



Niet-technische samenvatting 20173845

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar hersenprocessen die ten grondslag liggen aan terugval naar alcohol en cocaïne verslaving na onthouding.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	verslaving, terugval, geheugen, cues, hersenen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Verslaving aan alcohol en verdovende middelen is wereldwijd een groot probleem. De Wereldgezondheidsorganisatie schat in dat 7.2% van de mannelijke en 1.3% van de vrouwelijke populatie een alcohol verslaving heeft en ieder jaar sterven ongeveer 3.3 miljoen mensen aan de gevolgen van een alcohol verslaving. Nederland kent bijna een half miljoen probleem gebruikers van alcohol (Nationale drug monitor 2015, Trimbos instituut). De laatste jaren is het gebruik van cocaïne in Nederland toegenomen. Het Trimbos instituut schat dat in 2014, 3% van de bevolking tussen 15 en 34 jaar cocaïne heeft gebruikt. Probleemgebruikers van cocaïne zijn vaak ook verslaafd aan alcohol en daarom is het noodzakelijk om beter inzicht te krijgen in de hersenprocessen die ten grondslag liggen aan alcohol en cocaïne verslaving. Verslaving is een chronische hersenziekte waarbij verlies van controle over
---	---

het eigen gedrag en terugval naar gebruik tijdens perioden van onthouding een groot probleem vormt. De langdurige of mogelijk zelfs permanente overgevoeligheid om terug te vallen vormt ook een groot probleem voor de behandeling van verslaving. Tijdens gebruik van alcohol en cocaïne leren verslaafden verbanden tussen het effect van de drug en omgevingsfactoren (cues: locaties, personen etc.) die op dat moment aanwezig zijn. Het zien van deze cues tijdens perioden van onthouding herinnert de verslaafde aan het belonende effect van de drug, wat vaak resulteert in hunkering naar de drug en terugval. Geheugenfunctie speelt daarom een belangrijke rol bij de ontwikkeling en het in stand houden van verslavingsgedrag.

Het doel van dit project is om gelijktijdig en met gelijke onderzoeksmethoden de fundamentele neurobiologische processen in kaart te brengen die een rol spelen bij cue-gestimuleerde terugval voor alcohol en cocaïne.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Wetenschappelijk belang: met dit onderzoek verwachten wij een zeer gedetailleerd beeld te krijgen van de moleculaire en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan het vormen, opslaan en oproepen van een alcohol en cocaïne herinnering. Deze fundamentele kennis is van groot belang voor de identificatie van nieuwe moleculaire en cellulaire aangrijppunten die mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden voor de behandeling van alcohol en cocaïne verslaving.

Maatschappelijk belang: Het primaire doel van dit onderzoek is om fundamentele kennis te vergaren over hoe een alcohol/cocaïne herinnering in de hersenen wordt vastgelegd en om aangrijppunten te ontdekken die mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden voor therapeutische doeleinden. Gezien de enorme last die alcohol en cocaïne verslaving hebben op de volksgezondheid en de grote negatieve gevolgen van verslaving voor de maatschappij is het ontwikkelen van effectieve farmacotherapeutische behandelopties van groot maatschappelijk belang.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis. In totaal verwachten wij **maximaal** 3900 muizen nodig te hebben voor dit onderzoek.

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

De muizen ondergaan een operatieve handeling onder adequate anesthesie en pijnstilling. De operatie en het bijkomen uit de narcose kunnen tot tijdelijk matig ongerief leiden. Door middel van anesthesie en pijnstilling wordt dit tot een minimum beperkt. Alle andere handelingen, zoals sessies van de verslavingsgedragstaak en eventuele injecties om zenuwcellen te moduleren gaan gepaard met licht ongerief.

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

Het cumulatieve ongerief van de dieren is 'matig' bij 100% van de muizen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van de proef worden de dieren gedood om het hersenweefsel voor verdere analyses te gebruiken.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig

Verslaving is een chronische hersenziekte en kan niet op detailniveau (cellulair, moleculair) bij de mens worden bestudeerd. Ook het zeer selectief manipuleren van zenuwcellen om hun activiteit en daarmee

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

verslavingsgedrag te beïnvloeden is nog niet mogelijk bij mensen. Helaas kunnen we deze processen niet nabootsen in celculturen, omdat de complexiteit van de neurale netwerken en daarmee gepaard gaande communicatie tussen hersengebieden ontbreekt.

4.2 **Vermindering**

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

Statistische berekeningen zijn gebruikt voor de verschillende uitleesparameters van dit project (bijv. veranderingen in gedrag, eiwitten en fysiologische eigenschappen) met als doel om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Gegevens voor de statische berekening zijn gebaseerd op jarenlange ervaring met de dierexperimentele technieken die gebruikt worden in dit onderzoek.

Na verschillende experimenten vindt er een afweging plaats (op basis van de verkregen resultaten) over het wel of niet uitvoeren van vervollexperimenten. Zo zullen vervollexperimenten in een toekomstige CCD aanvraag alleen plaatsvinden als er een duidelijke relatie is gevonden tussen bepaalde zenuwcellen/moleculaire veranderingen in een hersengebied en het verslavingsgedrag.

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.

De muis is zeer geschikt voor dit type experimenten omdat muizen, net als mensen, alcohol en cocaïne als sterk belonend ervaren. Daarbij vormen muizen ook langdurige herinneringen tussen effecten van alcohol/cocaïne en omgevingsfactoren (cues) en blootstelling aan deze cues tijdens perioden van onthouding veroorzaakt zoekgedrag naar alcohol/cocaïne. De hersengebieden (zoals de prefrontale hersenschors) die betrokken zijn bij cue-geïnduceerd alcohol/cocaïne zoekgedrag in de muis zijn hetzelfde als bij de mens, hetgeen de validiteit van de muismodellen voor verslavingsgedrag bevestigt. Tot slot hebben wij gekozen voor muizen vanwege de vele genetische mogelijkheden die de muis biedt om netwerken van zenuwcellen te bestuderen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Er worden welzijnsrapportages gemaakt waarbij het dier op uiterlijke gezondheidskenmerken en welzijn wordt beoordeeld. Daarnaast worden adequate anesthesie en pijnstilling gebruikt om het ongerief van de ingrepen tot een minimum te beperken en worden duidelijk omschreven humane eindpunten toegepast. Operaties en biotechnische handelingen worden uitgevoerd door ervaren personeel aan de hand van gevalideerde protocollen en onder toezicht van de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 november 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee