

Inventaris Wob-verzoek W15-08									
		wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	<b>NTSAVD2015119, hersenverbindingen die betrokken zijn bij voedselkeuze</b>								
1	projectvoorstel				x	x		x	
2	ontvangstbevestiging				x		x		
3	Niet technische samenvatting	x							
4	Dec advies				x	x		x	
5	bijlage beschrijving dierproef 1				x	x		x	
6	bijlage beschrijving dierproef 2				x	x		x	
7	bijlage beschrijving dierproef 3				x	x		x	
8	mail met vraag voor aanvullende informatie 22-5-'15				x		x		
9	factuur				x		x		
10	mail doorsturen factuur aan finance afdeling 26-5-15				x		x		
11	mail antwoord onderzoeker				x		x		
12	brief aanhouden beoordelen				x		x		
13	advies aan CCD		x						x
14	beschikking				x		x	x	
15	origineel aanvraag formulier				x		x	x	
16	vergunning				x		x		
17	mail terugkoppeling DEC dd 25-6-2015				x		x		



## 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](http://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
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 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 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Voedselinname is een belangrijk onderdeel van de dagelijkse routine van meeste levende organismen; mensen en dieren moeten voldoende voedingsstoffen binnen krijgen om te kunnen overleven. We weten dat tal van interne en externe factoren invloed hebben op gedrag omtrent voedsel. Deze factoren variëren van mond-, maag- en darmregulatoren (smaak, fysieke rek van het maag-darmstelsel) tot voedingshormonen (leptine, ghreline, insuline), emoties en motivationale processen. Er is slechts beperkte kennis over hoe al deze factoren exact aangrijpen op de neuronale verbindingen die uiteindelijk voedselinname bepalen.

Bij voedselinname zijn twee processen binnen het brein van groot belang: homeostatische voeding, dat is het op pijl houden van de energiebalans van het lichaam, en het werkelijke voedselkeuzeproces [Rangel (2013), *Nature Neuroscience* 16(12): 1717-24]. De consensus binnen de wetenschappelijke wereld is dat deze twee processen worden verwerkt binnen verschillende gebieden in het brein: bij de homeostase zijn met name de (laterale) hypothalamus en hersenstamcentra van belang, terwijl bij het keuzeproces met name de frontale hersengebieden en het striatum betrokken zijn. Deze twee circuits zijn niet of slechts in beperkte mate met elkaar verbonden; het is dus zeer waarschijnlijk dat andere hersengebieden een 'brug' vormen tussen de homeostatische en keuzecircuits binnen het brein. Een potentiële speler op dit vlak is het ventrale tegmentale gebied (VTA), dat door middel van de neurotransmitter dopamine onder andere betrokken is bij belonend gedrag. Dit gebied is vermoedelijk belangrijk, omdat voedsel gezien wordt als een natuurlijke beloning [Volkow (2011), *Trends in Cog Sciences* 15(1): 37-46], en omdat de VTA sterk verbonden is met zowel hypothalamus als prefrontale cortex. De meeste kennis is beschikbaar over de homeostatische aspecten van voedselinname [zie voor recente ontwikkelingen Lee and Blackshaw (2014), *Annu. Rev. Psychology* 76: 197-233]. Het keuzeaspect van voeding is echter van minstens zo een groot belang, maar is minder gedetailleerd onderzocht. Vermoed wordt dat bij het maken van een keuze, het brein keuzeropties opdeelt in zogenaamde 'determinanten'. Zo wordt de keuze voor een voedingsmiddel opgedeeld in determinanten zoals caloriewaarde, smaak, prijs, maar ook eventuele gevolgen voor de gezondheid. Deze aspecten van keuze worden in het brein los berekend, en op een zeker punt geïntegreerd zodat een afgewogen keuze kan worden gemaakt op basis van een vergelijking van subjectieve waardes van de verschillende opties [Zie voor een uitgebreide review Padoa-Schioppa (2011), *Ann Rev Neurosci* 34: 333-359]. De meeste kennis over de neuronale basis van keuze is opgedaan uit lesiestudies, waarbij met een elektrische stroom of toxische stof een deel van het brein wordt beschadigd, om zo te onderzoeken wat de bijdrage van dat hersengebied is in (voedsel)keuze. Zo weten we dat de orbitofrontale cortex betrokken is bij flexibiliteit van keuze door een rol in het toekennen van waarden aan keuzeropties [Stalnaker et al. (2015), *Nat Neurosci* 18(5):620-626]. Andere lesiestudies hebben aangetoond dat de amygdala en het striatum belangrijke hersengebieden zijn voor de Pavloviaanse controle over keuze (i.e. de vorming van associaties tussen voedselgerelateerde cues en gedrag, zoals aantrekkingskracht tot een fastfoodbord langs de snelweg) [Ostlund & Balleine (2007), *J Neurosci* 27: 4819-4825].

[REDACTED]. Op dit gebied is de laatste tijd veel vooruitgang geboekt; zo zijn er enkele nieuwe neuronale verbindingen ontdekt die betrokken lijken te zijn bij compulsieve suikerinnname [e.g. laterale hypothalamus-VTA, Nieh et al. (2015), Cell 160(3): 528-541]. Van veel verbindingen is echter nog niet bekend hoe het voedselkeuze exact beïnvloedt, en op dit vlak is er dan ook nog veel werk te verrichten.

Uiteindelijk hopen we door het onderzoek kennis te kunnen leveren aan de neuronale basis voor voedselkeuze, om zodoende aangrijppunten voor de behandeling van eetstoornissen te vinden. Tot dusverre is het bijvoorbeeld niet duidelijk waarom sommige individuen makkelijker vet voedsel kunnen laten staan dan anderen, of waarom dieten slechts bij sommige mensen aanslaan. Met meer fundamentele kennis over voedselkeuze kunnen behandelingen gericht en daarmee effectiever worden. Hierin is dierexperimenteel onderzoek essentieel; alleen op deze manier kan onderzocht worden wat de causale rol is van celgroepen en cellulaire verbindingen op gedrag.

---

### 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 vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Het doel van het project is kennis vergaren over de neuronale basis van voedselkeuze. Specifiek willen we nieuwe neuronale projecties vinden of bestaande neuronale projecties verder onderzoeken die van invloed zijn op aspecten van voedselkeuzegedrag, bijvoorbeeld de voorkeur voor caloriehoudend voedsel. Van ieder van deze neuronale projecties willen we verschillende aspecten onderzoeken:

- Wat is het belang van deze verbinding in voedselkeuzegedrag? (gedekt door deel A van dit onderzoek; zie 3.4.2)
- Hoe communiceert dit neuronale circuit met andere hersengebieden? (gedekt door deel B van dit onderzoek; zie 3.4.2)
- Hoe ziet neuronale activiteit in dit hersengebied er uit tijdens gedragstaken omtrent voedselkeuze? (gedekt door deel C van dit onderzoek; zie 3.4.2)

[REDACTED]

Enkele key publications van het lab:

- Meye et al. (2013), Molecular Psychiatry 18: 1294-1301
- Boender et al. (2014), PLoS One 9(4):e95392
- Adan (2013), Trends Neuroscience 36(2): 133-40

---

### 3.3 Belang

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

Voedselkeuze is een erg relevant onderwerp; vrijwel elke diersoort (inclusief de mens) heeft er dagelijks mee te maken. Toch ontbreekt er op het moment wetenschappelijke kennis over de primaire neuronale mechanismen die ten grondslag liggen aan het voedselkeuzep proces. Hoe wordt bijvoorbeeld de keuze voor caloriehoudend voedsel gemaakt? En hoe grijpt informatie over de energiehuishouding van het lichaam hierop aan? Waar wordt informatie over smaak geïntegreerd met de behoefte aan bepaalde voedingsstoffen? En hoe worden negatieve consequenties (zoals negatieve gezondheidsgevolgen) van de inname van calorierijk voedsel gecodeerd in het brein?

Dit zijn vragen waar op het moment nog geen antwoord op gegeven kan worden. Als we deze wel willen beantwoorden is fundamentele kennis over de

neurale mechanismen van voedselkeuze nodig. Dit zal een belangrijke stap zijn in het ontrafelen van het brein en daarmee menselijk gedrag.

Ook het klinisch belang is groot - het veranderde aanbod van voedsels in de afgelopen decennia, en de daaruit voortkomende verandering in voedselkeuze speelt een belangrijke rol bij de voortschrijdende obesitasepidemie [Hill and Peters (1998), Science 280: 1371-1374]. Hierbij zijn van belang de overvloedige aanwezigheid van voedsel en voedselgerelateerde cues (e.g. reclame), maar ook de veranderde compositie van het voedsel. Zo worden steeds meer voedingsmiddelen geconsumeerd die hoog zijn in koolhydraten. Deze producten geven slechts een beperkt verzadigd gevoel (door de afwezigheid van vezels), zonder daarbij te voorzien in alle lichaamsbehoeften (e.g. proteïnen). Zolang er geen wetenschappelijke kennis is over de neuronale basis van voedselkeuze, zullen behandelingen van obesitas eerder gericht zijn op symptoombestrijding dan op het aanpakken van de oorzaak. Het maatschappelijk belang voor het aanpakken van obesitas is enorm: op het moment heeft 47% van de Nederlanders overgewicht en is 12% van de mensen obees - aantallen die alleen maar blijven toenemen [CBS, 2013]. De gevolgen van obesitas voor iemands gezondheid zijn desastreus, en variëren van diabetes mellitus type II tot een verhoogde kans op kanker en cardiovasculaire aandoeningen (hartfalen).

### 3.4 Onderzoeksstrategie

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

In het project zal gekeken worden naar hersengebieden en -verbindingen die betrokken zijn bij voedselkeuze, [redacted]. Bij het ontleden van deze verbindingen en het onderzoeken van hun functionaliteit, zullen de volgende drie strategieën worden gebruikt in ratten en muizen:

[redacted]

De keuze voor een bepaald soort neuronale projectie zal gedaan worden op basis van literatuur en (deels reeds uitgevoerde) anatomische studies.

(deel A)

We willen beginnen met het in kaart brengen van functionele connecties in deze gebieden en het manipuleren van neuronale circuits in het netwerk [redacted] middel van optogenetica en farmacogenetica.

[redacted]

[redacted] Door deze manipulatie toe te passen tijdens een voedselkeuzetaak, [redacted]. Deze modulatie van neurale activiteit zullen wij op specifieke momenten tijdens de taak doen zodat wij nauwkeurig kunnen bestuderen hoe veranderde hersenactiviteit het gedrag beïnvloedt. [redacted]

[redacted]

In de gedragstaak zal een dier telkens de keuze krijgen tussen twee verschillende voedingsstoffen in verschillende hoeveelheden. [redacted]

[REDACTED]

Door dieren vooraf op een voedselbeperkt dieet te zetten kunnen we de motivatie beïnvloeden. Verder zijn we geïnteresseerd om de gemoedstoestand van dieren te beïnvloeden en te bestuderen hoe dat het uitvoeren van de keuzetaak beïnvloedt. De gemoedstoestand zal worden beïnvloed door het afspelen van een geluid dat het dier associeert met aversieve gevoelens; zo'n associatie kan gemaakt worden door het dier vóór het experiment een voetschok te geven en tegelijkertijd deze toon te laten horen.

[REDACTED]

(deel B)

Naast de voedselkeuzetaak zal door middel van in vitro elektrofysiologie worden onderzocht wat de elektrochemische eigenschappen [REDACTED]. Als een bepaalde neuronale verbinding relevant is gebleken voor voedselkeuzegedrag is het van belang uit te zoeken wat de exacte rol is van deze neuronale verbinding in zijn omgeving. Zo kan worden onderzocht welke neurotransmitter die specifieke neuronale verbinding gebruikt om te communiceren, met welke andere hersengebieden het is verbonden, en wat de sterkte is van die verbinding. Deze kennis is nodig om de exacte rol van de te onderzoeken neuronale verbindingen in het brein te bepalen.

(deel C)

Tot slot wordt met in vivo metingen gekeken wat de cellen binnen het netwerk doen tijdens het uitvoeren van de keuzetaak. [REDACTED]

[REDACTED]

---

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

[REDACTED]

Te beantwoorden vraag: Wat is het belang van deze verbinding in voedselkeuzegedrag?

Deel B: in vitro elektrofysiologie [REDACTED]

Diersoort: Wistar ratten, TH::Cre ratten (om specifiek dopaminecellen te targetten), C57/Bl6 muizen, verschillende muis Cre-lijnen (zo veel mogelijk surplus)

Doel: Het in kaart brengen van functionele circuits [REDACTED]

Te beantwoorden vraag: hoe communiceert dit neuronale circuit met andere hersengebieden?

Deel C: in vivo elektrofysiologie [REDACTED]

Diersoort: Wistar ratten, TH:Cre ratten, C57/Bl6 muizen, verschillende muis Cre-lijnen

Doel: Het aflezen van neuronale activiteit tijdens de gedragstaak uit deel A

Te beantwoorden vraag: Hoe ziet neuronale activiteit in dit hersencircuit eruit tijdens een gedragstaak omtrent voedselkeuze?

---

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 verschillende onderdelen (A, B en C) kunnen ten dele parallel worden uitgevoerd.

De onderdelen vallen allemaal binnen het project omdat ze noodzakelijk zijn voor het ontleden van een neuronaal circuit. Hierin is het van belang om eerst de anatomie in kaart te brengen (gedeeltjke eerder uitgevoerd op een andere DEC aanvraag), hierna de functionaliteit van dit netwerk te bepalen (gedekt door de in vitro en in vivo elektrofysiologie) en de invloed van dit netwerk op gedrag te bepalen [REDACTED]

[REDACTED]

---

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

Volgnummer	Type dierproef
1	manipulatie van voedselkeuze
2	In vitro elektrofysiologie
3	In vivo elektrofysiologie
5	
6	
7	
8	
9	
10	





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht  
Prof. dr. F. Miedema  
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  
AVD115002015119  
**Bijlagen**  
2

Datum 20-05-2015  
Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw XXXXXXXXXX,  
Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 19 mei 2015.  
Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002015119. 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](http://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: 11500

Naam instelling of organisatie: UMC Utrecht

Naam portefeuillehouder of  
diens gemachtigde:

[REDACTED]

KvK-nummer: 30244197

Postbus:

[REDACTED]

Postcode en plaats: [REDACTED] UTRECHT

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 mei 2015  
Geplande einddatum: 30 april 2020  
Titel project: Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze  
Titel niet-technische samenvatting: Hersenverbindingen die betrokken zijn bij voedselkeuze

**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  
 Brief en factuur

**Ondertekening**

Naam: [REDACTED]  
Functie: [REDACTED]  
Plaats: Utrecht  
Datum: 13 mei 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

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

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD115002015119

**Bijlagen**

2

Datum 20-05-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**

Factuurdatum: 20 mei 2015

Vervaldatum: 19 juni 2015

Factuurnummer: 201570119

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002015119	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.

**A. Algemene gegevens over de procedure**

1. Aanvraagnummer : 2015.I.527.006
2. Titel van het project : Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze
3. Titel van de NTS : Hersenverbindingen die betrokken zijn bij voedselkeuze
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: 2-4-2015
  - aanvraag compleet:
  - in vergadering besproken: 8-4-2015
  - anderszins behandeld: per email: 20-04-2015 en 30-04-2015
  - termijnonderbreking(en) van / tot : 14-04-2015 tot 17-04-2015 en 30-04-2015
  - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
  - aanpassing aanvraag:
  - advies aan CCD: 13-05-2015
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: 14-04-2015 en 30-04-2015
  - Strekking van de vraag / vragen: Vragen mb.t. de NTS op 14-04-2015:
    - 3.4 Verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdierendieren: De DEC verzoekt u het woord proefjes te vervangen door experimenten. Graag aanpassen.
    - 4.1 Vervanging: De DEC verzoekt u het woord translationeel te vervangen door een voor de leek makkelijker te begrijpen woord of omschrijving. Graag aanpassen.

- De DEC verzoekt u in de gehele NTS en het gehele projectvoorstel een duidelijk onderscheid te maken tussen voedselkeuze en (de mate van) voedselinname en deze termen niet te gebruiken alsof ze onderling uitwisselbaar zijn. Gezien het feit dat uw onderzoek zich richt op voedselkeuze (zie projectformulier vraag 3.2, doelstelling), kunt u ook overwegen om de stukken die betrekking hebben op voedselinname in zijn geheel te verwijderen. Dit wekt namelijk vooral verwarring.

Vragen m.b.t. het projectvoorstel op 14-04-2015:

- 3.1, achtergrond: De DEC verzoekt u in de achtergrond eerst een wat breder beeld te schetsen van het onderzoeksveld en u daarna pas te richten op de focus van uw onderzoek en de keuze voor die focus te motiveren. Graag aanpassen.
- 3.1, achtergrond: De DEC vraagt zich af waarom u in een onderzoek dat zich richt op voedselkeuze zo nadrukkelijk naar obesitas en anorexia nervosa verwijst. Dat zijn pathologieën die eerder te maken hebben met voedselopname dan met voedselkeuze. U slaagt er naar het oordeel van de DEC niet in om duidelijk te maken wat voedselkeuze (dus: welk voedsel) te maken heeft met voedselinname (dus: hoeveelheid voedsel) en langs welke weg voedselkeuze uiteindelijk zou leiden tot problemen als obesitas en anorexia nervosa. Dit behoeft verduidelijking.
- 3.1, achtergrond: De DEC verzoekt u de achtergrond meer te schrijven in het kader van fundamenteel onderzoek, in plaats van op toepassing, omdat dit niet de focus is van uw onderzoek. De DEC geeft u als suggestie mee om de achtergrond te schrijven vanuit uw beschreven doelstelling (zie uw antwoord op vraag 3.2).
- 3.3, belang: U zet obesitas en anorexia nervosa naast elkaar alsof dit twee verschijningsvormen van hetzelfde onderliggende probleem zijn. De commissie vindt dat wat kort door de bocht. Graag toelichten en anders verwoorden (of weglaten indien het niet van belang is voor wat u in dit project wilt doen).
- 3.3, belang, begin 2e alinea: U stelt eerst dat obesitas en anorexia nervosa eetstoornissen zijn die voortkomen uit voedselkeuze en kort daarna in dezelfde zin dat obesitas gelijk staat aan "overconsumptie". Ook hier haalt u voedselkeuze en (de mate van) voedselinname door elkaar. Dit roept vragen op over de focus van uw onderzoek.
- 3.3, belang: De DEC verzoekt u het belang minder stellig te verwoorden, omdat het gaat om fundamenteel onderzoek, waarbij de toepassing ver verwijderd is. De suggestie dat de inzichten die dit onderzoek oplevert bij zullen dragen aan het vinden van oplossingen voor obesitas en anorexia nervosa is erg speculatief. Het gaat hier voorlopig om niet meer dan de neuronale basis van voedselkeuze. Graag nuanceren.
- 3.3, belang: U schrijft dat anorexia nervosa een dodelijke ziekte is. Dit is echter niet correct, graag verwijderen.
- 3.4, onderzoeksstrategie, 3.4.1: Het is niet duidelijk in hoeverre deel B betrekking heeft op de vraagstelling. Dit deel lijkt meer te maken te hebben met voedselinname. Graag verhelderen.

Bijlage 1:

- De dieren: De reactie op het commentaar van de IvD over het gebruik van de Wistar-rat en mannelijke dieren is niet adequaat. Graag aanpassen. Zo nodig nogmaals met de IvD overleggen, de argumentatie is namelijk niet correct.

Vragen m.b.t. de NTS op 30-04-2015:

- Onder 3.1 van de NTS legt u wederom de nadruk op eetstoornissen, vaak resulterend in obesitas. Maar de focus van het onderzoek ligt op voedselkeuzegedrag en de onderliggende neuronale circuits en hersengebieden. Dat komt hier onvoldoende uit de verf. NTS graag nogmaals hierop aanpassen.

Vragen m.b.t. het projectvoorstel op 30-04-2015:

- Onder 3.1 van de projectbeschrijving vermeldt u dat over neuronale mechanismen achter voedselinname veel bekend is, in tegenstelling tot de neuronale mechanismen achter voedselkeuzegedrag. Dat weinige dat dan kennelijk bekend is had de DEC graag hier weergegeven gezien en hoe het nu voorgestelde onderzoek daar op aansluit. Graag nog opnemen in de aanvraag.

- Datum antwoord: 17-04-2015 en 30-04-2015
- Strekking van het (de) antwoord(en): Antwoorden m.b.t. de NTS op 17-04-2015:
  - De eerste twee opmerkingen van de DEC zijn aangepast in de NTS.
  - De onderzoeker begrijpt de verwarring. Hij zal de verwijzingen naar (de mate van) voedselinname waar mogelijk verwijderen of vervangen.

Antwoorden m.b.t. het projectvoorstel op 17-04-2015:

- Verwijzingen naar obesitas in de inleiding zijn verwijderd. Het geheel is wat aangepast; het begint nu met wat de onderzoekers weten over voedselinname, en voedselinname in de tweede alinea is opgesplitst in 1) homeostatische voeding en 2) voedselkeuze. Hierna ligt de focus alleen op voedselkeuze. De opbouw is nu logischer.
- Het hele onderdeel 'Belang' (3.3) is herschreven. Het stuk begint nu met het onderschrijven van het nut van fundamentele kennis over voedselkeuze, en richt zich daarna kort op obesitas. Ook is de link tussen voedselkeuze en obesitas verduidelijkt (dit gaat met name om de toegenomen inname van koolhydraathoudend voedsel in onze maatschappij). De onderzoeker deelt de mening van de DEC dat de link met anorexia nervosa niet overtuigend is. Deze verwijzing is derhalve weggehaald.
- De onderzoeker onderkent de verwarring; het genoemde voorbeeld met leptine was niet erg treffend. Dit is nu algemener beschreven.
- In overleg met de IvD is een deel van de tekst gewijzigd.



Antwoord m.b.t. de NTS op 30-04-2015:

- Deel 3.1 is herschreven. De focus ligt nu meer op de neuronale basis en minder op eetstoornissen.

Antwoord m.b.t. het project voorstel op 30-04-2015:

- De onderzoeker heeft een stuk toegevoegd over wat tot nu toe bekend is over voedselkeuzegedrag, en aangegeven wat het voorliggende projectvoorstel aanvult op eerder uitgevoerd onderzoek: de kennis over voedselkeuze is in het verleden hoofdzakelijk opgebouwd met behulp van nogal primitieve lesie-experimenten, maar de geavanceerde technieken die nu voorgesteld worden zullen tot meer resultaat leiden.

- 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. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

#### **C. Beoordeling (inhoud):**

1. Het project is:

- uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
- uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
- uit het oogpunt van productiedoeleinden 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 vergroten van kennis over de neuronale basis van voedselkeuze. Meer in het bijzonder is het onderzoek gericht op het vinden van nieuwe neuronale projecties of het onderzoeken van bestaande neuronale projecties die van

invloed zijn op aspecten van voedselkeuzegedrag, bijvoorbeeld de voorkeur voor calorierhoudend voedsel, met als uiteindelijk doel het vinden van handvatten die kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van behandelingen die ongezond eetgedrag kunnen tegen gaan.

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 geen 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.

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief is door de onderzoeker voor 80% van de dieren ingeschat als matig en voor 20% van de dieren als licht of terminaal. De DEC is van mening dat dit realistische inschattingen zijn; het merendeel van de dieren ondergaan 1 à 2 keer een lichte ingreep onder anesthesie, worden regelmatig geïnjecteerd, krijgen een operante conditioneringstaak aangeleerd, krijgen incidenteel lichte voetschokken toegediend, worden op (beperkte) voedselrestrictie gezet en indien nodig individueel gehuisvest. De onderzoeker heeft ruime ervaring met [REDACTED] technieken zoals [REDACTED] en met in vitro en in vivo elektrofysiologie. Minder ervaring is er met fotometrie, maar de DEC acht dit niet bezwaarlijk, omdat het niet waarschijnlijk is dat dit tot extra ongerief voor de dieren zal leiden.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. Omdat onderzoek wordt gedaan naar gedrag, is het niet mogelijk om proefdierlijke alternatieven te gebruiken. Hersenmechanismen en gedrag zijn te complex om met de huidige proefdierlijke technieken na te bootsen. In proefdieren is het mogelijk gedrag te begrijpen op het niveau van de cel, waarbij cellen onderzocht en gemanipuleerd kunnen worden. Vooralsnog is het niet mogelijk om dergelijk proeven humaan uit te voeren.

8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk

vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. De DEC is van mening dat het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en proportioneel is ten opzicht van de gekozen strategie en looptijd. Daarnaast houdt de onderzoeker continu in de gaten hoe ver het onderzoek al gevorderd is en of de doelstellingen al zijn bereikt. Als dit het geval is, kan worden volstaan met minder dan het aangevraagd aantal dieren.

9. De DEC is van mening dat het project in overeenstemming is met de vereisten ten aanzien van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is gekozen voor het meest geschikte diermodel: de geavanceerde methodologie maakt het mogelijk zeer gericht te meten en in te grijpen in hersenverbindingen. Hiervoor worden muisstammen met zeer specifieke genetische veranderingen gebruikt. Ratten worden gebruikt voor de meer complexe gedragstaken omdat zij beter in staat zijn gedragstaken aan te leren dan muizen. Verder vindt er adequate pijnbestrijding en anesthesie plaats en zijn heldere humane eindpunten geformuleerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

#### **D. Ethische afweging**

Het onderzoek in deze projectaanvraag is in de eerste plaats fundamenteel wetenschappelijk van aard. Het richt zich op de vraag welke neuronale verbindingen en processen betrokken zijn bij het ontstaan van een voorkeur voor vet- en suikerrijk voedsel met een hoge calorische waarde. In het licht van de toenemende incidentie van obesitas, is dat fundamentele kennis die van belang is, omdat aangenomen wordt dat overgewicht niet simpelweg veroorzaakt wordt door te veel eten, maar ook door de keuze voor voeding met veel calorieën, die maar een beperkt verzadigd gevoel geeft. Het vergroten van de kennis over de neuronale basis van voedselkeuze is van substantieel belang.

Tegenover dit belang staat dat door de diverse handelingen (1 à 2 x anesthesie, meerdere injecties, (beperkte) voedselrestrictie, eventueel solitaire huisvesting, etc.) voor een groot deel van de dieren matig ongerief ontstaat, maar naar het oordeel van de DEC is gekozen voor de juiste onderzoeksstrategie en zijn deze handelingen noodzakelijk voor het bereiken van het gewenste doel. Het is niet mogelijk om dit onderzoek bij mensen uit te voeren en er zijn evenmin in vitro of ex vivo alternatieven beschikbaar.

Naar aanleiding van dit onderzoek zou de vraag gesteld kunnen worden of het aanvaardbaar is om dierproeven te doen voor onderzoek naar "aandoeningen" en gezondheidsrisico's waaraan mensen zich zelf blootstellen. De term voedselkeuze impliceert immers dat er sprake is van een "keuze" en dus ook dat mensen ervoor kunnen kiezen niet te veel te eten en bepaald voedsel niet te eten, waardoor obesitas uitblijft.

Deze problematiek is buitengewoon ingewikkeld, onder andere omdat niet goed duidelijk is in hoeverre er eigenlijk sprake is van een vrije keuze. Ten eerste veronderstelt een echt vrije keuze voor gezond voedsel dat degene die de keuze moet maken over voldoende kennis beschikt en bij het maken van die keuze geen druk ervaart en niet zonder het zelf te beseffen beïnvloed wordt. Er is vaak op gewezen dat in onze samenleving goedkoop vet- en suikerrijk voedsel in overvloed aanwezig is. Gebrek aan kennis, reclame uitingen, tijdgebrek, sociale druk, het gevoel van "beloning" dat iemand ervaart bij het eten van bijvoorbeeld suikerrijk voedsel en nog tal van andere factoren kunnen eenvoudig leiden tot ongezond eetgedrag. Dat is zeker het geval als men verkeert in een omgeving waarin vrijwel iedereen daaraan meedoet. Ten tweede is het onmiskenbaar zo dat het voor personen die al overgewicht hebben, erg moeilijk is om het aangeleerde ongezonde eetgedrag weer af te leren. Wanneer iemand veel alcohol drinkt, dan is de gedachte dat het om een verslaving gaat algemeen geaccepteerd. Ook ongezond eetgedrag vertoont kenmerken van verslaving. Het is in de ogen van de commissie dan ook te eenvoudig om eenzijdig de nadruk te leggen op de eigen verantwoordelijkheid van mensen met overgewicht. Daarmee is overigens niet gezegd dat het probleem puur langs farmacologische weg op te lossen zou zijn (of dat dat wenselijk zou zijn). Ook voorlichting en het aanpakken van de inrichting van de samenleving die ongezond eetgedrag in de hand werkt, is van belang. Maar fundamentele kennis over voedselkeuzegedrag, die op den duur mensen handvatten kan bieden om hun eigen eetgedrag weer in de hand te krijgen, is wel degelijk waardevol als onderdeel van de mogelijke oplossing van dit probleem.

Op grond van de onder C genoemde overwegingen is de DEC dan ook unaniem van mening dat het belang van de doelstelling, namelijk kennis vergaren over de neuronale basis van voedselkeuze, substantieel is en opweegt tegen het lichte tot matige ongerief dat de dieren in dit onderzoek zal ondervinden. Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het gebruik van de dieren in dit project gerechtvaardigd is.

## **E. Advies**

### 1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
  - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is.
  - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren.
  - De volgende tekortkomingen in de aanvraag.
  
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
  - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
  - Voor de uitvoering van dit project is tevens een ministeriële ontheffing vereist.
  - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



## 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](http://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  |
|--------------------------------|---|
| <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="manipulatie van voedselkeuze"/> |

*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 die in dit protocol beschreven worden hebben tot doel om tijdens de uitvoering van een voedselkeuze taak bepaalde neurale projecties te inhiberen of te stimuleren.

zodat wij de nauwkeurig kunnen bestuderen hoe veranderde hersenactiviteit het gedrag beïnvloedt.

Door in de gedragstaak ratten de mogelijkheid te geven beloningen te verkrijgen die variëren in energiewaarde (aantal calorieën) of in smaak (lekker/minder lekker), kunnen wij bepalen of bepaalde informatie tussen de bepalend is voor voedselkeuze.

Bij sommige dieren willen we een transmitter inplanteren in de buik om zo lichaamstemperatuur te monitoren. Dit kan interessant zijn om de metabole staat van het dier te bepalen (i.e. verhoogde verbranding).

Primaire uitkomstmaten: voorkeur voor voedsels van verschillende samenstellingen (calorieën en smaak), snelheid van respons (pedaaldrukken of nosepokes) tijdens de operante taak, het lik-/eetgedrag van de dieren.

Van al deze primaire uitkomstmaten kijken we hoe deze wordt beïnvloed door energiebalans (wel of geen voedselrestrictie), hersenmanipulatie (celgroepen geactiveerd of geïnhibeerd), voedselhormonen (zoals leptine, ghreline, Gastrin-Like peptide) en neuronale a(NTA)gonisten (zoals dopamine agonisten).

Ter controle zullen we bij deze dieren enkele gestandaardiseerde testen uitvoeren om de invloed van de neuronale projectie op niet-voedsel specifiek gedrag te onderzoeken (om uit te sluiten dat het effect op voedselkeuze een andere onderliggende oorzaak heeft): o.a. vrij eetgedrag in een voedselweegsysteem, open field test (voor locomotie), elevated plus maze (voor anxiety), en operant place preference (beide voor de appetitieve effecten van stimulatie). Bij positieve (i.e. significante) resultaten in de gedragstesten zullen de dieren na het experiment voor max. 4 weken op een hoogwaardig vet/suiker dieet worden gezet, om zo te kijken of bepaalde primaire uitkomstparameters voorspellend kunnen zijn voor obesitas.

---

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.

- Trainen op de operante leertaak waarbij een voedselbeloning verkregen kan worden: dagelijks 6 weken
- Operaties: injectie met een AAV virus / om , of voor inplanteren transmitter
- Uitvoeren operante taak: dagelijks 16 weken
- Voedselrestrictie: max. 16 uur of 85-90% van het vrijvoer gewicht / om de invloed van energiebalans te bepalen en de dieren meer gemotiveerd te maken voor de voedseltaak; dagelijks maar zodanig dat het lichaamsgewicht niet meer dan 10% daalt t.o.v. groeicurve
- Injectie voedselhormonen: max. 10 keer (exclusief saline injecties om dieren te laten wennen aan injecteren)
- Euthanasie (i.p. injectie) gevolgd door perfusie en fixatie
- Individuele huisvesting indien noodzakelijk (na optogenetica operatie, bij meten voerinnamen in voedselweegsysteem of bij voedselrestrictie op basis van vrijvoer gewicht)
- Incidenteel: voetschokken, tijdens maximaal 20 sessies, dit om dieren bepaalde audiovisuele cues te laten associëren met aversieve gevoelens (om

zodoende de gemoedstoestand van het dier te manipuleren), of om de dieren een 'prijs' te laten bepalen voor een bepaalde voedselkeuze

---

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 zoveel mogelijk uit van reeds gepubliceerde onderzoeken en eerdere resultaten uit ons eigen lab. We hebben een lange ervaring met het gebruik van operante gedragstaken, en hebben gezien dat dit uitstekend gecombineerd kan worden [redacted]. Met behulp van gemiddelden en standaardafwijkingen van eerdere resultaten voeren we poweranalyses uit om de minimaal benodigde dieraantallen te berekenen.

Doordat we verschillende aspecten van keuzegedrag willen onderzoeken, is het moeilijk nu een poweranalyse te baseren op slechts één enkele parameter van keuzegedrag. Echter is onze ervaring dat bij gedragsexperimenten significante resultaten ( $p=0.05$ ) verkregen kunnen worden met een groepsgrootte van ~12 dieren [zie o.a. de Jong et al. (2015), *Neuropsychopharmacology advanced online pub Mar 04*; van Zessen et al. (2012), *Neuron* 73(6): 1184-1194] wanneer drie groepen worden vergeleken. Dit willen wij ook doen; een controlegroep, een groep met exciterende manipulatie [redacted],

Per projectie zullen we derhalve ~36 dieren gebruiken. Vanwege operaties (mogelijk uitval) en piloten van experimenten (om op basis van deze pilots een betere groepsschatting te kunnen doen) en het inwerken van werknemers vragen we 5% extra aan. Totaal komt dan op 38 dieren per projectie.

Op basis van ervaring vragen we in totaal ~1500 dieren aan (zie deel B hieronder) om zo maximaal ~26 projecties bij ratten, en nog eens maximaal ~13 projecties bij muizen te kunnen onderzoeken (gebaseerd op een groepsgrootte van 38 dieren). Deze projecties zullen gekozen worden op basis van literatuur, eerder uitgevoerde anatomische studies, en (gedurende de komende vijf jaar) op basis van tussentijdse onderzoeksresultaten.

---

## **B. De dieren**

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

1000 ratten (man)

~750 Wistar Crl:WU

~250 TH::Cre (eigen fok)

500 muizen (man)

~200 WT dieren (C57/Bl6)





leeftijd. Hierbij maken we juist gebruik van de individuele verschillen tussen dieren, door te kijken naar of de verschillen in gedrag voorspellend kunnen zijn voor obesitas.

- We gebruiken uitsluitend mannelijke dieren omdat de invloed van de hormooncyclus op voeding aanzienlijk is, hetgeen kan leiden tot intraindividuele variatie. Bovendien zijn onze eerdere resultaten allemaal verkregen uit mannelijke dieren, en in het kader van replicatie is het daarom van belang om weer mannen te gebruiken.
- Doordat [REDACTED], is het mogelijk om meerdere metingen te doen in één dier, en kan elk dier als zijn eigen controle dienen. Dit vermindert het totaal aantal dieren.

Verfijning:

- Dieren worden zoveel mogelijk in groepen gehuisvest
- Dieren hebben kooiverrijking
- Er wordt perioperatieve pijnbestrijding toegepast
- Adequate anesthesie wordt toegepast
- We gebruiken zeer geavanceerde methoden waardoor veel informatie uit een dier wordt verzameld en gecorreleerd kan worden
- Warmtematjes tijdens en na operatie
- Fysiologisch zout na operatie

Vervanging:

- Omdat we kijken naar gedrag, zijn er geen alternatieve (in vitro) methoden.
- Humaan onderzoek is geen afdoende vervanging, omdat het daarbij niet mogelijk is invasieve methodes op het niveau van de cel toe te passen. Wil men een werkelijk causale relatie aantonen tussen bepaalde celtypes/-projecties en gedrag, is dierexperimenteel onderzoek essentieel.

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.

Perioperatieve zorg en pijnstilling, kooiverrijking. De dieren krijgen voedselbeloning tijdens het uitvoeren van taken.

## 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.

## 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.

#### **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 Wod 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?

Voedselrestrictie, individuele huisvesting bij optogenetische experimenten (ter bescherming van hoofdkapje; van operatie tot aan euthanasie), 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.

Voedselrestrictie wordt tot een minimum beperkt. Individuele huisvesting wordt alleen gedaan wanneer dit strikt noodzakelijk is, namelijk tijdens de optogenetische experimenten of bij het monitoren van vrije voedselinname. 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. Op basis van klinische verschijnselen worden de dieren gewogen, en bij aanhoudend gewichtsverlies worden de dieren uit de proef genomen.
- Motorische uitval of lethargie na operatie.

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

Maximaal 2% na de operatie.

### **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 a 2 keer zal plaatsvinden.
- Daarnaast kunnen de dieren regelmatig geïnjecteerd worden.
- Het grootste deel van het experiment zal bestaan uit operante conditioneringstaken waar geen ongerief aan ondervonden wordt.
- Incidenteel krijgen dieren voetschokken wat licht ongerief kan geven.
- Voedselrestrictie en individuele huisvesting die mogelijk worden toegepast geven ongerief.

Cumulatief classificeren we het ongerief op matig.

## **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.

Doden is noodzakelijk omdat na het experiment [REDACTED] moet worden gecontroleerd. Dit kan alleen in het postmortem brein.

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



## 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](http://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          | In vitro electrofysiologie <input type="text"/> |

*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.

Voor het in kaart brengen van neuronale circuits betrokken bij voedselgerelateerde keuzes is het van belang om de functionaliteit van een anatomisch circuit te bepalen. Wij gebruiken hiervoor . Cruciaal daarnaast is het uitvoeren van in vitro elektrofysiologie (postmortem) in neuronen die bij dit gedrag een rol spelen, zoals in de . We willen kijken naar de farmacologische parameters van de specifieke projecties (i.e. of ze GABAerg of glutamerg zijn) die worden bestudeerd tijdens de gedragstaken en hoe deze beïnvloed worden door  en verschillende farmaca (ghreline, leptine, etc).

[REDACTED]

Enkele primaire uitkomstparameters: de aard van verbindingen tussen hersengebieden (GABAerg of glutamaterg), [REDACTED] en enkele farmaca (ghreline, leptine, etc.) op elektrofysiologische parameters.

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.

Een deel van de dieren (~50%) zal eenmaal worden geopereerd zodat injecties [REDACTED] kunnen plaatsvinden. [REDACTED] worden [REDACTED] Een deel van deze 50% dieren zal voor een tweede keer geopereerd worden [REDACTED]

Van alle dieren zullen de hersenen gebruikt worden. Dit gebeurt na decapitatie (onder anesthesie) en is een terminaal experiment.

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

In vitro elektrofysiologie zal met name gebruikt worden bij elke projectie [REDACTED] (in deel A) wordt onderzocht; dit zijn 26 projecties in de rat en nog eens 13 in de muis. Per groep verwachten we ~10 dieren te willen onderzoek m.b.v. in vitro elektrofysiologie. Daarbij komt ~10% extra voor het in kaart brengen van de anatomie en het verifiëren van coördinaten (van breinstructuren) in dieren; dit maakt 11 per groep. (~300 ratten en 150 muizen)

Bij muizen zijn nog ~50 dieren extra gereserveerd omdat de vele Cre-lijnen die daarvan bestaan zeer informatief kunnen zijn mbt anatomische kennis. Dit zijn 5 dieren voor 10 verschillende Cre-lijnen.

## **B. De dieren**

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

300 ratten (geslacht niet van belang)

~200 Wistar Crl:WU

~100 [REDACTED] (eigen fok)

200 muizen (geslacht niet van belang)

~50 WT dieren (C57/Bl6)

~150 dieren van verschillende Cre-lijnen (in ieder geval [REDACTED])

Voor dit experiment zullen dieren van verschillende leeftijden worden gebruikt. Het geslacht is nu niet van belang omdat we bij dit onderdeel niet naar gedrag kijken; cyclische schommelingen bij vrouwen worden derhalve niet van invloed geacht op de uitleesparameters.

## **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:

- We zullen zoveel mogelijk surplus dieren gebruiken voor dit experiment.
- We gebruiken zowel mannelijke als vrouwelijke dieren
- We kunnen per dier meerdere cellen meten.

Verfijning:

- Dieren hebben kooiverrijking en worden sociaal gehuisvest
- Bij de helft van de dieren zal het experiment uitsluitend terminaal zijn; dwz. er is tot aan het moment van decapitatie geen ongerief. De andere helft zal wel ongerief ondervinden (van de operatie).
- Bij de overige helft van de dieren is operatie het enige ongerief. Hierbij wordt perioperatieve zorg toegepast (warmtematje, pijnstilling, adequate anesthesie).

Vervanging:

- Omdat het van belang is om intact hersenweefsel te hebben, is het niet mogelijk om bijvoorbeeld celweek te gebruiken.

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.

In het geval van operatie: perioperatieve zorg. Verder worden de dieren in groepen gehuisvest en is er kooiverrijking aanwezig.

### **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.

## 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.

### 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 Wod 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?

Operatie(s) voor virusinjectie, euthanasie.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

nvt



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

nvt

#### 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. Op basis van klinische verschijnselen worden de dieren gewogen, en bij aanhoudend gewichtsverlies worden de dieren uit de proef genomen.
- Motorische uitval of lethargie na operatie.

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

Max. 2% van de geopereerde dieren.

#### 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 ongerief is licht (50% dieren tgv operatie) of terminaal (50% dieren)

### 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.

We willen het brein extraheren.

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



## 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](http://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                                    |
|------------|---|
| 3          | In vivo elektrofysiologie en <input type="text"/> |

*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.

Met behulp van elektrofysiologie  willen we kijken wat de cellen binnen het  netwerk doen tijdens het uitvoeren van een operante conditioneringstaak waarbij een dier een voedselbeloning kan verdienen. Deze metingen van neuronale activiteit zullen worden gecombineerd

Primaire uitkomstmaten zijn: vuurfrequentie (activatie) van neuronen op bepaalde momenten van een voedselkeuzetaak, de coherentie van activiteit van verschillende cellen, vuurfrequentie van neuronen tijdens het aanbieden van voedsels die verschillen in caloriegehalte en smaak, effect van injecties met voedselhormonen op neuronaal vuren.

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.

- Trainen op de operante leertaak waarbij een voedselbeloning verkregen kan worden: dagelijks, 6 weken
- Operatie: injectie met een AAV virus en/of implanteren van elektrofysiologische drive en [REDACTED]
- Uitvoeren operante taak: dagelijks, 16 weken
- Voedselrestrictie: max. 16 uur of 85-90% van het vrijvoer gewicht / om de invloed van energiebalans te bepalen en de dieren meer gemotiveerd te maken voor de voedseltaak, maximaal 6 weken maar zodanig dat het lichaamsgewicht niet meer dan 10% daalt t.o.v. groeicurve
- Injectie voedselhormonen
- Euthanasie (i.p. injectie)
- Individuele huisvesting na operatie / om de elektrofysiologische drive te beschermen, tot aan euthanasie
- Aansluiten van drive op kabel tijdens leertaak

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 zoveel mogelijk uit van reeds gepubliceerde onderzoeken en eerdere resultaten van ons eigen lab. We hebben een lange ervaring met het gebruik van operante gedragstaken, en hebben gezien dat dit uitstekend gecombineerd kan worden elektrofysiologie.

Zoals in deel A van dit experiment is beschreven willen we ongeveer 26 projecties bij de rat en 13 projecties bij de muis onderzoeken. [REDACTED] Meyer, F., proefschrift 'Constitutive cannaboid 1 and mu receptor activity in the VTA' (2012), Ch. 3] komen we met 10 dieren per groep op 150 gemeten neuronen. 150 neuronen zijn bij elektrofysiologie populatieaantallen waarmee significante resultaten verkregen kunnen worden [e.g. zie Tye et al. (2012), Nature 493: 537-541]. Hierbij tellen we zo'n 10% uitval op ivm defecte elektrofysiologische apparatuur en losrakende elektrofysiologische drives.

Met fotometrie is er minder ervaring en is er nog weinig gepubliceerd, en derhalve houden we bovengenoemde aantallen aan uit de elektrofysiologie.

## B. De dieren

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

300 ratten (man)

~150 Wistar Crl:WU

~150 [REDACTED] (eigen fok)

150 muizen (man)

~100 WT dieren (C57/Bl6)

~50 dieren van verschillende Cre-lijnen (in ieder geval [REDACTED])

De diersoorten die we in dit onderdeel van het onderzoek willen gebruiken lopen parallel met de opto-/farmacogenetische experimenten van dit onderzoek. Hierdoor willen we in dezelfde diersoorten als daar deze experimenten uitvoeren.

De dieren zullen relatief jong binnenkomen (~2 maanden) omdat ze getraind moeten worden op de gedragstaken. Bovendien pakken jongere dieren makkelijker gedragstaken op dan oudere dieren.

Het geslacht is van belang omdat we naar gedrag kijken dat afhankelijk is van de menstruele cyclus. Zie voor de keuze van de diersoort ook deel A van deze aanvraag.

### 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:

- Het niet mogelijk om surplusdieren te gebruiken. Voor de taak is het van belang dat de dieren naief zijn.
- Er is gekozen voor outbred stammen omdat we kijken naar voedselkeuze en het effect hiervan op bijvoorbeeld obesitas op latere leeftijd. Hierbij maken we juist gebruik van de individuele verschillen tussen dieren, door te kijken naar of de verschillen in gedrag voorspellend kunnen zijn voor obesitas.
- We gebruiken uitsluitend mannelijke dieren omdat de invloed van de hormooncyclus op voeding aanzienlijk is. Bovendien zijn onze eerdere resultaten allemaal verkregen uit manndieren, en in het kader van replicatie is het daarom van belang om ook mannen te gebruiken.
- Dieren worden herhaaldelijk gemeten, waarbij ze ook hun eigen controle kunnen zijn. Er komt zeer veel informatie uit een dier wat het totaal aantal dieren sterk beperkt.

Verfijning:

- Dieren worden tot aan de operatie in groepen gehuisvest
- Dieren hebben kooiverrijking
- Er wordt perioperatieve pijnbestrijding toegepast

- Adequate anesthesie wordt toegepast
- Warmtematjes tijdens en na operatie
- Fysiologisch zout na operatie

Vervanging:

- Omdat we kijken naar gedrag, zijn er geen alternatieve (in vitro) methoden.

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.

Perioperatieve zorg en pijnstilling, kooiverrijking.

## 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.

## 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.

### 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 Wod 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?

Voedselrestrictie, individuele huisvesting [REDACTED], operatie, [REDACTED], eventueel ongerief door frustratie bij het niet verkrijgen van voedsel tijdens 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.

Voedselrestrictie wordt tot een minimum beperkt. Individuele huisvesting wordt alleen gedaan wanneer dit strikt noodzakelijk is, namelijk tijdens de optogenetische experimenten of bij het monitoren van vrije voedselinname. 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. Op basis van klinische verschijnselen worden de dieren gewogen, en bij aanhoudend gewichtsverlies worden de dieren uit de proef genomen.
- Motorische uitval of lethargie na operatie.

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

Maximaal 5% na de operatie.

Dit is hoger dan in deel A van dit experiment ([REDACTED]) vanwege de complexiteit van de operatie.

### 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.
- Daarnaast kunnen de dieren regelmatig geïnjecteerd worden.
- Tijdens de operante taak zal het dier aangesloten zijn op de elektrofysiologische apparatuur. Dit apparaatje kan op het begin enigszins zwaar zijn voor het dier, maar het lijkt hier geen langdurige hinder van te ondervinden.
- Ongerief ten gevolge van voedselrestrictie, individuele huisvesting en injecties.

Cumulatief classificeren wij het ongerief als matig.

## 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.

Doden is noodzakelijk omdat na het experiment de expressie van het virus moet worden gecontroleerd. Dit kan alleen in het postmortem brein.

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

**Van:** ZBO-CCD  
**Verzonden:** vrijdag 22 mei 2015 10:05  
**Aan:** info@ivd-utrecht.nl  
**CC:** [redacted]@umcutrecht.nl  
**Onderwerp:** Aanvullende informatie aanvraag AVD115002015119

Geachte heer [redacted]

Op 20 mei heeft de CCD van u een aanvraag ontvangen met de titel "Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze", met aanvraagnummer AVD115002015119.

Het originele aanvraagformulier met de natte handtekening is nog niet bij ons binnengekomen.

Op de digitale kopie van het aanvraagformulier staat er geen rekeningnummer vermeld, daarom kunnen we de factuur niet sturen. Zou u zo vriendelijk zijn om dit nummer aan ons door te geven zodat wij de factuur kunnen maken?

De begindatum van het project ligt in het verleden. Zou u graag die willen aanpassen met een datum in de toekomst?

Alvast hartelijk bedankt.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

*Uitvoeringsexpert*

Centrale Commissie Dierproeven [www.zbo-ccd.nl](http://www.zbo-ccd.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028

E: [ZBO-CCD@minez.nl](mailto:ZBO-CCD@minez.nl)





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UU-ASC  
o.v.v. CB.841910.3.01.011  
Postbus 80.011  
3508 TA UTRECHT



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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD115002015119  
**Bijlagen**

Datum 26-05-2015  
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**

Factuurdatum: 26 mei 2015  
Vervaldatum: 25 juni 2015  
Factuurnummer: 201570119

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002015119	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.

**Van:** ZBO-CCD  
**Verzonden:** dinsdag 26 mei 2015 11:40  
**Aan:** info.ascf@uu.nl  
**CC:** info@ivd-utrecht.nl; [REDACTED]@umcutrecht.nl  
**Onderwerp:** Factuur aanvraag projectvergunning AVD115002015119  
**Bijlagen:** Factuur AVD115002015119.pdf

Geachte heer/mevrouw,

Na aanleiding van uw verzoek sturen wij bij deze de factuur voor een nieuwe aanvraag projectvergunning met nummer AVD115002015119, uw referentie o.v.v. CB.841910.3.01.011.

Uw wordt vriendelijk verzocht om de leges binnen de vermelde termijn over te maken.

De factuur is ook naar de aanvrager en de verantwoordelijke onderzoeker verstuurd.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven [www.zbo-ccd.nl](http://www.zbo-ccd.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028

E: [ZBO-CCD@minez.nl](mailto:ZBO-CCD@minez.nl)

**Van:** Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht <info@ivd-utrecht.nl>  
**Verzonden:** dinsdag 26 mei 2015 9:58  
**Aan:** ZBO-CCD  
**CC:** [REDACTED] Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht; [REDACTED]  
**Onderwerp:** FW: Aanvullende informatie aanvraag AVD115002015119

**Categorieën:** Dossierhouder: [REDACTED]

Geachte mevrouw [REDACTED]

Hartelijk dank voor uw email. Onze excuses voor het niet compleet aanleveren van de aanvraag. Na telefonisch contact stuur ik bij deze de ontbrekende informatie:

Rekeningnummer: NL27INGB0000425267  
Begin datum project: 1 augustus 2015

Verder heb ik een email gestuurd naar de vergunninghouder over het aanvraagformulier. Deze zou namelijk 18 mei op de post zijn gegaan.  
Als blijkt dat het aanvraagformulier zoek geraakt is, zal ik de vergunninghouder vragen het aangepaste aanvraagformulier te ondertekenen en opnieuw te versturen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED] • Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht • Bolognalaan 50, 3584 CJ Utrecht • kamer [REDACTED]  
• Postbus 12007, 3501 AA Utrecht  
[info@ivd-utrecht.nl](mailto:info@ivd-utrecht.nl) • tel: 030 253 15 69 • aanwezig di, wo, do, vr



---

**From:** ZBO-CCD [<mailto:ZBO-CCD@minez.nl>]  
**Sent:** vrijdag 22 mei 2015 10:05  
**To:** Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht  
**Cc:** [REDACTED]@umcutrecht.nl  
**Subject:** Aanvullende informatie aanvraag AVD115002015119

Geachte heer [REDACTED]

Op 20 mei heeft de CCD van u een aanvraag ontvangen met de titel "Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze", met aanvraagnummer AVD115002015119.

Het originele aanvraagformulier met de natte handtekening is nog niet bij ons binnengekomen.

Op de digitale kopie van het aanvraagformulier staat er geen rekeningnummer vermeld, daarom kunnen we de factuur niet sturen. Zou u zo vriendelijk zijn om dit nummer aan ons door te geven zodat wij de factuur kunnen maken?

De begindatum van het project ligt in het verleden. Zou u graag die willen aanpassen met een datum in de toekomst?

Alvast hartelijk bedankt.

Met vriendelijke groet,



*Uitvoeringsexpert*

Centrale Commissie Dierproeven [www.zbo-ccd.nl](http://www.zbo-ccd.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028

E: [ZBO-CCD@minez.nl](mailto:ZBO-CCD@minez.nl)

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC 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  
AVD115002015119

**Bijlagen**  
2

Datum 22-05-2015  
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [REDACTED],  
Op 19 mei 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze met aanvraagnummer AVD115002015119. Uw aanvraag is helaas niet compleet. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

#### **Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag te kunnen beoordelen:  
Originele handtekening is nog niet ontvangen. De leges zijn nog niet betaald.

#### **Aanvraagformulier niet volledig**

Het aanvraagformulier is niet volledig ingevuld. Hierbij ontvangt u een kopie van het aanvraagformulier retour met daarop aangegeven op welk onderdeel of op welke onderdelen een aanvulling nodig is. Graag ontvangen wij het volledig ingevulde formulier van u terug.

#### **Leges**

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Zoals in de factuur staat, moeten de leges binnen 30 dagen door ons zijn ontvangen. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.  
Zonder deze aanvullende informatie kunnen wij uw aanvraag niet in behandeling nemen.

#### **Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hiervoor het formulier dat

u bij deze brief krijgt. Wanneer wij de aanvullende informatie niet binnen de gestelde termijn hebben ontvangen, zullen wij uw aanvraag buiten behandeling stellen.

**Wanneer een beslissing**

Zodra uw aanvraag compleet is, krijgt 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.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.zbo-ccd.nl](http://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:

- Melding Bijlagen

# Melding bijlagen

U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg altijd deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.

Meer informatie vindt u op [www.zbo-ccd.nl](http://www.zbo-ccd.nl)

Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

## 1 Uw Gegevens

Naam instelling: UMC Utrecht

Adres: .....

Postcode en plaats: .....

Aanvraagnummer: AVD115002015119

## 2 Bijlagen

Welke bijlagen stuurt u mee?

Vul de naam of omschrijving van de bijlagen in.

1. ....

2. ....

3. ....

4. ....

### **3 Ondertekening**

Naam: .....

Datum: ..... - ..... - .....

Handtekening: .....

Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:  
Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag





## Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007  
3501 AA Utrecht



Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

T 0900-2800028 (10 ct /min)  
[Info@zbo-ccd.nl](mailto:Info@zbo-ccd.nl)

Onze referentie  
Aanvraagnummer  
AVD115002015119

Datum 25 juni 2015  
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen  
1

Geachte [REDACTED]

Op 19 mei 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze' met aanvraagnummer AVD115002015119. 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 'Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze' starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 augustus 2015 tot en met 30 april 2020.

### Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de dierexperimentencommissie, met een uitzondering: de dieren die in dierproef 'In vitro electrofysiologie en functionele mapping' twee keer een operatie ondergaan worden als matig ongerief geclassificeerd. 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 zijn de grondslag van 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 nummers 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.

**Datum**  
25 juni 2015  
**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD115002015119

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.zbo-ccd.nl](http://www.zbo-ccd.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

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 deeluitmakend: - DEC-advies
  - Weergave wet en regelgeving



# 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](http://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   11500 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																				
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>UMC Utrecht</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>30244197</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	30244197														
Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht																					
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																					
KvK-nummer	30244197																					
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>	<table border="1"><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>t.a.v. Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>12007</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>3501 AA   Utrecht</td></tr><tr><td>IBAN</td><td></td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Straat en huisnummer	t.a.v. Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501 AA   Utrecht	IBAN		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht										
Straat en huisnummer	t.a.v. Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht																					
Postbus	12007																					
Postcode en plaats	3501 AA   Utrecht																					
IBAN																						
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																					
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr.</td><td><input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr.	<input type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]			Afdeling	[REDACTED]			Telefoonnummer	[REDACTED]			E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr.	<input type="checkbox"/> Mw.																			
Functie	[REDACTED]																					
Afdeling	[REDACTED]																					
Telefoonnummer	[REDACTED]																					
E-mailadres	[REDACTED]																					
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr.</td><td><input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[REDACTED]</td><td></td><td>@umcutrecht.nl</td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr.	<input type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]			Afdeling	[REDACTED]			Telefoonnummer	[REDACTED]			E-mailadres	[REDACTED]		@umcutrecht.nl
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr.	<input type="checkbox"/> Mw.																			
Functie	[REDACTED]																					
Afdeling	[REDACTED]																					
Telefoonnummer	[REDACTED]																					
E-mailadres	[REDACTED]		@umcutrecht.nl																			

- 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 | 01 | .05 | .2015 |
| Einddatum  | 30 | .04 | .2020 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Hersenverbindingen die betrokken zijn bij voedselkeuze
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- |             |  |
|-------------|--|
| Naam DEC    |  |
| Postadres   |  |
| E-mailadres |  |

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- 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.*

## 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 [REDACTED]

Functie [REDACTED]

Plaats Utrecht [REDACTED]

Datum 13 - 05 - 2015 [REDACTED]

Handtekening [REDACTED]







## Projectvergunning

### gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: UMC Utrecht  
 Adres: Postbus 12007  
 Postcode en woonplaats: 3501 AA Utrecht  
 Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 augustus 2015 tot en met 30 april 2020, voor het project 'Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze' met aanvraagnummer AVD115002015119, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijke onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen bij digitale indiening op 19 mei 2015;
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 19 mei 2015;
  - b. Niet-Technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 19 mei 2015;
  - c. Advies van dierexperimentencommissie DEC Utrecht d.d. 13 mei 2015 en ontvangen op 19 mei 2015.

### Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Optogenetische en farmacogenetische manipulatie van voedselkeuze	- Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> ) (man): Wistar Crl:WU; TH::Cre - Muizen ( <i>Mus musculus</i> ) (man): C57/Bl6 en verschillende Cre-lijnen	1000 ratten: 750- Wistar Crl:WU 250- TH::Cre 500 muizen: 200- WT (C57/Bl6) 300- Cre-lijnen	Matig
In vitro electrofysiologie en functionele mapping	- Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> ) (man en vrouw): Wistar Crl:WU; TH::Cre - Muizen ( <i>Mus musculus</i> ) (man en vrouw): C57/Bl6 en verschillende Cre-lijnen	300 ratten: 200- Wistar Crl:WU 100- TH::Cre 200 muizen: 50- WT (C57/Bl6) 150- Cre-lijnen	Licht- 25% Matig- 25% Terminaal- 50%
In vivo elektrofysiologie en optometrie	- Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> ) (man): Wistar Crl:WU; TH::Cre - Muizen ( <i>Mus musculus</i> ) (man): C57/Bl6 en verschillende Cre-lijnen	300 ratten: 150- Wistar Crl:WU 150- TH::Cre 150 muizen: 100- WT (C57/Bl6) 50- Cre-lijnen	Matig

### Voorwaarde:

In Artikel 10, eerste lid, onder a, Wet op de dierproeven, 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

**Datum**  
25 juni 2015

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD115002015119

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

**Datum**  
25 juni 2015

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD115002015119

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.

**Van:** ZBO-CCD  
**Verzonden:** donderdag 25 juni 2015 10:18  
**Aan:** dec-utrecht@umcutrecht.nl  
**Onderwerp:** Terugkoppeling beslissing aanvraag AVD115002015119

Geachte heer/mevrouw,

Op 13 mei 2015 heeft de DEC Utrecht advies uitgebracht aan de CCD betreffende het project 'Neuronale circuits die betrokken zijn bij voedselkeuze', uw referentie 2015.I.527.006. Wij danken u voor uw advies, en koppelen graag het oordeel van de CCD over deze aanvraag aan u terug.

De CCD kon zich vinden in de inhoud van uw advies, met een uitzondering: de dieren die in dierproef 'In vitro electrofysiologie en functionele mapping' twee keer een operatie ondergaan worden als matig ongerief geclassificeerd.

De CCD heeft besloten de vergunning, overeenkomstig uw advies, te verlenen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)