

University of Groningen

An evaluation of animal models for behavioural recovery after brain damage

Eijkenboom, Maud Louisa Johanna Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Eijkenboom, M. L. J. M. (2001). *An evaluation of animal models for behavioural recovery after brain damage*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Inleiding

Hersenletsel, te wijten aan neurodegeneratieve ziekten, zoals dementie van het Alzheimer Type (DAT), herseninfarcten of trauma, leidt, afhankelijk van het volume en delocatie van de beschadiging, tot stoornissen in cognitieve processen zoals aandacht, leren en geheugen. De kwaliteit van het leven van patiënten met hersenletsel en hun onmiddellijke omgeving heeft hier onder te leiden. Helaas zijn er nog geen therapeutica beschikbaar die het herstel van cognitieve functies verbeteren en/of versnellen. Het is noodzakelijk dat de kennis van de processen, die zorgen voor een herstel van cognitieve functies na hersenbeschadigingen, wordt vergroot. Diermodellen, waarin de humane situatie wordt nagebootst, kunnen deze kennis verschaffen. Daarnaast kunnen replicerbare en valide diermodellen benut worden om de effecten van potentiële therapeutica te testen.

In dit proefschrift werd het herstel van cognitieve functies na hersenbeschadigingen onderzocht in drie verschillende diermodellen: laesies geïnduceerd door bilaterale injecties met het mikrotubuline gif vincristine in de dorsale hippocampus van de rat, laesies geïnduceerd door bilaterale injecties van het excitotoxine iboteenzuur in de entorhinale cortex van de rat, en laesies geïnduceerd door bilaterale subdurale hematomen (bloedingen) geplaatst boven de sensorimotorische cortex van de rat. Er werd verwacht dat deze drie typen van letsels, die in dit proefschrift werden bestudeerd, tot stoornissen in het functioneren van een bepaald hersensysteem, de hippocampale formatie, zouden leiden. De hippocampale formatie speelt een grote rol bij leer- en geheugenprocessen. Vooral het ruimtelijk leren, gekenmerkt door het navigeren met behulp van een cognitieve landkaart, wordt bij verschillende diersoorten, zoals duiven, muizen, ratten, apen en mensen, getroffen door stoornissen in het functioneren van de hippocampale formatie. Om de cognitieve prestatie/stoornis te meten in ratten met hersenletsel, werd in dit proefschrift de Morris watertaak, een test voor het ruimtelijke leren (zie blz. 7, Fig. 1), benut. In het kort kan de Morris taak als volgt beschreven worden. Een rat wordt losgelaten in een ronde bak met water. Het dier krijgt 90 sec de tijd om een platform te vinden dat 1.5 cm onder het water oppervlakte is geplaatst. Dit gebeurt vier keer op een dag, vijf dagen lang. Alleen door aanknopingspunten buiten het bekken te gebruiken, kunnen de dieren naar het platform navigeren.

De modellen werden geëvalueerd naar de graad, de reproduceerbaarheid en het tijdsverloop van de cognitieve stoornissen. Het was belangrijk dat de laesies niet tot een complete afwezigheid van het vermogen tot ruimtelijk leren zouden leiden, aangezien dit de kans op een herstel van de functie vermindert. Daarnaast is het mogelijk dat een vervanging van de functie met nieuw aangeleerde strategieën ertoe leidt dat dit interfereert met de meting van een "echt" herstel van functies. Nadat een stabiele (reproduceerbare) cognitieve stoornis model was geëtableerd, werd het tijdsverloop van de stoornissen na beschadiging gevolgd om te specificeren of een spontaan herstel optrad of niet. Spontaan herstel zou kunnen aanduiden dat het beschadigde systeem een zekere plasticiteit bezit, waardoor er een hogere kans is om de processen van herstel te moduleren met behulp van potentiële therapeutica.

Samenvatting van resultaten

Bilaterale injecties van vincristine in de dorsale hippocampus (Hoofdstuk 2)

In een studie van Moser *et al.* (1993) werd aangetoond dat een beschadiging van het dorsale gedeelte van de hippocampus kan leiden tot een verstoring van het ruimtelijk leren, gemeten

in de Morris water taak. Er zijn verschillende methoden om hersenbeschadigingen aan te brengen. Mechanische methoden van laesieren, zoals elektrokoagulatie en ablatie, beschadigen niet alleen het doel-hersengebied, maar ook bloedvaten en axonen die door het doelgebied heen lopen. Het mikrotubuline gif vincristine is waarschijnlijk een selectiever werktuig om het doelgebied te beschadigen. Bijvoorbeeld, verscheidene soorten mikrotubuline giften werden succesvol benut om centraal zenuwstelsel letsel op te roepen dat selectief was voor bepaalde celtypen (Chozick, 1983). Daarnaast hebben anderen laten zien dat hersenletsel opgewekt met vincristine kan leiden tot veranderingen in het gedragspatroon van dieren (Di Patre *et al.*, 1989; Terranova *et al.*, 1994).

Injekties van het microtubuline gif vincristine in de dorsale hippocampus leidden tot een snelle, progressieve en niet selectieve beschadiging van de hersenen. De prestatie in de Morris water taak was óf onbeïnvloed, óf volledig verstoord; een partiële stoornis in het ruimtelijk leren kon niet worden verwezenlijkt. Daarnaast verspreidde de schade zich van de dorsale hippocampus naar andere corticale en subcorticale hersengebieden. Deze schade zorgde voor andere gedragsstoornissen, zoals zwemafwijkingen, die met de meting van ruimtelijk leren in de Morris water taak interfereerden.

Het is onwaarschijnlijk dat deze methode geschikt is om het herstel van spatueel leren te volgen en te bestuderen. De rat met laesies opgewekt door vincristine zou daarentegen wel van toepassing kunnen zijn om de effecten van snelle en progressieve hersenschade te modelleren.

Bilaterale injecties van iboteenzuur in de entorhinale cortex (Hoofdstuk 3)

De leer en geheugen problemen die in een vroeg stadium van de Alzheimer ziekte optreden, gaan samen met een degeneratie in de entorhinale cortex (Braak and Braak, 1991; Bobinski *et al.*, 1998). Sommige wetenschappers benutten daarom entorhinaal-cortex-laesies om neurodegeneratie en het effect daarvan op cognitie in dieren te onderzoeken (Galani *et al.*, 1998; Hardman *et al.*, 1997).

Het excitotoxine iboteenzuur grijpt aan op de cellichamen van verschillende soorten zenuwcellen, wat er toe leidt dat axonen en bloedvaten die door het laesiegebied lopen intact blijven (Guidin and Markowitsch, 1981, 1982; Choi *et al.*, 1988). Iboteenzuur zou een betrouwbaar hulpmiddel kunnen zijn om hersenschade te induceren en het gedrag, dat door het beschadigde hersengebied gestuurd wordt, te belemmeren.

Iboteenzuur leidde tot voorspelbare en betrouwbare hersenschade en de daaropvolgende stoornissen in het ruimtelijk navigeren in de Morris taak. Alhoewel de stoornissen partieel waren, waren ze groot genoeg om de positieve effecten van cholinesterase-inhibitoren, een groep farmaka die in de symptomatische therapie van Alzheimer-patiënten worden toegepast, te bevestigen (L. Spowart, persoonlijke communicatie). De stoornissen konden alleen opgewekt worden na een bilaterale beschadiging van de entorhinale cortex. Een unilateraal letsel had geen invloed op de navigatie van de ratten in de Morris water taak. In de eerste twee weken na de operatie werd een gedeeltelijk spontaan herstel van navigatie gevonden. Tussen week 2 en week 18 bleef de stoornis in het navigeren stabiel.

De bilaterale injecties van iboteenzuur in de entorhinale cortex resulteerden in een voortdurende en partiële stoornis in de prestatie in de Morris water taak.

Bilaterale subdurale hematomen boven de sensorimotorische corticale gebieden (Hoofdstuk 4)

De ruimtelijke navigatie afwijkingen die door bilaterale subdurale bloedingen werden opgewekt, waren partieel en reproduceerbaar. Ook de prestatie van oude ratten werd beïnvloedt door de subdurale bloedingen. Unilaterale subdurale bloedingen hadden geen of weinig effect op het gedrag van ratten in de Morris water taak. Zoals verwacht bij een beschadiging van de sensorimotorische cortex werden reflexmatige en aangeleerde sensorimotorische vaardigheden ook getroffen door de unilaterale bloedingen. Deze sensorimotorische stoornissen vertoonden een partieel spontaan herstel. De stoornissen in

het ruimtelijke navigeren herstelden spontaan en zelfs compleet 8 weken na de operatie. Een nieuwe verslechtering van de prestatie werd 18 weken na de operatie gekonstateerd. Deze fasen van verbetering en verslechtering werden vergezeld door fasen van inaktivatie en aktivatie van astrocyten, cellen die verschillende functies hebben, zoals bijvoorbeeld opruiming van afgestorven weefsel.

Om spontaan herstel van ruimtelijk leren (8 weken) te bestuderen is het subdurale bloedingen model een interessant hulpmiddel. Maar ook progressieve hersenstoornissen zouden met dit model kunnen worden bestudeerd omdat een herverslechtering 18 weken na de operatie werd gezien.

Conclusie

Succesvolle therapieën ter behandeling van cognitieve stoornissen ten gevolge van hersenschade zijn nog niet toereikend. Daardoor zijn er een groot aantal patiënten afhankelijk van de hulp van anderen. Voor het testen van de werking van potentiële therapeutica zijn diersmodellen nodig die de humane situatie zo goed mogelijk nabootsen.

In dit proefschrift werden drie diersmodellen onderzocht naar de graad en de betrouwbaarheid van cognitieve stoornissen die veroorzaakt werden door hersenletsel, en het wel/niet optreden van spontaan herstel van deze cognitieve stoornissen.

Niet alle modellen voldeden aan onze voorwaarden voor een diersmodel voor (spontaan of ook opgewekt) cognitieve functieherstel na hersenschade. Het vincristine model was in het geheel niet geschikt om functieherstel te meten, omdat de veroorzaakte hersenschade zich zeer snel vergrootte, leidend tot een gehele afwezigheid van de capaciteit om te ontsnappen uit de Morris water taak. In de twee andere modellen, ratten met letsel opgewekt door iboteenzuur of subdurale hematomen, werden betrouwbare, partiële stoornissen in het ruimtelijke leren geïnduceerd. Er waren echter verschillen tussen de modellen met betrekking tot het wel dan niet optreden van spontaan herstel. Na laesies opgewekt door iboteenzuur, trad er in de 18 weken na de operatie dat in dit proefschrift geobserveerd werd, geen spontaan herstel op. Acht weken na de bilaterale subdurale hematomen kon er geen verschil meer worden geconstateerd tussen hematoom-dieren en controle dieren; een volledig herstel. Echter 18 weken na de hematomen observeerden we een hernieuwde verslechtering van het ruimtelijk leren. Dus, geen van de modellen liet een compleet normalisering van het leergedrag zien. In dit zelfde laboratorium kon een herstel van functies van ratten met iboteenzuur laesies (L. Spowart; persoonlijke communicatie) en ratten met subdurale hematomen (Gerlach et al., 1998) farmakologisch worden opgewekt. Dit laat zien dat het optreden van spontaan herstel niet een voorwaarde is voor het bestuderen van restoratieve effecten van farmaka na hersenletsel.

De rattenmodellen met iboteenzuur en subdurale hematomen zijn nuttige hulpmiddelen bij het schatten van de therapeutische werking van nieuwe farmaka. Echter, het is moeilijk te voorspellen of een therapeutische werking van een substantie in een diersmodel, zich ook in de kliniek zal waarmaken omdat wij niet onvoldoende weten welke therapeutische mechanismen het herstel van cognitief functioneren bij patiënten met hersenletsel beïnvloeden. Omdat de therapeutische status voor de behandeling van patiënten met hersenschade, veroorzaakt door traumatische gebeurtenissen of als gevolg van neurodegeneratieve processen, totnogtoe zeer onbevredigend is, is het noodzakelijk dat dierexperimentele resultaten vergeleken worden tussen verschillende diersoorten, typen van hersenletsel, en verschillende laboratoria. Op deze manier kunnen diersmodellen geïdentificeerd worden die een hogere voorspellende waarde hebben voor de klinische situatie.