebeurt vooral bij dierproeven met een onderwijs doeleinde (bijna de helft van de proeven met hergebruikte dieren). Het merendeel van de dierproeven wordt uitgevoerd voor wettelijk verplichte toxiciteits- en veiligheidstesten (35,4%). Daarnaast worden dierproeven verricht voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (32,6%), toegepast onderzoek (26,7%) en voor onderwijs en training (3,6%). Het hier besproken neurowetenschappelijk onderzoek is voornamelijk fundamenteel wetenschappelijk van aard. Onderzoek specifiek ten behoeve van geneesmiddelenontwikkeling of therapieontwikkeling valt daarmee buiten het onderwerp van dit rapport (zie ook paragraaf 2.4).

De wettelijke definitie van een dierproef is: *'elk al dan niet invasief gebruik van een dier voor experimentele of andere wetenschappelijke doeleinden, waarvan het resultaat bekend of onbekend is, of onderwijskundige doeleinden, die bij het dier evenveel of meer pijn, lijden, angst of blijvende schade kan veroorzaken als, dan wel dan het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap'*<sup>13</sup> Hierbij moet aangemerkt worden dat niet alle dieren onder de Wet op de dierproeven vallen; alleen experimenten met gewervelde dieren, embryo's van zoogdieren verder dan tweederde van het ontwikkelingsstadium, zelfstandig voedende larvale vormen en koppotigen – zoals inktvissen en octopussen – worden geregistreerd als dierproef.

## 2.4 Fundamentele wetenschap: Pasteurs kwadrant

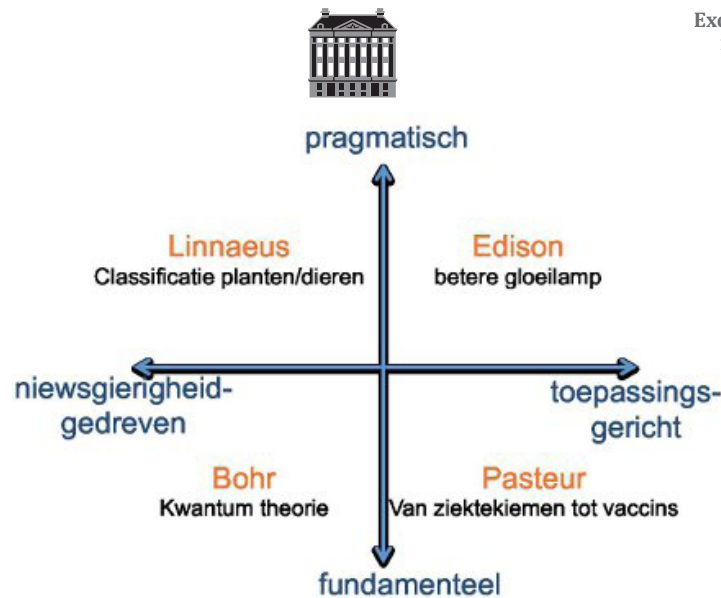
Dit rapport ontwikkelt een streefbeeld voor fundamenteel onderzoek in de neurowetenschappen.<sup>14</sup> Wat betekent fundamenteel hier? Vaak wordt de term 'fundamenteel onderzoek' gebruikt als tegenhanger van 'toepassingsgericht onderzoek'. Hierbij wordt het fundamentele onderzoek gezien als puur door nieuwsgierigheid gedreven, terwijl het toepassingsgerichte onderzoek directe impact op de samenleving beoogt. Vaak hanteert men hierbij de metafoer van een 'pijplijn' van fundamenteel naar toepassingsgericht onderzoek. Dit model dateert uit de naoorlogse periode en plaatst de verschillende stadia van onderzoek achter elkaar als in een pijplijn, waarbij in fundamenteel onderzoek ontdekkingen worden gedaan, die vervolgens de basis vormen voor toepassingsgericht onderzoek en ten slotte technische innovatie – zo leiden investeringen in fundamentele wetenschap uiteindelijk 'vanzelf' tot nieuwe toepassingen en technologie (Bush, 1945).

Dit model heeft belangrijke tekortkomingen. De eerste is dat het een binair model is: iets is óf fundamenteel óf toegepast. Er is echter veel wetenschappelijk onderzoek dat én fundamenteel van aard is (bijvoorbeeld gedreven door nieuwsgierigheid naar hoe de hersenen in elkaar zitten) én belangrijke toepassingen heeft. Een voorbeeld hiervan is onderzoek naar het ontstaan van een hersenziekte, waaruit fundamentele inzichten komen over de hersenen, maar ook opties voor gerichte therapieën of medicijnen. Daarnaast veronderstelt het model een ontwikkeling in één richting: je begint met fundamenteel werk, dat gaandeweg steeds meer opschuift naar toepassingen. In de praktijk is de wetenschapsdynamiek echter veel complexer, en geven nieuwe toepassingen ook vaak nieuwe mogelijkheden voor fundamenteel onderzoek.

In 1997 werd door Donald Stokes een alternatief model geïntroduceerd, het Pasteurs kwadrant (Stokes, 1997). Dit model geeft de complexe wetenschapsdynamiek weer in een tweedimensionale figuur met op de horizontale as de drijfveer om bij te dragen aan de oplossing van (maatschappelijke) problemen, en op de verticale as de drijfveer om een probleem fundamenteel te begrijpen. In dit model wordt het kwadrant linksonder het Bohr-kwadrant genoemd, waarin onderzoek plaatsvindt dat in zijn geheel gedreven wordt door nieuwsgierigheid. De onderzoeker heeft geen specifiek probleem of vraag vanuit de maatschappij

<sup>13</sup> Definitie volgens de Nederlandse Wet op de dierproeven (Wod, 2014).

<sup>14</sup> De Transitie Proefdiervrije Innovatie van de Nederlandse regering richt zich op de vier domeinen waarin dierproeven worden gebruikt: wettelijk vereist onderzoek, toegepast wetenschappelijk onderzoek, fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en onderwijs. Deze commissie richt zich op fundamenteel onderzoek, in het bijzonder in de neurowetenschappen.



in gedachten. Het kwadrant is genoemd naar Niels Bohr, de grondlegger van de kwantummechanica aan het begin van de 20ste eeuw. Rechtsboven is het Edison-kwadrant, met werk dat primair gericht is op toepassingen en niet op begrijpen. Het kwadrant rechtsonder is het Pasteur-kwadrant van onderzoek, dat gericht is op fundamenteel inzicht, maar gedreven wordt door een vraag of noodzaak vanuit de maatschappij.<sup>15</sup>

Wat er precies valt onder fundamenteel onderzoek en wanneer dit overgaat in toegepast onderzoek is dus een grijs gebied. Het neurowetenschappelijk onderzoek in Nederland concentreert zich vooral in het Pasteur-kwadrant – het oplossen van (maatschappelijke) problemen is de drijfveer voor het zoeken naar fundamenteel begrip van de hersenen. In dit onderzoek heeft de wetenschapper weliswaar wel het maatschappelijk nut van zijn of haar onderzoek voor ogen, maar in het onderzoek zelf wordt niet toegewerkt naar een toepassing. Fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek leidt op zichzelf niet automatisch tot nieuwe technologieën, innovaties of medicijnen, maar levert kennis en aanknopingspunten op die deze ontwikkelingen dichterbij brengen. Paragraaf 3.1 van deze verkenning laat zien hoe het fundamenteel neurowetenschappelijke onderzoek ook wordt gemotiveerd door vragen met een duidelijk maatschappelijke relevantie.<sup>16</sup> Toegepast onderzoek is primair gericht op het oplossen van een probleem, of het ontwikkelen van bijvoorbeeld een therapie of medicijn, maar in mindere mate op begrip. Een voorbeeld hiervan is het testen van grote hoeveelheden stoffen op werking en veiligheid via *organ-on-a-chip*-systemen: zeer kleine stukjes gekweekt levend weefsel waarlangs een kunstmatige bloedstroom loopt. In dit soort grote zoektochten naar mogelijke medicijnen ('screens') is het doel om werkende stoffen te vinden, en niet om de vraag te beantwoorden waarom deze stoffen werken. Dit soort geneesmiddelenontwikkeling of therapieontwikkeling valt buiten het onderwerp van dit rapport aangezien de vraag aan de KNAW zich toespitst op de fundamentele neurowetenschappen.

### 3. Streefbeeld neurowetenschappen en proefdiergebruik 2030

#### 3.1 De grote vragen in de neurowetenschappen

Neurowetenschappen betreffen alle aspecten van de hersenen, het zenuwstelsel en de zintuigen – de anatomie, fysiologie, celbiologie, moleculaire biologie, biochemie en genetica – plus de relaties tussen deze aspecten onderling, en de relaties met gedrag en cognitie.

Concrete onderzoeksprojecten hebben altijd een heel precieze en daardoor afgebakende vraagstelling, die in specifieke technisch-wetenschappelijke termen is verrat. Dit is noodzakelijk om een onderzoek of experiment te kunnen ontwerpen dat antwoord geeft op de vraag. Maar hoe afgebakend de onderzoeksvragen van specifieke projecten ook zijn, de neurowetenschappen als geheel worden gedreven door grote, meer algemene onderzoeksvragen. Dit is mede ingegeven door de hoge verwachtingen

<sup>15</sup> Bron figuur rechts: ScienceGuide: <https://www.scienceguide.nl/2013/04/>. *Misvattingen vertroebelen debat topsectoren*.

<sup>16</sup> Een goed voorbeeld is de missie van de Route NeuroLabNL van de Nationale Wetenschapsagenda: 'De komende tien jaar verwachten we grote wetenschappelijke doorbraken in ons begrip van de dynamische groei en verandering van onze hersenen gedurende de hele levensloop. (...) Het gebruik van recente en nieuwe kennis over de complexe relaties tussen hersenen, cognitieve functies, gedrag en omgeving zal leiden tot vele innovaties in de gezondheidszorg, in het onderwijs en op het terrein van veiligheid.' NWA (2016), *Portfolio voor onderzoek en innovatie*: 59-62.



vanuit de maatschappij over de inzichten die het neurowetenschappelijk onderzoek kan brengen. Om deze grote vragen van de neurowetenschappen te identificeren, heeft de commissie eerst een overzicht gemaakt van onderzoeksvragen die in neurowetenschappelijke literatuur worden geformuleerd; ze heeft zich hierbij vooral gebaseerd op visiedocumenten en opiniërende stukken die zich richten op de toekomst.<sup>17</sup> Vervolgens zijn deze vragen gegroepeerd in acht clusters, en daaruit zijn de drie grote vragen gedestilleerd. Deze ordening is vervolgens met vooraanstaande onderzoekers, werkzaam in Nederland, besproken en waar nodig bijgesteld.

*De neurowetenschappen proberen antwoorden te vinden op drie grote overkoepelende vragen.<sup>18</sup>*

1. *Hoe werken de hersenen, en hoe ontstaan bijvoorbeeld cognitie, bewustzijn en gedrag?*
2. *Wat gaat er mis in zieke hersenen, en hoe is dit van invloed op bijvoorbeeld cognitie, bewustzijn en gedrag?*
3. *Hoe kunnen we de hersenen beïnvloeden, of zieke hersenen genezen?*

Hierbij worden de hersenen gezien als een orgaan dat niet op zichzelf staat, maar continu in interactie is met het hele lichaam en zijn wijdere omgeving.

Fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek betreft zowel onderzoek over mensen als dieren. Het merendeel van het Nederlands neurowetenschappelijk onderzoek heeft echter als doel meer inzicht te krijgen in menselijke hersenen en hun functies, hoewel enkele groepen zich richten op specifieke diervraagstukken (zoals dierspecifiek gedrag of dierspecifieke ziekten).<sup>19</sup> Hoewel ook deze dierspecifieke vragen van grote waarde zijn, heeft de commissie zich in deze verkenning beperkt tot vragen die tot doel hebben meer inzicht te krijgen in de menselijke hersenen. De vragen waaraan onderzoeksgroepen werken, strekken zich over vele biologische niveaus uit (zie paragraaf 2.3) en zijn zo uiteenlopend als 'wat is de functie van een signaalstof in een zenuwcel' tot 'wat is de biologische basis van bewustzijn'. Op cellulair en moleculair niveau onderzoeken neurowetenschappers bijvoorbeeld signaalstoffen die worden uitgewisseld tussen cellen in de hersenen. Op orgaanniveau wordt onder andere onderzocht hoe zenuwcellen zich organiseren in netwerken en circuits, terwijl op het niveau van het organisme onderzoek wordt gedaan naar de uitingen van de hersenfuncties, zoals (leer)gedrag, emotie en beslissingen. Ten slotte kan op populatieniveau onderzoek worden gedaan naar bijvoorbeeld het vóórkomen, de uitingvormen en comorbiditeit van een hersenaandoening. Bijlage 1 biedt een (niet uitputtend) overzicht van deze vragen.

Voor het ontwikkelen van een streefbeeld proefdiervrije onderzoeksstrategieën voor de neurowetenschappen moeten de grote overkoepelende vragen gecombineerd worden met proefdiervrije onderzoeksstrategieën en technologische ontwikkelingen, ook van buiten het eigen onderzoeksveld. Om deze koppeling inhoudsvol te maken, is een tussenniveau van vraagstelling nodig: meer specifiek dan de drie grote vragen en meer algemeen dan de tientallen onderzoeksvragen in bijlage 1. Daartoe heeft de commissie de onderzoeksvragen in de Nederlandse<sup>20</sup> neurowetenschappen gegroepeerd in een achttal thema's: zie figuur op p.17.<sup>21</sup>

Voor elk van deze thema's geldt dat zij integratie van onderzoek op alle biologische niveaus vereisen. Inzicht in de thema's tezamen leidt tot beantwoording van de drie grote vragen. Deze acht onderzoeksthema's in de neurowetenschappen heeft de commissie als uitgangspunt gebruikt om proefdiervrije onderzoeksstrategieën te positioneren.

### **3.2 Proefdiervrije onderzoeksstrategieën**

Het is anno 2018 maar beperkt mogelijk om voor de beantwoording van de grote neurowetenschappelijke onderzoeksvragen experimenteel onderzoek aan mensen en hun hersenen te doen. Daarom worden in experimenteel onderzoek modelsystemen onderzocht om kennis te vergaren op verschillende biologische niveaus, voorspellingen te doen en oorzaken te begrijpen. Met deze modellen probeert de wetenschapper zo goed mogelijk deelprocessen te beschrijven en daarmee de situatie in de menselijke hersenen te benaderen. Door de aard van experimenteel onderzoek – waarbij onder gecontroleerde omstandigheden dezelfde test meerdere malen wordt uitgevoerd – is een model altijd een benadering of nabootsing van

<sup>17</sup> Zie bijlage 1 voor een overzicht van bronnen die gebruikt zijn voor het opstellen van deze lijst.

<sup>18</sup> Bij deze vragen dient 'hersenen' breed te worden gelezen, waarbij dit ook het zenuwstelsel en de zintuigen omvat.

<sup>19</sup> NARCIS - National Academic Research and Collaborations Information System- geraadpleegd maart 2018.

<sup>20</sup> Neurowetenschappen is internationaal georganiseerd, en de vragen in het Nederlandse veld overlappen voor een groot deel met de vragen die internationaal worden onderzocht. De vragen zijn voorgelegd aan onderzoekers die in Nederland werken, en ook de inventarisatie heeft zich geconcentreerd op Nederlandse onderzoeksgroepen.

<sup>21</sup> De hier gepresenteerde thematische onderverdeling is door de commissie opgesteld op basis van de geïdentificeerde onderzoeksvragen. Andere onderverdelingen zijn denkbaar (zoals de thematische onderverdeling van de 'Federation of European Neuroscience Societies', te vinden op <https://forum2018.fens.org/forum-programme/list-of-themes#.W9bvip1gWUJ>).





de complexe en dynamische werkelijkheid. Dit geldt zowel voor diermodellen als voor proefdierlijke modellen. De uitkomst van onderzoek aan modelsystemen is dus per definitie een theorie over hoe delen van het neurale systeem werken onder specifieke omstandigheden. Om te weten of de theorie klopt, zijn specifieke vervolggelaxperimenten nodig met bijvoorbeeld menselijke hersenen.

In de fundamentele neurowetenschappen worden proefdierlijke onderzoeksstrategieën gebruikt als die een wetenschappelijk even goed antwoord kunnen opleveren als met een dierproef bereikbaar is, of zelfs een beter antwoord. Hieronder worden een vijftal reeds bestaande onderzoeksstrategieën verder uitgewerkt, die in de komende jaren het meest kansrijk lijken te zijn. Deze proefdierlijke onderzoeksstrategieën vormen geen alternatieven waaruit moet worden gekozen. Proefdierlijk onderzoek zal gebruik moeten maken van combinaties van onderzoeksstrategieën, waarbij een betrouwbaar en relevant antwoord op de gestelde onderzoeksvraag centraal staat. Dit wordt verder uitgewerkt in paragraaf 3.3. De noodzaak voor een combinatie van technologieën en strategieën blijkt ook uit de schaal waarop bepaalde technologieën werken. Een paar van de belangrijkste technieken die gebruikt worden in hersenonderzoek – en de schaal waarop zij informatief zijn (zowel wat betreft tijdsschaal, als biologisch niveau) – wordt in figuur op p. 19 weergegeven. Dit maakt duidelijk dat met één enkele techniek nooit een antwoord kan worden gevonden op grote overkoepelende vragen die meerdere biologische niveaus omvatten.



### Box 3: Proefdiergebruik in de neurowetenschappen

Voordat gestart kan worden met een project waarin dieren worden gebruikt, moet de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) een projectvergunning verlenen.<sup>22</sup> Bij het traject van aanvraag, toetsing, goedkeuring en toezicht zijn vier controlerende instanties betrokken: de CCD, een Instantie voor Dierenwelzijn (IvD), een Dierexperimentencommissie (DEC) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA).

Een onderzoeker die voor de beantwoording van zijn of haar onderzoeksvraag dierproeven nodig heeft, schrijft in samenwerking met de IvD van zijn of haar instelling een projectvergunningaanvraag. De instellingsvergunninghouder dient deze in bij de CCD. De CCD weegt af of het belang van het onderzoek opweegt tegen het vooraf ingeschatte ongerief van de dieren en vraagt daarbij advies aan een DEC. Als de CCD tot het oordeel komt dat het belang van het onderzoek inderdaad opweegt tegen het ongerief van de dieren, gaat ze over tot het verstrekken van de projectvergunning. Een projectvergunning kan een maximale looptijd hebben van vijf jaar. De onderzoeker kan dan beginnen met het onderzoek. Echter, voordat de onderzoeker zijn of haar eerste experiment kan gaan doen, moet daarvoor een werkplan ter goedkeuring worden voorgelegd aan de IvD. Het werkplan is een gedetailleerde beschrijving van de opzet van het experiment, met daarin onder andere de onderbouwing van het benodigde aantal dieren, inschatting van het cumulatief ongerief, de humane eindpunten en andere 3V-gerelateerde zaken. Na afloop van het experiment wordt het werkelijk ongerief vastgesteld en geregistreerd. De NVWA houdt extern toezicht op de instellingsvergunninghouders volgens de Wet op dierproeven. Zij doet dit middels aangekondigde en onaangekondigde inspectiebezoeken.

De registratie van voltooide dierproeven verloopt in Nederland in grote lijnen volgens de richtlijnen van de EU.<sup>23</sup> Dit houdt in dat aantallen worden geregistreerd per vergunninghouder, en per kalenderjaar worden doorgegeven aan de NVWA<sup>24</sup>. In de registratie worden acht hoofddoelen van de dierproeven onderscheiden, zoals fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, bescherming van het milieu, forensisch onderzoek of onderwijs, maar wordt niet gespecificeerd in welk domein het onderzoek heeft plaatsgehad. Met de huidige registratiemethodiek is het niet mogelijk om kwantitatieve uitspraken te doen over de hoeveelheid dierproeven per onderzoekdomein, zoals neurowetenschappen.

Er is wel informatie beschikbaar over verleende vergunningen voor dierproeven. In de CCD-vergunning voor een project wordt de doelstelling van het project geregistreerd en wordt een schatting gegeven van het aantal benodigde dieren. Deze informatie kan niet betrouwbaar gebruikt worden om het aantal gebruikte dieren te berekenen; de vergunningen beschrijven alleen de naar verwachting te gebruiken maximale aantallen, die in bijna alle gevallen een overschatting zijn. Wel kan uit deze data informatie gehaald worden over het soort dieren dat gebruikt wordt in een vakgebied, en over relatieve aantallen. Uit onze inventarisatie<sup>25</sup> bleek dat er voor de neurowetenschappen:

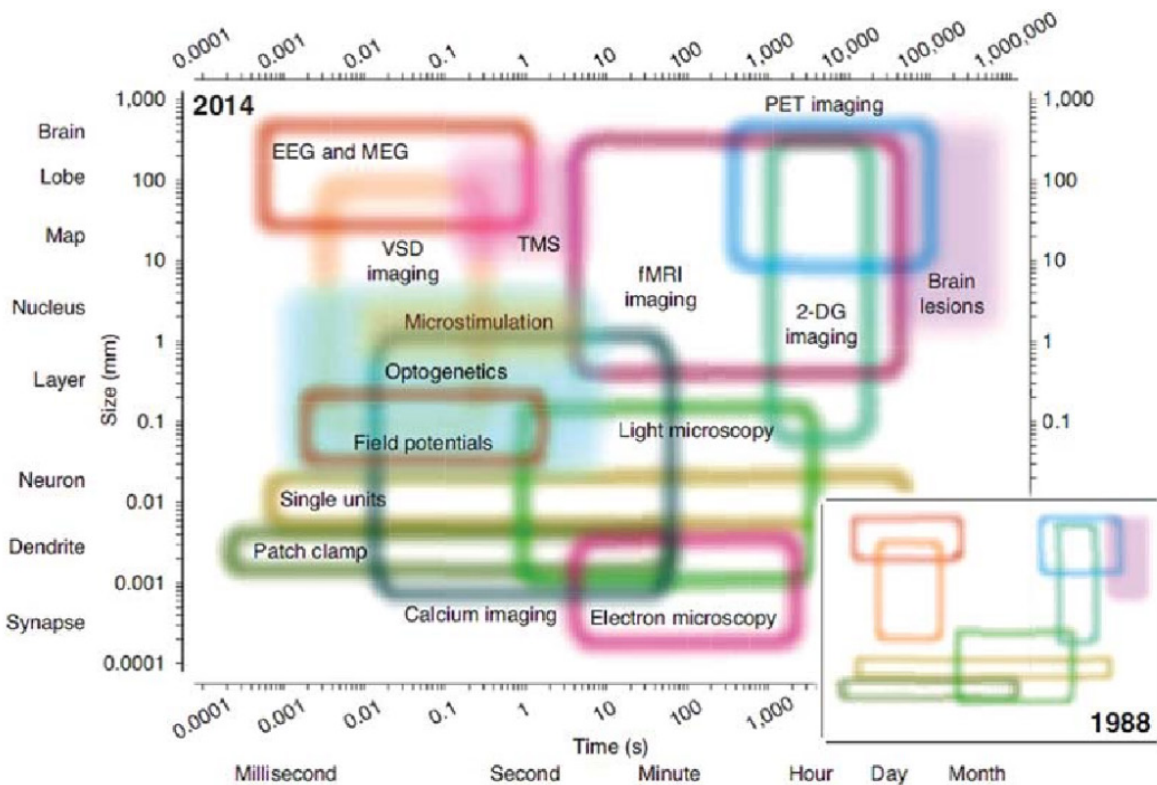
- 144 afgegeven projectvergunningen gepubliceerd waren tussen juni 2015 en maart 2018 met een neurowetenschappelijk onderwerp;
- 93% van deze vergunningen gecategoriseerd werd als bestemd voor fundamenteel onderzoek, 40% voor translationeel of toegepast onderzoek, 3% voor fokken, 1% voor educatie en 1% voor wettelijk verplicht onderzoek (dit telt op tot meer dan 100% omdat per aanvraag meerdere categorieën gekozen kunnen worden);
- Het overgrote gedeelte van de aangevraagde dieren betrof muizen (72% van het totaal aantal dieren) en ratten (17%). Overige diersoorten worden in veel mindere mate aangevraagd: zebravis [7%]; vis (niet gespecificeerd) [3%]; goudvis, woestijnrat, fret, gerbil, cavia, spreeuw, konijn, tupaia, chinchilla, varken, kauw, resusaap, vogel (niet gespecificeerd), rotgans, brandgans [minder dan 1%]].

<sup>22</sup> Wet op de dierproeven, artikel 10a.1.

<sup>23</sup> Uitvoeringsbesluit EU/2012/707 bij Richtlijn EU/2012/63.

<sup>24</sup> De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit is een Nederlands agentschap dat als kerntaak heeft het toezicht houden bij bedrijven en instellingen op de naleving van wetten en voorschriften en functioneert onder verantwoordelijkheid van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.

<sup>25</sup> Informatie uit niet-technische samenvattingen van goedgekeurde vergunningen afgegeven tussen juni 2015 tot maart 2018, geraadpleegd via <https://www.centralecommissiedierproeven.nl/documenten>.



Figuur: De plek van enkele van de belangrijkste beeldvormende technieken voor hersenonderzoek in het spatiële en temporele domein van de neurowetenschappen, in 2014 en 1988 (Sejnowski et al., 2014).

#### Box 4: Dierexperimenteel onderzoek als onderzoeksstrategie

De proefdier vrije onderzoeksstrategieën die in dit rapport zijn beschreven geven veel mogelijkheden voor hoogwaardig neurowetenschappelijk onderzoek. Om de waarde en mogelijkheden van deze strategieën goed in te kunnen schatten, is het van belang ook de mogelijkheden en grenzen van het dierexperimenteel onderzoek in ogenschouw te nemen.

Dierexperimenteel onderzoek maakt het mogelijk voor onderzoekers om in een gecontroleerde omgeving, voor langere tijd, een compleet organisme te onderzoeken. Daarnaast kunnen onderzoekers in een diermodel aanpassingen of interventies doen die niet toegestaan zijn bij de mens. Bijvoorbeeld omdat de hersenen na afloop moeten worden onderzocht en het dier daarvoor snel en pijnloos wordt gedood. Hierdoor is dierexperimenteel onderzoek een van de weinige methoden waarbij zeer gecontroleerd gekeken kan worden naar complexe oorzaak-gevolg relaties in de hersenen.

Net als alle wetenschappelijke modellen heeft het dierexperimenteel onderzoek ook beperkingen. De belangrijkste inherente grenzen zijn:

1. de gelimiteerde overeenkomst tussen een proefdierbrein en het menselijk brein;
2. het bestaan van ziekten en aandoeningen (zoals depressie) die niet voorkomen in dieren, of in ieder geval niet op dezelfde manier ontstaan als bij mensen;
3. het feit dat de omstandigheden in dierexperimenten ver afstaan van de menselijke situatie.

Deze beperkingen hebben tot gevolg dat de inzichten opgedaan in diermodellen niet altijd vertaalbaar zijn naar de menselijke situatie. Naast de hierboven genoemde beperkingen zijn er ook limitaties die wellicht opgelost kunnen worden. Voorbeelden hiervan zijn het gebrek aan standaardisatie in het fundamentele (verkenkende) onderzoek en de beperkte herhaalbaarheid van resultaten, welke overigens ook voor studies naar cellijnen en mensen gelden. Er zijn initiatieven gaande om dierexperimenteel onderzoek waardevoller te maken – zoals het opzetten van richtlijnen voor publicaties en systematische reviews – maar die vallen buiten het onderwerp van dit rapport.



### 3.2.1 Organoïden en complexe cel- en weefselkweken (iPSC-technologie)

Organoïden zijn celstructuren die enige vorm van zelforganisatie vertonen en die gedeeltelijke gelijkenissen vertonen met een echt orgaan. Ze ontstaan door het vermeerderen en differentiëren (specialiseren) van stamcellen. Lange tijd waren deze stamcellen alleen te verkrijgen uit embryonaal materiaal. In 2006 liet baanbrekend onderzoek uit het lab van Shinya Yamanaka (Takahashi & Yamanaka, 2006) zien dat ook volwassen cellen ‘teruggezet’ kunnen worden in een meer embryonale staat, waardoor ze zich weer oneindig kunnen delen en specialiseren tot bijna elk soort lichaamscel. Dit zijn zogenaamde *induced pluripotent stem cells*, of iPSC's. De ontdekking en ontwikkeling van iPSC's maakt het bijvoorbeeld mogelijk om uit huidcellen van een patiënt organoïden te kweken om medicijnen te testen op werking en veiligheid. Voor de ontwikkeling van de iPSC's ontvingen John Gurdon en Shinya Yamanaka in 2012 de Nobelprijs voor fysiologie/geneeskunde.

De iPSC-technologie maakt het mogelijk om complexe celkweken te maken bestaande uit verschillende typen humane hersencellen. Daarnaast kunnen ook hersen-organoïden gekweekt worden. Beide systemen zijn geschikt om specifieke vragen over de menselijke hersenen te beantwoorden. Hersen-organoïden vertonen gelijkenis met menselijke hersenen tijdens de ontwikkeling, maar het zijn geen complete organen en ze bootsen geen hersenfuncties na. Veelal zijn de huidige hersen-organoïden modellen voor specifieke hersengebieden, zoals de cortex, de hippocampus of het cerebellum (Di Lullo, & Kriegstein, 2017). Hersen-organoïden zijn zeer bruikbare modellen voor fundamenteel onderzoek; ze geven de mogelijkheid om op levend, zich ontwikkelend, humaan (patiënten)materiaal gedetailleerd onderzoek te doen naar cellulaire en moleculaire vraagstukken.<sup>26</sup>

Net als alle experimentele modellen hebben organoïden en iPSC-technologie ook beperkingen, die sommige experimenten onmogelijk maken.<sup>27</sup> Belangrijke inherente grenzen zijn:

1. Organoïden vertonen geen hersenfunctie, en veel output-parameters (zoals cognitie, bewustzijn, gedrag, emotie) zullen nooit te meten zijn in een celsysteem.
2. De interactie met het lichaam en andere omgevingsfactoren is afwezig; dit betekent dat voor wetenschappelijke vragen over hersenfunctie, interactie tussen hersengebieden, volwassen hersenen, organisme en populatie altijd nog andere onderzoeksstrategieën ingezet moeten worden.

Naast de inherente grenzen, zijn er ook belemmeringen die alleen bestaan in de huidige ontwikkelingsfase van deze techniek. Hieronder beschrijft de commissie kansrijke ontwikkelingen op het vlak van iPSC-technologie die tot doel hebben de mogelijkheden van de techniek voor neurowetenschappelijk onderzoek te vergroten.

#### **Kansrijke ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met iPSC-technologie en organoïden**

Het wetenschappelijk onderzoek naar en met organoïdenttechnologie is nog relatief jong, maar ontwikkelt zich snel. Met voldoende investering en prioriteit heeft men met deze technologie de mogelijkheid om een robuust model te ontwikkelen voor neurowetenschappelijke vraagstukken op moleculair en cellulair niveau, waarmee gebruik van dieren voor dit soort vragen op de lange termijn wellicht grotendeels kan worden vervangen. Daarnaast bestaan er mogelijkheden om in meer toegepast onderzoek de eerste testen van veiligheid en effectiviteit van bijvoorbeeld nieuwe medicijnen in humane organoïden of celkweken uit te voeren. In sommige, specifieke gevallen kan direct daarna klinisch onderzoek op mensen worden gedaan. Om deze ontwikkeling mogelijk te maken zijn de volgende stappen nodig:

##### *Standaardisatie en uitwisseling van kennis en expertise*

Met iPSC-technologie kan men, in theorie, een compleet gecontroleerde omgeving creëren waarin men alle parameters in de hand heeft. Dit zou moeten leiden tot een hoge reproduceerbaarheid en betrouwbaarheid van resultaten. Op dit moment werkt elk laboratorium echter op zijn eigen wijze met iPSC, en volgt lab-specifieke protocollen voor het maken van de cellen en organoïden. Een veel hoger niveau van standaardisatie van de werkwijze van verschillende labs is een van de randvoorwaarden om stamceltechnologie breder toepasbaar te maken, en waardevoller voor onderzoek.

<sup>26</sup> Het is belangrijk om nieuwe medicijnen in humane cellen (iPSC's) te testen, en niet alleen in muismodellen. Dit wordt onderbouwd in een recente studie door Mertens et al., welke laat zien dat vele veelbelovende medicijnen in klinische studies faalden omdat het preklinisch onderzoek enkel in muizen was uitgevoerd. Omdat het hier om toegepast onderzoek gaat, valt dit verder buiten de taakstelling van deze commissie.

<sup>27</sup> Op dit moment wordt nog foetaal kalverserum (FCS/FBS) gebruikt als groeimediuim voor cel- en weefselkweek en in vitro onderzoek. Het NCad beoogt in 2019 met een advies te komen over het gebruik van kalverserum, en het vervangen of verminderen van dit gebruik. Omdat deze ontwikkeling de mogelijkheden van iPSC-technologie niet vergroot, valt dit onderwerp buiten dit rapport.



Om iPSC-technologie breder in te kunnen zetten, moet een omgeving gecreëerd worden waarin ook neurowetenschappers die geen celbiologische expertise hebben, kunnen werken met deze technieken. Expertisecentra voor ontwikkeling en onderzoek en die gedifferentieerde cellen kunnen leveren aan andere onderzoekers, kunnen hier helpen. Dergelijke faciliteiten zouden de protocollen en standaarden moeten bewaken, om zo tot professionalisering en hogere reproduceerbaarheid van experimenten te komen. Expertisecentra zouden ook een data-functie kunnen hebben, bijvoorbeeld door data over een specifieke lijn van gebruikers te verzamelen, te deponeren en vindbaar te maken.

#### *Betere vertaalslag naar de situatie in menselijke hersenen*

iPSC-technologie geeft de mogelijkheid om invasief en gedetailleerd onderzoek te verrichten op levend, menselijk materiaal met een bepaalde mate van organisatie. Daarnaast geeft deze techniek unieke mogelijkheden om persoonlijke variatie in ziekteprocessen op cellulair niveau te onderzoeken, omdat de iPSC's gekweekt kunnen worden van materiaal van de te behandelen patiënt. De organoïden die hieruit voortkomen zijn echter niet een afdoende vertaling van de werkelijke situatie in de mens. Een belangrijk aspect van de menselijke hersenen, dat nu nog niet kan worden vertaald naar organoïden, is de bloed-hersenbarrière: de scheiding tussen de bloedsomloop en het extracellulaire vocht in de hersenen. Deze barrière bepaalt voor een groot gedeelte of een stof (zoals een medicijn) uit de bloedsomloop in de hersenen terecht kan komen of niet. De eerste rudimentaire bloed-hersenbarrières in een organoïd zijn inmiddels gerapporteerd (Cho et al., 2017 & Nzou et al., 2018). Met de huidige inzet en ontwikkelingen in het veld is het te verwachten dat een bloed-hersenbarrière in de komende tien jaar aan het organoïd-model kan worden toegevoegd. Als dit lukt, wordt het mogelijk om fundamentele processen in de bloed-hersenbarrière te onderzoeken en grootschalig via *high-throughput* te zoeken naar stoffen die over deze barrière heengaan, zonder dat daarvoor dierlijke systemen nodig zijn.

Naast het ontwikkelen van organoïden die meer gelijkenis vertonen met de menselijke hersenen, is het ook noodzakelijk meer bewijs te verzamelen over hoe goed bevindingen over werkzaamheid en veiligheid van stoffen in een iPSC-model zich laten vertalen naar de mens. Er is namelijk geen zekerheid dat een stof die in een celkweekmodel werkt of veilig is, ook in een compleet organisme werkt en geen systemische bijeffecten geeft.

#### *Matureren van de organoïden*

Met de huidige technieken kunnen organoïden *in vitro* opgekweekt worden tot een ontwikkelingsstadium dat cellulaire gelijkenissen vertoont met een foetaal of embryonaal stadium in menselijke hersenen. Deze grens in de ontwikkeling wordt deels ingegeven door praktische belemmeringen, zoals de tijd, ruimte en geld die het kost om het organoïd zo lang in kweek te houden met de juiste voeding en groeifactoren. Deels is de grens echter ook gekoppeld aan de stand van de technologische ontwikkeling; het nabootsen van de biologische omgeving (bloedvaten, 3D-structuren) die nodig is om een organoïd verder te laten ontwikkelen staat nog in de kinderschoenen. Op dit moment moet een organoïd getransplanteerd worden in een muis om zich verder dan een embryonaal stadium te kunnen ontwikkelen (Mansour et al. 2018). *In vitro* kweekomgevingen hebben echter in de afgelopen jaren wel een vlucht genomen. Als de huidige ontwikkelingen en investeringen hierin doorgaan, kan het kweken van een organoïd met cellen die meer op het volwassen ontwikkelingsstadium lijken in de komende vijf tot tien jaar tot de mogelijkheden behoren.

## **Transitiedoelen**

*Over vijf jaar is er een infrastructuur om expertise voor stamceltechnologie te ontwikkelen, te delen en te ontsluiten.*

- Om de ontwikkeling en professionalisering van het iPSC-vakgebied te ondersteunen, beveelt de commissie aan om te werken aan een bundeling van krachten door een (virtueel) expertisecentrum voor iPSC-technologie op te zetten. Dit centrum ondersteunt de opleiding van iPSC-specialisten, de uitwisseling van expertise, faciliteiten, ontwikkelingen en ervaringen, en het vaststellen van standaarden en protocollen. Daarnaast kunnen – als gevolg van de bundeling van krachten – faciliteiten opgezet worden die het mogelijk maken om iPSC-technologie breder in gebruik te nemen, ook door wetenschappers die niet noodzakelijkerwijs alle technische expertise en faciliteiten bezitten om zelf iPSC's te maken.



*Over tien jaar worden celbiologische vraagstukken in het neurowetenschappelijk veld waarbij de interactie met de omgeving en het lichaam niet relevant zijn, opgelost met proefdier vrije methoden, met name stamceltechnologie.*

- Dit betreft onderzoek waarin de focus bij uitstek ligt op een celbiologisch proces, zonder de interactie tussen die processen en bijvoorbeeld gedrag, emotie, cognitie of omgeving te willen bestuderen. Om het doel te behalen moet stevig geïnvesteerd worden in de professionalisering van het iPSC-vakgebied.

*Over meer dan twintig jaar wordt preklinisch celbiologisch onderzoek in principe uitgevoerd in (complexe) humane celkweken, van waaruit op verantwoorde wijze direct de stap naar klinisch onderzoek in de mens kan worden gemaakt.*

- Om dit doel te behalen is enerzijds meer bewijs nodig over de vertaalbaarheid van effectiviteit en veiligheid in celsystemen naar de mens, en anderzijds een aanpassing in de toelatingseisen voor geneesmiddelen en nieuwe therapieën. Veel Europese toelatingsautoriteiten stellen het verplicht dat nieuwe geneesmiddelen op veiligheid en effectiviteit onderzocht worden bij proefdieren voordat zij bij een proefpersoon getest mogen worden. Daarnaast zal in de komende jaren het verzamelen van bewijs over de geschiktheid van in vitro celsystemen als model voor volwassen hersenen van de mens een speerpunt moeten worden in het iPSC-onderzoek, en moet hiervoor financiering beschikbaar komen. Deze tussenstap is in de komende tien jaar te behalen. In een later stadium zal een aanpassing van wet- en regelgeving noodzakelijk zijn. Dit is een langzaam proces, en kan het behalen van het doel vertragen.<sup>28</sup> Bovendien betreft dit alleen puur celbiologisch onderzoek, waarbij interactie tussen cellulaire processen en bijvoorbeeld gedrag, emotie, cognitie of omgeving buiten beschouwing blijven.

### 3.2.2 Non-invasieve studies bij de mens

Onder non-invasieve meetmethoden worden in dit rapport methoden verstaan die niet ingrijpend zijn, of langdurig negatief invloed hebben op een proefpersoon. Deze technologieën geven de mogelijkheid om laagdrempelig onderzoek te doen op levende proefpersonen. De belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van non-invasieve meetmethoden vinden plaats in beeldvormend onderzoek, *experience sampling* en *virtual reality*. In de onderliggende paragrafen worden deze ontwikkelingen beschreven.

#### *Beeldvormend onderzoek*

Er zijn veel verschillende technieken om de hersenen in beeld te brengen, zoals functionele en structurele MRI (*magnetic resonance imaging*), fNIRS (*functional near-infrared spectroscopy*), EEG (elektro-encefalografie) en MEG (magneto-encefalografie), SPECT (*single photon emission computed tomography*) en PET (positronemissietomografie). Elk van deze imagingtechnieken heeft eigen toepassing en grenzen. De grote kracht ervan is dat de menselijke hersenen in hun geheel in actie bestudeerd kunnen worden. De spatiële en temporele resolutie van de technieken (hoe klein en hoe snel gemeten kan worden) zijn de belangrijkste parameters die de mogelijkheden en onmogelijkheden van de technologieën bepalen (zie figuur op p. 19). Met de huidige beeldvormende technologieën kan gekeken worden tot op het niveau van hersengebieden die uit miljoenen cellen bestaan. Door deze grenzen beperken de meeste beeldvormende technieken zich tot het vaststellen van een correlatie tussen de activiteit van hersengebieden en hun functie in gedrag.

#### *Experience sampling, aangevuld met data van draagbare elektronica*

*Experience sampling* is een techniek voor intensieve dataverzameling, waarbij deelnemers gevraagd wordt een vragenlijst in te vullen op meerdere momenten per dag, en meestal gedurende meerdere dagen (Bolger et al. 2013). De methode is vooral zeer bruikbaar om psychische symptomen te onderzoeken in relatie tot gebeurtenissen in het dagelijks leven. Dit kan leiden tot bijvoorbeeld een beter begrip van die symptomen, meer kennis over hoe bepaalde gebeurtenissen tot specifiek gedrag leiden en hoe dit per individu kan verschillen, en meer inzicht in de effectiviteit van een interventie of therapie.

*Experience sampling* bestaat al zeker veertig jaar als techniek (Csikszentmihalyi et al., 1977), maar huidige technologische ontwikkelingen in draagbare elektronica maken het mogelijk de klassieke vragenlijsten aan te vullen met kwantitatieve, objectief gemeten data. Dit vergroot de betrouwbaarheid, validiteit en herhaalbaarheid van het onderzoek. Daarnaast zijn er ook mogelijkheden de data uit te breiden met bronnen zoals sociale media.

<sup>28</sup> In de RIVM-agenda *Proefdier vrije innovaties in het regulatoire veld* (PIRV) wordt dieper ingegaan op wet- en regelgeving voor toelating van stoffen en medicijnen. Aangezien dit valt onder toepassingsgericht of wettelijk verplicht onderzoek, en dit rapport zich beperkt tot fundamenteel onderzoek, zal dit rapport op deze latere stappen niet dieper ingaan.



### *Virtual Reality*

Virtuele omgevingen worden in toenemende mate gebruikt door neurowetenschappers om natuurlijke gebeurtenissen en sociale interacties te simuleren (Bohil et al., 2011). In *virtual-reality*-systemen worden illusies gecreëerd die in meer of mindere mate de werkelijkheid simuleren. Deze nieuwe ontwikkeling maakt het mogelijk om een heel gecontroleerd experiment op te zetten dat toch in bepaalde mate plaatsheeft in een dynamische, complexe en realistische omgeving (Park et al., 2018). De combinatie van virtual reality met andere technieken, zoals beeldvormend onderzoek, geeft mogelijkheden om gedetailleerd en gecontroleerd hersenactiviteit te monitoren tijdens gesimuleerde ervaringen, waar dat in de werkelijkheid niet mogelijk zou zijn. Daarnaast geeft zij onderzoekers de mogelijkheid om dit soort experimenten zeer precies te herhalen, of specifieke parameters van de gesimuleerde ervaring aan te passen. Een variatie op virtual reality is *augmented reality*. In *augmented reality* ziet de proefpersoon de echte wereld (bijvoorbeeld door een bril met ingebouwd scherm), maar worden digitale toevoegingen over de natuurlijke omgeving heen gelegd waar en wanneer ze nodig zijn.

Naast de hierboven beschreven kansen en mogelijkheden, is het ook belangrijk om de inherente grenzen van de beschreven technieken in ogenschouw te nemen. Een beperking van non-invasief onderzoek is dat het meestal geen uitspraken kan doen over causale relaties die bijvoorbeeld hersenprocessen oorzakelijk koppelen aan een functie zoals gedrag. Non-invasief onderzoek blijft in veel gevallen beperkt tot onderzoek van correlaties. Het is echter niet zo dat correlatief onderzoek van minder waarde is. Zo staat correlatief onderzoek heel vaak aan de basis van causaal onderzoek, omdat het aanknopingspunten geeft voor mogelijke mechanismen. En hoewel correlatief onderzoek een oorzaak-gevolgrelatie niet kan vaststellen, kan het (door afwezigheid van correlatie) een verondersteld causaal verband wel ontkrachten. Voor causaal onderzoek zijn invasieve experimenten vaak noodzakelijk, wat in de meeste gevallen alleen bij proefdieren mogelijk is.

### **Kansrijke ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met non-invasieve meetmethoden**

Non-invasieve meetmethoden bieden unieke mogelijkheden voor onderzoek aan humane proefpersonen zonder dat dit blijvend schade oplevert voor de deelnemers. Hiermee kunnen deze technologieën, in combinatie met andere proefdiervrije onderzoeksstrategieën, vragen beantwoorden over onderwerpen waarin de interactie van de hersenen met het lichaam of de omgeving van belang zijn. Recente en toekomstige ontwikkelingen die de mogelijkheden van deze technieken kunnen vergroten worden hieronder beschreven.

#### *Hogere spatiële resolutie van beeldvormend onderzoek*

Van de non-invasieve beeldvormende technologieën waarmee in het levende humane brein gekeken kan worden, heeft MRI de hoogste spatiële resolutie. In de afgelopen jaren is er een ontwikkeling geweest naar MRI met steeds sterkere magneten (van 1.5 Tesla, via 3 Tesla naar 9 Tesla). Deze verschuiving naar zogenaamde hoog-veld-MRI heeft onderzoek naar een nieuw niveau van hersenorganisatie mogelijk gemaakt. Het is nu onder meer mogelijk hersenactiviteit te meten in de afzonderlijke lagen van de hersenschors, en er kunnen anatomische details waargenomen worden die bij minder sterke magneten verborgen blijven. Voor de hoog-veldtechniek is echter een eenvoudige uitbreiding van de bestaande instrumenten niet voldoende. Er is nog veel ontwikkeling nodig om de techniek inzetbaar te maken. Voor brede inzetbaarheid in onderzoek wordt dit soort zeer grote investeringen vaak in gespecialiseerde centra geconcentreerd (zoals het Spinoza Centrum, Maastricht Brain Imaging Centre, het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, het UMC Utrecht Center for Image Sciences, of het C.J.Gorter Center for High Field MRI).

De ontwikkeling van hoog-veld-MRI krijgt veel aandacht. Op dit moment komt 12, 18 of zelfs 20 Tesla MRI in zicht (Budinger et al., 2016). Hoewel deze sterkere apparaten een verbetering zullen opleveren in resoluties, is het nog onduidelijk of zulke sterke magneten veilig genoeg zullen zijn voor onderzoek met mensen, en of de kleine winst in spatiële resolutie de investeringen waard zijn. Zo kan met een 18 Tesla MRI-scanner nog steeds niet op het niveau van individuele cellen gemeten worden. Om de stap naar het in beeld brengen van individuele hersencellen mogelijk te maken, is een combinatie nodig van beeldvormende technieken met invasieve methoden, zoals het labelen van cellen. Dit labelen kan op dit moment alleen nog maar met *ex vivo* weefsel, zoals biopten (Shen et al., 2018), en in proefdieren. Wellicht dat dit uitgebreid kan worden naar levende hersenen, maar dit is afhankelijk van onderzoek naar de veiligheid van de techniek, waar waarschijnlijk in de komende vijf tot tien jaren meer informatie over zal komen.

#### *Ontwikkeling van technologieën om neuronale activiteit te meten terwijl een proefpersoon mobiel is*

Voor de meeste beeldvormende technieken is het noodzakelijk dat de proefpersoon stilligt. Dit bemoeilijkt



het meten van de hersenactiviteit tijdens mobiliteit (voor vragen met betrekking tot het motorsysteem) of gedurende onderzoek dat zich buiten het laboratorium afspeelt. Hoewel nog niet veel in gebruik, zijn er al mogelijkheden om neuronale activiteit te meten terwijl een proefpersoon mobiel is. Een voorbeeld hiervan is fNIRS (Bunce et al. 2006). Deze technologie, waarbij met licht de corticale activiteit wordt gemeten, is veilig, redelijk betaalbaar, draagbaar en kan draadloos gebruikt worden. fNIRS kan een grote aanvulling zijn op onderzoek in het dagelijks leven (in combinatie met experience sampling), of tijdens onderzoek in een virtuele omgeving. De precisie van deze techniek is nog niet heel groot, maar dat zou in de toekomst kunnen worden verbeterd. Wel kan de techniek slechts enkele centimeters diep meten, waardoor de dieper gelegen hersengebieden onbereikbaar zijn. Dit is een inherente grens: de techniek maakt gebruik van infrarood licht, en het gebruik van sterker licht is onveilig voor de proefpersoon door de grotere warmteafgifte in de hersenen.

#### *Ontwikkeling en validatie van draagbare elektronica voor onderzoeksdoeleinden*

Draagbare elektronica, zoals hartslagmeters, activiteitsmeters of GPS, kunnen gebruikt worden om data uit vraaglijsten aan te vullen met kwantitatieve, objectieve metingen. Hoewel er veel draagbare elektronica is voor consumentengebruik (hartslaghorloges met GPS, stappentellers ingebouwd in kettingen) zijn deze op dit moment nog niet voldoende betrouwbaar en gevalideerd voor onderzoeksdoeleinden. De huidige elektronica gevalideerd voor onderzoek is op haar beurt niet ontwikkeld voor continu gebruik. Electroden voor hartslagmetingen kunnen bijvoorbeeld niet wekenlang op de huid blijven zitten, maar moeten elke avond verwijderd worden. Ook zijn ze over het algemeen minder ergonomisch of makkelijk in gebruik. Hoewel er pas enkele apparaten echt in te zetten zijn voor onderzoek, gaan de ontwikkelingen in dit veld erg snel (Byrom et al., 2018). Het is te verwachten dat over vijf jaar continue metingen van proefpersonen met verschillende soorten output (zoals hartslag, activiteit, EEG, elektrocardiogram, huidtemperatuur, slaap of oogbewegingen) tot de mogelijkheden behoren.

#### *Ontwikkeling van betaalbare, levensechte simulaties*

De kansen van virtual reality voor neurowetenschappelijk onderzoek hangen sterk samen met de mate waarin het de ontwikkelaars lukt om omgevingen te creëren die overtuigend genoeg zijn voor de proefpersoon, i.e. levensechte sensormotorische illusies. Aan de systemen die levensechtheid benaderen, zijn nu echter nog extreem hoge kosten verbonden (Bohil et al. 2011). De ontwikkeling van virtual-realitysystemen zal hoogstwaarschijnlijk gestimuleerd worden doordat consumenten ze steeds meer gaan gebruiken voor niet-medische en niet-wetenschappelijke doelen.

### **Transitiedoelen**

*Over vijf jaar is er een samenwerkingsverband opgezet tussen de Nederlandse (neuro)imaging centra om grootschalig populatieonderzoek met neuroimaging mogelijk te maken.*

- Naast het bereiken van steeds hogere resoluties in beeldvormend onderzoek is het ook mogelijk om bij steeds grotere aantallen mensen hersenstructuur, -activiteit en -connectiviteit te onderzoeken. Nederland heeft op een klein oppervlak veel hoog aangeschreven universiteiten en medische centra, en beschikt daarnaast over een aantal imaging centra met specifieke expertise op neurologisch gebied. Door een samenwerkingsverband tussen deze instellingen wordt grootschalig populatieonderzoek naar het functioneren van de hersenen en afwijkingen daarin mogelijk.

*Over vijf jaar hebben onderzoekers beschikking over draagbare elektronica (wearables) die geschikt is voor onderzoeksdoeleinden en die continue metingen van fysieke parameters bij mensen mogelijk maakt.*

- Op dit moment beschikken we over draagbare elektronica die óf gevalideerd is voor onderzoek maar niet geschikt voor continue metingen, óf geschikt voor continue metingen maar niet voldoende robuust en betrouwbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Met de enorme ontwikkelingen die gaande zijn op het gebied van draagbare sensoren, moet het mogelijk zijn om binnen afzienbare tijd elektronica te ontwikkelen die beide kan, en die het mogelijk maakt om bij proefpersonen verschillende soorten parameters (zoals hartslag, EEG, ECG, huidtemperatuur, slaap of oogbewegingen) te monitoren in het dagelijks leven. De combinatie met experience sampling stelt ons in staat deze kwantitatieve data te koppelen aan gebeurtenissen en ervaringen.

*Over tien jaar kunnen beeldvormende technieken met een spatiaal hoge resolutie (MRI) gekoppeld worden aan methoden met een temporeel hoge resolutie (EEG/MEG).*

- De ontwikkeling van hoog-veld-MRI (7 Tesla en hoger) heeft de kloof tussen dierexperimenteel onderzoek en menselijk onderzoek steeds kleiner gemaakt, omdat nu anatomische details kunnen





worden waargenomen die eerst alleen met invasief onderzoek zichtbaar waren. Echter, de inherente grens van deze techniek bestaat vooral op het temporele vlak, aangezien het bloedsignaal dat gemeten wordt werkt op een langere tijdschaal dan waarop neuronen vuren. Om toch een temporeel hogere resolutie mogelijk te maken, moet ingezet worden op het met software koppelen van data verkregen door methoden met een spatiaal hoge resolutie (MRI) aan data verkregen door methoden met een temporeel hoge resolutie (EEG/MEG).

*Over meer dan twintig jaar zijn er technologieën ontwikkeld om bij een proefpersoon neuronale activiteit te meten in diep gelegen hersengebieden terwijl hij of zij beweegt.*

- Om onderzoek naar ervaringen en gebeurtenissen in het dagelijks leven te kunnen koppelen aan activiteit in de hersenen (en daarmee een brug te slaan tussen neurowetenschappen en psychologie/psychiatrie), is het noodzakelijk veilige, draagbare, en draadloze technologieën te ontwikkelen die hersenactiviteit kunnen meten, ook in de diepere hersengebieden. Er zijn op dit moment nog geen technieken die hiervoor in aanmerking komen.

