

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Comorbiditeit tussen depressie en cocaine verslaving: de rol van de habenula
- 1.2 Looptijd van het project 17-3-2017 - 17-3-2022
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Depressie, cocaine, habenula, rat, connectiviteit

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)	Mensen die verslaafd zijn aan cocaïne zijn vaak ook depressief. Wij denken dat verhoogde activiteit van een bepaald hersengebied, de habenula, zowel het risico op verslaving als het risico op een depressie vergroot. Dit project richt zich op de habenula, een zeer geconserveerd gebied betrokken bij de regulatie van positieve (beloning) en negatieve (ellende) gevoelens. Het reguleert ook de hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor dopamine- en serotonine-afgifte. Deze twee neurotransmitters spelen een centrale rol in depressie en drugverslaving. In deze studie zullen we de veranderingen in de verbinding tussen de habenula en de hersengebieden die dopamine- en serotonine-afgifte reguleren bestuderen bij ratten met een genetische aanleg voor verslaving en depressie.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project levert fundamenteel inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de comorbiditeit tussen depressie en cocaine verslaving. Het onderzoek richt zich op de habenula en de gebieden waarmee de habenula in contact staat. De fundamentele kennis die dit project zal leveren kan op lange termijn bijdragen aan de behandeling van cocaine verslaafden met depressie, bijv. middels diepe hersenstimulatie.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er worden maximal 1140 ratten gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De ratten worden blootgesteld aan stress (vermijdbare lichte voetschokken) om depressie-achtig gedrag te kunnen meten. Verder ondergaan de ratten operaties onder anesthesie en met goede pijnstilling. Het bijkomen uit de operatie en het herstel daarna is stressvol. Na de operaties kunnen de dieren niet langer samen in een kooi, wat ook stress oplevert. Onthoudingsverschijnselen van cocaïne in de dieren die verslaafd zullen zijn zal worden voorkomen, behalve wanneer depressie-achtig gedrag tijdens onthouding wordt gemeten.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief is terminaal voor 2% van de dieren, matig voor 51% van de ratten, en ernstig voor 47% van de ratten.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na de proef gedood. Een deel van de hersenen van de ratten worden gebruikt voor histochemisch onderzoek naar mechanismen in de habenula en geassocieerde gebieden. Het andere deel van de hersenen wordt gebruikt om de plaatsing van cannules of de locatie van de injectie van stoffen/virale vectoren te controleren.

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.	De rat is het beste diermodel om drug verslaving te onderzoeken, omdat het intraveneuze cocaine zelf-toediening model niet goed werkt in de muis en minder complexe diersoorten. De rat heeft een uitgebreid gedragsrepertoire waardoor depressie-achtig gedrag gemeten kan worden. We maken gebruik van de rat, en niet de mens, omdat het bestuderen van verbinding tussen hersengebieden technieken vereist die niet toepasbaar zijn bij de mens.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal aangevraagde dieren is het minimale dat nodig is voor statistisch verantwoorde uitspraken. Er kunnen meerdere metingen aan hetzelfde dier worden gedaan, waardoor er minder dieren nodig zijn.
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 voorgestelde proefopzet is het meest verfijnde dat mogelijk is. Intraveneuze drug zelf-toediening is het beste model om drug verslaving in ratten te meten. Het is noodzakelijk om de dieren daarvoor alleen te huisvesten, omdat de dieren anders aan elkaar cannules voor de intraveneuze drug zelf-toediening gaan knagen (cannules worden op de rug van het dier vastgezet en steken daardoor uit). Hierdoor kunnen cannules beschadigd raken en dan zouden de dieren niet meer getest kunnen worden. De sociale isolatie heeft daarom in deze studie een beschermend effect. De test die gebruikt wordt om depressie te meten gaat gepaard met een mogelijkheid voor de dieren om footshock te ontwijken, terwijl in andere testen voor depressie er geen mogelijkheden zijn om de stress te ontwijken of stoppen. Op deze wijze kan depressie gemeten worden met een beperkte hoeveelheid stress voor het dier.
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 dieren die een canule hebben krijgen aangepaste kooiverrijking waardoor zij zich toch kunnen verschuilen. Na de operaties worden de dieren intensief gemonitord om tijdig in te kunnen grijpen. Alle handelingen in de experimenten worden door ervaren onderzoekers uitgevoerd om het ongerief voor de dieren zo laag mogelijk te houden. De dieren worden dagelijks gecontroleerd. Mocht een dier meer dan het toegestane ongerief hebben dan wordt het uit de proef gehaald.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24-3-2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee