

Inventaris Wob-verzoek W16-12S									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2015352								
1	Aanvraagformulier				x		x		
2	Projectvoorstel				x			x	
3	Niet-technische samenvatting	x		x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x			x	
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x			x	
6	DEC-advies				x			x	
7	Ontvangstbevestiging				x		x		
8	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
9	Reactie verzoek aanvulling				x		x	x	
10	Advies CCD		x						x
11	Beschikking en vergunning				x		x	x	
12	Mail beschikking 2-2-2016				x		x		
13	Mail terugkoppeling DEC 2-2-2016				x		x	x	

AVD 11500 2015 352

21 DEC 2015



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven *Administratieve gegevens*

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.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><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><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Instantie voor Dierenwelzijn</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>NL27INGB0000425267</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	30244197	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501 AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																	
KvK-nummer	30244197																	
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn																	
Postbus	12007																	
Postcode en plaats	3501 AA Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
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><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><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Instantie voor Dierenwelzijn</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>NL27INGB0000425267</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	30244197	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501 AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																	
KvK-nummer	30244197																	
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn																	
Postbus	12007																	
Postcode en plaats	3501 AA Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[REDACTED]</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><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td></td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td></td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres			
(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.																
Functie																		
Afdeling																		
Telefoonnummer																		
E-mailadres																		

- 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 1 - 1 - 2016
- Einddatum 1 - 1 - 2021
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Molecular Imaging of laboratory animals
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Moleculaire beeldvorming van proefdieren
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC Utrecht
- Postadres Postbus 85500 3508 GA Utrecht
- E-mailadres dec-utrecht@umcutrecht.nl

4 Betaalgegevens

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

5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

Utrecht

1



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
 - For routine production, describe what will be produced and for which uses.
 - For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.
-

In both basic science and translational research, imaging techniques are used to visualize and quantify biological processes *in vivo*. Many different research fields are using imaging techniques, for example neurology, oncology, cardiology and orthopaedics, to study diseases and treatment strategies using contrast agents.

In the past, many animals were required to study for instance the biodistribution of a new drug or therapy development. At different time points a group of animals were dissected and the amount of radioactivity in each tissue/organ was measured. As such many animals were required using this approach – different time points and large biological variation - while only 1D (i.e. the total amount of drug inside an organ) or 2D (i.e. distribution of compound within a particular tissue slice) information was obtained. These approaches provide no information on dynamics of compound uptake within the animal, which is of utmost important for development of new therapeutic strategies. Therefore, 3D *in vivo* imaging techniques represent a huge step forward in preclinical research. Using *in vivo* imaging techniques, the animal can be imaged multiple times without being euthanized (Heskamp et al. 2014; Ivashchenko et al. 2015; Vastenhouw et al. 2007) and much more relevant information can be obtained, i.e. the exact location and the amount of the drug at every time-point of the experiment. Also, translational research itself can be performed faster, since the same imaging techniques are used in humans.

Since small laboratory animals are much smaller and physiological processes are usually much faster than in human, dedicated preclinical imaging scanners are developed. Different scanners for different applications like 3D-functional imaging using Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET) and Optical Imaging (OI) combined with 3D-anatomical imaging using Computed Tomography (CT) are available. Scanners developed by ██████ are state-of-the-art SPECT/PET/CT/OI scanners which are used world-wide in basic and translational research, see for example (ter Heine et al. 2014; Miest, Frenzke, and Cattaneo 2013; van Dijk et al. 2015; van Oosterom et al. 2014). Today, ██████ equipment is already used in more than 130 peer-reviewed publications.

Based on researcher's feed-back, specific research requests and new technical developments, the SPECT/PET/CT/OI scanners are continuously being improved. These developments include continuous work on improvement of image ██████, detection ██████, ██████ and possibilities of ██████ animal imaging. As an example, better ██████ allows to visualize ██████ in animals *in vivo* (particularly critical in tumour, bone and brain imaging). Higher ██████ allows to detect ██████ receptor densities, perform ██████ imaging (e.g. ██████ of compounds) and increase the total time radiopharmaceutical compound can be followed *in vivo* in one animal. Improvement of these characteristics in our scanners diminish the need for extensive *ex vivo* investigations (i.e. autoradiography and histology) that are currently used as a "gold standard" in multiple areas of translational research, mainly due to their superior resolution. ██████ previous developments already illustrated that high-resolution *in vivo* SPECT can be used

as an alternative for histological studies (Branderhorst et al. 2014) with up to 0.015µL volumetric resolution (Ivashchenko et al. 2014). At the same time, although the performance of [REDACTED] scanners was improved significantly over the last decade (Beekman et al. 2005; van der Have et al. 2009; Goorden et al. 2013; van Oosterom et al. 2014; Ivashchenko et al. 2015), areas of translational research that requires [REDACTED] of imaging devices (e.g. brain receptor mapping) still mainly rely on *ex vivo* imaging instead of *in vivo* investigations due to better [REDACTED] of those techniques. Therefore, further improvement of SPECT/PET/CT/OI scanners in terms of higher [REDACTED] and [REDACTED] can boost *in vivo* research – which is essential in brain research – and could minimize total number of animals required for preclinical research.

In this proposal, advances in imaging equipment and their associated contrast agents are first evaluated and optimized in plastic phantoms. Nevertheless, due to complex longitudinal changes in e.g. radiotracer distribution within the animal, final validation with animal imaging is required. Results of this evaluations and corresponding optimal imaging protocols are usually published in peer-reviewed international journals (among others, Ivashchenko et al. 2015; Ivashchenko et al. 2014; Goorden et al. 2013).

The use of animals for evaluation of new technical developments of the scanners and optimization of imaging protocols is requested in this proposal.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The imaging equipment of [REDACTED] is specifically engineered and developed for state-of-the art small-animal imaging. The scanner can be used for mice, rats and even medium-size animals like rabbits which have their own requirements and optimization.

Based on research developments and feed-back from researchers working with the systems, the system is continuously optimized (i.e. [REDACTED] and [REDACTED]) and new features are added. New parts are developed for the system, first tested and optimized using plastic phantoms and finally evaluated with researchers in animals and published in high-ranked journals. In recent years, we already developed a series of preclinical scanners, provided multiple improvements of these systems and illustrated their beneficial effect on the quality of *in vivo* images and research (Ivashchenko et al. 2015; Ivashchenko et al. 2014; Goorden et al. 2013; Wu et al. 2011; Wu et al. 2014; Beekman et al. 2009; Branderhorst et al. 2014; van der Have et al. 2009; Branderhorst et al. 2012).

This project proposal contains two main research objectives:

1. Imaging of animals [REDACTED]
A continuation of work on development and refinement of preclinical SPECT/PET/CT/OI scanners (e.g improvement of [REDACTED] and [REDACTED]) and associate imaging protocols (e.g. with different hardware, scan parameters, study setup, animal handling or radioligands/contrast agents). The exact technical improvements in [REDACTED] and [REDACTED] planned in the next 5 year cannot be disclosed, however this information is available.
2. Awake animal imaging
The potential of imaging animals while they [REDACTED] will be evaluated. In contrast to human clinical evaluation, small-animal imaging required

animals [REDACTED] what ultimately effect normal biodistribution of radiopharmaceutical compound in the brain (Shtoyerman et al. 2000; Martin et al. 2006; Tassonyi et al. 2002). In addition, imaging [REDACTED] animals removes the largest [REDACTED] during longitudinal studies, i.e. [REDACTED]. To perform [REDACTED] animals using SPECT/PET you need a [REDACTED] and [REDACTED] system [REDACTED] et al. 2013) with [REDACTED] image resolution. The [REDACTED] SPECT/PET/CT/OI system [REDACTED] (van der Have et al. 2009; Goorden et al. 2013; Ivashchenko et al. 2015). In this specific procedure we are optimizing [REDACTED] animal imaging.

The researchers associated with the animal research are also part of the [REDACTED] development team – which published over 40 papers on the systems [REDACTED] - and are such in close contact with the engineers and researchers designing and implementing new developments.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

3D imaging techniques are a huge step forward in preclinical imaging. Tiny details of biological processes can be studied and followed over time in a single animal. As such, much more information is obtain from a single study, and translational research can be performed faster since the same imaging techniques are used in humans. Imaging devices described here, i.e. SPECT/PET/CT/OI scanners, can visualize (dynamic) biological processes in animals, information from which can be used to answer different questions of fundamental research. Ultimately, this can be translated into fundamental research in the field of biology, pathology and pharmacology (Miest, Frenzke, and Cattaneo 2013; ter Heine et al. 2014).

Objective 1 (Imaging animals [REDACTED] of this proposal covers continuation of work on development and refinement of preclinical SPECT/PET/CT/OI scanners and associate imaging protocols (e.g. with different hardware, scan parameters, study setup, animal handling or radioligands/contrast agents). These developments include continuous work on improvement of image [REDACTED] and [REDACTED] of scanners.

[REDACTED] plays an essential role in small animal imaging, particularly in research areas that requires sub-cellular level of details (e.g. brain receptors mapping, necrosis and tumour imaging) that is currently beyond capabilities of *in vivo* imaging. Thus, via improvement of spatial [REDACTED] of preclinical scanners, more details about the biological processes are revealed *in vivo* (Branderhorst et al. 2014; Ivashchenko et al. 2014). This ultimately diminishes the need for extensive *ex vivo* investigations with laboratory animals in more and more applications that currently cannot rely on *in vivo* techniques due to their relatively low [REDACTED]. By increasing [REDACTED] of the scanners, [REDACTED] process can be studied *in vivo* (Ivashchenko et al. 2015; Befera, Badea, and Johnson 2014; Hendrikx et al. 2015). At the same time, higher sensitivity increases total time that radiopharmaceutical compounds can be imaged *in vivo* with one animal (e.g. detects [REDACTED] radioactive signals). This, eventually, minimizes the amount of animals that are required for longitudinal studies during development of new therapies and [REDACTED] evaluations. As such, [REDACTED] is continuously improving hardware and software to increase both [REDACTED] and [REDACTED] for further refinement and reduction in animal studies.

Eventually, some technical developments of preclinical imaging techniques can be applied into clinics (e.g. clinical high resolution imaging systems, recently launched [REDACTED] system: [REDACTED]).

In contrast to human clinical evaluation, small-animal imaging requires animals being [REDACTED]. The use of [REDACTED] during SPECT/PET brain imaging of animals can have profound effects on normal cerebral blood flow (Shtoyerman et al. 2000), rates of oxygen metabolism and glucose utilization ([REDACTED] et al. 2006), receptor expression (Tassonyi et al. 2002), and perhaps even receptor occupancy. Thus, SPECT/PET results obtained with [REDACTED] animals may not accurately report the variable of interest and can results in wrong outcomes in translational research. In addition, recovering from the [REDACTED] is

an additional stressor for the animal involved in longitudinal follow-up studies. Being able to scan [REDACTED] animals can have a huge impact on studies like brain research and behavioural studies, resulting in easier translation and more meaningful comparison of results obtained with non-anesthetized rodents and bigger animals or humans. At the same time, this will decrease discomfort and/or stress to animals involved in longitudinal studies. Until recently, preclinical SPECT/PET imaging of [REDACTED] animals wasn't possible. Within objective 2 ([REDACTED] animal imaging) of this proposal we will work on development and optimization of [REDACTED] animal imaging technology.

All imaging protocols developed at [REDACTED] are used to educate new and existing [REDACTED] users, aimed to kick-start their research and as such obtain the best-possible results with fewer animals.

References

- [REDACTED]
- Beekman, Freek J, Brendan Vastenhouw, G. van der Wilt, Marcia Vervloet, R. Visscher, Jan Booij, Mirjam Gerrits, Ruud M Ramakers, and Frans van der Have. 2009. "3-D Rat Brain Phantom for High-Resolution Molecular Imaging." *Proceedings of the IEEE* 97 (12): 1997–2005. doi: 10.1109/JPROC.2009.2028363.
- Befera, Nicholas T, Cristian T Badea, and G Allan Johnson. 2014. "Comparison of 4D-microSPECT and microCT for Murine Cardiac Function." *Molecular Imaging and Biology* 16 (2): 235–45. doi: 10.1007/s11307-013-0686-z.
- Branderhorst, Woutjan, Erwin LA Blezer, Mischa Houtkamp, Ruud M Ramakers, Jeroen H van den Brakel, Henry Witteveen, Frans van der Have, et al. 2014. "Three-Dimensional Histologic Validation of High-Resolution SPECT of Antibody Distributions within Xenografts." *Journal of Nuclear Medicine* 55 (5): 830–37. doi: 10.2967/jnumed.113.125401.
- Branderhorst, Woutjan, Frans van der Have, Brendan Vastenhouw, Max A Viergever, and Freek J Beekman. 2012. "Murine Cardiac Images Obtained with Focusing Pinhole SPECT Are Barely Influenced by Extra-Cardiac Activity." *Physics in Medicine and Biology* 57 (3): 717–32. doi: 10.1088/0031-9155/57/3/717.
- Goorden, Marlies C, Frans van der Have, Rob Kreuger, Ruud M Ramakers, Brendan Vastenhouw, J Peter H Burbach, Jan Booij, Carla F M Molthoff, and Freek J Beekman. 2013. "VECTOR: A Preclinical Imaging System for Simultaneous Submillimeter SPECT and PET." *Journal of Nuclear Medicine* 54 (2): 306–12. doi: 10.2967/jnumed.112.109538.
- Hendriks, Geert, Marijke De Saint-Hubert, Ingrid Dijkgraaf, Matthias Bauwens, Kim Douma, Roel Wierds, Ivo Pooters, et al. 2015. "Molecular Imaging of Angiogenesis after Myocardial Infarction by (111)In-DTPA-cNGR and (99m)Tc-Sestamibi Dual-Isotope Myocardial SPECT." *EJNMMI Research* 5 (January): 2. doi: 10.1186/s13550-015-0081-7.
- Heskamp, Sandra, Otto C Boerman, Janneke DM Molkenboer-Kuening, Rutger HT Koornstra, Sabine C Linn, Wim JG Oyen, Winette TA van der Graaf, and Hanneke WM van Laarhoven. 2014. "Dynamics of IGF-1R Expression during Endocrine Breast Cancer Treatment." *Molecular Imaging and Biology* 16 (4):

529–37. doi:10.1007/s11307-014-0723-6.

Ivashchenko, Oleksandra, Frans van der Have, Marlies Goorden, Ruud Ramakers, and Freek J Beekman. 2015. "Ultra-High-Sensitivity Sub-Mm Mouse SPECT." *Journal of Nuclear Medicine*, February. doi:10.2967/jnumed.114.147140.

Ivashchenko, Oleksandra, Frans van der Have, Jose L Villena, Harald C Groen, Ruud M Ramakers, Harrie H Weinans, and Freek J Beekman. 2014. "Quarter-Millimeter-Resolution Molecular Mouse Imaging with U-SPECT+." *Molecular Imaging* 13 (November): 1–8. doi:10.2310/7290.2014.00053.

Miest, Tanner S, Marie Frenzke, and Roberto Cattaneo. 2013. "Measles Virus Entry through the Signaling Lymphocyte Activation Molecule Governs Efficacy of Mantle Cell Lymphoma Radiovirotherapy." *Molecular Therapy* 21 (11): 2019–31. doi:10.1038/mt.2013.171.

Shtoyerman E, Arieli A, Slovin H, Vanzetta I, Grinvald A. "Long-term optical imaging and spectroscopy reveal mechanisms underlying the intrinsic signal and stability of cortical maps in V1 of behaving monkeys." *J Neurosci* 2000;20:8111–8121.

Tassonyi E, Charpantier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. "The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia." *Brain Res Bull* 2002;57:133–150. doi:10.1016/S0361-9230(01)00740-7.

Ter Heine, Rob, Rogier Lange, Oscar B Breukels, Haiko J Bloemendal, Rob G Rummenie, Antoinette M Wakker, Hilly de Graaf, et al. 2014. "Bench to Bedside Development of GMP Grade Rhenium-188-HEDP, a Radiopharmaceutical for Targeted Treatment of Painful Bone Metastases." *International Journal of Pharmaceutics* 465 (1-2). Elsevier B.V.: 317–24. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.01.034.

Van der Have, Frans, Brendan Vastenhouw, Ruud M Ramakers, Woutjan Branderhorst, Jens O Krah, Changguo Ji, Steven G Staelens, and Freek J Beekman. 2009. "U-SPECT-II: An Ultra-High-Resolution Device for Molecular Small-Animal Imaging." *Journal of Nuclear Medicine* 50 (4): 599–605. doi:10.2967/jnumed.108.056606.

Van Dijk, Laura K, Otto C Boerman, Gerben M Franssen, Johannes Ham Kaanders, and Johan Bussink. 2015. "Cetuximab-F(ab')₂-SPECT and FDG-PET for Prediction and Response Monitoring of Combined Modality Treatment of Human Head and Neck Carcinomas in a Mouse Model." *Journal of Nuclear Medicine* 31 (0). doi:10.2967/jnumed.114.148296.

Van Oosterom, Matthias N, Rob Kreuger, Tessa Buckle, Wendy a Mahn, Anton Bunschoten, Lee Josephson, Fijs Wb van Leeuwen, and Freek J Beekman. 2014. "U-SPECT-BioFluo: An Integrated Radionuclide, Bioluminescence, and Fluorescence Imaging Platform." *EJNMMI Research* 4 (January): 56. doi:10.1186/s13550-014-0056-0.

Vastenhouw, Brendan, Frans van der Have, a J a van der Linden, L von Oerthel, Jan Booij, J Peter H Burbach, Marten P Smidt, and Freek J Beekman. 2007. "Movies of Dopamine Transporter Occupancy with Ultra-High Resolution Focusing Pinhole SPECT." *Molecular Psychiatry* 12 (11): 984–87.

doi: 10.1038/sj.mp.4002028.

Wu, Chao, Johan R de Jong, Hugo A Gratama van Andel, Frans van der Have, Brendan Vastenhouw, Peter Laverman, Otto C Boerman, Rudi AJO Dierckx, and Freek J Beekman. 2011. "Quantitative Multi-Pinhole Small-Animal SPECT: Uniform versus Non-Uniform Chang Attenuation Correction." *Physics in Medicine and Biology* 56 (18): N183–93. doi: 10.1088/0031-9155/56/18/N01.

Wu, Chao, Pieter EB Vaissier, Brendan Vastenhouw, Johan R de Jong, Riemer HJA Slart, and Freek J Beekman. 2014. "Influence of Respiratory Gating, Image Filtering, and Animal Positioning on High-Resolution Electrocardiography-Gated Murine Cardiac Single-Photon Emission Computed Tomography." *Molecular Imaging* 13 (1 mm): 1–11. doi: 10.2310/7290.2014.00052.

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

Performance evaluation and testing of newly developed systems and imaging protocols can, to some extent, be done with various phantoms (e.g. plastic models). However, number of final tests/experiments will need to be done with live animals.

During typical experiment in this project anesthetized animal receives an injection of a radioligand (SPECT/PET) or a contrast agent (CT/OI). This can be, for example, radiolabeled molecules (radioligand) that are binding to specific biological molecules. After this, the anesthetized animal is imaged in the SPECT/PET/CT/OI scanner. The scanner (in this case SPECT/PET) detects gamma radiation emitted by the molecules and, after multiple calculations, visualizes it as a 3D (three dimensional) biodistribution of the radioligand in the live animal. Multiple image quality characteristics that can be extracted from the image of 3D-biodistribution (e.g. *in vivo* imaging [redacted]) are used to characterise and optimize the performance of the system. The animal used for an imaging experiment is usually euthanized after the end of image acquisition.

For the [redacted] animal scans, first, animals are gradually trained to spend time in a [redacted] that allows for [redacted] inside [redacted] inside the [redacted]. Based on previous results – DEC 2012.I.03.031 – different training options, including rewarding strategies, were evaluated. Based on these results and in consultancy with the IvD, a training scheme will be created to minimize [redacted]. On the day of SPECT/PET scan, the animal is injected with a radioligand and is placed in the [redacted] that is used during training. The [redacted] is transferred to the [redacted]. During the time that the animal spends in the [redacted] SPECT/PET images of radioligand's biodistribution can be acquired. Stress of [redacted] will be monitored during [redacted] in terms of [redacted] inside the [redacted] and visual observation of [redacted]. If the animal shows signs of discomfort/stress (e.g. too high/low breathing or constantly [redacted] from [redacted] to the [redacted]), the experiment will be terminated. However, this behaviour is not expected since the animal is trained inside this [redacted] and only animals showing mild discomfort after training are used.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Two types of animal procedures, 'Imaging of animals [redacted] (1) and [redacted] animal imaging' (2), will be used in this project. The basic outline of the animal procedures are as follows:

Procedure 1:

Acquisition of SPECT/PET/CT/OI images require presents of a radioligand (SPECT and PET) or contrast agent (CT and OI) in the animal. One or more radioligands or contrast agents will be injected.

Animal will be imaged [REDACTED]

Procedure 2:

Animal will be trained to be [REDACTED] in the [REDACTED] to minimize stress.

Acquisition of SPECT/PET/CT/OI images require presents of a radioligand (SPECT and PET) or contrast agent (CT and OI) in the animal. Selected radioligand or contrast agent will be injected.

Animal will be imaged [REDACTED]

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

Development of new components in the imaging devices requires different protocols. In this project we aim to cover all various developments that can be realized in the coming years. With these developments we want to ensure that, for example, fewer animals will be required to answer one research question. This can be achieved by either improving the image quality of a single scan (e.g. increasing visible number of details or functional parameters that can be extracted from the images) or prolonging possible duration of longitudinal follow-up scan sequence with one animal.

Further reduction of total number of animals required will be covered by our developments on standardization of imaging experiments. This aspect is addressed by developments on optimization of animal body position during the image acquisition. Dedicated animal holders (e.g. tooth holder for animal head or knee holder for orthopedic research) provides reproducible imaging with different animals and better monitoring of physiological parameters (e.g. respiration and cardiac triggering during the scan) by allowing better access to the sides of physiological signals (respiration, heart beat). Furthermore, by evaluation of the [REDACTED]-animal method, a new research methods will become available for behavioral studies and to minimize [REDACTED] influences of biodistribution and biosocial processes.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Imaging of animals [REDACTED]
2	[REDACTED] animal imaging
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



4.

Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	11500				
1.2 Provide the name of the licenced establishment.	UMC Utrecht				
1.3 List the serial number and type of animal procedure.	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Serial number</th> <th style="text-align: left;">Type of animal procedure</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">1</td> <td style="padding: 2px;">Imaging of animals </td> </tr> </tbody> </table>	Serial number	Type of animal procedure	1	Imaging of animals
Serial number	Type of animal procedure				
1	Imaging of animals				

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Acquisition of SPECT/PET images requires presence of a radioligand (SPECT and PET) or contrast agent (CT and OI) inside the animal. Usually, selected radioligand or contrast agent will be injected while the animal is anesthetized (point 4). However, it may be needed to inject the contrast into an awake animal (point 1). For example the anaesthesia can have an adverse effect on biodynamics of the ligand like ¹²³I FP-CIT for visualization of dopamine transporters). Another example is that a few hours might be required for a radioligand or contrast agent to reach its optimal biodistribution within the animal.

With the latest developments in both [REDACTED] (Branderhorst et al. 2014), [REDACTED] (Ivashchenko et al. 2015) and the ability to image glucose at the same time (Goorden et al. 2013), new studies based on the previous results by Vastenhouw et al. will provide more details and new information improving accuracy of *in vivo* brain studies.

After administration of radioligand or contrast agents, biodistribution with SPECT/PET/CT/OI equipment will be performed.

Longitudinal follow-up imaging:

For some radioligands or contrast agents a relatively long time - hours to days - is required to reach their optimal biodistribution within the animal. At the same time, information on longitudinal changes in the biodistribution provides crucial information about the compound. Therefore, imaging of longitudinal changes in biodistribution will occasionally be required to optimize performance of the system for longitudinal follow-up imaging studies. In these cases 'Awakening from the anaesthesia' (point 5) and 'Housing of the animal' (point 6) will be required. Adding a radioligand or contrast agent, induction with anesthesia, and scanning (points 1-4) will be repeated prior every imaging experiment. Between imaging sessions, animals will be housed under normal conditions (6).

After the end of the SPECT/PET/CT/OI scan, or the last scan in the case of longitudinal imaging, every animal will be euthanized.

- 90% of the experiments are terminal.
- up to 10% of the experiments can be repetitive (3, 5 and 6).
- Some procedures will be carried out occasionally (1, 5 and 6).

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Point 1. Administration of radioligand or contrast agent in awake animal

- a) Frequency: min 1, maximum 4
- b) Clinical effects: single i.p./i.v injection
- c) Nature and duration of the experiment: single administration (can be i.p., i.v., subcutaneous, oral or inhalation)
- d) Time interval between the experiments: if applicable, see 6
- e) Total duration of the experiment: short, less than 1 minute

Point 2.1 Induction of anaesthesia for imaging experiment with rats/mice

Induction: KMA-mix / isoflurane, single i.p./i.v. injection.

Maintenance (if less than 1.5 hours): Appropriate anaesthesia

- a) Frequency: min 1, maximum 4
- b) Clinical effects: loss of sensation and consciousness
- c) Nature and duration of the experiment: single i.p./i.v. injection
- d) Time interval between the experiments: if applicable see 4
- e) Total duration of the experiment: a few minutes to several hours

Point 2.2 Induction of the anaesthesia for imaging experiment with rabbits

If necessary, the tranquilizer medetomidine will be used, followed by:

Induction (A or B): Appropriate anaesthesia

Maintenance (I or II): Appropriate anaesthesia

- a) Frequency: min 1, maximum 3
- b) Clinical effects: loss of sensation and consciousness
- c) Nature and duration of the experiment: possible single injections
- d) Time interval between the experiments: if applicable see 4
- e) Total duration of the experiment: minimum 1, maximum 4 hours

Point 3. Administration of radioligand or contrast agent in anesthetized animal

Acquisition of SPECT/PET images requires presence of the radioligand in the animal. During this step, the radioligand of interest will be administered (i.p. or i.v.) in previously anesthetized animal.

- a) Frequency: min 1, maximum 4
- b) Clinical effects: none
- c) Nature and duration of the experiment: single injection (i.p., i.v., subcutaneous, oral or inhalation)
- d) Time interval between the experiments: if applicable see 6
- e) Total duration of the experiment: short

Point 4. Imaging with SPECT/PET/CT/OI equipment.

The animal is fixed in an animal bed while the scan is acquired. During the imaging experiment physiological parameters of the animal will be monitored. In case of imaging with CT / OI scanner: once, \pm 10 minutes.

- a) Frequency: min 1, maximum 4
- b) Clinical effects: none
- c) Nature and duration of the experiment: animals under anaesthesia
- d) Time interval between the experiments, if applicable see 6
- e) Total duration of the experiment: a few minutes to several hours

Point 5. Awakening from the anaesthesia (Occasionally)

- a) Frequency: min 1, maximum 3
- b) Clinical effects: animals wakes up in the controlled environment
- c) Nature and duration of the experiment: minutes
- d) Time interval between the experiments: see 6
- e) Total duration of the experiment: short

Point 6. Housing of the animals (Occasionally)

The animals are housed and checked daily under normal conditions in a designated area. Time interval between experiments is not less than one day. Follow-up studies of animals can be either short term (7 days) or long term (up to 30 days). Short term follow-up will show pharmacodynamics using the same animal up to a maximum of 4 times with at least 24 hours between two consecutive measurements. When long term follow-up of scans are required, steps 1 to 5 are repeated before each scan.

- a) Frequency: min 1, maximum 3
- b) Clinical effects: none
- c) Nature and duration of the experiment: animals are housed indoor
- d) Time interval between the experiments: a minimum of 24 hours between experiments
- e) Total duration of the experiment: up to 30 days

Point 7. Euthanasia

Overdose of euthanial (200 mg/mL pentobarbital, ip or iv injection), whole animal perfusion fixation or cervical dislocation after the last imaging experiment. Tissues/organs are optionally collected for further analysing.

- a) Frequency: once
- b) Clinical effects: death
- c) Nature and duration of the experiment: overdose of euthanial/cervical dislocation/perfusion fixation
- d) Time interval between the experiment: --
- e) Total duration of the experiment: short

Expected results: Optimization of both hardware and software parameters of the imaging system.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The scans will be one-off scans as proof-of-principal; no statistical methods are used for this.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

The experiments are conducted on mice, rats and rabbits since these animals are used worldwide in preclinical research. In 90% of the experiments, surplus mice and rats can be used from internal supply. Surplus rabbits are generally not available and therefore rabbits will need to be ordered. The age and sex of the animal is usually not important, but for some cases the weight (size) of the animal is important. In those cases, selection of younger or older animals from the surplus stock is preferred.

Based on 5 years statistics of previous experiments, estimate the number of animals needed for every testing procedure per year is as follows:

1) Various contrast agents -> 5

Such as optical imaging contrast agent, contrast medium and CT radioligands for dopamine receptor, bone, heart, glucose, brain blood flow, imaging of F18 distribution, etc. Contrast agents used in this experiment will be either standard available tracers, or tracers which have been already tested. As such information about i.e. toxicity will be known at time of experiment and will be- if required - addressed adequately in the experiment.

After this, performance of the equipment needs to be optimized for each radioligand:

2) Variations in equipment settings -> 4

Such as [redacted] size, [redacted] tube size, acquisition parameters etc.

3) Various concentrations of radioligand -> 2

4) Variations in experimental design -> 2

Terminal experiments or kinetic biodistribution over time

5) Species: mouse & rat -> 2

Number of unique experiments: -> $(5 \times 4 \times 2 \times 2 \times 1) \times 5 \text{ years} = 80 \text{ mice/year} \times 5 = 400 \text{ mice}$

Number of unique experiments: -> $(5 \times 4 \times 2 \times 2 \times 1) \times 5 \text{ years} = 80 \text{ rats/year} \times 5 = 400 \text{ rats}$

90% mild: 360 mice, 360 rats

10% moderate: 40 mice, 40 rats

The number of variations in experiments for rabbits is smaller:

1) Various contrast agents -> 3

Such as CT contrast agent and radioligands for dopamine receptor, bone, heart, brain blood flow, etc.

After this, performance of the equipment needs to be optimized for every radioligand type:

2) Variations in equipment settings -> 2

Acquisition duration, etc

3) Various concentrations of the radioligand -> 2

4) Variations in experimental design -> 2

Terminal experiments or kinetic biodistribution over time

5) minimum number of animals per group -> 1

Number of unique experiments: -> $24 \times 5 \text{ years} = 120 \text{ rabbits}$

90% mild: 108 rabbits

10% moderate: 12 rabbits

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

All animal experiments are terminal; in 90% of the cases the animal will be scanned only once, in 10% of the cases the animal is scanned multiple times. Longitudinal follow up imaging needs to be acquired to provide crucial information on dynamic changes in radioligand biodistribution within the animal. Due to the biological half-life, the radioligand is cleared from the animal. This lowers the signal strength over time for which the scanner needs to be optimized/adjusted. After the experiments, animals are radioactive which limits the re-use.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement

All developments performed at [REDACTED] are first extensively evaluated on plastic phantoms. In some cases, specific phantoms are developed and are available for researchers like the 3D rat brain ([REDACTED] et al. 2009). In addition, emulation software has been developed – and is also available for researchers - to optimize scan duration and injected dose based on previous acquisitions or only a single mouse acquisition. Visualization of biological processes in living animals, the main purpose of this equipment, can only be done in living animals.

Reduction & refinement (of experiment)

Reduction and refinement of animal experiments will be done by development of optimal imaging protocols, including the optimal amount of administered activity and image acquisition parameters (e.g. duration of scan, number [REDACTED] for new imaging components of SPECT/PET/CT/OI scanners: First, prior to the initial animal scan with a new scanner component, optimal scan parameters for animal scans will be estimated based on simulations and results of phantom- based evaluation (e.g. [REDACTED] and [REDACTED]) of the component. After this, initial animal scan, with what is expected to be the “optimal” setup, will be performed. Next, image quality will be analyzed and, if needed, dedicated emulation software will be used to verify how changes in the protocol (e.g. lower [REDACTED] or different acquisition [REDACTED]) influence the quality of *in vivo* scans. Results of these analyses will be iteratively compared with optimal imaging protocol setup and, if they show a possibility of significant image quality improvement, will be used for additional animal experiments. This scheme of imaging protocol development allows for iterative refinement of acquisition setup with minimal number of animals.

Refinement

This type of imaging equipment is specially designed for small animals, like mice, rats and rabbits. In this matter we optimize the experiments to get the best information per animal. Special animal beds including temperature control, animal monitoring are used to optimize imaging and animal conditions.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

To minimize possible stress and discomfort to the animal during radioligand or contrast agent administration, animals will shortly be anaesthetized. At the same time, physiological parameters of anesthetized animal (e.g. body temperature, respiration and or/ heart rate) will be monitored and regulated if needed.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Discomfort or mild pain to the animal will be caused only during radioligand or contrast agent administration. To minimize possible discomfort of the animal, majority of injections will be carried with anaesthetized animal.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

In case of repetitive imaging, the animal could show these symptoms in rare cases:

1. Increased level of stress
2. Decrease in appetite and related weight loss
3. Signs of pain/behavioural changes

Explain why these effects may emerge.

Nature of possible adverse effects on animal's welfare during repetitive imaging over few days

1. Increased level of stress >> Repetitive imaging with one animal requires multiple awakening of the animal from the anaesthesia. Although the conditions of the awakening are optimized (e.g. use of external heating to keep body temperature of the animal), animals still experience stress due to disorientation and corresponding fear.

2. Decrease in appetite and related weight loss >> Might occur as a rare side effect of stress
3. Signs of pain /behavioural changes>> In rare cases radioligand or contrast agent administered in the animal during imaging can induce mild to moderate pain to the animal and/or cause temporary behavioural changes. However great care is taking into account using isotone contrast agents without side-affects.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Possible stress to the animal will be reduced by optimizing animal preparation procedures prior the imaging experiment. Use of anaesthesia during radio ligand administration and while imaging.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Case of repetitive imaging with one animal.

1. Rapid weight loss of 15% within 2 days
2. Abnormally high respiration during long period of time
3. Behavioural changes
4. Signs of pain or discomfort that are not caused by expected discomfort of the experiment

Indicate the likely incidence.

All animal procedures described in this proposal are not expected to cause more than mild/moderate discomfort or pain to the animal. Therefore, occurrence of humane endpoint conditions is not expected and can be described as an outlier.

Based on our previous experience, not more than 2% animals/species per year reaches humane endpoint stage.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

90% Mild: Injection of contrast agent and single scan

10% Moderate: Injection of contrast agent and multiple scans. After each scan, the animal will recover from the anaesthesia causing discomfort/stress.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'signatures'.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

90% of our experiments are terminal and requires use of animals for one imaging session. The presence of radioactivity might interfere with other experiments and longer *ex vivo* scans and/or tissue analysis is performed to validate *in vivo* scans. Overdose of euthanial (200 mg/mL pentobarbital, i.p. or i.v. injection), whole animal perfusion fixation or cervical dislocation of mice, and pentobarbital overdose of rats and rabbits.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	11500				
1.2 Provide the name of the licenced establishment.	UMC Utrecht				
1.3 List the serial number and type of animal procedure.	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Serial number</td> <td>Type of animal procedure</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Imaging of █████ animals</td> </tr> </table>	Serial number	Type of animal procedure	2	Imaging of █████ animals
Serial number	Type of animal procedure				
2	Imaging of █████ animals				

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The use of █████ during SPECT/PET brain imaging of animals can have profound effects on normal cerebral blood flow (Shtoyerman et al. 2000). For example oxygen metabolism rate, glucose utilization (█████ et al. 2006), receptor expression (Tassonyi et al. 2002), and perhaps even receptor occupancy can be affected. This suggests that SPECT/PET results obtained with █████ animals may not accurately report the variable of interest. To study █████ animals using SPECT/PET you need a █████ and very █████ system (Baba et al. 2013) with █████ image █████ The █████

SPECT/PET/CT/OI system nicely matches those requirements (van der Have et al. 2009; Goorden et al. 2013; Ivashchenko et al. 2015). Therefore, there is a need in development and optimization of SPECT/PET imaging equipment and protocols that allows imaging [REDACTED] animal. In this specific procedure we are optimizing [REDACTED] animal imaging.

Based on previous experience and in consultancy with the IvD, the animal is trained to [REDACTED] in a [REDACTED]. The [REDACTED] is transferred to the inside of the imaging device (SPECT/PET scanner). During the time that the animal [REDACTED] SPECT/PET images of radioligand's biodistribution are acquired. To track the [REDACTED] of animal's [REDACTED] in [REDACTED] will be positioned on the [REDACTED]. Signals from the [REDACTED] will be used for retrospective gating of acquired images of radioligand's biodistribution.

Expected results: Optimization of hardware and software parameters for imaging of [REDACTED] animals for the first time using SPECT/PET.

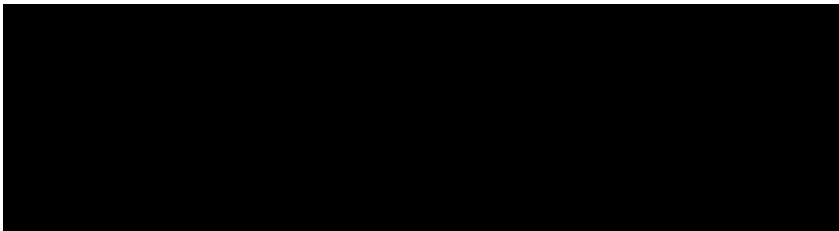
Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

The experiment is split into several parts:

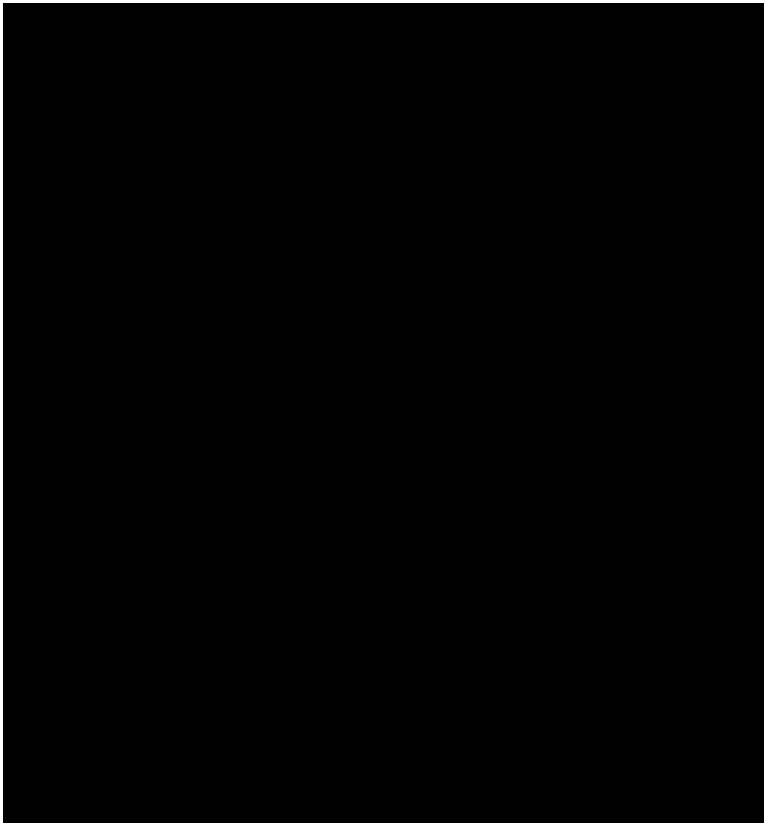
Point 1. Training period

To prevent high levels of stress during imaging, the animals will be trained to spend time in [REDACTED] to imaging experiment [REDACTED] [REDACTED] that allows [REDACTED] of the animal and containing enrichment material, over 2 weeks. Animal stress level is visually checked by an experience animal caretaker, looking at animal's posture and breathing rate.

The size of the [REDACTED] is [REDACTED] mm inner diameter, [REDACTED] to an inner diameter of [REDACTED] mm over [REDACTED] mm length, connected to a [REDACTED] of [REDACTED] mm long and [REDACTED] mm inner diameter (see image below).



This [REDACTED] part will go into the scanner, [REDACTED] the section with [REDACTED] diameter provides [REDACTED] room, even allows the animal to [REDACTED] (see image below).



Bedding and tissues are provided and the mouse has [REDACTED] these and is even able to [REDACTED] its [REDACTED] when the animal is inside the [REDACTED] section. The time spend in the [REDACTED] during training period will be gradually increased from 5 to maximum of 60 min, to minimize the stress at every time-point of the training.

- a) Frequency: 7 days of training
- b) Clinical effects: keeping the animal in [REDACTED]
- c) Nature and duration of the experiment: 5 to 60 min
- d) Time interval between the experiments: 1 to 3 days
- e) Total duration of the experiment: up to 10 days

Point 2. Animal preparation prior imaging experiment

- 1. Induction of the anaesthesia
Appropriate anaesthesia will be used

- a) Frequency: min 1 max 2
- b) Clinical effects: loss of sensation and consciousness
- c) Nature and duration of the experiment: single ip/iv injection
- d) Time interval between the experiments: --
- e) Total duration of the experiment: max 20 min

II. Placement of the [REDACTED]

[REDACTED] of the animal will be shaved in the places of [REDACTED] will be safely attached to animal's [REDACTED] (e.g. with a glue).

- a) Frequency: max 1
- b) Clinical effects: none
- c) Nature and duration of the experiment: max 10 min
- d) Time interval between the experiments: --
- e) Total duration of the experiment: max 10 min

III. Administration of radioligand

Single i.p. or i.v injection of the radioligand

- a) Frequency: max 1
- b) Clinical effects: single i.p/i.v. injection
- c) Nature and duration of the experiment: max 10 min
- d) Time interval between the experiments: --
- e) Total duration of the experiment: max 10 min

IV. [REDACTED] anaesthesia

- a) Frequency: max 1
- b) Clinical effects: animal [REDACTED] from [REDACTED] in [REDACTED]
- c) Nature and duration of the experiment: minutes
- d) Time interval between the experiments: --
- e) Total duration of the experiment: minutes/short

Point 3. Imaging with SPECT/PET equipment

- a) Frequency: max 1
- b) Clinical effects: trained animal is [REDACTED] in a [REDACTED]
- c) Nature and duration of the experiment: max 60 min
- d) Time interval between the experiments: --
- e) Total duration of the experiment: max 60 min

Point 4. Imaging with CT equipment

- a) Frequency: max 1
- b) Clinical effects: none
- c) Nature and duration of the experiment: max 20 min

- d) Time interval between the experiments: --
- e) Total duration of the experiment: max 20 min

Point 5. Euthanasia

Overdose of euthanial (200 mg/mL pentobarbital, i.p. or i.v. injection), whole animal perfusion fixation or cervical dislocation after the last imaging experiment. Tissues/organs are optionally collected for further ex vivo analysing.

- a) Frequency: once
- b) Clinical effects: death
- c) Nature and duration of the experiment: overdose of euthanial/cervical dislocation/perfusion fixation
- d) Time interval between the experiment: --
- e) Total duration of the experiment: short

During the SPECT/PET scan, ████████ of the animal – as an indication of stress - is monitored. When the animal is too stressed, the experiment will be terminated.

This experiment will show feasibility of imaging SPECT/PET animals while ████████ on different tracers and in mice and rats. This will enable other researchers to study ████████ animals using our system.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The scans will be one-off scans as proof-of-principal; no statistical methods are used for this.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

The experiments are conducted on mice and rats since these animals are used worldwide in preclinical research. In 90% of the experiments, surplus mice and rats can be used from internal supply. The age and sex of the animal is usually not important, but for some cases the weight (size) of the animal is important. In those cases, selection of younger or older animals from the surplus stock is preferred.

For each species we estimate this number of animals needed for every testing procedure per year

- 1) Various contrast agents -> 3

Such as radioligands for dopamine receptor, brain blood flow, imaging of F18 distribution, etc. Contrast agents used in this experiment will be either standard available tracers, or tracers which have been already tested. As such information about i.e. toxicity will be known at time of experiment and will be – if required - addressed adequately in the experiment.

After this, performance of the equipment needs to be optimized for every radioligand type:

- 2) Variations in equipment settings -> 2

Such as ████████ size, ████████ extensive acquisition parameters etc.

- 3) Various concentrations of radioligand -> 2

- 4) Variations in experimental design -> 2

- 5) Two species: mouse & rat -> 2

Number of unique experiments: -> $(3 \times 2 \times 2 \times 2 \times 1) \times 5 \text{ years} = 24 \text{ mice/year} \times 5 = 120 \text{ mice}$

Number of unique experiments: -> (3x2x2x2x1) x 5 years = 24 rats/year x 5 = 120 rats

100% moderate: 120 mice, 120 rats

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement

All developments performed at ██████ are first extensively evaluated on plastic phantoms. In some cases, specific phantoms are developed and are available for researchers like the 3D rat brain (██████ et al. 2009). In addition, emulation software has been developed – and is also available for researchers - to optimize scan duration and injected dose based on previous acquisitions or only a single mouse acquisition. Visualization of biological processes in living animals, the main purpose of this equipment, can only be done in living animals.

Reduction & refinement (of experiment)

Reduction and refinement of animal experiments will be done by development of optimal imaging protocols, including the optimal amount of administered activity and image acquisition parameters (e.g. duration of scan).

First, prior to the initial animal scan with a new scanner component, optimal scan parameters for animal scans will be estimated based on simulations and results of phantom-based evaluation (e.g. ██████ and ██████) of the component. After this, initial animal scan, with what is expected to be the "optimal" setup, will be performed. Next, image quality will be analyzed and, if needed, dedicated emulation software will be used to verify how changes in the protocol (e.g. lower activity or different acquisition time) influence the quality of *in vivo* scans. Results of these analyses will be iteratively compared with optimal imaging protocol setup and, if they show a possibility of significant image quality improvement, will be used for additional animal experiments. This scheme of imaging protocol development allows for iterative refinement of acquisition setup with minimal number of animals.

Refinement

This type of imaging equipment is specially designed for small animals, like mice and rats. In this matter we optimize the experiments to get the best information per animal. Special animal beds including temperature control, animal monitoring are used to optimize imaging and animal conditions.

Based on previous experiments and in consultancy with the IvD, a dedicated training of the animals to be ██████ will reduce the stress while animal is scanned. ██████ is monitored during acquisition and experiment will be ended when signs of stress are evident. Training of the animals

before the actual experiment will reduce the stress during the experiment. Furthermore, the animals will not experience the [REDACTED] of [REDACTED] stress. Measuring biological processes while the animal is [REDACTED] provides new ways to study the animal in a much more similar way human imaging and studies are performed. Animal behavior, including shape and breathing, is monitored and the animal is able to [REDACTED] and [REDACTED] inside the [REDACTED].

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

To minimize possible stress and discomfort to the animals during radioligand's administration animals will shortly be anaesthetized. The level of stress during [REDACTED] animal imaging with SPECT/PET scanners will be minimized by previous familiarization of the animal with the [REDACTED] environment. This will be done by longitudinal training of the animal on spending gradually increasing time in the [REDACTED] (represents similar to [REDACTED]).

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Discomfort or mild pain to the animal might be caused only during the injection of radioligand and/or [REDACTED] on the [REDACTED] of the animal. To minimize possible discomfort to the animal, these procedure will be performed with slightly anaesthetized animals.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

In rare cases animals might show these symptoms of stress during the training period:

1. Increased level of stress
2. Decrease in appetite and related weight loss

Explain why these effects may emerge.

Nature of possible adverse effects on animal's welfare during repetitive imaging over few days

1. [REDACTED] the animals will compromise [REDACTED] however the [REDACTED] is [REDACTED] and the training will reduce their stress levels.
2. Decrease in appetite and related weight loss >> Might occur as a rare side effect of stress

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

- Pace of gradual increase in the training time/day will be adapted to individual response of the animal on the training procedure
- Animal weight will be monitored

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

1. Weight loss of 15% within 2 days
2. Abnormally high respiration during long period of time
3. Behavioural changes
4. Signs of pain or discomfort that are not caused by expected discomfort of the experiment

Indicate the likely incidence.

All animal procedures described in this proposal are not expected to cause more than mild/moderate discomfort or pain to the animal. Therefore, occurrence of humane endpoint conditions is not expected and can be described as an outlier.

Based on our previous experience, not more than 2% animals/specie per year reaches humane endpoint stage. Since the [REDACTED]-animal scan protocol involves more stress and training for the animal compared to our previous protocols, we expect human end point probability will not be higher than 5%.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Mild: contrast agent administration

Moderate with gradual decrease to mild: decrease in the level of stress during training period (point 1)

To minimize the amount of stress during imaging of [REDACTED] animal, it will be trained to spend time in a [REDACTED] to imaging [REDACTED] [REDACTED] that allows [REDACTED] of the animal and containing enrichment material) over 2 weeks. The amount of stress during every time-point of the training will be minimized by gradual increase of time spend in the [REDACTED], from 5 minutes on the first day to 60 minutes at the end of the training.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'signatures'.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

90% of our experiments are terminal and requires use of animals for one imaging session. Presence of radioactivity may interfere with other experiments, longer ex vivo scans and/or tissue analysis is performed to validate in vivo scans of the brain. Overdose of euthanial (200 mg/mL pentobarbital, i.p. or i.v. injection), whole animal perfusion fixation or cervical dislocation of mice, and pentobarbital overdose of rats.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.II.527.017
2. Titel van het project : Molecular Imaging of laboratory animals
3. Titel van de NTS : Moleculaire beeldvorming van proefdieren

6.

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: 23-10-2015
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 04-11-2015
 anderszins behandeld: 18-11-2015
 termijnonderbreking(en) van / tot : 09-11-2015 tot 17-11-2015
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD: 11-12-2015

7. Eventueel horen van aanvrager

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

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 09-11-2015
- Strekking van de vragen:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Het project richt zich in feite op het voortdurend, stap voor stap, verbeteren van scanners voor kleine proefdieren die gebruikt worden in het onderzoek. Het verhaal is

wat te algemeen en te summier. De DEC acht het noodzakelijk dat u uitgebreider aangeeft wat de voornaamste beperkingen zijn van de huidige scanners en aan welk type verbeteringen behoefte is en waarom. Streven de onderzoekers bijvoorbeeld naar [REDACTED] op het niveau van activiteit van [REDACTED] in de hersenen? Daarbij is het overigens niet nodig in detail te treden over de technische middelen waarmee de verbeteringen worden gerealiseerd.

- 3.2 Doelstelling: Veel van wat er in uw antwoord staat is achtergrond die beter op zijn plaats is in 3.1. De doelstelling van uw onderzoek is vrij eenvoudig: u wilt voortdurend, stap voor stap verbeteringen aanbrengen in uw scanners en u wilt die verbeteringen in laatste instantie ook kunnen testen in levende dieren.
- 3.3 Belang: Een groot deel van 3.3 is achtergrond en mag naar 3.1 voor zover nodig. De concrete verbeteringen en wat die opleveren in termen van additionele wetenschappelijke data en verfijning voor de proefdieren, komen niet goed uit de verf. Het belang van een sterke verhoging van de [REDACTED] en [REDACTED] zou bijvoorbeeld wel eens zeer groot kunnen zijn, omdat allerlei zeer invasief onderzoek in levende, [REDACTED] dieren daardoor achterwege kan blijven.
- 3.4 Onderzoeksstrategie: U geeft aan dat u een dier uit de scanner zult halen als het te gestrest is. Uw maatstaf is daarbij of het dier te veel [REDACTED]. De commissie vraagt zich af of dat wel een adequate maatstaf is. Het lijkt eerder slechts een maatstaf voor de vraag of de opname/registratie zal slagen. Graag uw visie op dit punt.

Bijlage 1

- D. Vervanging, vermindering en verfijning: De tekst onder reduction & refinement heeft vrijwel uitsluitend betrekking op de vermindering en verfijning die bereikt kan worden met de verbeterde scanners. Hier wordt echter gevraagd naar vermindering en verfijning in dit experiment.
- K. Classificatie van ongerief: Bij de 10% van de dieren die matig ongerief ondergaan zou voor de duidelijkheid vermeld moeten worden dat "multiple scans" met zich meebrengen dat de dieren meerdere keren ontwaken uit anesthesie (dat veroorzaakt namelijk het ongerief).

Bijlage 2

- K. Classificatie van ongerief: De dieren moeten voordat ze de scanner in gaan getraind worden. Daarover wordt niets vermeld in de tekst, terwijl verwacht mag worden dat juist tijdens het begin van de training sprake is van matige [REDACTED] die daarna afneemt tot gering (als het goed is). Graag vermelden wat het verwachte ongerief is van deze training, en dit verwerken in de tekst. De DEC vraagt zich overigens af in hoeverre er sprake is van [REDACTED] als u bijvoorbeeld gebruik zou kunnen maken van de [REDACTED] die ook als [REDACTED] worden gebruikt. Wellicht kunt u als onderbouwing van de ongeriefinschatting bij vraag 2A iets uitvoeriger toelichten hoe de dieren precies in de scanner worden geplaatst. De DEC heeft een voorkeur voor de aanduiding "initieel matig en na gewenning afnemend

tot licht". Mocht u een andere inschatting hebben, dan vermeent de DEC graag de argumenten daarvoor.

Niet Technische Samenvatting

- 3.4 Verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren: Er staat niets over de procedure met de dieren die [REDACTED] zijn tijdens het scannen. Het ongerief van de training van de dieren ontbreekt.
- 3.5 Indeling dierproeven naar de verwachte ernst: U vermeldt hier alleen de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 1 en vergeet het ongerief van de dieren in bijlage 2.

- Datum antwoord: 17-11-2015
- Strekking van de antwoorden:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Inderdaad, de [REDACTED] – maar ook de [REDACTED] – kunnen (en moeten) steeds beter worden zodat in meer [REDACTED] gekeken kan worden naar biologische processen. In combinatie met de stukken uit 3.2 en 3.3 wordt hier dieper op ingegaan.
- 3.2 Doelstelling: Veel van de tekst naar 3.1 verplaatst. Daarnaast is het doel voor [REDACTED] scannen verduidelijkt.
- 3.3 Belang: Veel van de tekst naar 3.1 verplaatst. Daarnaast is het belang van verbeteringen voor wetenschappelijk studies en verfijning van proefdieren verder uitgewerkt zowel in termen van [REDACTED] als het scannen van [REDACTED] dieren.
- 3.4 Onderzoeksstrategie: Het [REDACTED] van het dier in de scanner is geen probleem, doordat er gebruik wordt gemaakt van [REDACTED] is precies [REDACTED] het dier - en in [REDACTED] - zich [REDACTED]. Er worden continue volledige 3D opnames gemaakt (listmode) en op basis van de [REDACTED] zal achteraf een correctie worden toegepast voor de [REDACTED] van het dier. De mate van [REDACTED] zal hierdoor eerder een maat voor stress zijn om het dier uit te proef te nemen dan dat we de data niet kunnen gebruiken.

Bijlage 1

- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Reduction en refinement toegevoegd welke betrekking hebben op het experiment (fantomen, simulaties en emulatie software).
- K. Classificatie van ongerief: Oorzaak van het matige ongerief als gevolg van ontwaken toegevoegd.

Bijlage 2

- K. Classificatie van ongerief: In de tekst (2A) toegevoegd dat de dieren getraind worden om stress te verminderen. Ons inziens zal er, ondanks de training, toch sprake zijn van [REDACTED] tijdens het scannen aangezien de [REDACTED] is in de scanner: [REDACTED] van de [REDACTED] is [REDACTED] mm in diameter dat over [REDACTED] mm [REDACTED] diameter, [REDACTED] is een stuk van [REDACTED] lang van [REDACTED] doorsnede dat de scanner in gaat. Deze informatie is

toegevoegd aan Bijlage 2, A2. Het ongerief van training "initieel matig en na gewenning afnemend tot licht" is toegevoegd.

Niet Technische Samenvatting

- De NTS is een tweede keer door de communicatieadviseur gereviewed, de aanpassingen hiervan zijn ook in het rood aangegeven. Toegevoegd de dieren getraind worden om [REDACTED] te [REDACTED] tijdens het onderzoek, alsmede het ongerief toegevoegd bij 3.5.
- 3.5 Indeling dierproeven naar de verwachte ernst: Het ongerief voor de dieren in bijlage 2 is toegevoegd.

- Datum: 25-11-2015

- Strekking van de vragen:

- Allereerst wil de DEC kenbaar maken dat zij uw aanvraag volledig begrijpt en goed kan toetsen.

Echter wil de DEC u graag meegeven dat u de aanvraag en de NTS nogmaals grondig checkt op verkeerd gespelde woorden, ontbrekende woorden, woorden die in een verkeerde betekenis gebruikt worden en niet goed lopende of onvolledige zinnen. Kijk of er staat wat u wilt zeggen. Formuleer exact en zorg dat de tekst maar voor een uitleg vatbaar is. Inzending naar de CCD met de huidige hoeveelheid fouten raadt de DEC sterk af.

Bijvoorbeeld: Het trainen van de dieren die [REDACTED] gescand worden zal matig ongerief geven dat gedurende de gewenning afneemt tot licht (NTS 3.5) moet worden veranderd in: Het trainen van de dieren die [REDACTED] gescand zullen worden zal matig ongerief veroorzaken. De verwachting is dat de dieren, als ze eenmaal getraind zijn, niet meer dan licht ongerief zullen ervaren door het [REDACTED] in de scanner. Een ander voorbeeld van een niet goed te begrijpen zin: Wat betekent de nieuw ingevoerde zin op pagina 6 van de projectbeschrijving onder reduction: '... and will be distributed between all users of the scanners, also published in peer-reviewed journals.' Wat bedoelt u met deze zin in deze context?

- De DEC vraagt zich nog het volgende af: Hoe scoort u dat het ongerief tot licht is gedaald na de trainingsperiode voordat de echte metingen beginnen: 'Animals are gradually trained to spend time in a [REDACTED] that allows for [REDACTED] inside [REDACTED] inside the [REDACTED]. Is [REDACTED] mm diameter echt [REDACTED]'
- Hoe vaak zal het volgende voorkomen: 'If the animal shows signs of discomfort/stress (e.g. [REDACTED] between [REDACTED] or too [REDACTED] the experiment will be terminated'. Wat bedoelt u met [REDACTED] (3.4.1.)?
- Verder raadt de DEC u aan om de IvD te betrekken bij het beantwoorden van de vragen. De DEC wil u verder nog als tip mee geven om alleen de gevraagde informatie te verstrekken en de juiste informatie bij de juiste vraag te zetten.
- Datum antwoord: 07-12-2015
- Strekking van de antwoorden:

- Met de zin op pagina 6 willen we aangeven dat de ervaringen gedeeld worden met gebruikers zodat hun experimenten beter gepland en uitgevoerd worden. Dit is geen verfijning van de huidige proef en is eruit gehaald.
- Op basis van het gedrag van de dieren na de laatste training waarbij door iemand met veel ervaring gekeken wordt naar de ademhaling en houding. Dit is toegevoegd. Er is een tekening en foto toegevoegd van de [REDACTED], en extra informatie toegevoegd zoals dat de muis gebruik maakt van de kooiverrijking en zich aan het [REDACTED] van de [REDACTED] zelfs zou kunnen [REDACTED]
- Tot nu toe hebben we bij pilotexperimenten geen [REDACTED] gezien. Hiermee bedoelen we dat de muis [REDACTED] in het [REDACTED] van de [REDACTED] de [REDACTED] [REDACTED]. Dit is nu in de projectaanvraag anders geformuleerd. Daarnaast zijn de dieren getraind en zullen ze alleen in experiment gaan wanneer ze niet gestrest zijn.
- 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

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 doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
Het onderzoek in dit project is fundamenteel en translationeel van aard. Zowel voor het basale als het translationeel farmacokinetisch hersenonderzoek is het essentieel over optimale imaging

technieken met hoge [REDACTED] en [REDACTED] beschikken die nodig zijn om biologische processen *in vivo* zichtbaar te maken. De twee delen van dit onderzoek (imaging [REDACTED] en daarna imaging in [REDACTED] dieren) volgen elkaar logisch op en zijn essentieel voor het realiseren van de hoofdoelstelling (optimaliseren van [REDACTED] en [REDACTED] van preklinische dynamische imaging in kleine dieren).

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang.

Het onderzoek richt zich op het substantieel verbeteren van 3D *in vivo* scanning technieken. De door [REDACTED] ontwikkelde 'state-of-the-art' Spect/PET/CT/OI scanning technieken geven naast anatomische beelden ook informatie over de biodistributie van opgenomen geneesmiddelen of andere radiofarmaca. Het is van essentieel belang voor neurobiologisch onderzoek en/of de verdere ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën om continu de [REDACTED] en [REDACTED] van imaging m.b.t. de farmacokinetiek van toegediende stoffen te verbeteren. Verder is de toename van de tijd waarmee radiofarmaca gevolgd kunnen worden in [REDACTED] dieren van zeer grote waarde.

Dit nieuwe onderzoek waarbij met hoge [REDACTED] opnames gemaakt kunnen worden van de hersenen gedurende relatief lange tijd in [REDACTED] dieren is ook van groot belang voor translationeel gedragsonderzoek. 3D hersenscanning met hoge resolutie (tot op [REDACTED] en met de mogelijkheid snelle fysiologische processen te kunnen vervolgen bij [REDACTED] dieren, zal in de toekomst zwaar belastend, invasief onderzoek kunnen vervangen.

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. Verbetering van de *in vivo* scanning technieken draagt bij tot het verminderen van *ex vivo* autoradiografische en histologische onderzoeken die momenteel gebruikt worden en waarbij, om voldoende meetpunten te kunnen verzamelen, grote aantallen dieren nodig zijn. Verder is de beoogde verhoogde [REDACTED] in dieren onder [REDACTED] en in [REDACTED] dieren met langere opnametijden van essentieel belang voor het translationele geneesmiddelenonderzoek.

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)

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief bij het scannen in de [REDACTED] dieren zal beperkt blijven tot gering ongerief, doordat de dieren eerst getraind worden voor de scanning in een betrekkelijk [REDACTED]. Tijdens de training zal het ongerief aanvankelijk wel matig zijn, maar dit neemt af tot licht ongerief zodra de dieren er aan gewend zijn.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. In de beginfase van het onderzoek wordt steeds gebruik gemaakt van fantoommodellen. Dieren worden pas in het onderzoek ingezet in de latere fasen als 'proof of principle'.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. 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

De DEC oordeelt dat de doeleinden van het project het voorgestelde gebruik van dieren (muizen, ratten en konijnen) rechtvaardigt. Het overgrote deel (90%) van de dieren ondervindt op z'n hoogst licht ongerief. In 10% van de dieren is er sprake van matig ongerief gedurende de periode dat de dieren getraind worden voor de scanning in [REDACTED]. Tijdens de training zal het ongerief langzaam afnemen naar gering. Het perspectief dat de verworven kennis bijdraagt aan een substantiële verbetering van de [REDACTED] en [REDACTED] van hersenscans in [REDACTED] dieren en aan het translationeel biodynamisch en biologisch moleculair onderzoek in de hersenen rechtvaardigt volgens de DEC het gebruik van dieren. De DEC wil hier nog onderstrepen dat het ontwikkelen van deze nieuwe herhaalbare niet-invasieve SPECT/PET/CT/OI studies in één dier het totale aantal dieren nodig voor het beantwoorden van biologische vragen drastisch kan verlagen. Het onderzoek is uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en het is waarschijnlijk dat de doeleinden worden gehaald binnen 5 jaar. Op termijn kan het project belangrijke voordelen opleveren voor mens en dier.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Dierexperimentencommissie Utrecht



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht



Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD115002015352

Bijlagen

2

Datum 16 december 2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 16 december 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002015352. 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. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. 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 kan uw aanvraag buiten behandeling worden 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.centralecommissiedierproeven.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: ██████████
KvK-nummer: 30244197
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: ████████████████████
Functie: ████████████████
Afdeling: ██
Telefoonnummer: ████████████████
E-mailadres: ████████████████████████████████████

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

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 januari 2016
Geplande einddatum: 1 januari 2021
Titel project: Molecular Imaging of laboratory animals
Titel niet-technische samenvatting: Moleculaire beeldvorming van proefdieren
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

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

Checklist bijlagen

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht



Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD115002015352

Bijlagen

2

Datum 16 december 2015

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 16 december 2015

Vervaldatum: 15 januari 2016

Factuurnummer: 15700352

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002015352	€ 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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007
3501AA Utrecht



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD115002015352

Uw referentie

Bijlagen

Datum 7 januari 2016
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 11 december 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Molecular Imaging of laboratory animals' met aanvraagnummer AVD115002015352. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. 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 verder te kunnen beoordelen:

- In het projectvoorstel bijlage van uw aanvraag schrijft u verschillende testen en proeven met muizen, ratten en konijnen te willen uitvoeren. Heeft u go/no-go of beslismomenten in uw opzet opgenomen? U wordt verzocht in het kader van vermindering go/no-go momenten vast te stellen (zowel bij de start van een dierproef, tussen de behandelingen binnen een proef, als tussen de verschillende dierproeven), de criteria te beschrijven op welke wijze bepaald zal worden of wel/niet met een dierproef gestart gaat worden.
- U schrijft in uw aanvraag muizen, ratten en konijnen te willen gebruiken. Het is voor ons niet duidelijk of elke test met alle drie diersoorten uitgevoerd wordt, en/of op basis van welke criteria wordt er voor één of meerdere diersoorten gekozen. In het kader van vermindering en verfijning verzoeken we u deze criteria te beschrijven.
- In de bijlage dierproeven 2, 'Imaging of [REDACTED] animals', beschrijft u een [REDACTED] te willen gebruiken van de aangegeven metingen. Het is voor ons niet duidelijk of dezelfde [REDACTED] met dezelfde metingen, ook voor ratten wordt gebruikt of alleen

voor muizen. In het kader van dierenwelzijn zouden wij graag willen weten of er voor de ratten, indien het geval, een aangepaste [REDACTED] wordt gebruikt.

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 hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt indien u uw antwoord per post verstuurt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat uw aanvraag compleet is. 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.centralecommissiedierproeven.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.



Melding

Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht
t.a.v. [REDACTED]
Postbus 12007
3501AA Utrecht


**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD115002015352

Uw referentie

Bijlagen

Datum 7 januari 2016
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 11 december 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Molecular Imaging of laboratory animals' met aanvraagnummer AVD115002015352. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. 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 verder te kunnen beoordelen:

- In het projectvoorstel bijlage van uw aanvraag schrijft u verschillende testen en proeven met muizen, ratten en konijnen te willen uitvoeren. Heeft u go/no-go of beslismomenten in uw opzet opgenomen? U wordt verzocht in het kader van vermindering go/no-go momenten vast te stellen (zowel bij de start van een dierproef, tussen de behandelingen binnen een proef, als tussen de verschillende dierproeven), de criteria te beschrijven op welke wijze bepaald zal worden of wel/niet met een dierproef gestart gaat worden.
- U schrijft in uw aanvraag muizen, ratten en konijnen te willen gebruiken. Het is voor ons niet duidelijk of elke test met alle drie diersoorten uitgevoerd wordt, en/of op basis van welke criteria wordt er voor één of meerdere diersoorten gekozen. In het kader van vermindering en verfijning verzoeken we u deze criteria te beschrijven.
- In de bijlage dierproeven 2, 'Imaging of [REDACTED] animals', beschrijft u een [REDACTED] te willen gebruiken van de aangegeven metingen. Het is voor ons niet duidelijk of dezelfde [REDACTED], met dezelfde metingen, ook voor ratten wordt gebruikt of alleen

voor muizen. In het kader van dierenwelzijn zouden wij graag willen weten of er voor de ratten, indien het geval, een aangepaste [REDACTED] wordt gebruikt.

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 hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt indien u uw antwoord per post verstuurt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat uw aanvraag compleet is. 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.centralecommissiedierproeven.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.

Utrecht, 13-01-2016

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Hartelijk dank voor het beoordelen van de Aanvraag projectvergunning dierproeven (AVD115002015352) en de gestelde vragen. Uw vragen heb ik onderaan deze brief beantwoord en toegelicht.

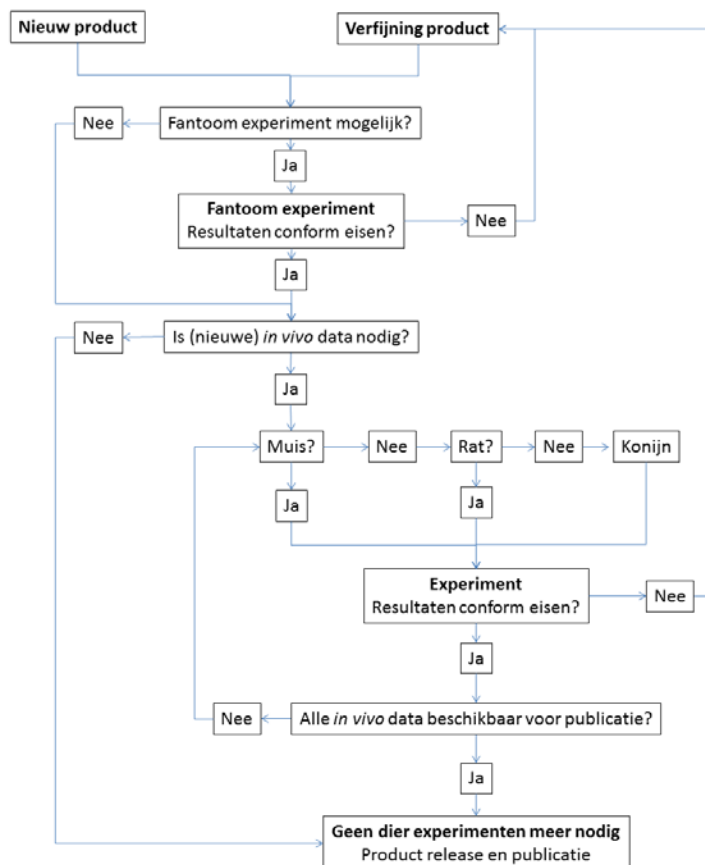
In afwachting van uw reactie,

Met vriendelijke groet,

██████████

- In het projectvoorstel bijlage van uw aanvraag schrijft u verschillende testen en proeven met muizen, ratten en konijnen te willen uitvoeren. Heeft u go/no-go of beslismomenten in uw opzet opgenomen? U wordt verzocht in het kader van vermindering go/no-go momenten vast te stellen (zowel bij de start van een dierproef, tussen de behandelingen binnen een proef, als tussen de verschillende dierproeven), de criteria te beschrijven op welke wijze bepaald zal worden of wel/niet met een dierproef gestart gaat worden.

De go/no-go beslismomenten zijn inderdaad niet helder weer gegeven in de projectaanvraag. Onderstaand beslisschema geeft aan hoe de uiteindelijke afweging voor het gebruik van proefdieren en de behandeling wordt genomen. Uiteraard zal dit kader alleen gelden voor de experimenten en handelingen zoals beschreven zijn in de aanvraag.



Hierbij zijn de belangrijkste go/no-go beslis momenten verder uitgewerkt voor:

Is (nieuwe) *in vivo* data nodig?

- Zijn *in vivo* experimenten nodig voor publicatie en productgegevens? Ja -> go
- Kunnen reeds bestaande *in vivo* beelden opnieuw gebruikt worden (bijvoorbeeld door nieuwe software reconstructies)? Ja -> no-go

Experiment | Resultaten conform eisen?

- Zijn de resultaten van de experimenten conform de eisen van het product? Ja -> go
- Indien het een longitudinale studie is, en het mocht blijken dat de 1^e scan niet conform de eis is, zal het experiment gestopt worden -> no-go. Indien wenselijk en mogelijk zal het product verfijnd/her-ontworpen worden alvorens een nieuwe go/no-go overwogen wordt.

Alle *in vivo* data beschikbaar voor publicatie?

- Is alle data beschikbaar, bijvoorbeeld is de power genoeg om een significant verschil te laten zien (indien nodig)? Ja -> no-go. Soms volstaat een enkele scan alleen voor de onderbouwing van de techniek.
- De power is niet hoog genoeg, er kunnen nog experimenten gedaan worden (bijvoorbeeld scan instellingen of andere radioactiviteit, verfijning binnen de experimentele setup). Ja -> go
- Is het noodzakelijk voor publicatie om andere dieren (muis/rat/konijn) te gebruiken? Ja -> go

- U schrijft in uw aanvraag muizen, ratten en konijnen te willen gebruiken. Het is voor ons niet duidelijk of elke test met alle drie diersoorten uitgevoerd wordt, en/of op basis van welke criteria wordt er voor één of meerdere diersoorten gekozen. In het kader van vermindering en verfijning verzoeken we u deze criteria te beschrijven.

Het meest gebruikte proefdier in nucleair onderzoek is de muis; hierdoor zal deze in de meeste gevallen als eerste gebruikt worden. Meestal zijn de ontwikkelingen specifiek voor 1 diersoort of is het alleen maar mogelijk om ontwikkelingen te verifiëren met 1 diersoort. Er zijn ook specifieke ontwikkelingen voor rat of konijn (bijvoorbeeld nieuwe specifieke hardware (collimator) voor hogere [REDACTED] of [REDACTED]; hiervoor zullen deze dieren dan gebruikt worden. Deze opstellingen voor grote dieren zouden ook voor een kleinere diersoort gevalideerd kunnen worden. Bijvoorbeeld het product voor konijnen moet ook voor ratten gevalideerd worden. Dan gebruiken we meerdere diersoorten in het product.

- In de bijlage dierproeven 2, 'Imaging of [REDACTED] animals', beschrijft u een [REDACTED] te willen gebruiken van de aangegeven metingen. Het is voor ons niet duidelijk of dezelfde [REDACTED] met dezelfde metingen, ook voor ratten wordt gebruikt of alleen voor muizen. In het kader van dierenwelzijn zouden wij graag willen weten of er voor de ratten, indien het geval, een aangepaste [REDACTED] wordt gebruikt.

De experimenten met [REDACTED] dieren zullen aanvankelijk alleen met muizen worden uitgevoerd. Pas wanneer blijkt dat de beelden van goede kwaliteit zijn en de opstelling goed werkt, vindt er mogelijk een vervolgstap plaats naar de ratten. Hiervoor zal de [REDACTED] opgeschaald worden voor ratten. De diameter van de [REDACTED] zal dan \emptyset [REDACTED] mm zijn.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag
UMC Utrecht

[REDACTED]
Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD115002015352
Bijlagen
1

02 FEB. 2016

Datum
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 16 december 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Molecular Imaging of laboratory animals" met aanvraagnummer AVD115002015352. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 19 januari 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. U heeft gereageerd op de gestelde vragen.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij geldt de algemene voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U kunt met uw project "Molecular Imaging of laboratory animals" starten. De vergunning wordt afgegeven van 2 februari 2016 tot en met 1 januari 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 11 december 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij nemen het advies van de Dierexperimentencommissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Met het oog op artikel 10a1 wordt een algemene voorwaarde toegevoegd.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving 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.

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven



Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

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

deze projectvergunning voor het tijdvak 2 februari 2016 tot en met 1 januari 2021, voor het project "Molecular Imaging of laboratory animals" met aanvraagnummer AVD115002015352, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker. Voor de uitvoering van het project is Principal Investigator verantwoordelijk.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 16 december 2015
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 16 december 2015;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 16 december 2015;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 11 december 2015, ontvangen op 11 december 2015.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 19 januari 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Imaging of animals [REDACTED]	Muizen (Mus musculus)	400	Matig / moderate	90% van de dieren zullen licht ongerief ondervinden en 10% matig ongerief.
Imaging of animals [REDACTED]	Ratten (Rattus norvegicus)	400	Matig / moderate	90% van de dieren zullen licht ongerief ondervinden en 10% matig ongerief.
Imaging of animals [REDACTED]	Konijnen (Oryctolagus cuniculus)	120	Matig / moderate	90% van de dieren zullen licht ongerief ondervinden en 10% matig ongerief.
Imaging of [REDACTED] animals	Muizen (Mus musculus)	120	Matig / moderate	Licht ongerief: contrast agent toedienen Matig ongerief: testen
Imaging of [REDACTED] animals	Ratten (Rattus norvegicus)	120	Matig / moderate	Licht ongerief: contrast agent toedienen Matig ongerief: testen

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wod zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn 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 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 blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand..

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

Uit artikel 13d 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 13c 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.

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.II.527.017
2. Titel van het project : Molecular Imaging of laboratory animals
3. Titel van de NTS : Moleculaire beeldvorming van proefdieren

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: 23-10-2015
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 04-11-2015
- anderszins behandeld: 18-11-2015
- termijnonderbreking(en) van / tot : 09-11-2015 tot 17-11-2015
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag:
- advies aan CCD: 11-12-2015

7. Eventueel horen van aanvrager

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

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 09-11-2015
- Strekking van de vragen:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Het project richt zich in feite op het voortdurend, stap voor stap, verbeteren van scanners voor kleine proefdieren die gebruikt worden in het onderzoek. Het verhaal is

wat te algemeen en te summier. De DEC acht het noodzakelijk dat u uitgebreider aangeeft wat de voornaamste beperkingen zijn van de huidige scanners en aan welk type verbeteringen behoefte is en waarom. Streven de onderzoekers bijvoorbeeld naar [REDACTED] op het niveau van activiteit van [REDACTED] in de hersenen? Daarbij is het overigens niet nodig in detail te treden over de technische middelen waarmee de verbeteringen worden gerealiseerd.

- 3.2 Doelstelling: Veel van wat er in uw antwoord staat is achtergrond die beter op zijn plaats is in 3.1. De doelstelling van uw onderzoek is vrij eenvoudig: u wilt voortdurend, stap voor stap verbeteringen aanbrengen in uw scanners en u wilt die verbeteringen in laatste instantie ook kunnen testen in levende dieren.
- 3.3 Belang: Een groot deel van 3.3 is achtergrond en mag naar 3.1 voor zover nodig. De concrete verbeteringen en wat die opleveren in termen van additionele wetenschappelijke data en verfijning voor de proefdieren, komen niet goed uit de verf. Het belang van een sterke verhoging van de [REDACTED] en [REDACTED] zou bijvoorbeeld wel eens zeer groot kunnen zijn, omdat allerlei zeer invasief onderzoek in levende, [REDACTED] dieren daardoor achterwege kan blijven.
- 3.4 Onderzoeksstrategie: U geeft aan dat u een dier uit de scanner zult halen als het te gestrest is. Uw maatstaf is daarbij of het dier te veel [REDACTED]. De commissie vraagt zich af of dat wel een adequate maatstaf is. Het lijkt eerder slechts een maatstaf voor de vraag of de opname/registratie zal slagen. Graag uw visie op dit punt.

Bijlage 1

- D. Vervanging, vermindering en verfijning: De tekst onder reduction & refinement heeft vrijwel uitsluitend betrekking op de vermindering en verfijning die bereikt kan worden met de verbeterde scanners. Hier wordt echter gevraagd naar vermindering en verfijning in dit experiment.
- K. Classificatie van ongerief: Bij de 10% van de dieren die matig ongerief ondergaan zou voor de duidelijkheid vermeld moeten worden dat "multiple scans" met zich meebrengen dat de dieren meerdere keren ontwaken uit anesthesie (dat veroorzaakt namelijk het ongerief).

Bijlage 2

- K. Classificatie van ongerief: De dieren moeten voordat ze de scanner in gaan getraind worden. Daarover wordt niets vermeld in de tekst, terwijl verwacht mag worden dat juist tijdens het begin van de training sprake is van matige [REDACTED] die daarna afneemt tot gering (als het goed is). Graag vermelden wat het verwachte ongerief is van deze training, en dit verwerken in de tekst. De DEC vraagt zich overigens af in hoeverre er sprake is van [REDACTED] als u bijvoorbeeld gebruik zou kunnen maken van de [REDACTED] die ook als [REDACTED] worden gebruikt. Wellicht kunt u als onderbouwing van de ongeriefinschatting bij vraag 2A iets uitvoeriger toelichten hoe de dieren precies in de scanner worden geplaatst. De DEC heeft een voorkeur voor de aanduiding "initieel matig en na gewenning afnemend

tot licht". Mocht u een andere inschatting hebben, dan verneemt de DEC graag de argumenten daarvoor.

Niet Technische Samenvatting

- 3.4 Verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren: Er staat niets over de procedure met de dieren die [REDACTED] zijn tijdens het scannen. Het ongerief van de training van de dieren ontbreekt.
- 3.5 Indeling dierproeven naar de verwachte ernst: U vermeldt hier alleen de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 1 en vergeet het ongerief van de dieren in bijlage 2.

- Datum antwoord: 17-11-2015
- Strekking van de antwoorden:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Inderdaad, de [REDACTED] – maar ook de [REDACTED] – kunnen (en moeten) steeds beter worden zodat in meer detail gekeken kan worden naar biologische processen. In combinatie met de stukken uit 3.2 en 3.3 wordt hier dieper op ingegaan.
- 3.2 Doelstelling: Veel van de tekst naar 3.1 verplaatst. Daarnaast is het doel voor [REDACTED] scannen verduidelijkt.
- 3.3 Belang: Veel van de tekst naar 3.1 verplaatst. Daarnaast is het belang van verbeteringen voor wetenschappelijk studies en verfijning van proefdieren verder uitgewerkt zowel in termen van [REDACTED] als het scannen van [REDACTED] dieren.
- 3.4 Onderzoeksstrategie: Het [REDACTED] van het dier in de scanner is geen probleem, doordat er gebruik wordt gemaakt van [REDACTED] is precies bekend [REDACTED] het dier - en in [REDACTED] - zich bevindt. Er worden continue volledige 3D opnames gemaakt (listmode) en op basis van de [REDACTED] zal achteraf een correctie worden toegepast voor de [REDACTED] van het dier. De mate van [REDACTED] zal hierdoor eerder een maat voor stress zijn om het dier uit te proef te nemen dan dat we de data niet kunnen gebruiken.

Bijlage 1

- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Reduction en refinement toegevoegd welke betrekking hebben op het experiment (fantomen, simulaties en emulatie software).
- K. Classificatie van ongerief: Oorzaak van het matige ongerief als gevolg van ontwaken toegevoegd.

Bijlage 2

- K. Classificatie van ongerief: In de tekst (2A) toegevoegd dat de dieren getraind worden om stress te verminderen. Ons inziens zal er, ondanks de training, toch sprake zijn van [REDACTED] tijdens het scannen aangezien de [REDACTED] is in de scanner: ingang van de [REDACTED] is [REDACTED] in diameter dat over [REDACTED] binnen diameter, [REDACTED] is een stuk van [REDACTED] lang van [REDACTED] doorsnede dat de scanner in gaat. Deze informatie is

toegevoegd aan Bijlage 2, A2. Het ongerief van training "initieel matig en na gewenning afnemend tot licht" is toegevoegd.

Niet Technische Samenvatting

- De NTS is een tweede keer door de communicatieadviseur gereviewed, de aanpassingen hiervan zijn ook in het rood aangegeven. Toegevoegd de dieren getraind worden om stil te zitten tijdens het onderzoek, alsmede het ongerief toegevoegd bij 3.5.
- 3.5 Indeling dierproeven naar de verwachte ernst: Het ongerief voor de dieren in bijlage 2 is toegevoegd.

- Datum: 25-11-2015
- Strekking van de vragen:

- Allereerst wil de DEC kenbaar maken dat zij uw aanvraag volledig begrijpt en goed kan toetsen.

Echter wil de DEC u graag meegeven dat u de aanvraag en de NTS nogmaals grondig checkt op verkeerd gespelde woorden, ontbrekende woorden, woorden die in een verkeerde betekenis gebruikt worden en niet goed lopende of onvolledige zinnen. Kijk of er staat wat u wilt zeggen. Formuleer exact en zorg dat de tekst maar voor een uitleg vatbaar is. Inzending naar de CCD met de huidige hoeveelheid fouten raadt de DEC sterk af.

Bijvoorbeeld: Het trainen van de dieren die ██████ gescand worden zal matig ongerief geven dat gedurende de gewenning afneemt tot licht (NTS 3.5) moet worden veranderd in: Het trainen van de dieren die ██████ gescand zullen worden zal matig ongerief veroorzaken. De verwachting is dat de dieren, als ze eenmaal getraind zijn, niet meer dan licht ongerief zullen ervaren door het verblijf in de scanner. Een ander voorbeeld van een niet goed te begrijpen zin: Wat betekent de nieuw ingevoerde zin op pagina 6 van de projectbeschrijving onder reduction: '... and will be distributed between all users of the scanners, also published in peer-reviewed journals.' Wat bedoelt u met deze zin in deze context?

- De DEC vraagt zich nog het volgende af: Hoe scoort u dat het ongerief tot licht is gedaald na de trainingsperiode voordat de echte metingen beginnen: 'Animals are gradually trained to spend time in a ██████ that allows for ██████ inside ██████ inside the scanner.' Is ██████ mm diameter echt ██████
- Hoe vaak zal het volgende voorkomen: 'If the animal shows signs of discomfort/stress (e.g. fast movement between ends the tube or too high/low breathing), the experiment will be terminated'. Wat bedoelt u met ██████ (3.4.1.)?
- Verder raadt de DEC u aan om de IvD te betrekken bij het beantwoorden van de vragen. De DEC wil u verder nog als tip mee geven om alleen de gevraagde informatie te verstrekken en de juiste informatie bij de juiste vraag te zetten.
- Datum antwoord: 07-12-2015
- Strekking van de antwoorden:

- Met de zin op pagina 6 willen we aangeven dat de ervaringen gedeeld worden met gebruikers zodat hun experimenten beter gepland en uitgevoerd worden. Dit is geen verfijning van de huidige proef en is eruit gehaald.
- Op basis van het gedrag van de dieren na de laatste training waarbij door iemand met veel ervaring gekeken wordt naar de ademhaling en houding. Dit is toegevoegd. Er is een tekening en foto toegevoegd van de [REDACTED] en extra informatie toegevoegd zoals dat de muis gebruik maakt van de kooiverrijking en zich aan het [REDACTED] van de [REDACTED] zelfs zou [REDACTED]
- Tot nu toe hebben we bij pilotexperimenten geen [REDACTED] gezien. Hiermee bedoelen we dat de muis [REDACTED] en [REDACTED] in het [REDACTED] van de [REDACTED] [REDACTED]. Dit is nu in de projectaanvraag anders geformuleerd. Daarnaast zijn de dieren getraind en zullen ze alleen in experiment gaan wanneer ze niet gestrest zijn.
- 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

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 doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

Het onderzoek in dit project is fundamenteel en translationeel van aard. Zowel voor het basale als het translationeel farmacokinetisch hersenonderzoek is het essentieel over optimale imaging

technieken met hoge [redacted] en [redacted] te beschikken die nodig zijn om biologische processen *in vivo* zichtbaar te maken. De twee delen van dit onderzoek (imaging [redacted] en daarna imaging in [redacted] dieren) volgen elkaar logisch op en zijn essentieel voor het realiseren van de hoofdoelstelling (optimaliseren van resolutie en sensitiviteit van preklinische dynamische imaging in kleine dieren).

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang.

Het onderzoek richt zich op het substantieel verbeteren van 3D *in vivo* scanning technieken. De door [redacted] ontwikkelde 'state-of-the-art' Spect/PET/CT/OI scanning technieken geven naast anatomische beelden ook informatie over de biodistributie van opgenomen geneesmiddelen of andere radiofarmaca. Het is van essentieel belang voor neurobiologisch onderzoek en/of de verdere ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën om continu de resolutie en sensitiviteit van imaging m.b.t. de farmacokinetiek van toegediende stoffen te verbeteren. Verder is de toename van de tijd waarmee radiofarmaca gevolgd kunnen worden in [redacted] dieren van zeer grote waarde.

Dit nieuwe onderzoek waarbij met hoge [redacted] opnames gemaakt kunnen worden van de hersenen gedurende relatief lange tijd in [redacted] dieren is ook van groot belang voor translationeel gedragsonderzoek. 3D hersenscanning met hoge [redacted] (tot op [redacted] en met de mogelijkheid snelle fysiologische processen te kunnen vervolgen bij [redacted] dieren, zal in de toekomst zwaar belastend, invasief onderzoek kunnen vervangen.

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. Verbetering van de *in vivo* scanning technieken draagt bij tot het verminderen van *ex vivo* autoradiografische en histologische onderzoeken die momenteel gebruikt worden en waarbij, om voldoende meetpunten te kunnen verzamelen, grote aantallen dieren nodig zijn. Verder is de beoogde verhoogde [redacted] in dieren onder [redacted] en in [redacted] dieren met langere opnametijden van essentieel belang voor het translationele geneesmiddelenonderzoek.

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)

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief bij het scannen in de [REDACTED] dieren zal beperkt blijven tot gering ongerief, doordat de dieren eerst getraind worden voor de scanning in een betrekkelijk nauwe [REDACTED]. Tijdens de training zal het ongerief aanvankelijk wel matig zijn, maar dit neemt af tot licht ongerief zodra de dieren er aan gewend zijn.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. In de beginfase van het onderzoek wordt steeds gebruik gemaakt van fantoommodellen. Dieren worden pas in het onderzoek ingezet in de latere fasen als 'proof of principle'.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. 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

De DEC oordeelt dat de doeleinden van het project het voorgestelde gebruik van dieren (muizen, ratten en konijnen) rechtvaardigt. Het overgrote deel (90%) van de dieren ondervindt op z'n hoogst licht ongerief. In 10% van de dieren is er sprake van matig ongerief gedurende de periode dat de dieren getraind worden voor de scanning in [REDACTED]. Tijdens de training zal het ongerief langzaam afnemen naar gering. Het perspectief dat de verworven kennis bijdraagt aan een substantiële verbetering van de [REDACTED] en [REDACTED] van hersenscans in [REDACTED] dieren en aan het translationeel biodynamisch en biologisch moleculair onderzoek in de hersenen rechtvaardigt volgens de DEC het gebruik van dieren. De DEC wil hier nog onderstrepen dat het ontwikkelen van deze nieuwe herhaalbare niet invasieve SPECT/PET/CT/OI studies in één dier het totale aantal dieren nodig voor het beantwoorden van biologische vragen drastisch kan verlagen. Het onderzoek is uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en het is waarschijnlijk dat de doeleinden worden gehaald binnen 5 jaar. Op termijn kan het project belangrijke voordelen opleveren voor mens en dier.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Dierexperimentencommissie Utrecht

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 2 februari 2016 10:42
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Beschikking AVD115002015352
Bijlagen: Beschikking AVD115002015352.pdf

Geachte heer, mevrouw,

Deze beschikking is ook per post verzonden.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

.....
Bezuidenhoutseweg 73 | 2594 AC | Den Haag Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 2 februari 2016 14:45
Aan: dec-utrecht@umcutrecht.nl
Onderwerp: terugkoppeling besluit op aanvraag AVD115002015352

Geachte DEC,

Enige tijd geleden heeft u advies uitgebracht op een aanvraag voor een projectvergunning met titel 'Molecular Imaging of laboratory animals' en aanvraagnummer AVD115002015352, uw kenmerk: 2015.II.527.017. Wij danken u voor uw advies, en koppelen graag het oordeel van de CCD over deze aanvraag aan u terug.

De CCD heeft de volgende vragen aan de aanvrager gesteld:

- In het projectvoorstel bijlage van uw aanvraag schrijft u verschillende testen en proeven met muizen, ratten en konijnen te willen uitvoeren. Heeft u go/no-go of beslismomenten in uw opzet opgenomen? U wordt verzocht in het kader van vermindering go/no-go momenten vast te stellen (zowel bij de start van een dierproef, tussen de behandelingen binnen een proef, als tussen de verschillende dierproeven), de criteria te beschrijven op welke wijze bepaald zal worden of wel/niet met een dierproef gestart gaat worden.
- U schrijft in uw aanvraag muizen, ratten en konijnen te willen gebruiken. Het is voor ons niet duidelijk of elke test met alle drie diersoorten uitgevoerd wordt, en/of op basis van welke criteria wordt er voor één of meerdere diersoorten gekozen. In het kader van vermindering en verfijning verzoeken we u deze criteria te beschrijven.
- In de bijlage dierproeven 2, 'Imaging of █████ animals', beschrijft u een █████ te willen gebruiken van de aangegeven metingen. Het is voor ons niet duidelijk of dezelfde █████ met dezelfde metingen, ook voor ratten wordt gebruikt of alleen voor muizen. In het kader van dierenwelzijn zouden wij graag willen weten of er voor de ratten, indien het geval, een aangepaste █████ wordt gebruikt.

De aanvrager heeft naar tevredenheid gereageerd.

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

We hopen u op deze wijze voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl