

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	De glutamaterge mechanismen die ten grondslag liggen aan mania geïnduceerd door antidepressiva
1.2	Looptijd van het project	1-6-2019-31-5-2023
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Bipolaire stoornis, glutamaat, rat, gedrag, antidepressivum

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Bipolaire stoornis is lastig te behandelen omdat het wordt gekenmerkt door een afwisseling van tegenovergestelde stemmingen, namelijk depressie en mania. Patienten die voor depressie worden behandeld met antidepressiva kunnen doorschieten naar mania. De mechanismen in de hersenen die hier aan ten grondslag liggen zijn niet bekend. Het doel van dit project is om deze mechanismen op te helderen. Hierbij richten wij ons op de neurotransmitter glutamaat, omdat humane studies aangeven dat bipolaire stoornis gepaard gaat met verhoogde glutamaat niveaus. Glutamaat niveaus worden gemeten door middel van een techniek 'microdialyse'. Dit gebeurt in het levende dier. Ook wordt het glutamaat systeem fysiologisch en moleculair onderzocht in hersenmateriaal van gedode dieren. Het ophelderen van deze mechanismen kan bijdragen aan de ontwikkeling van een combinatie medicatie om deze verschuiving te voorkomen. Het tweede doel van dit project is om op basis van de mechanismen die we in het eerste deel van het project ontdekken de antidepressivum behandeling te combineren met een ander medicijn om de verschuiving naar mania te voorkomen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Bipolaire stoornis is een ernstige hersenziekte dat gepaard gaat met een hoge mate van last voor zowel de patient als de omgeving en maatschappij. Alhoewel er behandelingen beschikbaar zijn voor bipolaire stoornissen, zijn deze nog suboptimaal. Een probleem is dat bij de behandeling van het ene symptoom (bijv. depressie) een ander symptoom (bijv. mania) kan ontstaan. In dit project wordt het onderliggende mechanisme onderzocht (wetenschappelijke relevantie), om toe te werken naar een medicatie die een deze verschuiving kan voorkomen (maatschappelijke relevantie). Dit project is onderdeel van een consortium waar andere partners ook bijdragen aan het begrijpen van de mechanismen, en deze mechanismen vertalen naar de patient.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- In dit project maken we gebruik van mannelijke en vrouwelijke ratten. We zullen maximaal 872 ratten gebruiken.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren worden blootgesteld aan een batterij van gedragstesten om depressie-achtig en mania-achtig gedrag te meten. Dit gaat gepaard met psychologische stress. De dieren zullen ook geopereerd worden, wat gepaard gaat met wondpijn. Ook het bijkomen uit narcose kan ongerief met zich mee brengen.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Mild voor 44 % van de dieren, en matig voor 56 % van de dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden na het onderzoek gedood. De hersenen van de dieren zullen gebruikt worden om vast te stellen of de operatie goed gelukt was, en om fysiologische en moleculaire metingen te doen op de hersenen.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. Omdat complex gedrag niet in lagere diersoorten of hersenen in een schaalte gemeten kunnen worden zijn de ratten niet vervangbaar. Ook is het niet mogelijk om de metingen in mensen te verrichten, omdat het ethisch niet toelaatbaar is om hersenoperaties voor onderzoek te verrichten, en hersen materiaal te verkrijgen voor fysiologische en moleculaire metingen.

4.2 **Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Het aantal aangevraagd dieren is minimaal nodig om statistisch verantwoorde conclusies te kunnen trekken uit de experimenten. Door combinatie van gedragsmetingen en in vivo metingen van glutamaat niveaus in de hersenen kan er uit een dier extra veel data verkregen worden.

4.3 **Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project. Het gebruik van lagere diersoorten dan de rat is niet mogelijk vanwege de complexiteit van psychiatrische stoornissen. Ook kunnen mensen niet gebruikt worden voor het onderzoek, omdat het onethisch is om in het humane brein chemische en moleculaire processen te bestuderen. De rat biedt de mogelijkheid om zowel complex gedrag te meten, als gedetailleerde hersen mechanismen te begrijpen

4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden. De experimenten worden uitgevoerd door getrainde onderzoekers om de juiste uitvoering te garanderen en ongerief te beperken. De dieren worden behandeld met een antidepressivum via het drinkwater, waardoor injectie stress wordt voorkomen. Verdovende middelen en pijnstilling zullen worden toegediend rondom de hersenoperatie en opoffering. De operaties en opofferingen zullen plaatsvinden in een aparte ruimte, zodat de overige dieren hier geen stress van ervaren. De dieren zullen dagelijks aandachtig worden gemonitord, met name in de dagen na de hersenoperatie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	26 juli 2019
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee