



Niet-technische samenvatting 20197064

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Het verbeteren van de werkzaamheid van antidepressiva door het verhogen van de openheid voor positieve invloeden uit de omgeving.
- 1.2 Looptijd van het project |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Depressie, antidepressiva, rat

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project. | X Fundamenteel onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- 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) | De wereldwijd meest voorgeschreven soort antidepressiva is vreemd genoeg effectief in slechts 65% van de patiënten, en het is niet bekend waarom. Deze observatie komt overeen met wat er in ratten wordt waargenomen; ook niet alle ratten in modellen voor depressie reageren op deze behandeling. Wij willen onderzoeken of deze middelen een beter antidepressief effect hebben wanneer ze worden gecombineerd met een positieve, verrijkte omgeving. Verder willen we onderzoeken welke mechanismen hieraan onderliggend zijn. Met dit project hopen we te ontdekken welke hersengebieden deze processen mediëren, welke soorten hersencellen hierbij betrokken zijn, en hoe de aanwezigheid van bepaalde eiwitten verandert als gevolg. Tot slot willen we onderzoeken of de manipulatie van deze eiwitten voldoende is om de gedragsmatige antidepressieve effecten te induceren.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Een beter inzicht in de werkingsmechanismen van bestaande middelen tegen depressie, de invloed die positieve contexten hierbij kunnen hebben, en de onderliggende mechanismen van deze effecten. Met deze inzichten willen we een basis leggen voor toekomstig onderzoek, waarbij gericht op zoek kan worden gegaan naar een manier om de behandeling van depressie te optimaliseren en individualiseren.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zal gebruik worden gemaakt van ratten. Het maximum benodigde aantal dieren is 1955.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Bijna alle experimentele ratten zullen worden blootgesteld aan een stressinductieprotocol, en ook aan gedragstesten waarvan sommige onplezierig zijn. Dit zal tot psychische stress leiden. Bij een van de gedragstesten krijgen de dieren ook stroomstoten toegediend die essentieel zijn voor de test. Bij een andere gedragstest worden de dieren tijdelijk alleen gehuisvest (ca. 5 dagen) waarna ze weer herenigd worden met hun kooigenoten. De helft van de ratten zal een hersenoperatie ondergaan, om doelgericht de activiteit van bepaalde hersencellen te kunnen beïnvloeden. Deze ratten zullen onder volledige narcose worden gebracht, en er zal pijnstilling worden toegepast, maar deze operaties zullen alsnog lichamelijk belastend zijn.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Van de 1955 ratten die gebruikt zullen worden, zullen 96 dieren mild, 35 dieren matig, en maximaal 1824 dieren ernstig ongerief ondervinden.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood om hersenactiviteit en de aanwezigheid van bepaalde eiwitten te kunnen onderzoeken.

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.	Er is in mensen al onderzoek verricht naar de omstandigheden waarin patiënten wel en niet reageren op deze antidepressiva, maar om een oorzakelijk verband aan te tonen moet er gecontroleerde manipulatie van de leefomgeving plaatsvinden, waarbij overige factoren constant moeten worden gehouden. Dit is vrijwel onmogelijk in mensen, maar mogelijk in dieren. Vanwege de combinatie van gedragsexperimenten met moleculaire technieken en manipulaties kan deze studie niet in mensen worden uitgevoerd. Het is onmogelijk om gedrag te onderzoeken in proefdiervrije alternatieven, net zoals het momenteel onmogelijk is om de gevarieerde samenstelling van het brein compleet na te bootsen in een cellijn- of computermodel.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	De groepsgrootte is gebaseerd op bevindingen uit literatuur met vergelijkbare experimenten. Hierbij wordt van het minimaal aantal benodigde dieren uitgegaan om een relevant effect aan te tonen. Verdere vermindering van de dieren per groep zou de studie statistisch onbetrouwbaar maken.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Het gebruik van lagere diersoorten dan de rat is niet mogelijk vanwege de complexiteit van psychiatrische stoornissen.

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 onnodig ongerief te beperken. 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

1 augustus 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Ja