



Niet-technische samenvatting 20198688

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de lange termijn effecten van GHB-gebruik op cognitie en hersenschade
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	GHB, cognitie, hersenschade, terugval, ontweningsverschijnselen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	Gamma-hydroxyboterzuur (GHB) is een drug met een vergelijkbaar mechanisme als alcohol, maar met een vele malen sterker effect. Recreatief GHB-gebruik en GHB-verslaving is de laatste jaren flink toegenomen in Nederland en in andere Westerse landen. Voornamelijk jongeren en jongvolwassenen gebruiken GHB op een excessieve manier, wat resulteert in gevaarlijke situaties, zoals coma's. Veel GHB-gebruikers vallen na een periode van onthouding van GHB vaak weer terug in het GHB-gebruik. De onthouding van GHB kan gepaard gaan met heftige ontweningsverschijnselen. In dit project zal onderzoek worden gedaan naar de negatieve effecten van GHB op gedrag, waarbij we vooral kijken naar angst, impulsiviteit en werkgeheugen. We zullen daarnaast ook de schadelijke effecten van GHB in de hersenen bestuderen. Deze schade kan vrij algemeen zijn, bijvoorbeeld wanneer hele cellen kapotgaan, maar de schade kan ook specifiek zijn, wanneer er bijvoorbeeld bepaalde receptoren voor signaalstoffen zijn veranderd in aantal.
---	--

	In dit project willen we een diermodel ontwikkelen dat gekenmerkt wordt door vrijwillige GHB-consumptie op een manier die zowel qua gebruik als gevolgen zo veel mogelijk overeenkomsten vertoont met menselijk GHB-gebruik. Wanneer het duidelijk is wat precies de negatieve gevolgen van GHB-gebruik op gedrag, geheugen en in de hersenen zijn, zullen we onderzoeken of deze negatieve gevolgen te zijn verminderen door het toedienen van medicijnen welke de hersenschade kunnen herstellen.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De resultaten van dit project zullen inzicht geven in de negatieve effecten van GHB-gebruik. Daarnaast zullen we inzicht krijgen in de mechanismes achter de negatieve gevolgen van GHB, maar ook hoe de onthoudingssymptomen van GHB er precies uit zien. Wanneer dit duidelijk is, kunnen verslavingsartsen door middel van medicijnen gericht de hersenschade beperken of verminderen en daarmee het cognitieve vermogen langzaam herstellen. Tevens kunnen de onthoudingssymptomen effectiever bestreden worden en kunnen patiënten veiliger van hun verslaving afkomen. Dit zal resulteren in een hogere kwaliteit van leven, minder terugvallen in het GHB-gebruik en een daling in de kosten om de patiënten te begeleiden. Naast dit maatschappelijke belang zal dit project ook waardevolle inzichten voor de wetenschap opleveren. GHB is een stof die bepaalde signaalstoffen in de hersenen doet toenemen. Er is in de wetenschap nog weinig bekend over de rol van deze signaalstoffen in angst en in de verschillende vormen van geheugen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen in deze studie 196 ratten worden gebruikt.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren zullen in een deel van het onderzoek middels gedwongen consumptie GHB toegediend krijgen. De GHB zal farmacologische effecten bij de ratten veroorzaken, wat voor stress bij de dieren kan zorgen. Ook zal er meerdere keren bloed worden afgenomen. De dieren zullen daarnaast alleen worden gehuisvest om GHB-consumptie van het dier te kunnen meten en om het dag/nacht ritme van het dier na GHB-toediening of -consumptie te kunnen bepalen. Bovendien zullen dieren gedurende doordeweekse dagen rond 85% van hun gewenste hoeveelheid eten kunnen consumeren, om de motivatie van het dier te verhogen voor de ingewikkelde cognitieve testen. De genoemde handelingen kunnen licht tot matig ongerief bij de dieren veroorzaken.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Bij 148 dieren wordt het ongerief ingeschat op matig, vanwege de farmacologische effecten van GHB. Bij de overige dieren wordt het ongerief ingeschat op licht. 128 dieren worden mogelijk apart gehuisvest en bij alle dieren wordt herhaaldelijk bloed afgenomen, wat licht ongerief kan veroorzaken bij de dieren. Bij 146 dieren wordt mogelijk GHB via de mond in de maag geïnjecteerd, wat kan leiden tot lichte schade en ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen worden gedood om de schade in de hersenen 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	In dit project zal het gedrag van het dier na GHB-gebruik en de prestatie tijdens cognitieve testen worden gemeten. Dit is alleen mogelijk in een levend dier of mens. Omdat we in dit project ook onderzoek willen doen naar de schade in de hersenen om de meest geschikte medicijnen te selecteren, moeten de dieren worden gedood na afloop van de experimenten. Vervolgens willen we onderzoeken of de schade ook daadwerkelijk verminderd is door de
---	--

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

medicijnen en moeten we weer de hersenen bestuderen. Dit type onderzoek is daarom niet mogelijk bij mensen.

4.2 **Vermindering**

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

In dit project zullen enkele voorstudies worden gedaan om te kijken of de onderzoeksmethodes veilig en effectief zijn. Indien dit niet het geval blijkt te zijn, zijn er veel minder dieren gebruikt dan wanneer meteen de eigenlijke studies waren uitgevoerd. Ook zal hetzelfde dier worden gebruikt voor verschillende testen, waardoor het aantal benodigde dieren sterk afneemt. Er is daarnaast uitvoerig gebruik gemaakt van bepaalde berekeningen waarmee het aantal dieren wat nodig is nauwkeurig kan worden ingeschat. De betrokken onderzoekers hebben veel ervaringen met de geplande dierexperimenten en daarom wordt niet verwacht dat de experimenten zullen mislukken of dat er dieren onnodig worden gebruikt.

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.

In dit project zullen ratten worden gebruikt omdat deze dieren a) moeilijke geheugentaken kunnen uitvoeren, b) eerder onderzoek naar GHB voornamelijk in ratten is uitgevoerd, c) de betrokken onderzoekers veel ervaring hebben met ratten en d) omdat het effect van GHB in mensen meer overeenkomt met de effecten van GHB in ratten dan bijvoorbeeld in muizen of apen. De benodigde metingen voor het dag/nacht ritme en het eet- en drinkpatroon wordt onderzocht door middel van speciale kooien welke qua uiterlijk gelijk zijn aan een normale huisvestingskooi. Daardoor kan het dier vrij bewegen en zal het dier geen ongerief ondervinden van deze metingen. Omdat GHB de ademhaling en lichaamstemperatuur kan beïnvloeden worden de dieren nauwkeurig gemonitord door ervaren onderzoekers die zijn getraind in het herkennen van voor het dier gevaarlijke situaties.

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

In onze experimenten zullen de dieren de GHB oraal consumeren. Dit neemt de noodzaak voor een invasieve operatie of injecties in de buikholte weg. Ten tijde van de GHB-toediening in de maag via de mond en de vrijwillige GHB-consumptie zullen de dieren dagelijks worden geobserveerd. Wanneer de dieren na behandeling binnen een paar dagen een afname in hun gewicht laten zien, niet meer willen eten of drinken, en een onverzorgde uitstraling hebben zullen de dieren uit het experiment worden genomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

30-04-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee