

27 JUL 2015



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10800 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]
		KvK-nummer	3 0 2 7 5 9 2 4
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn
		Postbus	12007
		Postcode en plaats	3501AA Utrecht
		IBAN	NL27INGB0000425267
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	[REDACTED]
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	[REDACTED]
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters Dhr. Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 0 1 . 0 8 . 2 0 1 5
- Einddatum 3 1 . 0 7 . 2 0 2 0
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Individuele verschillen in beloning en cognitie
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Individuele verschillen in verslavingsgevoeligheid
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC Utrecht
- Postadres Postbus 85500 3508 GA Utrecht
- E-mailadres dec-utrecht@umcutrecht.nl

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,00 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
 - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
 - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening



27 JUL 2015

Instantie voor
Dierenwelzijn
UtrechtCentrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK s-GRAVENHAGEbezoekadres
Bolognalaan 50
3584 CJ Utrechtpostadres
Postbus 12007
3501 AA UtrechtT (030) 253 15 69
info@ivd-utrecht.nl
www.ivd-utrecht.nluw kenmerk
ons kenmerkdatum 22 juli 2015
onderwerp Aanvraag projectvergunning

Mijne Dames en Heren,

Bijgaand zend ik u een projectvergunningaanvraag. x2

Correspondentieadres

Ik verzoek u vriendelijk de correspondentie aan portefeuillehouder te verzenden aan de Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht. Daarvoor kan in de adressering direct onder de naam van de portefeuillehouder worden vermeld: t.a.v. de Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht, Postbus 12007, 3501AA Utrecht.

Facturering

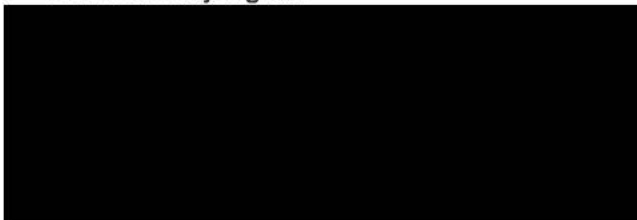
De vergunninghouder zal de leges voor de bijgaande aanvraag voldoen aan de CCD na ontvangst van de factuur. U kunt op de factuur het onderstaande factuuradres gebruiken en daarbij het vetgedrukte grootboeknummer vermelden.

FactuuradresUU -ASC
postbus 80.011
3508 TA Utrecht
o.v.v. **CB.841910.3.01.011**

Ik verzoek u vriendelijk de factuur digitaal in te dienen. Via die route kunnen de leges het snelst worden voldaan. Hiervoor kunt u gebruik maken van het volgende e-mail adres: info.ascf@uu.nl.

Het ondertekende aanvraagformulier is u per separate post toegezonden op 22 juli 2015.

Met vriendelijke groet



A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.I.818.011
2. Titel van het project : Individuele verschillen in beloning en cognitie
3. Titel van de NTS : Individuele verschillen in verslavingsgevoeligheid

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
 wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht
Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 21-05-2015
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 03-06-2015
 anderszins behandeld: per email 19-06-2015 en 14-07-2015
 termijnonderbreking(en) van / tot : 09-06-2015 tot 19-06-2015, 09-07-2015 tot 10-07-2015,
10-07-2015 tot 13-07-2015
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD: 17-07-2015

7. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Strekking van de vraag / vragen:
- Strekking van het (de) antwoord(en):
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 09-06-2015, 09-07-2015, 10-07-2015
- Strekking van de vraag / vragen:
NTS, 09-06-2015:

- 3.2 Opbrengsten project en wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang: De DEC adviseert u voorzichtig te zijn met uitspraken met betrekking tot toepassing van de resultaten in de mens, gezien het feit dat er sprake is van fundamenteel onderzoek.
- 3.6 Bestemming dieren na afloop: Er wordt genoemd wat de bestemming van de dieren niet is. De DEC verzoekt u te noemen wat er wel gebeurt met de dieren. Graag aanpassen.

Projectvoorstel, 09-06-2015:

- 3.1, achtergrond: Kunt u in iets meer detail aangeven wat het (bredere) doel is van het ZonMW-project waarin u participeert en welke bijdrage u met uw onderzoek levert aan dat project? Dit zou de commissie kunnen helpen bij het goed inschatten van het belang van uw projectaanvraag.
- 3.1, achtergrond: U noemt een aantal keer wat er al bekend is, wat de vraag oproept wat dit onderzoek dan toevoegt. De DEC verzoekt u te verwoorden wat de nog onbekende factoren zijn die nog onderzocht moeten worden. Dit geldt ook voor de Niet Technische Samenvatting. Graag aanpassen.
- 3.1, achtergrond: De DEC verzoekt u, wanneer u wilt spreken over het (toekomst)perspectief met betrekking tot behandeling, dit meer te specificeren. In dat geval zou u ook 'translationeel' moeten aanvinken bij 2.1. De DEC wil u er echter ook op wijzen dat u de tekst in zijn geheel weg zou kunnen laten, omdat het hier gaat om fundamenteel onderzoek.
- 3.1, achtergrond: De DEC raadt u aan in het projectvoorstel, aan te geven waarom uw onderzoek zich specifiek richt op de relatie tussen individuele gedragskenmerken en de verslavingsgevoeligheid en waarom een aantal andere factoren buiten beschouwing gelaten worden.
- 3.2, doel: De DEC verzoekt u duidelijker uit te leggen wat u bedoelt met respectievelijk primaire werkingsmechanismen en onderliggende mechanismen. Graag aanpassen.
- 3.4 onderzoeksstrategie: De onderzoeken naar cocaïne en alcohol worden beschouwd als twee verschillende experimenten. De DEC verzoekt u daarom twee verschillende bijlagen te schrijven. Graag aanpassen.

Bijlage 1:

- K. Classificatie van ongerief: De DEC is van mening dat er wel degelijk sprake is van ontwenning en verzoekt u dit op te nemen in de tekst, waarbij u ook het ongerief classificeert.

NTS en Projectvoorstel, 09-07-2015:

- 1ste alinea op pag. 3, laatste regel: *kunnen bijdragen* moet zijn *gerelateerd aan*. De eerste zin van de volgende alinea geeft dit ook aan. Ook in de voorlaatste zin van deze alinea wordt duidelijk dat oorzaak en gevolg nog niet duidelijk zijn (daar gaat het project juist over) en dus ook nog niet van een *bijdrage*, maar van een *relatie* gesproken moet worden. Graag aanpassen in 3.1 van het projectvoorstel en de NTS.

Projectvoorstel, 10-07-2015:

- Zie vraag van 09-07-2015. In de laatste zin van de 2^e alinea op pag. 3 is *een bijdrage* nog niet gewijzigd in *een relatie*.
- Bijlage 1 en 2, K. Classificatie van ongerief: Graag opnemen dat individueel huisvesten licht ongerief veroorzaakt.

- Datum antwoord: 19-06-2015, 10-07-2015, 13-07-2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):

NTS, 19-06-2015:

- 3.2 Opbrengsten project en wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang: Om verwarring te voorkomen zijn de zinnen over uiteindelijke toepassing bij de mens uit de NTS verwijderd.
- 3.6 Bestemming dieren na afloop: Goed punt. Omdat de dieren niet voor deze proef gedood hoeven worden is nu aangegeven dat 'de dieren na afloop van het experiment als surplus worden aangeboden'.

Projectvoorstel, 19-06-2015:

- 3.1, achtergrond: Deze aanvraag betreft geen onderzoek dat direct onder het ZonMW project valt. Er is een zin ingevoegd in de eerste alinea van de achtergrond, waarin wordt aangegeven dat het belang van onderzoek naar controleverlies over middelengebruik onderstreept wordt door het feit dat onderzoeker voor neurobiologisch onderzoek naar controleverlies een grote subsidie van ZonMW heeft ontvangen.
- 3.1, achtergrond: Dit is een goed punt, dank voor deze input. De tekst is aangepast en het is duidelijker toegelicht in de aanvraag en de NTS. De aanpassing in 3.1 achtergrond projectvoorstel is als volgt: Hoewel deze studies suggereren dat sociaal spel, cue reactiviteit en impulsiviteit kunnen bijdragen aan gevoeligheid voor (alcohol)verslaving tonen ze dit nog niet direct aan. Recent zijn we daarom ... Dit moet nog nader onderzocht worden en vormt een deel van het doel voor dit project. Verder weten we nog niet of impuls controle, aandacht, cue reactiviteit en emotioneel gedrag zoals angst bijdragen aan de individuele gevoeligheid voor verslaving of een gevolg is van middelengebruik. Dit wordt in dit project systematisch onderzocht.
- 3.1, achtergrond: Dit onderzoek is fundamenteel van aard. Verwijzingen naar toepassing zijn nu zoveel mogelijk beperkt zoals geadviseerd.
- 3.1, achtergrond: Er is in dit projectvoorstel gekozen voor een systematische aanpak, waarbij er steeds naar de relatie tussen 1 of enkele gedragskenmerken en de gevoeligheid voor verslaving gekeken wordt. Dit heeft praktische redenen – onderzoekers kunnen niet alle aspecten bepalen met de modellen die ze hebben en onderzoekers kunnen sommige aspecten ook niet in combinatie onderzoeken omdat bepaalde gedragstesten, zoals een aandachttaak en een werkgeheugentaak bijvoorbeeld, elkaar

kunnen beïnvloeden doordat ze gebruik maken van een zelfde beloner, die door een voorafgaande taak een andere waarde zou kunnen hebben gekregen voor dieren met een hoge of lage gevoeligheid voor verslaving. Dit zou een confound voor de studie betekenen.

- 3.2, doel: Met primaire werkingsmechanismen wordt bedoeld de directe aangrijpingspunten van alcohol en cocaïne. Cocaïne beïnvloedt dopamine transmissie door aan de dopamine heropname transporter (DAT) te binden en deze te remmen, waardoor er meer dopamine in de synaptische spleet blijft. Alcohol daarentegen werkt voornamelijk als allosterische modulator van GABA-receptoren, waardoor GABAerge neurotransmissie gestimuleerd wordt. Deze toelichting is aan de tekst toegevoegd om dit te verduidelijken en verder is 'primaire werkingsmechanismen' veranderd in 'primaire effecten op neurotransmissie'. Van 'onderliggende mechanismen' is 'neurobiologische mechanismen' gemaakt om verdere verwarring helemaal uit te sluiten.
- 3.4 onderzoeksstrategie: Er zijn nu aparte bijlagen geschreven voor alcohol (dierproef 1) en cocaïne (dierproef 2).

Bijlage 1:

- K. Classificatie van ongerief: Dit is aangepast. Er staat nog wel dat er geen zichtbare tekenen van ongerief zijn op basis van eerdere studies, maar dat licht ongerief door onttrekking niet kan worden uitgesloten.

NTS en Projectvoorstel, 10-07-2015:

- Deze punten zijn aangepast in de NTS en het projectvoorstel.

Projectvoorstel, 13-07-2015:

- Dit punt is nu aangepast.
- In de bijlagen voor deze aanvraag is reeds aangegeven dat individuele huisvesting licht ongerief kan veroorzaken, dit staat in een zin met voedselrestrictie vandaar dat er mogelijk overheen gelezen is.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag: Ja

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Expert advies:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is één DEC-lid, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
 - uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
 - uit het oogpunt van productiedoelinden verantwoord.
 - wettelijk vereist.
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) zijn / is in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en).
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang, omdat het onderzoek kan bijdragen aan het ophelderen van het verband tussen specifieke individuele, emotionele en cognitieve gedragskenmerken, sociale context en de gevoeligheid voor verslavingsgedrag. Deze fundamenteel wetenschappelijke studie zal niet direct leiden tot een effectievere behandeling van verslaafden. Verslaving, zowel aan alcohol als aan stimulerende stoffen, zoals cocaïne, vormt een belangrijk maatschappelijk probleem en veroorzaakt veel leed voor het verslaafde individu. Het door middel van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek verwerven van inzicht in de mechanismen die tot verslaving leiden en die maken dat sommige individuen daarvoor gevoeliger zijn dan anderen, is van groot belang. Een dergelijk kennisreservoir is onmisbaar voor toegepast en translationeel onderzoek dat voortbouwt op deze onderzoeksresultaten. Dit onderzoek kan er aan bijdragen dat beter begrepen en voorspeld kan worden waarom sommige personen wel verslaafd raken en andere niet. Ook kan het op termijn bijdragen aan het ontwikkelen van wetenschappelijk onderbouwde interventies bij de behandeling van patiënten met verslavingsproblemen.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
 - Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)

- Dieren in/uit het wild (10f)
- Gefokt voor dierproeven (11)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e lid 2)
- Huisvesting en verzorging
- Locatie: instelling vergunninghouder (10g)

De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. In bijlage 1 zullen de dieren solitair gehuisvest worden omdat anders de alcoholinname per rat niet bepaald kan worden. In bijlage 2 worden de dieren solitair gehuisvest omdat de ratten elkaars vena jugularis cannules kunnen beschadigen.

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief is door de onderzoeker in bijlage 1 - cumulatief - voor 60% van de dieren als licht ingeschat en voor de 40% van de dieren als matig (injecties, milde voetschokken, individueel huisvesten en voedselrestrictie). In bijlage 2 is het ongerief - cumulatief - ingeschat als matig (operatie, injecties, milde voetschokken, individueel huisvesten en voedselrestrictie). In eerste instantie had de onderzoeker aangegeven dat er geen sprake was van ontwenningssverschijnselen als gevolg van het onttrekken van alcohol (bijlage 1) en cocaïne (bijlage 2). De DEC was echter van mening dat er wel degelijk sprake kan zijn van ongerief als gevolg van onthouding, ook al is dat misschien niet direct zichtbaar. Daarop heeft de onderzoeker in de aanvraag opgenomen dat, hoewel er op basis van voorgaande studies bij de gebruikte doseringen voor alcohol en cocaïne geen sprake is van zichtbare tekenen van ontwenningssverschijnselen, niet kan worden uitgesloten dat de dieren toch licht ongerief ondervinden door onttrekking.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. In dit project wordt onderzoek gedaan naar de mogelijke relatie tussen gedragskenmerken en de gevoeligheid voor verslaving. Vanwege de complexiteit van hersenmechanismen en gedrag is het niet mogelijk om dit in proefdier-vrije alternatieven na te bootsen. Bovendien kunnen hersenmechanismen en gedrag bij proefdieren beter onderzocht worden dan bij mensen omdat bij dieren naar gedrag gekeken kan worden zonder invloed van externe factoren zoals cultuur, en omgevingsinvloeden en kan bij proefdieren het gedrag gemanipuleerd worden. Er wordt wel intensief samengewerkt met andere onderzoekers in Nederland die onderzoek doen naar verslaving bij mensen. Het door onderzoeker uitgevoerde proefdieronderzoek sluit nauw aan bij dit onderzoek bij mensen.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Voor het berekenen van het aantal benodigde dieren worden statistische methoden toegepast. Door verschillende gedragingen te bepalen in één dier en doordat de dieren in sommige gevallen hun eigen controle zijn, wordt het aantal dieren beperkt. Ook bij de farmacologische experimenten

kunnen de dieren hun eigen controle zijn. Daarnaast wordt steeds gekeken hoe ver men is met het onderzoek en of de doelstellingen al zijn bereikt. Als dat het geval is, kan volstaan worden met minder dieren dan het aantal dat is aangevraagd.

Het is helaas niet mogelijk om surplus dieren te gebruiken. Voor de gedragstaken in dit onderzoek is het van belang dat de dieren experimenteel naïef zijn. Daarnaast zijn voor het karakteriseren van spelgedrag dieren nodig op de leeftijd van 4-5 weken, hetgeen gebruik van surplus dieren bemoeilijkt. Voor het onderzoek is gekozen voor het gebruik van outbred (ratten) stammen, omdat daar de verslavingsgevoeligheid per individueel dier verschilt en de onderzoekers juist geïnteresseerd zijn in de relatie tussen verslavingsgevoeligheid en individuele gedragskenmerken (die voorspellend kunnen zijn voor die verslavingsgevoeligheid). Het gebruik van inbred ratten zou een bias kunnen veroorzaken, waardoor een incompleet beeld gegeven wordt van de verschillende gedragsaspecten, zoals die bij de mens te zien zijn, die het risico op verslaving bepalen. In dit project zal gebruik worden gemaakt van uitsluitend mannelijke dieren omdat verslaving significant meer voorkomt bij mannen. Het is bekend dat mannen en vrouwen verschillen in alcoholinname en omdat eerdere resultaten allemaal verkregen zijn uit mannelijke dieren, en in het kader van replicatie, is het daarom van belang om nu ook weer mannen te gebruiken.

Bovenstaande maakt dat de DEC van mening is dat het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en proportioneel is ten opzicht van de gekozen strategie en looptijd.

9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Vanwege de aard van de experimenten worden de dieren dagelijks intensief gecontroleerd door ervaren onderzoekers. Hierdoor kan de verzorging en eventuele pijnstilling goed op de dieren afgestemd worden. Na de operatie zal gebruik gemaakt worden van warmtematjes. Er wordt gebruik gemaakt van Lister Hooded ratten. Deze ratten zijn relatief intelligent en laten een natuurlijke mate van variatie in gedrag zien. Om die reden zijn deze ratten een bijzonder goed model voor het in dit projectvoorstel beschreven verslavingsonderzoek.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op grond van de onder C, punt 3, genoemde overwegingen is de DEC van mening dat het belang van de doelstelling, namelijk inzicht verwerven in het verband tussen specifieke individuele emotionele en cognitieve gedragskenmerken, sociale context en de gevoeligheid voor verslavingsgedrag, substantieel is. De DEC is van mening dat gekozen is voor de juiste onderzoeksstrategie en dat de genoemde handelingen noodzakelijk zijn voor het bereiken van het gewenste doel. De onderzoekers hebben goed beargumenteerd waarom zij in dit onderzoek alleen mannelijke outbred ratten willen gebruiken. Er is voldaan aan de vereisten van verfijning en

vermindering. Het is niet mogelijk om dit onderzoek bij mensen uit te voeren en er zijn evenmin in vitro of ex vivo alternatieven beschikbaar.

Door het toedienen van injecties, de conditioneringstaken, het geven van milde voetschokken en de voedselrestrictie treedt in bijlage 1 bij 40% van de dieren en in bijlage 2 bij alle dieren matig ongerief op.

Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het belang van het verwerven van inzicht in de factoren die mogelijk gerelateerd aan het verlies van controle over het gebruik van middelen als alcohol en cocaïne, opweegt tegen het ten hoogste matige ongerief dat de dieren in dit project zullen ondervinden. Zij acht gebruik van de dieren ethisch aanvaardbaar.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translatie 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 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Middelenverslaving, aan stoffen zoals cocaïne of alcohol, vormt een groot medisch en maatschappelijk probleem. Meer dan 100 miljoen individuen wereldwijd kampen met middelenverslaving problematiek. Middelenverslaving vergroot het risico op secundaire aandoeningen, zoals hart en vaatziekten, verschillende vormen van kanker en verschillende psychiatrische aandoeningen. Verslaving is bijvoorbeeld verantwoordelijk voor meer dan 40% van de kosten die gemoeid zijn met alle grote neuropsychiatrische aandoeningen. Een belangrijk kenmerk van verslaving is controleverlies over middelengebruik. Verslaving is een hersenziekte; door adaptaties in de hersenen verliest een individu de capaciteit om zijn/haar middelengebruik te controleren. Het belang van onderzoek naar controleverlies blijkt onder meer uit het feit dat wij voor neurobiologisch onderzoek naar controleverlies over middelengebruik (andere projectaanvraag) een grote subsidie van ZonMW hebben ontvangen. Dit project is gericht op de relatie van sociale en cognitieve factoren met de grote mate van individuele verschillen in de gevoeligheid voor verslaving. Voor alcohol is bekend dat circa 80% van de volwassenen in westerse landen alcohol drinkt. De meeste individuen kunnen dit gecontroleerd doen, maar circa 5% van de mensen die alcohol gebruiken raakt verslaafd aan alcohol en verliest controle over middelengebruik, een kernkenmerk van verslaving. Er is echter maar weinig bekend over de factoren die deze individuele verschillen in verslaving bepalen. Wel weten we dat het risico op verslaving wordt bepaald door gedragskenmerken, omgevingsfactoren en genetische factoren.

De huidige behandelmethoden voor verslaving zijn beperkt in aantal en effectiviteit (*for review see O'Brien, 2008, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*; van den Brink, 2012, *Curr. Drug Abuse Rev.*). Bovendien zijn ze niet gericht op het herstellen van controle over middelengebruik, maar op het reduceren van de belonende effecten of craving naar verslavende middelen. Het is daarom van belang beter te begrijpen hoe verslaving en specifiek controleverlies, een kernkenmerk van verslaving, neurobiologisch tot stand komt en in stand gehouden wordt. Dit kennis kan uiteindelijk leiden tot nieuwe mogelijkheden om verslaving adequater te kunnen voorkomen. Bovendien kan dit onderzoek weer richting geven aan neurobiologisch onderzoek naar de biologische basis voor verslaving. In dit project ligt de focus op individuele verschillen in beloningsgevoeligheid en cognitieve processen, in relatie tot verslavingsgevoeligheid.

Eerdere resultaten

In de afgelopen jaren hebben wij veel geïnvesteerd in betrouwbare en relevante diermodellen voor verslaving. Wij hebben bijvoorbeeld laten zien dat dieren, na langdurig gebruik van cocaïne en alcohol, niet alleen veel van deze stoffen gebruiken maar ook controle over hun gebruik verliezen. Ze blijven bijvoorbeeld zoeken naar cocaïne en alcohol in conflictsituaties, waarin ze geconfronteerd worden met een waarschuwingssignaal dat een footshock voorspelt. En ze passen hun alcoholconsumptie niet aan als de alcohol een vieze smaak krijgt door middel van kinine toevoeging (Lesscher et al., 2010, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 34:1219-1225; Vanderschuren and Everitt, 2004, *Science* 305:1017-1019; Limpens et al., 2014, *Drug Alcohol Depend.* 142:314-24). Dit geeft aan dat de dieren compulsief gebruik van verslavende middelen ontwikkelen, een belangrijk kenmerk van verslaving. Bovendien zien we grote individuele verschillen in de gevoeligheid voor verslaving. In populaties Lister Hooded ratten kunnen we subgroepen van hoge en lage alcohol drinkende dieren onderscheiden. Recent hebben we bovendien gevonden dat hoge alcohol drinkende ratten sneller minder gevoelig worden voor kinine toevoeging en voor een waarschuwingssignaal dat een footshock voorspelt, wat erop wijst dat deze dieren middelengebruik laten zien ondanks negatieve consequenties, dat indicatief is voor compulsief middelengebruik. Deze resultaten zijn recent opgestuurd voor publicatie.

Deze modellen stellen ons in staat om de mechanismen van en individuele variatie in de gevoeligheid voor verslaving te onderzoeken. Hierin zijn wij met name geïnteresseerd in de rol van emotionele en cognitieve factoren. Individuele verschillen in en verstoringen van emotie en cognitie zijn bepalend voor functioneel gedrag en kunnen risicofactoren vormen voor psychiatrische problemen, waaronder verslaving. Wij hebben hier inderdaad aanwijzingen voor uit recent onderzoek en de literatuur. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat deprivatie van sociaal spel op jonge leeftijd lange termijn consequenties heeft voor verslavingsgevoeligheid en impulscontrole. Spel is belonend voor dieren en deze resultaten laten zien dat niet kunnen spelen leidt tot verhoogde verslavingsgevoeligheid en verminderde impulscontrole (bijv. Baarendse et al., 2013, *Neuropsychopharmacology* 38: 1485-1494; Baarendse et al., 2014, *Psychopharmacology* 231: 1695-1704; Lesscher et al., submitted). Daarnaast hebben we ook gevonden dat hoge alcohol drinkende ratten gevoeliger zijn voor cues die geassocieerd zijn met sucrose beloningen en dat hoge alcohol drinkende ratten impulsiever zijn dan lage alcohol drinkende ratten (Spoelder et al., nog niet gepubliceerd). Hoewel deze studies suggereren dat sociaal spel, cue reactiviteit en impulsiviteit gerelateerd zijn aan gevoeligheid voor (alcohol)verslaving tonen ze dit nog niet direct aan.

Recent zijn we daarom gestart met experimenten waarbij we kijken naar de relatie tussen sociaal spel gedrag op jonge leeftijd en alcohol gebruik in volwassenheid.

Verder weten we nog niet goed hoe impulscontrole, aandacht, cue reactiviteit en emotioneel gedrag zoals angst gerelateerd zijn aan de individuele gevoeligheid voor verslaving of een gevolg is van middelengebruik. Dit wordt in dit project systematisch onderzocht.

Alcohol wordt vaak in een sociale context geconsumeerd. Sterker nog, de sociale context en sociale druk om alcohol te drinken zijn belangrijke factoren die de mate van alcoholconsumptie door een individu bepalen (bijv. Perkins, 2002; Homish and Leonard, 2008; Lau-Barraco et al., 2012). Recent dierexperimenteel werk heeft laten zien dat woelmuizen bijvoorbeeld ook hun alcoholconsumptie gedrag aanpassen aan dat van een soortgenoot (Anacker et al., 2011). Om deze reden willen wij ook sociale context als factor meenemen in ons onderzoek naar individuele gevoeligheid voor verslavingsgedrag.

Samengevat hebben wij belangrijk voorwerk gedaan in de afgelopen jaren waarin we laten zien dat we met behulp van de rat als diemodel onderzoek kunnen doen naar individuele verschillen in verslavingsgevoeligheid, met behulp van relevante modellen voor controleverlies over middelengebruik, en de rol van emotionele en cognitieve processen hierin.

In dit project worden deze strategieën geïntegreerd om beter te begrijpen welke emotionele en cognitieve factoren bepalend zijn voor verslavingsgevoeligheid. We richten ons in dit project primair op cocaïne en alcohol, vanwege het sterke verslavende vermogen van deze middelen en de enorme maatschappelijke schade die de misbruik van deze middelen veroorzaakt. Daarentegen zijn de primaire werkingsmechanismen verschillend. Bovendien is cocaïne illegaal terwijl het gebruik van alcohol legaal en zelfs breed geaccepteerd is in onze maatschappij. Verder is preklinisch onderzoek naar controleverlies over middelen gebruik voornamelijk gericht op cocaïne en alcohol, maar is niet duidelijk of de onderliggende mechanismen voor controleverlies over het gebruik van cocaïne en alcohol vergelijkbaar is.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vraag(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

De in dit project beschreven experimenten hebben als doel om op te helderen wat het verband is tussen specifieke individuele emotionele en cognitieve gedragskenmerken, sociale context en de gevoeligheid voor verslavingsgedrag.

Hiervoor zullen we ratten karakteriseren op verschillende emotionele en cognitieve gedragskenmerken (spelgedrag, angst, gevoeligheid voor natuurlijke beloningen zoals sucrose, cognitief vermogen, cognitieve flexibiliteit, impuls controle, aandacht, compulsiviteit). Dezelfde ratten worden later getest op verslavingsgevoeligheid (alcohol en cocaïne) om het verband tussen specifieke gedragskenmerken en verslavingsgevoeligheid te bepalen.

Om inzicht te krijgen in de invloed van sociale context op verslavingsgevoeligheid in relatie tot emotionele en cognitieve gedragskenmerken laten we, in een deel van de experimenten, de ratten in een sociale of individuele context alcohol consumeren. Daarnaast zullen we soms gebruik maken van farmaca, die specifieke gedragskenmerken en betrokken neurobiologische systemen beïnvloeden, om nader te bepalen wat de relatie is tussen specifieke gedragskenmerken en verslavingsgevoeligheid en de betrokken neurobiologische systemen.

We richten ons in dit project primair op cocaïne en alcohol, vanwege het sterke verslavende vermogen van deze middelen en de enorme maatschappelijke schade die de misbruik van deze middelen veroorzaakt. Daarentegen zijn de primaire effecten van cocaïne en alcohol op neurotransmissie verschillend (cocaïne remt de dopamine heropname transporter, terwijl alcohol voornamelijk werkt als allosterische modulator van GABA receptoren), en is cocaïne illegaal terwijl het gebruik van alcohol legaal en zelfs breed geaccepteerd is in onze maatschappij. Verder is preklinisch onderzoek naar controleverlies over middelen gebruik voornamelijk gericht op cocaïne en alcohol, maar is niet duidelijk of de neurobiologische mechanismen voor controleverlies over het gebruik van cocaïne en alcohol vergelijkbaar is.

Wij hebben alle expertise en methoden in huis (zie ook 3.1, achtergrond) om deze experimenten uit te voeren. Wij werken intensief samen met nationale partners, die onderzoek doen naar verslaving bij mensen. Ons proefdierexperimenteel werk sluit nauw aan bij dit onderzoek, en is in die zin vertaalbaar naar humaan werk.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

De in dit project beschreven experimenten zijn gericht op het ophelderen van de factoren die individuele verschillen in verslavingsgevoeligheid bepalen.

Middelenverslaving, aan stoffen zoals cocaïne of alcohol, vormt een groot medisch en maatschappelijk probleem. Meer dan 100 miljoen individuen wereldwijd kampen met middelenverslaving problematiek. Middelenverslaving is verantwoordelijk voor meer dan 40% van de financiële kosten die gemoeid zijn met alle grote neuropsychiatrische aandoeningen. Een belangrijk kenmerk van verslaving is controleverlies over middelengebruik. Ondanks de hoge medische, maatschappelijke en economische kosten van middelenverslaving zijn de bestaande behandelmethoden voor verslaving beperkt in aantal en effectiviteit. Bovendien zijn de bestaande behandelmethoden vooral gericht op het verlagen van de belonende effecten van verslavende stoffen en niet op het herstellen van controle over middelengebruik. Daarnaast is er nog weinig bekend over de factoren die de hoge mate van individuele variatie in het ontstaan van verslaving bepalen. Dit onderzoek zal inzicht geven in factoren die bepalend zijn voor verslavingsgevoeligheid.

Opheldering van deze factoren is van groot belang voor het ontwikkelen van preventieve maatregelen gericht op het voorkomen van verslaving en uiteraard ook voor het ontwikkelen van verbeterde strategieën om deze desastreuze hersenziekte te behandelen.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

In dit project wordt het verband onderzocht tussen individuele emotionele en cognitieve gedragskenmerken, sociale context en de gevoeligheid voor

verslavingsgedrag.

De algemene opzet is vergelijkbaar voor alle experimenten in dit project:

1. De dieren worden eerst gekarakteriseerd op een of meerdere emotionele en cognitieve gedragskenmerken
2. De ratten worden getest op verslavingsgevoeligheid voor alcohol of cocaïne

Het doel van deze strategie is steeds om de relatie tussen specifieke gedragskenmerken met verslavingsgevoeligheid te bepalen. Afhankelijk van de gedragstaak en specifieke vraagstelling van het experiment worden soms gedragstaken gecombineerd in een dierexperiment. Zo kunnen we bijvoorbeeld de relatie tussen sociaal spelgedrag, angstgedrag en verslavingsgevoeligheid onderzoeken of de relatie tussen impuls controle, compulsiviteit en verslavingsgevoeligheid.

De rol van specifieke emotionele en cognitieve gedragskenmerken en achterliggende neurobiologische processen wordt in sommige gevallen ook gevalideerd met behulp van psychofarmaca, die specifiek gedragskenmerken en/of neurobiologische systemen beïnvloeden.

(zie 3.4.2. voor verdere details).

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

De ratten worden eerst gekarakteriseerd op een of meerdere emotionele en cognitieve gedragskenmerken met behulp van verschillende gedragstaken:

- Sociaal spelgedrag: observatie van spel tussen 2 jonge ratten (21-42 dagen oud). Voor spelgedrag worden gedragingen gescoord die kenmerkend zijn voor spel bij jonge dieren, zoals pinning, pouncing, volgen, sociale exploratie of poetsgedrag.
- Gevoeligheid voor sociale beloning: met behulp van een operante taak wordt bepaald hoe veel moeite de ratten willen doen om toegang te krijgen tot een spelpartner. Deze methode is recent gevalideerd in ons lab. Het aantal actieve pedaaldrukken geeft informatie over de gevoeligheid van een rat voor de belonende effecten van spelgedrag alsmede de motivatie voor sociaal spelgedrag.
- Angst: observatie van gedrag in plus maze of open veld. Hierbij wordt het aantal entries in en de tijd die de dieren doorbrengen in de veilige (gesloten, randen) en risicovolle gebieden (open, midden) gescoord.
- Cognitief vermogen, impuls controle en aandacht:
Holeboard, set-shifting, 5-choice serial react on time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak. Hierbij wordt gekeken naar het aantal goede en foute keuzes die de dieren maken (cognitie, aandacht) en naar het aantal premature responsen dat de dieren maken (impuls controle).
- Compulsiviteit zal met twee verschillende taken bepaald worden:
 - a) Hab tuel operant zoekgedrag naar een aangename voedselbeloner zoals sucrose, chocolade of zoete gecondenseerde melk dat geïnduceerd wordt door een periode van vrije toegang tot deze voedselbeloner in de thuishooi, gevolgd door operante zelftoediening voor deze beloner met random-interval schema's. De mate van compulsiviteit wordt bepaald door de dieren voor een zelftoediening sessie te verzadigen door een voorafgaande periode van een tot enkele uren vrije toegang tot de voedselbeloner in de thuishooi. Een dier dat gewoontegedrag vertoont zal zijn zoekgedrag in de operante taak niet aanpassen, ook al is het dier verzadigd.
 - b) Schema-geïnduceerde polydipsie (SIP), waarbij ratten beperkt voedsel aangeboden krijgen volgens een bepaald schema terwijl ze water kunnen

consumeren. Deze procedure leidt tot overdreven consumptie van water. SIP is een goed geaccepteerd en gevalideerd model voor OCD (zie bijv. d'Angelo et al, 2014, CNS Spectrums).

Na karakterisatie (of in sommige gevallen ervoor, afhankelijk van de vraagstelling) van de dieren op een of meerdere van deze gedragskenmerken worden de dieren getest op verslavingsgevoeligheid voor alcohol of cocaïne.

Voor het bepalen van verslavingsgevoeligheid voor alcohol krijgen de dieren eerst in de thuishooi een vrije keuze tussen water en alcohol gedurende een periode van minimaal 8 opeenvolgende weken. Hierna wordt bepaald of de dieren verslavings-achtig gedrag vertonen. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van kinine modulatie, waarbij oplopende concentraties van de bittere stof kinine aan de alcoholoplossing worden toegevoegd. Een andere strategie die we recent hebben geïmplementeerd is geconditioneerde suppressie, waarbij dieren worden getraind om op een pedaal te drukken om toegang te krijgen tot alcohol in operante kooien. Vervolgens wordt bepaald in welke mate een dier zijn zoekgedrag naar alcohol aanpast als een waarschuwingssignaal, dat door angst conditionering, een footshock voorspelt, wordt gepresenteerd tijdens een zelftoedieningssessie. Verlies van geconditioneerde suppressie wijst op controleverlies over alcoholgebruik, ofwel compulsief alcoholgebruik.

Bij een deel van deze alcoholexperimenten gaan we de ratten in een sociale of individuele context alcohol laten consumeren, teneinde ook uitspraken te kunnen doen over het belang van de sociale context voor verslavingsgevoeligheid.

Voor cocaïne wordt een vergelijkbare strategie gehanteerd. Hier worden de dieren echter zonder voorafgaande periode van consumptie in de thuishooi getraind in de operante zelftoediening, waarbij cocaïne intraveneus wordt toegediend aan de dieren zodra ze een correcte (actieve) pedaaldruk maken. Om te bepalen of de dieren verslavings-achtig gedrag vertonen wordt ook hier gebruik gemaakt van geconditioneerde suppressie, waarbij bepaald wordt in welke mate een dier zijn zoekgedrag naar cocaïne aanpast als een waarschuwingssignaal, dat een footshock voorspelt, wordt gepresenteerd tijdens een zelftoedieningssessie. Verlies van geconditioneerde suppressie wijst op controleverlies over cocaïne gebruik.

Om nader te bepalen wat de relatie is tussen specifieke gedragskenmerken en verslavingsgevoeligheid wordt in een deel van de experimenten gebruik gemaakt van psychofarmaca, die invloed hebben op het beloningssysteem (dopamine receptor (ant)agonist, mu-opioid receptor (ant)agonist, cannabinoid receptor (ant)agonist, dopamine heropname remmer, cannabinoid afbraak remmer, N-acetyl-cysteine), hunkering (N-acetyl-cysteine, anti-epileptica zoals topiramaat), emotionele processen (GABA-A receptor (ant)agonist, GABA-B receptor (ant)agonist, benzodiazepines), cognitieve processen (AMPA receptor (ant)agonist, metabotrope glutamaat receptor (ant)agonist, noradrenaline receptor (ant)agonist, noradrenaline heropname remmer,) en compulsief gedrag (serotonine receptor (ant)agonist, serotonine heropname remmer) en eventuele andere stoffen die nog als belangrijke targets voor het herstellen van controle over middelengebruik naar voren komen. De stoffen worden toegediend voor de geconditioneerde suppressietest (voor bepaling van compulsief alcohol of cocaïne gebruik), in een within-subjects design wat betekent dat de dieren hun eigen controle zijn.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

De in 3.4.2. beschreven gedragskarakterisaties worden gefaseerd uitgevoerd, soms in parallel, en in verband gebracht met verslavingsgevoeligheid, voor alcohol of voor cocaïne. De uitkomsten van deze verschillende experimenten worden vervolgens individueel, maar op de lange termijn ook integraal, geanalyseerd om breed inzicht te krijgen in factoren die bijdragen aan verslavingsgevoeligheid, met een focus op controleverlies over middelengebruik.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Gedragskarakterisatie en verslavingsgevoelighe d alcohol
2	Gedragskarakterisatie en verslavingsgevoelighe d cocaine
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven i.o.

6.

Bijlage Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 1 | Gedragskarakterisatie en verslavingsgevoelighe d alcohol |
- Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

De experimenten in dit project hebben tot doel om op te helderen wat het verband is tussen individuele emotionele en cognitieve gedragskenmerken, sociale context en de gevoeligheid voor verslavingsgedrag.

De overkoepelende hypothese is dat het risico op verslavingsgedrag wordt bepaald door emotionele en cognitieve gedragsaspecten, die met elkaar in verband staan. Zo verwachten we dat de gevoeligheid voor sociale beloning zal samenhangen met aandacht, impulscontrole en/of angstgedrag, factoren die allen bij kunnen dragen aan verslavingsgevoeligheid.

Om deze hypothese en onderliggende specifieke hypothesen te kunnen toetsen worden individuele dieren gekarakteriseerd op een of meerdere emotionele en/of cognitieve gedragskenmerken met behulp van verschillende gedragstaken.

- Sociaal spelgedrag: observatie van spel tussen 2 jonge ratten (21-42 dagen oud). De primaire uitkomstparameters zijn: pinning (tijdens sociale interactie rolt een dier met de rug tegen de grond en partner buigt eroverheen) en **pouncing** (met de neus de nek van de partner aanraken, 'uitdagend' gedrag voorafgaand aan **pinning**), gedragingen karakteristiek voor sociaal spelgedrag van jonge dieren.
- Gevoeligheid voor sociale beloning: met behulp van een operante taak wordt bepaald hoe veel moeite de ratten willen doen om toegang te krijgen tot een spelpartner. Deze methode is recent gevalideerd in ons lab. De primaire uitkomstparameter is hierbij: het **aantal actieve pedaaldrukken**, dat informatie geeft over de gevoeligheid van een rat voor de belonende effecten van spelgedrag alsmede de motivatie voor sociaal spelgedrag.
- Angst: observatie van gedrag in plus maze of open veld. De primaire uitkomstparameters zijn hierbij het **aantal entries** in en de **tijd** die de dieren doorbrengen in de veilige (gesloten, randen) en risicovolle gebieden (open, midden).
- Cognitief vermogen, impuls controle en aandacht:
Holeboard, set-shifting, 5-choice serial react on time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak. Hierbij wordt gekeken naar twee primaire uitkomstparameters: het **aantal goede en foute keuzes en responsen** die de dieren maken (cognitie, aandacht) en naar het **aantal premature responsen** dat de dieren maken (impuls controle).
- Compulsiviteit:
 - a) habitueel operant zoekgedrag naar een aangename voedselbeloner zoals sucrose, chocolade of zoete gecondenseerde melk dat geïnduceerd wordt door een periode van vrije toegang tot deze voedselbeloner in de thuishooi, gevolgd door operante zelftoediening voor deze beloner met random-interval schema's. De mate van compulsiviteit wordt bepaald door de dieren voor een zelftoediening sessie te verzadigen door een voorafgaande periode van een tot enkele uren vrije toegang tot de voedselbeloner in de thuishooi. Hierbij zijn de **mate van responderen op de actieve pedaal danwel het zoeken naar een beloning** de primaire uitkomstparameters.
 - b) Schema-geïnduceerde polydipsie (SIP), waarbij ratten beperkt voedsel aangeboden krijgen volgens een bepaald schema terwijl ze water kunnen consumeren. De **overdreven consumptie van water** is de kritische parameter in deze test, dat als goed gevalideerd model voor OCD gebruikt wordt (zie bijv. d'Angelo et al, 2014, CNS Spectrums).

Na karakterisatie (of in sommige gevallen ervoor, afhankelijk van de vraagstelling, bijv. is een gedragskenmerk een risico op of gevolg van middelengebruik) van de dieren op een of meerdere van deze gedragskenmerken worden de dieren getest op verslavingsgevoeligheid voor alcohol.

De combinatie van gedragstaken is afhankelijk van de specifieke vraagstelling. Enkele specifieke hypothesen die we hebben zijn:

Voor het bepalen van verslavingsgevoeligheid kan – voor alcohol - gebruik gemaakt worden van kinine modulatie, waarbij oplopende concentraties van de bittere stof kinine aan de alcoholoplossing worden toegevoegd. De verandering in alcoholinname en preferentie is hierbij de primaire uitkomstparameter, die aangeeft hoe flexibel de dieren zijn in het aanpassen van hun alcoholinname patroon.

De andere strategie die wij gebruiken om controle over middelengebruik te bepalen is geconditioneerde suppressie, waarbij dieren worden getraind om te drukken voor alcohol in operante kooien. Vervolgens wordt bepaald in welke mate een dier zijn zoekgedrag naar alcohol aanpast als een waarschuwingssignaal, dat door angst condit ionering, een footshock voorspelt, wordt gepresenteerd tijdens een zelftoedieningssessie. **Verlies van geconditioneerde suppressie**, dat bepaald wordt door vergelijking van geconditioneerde en niet-gecondit oneerde dieren in dezelfde behandelgroep, wijst op controleverlies over ofwel compulsief alcohol gebruik.

Bij een deel van de alcohol experimenten laten we de ratten in een sociale of individuele context alcohol consumeren, om ook uitspraken te kunnen doen over het belang van de sociale context voor verslavingsgevoeligheid. Daarnaast wordt in een deel van de experimenten gebruik gemaakt van psychofarmaca om de neurobiologische basis voor verschillen in gevoeligheid voor alcoholverslaving nader te onderzoeken. De psychofarmaca die gebruikt zullen worden zijn stoffen die invloed hebben op het beloningsstelsel (dopamine receptor (ant)agonist, mu-op oid receptor (ant)agonist, cannabinoid receptor (ant)agonist, dopamine heropname remmer, cannabinoid afbraak remmer, N-acetyl-cysteine), hunkering (N-acetyl-cysteine, anti-epileptica zoals topiramaat), emotionele processen (GABA-A receptor (ant)agonist, GABA-B receptor (ant)agonist, benzodiazepines), cogn tieve processen (AMPA receptor (ant)agonist, metabotrope glutamaat receptor (ant)agonist, noradrenaline receptor (ant)agonist, noradrenaline heropname remmer,) en compulsief gedrag (serotonine receptor (ant)agonist, serotonine heropname remmer) of zijn stoffen die nog als belangrijke targets voor het herstellen van controle over middelengebruik naar voren komen. De stoffen worden toegediend voor de geconditioneerde suppressietest (voor bepaling van compulsief alcohol gebruik), in een within-subjects design wat betekent dat de dieren hun eigen controle zijn en dat er voor de farmacologische behandeling geen extra dieren nodig zijn.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

- Scoren van sociaal spelgedrag: observatie van spel tussen 2 jonge ratten (21-42 dagen oud) in 15 minuten durende sessies na een isolatieperiode van 2-24 uur. Twee metingen per dier.
- Korte gedragstesten: plus maze of open veld (eenmalige testen, max. 30 minuten per test)
- Holeboard test: 20-30 trials per dier, max. 5 minuten per trial.
- Voedselrestrictie: 85-90% van het vrijvoer gewicht om de dieren gemotiveerd te maken voor de operante taak; dagelijks maar zodanig dat het lichaamsgewicht niet meer dan 10% daalt ten opzichte van de groeicurve.
- Uitvoeren operante taak (sociale beloning, set-shifting, 5-choice serial react on time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak of compulsiviteit): dagelijks 16 weken
- Sociale isolatie – kortdurend (2-24 uur) voorafgaand aan de spel experimenten en langdurig (weken) voor alcohol experimenten (om individuele vloeistofinname te kunnen bepalen)

- Alcoholconsumptie in de thuishooi (8-16 weken; de dieren krijgen gedurende deze periode twee flessen aangeboden in de thuishooi, 1 gevuld met water en 1 gevuld met 10-20% alcohol in water). In sommige gevallen zullen we dieren in een sociale nabijheid laten drinken, gescheiden door een perspex wand met gaatjes, de verdere procedures zijn vergelijkbaar.
- Operante zelftoediening voor alcohol (max. 20 weken)
- Trainen van de dieren voor geconditioneerde suppressie: toon associaties met milde voetschokken (0.3-0.5 mA, gemiddeld 1 per minuut in 10 minuten durende sessies; max. 4 sessies per dier, bij de helft van de dieren). Milde voetschokken geven kortdurend licht ongerief.
- Geconditioneerde suppressie test: alcohol zelftoediening met/ zonder toon (4-12 sessies per dier)
- Systemische injectie van psychofarmaca (intraperitoneaal of subcutaan, max. 15 per dier met minimaal 24 uur tussen twee injecties. Aantal injecties en toedieningsweg is afhankelijk van de stof)

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Bij het bepalen van het aantal dieren gaan we uit van eerdere resultaten uit onze eigen onderzoeksgroep, waarin een grote mate van natuurlijke individuele variatie in alcoholinname, spelgedrag en cognitief vermogen is aangetoond in Lister Hooded ratten.

De belangrijkste parameter in deze experimenten is steeds de mate van controle over alcohol-zoekgedrag, die blijkt uit de mate van geconditioneerde suppressie in het aantal responsen die de dieren maken voor alcohol of cocaïne. Met een verwacht verschil van 4.6 responsen en een standaard deviatie van 4.2 is een groepsgrootte van 14 ratten nodig om de kans op vals negatieve resultaten tot minder dan 20% te reduceren (power van 80% en een alpha van 0.05). Deze berekening is gemaakt met behulp van de online power calculator (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>).

Omdat we juist geïnteresseerd zijn in de extremen, selecteren we per populatie de uiterste kwartielen op basis van gedragskenmerken of middelen gebruik, afhankelijk van de vraagstelling. Daarnaast is voor de geconditioneerde suppressie een niet-geconditioneerde controlegroep (CS-) nodig. Dit maakt dat voor ieder experiment in totaal $14 * 2 (CS- \text{ en } CS+) * 4$ (kwartielen) = ~ 112 dieren nodig zijn.

Om de relatie tussen de genoemde individuele gedragskenmerken (7 operante taken en nog eens 4 sociaal drinkende groepen) met verslavingsgevoeligheid te onderzoeken zijn $(7+4)*112 = 1232$ nodig. Hierbij is rekening gehouden met de mogelijkheid om in sommige gevallen verschillende gedragingen te kunnen bepalen in 1 dier, zoals sociaal spelgedrag en angstgedrag. Dit is afhankelijk van de vraagstelling (zie voorbeeld hypothesen in 2A) en van de gedragstaak. Zo is het bijvoorbeeld niet mogelijk om dezelfde dieren te testen in een 5-choice serial reaction time taak en in een delayed reward taak omdat deze testen elkaar kunnen beïnvloeden. Wij vragen nog 10% extra dieren aan, op basis van ervaring, voor de bepaling van optimale doseringen van farmaca, pilots voor eventuele aanpassingen gedragstaken en onverwacht uitval van dieren. In totaal zullen wij voor deze studie daarom $1232+123 = 1355$ ratten nodig hebben.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

1355 ratten, man, Lister Hooded.

Er bestaan uitstekende modellen met ratten om verslavingsgedrag te bestuderen. Wij hebben uitgebreide ervaring met het bestuderen van verslavingsgedrag bij ratten. De Lister Hooded populatie vertoont veel biologische variatie in gedrag, o.a. impulsiviteit en sociaal gedrag en verslavingsgedrag, die noodzakelijk is voor een aantal van onze wetenschappelijke benaderingen waarbij individuele variatie een rol speelt.

De goede cognitieve capaciteit van de Lister Hooded rat maakt deze rattenstam tevens zeer geschikt voor onze impulsiviteitstaken, waardoor de trainingsduur voor de taken korter is. Aangezien voorgaande studies gebaseerd zijn op resultaten met de Lister Hooded rattenstam, willen we het vervolgonderzoek hiermee voortzetten.

Wij kiezen bewust om in deze fase van ons onderzoek alleen mannen te gebruiken. De prevalentie van alcoholverslaving is veel groter in mannen dan in vrouwen; alcoholverslaving ongeveer twee keer zo vaak voor bij mannen dan bij vrouwen (bijv. Nationale Drugs Monitor 2011, Trimbos Instituut). Bovendien is het bekend dat mannen en vrouwen verschillen in de hoeveelheid alcoholinname. Deze sekse verschillen zou dit onderzoek in deze fase – dat als primaire doel heeft om te bepalen wat de mechanismen zijn die bijdragen aan alcoholinname en alcoholverslaving – nadelig beïnvloeden. Ten derde is onze keuze ook methodologisch – de alcoholconsumptiemodellen die in de afgelopen periode ontwikkeld zijn en mede de basis vormen voor dit onderzoek zijn uitgevoerd in mannen. Indien we voor vrouwen zouden kiezen zou al dit voorwerk ook opnieuw uitgevoerd moeten worden, hetgeen in ieder geval in deze fase van de studie voorbij gaat aan het primaire doel van dit onderzoek. Afhankelijk van de uitkomsten van ons onderzoek zullen wij in de toekomst overwegen om ook naar vrouwen te kijken, maar de relatieve relevantie van onderzoek bij mannen is momenteel nog zo hoog dat we daar vooralsnog niet voor kiezen.

De dieren zullen allemaal jong binnenkomen (3 weken oud) om ze op spelgedrag, dat zich manifesteert in de 4e en 5e week van de rat, te kunnen karakteriseren.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, qua door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vermindering:

- In het kader van vermindering is het niet mogelijk om surplusdieren te gebruiken. Voor de gedragstaken in dit onderzoek is het van belang dat de dieren experimenteel naïef zijn, dus niet eerder zijn getest of blootgesteld aan farmaca. Bovendien worden voor deze experimenten de dieren op spelgedrag gekarakteriseerd, op de leeftijd van 4-5 weken, hetgeen gebruik van surplus dieren bemoeilijkt.

- Er is zoveel mogelijk gekozen voor outbred (ratten) stammen omdat we juist geïnteresseerd zijn de natuurlijke mate van individuele verschillen tussen dieren in verslavingsgevoeligheid in relatie tot individuele gedragskenmerken die voorspellend kunnen zijn voor verslavingsgevoeligheid. We kiezen er bewust niet voor om geselecteerde ratten stammen te vergelijken omdat deze geselecteerd zijn en daardoor een bias in zich hebben en niet meer een compleet beeld

geven van verschillende gedragsaspecten die het risico op verslaving bepalen, zoals we dat bij de mens zien.

- We gebruiken uitsluitend mannelijke dieren omdat verslaving vooral voorkomt bij mannen, het bekend is dat mannen en vrouwen verschillen in alcoholinname en omdat onze en andere eerdere resultaten allemaal verkregen uit mannelijke dieren, en in het kader van replicatie is het daarom van belang om nu ook weer mannen te gebruiken.
- Voor de farmacologische experimenten wordt gebruik gemaakt van een within-subjects design, waardoor elk dier als zijn eigen controle kan dienen. Dit is mogelijk omdat herhaaldelijk uitvoeren van geconditioneerde suppressietesten in voorgaand onderzoek betrouwbare resultaten heeft gegeven.
- We doen veelal meerdere gedragstesten in 1 dier, waardoor we minder dieren nodig hebben en bovendien een rijkere dataset krijgen en meer te weten komen over de inter-relatie tussen gedragskenmerken in de gevoeligheid voor verslaving.

Verfijning:

- Vanwege de aard van onze experimenten worden de dieren veelal dagelijks zeer intensief gecontroleerd door onderzoekers waar de dieren aan gewend zijn. Daardoor kunnen wij de verzorging en eventuele pijnstilling goed op de dieren afstemmen.
- Warmtematjes tijdens en na operatie
- Fysiologisch zout na operatie

Vervanging:

- Omdat we kijken naar gedrag, zijn er geen alternatieve (in vitro) methoden.
- Humaan onderzoek kan het hier beschreven onderzoek niet vervangen om verschillende redenen. Het is bijvoorbeeld bij mensen vaak niet mogelijk om het gebruik van een verslavend middel te onderzoeken zonder dat ook nog een ander verslavend middel (zoals nicotine, heroïne, amfetamine, ...) gebruik wordt. Bovendien bepalen externe factoren, zoals cultuur, omgevingsfactoren etc. vaak het gedrag van mensen zonder dat dit te achterhalen is. Daarnaast is het niet mogelijk om met behulp van farmaca gedrag te beïnvloeden op een gecontroleerde manier zoals dat bij dieren mogelijk is.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Kooiverrijking. De dieren krijgen in voedselbeloningen tijdens het uitvoeren van operante taken (Holeboard, set-shifting, 5-choice serial reaction time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak, habitueel operant zoekgedrag en schema-geïnduceerde polydipsie (SIP). Bovendien gebruiken de dieren vrijwillig alcohol.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

N.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de Richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

De dieren kunnen niet met soortgenoten worden gehuisvest omdat we dan geen alcoholinname per rat kunnen bepalen.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Voedselrestrctie, individuele huisvesting (voor verhoging motivatie sociaal spel, voor bepaling alcoholinname), voetschokken, eventueel ongerief tgv frustratie bij het niet krijgen van een beloning bij de gedragstaak.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Deze aantastingen zijn noodzakelijk voor het correct verlopen van het experiment.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Voedselrestrctie wordt tot een minimum beperkt. Perioperatieve zorg.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Een verminderde conditie met daarbij substantieel gewichtsverlies (> 20% van het normale gewicht). Op basis van klinische verschijnselen (immobiliteit, verminderde reactie en piloerectie) worden de dieren gewogen, en bij aanhoudend gewichtsverlies worden de dieren uit de proef genomen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Omdat er geen invasieve ingrepen nodig zijn voor deze experimenten verwachten we dat < 1% van de dieren kans loopt om de beschreven criteria voor het humane eindpunt te bereiken.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

- De dieren regelmatig geïnjecteerd (licht ongerief).

- Het grootste deel van het experiment zal bestaan uit operante conditioeringstaken waar geen ongerief aan ondervonden wordt.

- De milde voetschokken die de helft van de dieren krijgen voor geconditioneerde suppressie kunnen licht ongerief geven.

- Voedselrestrictie en individuele huisvesting die mogelijk worden toegepast geven licht ongerief.

Hoewel er op basis van voorgaande studies bij de gebruikte doseringen voor alcohol geen sprake is van zichtbare tekenen van ontweningsverschijnselen, kunnen we niet uitsluiten dat de dieren toch licht ongerief ondervinden door onttrekking.

Cumulatief classificeren we het ongerief op licht voor 60% van de dieren en matig voor 40% van de dieren (injecties, CS+ en voedselrestrictie)

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven i.o.

7.

Bijlage Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 2 | Gedragskarakterisatie en verslavingsgevoelighe d cocaine |
- Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

De experimenten in dit project hebben tot doel om op te helderen wat het verband is tussen individuele emotionele en cognitieve gedragskenmerken, sociale context en de gevoeligheid voor verslavingsgedrag.

De overkoepelende hypothese is dat het risico op verslavingsgedrag wordt bepaald door emotionele en cognitieve gedragsaspecten, die met elkaar in verband staan. Zo verwachten we dat de gevoeligheid voor sociale beloning zal samenhangen met aandacht, impulscontrole en/of angstgedrag, factoren die allen bij kunnen dragen aan verslavingsgevoeligheid.

Om deze hypothese en onderliggende specifieke hypothesen te kunnen toetsen worden individuele dieren gekarakteriseerd op een of meerdere emotionele en/of cognitieve gedragskenmerken met behulp van verschillende gedragstaken.

- Sociaal spelgedrag: observatie van spel tussen 2 jonge ratten (21-42 dagen oud). De primaire uitkomstparameters zijn: pinning (tijdens sociale interactie rolt een dier met de rug tegen de grond en partner buigt eroverheen) en **pouncing** (met de neus de nek van de partner aanraken, 'uitdagend' gedrag voorafgaand aan **pinning**), gedragingen karakteristiek voor sociaal spelgedrag van jonge dieren.
- Gevoeligheid voor sociale beloning: met behulp van een operante taak wordt bepaald hoe veel moeite de ratten willen doen om toegang te krijgen tot een spelpartner. Deze methode is recent gevalideerd in ons lab. De primaire uitkomstparameter is hierbij: het **aantal actieve pedaaldrukken**, dat informatie geeft over de gevoeligheid van een rat voor de belonende effecten van spelgedrag alsmede de motivatie voor sociaal spelgedrag.
- Angst: observatie van gedrag in plus maze of open veld. De primaire uitkomstparameters zijn hierbij het **aantal entries** in en de **tijd** die de dieren doorbrengen in de veilige (gesloten, randen) en risicovolle gebieden (open, midden).
- Cognitief vermogen, impuls controle en aandacht:
Holeboard, set-shifting, 5-choice serial react on time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak. Hierbij wordt gekeken naar twee primaire uitkomstparameters: het **aantal goede en foute keuzes en responsen** die de dieren maken (cognitie, aandacht) en naar het **aantal premature responsen** dat de dieren maken (impuls controle).
- Compulsiviteit:
 - a) habitueel operant zoekgedrag naar een aangename voedselbeloner zoals sucrose, chocolade of zoete gecondenseerde melk dat geïnduceerd wordt door een periode van vrije toegang tot deze voedselbeloner in de thuishooi, gevolgd door operante zelftoediening voor deze beloner met random-interval schema's. De mate van compulsiviteit wordt bepaald door de dieren voor een zelftoediening sessie te verzadigen door een voorafgaande periode van een tot enkele uren vrije toegang tot de voedselbeloner in de thuishooi. Hierbij zijn de **mate van responderen op de actieve pedaal danwel het zoeken naar een beloning** de primaire uitkomstparameters.
 - b) Schema-geïnduceerde polydipsie (SIP), waarbij ratten beperkt voedsel aangeboden krijgen volgens een bepaald schema terwijl ze water kunnen consumeren. De **overdreven consumptie van water** is de kritische parameter in deze test, dat als goed gevalideerd model voor OCD gebruikt wordt (zie bijv. d'Angelo et al, 2014, CNS Spectrums).

Na karakterisatie (of in sommige gevallen ervoor, afhankelijk van de vraagstelling, bijv. is een gedragskenmerk een risico op of gevolg van middelengebruik) van de dieren op een of meerdere van deze gedragskenmerken worden de dieren getest op verslavingsgevoeligheid voor cocaïne.

De combinatie van gedragstaken is afhankelijk van de specifieke vraagstelling. Enkele specifieke hypothesen die we hebben zijn:

De strategie die wij gebruiken om controle over cocaïne gebruik te bepalen is geconditioneerde suppressie, waarbij dieren worden getraind om te drukken voor cocaïne in operante kooien. Vervolgens wordt bepaald in welke mate een dier zijn zoekgedrag naar cocaïne aanpast als een waarschuwingssignaal, dat door angst conditioneerde, een footshock voorspelt, wordt gepresenteerd tijdens een zelftoedieningssessie. **Verlies van geconditioneerde suppressie**, dat bepaald wordt door vergelijking van geconditioneerde en niet-geconditioneerde dieren in dezelfde behandelgroep, wijst op controleverlies over ofwel compulsief cocaïne gebruik.

In een deel van de experimenten wordt gebruik gemaakt van psychofarmaca om ook de neurobiologische basis voor de verschillen in gevoeligheid voor cocaïne verslaving nader te onderzoeken. De psychofarmaca die gebruikt zullen worden zijn stoffen die invloed hebben op het beloningssysteem (dopamine receptor (ant)agonist, mu-opioïd receptor (ant)agonist, cannabinoid receptor (ant)agonist, dopamine heropname remmer, cannabinoid afbraak remmer, N-acetyl-cysteïne), hunkering (N-acetyl-cysteïne, anti-epileptica zoals topiramaat), emotionele processen (GABA-A receptor (ant)agonist, GABA-B receptor (ant)agonist, benzodiazepines), cognitieve processen (AMPA receptor (ant)agonist, metabotrope glutamaat receptor (ant)agonist, noradrenaline receptor (ant)agonist, noradrenaline heropname remmer,) en compulsief gedrag (serotonine receptor (ant)agonist, serotonine heropname remmer) of zijn stoffen die nog als belangrijke targets voor het herstellen van controle over middelengebruik naar voren komen. De stoffen worden toegediend voor de geconditioneerde suppressietest (voor bepaling van compulsief cocaïne gebruik), in een within-subjects design wat betekent dat de dieren hun eigen controle zijn en dat er voor de farmacologische behandeling geen extra dieren nodig zijn.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

- Scoren van sociaal spelgedrag: observatie van spel tussen 2 jonge ratten (21-42 dagen oud) in 15 minuten durende sessies na een isolatieperiode van 2-24 uur. Twee metingen per dier.
- Korte gedragstesten: plus maze of open veld (eenmalige testen, max. 30 minuten per test)
- Holeboard test: 20-30 trials per dier, max. 5 minuten per trial.
- Voedselrestrictie: 85-90% van het vrijvoer gewicht om de dieren gemotiveerd te maken voor de operante taak; dagelijks maar zodanig dat het lichaamsgewicht niet meer dan 10% daalt ten opzichte van de groeicurve.
- Uitvoeren operante taak (sociale beloning, set-shifting, 5-choice serial reaction time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak of compulsiviteit): dagelijks 16 weken
- Sociale isolatie – kortdurend (2-24 uur) voorafgaand aan de spelexperimenten en langdurig (weken) voor cocaïne zelftoediening (om schade aan de vena jugularis cannules te voorkomen)
- Vena jugularis cannulaties onder injectie anesthesie
- Operante zelftoediening voor cocaïne (max. 20 weken)
- Trainen van de dieren voor geconditioneerde suppressie: toon associaties met milde voetschokken (0.3-0.5 mA, gemiddeld 1 per minuut in 10 minuten durende sessies; max. 4 sessies per dier, bij de helft van de dieren). Milde voetschokken geven kortdurend licht ongerief.
- Geconditioneerde suppressie test: cocaïne zelftoediening met/ zonder toon (4-12 sessies per dier)
- Systemische injectie van psychofarmaca (intraperitoneaal of subcutaan, max. 15 per dier met minimaal 24 uur tussen twee injecties. Aantal injecties en

toedieningsweg is afhankelijk van de stof)

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Bij het bepalen van het aantal dieren gaan we uit van eerdere resultaten uit onze eigen onderzoeksgroep, waarin een grote mate van natuurlijke individuele variatie in alcoholinname, spelgedrag en cognitief vermogen is aangetoond in Lister Hooded ratten.

De belangrijkste parameter in deze experimenten is steeds de mate van controle over cocaïne-zoekgedrag, die blijkt uit de mate van geconditioneerde suppressie in het aantal responsen die de dieren maken voor cocaïne. Met een verwacht verschil van 4.6 responsen en een standaard deviatie van 4.2 is een groepsgrootte van 14 ratten nodig om de kans op vals negatieve resultaten tot minder dan 20% te reduceren (power van 80% en een alpha van 0.05). Deze berekening is gemaakt met behulp van de online power calculator (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>).

Omdat we juist geïnteresseerd zijn in de extremen, selecteren we per populatie de uiterste kwartielen op basis van gedragskenmerken of middelen gebruik, afhankelijk van de vraagstelling. Daarnaast is voor de geconditioneerde suppressie een niet-geconditioneerde controlegroep (CS-) nodig. Dit maakt dat voor ieder experiment in totaal $14 * 2$ (CS- en CS+) $* 4$ (kwartielen) = ~ 112 dieren nodig zijn.

Om de relatie tussen de genoemde individuele gedragskenmerken (7 operante taken) met verslavingsgevoeligheid te onderzoeken zijn $7 * 112 = 784$ nodig. Hierbij is rekening gehouden met de mogelijkheid om in sommige gevallen verschillende gedragingen te kunnen bepalen in 1 dier, zoals sociaal spelgedrag en angstgedrag. Dit is afhankelijk van de vraagstelling (zie voorbeeld hypothesen in 2A) en van de gedragstaak. Zo is het bijvoorbeeld niet mogelijk om dezelfde dieren te testen in een 5-choice serial reaction time taak en in een delayed reward taak omdat deze testen elkaar kunnen beïnvloeden. Wij vragen nog 10% extra dieren aan, op basis van ervaring, voor de bepaling van optimale doseringen van farmaca, pilots voor eventuele aanpassingen gedragstaken en onverwacht uitval van dieren. In totaal zullen wij voor deze studie daarom $784 + 78 = 862$ ratten nodig hebben.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

862 ratten, man, Lister Hooded.

Er bestaan uitstekende modellen met ratten om verslavingsgedrag te bestuderen. Wij hebben uitgebreide ervaring met het bestuderen van verslavingsgedrag bij ratten. De Lister Hooded populatie vertoont veel biologische variatie in gedrag, o.a. impulsiviteit en sociaal gedrag en verslavingsgedrag, die noodzakelijk is voor een aantal van onze wetenschappelijke benaderingen waarbij individuele variatie een rol speelt.

De goede cognitieve capaciteit van de Lister Hooded rat maakt deze rattenstam tevens zeer geschikt voor onze impulsiviteitstaken, waardoor de trainingsduur voor de taken korter is. Aangezien voorgaande studies gebaseerd zijn op resultaten met de Lister Hooded rattenstam, willen we het vervolgonderzoek hiermee voortzetten.

Wij kiezen bewust om in deze fase van ons onderzoek alleen mannen te gebruiken. De prevalentie van verslaving is veel groter in mannen dan in vrouwen; alcoholverslaving komt bijvoorbeeld ongeveer twee keer zo vaak voor bij mannen dan bij vrouwen (bijv. Nationale Drugs Monitor 2011, Trimbos Instituut). Deze sekse verschillen zouden dit onderzoek in deze fase – dat als primaire doel heeft om te bepalen wat de mechanismen zijn die bijdragen aan alcoholinname en alcoholverslaving – nadelig beïnvloeden. Ten derde is onze keuze ook methodologisch – de modellen voor verslaving die in de afgelopen

periode ontwikkeld zijn en mede de basis vormen voor dit onderzoek zijn uitgevoerd in mannen. Indien we voor vrouwen zouden kiezen zou al dit voorwerk ook opnieuw uitgevoerd moeten worden, hetgeen in ieder geval in deze fase van de studie voorbij gaat aan het primaire doel van dit onderzoek. Afhankelijk van de uitkomsten van ons onderzoek zullen wij in de toekomst overwegen om ook naar vrouwen te kijken, maar de relatieve relevantie van onderzoek bij mannen is momenteel nog zo hoog dat we daar vooralsnog niet voor kiezen.

De dieren zullen allemaal jong binnenkomen (3 weken oud) om ze op spelgedrag, dat zich manifesteert in de 4e en 5e week van de rat, te kunnen karakteriseren.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vermindering:

- In het kader van vermindering is het niet mogelijk om surplusdieren te gebruiken. Voor de gedragstaken in dit onderzoek is het van belang dat de dieren experimenteel naïef zijn, dus niet eerder zijn getest of blootgesteld aan farmaca. Bovendien worden voor deze experimenten de dieren op spelgedrag gekarakteriseerd, op de leeftijd van 4-5 weken, hetgeen gebruik van surplus dieren bemoeilijkt.
- Er is zoveel mogelijk gekozen voor outbred (ratten) stammen omdat we juist geïnteresseerd zijn de natuurlijke mate van individuele verschillen tussen dieren in verslavingsgevoeligheid in relatie tot individuele gedragskenmerken die voorspellend kunnen zijn voor verslavingsgevoeligheid. We kiezen er bewust niet voor om geselecteerde ratten stammen te vergelijken omdat deze geselecteerd zijn en daardoor een bias in zich hebben en niet meer een compleet beeld geven van verschillende gedragsaspecten die het risico op verslaving bepalen, zoals we dat bij de mens zien.
- We gebruiken uitsluitend mannelijke dieren omdat verslaving vooral voorkomt bij mannen, het bekend is dat mannen en vrouwen verschillen in alcoholinname en omdat onze en andere eerdere resultaten allemaal verkregen uit mannelijke dieren, en in het kader van replicatie is het daarom van belang om nu ook weer mannen te gebruiken.
- Voor de farmacologische experimenten wordt gebruik gemaakt van een within-subjects design, waardoor elk dier als zijn eigen controle kan dienen. Dit is mogelijk omdat herhaaldelijk uitvoeren van geconditioneerde suppressietesten in voorgaand onderzoek betrouwbare resultaten heeft gegeven.
- We doen veelal meerdere gedragstesten in 1 dier, waardoor we minder dieren nodig hebben en bovendien een rijkere dataset krijgen en meer te weten komen over de inter-relatie tussen gedragskenmerken in de gevoeligheid voor verslaving.

Verfijning:

- Vanwege de aard van onze experimenten worden de dieren veelal dagelijks zeer intensief gecontroleerd door onderzoekers waar de dieren aan gewend zijn. Daardoor kunnen wij de verzorging en eventuele pijnstilling goed op de dieren afstemmen.
- Warmtematjes tijdens en na operatie
- Fysiologisch zout na operatie

Vervanging:

- Omdat we kijken naar gedrag, zijn er geen alternatieve (in vivo) methoden.
- Humaan onderzoek kan het hier beschreven onderzoek niet vervangen om verschillende redenen. Het is bijvoorbeeld bij mensen vaak niet mogelijk om het gebruik van een verslavend middel te onderzoeken zonder dat ook nog een ander verslavend middel (zoals nicotine, heroïne, amfetamine, ...) gebruik wordt. Bovendien bepalen externe factoren, zoals cultuur, omgevingsfactoren etc. vaak het gedrag van mensen zonder dat dit te achterhalen is. Daarnaast is het niet mogelijk om met behulp van farmaca gedrag te beïnvloeden op een gecontroleerde manier zoals dat bij dieren mogelijk is.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Per operatieve zorg en pijnbestrijding, kooiverrijking. De dieren krijgen in voedselbeloningen tijdens het uitvoeren van operante taken (Holeboard, set-shifting, 5-choice serial react on time taak, rat gambling taak, delayed reward taak, attentional bias taak, habitueel operant zoekgedrag en schema-geïnduceerde polydipsie (SIP). Bovendien gebruiken de dieren vrijwillig cocaïne.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is naageaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

N.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de Richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

De dieren kunnen niet met soortgenoten worden gehuisvest omdat de ratten elkaars vena jugularis cannules kunnen beschadigen.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Voedselrestrctie, individuele huisvesting (voor verhoging motivatie sociaal spel, voor bescherming van vena jugularis cannule), voetschokken, operatie, eventueel ongerief tgv frustratie bij het niet krijgen van een beloning bij de gedragstaak.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Deze aantastingen zijn noodzakelijk voor het correct verlopen van het experiment.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Voedselrestrctie wordt tot een minimum beperkt. Perioperatieve zorg.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Een verminderde conditie met daarbij substantieel gewichtsverlies (> 20% van het normale gewicht). Op basis van klinische verschijnselen (immobiliteit, verminderde reactie en piloerectie) worden de dieren gewogen, en bij aanhoudend gewichtsverlies worden de dieren uit de proef genomen.

- Motorische tval of lethargie na operatie.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Maximaal 2% loopt na operatie de kans de beschreven criteria voor het humane eindpunt te bereiken.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

- Het meeste ongerief zullen de dieren ondervinden van de operatie, welke maximaal 1 keer zal plaatsvinden (matig ongerief).
- Daarnaast worden de dieren regelmatig geïnjecteerd (licht ongerief).
- Het grootste deel van het experiment zal bestaan uit operante condit ioneringstaken waar geen ongerief aan ondervonden wordt.
- De milde voetschokken die de helft van de dieren krijgen voor gecond itioneerde suppressie kunnen licht ongerief geven.
- Voedselrestrictie en individuele huisvesting die mogelijk worden toegepast geven licht ongerief.

Hoewel er op basis van voorgaande studies bij de gebruikte doseringen voor cocaïne geen sprake is van zichtbare tekenen van ontwenningverschijnselen, kunnen we niet uitsluiten dat de dieren toch licht ongerief ondervinden door onttrekking.

Cumulatief classificeren we het ongerief voor deze experimenten op matig (operatie, injecties, voetschokken en voedselrestrictie).

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

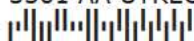
Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007
3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD108002015189

Bijlagen

2

Datum 27-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 22 juli 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD108002015189. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10800
Naam instelling of organisatie: Universiteit Utrecht
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 30275924
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 augustus 2015
Geplande einddatum: 31 juli 2020
Titel project: Individuele verschillen in beloning en cognitie
Titel niet-technische samenvatting: Individuele verschillen in verslavingsgevoeligheid
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies
 factuurinformatie

Ondertekening

Naam:

[Redacted]

Functie:

[Redacted]

Plaats:

Utecht

Datum:

22 juli 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht
t.a.v. [REDACTED]
Instantie voor Dierenwelzijn
Postbus 12007
3501 AA Utrecht
Nederland

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD108002015189

Uw referentie

Datum 20 augustus 2015
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen
2

Geachte heer/mevrouw,

Op 22 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project: Individuele verschillen in beloning en cognitie met aanvraagnummer AVD108002015189 Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). U kunt met uw project; Individuele verschillen in beloning en cognitie starten. De vergunning wordt afgegeven van 20 augustus 2015 tot en met 31 juli 2020. De startdatum is anders dan uw aanvraag omdat deze in het verleden ligt.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 17 juli 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet.

Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige

voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.


Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

- Hiervan deel uitmakend: - DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: Universiteit Utrecht
Adres: postbus 12007
Postcode en woonplaats: 3501 AA Utrecht
Deelnemersnummer: 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 20 augustus 2015 tot en met 31 juli 2020, voor het project Individuele verschillen in beloning en cognitie starten met aanvraagnummer AVD108002015189, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 27 juli 2015.
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 24 juli 2015.
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 24 juli 2015.
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 24 juli 2015

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	
Gedragsskarakterisatie en verslavingsgevoeligheid alcohol	Lister hooded rat	1355	Licht 60% Matig 40%	
Gedragsskarakterisatie en verslavingsgevoeligheid cocaïne	Lister hooded rat	862	matig	

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen
De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.