### 3.2.3 Invasieve studies bij de mens

Invasieve studies bij de mens omvatten methoden waarbij op enigerlei wijze het lichaam van de proefpersoon wordt binnengedrongen of veranderd. Hieronder vallen, naast invasieve meetmethoden, ook invasieve *behandel*methoden en *interventie*onderzoek bij de mens, wanneer dit bruikbare informatie oplevert voor fundamentele vraagstukken. Voorbeelden zijn fundamenteel onderzoek tijdens hersenoperaties bij epilepsiepatiënten of mensen met een tumor, en behandelingen die gebruikmaken van diepe hersenstimulatie (diep brain stimulation, of DBS) of transcraniële magnetische stimulatie (TMS). DBS en TMS zijn voorbeelden van invasieve behandelmethoden waarbij door middel van elektriciteit (DBS) of een magneetpuls (TMS)<sup>29</sup> bepaalde delen van de hersenen worden gestimuleerd of beïnvloed. Hoewel het hier gaat om behandelingen, wordt tijdens deze behandelingen ook veel kennis vergaard over hoe stimulatie van bepaalde structuren hersenfuncties kan beïnvloeden.

De neurochirurgie heeft in de afgelopen twintig tot dertig jaar enorme vorderingen gemaakt in het verbeteren van de veiligheid. Hierdoor is het nu mogelijk om met minimaal risico voor de patiënt invasief onderzoek te doen. Er worden bijvoorbeeld tijdelijk matjes met elektroden in de hersenen geplaatst om activiteit in bepaalde structuren te koppelen aan hersenfuncties. Op dit moment wordt dit onderzoek altijd uitgevoerd bij geplande operaties die patiënten bijvoorbeeld moeten ondergaan voor bepaalde vormen van epilepsie. Er wordt nooit enkel en alleen voor onderzoek geopereerd. Voor het onderzoek tijdens de operatie moet toestemming gekregen worden van de medisch-ethische toetsingscommissie, de arts en de patiënt.

Er kleven duidelijke ethische problemen aan het inzetten van de mens als proefpersoon. Het kan alleen als de risico's minimaal zijn en er geen langdurige effecten zijn. Een voorbeeld van een interventie die niet (of heel lastig) in de mens toegepast kan worden is optogenetics (Deisseroth et al., 2006). Optogenetics is een relatief nieuwe methode, die het mogelijk maakt om met behulp van lichtpulsjes specifieke neuronen aan of uit te zetten. Hierbij wordt gebruikgemaakt van virale vectoren om die neuronen gevoelig te maken voor lichtimpulsjes, door het inbouwen van genetisch gemodificeerde, licht-sensitieve ionenkanalen in de hersencellen. De consequenties van de virale infectie – maar nog belangrijker: het irreversibel aanpassen van de hersencellen – zijn niet volledig te overzien. Daardoor zal deze techniek niet binnen afzienbare tijd (en wellicht nooit) in mensen toegepast worden voor fundamenteel onderzoek.<sup>30</sup> Onderzoek dat afhankelijk is van het reversibel aan- en uitzetten van specifieke hersencellen – bijvoorbeeld om hun functie in een bepaald ontwikkelingsstadium te onderzoeken – is daardoor op dit moment niet bij mensen mogelijk.

### Kansrijke ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met invasieve meetmethoden bij de mens

De mens als 'proefdier', mits veilig, is voor neurowetenschappers een erg aantrekkelijk model; het maakt onderzoek mogelijk aan het meest relevante materiaal, waarbij de interactie met het lichaam en de omgeving intact blijft. Het gebruik van de mens als proefpersoon voor fundamenteel onderzoek wordt op dit moment vooral nog belemmerd door vraagstukken rond veiligheid, ethische afwegingen rondom

<sup>29</sup> Bij TMS wordt niet het lichaam van een patiënt binnengedrongen, behalve met een magneetpuls. Het brengt echter wel een verandering in de hersenen te weeg en wordt daarom hier onder invasieve studies geschaard.

<sup>30</sup> Optogenetics wordt in beperkte mate wel bij mensen toegepast in experimentele klinische studies als therapie voor oogziekten (in de retina).



gebruik van mensen in hersenonderzoek, privacywetgeving en praktische problemen in het verkrijgen van proefpersonen. Het volgende zou gedaan kunnen worden om de mogelijkheden te vergroten:

*Investeren in een nationale infrastructuur voor onderzoek bij patiënten tijdens en rondom operaties*

Om fundamenteel onderzoek tijdens en rondom hersenoperaties te stimuleren, moet aan (universitair) medische centra gevraagd worden hun patiënten te enthousiasmeren om mee te doen aan onderzoek wanneer dit een verwaarloosbaar risico heeft. Door beter uit te leggen en meer openheid te geven over het nut en de toegevoegde waarde van het onderzoek, kan er op termijn een grotere bereidheid ontstaan bij patiënten en behandelaars om mee te doen. Dit kan de opmaat vormen tot het opzetten van een nationale infrastructuur die fundamenteel onderzoek tijdens operaties ondersteunt.

*Investeren in neurotechnologie om de risico's voor patiënten verder te minimaliseren*

Neurotechnologie wordt steeds veiliger voor gebruik in mensen. In de EU en de VS heeft men in dit veld sterk ingezet op miniaturisatie van de materialen die ingebracht worden, met als voorbeeld nanotubes. Met deze technieken is het in theorie mogelijk om onderzoek te doen op het niveau van individuele neuronen bij de mens, zonder grote gezondheidsrisico's. Er wordt in de neurotechnologie volop ingezet op deze innovaties.

### **Transitiedoelen**

*Over vijf jaar wordt bij klinisch onderzoek, waar mogelijk, de patiënt toestemming gevraagd om verkregen data en lichaamsmateriaal ook te gebruiken voor fundamenteel onderzoek.*

- In Nederland bestaan veel interessante (patiënt)cohorten en wordt informatie en materiaal verzameld over grote groepen mensen, vaak in het teken van klinisch onderzoek. Deze data en dit materiaal zijn ook voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek waardevol, maar zijn niet vrij te gebruiken tenzij dit vooraf aan de deelnemers is voorgelegd.

*Over tien jaar is er een nationale infrastructuur die fundamenteel onderzoek bij patiënten ondersteunt.*

- Onderzoek aan proefpersonen kan niet zonder politiek en maatschappelijk draagvlak. Het is de impressie van de commissie, mede op basis van de gesprekken met experts, dat betrokken patiënten en patiëntenorganisaties openstaan voor fundamenteel onderzoek op patiënten. Lastiger is om goedkeuring te krijgen van de medisch-ethische toetsingscommissies (METCs). Neurowetenschappers zouden in overleg moeten met neurochirurgen, METCs, patiëntenverenigingen en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, om gezamenlijk op een snelle, veilige en verantwoorde manier onderzoek tijdens hersenoperaties mogelijk te maken.

*Over meer dan twintig jaar is de humane neurotechnologie veilig genoeg om met weinig risico te meten aan individuele hersencellen bij de mens.*

- Het ontwikkelen van veilige en effectieve neurotechnologie voor onderzoek bij mensen vereist een multidisciplinaire samenwerking tussen neurochirurgen, technici, materiaalspecialisten, en neurowetenschappers. Nederlandse en buitenlandse consortia zullen van groot belang zijn in het behalen van dit doel. Het doorontwikkelen van deze technieken totdat ze veilig genoeg zijn om ingezet te kunnen worden bij patiënten en proefpersonen zal naar verwachting nog enkele tientallen jaren duren.

### **3.2.4 Gebruik van bestaande (big) data en verzameld menselijk hersenmateriaal**

In veel van het huidige neurowetenschappelijk onderzoek worden enorme hoeveelheden data en materiaal verzameld of gecreëerd. Het delen hiervan voor hergebruik maakt het mogelijk om eerder onderzoek te herhalen, of om met een nieuwe invalshoek een nieuwe onderzoeksvraag te beantwoorden.

Gebruik van bestaande data en menselijk materiaal is alleen mogelijk wanneer deze gedeeld worden op een manier waardoor ze waardevol blijven voor toekomstige onderzoekers. Door het bewaren en openstellen van data en menselijk materiaal op een manier die hergebruik toelaat, is het mogelijk om meer informatie te halen uit minder experimenten. Daarnaast is het mogelijk om meer koppelingen te maken over verschillende biologische niveaus heen, door dezelfde data of hetzelfde materiaal op verschillende wijzen (met verschillende technologieën) te analyseren. Op dit moment wordt van verschillende kanten ingezet op het meer en beter delen van data. Veel van deze activiteiten komen samen in het Nationaal Platform Open Science.



Het gebruik van bestaande data en eerder verzamelde menselijke weefsels voor fundamenteel onderzoek brengt een aantal uitdagingen met zich mee.

1. De data en het materiaal zijn (hoogstwaarschijnlijk) niet verzameld met dezelfde onderzoeksvraag als het nieuwe onderzoek probeert te beantwoorden, waardoor belangrijke parameters kunnen ontbreken.
2. Het is niet altijd mogelijk om de kwaliteit van de data of het materiaal goed in te schatten.
3. Doordat de weefsels en data al voorheen verzameld zijn, kunnen bijna nooit oorzakelijke verbanden aangetoond worden.<sup>31</sup>
4. Bij afgenomen weefsels kunnen geen metingen door de tijd worden gedaan, en mist de interactie met het lichaam.

### **Kansrijke ontwikkelingen bij gebruik van reeds verzamelde data en weefsels uit biobanken**

Gebruik van reeds verzamelde data en weefsels kan nieuw onderzoek overbodig maken, of maakt het mogelijk om veel gerichtere vragen te stellen in vervolgonderzoek. Er zijn veel initiatieven die het openstellen van data en materiaal bevorderen. Het succes van het delen van data en materiaal is echter vooral afhankelijk van de bereidheid van onderzoekers zelf. Hieronder worden enkele maatregelen beschreven die het delen en gebruiken van bestaande data en weefsels kunnen vergroten.

#### *Delen, koppelen en verzamelen van data: Findable, Accessible, Interoperable en Reusable (FAIR)*

Op het gebied van data-sharing is veel vooruitgang gemaakt. Goede voorbeelden van datasets die bruikbaar zijn voor een breed scala aan neurowetenschappelijk onderzoek zijn bijvoorbeeld te vinden op de websites van het CRCNS<sup>32</sup>, NeuroMorpho<sup>33</sup> of het Allen Institute<sup>34</sup>. Ook in de psychologie zijn er open-science-initiatieven<sup>35</sup> en platforms voor het delen van open computercodes voor onderzoeksdoeleinden.<sup>36</sup> De Neuroimaging Tools and Research Collaboration (NITRC) probeert een portal te creëren waar alle data van beeldvormend onderzoek in de neurowetenschappen gebundeld worden. Daarnaast wordt ook in het Human Brain Project (zie ook 3.2.5) een neuro-informaticsplatform ontwikkeld waarop alle data die in dit project zijn verkregen publiekelijk gedeeld kunnen worden, na een embargoperiode. Om hergebruik van data te bevorderen is het belangrijk dat het zoeken van bruikbare data in de toekomst eenvoudiger wordt. Hiertoe moeten data worden verzameld op een manier die hergebruik mogelijk maakt. De platforms kunnen hieraan bijdragen door duidelijke richtlijnen te geven voor data die in de portal gedeeld kunnen worden.

Naast deze maatregelen om het vinden en gebruiken van data te vergemakkelijken zijn er ook initiatieven om bij onderzoekers de bereidheid om data via deze portals te delen te vergroten. Het delen van data is iets wat de meeste fondsen voor wetenschappelijk onderzoek eisen, maar toch werken onderzoekers er nog niet altijd van harte aan mee. De motieven hiervoor zijn zeer verschillend. Het Nationaal Platform Open Science onderzoekt dit nu. Een van de redenen die genoemd worden, is dat er weinig waardering is voor het delen van data, terwijl het wel tijd-, kosten- en arbeidsintensief is. Het is daarom nodig dat onderzoekers in de toekomst expliciet gewaardeerd gaan worden voor het investeren in het delen, vindbaar maken en bruikbaar maken van data.<sup>37</sup> Onderzoeksfondsen zouden bijvoorbeeld de *open access fee* kunnen vergoeden wanneer de ruwe data van het onderzoek aan de website van het tijdschrift of in een gespecialiseerd platform zijn vrijgegeven (onder nader te bepalen voorwaarden). Een dergelijke impuls zal eraan bijdragen dat wetenschappers hun data sneller, beter en toegankelijker gaan maken. In het financieringsprogramma Meer Kennis met Minder Dieren van ZonMw is een aparte module opgezet die initiatieven financiert op het gebied van open science van dieronderzoek, waaronder het open access publiceren van alle resultaten, het volledig rapporteren van dierexperimentele data door gebruik te maken van rapportagerichtlijnen en het toepassen van een systematisch literatuuronderzoek.<sup>38</sup>

#### *Afstemming en samenwerking tussen grote internationale initiatieven*

Op het gebied van computermodellen zijn er kansen in de grote internationale samenwerkingsverbanden

31 Dit geldt alleen voor weefsel dat afgenomen wordt als eenmalige biopt, of meervoudige biopten over een langere periode in een cohortstudie. Wanneer weefsel wordt afgenomen in een interventiestudie (voor- en nameting) is het wél mogelijk om causale verbanden te onderzoeken. Deze interventiestudies vallen in de context van dit rapport echter onder invasieve metingen bij de mens.

32 <https://crcns.org/>.

33 <http://www.neuromorpho.org/>.

34 <http://portal.brain-map.org/>.

35 Bijvoorbeeld <https://osf.io/institutions/cos/> en <https://wellcomeopenresearch.org> en <http://manybabies.stanford.edu>.

36 Bijvoorbeeld <https://rescience.github.io>.

37 Zie ook 'Science in transition': <https://scienceintransition.nl/>.

38 ZonMW-programma Meer Kennis met Minder Dieren, programma tekst 2018-2020.



die tot doel hebben werkende simulaties te maken van een brein. Naast het Europese Human Brain Project is er een scala aan andere internationale initiatieven rond hersenonderzoek, al dan niet humaan. De initiatieven werken nog niet heel veel samen. Programma's als Neurodata Without Borders, geleid door de Kavli foundation,<sup>39</sup> proberen de initiatieven dichter bij elkaar te brengen; hier zijn echter nog niet alle projecten bij aangesloten, en meer afstemming en samenwerking is van groot belang.

#### *Nederlandse Hersenbank*

De Nederlandse Hersenbank verzamelt hersenweefsel van overleden personen die zich bij leven als hersendonor registreren. De Nederlandse Hersenbank stelt dit hersenweefsel, voorzien van klinisch en neuropathologisch goed gedocumenteerde gegevens, beschikbaar aan wetenschappers over de hele wereld. De hersenen zijn afkomstig van donoren die tijdens hun leven worden benaderd met de vraag of zij hun hersendonatie willen overwegen. Soms betreft dit materiaal van patiënten die bij leven meedoen aan onderzoeksprojecten, waardoor het post-mortem materiaal gekoppeld kan worden aan medische data verzameld tijdens het leven van de patiënt. Dit unieke materiaal en de bijbehorende data maken gedetailleerd hersenonderzoek op humaan weefsel mogelijk. Daarnaast neemt de hersenbank ook huidcellen af waarvan iPSC's (induced pluripotent stem cells) gemaakt worden. Hierdoor kunnen studies aan post-mortem materiaal gekoppeld worden aan studies aan organoïden van dezelfde patiënt.

Het post-mortem materiaal is zeer waardevol voor hersenonderzoek, zeker in combinatie met celkweken, beeldvormende technieken en ook dierproeven om veranderingen door de tijd heen te koppelen aan een eindstadium dat zichtbaar is in het humane biobankweefsel. Een belangrijke uitdaging waar de Hersenbank nu voor staat is om financiering te vinden voor post-mortem diagnostiek op hersenweefsel. Dit soort diagnostiek geeft artsen de mogelijkheid om te zien of hun diagnose bij leven correct was, en biedt kansen om het diagnostisch proces te verbeteren. Daarnaast geeft post-mortem diagnostiek veel informatie over hersenziektes in verschillende ontwikkelstadia.

De Nederlandse Hersenbank loopt tegen capaciteitsproblemen aan, met een groeiende vraag om obducties en een tekort aan neuropathologen. Om de mogelijkheden van de Hersenbank te vergroten, zou een formele samenwerking met universitair medische centra die ook beschikken over een neuropathologieafdeling uitkomst bieden.

#### **Transitiedoelen**

*Over vijf jaar hebben neurowetenschappelijke dataplatforms methoden ontwikkeld voor het intensiveren en verbeteren van standaardisering van data-opslag en het toevoegen van metadata.*

- Data delen is alleen waardevol wanneer deze data ook gevonden kunnen worden. Hiervoor moeten standaarden voor data-opslag worden ontwikkeld en waar mogelijk dataportalen aan elkaar gekoppeld worden. Er zijn al verschillende initiatieven gaande voor het verbeteren van data-opslag en het toevoegen van metadata aan bestaande dataplatforms. Deze initiatieven moeten ook worden toegespitst op de neurowetenschappen, om hergebruik van data en delen en koppelen van data in de neurowetenschap te intensiveren en verbeteren.

*Over vijf jaar worden dierexperimentele data opengesteld voor gebruik door academische partijen in een specifiek daarvoor ontwikkeld dataplatform.*

- Om dierexperimenteel onderzoek waardevoller te maken, is het van groot belang dat de data van gedane dierproeven zoveel mogelijk gestandaardiseerd opgeslagen worden en toegankelijk worden gemaakt voor academische partijen. Dit betreft niet alleen de data van gepubliceerde projecten, maar ook van zogenaamde negatieve studies. Ook deze studies bevatten waardevolle informatie voor datarijke initiatieven. Omdat het openstellen en toegankelijk maken van data zeer arbeidsintensief en kostbaar is, moet hier een aparte financiering voor geregeld worden. Als alternatief kan ook op een andere manier aan de onderzoekers tegemoet worden gekomen, bijvoorbeeld door het vergoeden van open access fees wanneer de ruwe data van het onderzoek opengesteld worden.

*Over vijf jaar is de Nederlandse Hersenbank uitgebreid door formele samenwerking met (neuro) pathologieafdelingen van universitair medische centra.*

- De Nederlandse Hersenbank is een enorm waardevol initiatief voor neurowetenschappelijk onderzoek. Om de mogelijkheden te vergroten, zou formele samenwerking aangegaan moeten

39 <https://www.nwb.org/>



worden met alle Nederlandse UMC's die beschikken over een (neuro)pathologieafdeling. Zo kan ook daar, met toestemming van de patiënt, hersenmateriaal (gekoppeld aan klinische data en MRI-scans) verzameld worden en beschikbaar gesteld voor onderzoek. Het opzetten van een dergelijke formele samenwerking is juist in Nederland zeer goed mogelijk, vanwege de hoge concentraties UMC's. Door de kleine afstanden zal het post-mortemweefsel na verzameling snel en op de juiste manier kunnen worden opgeslagen, waardoor het van goede kwaliteit is voor onderzoek. Om dit te realiseren zijn meer neuropathologen, een formele samenwerkingsstructuur en financiering voor obducties en opslag nodig. Door een koppeling aan een iPSC-expertisecentrum kunnen eveneens van iedere patiënt of proefpersoon organoïden gemaakt worden.

*Over vijf jaar besteden de opleidingen tot neurowetenschapper expliciet aandacht aan de vijf proefdiervrije onderzoeksstrategieën, aan het uitvoeren van team science, en aan het gebruik van en het bijdragen aan open data.*

- Voor integratie van onderzoeksstrategieën is het noodzakelijk dat alle neurowetenschappers een basale kennis hebben van de mogelijkheden en grenzen van deze benaderingen.

### 3.2.5 Computermodellen en kunstmatige Intelligentie

Met computermodellen en kunstmatige intelligentie kan in een digitale omgeving onderzoek gedaan worden naar de werking van de hersenen. Dit wordt ook wel een *in silico* aanpak genoemd.

Op dit moment zijn grote nationale en internationale consortia bezig om (functies van) de hersenen te simuleren door middel van computermodellen (Brose, 2016). Hoewel dit voorlopig zeker nog niet zal leiden tot een complete simulatie van het menselijk brein, zijn computermodellen wel belangrijk om in een digitale omgeving te onderzoeken hoe netwerken van hersencellen samen kunnen werken om een bepaalde functie uit te oefenen. Hiermee kan men bijvoorbeeld nieuwe inzichten krijgen over hoe netwerken van hersencellen reageren op signalen van buitenaf (zintuigen) of zelf signalen creëren die tot een functie leiden (gedrag, beslissingen) (Fairhall & Machens, 2017).

Computermodellen kunnen toegepast worden op alle thema's van neurowetenschappelijk onderzoek in Nederland (zie paragraaf 3.1) en op verschillende biologische niveaus: van molecuul tot populatie. Computermodellen voor fundamenteel hersenonderzoek kennen veel verschillende verschijningsvormen. Momenteel zijn virtuele neurale netwerken zeer populair, die getraind kunnen worden om bepaalde taken uit te voeren. Deze netwerken zijn bijvoorbeeld succesvol toegepast om perceptietaken te simuleren. Ze kunnen ook worden gebruikt om een deel van de hersenen na te bouwen en dan simulaties uit te voeren, bijvoorbeeld op het niveau van een cel, een netwerk van cellen, of de interactie tussen hersengebieden. De ambitie van het Europese Human Brain Project ligt op dit gebied.

Technieken om de hersenen te simuleren richten zich op het genereren en bestuderen van modellen die de biologie van echte hersenen volgen. Er bestaat overlap tussen dit veld, en het veld van kunstmatige intelligentie. Echter kunstmatige intelligentie beperkt zich niet tot biologisch plausibele modellen, maar houdt zich bezig met elk soort intelligentie van een kunstmatige entiteit. Veel benaderingen in de kunstmatige intelligentie zijn wel geïnspireerd door, of gemodelleerd naar, het menselijk brein.

Hoewel met *in silico* strategieën steeds geavanceerdere modellen worden gebouwd, kunnen ze op dit moment de biologische complexiteit van het menselijk brein nog slechts benaderen. Dit houdt in dat resultaten die uit huidige simulatieexperimenten komen niet zonder meer te vertalen zijn naar de humane situatie. Ook zijn er veel vragen die momenteel nog niet met *in silico* methoden onderzocht kunnen worden. Daarom zal veel van dit onderzoek getoetst moeten worden aan biologische data, en zullen *in silico* methoden experimenteel onderzoek wel efficiënter kunnen maken, maar nog niet vervangen.

Nieuwe software-applicaties en algoritmes worden veelal in publiek-private samenwerkingen ontwikkeld. Bedrijven gebruiken de data die met publieke financiering zijn verkregen om commerciële applicaties en algoritmes te ontwikkelen. Dit soort samenwerking levert veel innovatie op; wel is het noodzakelijk om duidelijke spelregels te hanteren en te zorgen voor een eerlijke onderhandelingspositie tussen het bedrijf en de onderzoeker.

Digitale modellering is in snelle ontwikkeling en er zijn kansen om de mogelijkheden ervan in het neurowetenschappelijk veld verder vergroten. Deze worden hieronder besproken.



### **Kansen op het gebied van onderzoek met computermodellen en kunstmatige intelligentie**

Nut en noodzaak van computermodellen voor fundamenteel onderzoek zijn in het afgelopen decennia sterk gegroeid, mede gedreven door de beschikbaarheid van steeds grotere hoeveelheden data van zeer uiteenlopende bronnen, de toegenomen rekenkracht en de toegenomen complexiteit van computermodellen. Via computermodellen kunnen data worden geïntegreerd tot nieuwe, toetsbare theorieën over de werking van humane hersenen. Om de ontwikkeling van deze modellen te versnellen, zijn verschillende stappen nodig.

#### *Inzetten op grote internationale initiatieven*

Op dit moment wordt veel aan computermodellering gedaan door grote internationale samenwerkingsverbanden, zoals het Human Brain Project, waaraan ook verscheidene Nederlandse groepen deelnemen. Het Human Brain Project (2013-2023) is een Europees samenwerkingsverband, dat tracht de hersenen beter te begrijpen door informatie op verschillende biologische niveaus en interacties tussen deze niveaus te integreren in een werkend simulatiemodel van de menselijke hersenen. Zo'n model zou tot op het niveau van gedrag hypothesen kunnen genereren over de consequenties van genmutaties of structuurafwijkingen (aangeboren of via ziekte of trauma), en hun invloed op gedrag of structuur. Deze zouden vervolgens in patiënten of vrijwilligers, maar ook in humane celkweken of organoïden, op cellulair en moleculair niveau kunnen worden getoetst. Gezien de benodigde hoeveelheden data en de rekenkracht die nodig is om grootschalige realistische computersimulaties van hersenfuncties op meerdere organisatieniveaus uit te voeren, kan een dergelijk project enkel succesvol uitgevoerd worden door een groot, internationaal initiatief. De samenwerking in het Human Brain Project loopt officieel in 2023 af, terwijl op dat moment de ambitie van een werkende simulatie van de menselijke hersenen naar alle waarschijnlijkheid nog niet gerealiseerd zal zijn. Om de ontwikkeling van computermodellen voor fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek te versnellen, is investeren in en faciliteren van een doorstart van dit initiatief (of het opzetten van nieuwe samenwerkingsverbanden) zeer aan te bevelen.

#### *Investeren in waardevolle data als input voor computermodellen*

De grootste uitdagingen waar men bij het maken van computermodellen tegenaan loopt, is dat er niet voldoende experimentele data beschikbaar zijn om alle facetten en parameters van het brein te simuleren. Hierdoor benaderen de huidige modellen nog niet de biologische complexiteit van het menselijk brein. Om het brein steeds realistischer te simuleren, zullen eerst nog veel experimentele data nodig zijn als input. In internationale initiatieven moet daarom niet alleen worden ingezet op het ontwikkelen van de computermodellen en -simulaties, maar ook op het verzamelen van waardevolle en open data om de simulaties te ontwikkelen en te toetsen. Proefdiervrije innovaties leveren al veel mogelijkheden voor het bouwen van simulaties op basis van menselijk materiaal en experimenten met mensen. Een goed voorbeeld hiervan zijn organoïden, die data kunnen leveren over de ontwikkelingsbiologie van de hersenen. Daarnaast is het goed denkbaar dat er veel waardevolle data gehaald kunnen worden uit historisch dierexperimenteel onderzoek, door in te zetten op meer begrip over hoe deze data te vertalen zijn naar de humane situatie. Dit betekent meer onderzoek naar welke aspecten van een diermodel wel, en welke niet, gelijk zijn aan die van de mens. Hoewel dit op korte termijn extra dierproeven kan betekenen, zijn dit gerichte, waardevolle dierproeven die eerder geproduceerde data beter bruikbaar kunnen maken.

Meer investeren in het integreren en analyseren van historische data, en vervolgens kijken welke links, vertalingen of niveaus er nog missen om de wetenschappelijke vragen te beantwoorden, kan zo veel opleveren. Met zulke systematische reviews, of *syntheses of evidence*,<sup>40</sup> kunnen de meest bruikbare data en technieken worden geïdentificeerd om met minder proefdieren meer, en vooral ook meer relevante, informatie te verkrijgen over de menselijke hersenen. Realistisch gezien zal inzetten op een betere vertaling van dier naar mens tot gevolg hebben dat er in het begin meer gerichte dierexperimenten en menselijke experimenten nodig zullen zijn, met als doel om uiteindelijk minder dierexperimenteel onderzoek nodig te hebben.

#### *Intensievere samenwerking tussen onderzoekers in de neurowetenschap en de kunstmatige intelligentie*

Het onderzoek in kunstmatige intelligentie en neurowetenschappen is historisch gezien sterk met elkaar verbonden, waarbij inzichten in het ene veld leidden tot inspiratie voor nieuw onderzoek in het andere veld. Door de toenemende complexiteit van onderwerpen aan beide kanten, is deze samenwerking in de afgelopen jaren minder geworden (Hassabis et al., 2017). Een herintensivering van de samenwerking tussen deze velden is essentieel voor het optimaal analyseren van de enorme hoeveelheden data die met verschillende methoden zijn verkregen, en voor het integreren over verschillende biologische niveaus heen.

40 Zie ook de zienswijze van het Nationaal Comité advies Dierproevenbeleid: *Synthesis of Evidence in het proefdieronderzoek*.



### Transitiedoelen

*Over vijf jaar is Nederland penvoerder van een internationaal samenwerkingsverband op het gebied van neurowetenschappen, en wordt proefdiervrij onderzoek een speerpunt van dit initiatief.*

- Internationale initiatieven zijn cruciaal om een eerste volledige simulatie van de menselijke hersenen te realiseren. Daarnaast kunnen nieuwe inzichten en technologie in een stroomversnelling komen door gecoördineerde, internationale inzet op een vraagstuk. Door zo'n samenwerkingsverband vanuit Nederland te coördineren, of in Nederland te vestigen, kan ons land het voortouw nemen bij het streven naar een proefdier vrije onderzoeksstrategie. Dit kan zowel bij een nieuw initiatief als bij een opvolger van een bestaand internationaal samenwerkingsverband.

*Over tien jaar zijn de neurowetenschappen en kunstmatige intelligentie weer sterk met elkaar verbonden, bijvoorbeeld door het opzetten van gezamenlijke conferenties en congressen.*

- Het neurowetenschappelijk onderzoek is in de afgelopen jaren zeer data-intensief geworden, en een intensivering van proefdier vrij onderzoek zal dit effect hoogstwaarschijnlijk alleen maar versterken. Om met deze (big) data om te gaan, alsook om de data verkregen via verschillende methoden en over verschillende biologische niveaus met elkaar te kunnen combineren, is grotere samenwerking tussen kunstmatige intelligentie en neurowetenschappen noodzakelijk.

### 3.3 Integratie van strategieën

Veel van onze inzichten over de functie en werking van de hersenen komen voort uit dierexperimenteel onderzoek uit verleden en heden. Op dit moment zijn er nieuwe technisch-wetenschappelijke mogelijkheden om onderzoeksstrategieën te ontwikkelen die minder of geen dierproeven nodig hebben.<sup>41</sup> Voor de toekomst ziet de commissie meer kansen voor proefdier vrij onderzoek in de neurowetenschappen, mits er voldoende extra wordt geïnvesteerd. Zoals reeds eerder opgemerkt, vormen de in 3.2 besproken proefdier vrije onderzoeksstrategieën vijf alternatieven, maar hier moet niet uit gekozen te worden. De grote vragen in het fundamentele neurowetenschappelijk onderzoek kunnen alleen beantwoord worden door onderzoek dat verschillende biologische niveaus en experimentele benaderingen combineert (zie paragraaf 2.3). Elke onderzoeksstrategie heeft haar eigen sterke en zwakke punten. Integratie van bevindingen over afzonderlijke strategieën heen is noodzakelijk om hun inherente grenzen te kunnen overwinnen. Voor een succesvolle transitie naar excellent hersenonderzoek met minder proefdieren zal men dus zonder enige twijfel op alle vijf proefdier vrije onderzoeksstrategieën in moeten zetten.

De vereiste integratie van proefdier vrije onderzoeksstrategieën kan bevorderd worden door kenmerken te versterken die de verschillende proefdier vrije onderzoeksstrategieën gemeen hebben. Deze gedeelde kenmerken vormen dan ook een belangrijk element in het streefbeeld, en geven aanknopingspunten voor onderzoeksbeleid. De commissie bespreekt hieronder drie van de in haar ogen belangrijkste elementen die bij alle proefdier vrije onderzoeksstrategieën een rol spelen.

#### *Team Science*

Fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek naar de grote vragen die de commissie in 3.1 heeft benoemd, is te complex om versnipperd op te pakken. Veel grote onderzoekfinanciers zoals NWO in Nederland, het National Institute of Health in de Verenigde Staten en het Europese programma *Horizon 2020* bevorderen daarom *team science*. Daarmee wordt onderzoek bedoeld dat wordt uitgevoerd in grote interdisciplinaire teams van vaak verscheidene instituten, soms ook uit meer landen. Door de bundeling van talent, materiaal, expertise en data ontstaan meer kansen om onderzoek direct op de mens uit te voeren en het gebruik van proefdieren terug dringen. Deze ontwikkeling kan verder gestimuleerd worden, bijvoorbeeld met nieuwe vormen van onderzoekfinanciering, institutionele onderzoeksamenwerking, en herinrichting van onderzoekcentra. Voor het streefbeeld proefdier vrije innovaties in het fundamentele hersenonderzoek kunnen hiervoor concrete doelen geformuleerd worden.

#### *Open data*

Op dit moment zijn er – nationaal en internationaal, en in alle domeinen van de wetenschap – veel initiatieven om open science en open data te stimuleren. Deze beweging heeft vooral te maken met het meer toegankelijk maken van data die met publieke middelen zijn verkregen, en met het controleerbaar

<sup>41</sup> Deze verkenning laat ook zien dat onderzoek met proefdieren noodzakelijk blijft, omdat met alleen proefdier vrije strategieën niet alle relevante vragen volledig beantwoord kunnen worden.



maken van wetenschappelijke uitspraken. Bij open data als integrerend element in een proefdier vrije onderzoeksstrategie gaat het om iets anders. Hier is vooral het kunnen koppelen van heel verschillende soorten data belangrijk, voor onderzoeksvragen die zich over verschillende biologische niveaus uitstrekken. Onderzoekers hebben vaak niet zelf expertise op alle biologische niveaus, en moeten dus data van andere onderzoekers kunnen gebruiken. Dat stelt, zoals hierboven bij verschillende proefdier vrije onderzoeksstrategieën is opgemerkt, een aantal extra eisen aan de onderzoekspraktijk en de infrastructuur. Ten eerste moeten onderzoekers gestimuleerd worden om hun data te delen en moeten zij de methodologische en technische aspecten van het zinvol data delen leren. Ten tweede moeten ze tot het delen van data in staat worden gesteld door extra financiering, want met het goed delen van data zijn tijd en kosten gemoeid. Ten derde moet een robuuste infrastructuur met goed onderhouden portals worden gecreëerd. Een onderliggende voorwaarde voor een dergelijke open-datacultuur is dat er manieren worden ontwikkeld om data zodanig te standaardiseren dat ze onderling vergelijkbaar en combineerbaar worden. Hiertoe zijn investeringen nodig in op hersenonderzoek gerichte methodologieën voor standaardisering, systematisering, data-deling, en metadata.

#### *Onderwijs*

In de onderwijscurricula van veel levenswetenschappen is het diermodel nog steeds een cruciaal onderdeel. Over het algemeen komt daarbij ook het 3V-beleid (vervangen, verminderen en verfijnen, zie 2.1) aan bod, maar dat beleid onderstreept juist de focus op dierproeven. Om de proefdier vrije onderzoeksstrategieën te laten slagen, moeten deze strategieën meer aandacht krijgen in de opleiding tot onderzoeker. Integrerende elementen als team science en open data zouden ook aan bod moeten komen. Voor zulke onderwijs vernieuwing kunnen concrete doelen geformuleerd worden. Daarnaast is het voor het hierboven genoemde team science-aspect ook van belang dat alle neurobiologen naast gedetailleerde kennis over een specifieke onderzoeks discipline ook basiskennis opdoen over verschillende andere disciplines en onderzoeksstrategieën, waaronder de hier beschreven proefdier vrije onderzoeksstrategieën. Een basale kennis van de mogelijkheden en kansen die een strategie kan bieden, staat namelijk aan de basis van het aangaan van interdisciplinaire samenwerking en het kunnen koppelen van data uit verschillende experimentele bronnen.

### **3.4 Ethische overwegingen**

Elk wetenschappelijk onderzoek heeft ethische kanten en leidt tot nieuwe ethische vragen. Voor wetenschappelijk onderzoek met mensen en dieren zijn er speciale, wettelijk vereiste voorzieningen om de opzet en uitvoering van onderzoeksprojecten ethisch te toetsen. Onderzoek met mensen is alleen toegestaan na goedkeuring door een lokale medisch-ethische commissie (METC) of door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Onderzoek met dieren is alleen toegestaan na goedkeuring door de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) op basis van advies van een lokale Dierexperimentencommissies (DEC) (zie box 3). Hoewel in de implementatie van dit systeem wellicht nog verbeteringen aan te brengen zijn, is een dergelijke ethische toetsing van onderzoek zeer waardevol.

Bij neurowetenschappelijk onderzoek spelen echter ook ethische vragen die niet ontstaan door het gebruik van dier of mens voor onderzoek, maar door de soms beladen onderwerpen waar neurowetenschappers zich mee bezighouden. Dit zijn bijvoorbeeld onderzoeksvragen over emoties, bewustzijn, persoonlijkheid of besef van zelf. De onderzoeksstrategieën die in paragraaf 3.2 besproken zijn, zullen deze ethische vragen niet oplossen, maar juist nieuwe afwegingen nodig maken. Hierbij gaat het bijvoorbeeld om ethische vragen over mogelijke complexe celkweken die menselijke hersenactiviteit nabootsen, organoïden die mogelijk bewustzijn kunnen ontwikkelen, of computersimulaties die intelligenter worden dan de mens. Dit rapport geeft geen antwoord op zulke ethische vragen. Er spelen bij elk wetenschappelijk onderzoek ook ethische vragen rondom, bijvoorbeeld, de wenselijkheid of noodzaak van het onderzoek, de precieze vraagstelling (wat wel en wat niet wordt onderzocht), wat de kosten van het onderzoek zijn en wie die draagt, of het gebruik van de verworven kennis. Dit soort vragen wordt continu besproken door onderzoekers onderling, door universiteiten, bij discussies over het nationale wetenschapsbeleid en bij de financiering van onderzoek. Het hier gepresenteerde streefbeeld proefdier vrije innovatie neurowetenschappen raakt op verschillende punten aan deze bredere ethische vragen, en deze ethische afwegingen moeten zeker een rol gaan spelen bij de implementatie van het streefbeeld. We belichten enkele van deze punten.

#### *Onderzoek op patiënten en gezonde mensen*

Zoals in deze verkenning is besproken, kunnen dierproeven dankzij nieuwe, geavanceerde technologie vervangen worden door onderzoek aan mensen. Het kan dan gaan om fundamenteel onderzoek bij





gezonde mensen, zonder dat zij daar een direct voordeel bij hebben. Het kan ook gaan om onderzoek bij patiënten, waarbij het onderzoek niet per se een directe relatie met hun ziekte hoeft te hebben. De ethische vragen die dit oplevert, kunnen goed behandeld worden binnen het kader van ethische toetsing van mensgebonden onderzoek.

#### *Privacy en eigenaarschap van persoonsgegevens*

Sommige van de dierproefvrije onderzoeksstrategieën in deze verkenning maken op een innovatieve manier gebruik van patiëntgegevens, en van weefselmateriaal dat oorspronkelijk niet voor hersenonderzoek is verzameld. Dit levert ethische vragen op rondom privacy, integriteit, zeggenschap en betrokkenheid, en de vervlechting van zorg en onderzoek. Ook zijn er beperkingen door de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). In reactie hierop heeft Federa, een koepel van 25 biomedisch-wetenschappelijke verenigingen, samen met UMC's de gedragscode *Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek* opgesteld, waarin een actieve *informed consent*-procedure is opgenomen. Dat is in lijn met de nieuwe Wet op de orgaandonatie, die door de Eerste Kamer is goedgekeurd en in 2020 als wet van kracht wordt. De ervaring met de gedragscode is positief en goed werkbaar voor het verkrijgen van patiëntmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek.

#### *Computersimulaties van menselijke hersenen*

Naarmate computersimulaties van de hersenen, kunstmatig intelligente systemen en *deep learning*-algoritmen geavanceerder worden, kunnen op enig moment deze simulaties functionele overeenkomsten gaan vertonen met eigenschappen van menselijke hersenen. Denk bijvoorbeeld aan zelfreflectie of een beperkte vorm van bewustzijn. Het experimenteren met dergelijke systemen om te begrijpen hoe zulke functionaliteiten tot stand komen, zal leiden tot ethische vraagstukken. Sterker gesteld: naarmate het modelsysteem dat gebruikt wordt meer functionele gelijkenissen vertoont met menselijke hersenen, gelden dezelfde ethische vraagstukken als die voor onderzoek aan menselijke hersenen. Dit geldt voor geavanceerde (toekomstige) *in silico* simulaties, maar ook voor geavanceerde (toekomstige) organoïden die menselijke hersenfuncties vertonen.

### 3.5 Transitiedoelen

Bij de uitwerking van innovatiestrategieën op weg naar proefdiervrij fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek heeft de commissie bij elke strategie twee belangrijke aspecten benoemd (in 3.2). Ten eerste gaat het om kansrijke ontwikkelingen die met een gerichte inspanning kunnen leiden tot het terugdringen van dierproeven. Ten tweede bestaan er inherente belemmeringen die door hun aard nooit overwonnen zullen kunnen worden. Deze combinatie van kansrijke ontwikkelingen en inherente belemmeringen laat zich vertalen in heldere transitiedoelen. De commissie somt deze doelen hieronder op, en noemt ook een termijn waarop zij gerealiseerd moeten kunnen worden.<sup>42</sup> Deze inschatting is mede gebaseerd op gesprekken met leidende neurowetenschappers.

De commissie verwacht dat elk van de transitiedoelen het aantal dierproeven zal terugdringen. De commissie verwacht niet dat deze strategieën proefdieronderzoek in neurowetenschappen volledig zullen vervangen of uitsluiten. Daarnaast is ook het precieze verloop van deze afname niet te voorspellen, ook al omdat bij het testen van bepaalde nieuwe technieken tijdelijk extra dierproeven nodig zullen zijn.

Transitiedoelen om proefdiervrij onderzoek te stimuleren, te realiseren *binnen vijf jaar*:

**1. Er is een infrastructuur om expertise voor stamceltechnologie te ontwikkelen, te delen en te ontsluiten.**

Om de ontwikkeling en professionalisering van het stamcelvakgebied te ondersteunen, beveelt de commissie aan om de krachten te bundelen in een (virtueel) expertisecentrum of een andere infrastructuur voor stamceltechnologie in Nederland.

**2. Er is een samenwerkingsverband opgezet van Nederlandse (neuro)imagingcentra om groot-schalig populatieonderzoek met neuroimaging mogelijk te maken.**

Nederland heeft op een klein oppervlak veel hoog aangeschreven universiteiten en medische centra, en beschikt daarnaast over imagingcentra met specifieke expertise op neurologisch gebied. Dit maakt samenwerking voor populatieonderzoek mogelijk.

<sup>42</sup> In de laatste categorie doelen, te behalen over meer dan twintig jaar, ziet de commissie mogelijkheden waar nu op ingezet zou kunnen worden, maar waar realisatie nog ver weg is.



3. **Onderzoekers hebben de beschikking over draagbare elektronica (*wearables*), die geschikt is voor onderzoeksdoeleinden en die continue metingen van fysieke parameters bij mensen mogelijk maakt.**  
Dit leidt tot meer mogelijkheden voor non-invasief onderzoek bij mensen in hun natuurlijke omgeving.
4. **Bij klinisch onderzoek wordt, waar mogelijk, de patiënt toestemming gevraagd om verkregen data en lichaamsmateriaal ook te gebruiken voor fundamenteel onderzoek.**  
Patiëntdata en lichaamsmateriaal zijn een waardevolle bron voor het toetsen van data die met andere onderzoeksstrategieën zijn verkregen. Door vaker toestemming te vragen zullen meer data beschikbaar komen voor fundamenteel onderzoek.
5. **Op neurowetenschappelijke dataplatforms zijn methoden ontwikkeld voor het intensiveren en verbeteren van standaardisering van data-opslag en het toevoegen van metadata.**  
Er zijn al verschillende initiatieven voor het verbeteren van data-opslag en het toevoegen van metadata. Deze initiatieven moeten worden toegespitst op de neurowetenschappen, om hergebruik van data en delen en koppelen van data in de neurowetenschap te stimuleren.
6. **Dierexperimentele data worden beschikbaar gesteld voor academische partijen via een speciaal daarvoor ontwikkeld dataplatform.**  
Hergebruik van dierexperimentele data maakt het mogelijk om resultaten die zijn behaald met proefdiervrije strategieën te staven, zonder dat hiervoor dieren hoeven te worden gebruikt. Er zijn hiervoor al verschillende initiatieven gestart. Om versnippering te voorkomen kan het beste worden ingezet op één, zo compleet mogelijk dataportaal.
7. **De Nederlandse Hersenbank is uitgebreid door een formele samenwerking met (neuro)pathologie afdelingen van universitair medische centra.**  
De Nederlandse Hersenbank is een unieke faciliteit, die veel proefdiervrij onderzoek mogelijk maakt. Maar zij loopt nu tegen capaciteitsproblemen aan. Uitbreiding met capaciteit vanuit de UMC's kan helpen om onderzoek aan post-mortem menselijk hersenmateriaal te vergroten.
8. **De opleidingen tot neurowetenschapper besteden expliciet aandacht aan de vijf proefdiervrije onderzoeksstrategieën, aan het uitvoeren van team science, en aan het gebruik van en het bijdragen aan open data.**  
Voor integratie van onderzoeksstrategieën is het noodzakelijk dat alle neurowetenschappers een basale kennis hebben van de mogelijkheden en grenzen van deze benaderingen.
9. **Nederland wordt penvoerder van een internationaal samenwerkingsverband op het gebied van neurowetenschappen, en proefdiervrij onderzoek wordt een speerpunt binnen dit initiatief.**  
Hierbij kan gedacht worden aan een nieuw initiatief, of aan een opvolger van een bestaand samenwerkingsverband. Internationale samenwerking is essentieel voor versnelde ontwikkeling van nieuwe technologie. Door penvoerder te zijn kan Nederland zijn ambitie tot proefdiervrije innovatie over de landsgrenzen trekken

Transitiedoelen om proefdiervrij onderzoek te stimuleren, te realiseren *binnen tien jaar*:

10. **Celbiologische vraagstukken in de neurowetenschappen waarbij de interactie met de omgeving en het lichaam niet relevant zijn, worden opgelost met proefdiervrije methoden, met name stamceltechnologie.**  
Dit betreft onderzoek waarin de focus ligt op een celbiologisch proces, en niet op de interactie tussen dat proces en bijvoorbeeld gedrag, emotie, cognitie of omgeving.
11. **Beeldvormende technieken met een spatiaal hoge resolutie (MRI) kunnen gekoppeld worden aan methoden met een temporeel hoge resolutie (EEG/MEG).**  
Door een combinatie van technieken kan zowel op hoog detailniveau gekeken worden naar hersenstructuren, als op de korte tijdschaal waarop hersencellen hun signalen afvuren.
12. **Er is een nationale infrastructuur die fundamenteel onderzoek bij patiënten ondersteunt.**  
In samenwerking met neurochirurgen, medisch-ethische toetsingscommissies, patiëntenverenigingen en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek kunnen neurowetenschappers stappen zetten om gezamenlijk op een snelle, veilige en verantwoorde manier onderzoek tijdens hersenoperaties mogelijk te maken.



**13. De neurowetenschappen en kunstmatige intelligentie zijn weer sterk met elkaar verbonden, bijvoorbeeld door het opzetten van gezamenlijke conferenties en congressen.**

Intensivering van onderzoek met proefdier-vrije strategieën zal de datadichtheid van het onderzoek hoogstwaarschijnlijk vergroten. Om met deze grote hoeveelheden data om te gaan – bijvoorbeeld om data van verschillende onderzoeksmethoden en verschillende biologische niveaus te combineren – is grotere samenwerking tussen de velden van kunstmatige intelligentie en neurowetenschappen noodzakelijk.

Transitiedoelen om proefdier-vrij onderzoek te stimuleren, te realiseren over *meer dan twintig jaar*:

**14. Preklinisch celbiologisch onderzoek wordt in principe uitgevoerd in (complexe) humane celkweken, van waaruit op verantwoorde wijze direct de stap naar klinisch onderzoek in de mens kan worden gemaakt.**

Om dit te bewerkstelligen moet onderzoek naar de vertaalbaarheid van resultaten in celsystemen naar de mens een speerpunt worden in neurowetenschappelijk onderzoek. Vervolgens zullen ook de toelatingseisen voor geneesmiddelen en nieuwe therapieën aangepast moeten worden.

**15. Er zijn technologieën ontwikkeld om bij een proefpersoon neuronale activiteit in diep gelegen hersengebieden te meten terwijl hij of zij beweegt.**

Neuronale activiteit kan nu slechts beperkt gemeten worden in mobiele proefpersonen. Er zijn op dit moment geen technieken in de pijplijn die dit beter zouden kunnen, maar als zo'n techniek er wel is, kan neuronale activiteit bij mensen in een meer realistische omgeving worden onderzocht.

**16. Humane neurotechnologie is veilig genoeg om met weinig risico invasief te meten aan individuele hersencellen bij de mens.**

Nu wordt het alleen voor dieren aanvaardbaar geacht om invasief te meten aan individuele hersencellen. Als de methoden veiliger worden, kan direct bij mensen worden gemeten en zijn er minder proefdieren nodig.

### **3.6 Innovatieve onderzoeksstrategieën: stappen naar het streefbeeld proefdier-vrije innovaties in de neurowetenschappen voor 2030**

Een streefbeeld proefdier-vrije innovatie omvat heldere transitiedoelen, bij betere of gelijkblijvende onderzoekskwaliteit.<sup>43</sup> Het streefbeeld proefdier-vrije neurowetenschappen, zoals in deze verkenning ontwikkeld, omvat de volgende onderdelen:

- grote, overkoepelende vragen van de neurowetenschappen (3.1)
- proefdier-vrije onderzoeksstrategieën (3.2, 3.3 en 3.4)
- heldere transitiedoelen (3.5)

Hoewel de implementatie van dit streefbeeld niet tot de vraagstelling aan de KNAW behoort, is het onderscheid tussen onderzoeksstrategie en implementatie enigszins kunstmatig. Precisering van de stappen op weg naar het geformuleerde streefbeeld helpen om beter te begrijpen waar het bij de proefdier-vrije onderzoeksstrategieën om gaat, en waar de mogelijke hindernissen liggen. Daarom bespreekt de commissie tot slot van deze verkenning enkele routes voor implementatie van het streefbeeld: concrete stappen die nu al gezet kunnen worden om te proberen de doelen zoals gesteld in dit rapport te verwezenlijken. Deze routes vergen additionele financiële investeringen, in aanvulling op bestaande plannen.

#### *Meenemen in sectorplannen*

Het kabinet Rutte-III heeft besloten structureel meer te investeren in de basis van het wetenschappelijk onderzoek. Deze investering komt naast de extra middelen voor de Nationale Wetenschapsagenda, die via NWO worden verstrekt. De extra middelen worden ingezet op basis van sectorplannen, waarin een specifiek onderzoeksveld enkele landelijke, strategische keuzes beschrijft. De proefdier-vrije onderzoeksstrategieën, geconcretiseerd in de transitiedoelen, dienen een plaats te krijgen in de uitwerking en implementatie van het Sectorplan natuur- en scheikunde en het sectorplan voor de techniek. Dit is vooral de verantwoordelijkheid van decanen en instituutsleders.

<sup>43</sup> Nationaal Comité advies dierproevenbeleid. *Transitie naar proefdier-vrij onderzoek—over mogelijkheden van dierproeven en het stimuleren van proefdier-vrije innovatie*. Advies in opdracht van de staatssecretaris van Economische Zaken. Den Haag 2016.



### *Meenemen in de Nationale Wetenschapsagenda*

In de Nationale Wetenschapsagenda (NWA) is reeds een Route NeuroLabNL opgenomen.<sup>44</sup> De proefdiervrije onderzoeksstrategieën, met hun concrete transitiedoelen, dienen een plaats te krijgen in de uitwerking van deze NWA-route. Dit is vooral een verantwoordelijkheid van de neurowetenschappers die samen de route NeuroLabNL vormgeven en op basis van deze route onderzoekvoorstellen doen in het door NWO gecoördineerde programma 'Nationale Wetenschapsagenda – Onderzoek op Routes door Consortia' (NWA-ORC).

### *Aanpassen wetgeving klinische data*

Aanpassing van de wet- en regelgeving omtrent (her)gebruik van data uit klinisch onderzoek is nodig om meer data beschikbaar te krijgen en meer onderzoeksdata te kunnen delen. Deze aanpassing moet leiden tot veel meer patiëntdata voor onderzoek, zonder dat de privacy van patiënten daardoor in het gedrang komt. Zoals de commissie in haar bespreking van verschillende proefdiervrije onderzoeksstrategieën heeft laten zien, kan hierdoor een belangrijke reductie van dierproeven gerealiseerd worden.

### *Financieringsinstrumenten en programma's inzetten*

Het financieringsprogramma Meer Kennis met Minder Dieren zet in op de ontwikkeling en toepassing van nieuwe en bestaande proefdiervrije innovaties. Maar hierbij gaat het vooral om de versnelde ontwikkeling, toepassing en commercialisering van proefdiervrije innovaties, gebaseerd op vraagstukken die leven bij het bedrijfsleven. Om proefdiervrije innovatie ook te stimuleren in de fundamentele wetenschap is extra financiering nodig voor (door)ontwikkeling van de vijf innovatiestrategieën. Hiervoor kunnen specifieke, breed gedragen programma's opgezet worden, bij voorkeur door samenwerkende financiers. Een of meer grote, breed gedragen programma's zouden een belangrijke impuls kunnen geven aan het fundamentele neurowetenschappelijk onderzoek met proefdiervrije strategieën.

### *Financieringsinstrumenten en programma's inzetten op team science en open science*

Op dit moment benadrukt NWO al het streven naar open science en in het NWA-ORC-programma wordt nadrukkelijk ingezet op team science, dat daar onderzoek in consortia wordt genoemd. Het streefbeeld proefdiervrije neurowetenschappen biedt aanknopingspunten om meer specifiek open science en team science in het fundamentele hersenonderzoek te stimuleren. Hierin kunnen NWO, ZonMw en de gezondheidsfondsen die zich richten op hersenaandoeningen een belangrijke rol spelen.

### *Aanpassen onderwijs*

Zoals de commissie heeft aangegeven, is een cruciaal onderdeel van de realisatie van het streefbeeld proefdiervrije neurowetenschappen een aanpassing van het onderwijs. Dit betreft alle niveaus, van bachelor- tot PhD-opleidingen. Daarnaast zou het streefbeeld ook in de medische studierichtingen opgenomen moeten worden, omdat de samenwerking tussen artsen en neurowetenschappers steeds belangrijker zal worden. De relevante faculteiten en onderzoeksscholen zullen het initiatief voor deze onderwijsvernieuwing moeten nemen.

### *Opzetten expertisecentrum*

Om iPSC-technologie breder in te kunnen zetten, moet een (virtueel) expertisecentrum worden opgezet, dat op het gebied van complexe weefselkweken en organoïden de krachten bundelt. Vanuit dit expertisecentrum kunnen faciliteiten opgezet worden die gedifferentieerde cellen kunnen leveren aan onderzoekers die niet zelf deze techniek beheersen. Dergelijke faciliteiten zouden ook de protocollen en standaarden moeten bewaken om tot professionalisering en hogere reproduceerbaarheid van de experimenten te komen. Daarnaast kan in het expertisecentrum een dataportaal opgezet worden. Het expertisecentrum zal kunnen bouwen op de afzonderlijke deskundigheid en ervaring van de bestaande neurowetenschappelijke topinstituten in Nederland, maar een zo grote extra infrastructurele inspanning vereist wellicht een initiatief van de minister van OCW.

44 Route NeuroLabNL van de Nationale Wetenschap Agenda: NWA (2016), *Portfolio voor onderzoek en innovatie*: 59-62.



## Literatuurlijst

- Adolphs, R. (2015). The unsolved problems of neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(4), 173–175. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.01.007>
- Behl, C., & Ziegler, C. (Ed.) (2017). Beyond Amyloid [Special Issue]. *Journal of Neurochemistry*, 143 (4)
- Bolger, N.; Laurenceau, J.P. (2013). *Intensive longitudinal methods: An introduction to diary and experience sampling research*. New York, N.Y.: Guilford Press.
- Bohil, C. J., Alicea, B., & BioCCA, F. A. (2011). Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(12), 752–762. <https://doi.org/10.1038/nrn3122>
- Brose, K. (Ed.) (2016). Global Neuroscience [Special Issue]. *Neuron*, 92(3)
- Budinger, T. F., Bird, M. D., Frydman, L., Long, J. R., Mareci, T. H., Rooney, W. D., . . . Wald, L. L. (2016). Toward 20 T magnetic resonance for human brain studies: opportunities for discovery and neuroscience rationale. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 29(3), 617–639. <https://doi.org/10.1007/s10334-016-0561-4>
- Bunce, S., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Pourrezaei, K. (2006). Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 25(4), 54–62. <https://doi.org/10.1109/memb.2006.1657788>
- Bush, V. (1945). *Science, the Endless Frontier. A Report to the President*. Washington, U.S.: United States Government Printing Office.
- Button, K. S., Ioannidis, J. P. A, Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M.R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience, *Nature Reviews Neuroscience* 14, p365–376
- Byrom, B., McCarthy, M., Schueler, P., & Muehlhausen, W. (2018). Brain Monitoring Devices in Neuroscience Clinical Research: The Potential of Remote Monitoring Using Sensors, Wearables, and Mobile Devices. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 104(1), 59–71. <https://doi.org/10.1002/cpt.1077>
- Cho, C., Wolfe, J. M., Fadzen, C. M., Calligaris, D., Hornburg, K., Chiocca, E. A., . . . Lawler, S. E. (2017). Blood-brain-barrier spheroids as an in vitro screening platform for brain-penetrating agents. *Nature Communications*, 8, 15623. <https://doi.org/10.1038/ncomms15623>
- Csikszentmihalyi, M., Larson, R., & Prescott, S. (1977). The ecology of adolescent activity and experience. *Journal of Youth and Adolescence*, 6(3), 281–294.
- Deisseroth, K., Feng, G., Majewska, A. K., Miesenbock, G., Ting, A., & Schnitzer, M. J. (2006). Next-Generation Optical Technologies for Illuminating Genetically Targeted Brain Circuits. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10380–10386. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3863-06.2006>
- Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven. (2015). *In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties*. Geraadpleegd op <https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/detail?id=2015D41402&did=2015D41402>
- Di Lullo, E., & Kriegstein, A. R. (2017). The use of brain organoids to investigate neural development and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(10), 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.107>
- European Commission. (2013). *Seventh Report from the Commission to the Council and the European Parliament on the Statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the member states of the European Union*. Geraadpleegd op [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/reports\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/reports_en.htm)
- Fairhall, A., & Machens, C. (2017). Editorial overview: Computational neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 46, A1–A5. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.009>
- Farahany, N. A., Greely, H. T., Hyman, S., Koch, C., Grady, C., Pasca, S. P., . . . Song, H. (2018). The ethics of experimenting with human brain tissue. *Nature*, 556(7702), 429–432. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-04813-x>
- Grillner, S., Ip, N., Koch, C., Koroshetz, W., Okano, H., Polachek, M., . . . Sejnowski, T. J. (2016). Worldwide initiatives to advance brain research. *Nature Neuroscience*, 19(9), 1118–1122. <https://doi.org/10.1038/nn.4371>
- Hassabis, D., Kumaran, D., Summerfield, C., & Botvinick, M. (2017). Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence. *Neuron*, 95(2), 245–258. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.011>



- MacArthur Clark, J. (2018). The 3Rs in Research: a Contemporary Approach to Replacement, Reduction and Refinement. *British Journal of Nutrition* 120 (s1), S1–S7.
- Mansour, A. A., Gonçalves, J. T., Bloyd, C. W., Li, H., Fernandes, S., Quang, D., . . . Gage, F. H. (2018). An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. *Nature Biotechnology*, 36(5), 432–441. <https://doi.org/10.1038/nbt.4127>
- Miller, G. (2012). Brain Teasers. *Science*, 338(6103), 39. <https://doi.org/10.1126/science.338.6103.39>
- NARCIS - *National Academic Research and Collaborations Information System* [Database]. Geraadpleegd van <https://www.narcis.nl>
- Nationaal Comité advies dierproevenbeleid. (2016a). *Synthesis of Evidence in het proefdieronderzoek*. Geraadpleegd op <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-soe>
- Nationaal Comité advies dierproevenbeleid. (2016b). *Transitie naar proefdiervrij onderzoek over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie*. Advies van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) in opdracht van de staatssecretaris van Economische Zaken. Geraadpleegd op <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2016/12/15/ncad-advies-transitie-naar-proefdiervrij-onderzoek>
- NVWA. (2017). *Zo doende 2016. Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit*. Geraadpleegd op <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/jaarverslagen/2018/02/01/jaarverslag-nvwa-zo-doende-2016>
- Nzou, G., Wicks, R. T., Wicks, E. E., Seale, S. A., Sane, C. H., Chen, A., . . . Atala, A. J. (2018). Human Cortex Spheroid with a Functional Blood Brain Barrier for High-Throughput Neurotoxicity Screening and Disease Modeling. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25603-5>
- Park, J. L., Dudchenko, P. A., & Donaldson, D. I. (2018). Navigation in Real-World Environments: New Opportunities Afforded by Advances in Mobile Brain Imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00361>
- RIVM. (2018). *Proefdiervrije innovaties in het regulatoire veld (PIRV)*. Geraadpleegd op [https://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Algemeen\\_Actueel/Nieuwsberichten/2018/Op\\_weg\\_naar\\_een\\_proefdiervrije\\_veiligheidsbeoordeling\\_van\\_stoffen](https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2018/Op_weg_naar_een_proefdiervrije_veiligheidsbeoordeling_van_stoffen)
- Roberts, L., & Travis, J. (2012). Mysteries of the Brain. *Science*, 338(6103), 30. <https://doi.org/10.1126/science.338.6103.30-a>
- Russell, W. M. S. & Burch, R. L. (1958). *The Principles of Humane Experimental Technique*. London, UK: Methuen.
- Shen, Y., Yan, L., Shao, X., Zhao, B., Bai, J., Lu, W., & Wang, D. J. (2018). Improved sensitivity of cellular MRI using phase-cycled balanced SSFP of ferumoxytol nanocomplex-labeled macrophages at ultrahigh field. *International Journal of Nanomedicine, Volume 13*, 3839–3852. <https://doi.org/10.2147/ijn.s169860>
- Stokes, D. E. (1997). *Pasteur's Quadrant – Basic Science and Technological Innovation*. Brookings Institution Press.
- Sejnowski, T. J., Churchland, P. S., & Movshon, J. A. (2014). Putting big data to good use in neuroscience. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1440–1441. <https://doi.org/10.1038/nn.3839>
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, 126(4), 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
- Vitale, F., Vercosa, D. G., Rodriguez, A. V., Pamulapati, S. S., Seibt, F., Lewis, E., . . . Robinson, J. T. (2017). Fluidic Microactuation of Flexible Electrodes for Neural Recording. *Nano Letters*, 18(1), 326–335. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b04184v>
- Yeung, A. W. K., Goto, T. K., & Leung, W. K. (2017). At the Leading Front of Neuroscience: A Bibliometric Study of the 100 Most-Cited Articles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00363>



## Bijlagen

### Bijlage 1: Onderzoeksvragen in de neurowetenschappen

Hieronder volgt een lijst van onderzoeksvragen in de neurowetenschappen die de commissie heeft geïdentificeerd.<sup>45</sup> Dit is geen uitputtende lijst, maar geeft een idee van de verscheidenheid aan onderwerpen waar neurowetenschappers aan werken, en hoezeer die verschillen in abstractieniveau.

- Wat is de biologische basis van bewustzijn?
- Wat is de biologische basis van geheugen?
- Wat is de functie, of wat is het nut van slaap?
- Wat is de functie, of wat is het nut van dromen?
- Her ervaren we pijn?
- Hoe nemen we beslissingen?
- Wat is de biologische basis voor intelligentie?
- Hoe interacteren het immuunsysteem en het zenuwstelsel?
- Hoe genereert het brein je 'zelf'?
- Hoe werkt leren?
- Hoe genereert je brein abstracte ideeën?
- Hoe kunnen we ieders brein het beste laten functioneren?
- Hoe kan cognitie zo flexibel en generatief zijn?
- Hoe selecteert en filtert ons brein informatie?
- Wat is de functie van stervormige astrocyten in het brein?
- Kunnen we bepaalde functies koppelen aan bepaalde hersenstructuren?
- Hoe is informatie gecodeerd in neuronen?
- Hoe werken circuits van neuronen samen?
- Wat is het complete neuronale netwerk van het muizenbrein (70 000 000 neuronen)?
- Hoe maakt het muizenbrein een berekening, of neemt het een beslissing?
- Wat is het complete neuronale netwerk van het menselijk brein?
- Hoe maakt het menselijk brein een berekening, of neemt het een beslissing?
- Hoe kunnen de actieve hersenen van een levende muis of een levende mens in beeld worden gebracht op cellulair niveau en per milliseconde?
- Hoe kunnen we het centraal zenuwstelsel laten regenereren na letsel?
- Wat veroorzaakt psychische stoornissen?
- Wat veroorzaakt neurologische ziekten?
- Hoe kunnen we hersenziekten beter genezen?
- Wat zijn de moleculaire en cellulaire veranderingen die optreden bij psychische stoornissen of neurologische ziektes?
- Wat is de biologische basis van emoties?
- Wat is de biologische basis van een 'besef van tijd'?
- Wat is de biologische basis van onze zintuigen?
- Wat betekent het om de functie van ons brein te begrijpen? Betekent dit een begrip van functie, een begrip van biologie of bijvoorbeeld een begrip van cognitie?
- Kunnen wij zelf een brein bouwen?
- Hoe is het brein ontstaan in de evolutie?

---

#### 45 Bronnen:

- Expertise van commissieleden
- Nationale Wetenschapsagenda
- Gesprekken met experts (zie bijlage 4)
- Input uit het Nederlandse werkveld neurowetenschappen op de NWA (verwerkt door prof. Pennartz)
- Onderzoeksagenda NeurolabNL, juni 2018
- Ambities en vragen geformuleerd door grote internationale initiatieven op het gebied van hersenonderzoek
- At the Leading Front of Neuroscience: A Bibliometric Study of the 100 Most-Cited Articles. *Front. Hum. Neurosci.* 2017 11:363.
- Worldwide initiatives to advance brain research, *Nat Neurosci.* 2016 August 26; 19(9): 1118–1122.
- *Neuron* 2016, Volume 92, Issue 3
- The unsolved problems of neuroscience. *Trends Cogn Sci.* 2015;19(4):173-5.
- Mysteries of the Brain. *Science* 05 Oct 2012:Vol. 338, Issue 6103, pp. 30
- Brain Teasers. *Science* 05 Oct 2012: Vol. 338, Issue 6103, pp. 39



- Hoe kunnen de hersenen enorme hoeveelheden data opnemen, analyseren, gebruiken, opslaan en weer terughalen?
- Hoe kunnen we nieuwe geneesmiddelen en -wijzen ontwikkelen om zo vitaal en gezond mogelijk te blijven?
- Hoe ontwikkelt het zenuwstelsel zich en hoe kunnen processen van degeneratie ervan worden tegengegaan?
- Hoe kan de gezondheidszorg meer gericht worden op de uniciteit van een persoon, onder andere door gebruik te maken van biomarkers?
- Hoe ontstaan neurologische, psychiatrische en psychische aandoeningen en hoe kunnen we ze voorkomen, verzachten of verhelpen?
- Hoe bevorderen we gezondheid en voorkomen we ziekte via een gezond(e) leefstijl en gedrag?
- Big data: kunnen we grote datasets en het verzamelen daarvan benutten voor het realiseren van waarden, het genereren van inzichten en het verkrijgen van antwoorden?
- Begrijpen van ons gedrag: waarom doen wij wat we doen, zijn we wie we zijn en welke factoren beïnvloeden ons gedrag?
- Op welke manier kun je de hersenontwikkeling van baby's stimuleren?
- Is het ethische besluitvormingsproces computationeel?
- Kunnen mensen vrij en verantwoordelijk handelen?
- Hoe kunnen niet-fysicalistische modellen voor bewustzijn empirisch getoetst worden?
- Hoe zou het onderwijs van de toekomst eruit moeten zien?
- Hoe kunnen – op basis van fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek ontwikkelde – biomarkers worden ingezet bij het vaststellen van de aard en prognose van stress-gerelateerde psychiatrische aandoeningen (depressie, angst, verslaving)?
- Kan de perceptie van kleur in kunst zowel kunsthistorisch als neuropsychologisch en neurowetenschappelijk verklaard worden?
- Is het mogelijk door een combinatie van cognitieve neurowetenschap en *cultural memory studies* meer inzicht te verwerven in de relatie tussen het menselijk brein en de wijze waarop culturen kennis verbeelden, overdragen en opslaan?
- Hoe kan het translationeel samenwerken van neurowetenschappelijk en klinisch-psychiatrisch werkende onderzoekers worden verbeterd?
- Hoe kunnen we de rekenkracht van onze hersenen kopiëren als alternatief voor energiedorstige informatieprocessors?
- Wat is cognitie?
- Hoe verwerkt en onthoudt ons brein informatie en wat is daarbij de rol van plasticiteit en netwerken op verschillende (microscopische en macroscopische) niveaus?
- Hoe ontstaat het bewustzijn uit de activiteit van de hersenen?
- Is het in de toekomst mogelijk chiptechnologie te implanteren en te koppelen aan spieren of hersenactiviteiten?
- Spelen bacteriën een rol bij het ontstaan van hersen- en zenuwaandoeningen zoals alzheimer, MS, depressies en schizofrenie?
- Welke omstandigheden zijn cruciaal voor een optimale (hersenen-)ontwikkeling van een baby?
- Hoe leidt een specifieke activiteit in de hersenen tot bepaald gedrag?
- Hoe kunnen medicijnen de bloed-hersen-barrière worden overgebracht zodat ze effectief hun werk kunnen doen op de juiste plaats?
- Welke (hersenen)processen spelen een rol bij de ervaring van vrije wil?
- Wat zijn de gevolgen van inzichten uit hersen- en cognitiewetenschappen voor leren en onderwijzen, onder meer voor het motiveren van leerlingen en omgaan met verschillen?





## Bijlage 2: Opdrachtbrieven



Ministerie van Onderwijs, Cultuur en  
Wetenschap

>Retouradres Postbus 16375 2500 BJ Den Haag

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen  
T.a.v. de heer prof. dr. J.F.T.M. van Dijk, president  
Postbus 19121  
1000 GC AMSTERDAM

**Onderzoek en  
Wetenschapsbeleid**  
Rijnstraat 50  
Den Haag  
Postbus 16375  
2500 BJ Den Haag  
www.rijksoverheid.nl

**Contactpersoon**  
D. van Bentem  
T +31 6 46 84 90 10  
d.vanbentem@minocw.nl

**Onze referentie**  
1194440

**Bijlagen**  
2

Datum **13 JUN 2017**  
Betreft Verzoek opstellen Agenda Proefdiervrije Innovatie

Geachte heer Van Dijk,

Op 15 december 2016 heb ik, staatssecretaris Van Dam (Economische Zaken), het advies 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek' in ontvangst genomen uit handen van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad). In deze brief wordt de achtergrond geschetst en het gewenste vervolg, met een verzoek aan u daar een rol in te spelen. Tot slot worden daarbij uitgangspunten meegegeven, het belang van samenwerking met verschillende partijen uiteengezet, en wordt een bijbehorend tijdpad gegeven.

### *Achtergrond*

Genoemd advies bouwt voort op het eerdere rapport van de Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven, getiteld 'In transitie! Nederland internationaal toonaangevend op het gebied van proefdiervrije innovaties', dat in november 2015 is gepresenteerd. De Denktank stelt dat een transitieproces ingezet kan worden van werken met dierproeven naar proefdiervrij werken en spreekt daarbij de ambitie uit dat Nederland in 2025 wereldleider proefdiervrije innovatie moet zijn. Deze ambitie is eerder door de staatssecretaris van Economische Zaken omarmd.

### *Nederland wereldleider proefdiervrije innovatie in 2025*

In het NCad-advies wordt nader uitgewerkt hoe Nederland die ambitie waar kan maken. Het bevat een koers op hoofdlijnen voor een transitie naar proefdiervrij werken in de wetenschap. Het benoemt heldere transitiedoelen:

- binnen het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is afbouw of uitfasering van het proefdiergebruik op korte termijn niet in alle domeinen realistisch. Het NCad adviseert om per fundamenteel wetenschappelijk onderzoeksdomein een streefbeeld voor de komende tien jaar te laten ontwikkelen, gericht op vermindering van het proefdiergebruik;
- binnen het toegepast en translationeel onderzoek is Nederland in 2025 internationaal voortrekker op het gebied van proefdiervrije innovaties;

KONINKLIJKE NEDERLANDSE AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN	
No.	72056
Ingek.	14 JUN 2017
Actie:	Kopie naar:
BWK	DIR



- door een focus op proefdiervrije praktijk en reflectie op proefdiergebruik in het onderwijs kan het gebruik van dieren voor onderwijs en training sterk verminderd worden.

**Onze referentie**  
1194440

Ons streven is om een Agenda Proefdiervrije Innovatie (hierna agenda) op te (doen) stellen, die de transitieroute naar proefdiervrij werken voor de komende tien jaar concreetiseert en hiermee voor alle betrokken partijen inhoud en richting geeft aan het proces. Daar ieder van u, vanuit de eigen invalshoek, een directe rol en verantwoordelijkheid heeft in het kader van de (realisatie van de) hiervoor genoemde transitiedoelen, achten wij het van belang ons te richten tot zowel u als het NCad met het volgende verzoek.

#### *Verzoek*

Uitgaande van de ambitie om Nederland in 2025 internationaal koploper proefdiervrije innovatie te maken en gebaseerd op het advies 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek' dat bij deze brief is gevoegd, verzoeken wij u om voornoemde agenda op te stellen en uit te werken.

De agenda moet ambitieuze, maar concrete en haalbare doelstellingen bevatten en inzichtelijk maken welke stappen nodig zijn om de doelen op nationaal en /of op internationaal niveau te realiseren of tenminste dichterbij te brengen. Daarbij is het uiteraard van belang dat de kwaliteit van het fundamenteel onderzoek gewaarborgd blijft.

#### *Uitgangspunten*

Voor de uitwerking van de agenda onderscheiden we in dit proces twee fasen:

1. fase 1: de ontwerpfase waarin de systematiek ontwikkeld wordt voor het opstellen van de agenda. Het NCad is direct na de overhandiging van het eigen advies gestart met de ontwikkeling van deze systematiek en hierin al een eind gevorderd. Wij gaan ervan uit dat het NCad dit proces op korte termijn kan afronden. Tot fase 1 wordt echter ook gerekend het uitvoeren van één of enkele pilots. Wij vragen de KNAW deze met betrokkenheid van het NCad uit te voeren.
2. fase 2: de uitwerkingsfase, waarin de agenda daadwerkelijk wordt opgesteld. We vragen de KNAW deze uitvoeringsagenda in samenspraak met het veld te realiseren. Het NCad vragen wij in deze fase een monitorende en evaluerende rol op zich te nemen en met eventuele adviezen en suggesties de opstelling van de agenda te begeleiden.

Wij vragen u om:

- a. zowel voor het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek als voor onderwijs en training streefbeelden uit te werken. Elk streefbeeld dient, gericht op de transitie naar proefdiervrij onderzoek, heldere transitiedoelen te bevatten voor de komende tien jaar, die aansluiten op de kernvragen van het betreffende wetenschappelijke onderzoekdomein. Bovendien dienen ze inzicht te geven in de kansrijkheid van proefdiervrije innovaties binnen dat domein, en hoe het gebruik van alternatieven wordt opgenomen in educatie en training;



- b. met betrekking tot het toepassings- en translationeel onderzoek de meest kansrijke proefdiervrije innovatietrajecten te identificeren en ze in termen van kansrijkheid en haalbaarheid ten opzichte van elkaar te prioriteren. Wij vragen u eveneens om per geprioriteerd kansrijk innovatietraject het 'Multi-Level Perspective' uit te werken (korte tijdshalve verwijzen wij hiervoor naar het NCad-advies), zodat concreet in beeld komt waar in de keten de desbetreffende innovatie zich op dat moment bevindt en welke 'drivers en barriers' aan de orde zijn. Hiermee kan op concrete en efficiënte wijze vastgesteld worden waar welke interventies nodig zijn om de proefdiervrije innovatie versneld door de keten te loodsen (versnelling van het proces van validatie, acceptatie en implementatie). Wij vragen u hiervoor een concreet plan van aanpak op te (doen) stellen en hierbij het perspectief van de transitiekunde (zie advies Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven; eveneens bijgaand) en het internationale perspectief te (blijven) hanteren.

**Onze referentie**  
1194440

Beide trajecten vormen in onze ogen samen de Agenda Proefdiervrije Innovatie.

*Gezamenlijk optrekken met het veld*

Wij vragen u de agenda in samenwerking met het veld uit te werken. Dat wil zeggen met wetenschappers, maar ook met NGO's (zoals patiëntenorganisaties en dierenbelangenverenigingen; zie ook hiervoor het NCad-advies), transitiedeskundigen, NWO en VSNU. Tevens vragen wij u de Jonge Akademie te betrekken én diverse toonaangevende innovatieve wetenschappers binnen de relevante domeinen. Het is essentieel dat de agenda mede wordt ontwikkeld door de voorlopers binnen het betreffende domein. Het is eveneens van groot belang om zoveel mogelijk aansluiting te zoeken bij de Nationale Wetenschapsagenda (NWA) en – waar mogelijk – ook bij het topsectorenbeleid en hierin nauw samen te werken en af te stemmen met ZonMw. Binnen de NWA zijn in ieder geval de volgende routes relevant in het kader van proefdiervrije innovatie:

- Personalised Medicine: uitgaan van het individu;
- Regeneratieve Geneeskunde: game changer op weg naar brede toepassing;
- Gezondheidszorgonderzoek, preventie en behandeling;
- NeuroLabN: dé werkplaats voor hersen-, cognitie en gedragsonderzoek;
- Waardecreatie door verantwoorde toegang tot en gebruik van big data;
- Duurzame productie van veilig en gezond voedsel.

Om te borgen dat de Agenda inderdaad de beste en meest kansrijke acties bevat, vragen wij u na opstelling hiervan een onafhankelijke audit of review te laten uitvoeren door (nog niet betrokken) gezaghebbende wetenschappers. Gezien het feit dat op basis van de agenda de komende tien jaar door veel partijen aan de realisatie gewerkt gaat worden is dit van groot belang.

De Agenda Proefdiervrije Innovatie dient niet beperkt te blijven tot een gezamenlijke intentieverklaring, of een brede algemene afsprakenlijst. Daarom vragen wij u beiden om u te richten op het bereiken van een akkoord over concrete, ambitieuze, maar haalbare doelstellingen, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende onderzoeksgebieden en de daarvoor gestelde heldere transitiedoelen. De ondertekenaars committeren zich om zich in de komende tien jaar in te zetten voor de realisatie van de transitiedoelen.



Wij adviseren iedere betrokkene om in het kader van de uitwerking, voor zover er sprake dient te zijn van financiële middelen voor activiteiten, ten volle de mogelijkheden te benutten die zowel het ministerie van Economische Zaken in het kader van innovatie als het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap op het gebied van wetenschapsbeleid in vigerende subsidiekaders in algemene zin beschikbaar stelt en indien mogelijk ook financieringsbronnen van andere partijen te benutten. In dit verband wijzen wij op het advies van de Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven, waarin een uitgebreide opsomming van beschikbare financieringsbronnen is opgenomen.

**Onze referentie**  
1194440

Tot slot zal aan ZonMw en de Stichting Proefdiervrij gevraagd worden te bezien hoe de implementatie van het advies van de Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven het transitieproces naar proefdiervrij onderzoek maximaal kan ondersteunen.

*Tijdpad*

Wij verzoeken u om op 1 december 2017 de pilots uitgevoerd te hebben en uiterlijk 1 juni 2018 de uitgewerkte Agenda Proefdiervrije Innovatie gereed te hebben.

Deze brief is ook gestuurd naar de voorzitter van het bestuur van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, de heer H. Koëter.

Wij wensen u veel succes!

Met vriendelijke groet,

Martijn van Dam  
Staatssecretaris van Economische Zaken

Sander Dekker  
Staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur  
en Wetenschap


**Ministerie van Onderwijs, Cultuur en  
Wetenschap**

>Retouradres Postbus 16375 2500 BJ Den Haag

Koninklijke Nederlandse Academie der Wetenschappen  
 t.a.v. mevrouw Mr. M. Zaanen, algemeen directeur  
 Postbus 19121  
 1000 GC Amsterdam

**Onderzoek en  
Wetenschapsbeleid**  
 Rijnstraat 50  
 Den Haag  
 Postbus 16375  
 2500 BJ Den Haag  
[www.rjksoverheid.nl](http://www.rjksoverheid.nl)

**Contactpersoon**  
 D. van Bentem  
 T +31 6 45 84 90 10  
[d.vanbentem@minocw.nl](mailto:d.vanbentem@minocw.nl)

**Onze referentie**

**Uw brief van**  
 24 augustus 2017

**Datum**

**Betreft** Nadere specificatie opdracht Agenda Proefdiervrije Innovatie

Geachte mevrouw Zaanen, beste Mieke,

Op 13 juni jl. is door de staatssecretarissen van OCW en EZ een brief verstuurd aan de KNAW en het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) met daarin het verzoek om gezamenlijk een agenda Proefdiervrije Innovatie op te stellen. Naar aanleiding van deze brief en een vervolgesprek tussen de KNAW, NCad, EZ en OCW sturen wij u een nadere specificatie van de opdracht. Deze heeft hoofdzakelijk betrekking op de op te stellen streefbeelden.

Wij vragen de KNAW om binnen de kaders van de eerder verstrekte opdracht het streefbeeld op te pakken voor het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, uitgaande van de systematiek opgesteld door het NCad. Daarbij heeft het NCad een begeleidende rol. Dit streefbeeld vormt een onderdeel van de Agenda Proefdiervrije Innovatie, waarmee de transitieroute naar proefdiervrij werken voor de komende tien jaar wordt geconcretiseerd. Tevens wordt de KNAW gevraagd de uitwerkingsfase van dat streefbeeld vorm te geven waarbij het NCad een monitorende en evaluerende rol op zich neemt.

Op 18 september is een vervolgesprek gepland met de betrokken organisaties. Dan zullen enkele andere specifieke aspecten van de opdracht verder worden toegelicht.

Het NCad ontvangt dezelfde brief, zij het met de volgende aanvullende passage:

'Tevens wil ik u graag namens de staatssecretaris van EZ bedanken voor uw brief d.d. 2 juni jl. waarin u bij de overheid een programmatische aanpak bepleit voor het realiseren van de transitie naar proefdiervrij onderzoek. Ik ben verheugd om u te kunnen meedelen dat er bij EZ inmiddels een programmamanager "Transitie proefdiervrije Innovatie" is aangetrokken. Deze programmamanager zal de regierol van EZ in het transitieproces verder vormgeven en daarmee uitwerking geven aan de realisatie van de transitiedoelen.'



Wij hopen dat u hiermee voldoende informatie heeft om met de opdracht van start te gaan en wensen u veel succes!

Onze referentie

Met vriendelijke groet,

de directeur Onderzoek  
en Wetenschapsbeleid,

Dr. E.M. van der Wenden

de directeur Dierlijke Agroketens  
en Dierenwelzijn,

Drs. L.E.M. Hendrix



## Bijlage 3: Instellingsbesluit

### INSTELLINGSBESLUIT COMMISSIE 'STREEFBEELD PROEFDIERVRIJE INNOVATIE NEUROWETENSCHAPPEN'

Het bestuur van de KNAW, gelet op artikel 8 van het Reglement van de KNAW besluit tot het instellen van de commissie 'Streefbeeld Proefdiervrije Innovatie Neurowetenschappen', hierna te noemen de commissie.

#### Preambule

- Het onderzoek in Nederland staat onder politieke, maatschappelijke en wetenschappelijke druk om te zoeken naar alternatieven voor de dierproef.
- Proefdiervrije innovaties zijn technologieën die een alternatieve benadering geven om tot een wetenschappelijk antwoord te komen. Daarnaast geven ze soms de mogelijkheid om onderwerpen te onderzoeken die met dierproeven praktisch niet haalbaar waren.
- De KNAW wil bijdragen aan de ontwikkeling van proefdiervrije innovaties, welke het gebruik van proefdieren onnodig maken bij gelijke of betere wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. Deze ontwikkelingen geven wetenschappers een groter palet aan mogelijkheden om kwalitatief hoogwaardig en relevant onderzoek te bedrijven.
- De mogelijkheden en wenselijkheid voor het proefdiervrij maken van onderzoek sterk verschillen per wetenschapsdomein, en moeten vanuit de wetenschapsdomeinen bekeken worden.

#### Artikel 1. Taakopdracht

De commissie heeft de volgende taken:

- Een pilot-streefbeeld proefdiervrije innovaties op te stellen binnen het domein van de fundamentele neurowetenschappen/het centrale zenuwstelsel (CZS). Dit 'streefbeeld' omvat heldere doelen voor de neurowetenschappen/CZS, gericht op de transitie naar proefdiervrij onderzoek bij gelijke of betere onderzoekskwaliteit. Een streefbeeld richt zich op een periode van 10 jaar, en beschrijft de mogelijkheden, ambities en noodzakelijke acties om de transitie te versnellen.
- Een format en richtlijn opstellen voor toekomstige streefbeelden voor andere wetenschappelijke domeinen. Dit houdt ook een inventarisatie van haalbaarheid en tijdsinvestering in.

#### Artikel 2. Samenstelling en instellingsduur

Tot lid van de commissie worden op persoonlijke titel benoemd:

##### *Voorzitter*

- Prof. dr. ir. Wiebe Bijker

##### *Leden*

- Prof. dr. Tjard de Cock Buning
- Prof. dr. Barbara Franke
- Prof. dr. Coenraad Hendriksen- tot juni 2018
- Prof. dr. Elly Hol
- Dr. Esther Hosli
- Prof. dr. Martien Kas
- Prof. dr. Huib Mansvelder
- Prof. dr. Wiro Niessen
- Prof dr. ir. Jan Bas Prins- vanaf juni 2018

De commissie wordt ingesteld tot de goedkeuring van het rapport door het Bestuur KNAW. De commissie draagt zorg voor de aanbidding van een conceptrapportage aan het Bestuur in de tweede helft van 2018.

Als portefeuillehouder van het Bestuur van de KNAW treedt op prof. dr. ir. W. (Wim) van Saarloos

De commissie wordt ondersteund vanuit het bureau van de KNAW overeenkomstig de aanwijzingen van de algemeen directeur. Vanuit het bureau van de KNAW zal dr. M. (Marije) aan den Toorn (beleidsmedewerker Natuurwetenschappen) als secretaris optreden.



### **Artikel 3. Kwaliteitsbeheer**

De leden van de commissie hebben voordat zij benoemd zijn, kennis genomen van de code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling en de verklaring daarvan ingevuld en getourneerd, voorafgaand aan de eerste vergadering van de commissie.

De leden van de commissie hebben kennis genomen van de handleiding adviezen en verkenningen van de KNAW zoals op 18 september 2017 vastgesteld door het bestuur van de KNAW. Het beleid omtrent review is beschreven in deze handleiding. Van dit beleid wordt niet afgeweken.

### **Artikel 4. Nazorg en communicatie**

De commissie besteedt aandacht aan de nazorg en communicatie rondom haar bevindingen.

### **Artikel 5. Kosten en vergoedingen**

De leden ontvangen op basis van art. 18 lid 2 van het Reglement van de KNAW een vergoeding voor de reiskosten.

### **Artikel 6. Geheimhouding**

De commissie neemt geheimhouding in acht ten aanzien van alle informatie die in het kader van de uitvoering van dit besluit bekend wordt en waarvan het karakter als vertrouwelijk is aan te merken.

Aldus vastgesteld door het bestuur van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen op 13 februari 2018 te Amsterdam.

Namens het bestuur van de KNAW,

Mr. M. Zaanen

Algemeen directeur van de KNAW





## Bijlage 4: Geraadpleegde deskundigen

De KNAW is de deskundigen veel dank verschuldigd. Zij dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het rapport.

- Dr. M.P.M. (Marco) Boks – associate professor medische psychiatrie, UMC Utrecht
- Prof. dr. A.B. (Arjen) Brussaard – hoogleraar toegepaste geneeskunde in neurowetenschap en psychiatrie, VUmc en directeur onderzoek Amsterdam Neuroscience
- Prof.dr. D.A.J.P. (Damiaan) Denys – hoogleraar psychiatrie, AUMC
- Prof. dr. S.O. (Serge) Dumoulin – hoogleraar perceptie, cognitie en neurowetenschap, Universiteit Utrecht en directeur van het Spinoza Centre for Neuroimaging
- Prof. dr. B.J.L. (Bart) Eggen – adjunct-hoogleraar moleculaire neuroimmunologie, RUG/UMCG
- Prof.dr. R.W. (Rainer) Goebel – hoogleraar cognitieve neurowetenschappen, Universiteit Maastricht en directeur van het Maastricht Brain Imaging Centre
- Prof. dr. P. (Peter) Hagoort – hoogleraar cognitieve neurowetenschap, RU, directeur van het Max Planck Instituut voor Psycholinguïstiek en directeur van het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging
- Dr. V.M. (Vivi) Heine – assistant professor complex trait genetics, VU/VUmc en lid van de raad van bestuur van het VU/VUmc iPSCenter
- Dr. I. (Inge) Huitinga – directeur van de Nederlandse Hersenbank
- Prof. dr. M. (Marian) Joëls – hoogleraar neurobiologie van omgevingsfactoren, RUG/UMCG en decaan & lid Raad van Bestuur UMCG
- Dr. N. (Nael) Nadif Kasri – assistant professor molecular neurophysiology aan de Radboudumc/ Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour
- Prof.dr. S.A. (Steven) Kushner – hoogleraar neurobiologische psychiatrie, Erasmus Universiteit Rotterdam
- Dr. M. (Maarten) Loos – CEO Sylics (Synaptologics BV), Amsterdam
- Prof.dr. C.M.A. (Cyriel) Pennartz – hoogleraar cognitive and systems neuroscience, SILS, UvA
- Prof. dr. N.F. (Nick) Ramsey – hoogleraar cognitieve neurowetenschap, UMC Utrecht
- Prof.dr. P.R. (Pieter) Roelfsema – hoogleraar neurobiologie van cognitie en gedrag, VU en directeur van het Nederlands Herseninstituut (KNAW)
- Dr. I.J.E.I. (Iris) van Rooij – associate professor artificial intelligence, RU/ Donders Centre for Cognition
- Prof. dr. A.B. (Guus) Smit – hoogleraar experimentele dierkunde, in het bijzonder de moleculaire en cellulaire neurobiologie, VU
- Prof. dr. P.H.E. (Paul) Tiesinga – hoogleraar neuroinformatica, RU/ Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour
- D. (Debby) Weijers, MSc – directeur van de Stichting Proefdiervrij
- Prof. dr. M.C. (Marieke) Wichers – hoogleraar dynamiek in emotieregulatie en psychopathologie, RUG/UMCG