

Datum ontvangst DEC: 4 januari 2007

DEC nr: 2261

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE TNO**AANMELDINGSFORMULIER VOOR EEN NIEUW ONDERZOEKSPLAN**

Dit formulier dient uiterlijk 7 werkdagen voor de DEC vergadering (zie TNO Bulletin Dierproeven en Alternatieven of Intranet) volledig ingevuld in het bezit te zijn van:

Secretariaat DEC en proefdierdeskundige

E-mail: [REDACTED]

telefoon: [REDACTED] / fax: [REDACTED]

Instituut: [REDACTED] TNO

ALGEMEEN**1.1 Titel van het onderzoeksplan:**

Het ontwikkelen van methoden ter verfijning, vermindering en/of vervanging (VAV) van dierproeven middels het meten van Ultrasonische Vocalisaties in de rat.

1.2 studienummer**1.3 titel van het onderzoeksproject, waarvan deze dierproef deel uitmaakt(indien van toepassing)****2. Verantwoordelijk onderzoeker (ex art. 9 WOD):** [REDACTED]

Telefonisch bereikbaar tijdens DEC-vergadering onder nr [REDACTED]

E-mail adres onderzoeker: [REDACTED]

Medewerkers (ex art. 9 WOD/ ex art. 12 WOD): [REDACTED]

Externe samenwerking (indien van toepassing):

3. Geplande aanvangsdatum onderzoeksplan februari 2007

Geplande duur van de onderzoeksplan: 24 maanden

Locatie waar dieren worden gehouden: TNO-[REDACTED]

4. Codenummers volgens VWA-registratie :

Groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1+4	1	02	6	8	37	1	1	11	10	2	1	1	2
2,3,5,6,7,8	1	02	1	96	37	1	1	11	10	2	4	3	2

RELEVANTIE

5. Welke concrete vraag/vragen wilt u met deze dierproef beantwoorden:

1: Kan via registratie van ultrasone vocalisaties ongerief in proefdieren op een objectieve en gevoelige wijze worden vastgesteld?

2: Kan objectief worden vastgesteld of pijnstilling effectief is?

6 Omschrijf het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van dit onderzoeksplan (meer dan één onderdeel kan van toepassing zijn):

6.a Maatschappelijk belang:

6.a.1 Gezondheid mens/dier

6.a.2 Economisch belang:

6.a.3 Milieu belang

6.a.4. Maatschappelijk belang, anders dan 6.a.1-3

In de maatschappij is de weerstand tegen het verrichten van dierproeven nog immer groeiende. Ook de invoering van de Wet op de Dierproeven, waardoor het verrichten van dierproeven zodanig aan banden is gelegd dat zorgvuldigheid voldoende gewaarborgd is, heeft hierin geen verandering gebracht. Er is ook weerstand tegen het verrichten van dierproeven ten behoeve van defensieonderzoek. In diverse landen is het verrichten van dierproeven ten behoeve van defensieonderzoek reeds zo goed als onmogelijk geworden. Het zal duidelijk zijn dat een verbod op dierproeven zeer ernstige consequenties zal hebben voor het werkprogramma van de researchgroepen Diagnose en Therapie en Detectie en Identificatie en derhalve voor de wetenschappelijke basis voor medische C- en B-bescherming van de Krijgsmacht. Het is daarom verstandig reeds nu aandacht te besteden aan het ontwikkelen van methodieken ter vermindering, vervanging of verfijning van dierproeven.

6.b Wetenschappelijk belang

Ultrasone vocalisaties (USV) zijn de 23-kHz – 70 kHz of lange pulsduur geluiden. Bekend is dat ratten USV uitzenden in verschillende situaties zoals bijvoorbeeld bij seksueel gedrag, bij hantering door mensen, bij onttrekking van morfine, bij belaging, en bij aanvallen door een soortgenoot. De vocalisaties geven de emotionele status van het dier weer. Ook bij ongerief worden USV waargenomen. De bedoeling van dit onderzoek is bij dieren die ziek worden, bijvoorbeeld in een toxiciteitstest, bepaalde patronen in de USV te herkennen. Deze nieuwe benadering geeft informatie over verschillende aspecten van pijnbeleving en is zeer interessant voor fysiologische en farmacologische studies.

Verder is de verwachting dat met deze meetmethode ook uitspraken gedaan kunnen worden over de toxiciteit van te onderzoeken verbindingen die slechts in een zodanig lage doses zijn toegediend dat er nog geen klinische verschijnselen optreden.

Ook kan de methode ingezet worden bij het bepalen van de noodzaak tot en de wijze van pijnbestrijding. Dit zou een belangrijke stap voorwaarts zijn in het kader van de VVV's en het beperken van ongerief bij dierproeven.

Enkele onderzoeksgroepen hebben al USV bestudeerd als meer verfijnd farmacologisch en fysiologisch diermodel, maar de publicaties komen niet veel verder dan het aantonen dat er USV zijn en dat ze bruikbaar zijn om stress en ongemak aan te tonen. Wij zouden graag met het meten van USV komen tot een alternatief voor toxiciteitstests.

USV zullen worden gedetecteerd bij volwassen ratten. In deze USV wordt gezocht naar herkenbare patronen. Getracht zal worden een databank te vormen waardoor het (in de toekomst) na een toxische stimulans mogelijk is het moment te herkennen waarop de dieren bepaalde frequenties uitzenden, aangevende dat de dieren op het "point of no return" zitten.

Wordt deze frequentie uitgezonden dan kan bijvoorbeeld de uitspraak gedaan worden dat de dieren met een zekere betrouwbaarheid (b.v. 95% interval) binnen 24 uur zullen sterven. Op zo'n moment kan de proef worden afgebroken zodat verder lijden bespaard blijft, en er toch een goede inschatting van de toxiciteit van de geteste verbinding gemaakt kan worden.

Om dit te kunnen constateren moet een databank van alle geluiden die ratten produceren onder normale, niet belaste omstandigheden worden vastgelegd. Hierna kan met een eenmalige belasting met Saponine worden vastgesteld of een meetbare verschuiving in het patroon van de vocalisaties optreedt.

Sapopnine veroorzaakt algemeen ongemak.

Dit zijn condities waarbij volgens de literatuur vocalisaties te verwachten zijn.

7. Is of wordt de wetenschappelijke kwaliteit van dit onderzoeksplan of het totale onderzoeksproject beoordeeld?

Ja.

Zo ja, door welk daartoe aangewezen college, in welke context en met welk resultaat?

■■■■■, arts, begeleider vanuit de Nederlandse Defensie, met positief resultaat.

De dosering van 0.25 % Saponine i.p. is besproken met ervaringsdeskundige ■■■■■, en ontstaan uit eigen ervaring.

PROEFOPZET

8 Wat is de aard van deze dierproef (meer dan 1 rondje kan van toepassing zijn)?

- nieuw nog niet eerder uitgevoerd onderzoeksplan
- herhaling van reeds eerder aan DEC voorgelegd en uitgevoerd onderzoeksplan, DEC-advies nr.:1431 en 1720
- ☐ proef op grond van wettelijke eisen, hierna te specificeren: wettelijke eis: testrichtlijn:
- ☐ proef waarbij biotechnologische handelingen worden verricht zoals bedoeld in Art. 66 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren
- ☐ anders, n.l.:

Toelichting:

Bij de in 2003 uitgevoerde proef met Wistar ratten en Reserpine als teststof bleken de ratten nauwelijks te vocaliseren. Bovendien werkte Reserpine sederend, hetgeen vocalisaties ook onderdrukt kan hebben. Inmiddels weten we van andere onderzoeksgroepen (■■■■■, Utrecht) dat Wistars veel minder vocaliseren dan b.v. Long Evans. Vandaar dat we met deze stam het experiment wilden herhalen.

Bij de in 2005 uitgevoerde proef met Long Evans bleken alle ratten die saponine (0.25% i.p.) toegediend hadden gekregen na verloop van tijd 23 kHz calls uit te zenden terwijl geen van de controles dit deden. Er was visueel geen verschil in gedrag tussen de groepen waar te nemen. Dit zou er op duiden dat 23 kHz calls inderdaad opgevat zou kunnen worden als een aanduiding van ongerief. Het aantal ratten dat was gemeten was echter te weinig om statistiek mee te bedrijven. Met toestemming van de DEC is daarom in 2006 de proef exact herhaald. Uit deze proef bleek echter dat deze ratten (ook Long Evans) veel minder vocaliseerden (ook al als pupjes) als de vorige groep waardoor er geen goed beeld gekregen werd van de 23 kHz calls.

Uit discussies met ■■■■■ en ■■■■■ (VWA) bleek dat mogelijk omgevingsfactoren zoals transport of eerste of tweede nest van de moeder van invloed kan zijn op het vocaliseren van de pups. Aangezien we hier eigenlijk nog maar heel weinig van weten, was het voorstel van ■■■■■ dit toch iets verder uit te diepen. Zijn voorstel is uit de bij ons nog zittende ratten twee paartjes te vormen en twee nestjes geboren te laten worden (groep 2) en daarmee de proef nogmaals te herhalen. Deze ratten zijn dan niet op transport geweest (één factor) en het is een eerste nest (factor twee). Door iets later deze paartjes ook nog een tweede nest (groep 3) te laten krijgen en hiermee nogmaals de proef uit te voeren, wordt ook de invloed van de tweede factor bekend. De proef zal verder uitgebreid worden met twee nesten (groep 5 en 6) van moeders, die ook al hier zitten, die tijdens de zwangerschap op transport zijn geweest (bevestiging eerste factor). De niet met saponine gechallengeerde dieren uit de eerste nesten van de vier moeders op locatie (16 stuks, groep 2b en 5b)) worden na de eerste meting van 24 uur direct eenmalig belast met een halve LD50 Lewisiet percutaan (1-2 µl, LD 50= 15 mg/kg, 1µl=1 mg), een militair relevante stof. De effecten hiervan op de USV's worden wederom 24 uur opgemeten, waarna direct euthanasie volgt.

Verder behelst dit voorstel hierna (naar voortschrijdend inzicht) een herhaling van deze proef met 16 eerste nest ratten van 16 verschillende moeders (groep 7a en 7b) (bij Harlan) en van de zelfde moeders 16 tweede nest ratten (groep 8a en 8b). Dit in overleg met de leverancier. Deze proef is bedoeld om de invloed van de moeder op het hele nest juist uit te sluiten, maar zal alleen uitgevoerd

worden als daar in de eerste opzet met de zelf gefokte ratten nog steeds geen duidelijkheid is wat de invloed van deze factoren op de vocalisaties zijn.

De factor transport zal bij de uitvoering kortgesloten worden met de idëen hierover van [REDACTED], zodat het zoveel mogelijk aansluit bij zijn onderzoek.

2 koppels op locatie		2 koppels op locatie+transport	16 moeders Harlan
eerste nest		16	16
tweede nest		16	16

9. Aan welke behandelingen worden de dieren onderworpen?

Omschrijf zodanig dat dit op het niveau van het individuele dier duidelijk wordt, met inbegrip van het tijdschema en de frequentie waarmee behandelingen worden uitgevoerd. Beschrijf daarbij alle experimentele technieken waaraan de dieren worden onderworpen, met inbegrip van ingrepen, doseringstechnieken, euthanasietechnieken, enz. Verwijs, voorzover van toepassing, naar standaard-studieplan voor de nadere uitwerking.

Vier zwangere ratten zullen op TNO-Locatie Rijswijk hun pups krijgen (6-8). Van deze vier zwangere ratten gaan er dus twee op transport. Het meerdere dan 16 pups wordt meteen na geboorte geeuthanaseert in vloeibare stikstof. De 4 mannetjes worden direkt na de geboorte van het tweede nest geeuthanaseert in O_2/CO_2 .

De nesten zullen worden opgevoed met intensieve kooiverrijking. Na 3-4 weken worden de nesten gesplitst in mannen en vrouwen. Na het splitsen worden de nesten in een groepshuisvesting geplaatst, max 4 dieren in twee met elkaar verbonden macrolon 3 kooien. De moederratten worden na de splitsing van het tweede nest geeuthanaseerd met CO_2/O_2 .

Na de geboorte worden de pups elke dag 20 seconden in een kunststof koker geplaatst, gewogen, waarbij de in de koker de USV gemeten zullen worden, gedurende 20 seconden als bijdrage aan de databank. Tevens wordt zo een record aangelegd, of er verschillen zijn in vocalisaties tussen de dieren. De te testen stof wordt over de twee groepen verdeeld.

Volgens de literatuur en eigen ervaring houden pups ongeveer na 14 dagen op met spontane vocalisaties. Bij bereiken van een gewicht van 200 gram worden de ratten belast met een eenmalige challenge met Saponine 0.25 % i.p. 1 ml / kg (dosis op aanraden van ervaringsdeskundige [REDACTED] en eigen ervaring) dan wel fysiologisch zout (i.p.) voor de controles. Saponine veroorzaakt algemeen ongemak. Het model is opgezet om slechts bij matig ongerief reeds een uitspraak over de toxiciteit van een stof te kunnen

doen (zie 6.b). Indien de dieren tekenen van ongemak (in elkaar zitten, trage reacties, optreden van 23 kHz USV, mate van ongerief meer dan 3 vertonen zal met Temgesic® (Buprenorfine 0.05 mg/kg s.c.) getracht worden het ongemak te verhelpen. De ratten worden tijdens de meting 24 uur individueel gehuisvest. Acht ratten per groep dienen als controle en worden alleen geïnjecteerd met fysiologisch zout. Deze ratten (uit de eerste nesten) worden eenmalig percutaan blootgesteld aan 0,5 LD50 lewisiet op de geschoren huid. USV zullen gedurende 24 uur na injectie gemeten en geanalyseerd worden, waarbij frequentie, duur van de USV en het aantal USV per tijdseenheid de parameters zijn. Ook zal naar het patroon van de USV gekeken worden, waarbij in de toekomst automatische patroonherkenning tot de mogelijkheden hoort. Tijdens deze meting zijn de ratten dus gedurende een dag individueel gehuisvest. Na beëindiging van de proef worden de dieren geëuthanaseerd met CO/CO₂. De dieren worden van elkaar onderscheiden door een markering met watervaste inkt aan de poten.

10. Beschrijf de proefopzet en geef het proefschema bij voorkeur volgens onderstaand voorbeeld:

GROEP	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
1a 1b	Twee vrouwtjes zwanger Twee mannen		2 2	Vrouw Man
2a	Eerste nest op locatie, moeder geen transport.	Toediening van saponine via route i.p. waarna Ultrasone vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	Maximaal 8	man/vrouw
2b	Eerste nest op locatie, moeder geen transport.	Toediening van fysiologisch zout via route i.p. waarna Ultrasone vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur. Hierna wordt 1-2µl Lewisiet aangebracht op de geschoren rughuid als militair relevante stof waarna Ultrasone vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
3a	tweede nest op locatie, moeder geen transport.	Toediening van saponine via route i.p. waarna Ultrasone vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
3b	tweede nest op locatie, moeder geen transport.	Toediening van fysiologisch zout via route i.p. waarna Ultrasone vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
4a	Twee vrouwen zwanger op transport		2	vrouw
4b	Twee mannen		2	man
5a	Eerste nest op locatie, moeder wel transport.	Toediening van saponine via route i.p. waarna Ultrasone vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	Maximaal 8	man/vrouw

5b	Eerste nest op locatie, moeder wel transport.	Toediening van fysiologisch zout via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur. Hierna wordt 1-2µl Lewisiet aangebracht op de geschoren rug huid als militair relevante stof waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
6a	tweede nest op locatie, moeder wel transport.	Toediening van saponine via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
6b	tweede nest op locatie, moeder wel transport.	Toediening van fysiologisch zout via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
7a	Harlan ratten eerste nest	Toediening van saponine via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
7b	Harlan ratten eerste nest	Toediening van fysiologisch zout via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur.	8	man/vrouw
8a	Harlan ratten tweede nest	Toediening van saponine via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw
8b	Harlan ratten tweede nest	Toediening van fysiologisch zout via route i.p. waarna Ultrasonie vocalisaties opgenomen zullen worden gedurende 24 uur	8	man/vrouw

11. Hoeveel dieren zullen in totaal worden gebruikt? Onderbouw dit aantal op basis van statistische parameters, literatuurgegevens of verwijs, indien van toepassing, naar proefopzet/standaard studieplan

In totaal zullen maximaal 104 dieren worden gebruikt, waarvan 8 hergebruik.. Toediening van Temgesic zou niet nodig moeten zijn aangezien we niet meer dan matig ongerief nastreven.

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

12. Welke diersoort, sexe en ras/stam wordt gebruikt? Licht de gemaakte keuze toe:

N.B. indien er sprake is van een transgene lijn, in Nederland gemaakt na 1 april 1997, dient hiervoor een vergunning door de Minister van LNV te zijn verleend. Specificiteer bij vraag 8.

Rat, vrouw en man, Long Evans, vanwege de zwangerschap en vanwege de USV's

13. Wat is de herkomst van de dieren:

- ◆ aangekocht van proefdierfokker
 - O aangekocht elders, n.l.:
 - O overcomplete dieren
 - eigen fok
- reeds eerder gebruikte proefdieren : 8 dieren (groep 1 en 4) uit DEC 1720.
 - O anders, n.l.:

14 Wat is het eindpunt van de dierproef:

- O euthanasie ten behoeve van de proef
- ◆ euthanasie na afloop van de proef
 - O gebruik voor een volgende proef
 - O andere vergunninghouder
 - O anders, n.l.:

15. Hoe worden de dieren gehuisvest en verzorgd?

Vermeld groepssamenstelling, kooitype, voedsysteem en andere zaken die relevant Zijn voor het welzijn van de dieren

De helft van de dieren worden gehuisvest en verzorgd conform werkvoorschrift Q213-W-039. Dit houdt in:

- maximaal 2ieren in een Type 3 kooi;
- minimaal 1 week acclimatiseren na binnenkomst;
- huisvesting bij 23-25 C, 55-65 % relatieve vochtigheid;
- lichtsterkte maximaal 60 lux, dag/nachtritme van 12 uur (7.00-19.00 uur);
- vrij toegang tot (aangezuurd) water en voer (Hope Farms);
- tweemaal per week worden de kooien verschoond, en voer en water ververs. Dagelijks wordt gecontroleerd of de dieren voldoende water en voer hebben.
- De ratten worden bij deze opzet in groepshuisvesting geplaatst met extreme kooiverrijking

ONGERIEF

16. Beschrijf de aard van het ongerief:

Geef hierbij, gespecificeerd **per handeling** of mogelijk gevolg van doseringen, het ongerief dat de dieren waarschijnlijk ondergaan

Gering ongerief voor de 4 moeders en vader bij het paren en de bevalling.

Matig ongerief tengevolge van de injectie met saponine of het aanbrengen van Lewisiet op de huid

Ernstig ongerief wordt vermeden, of indien geïndiceerd het toepassen van pijnstilling middels Temgesic.

Ook bij het toedienen van Lewisiet wordt er met het doseren voor gewaakt dat niet boven de ongerief code 3 wordt gekomen. Indien nodig wordt Temgesic toegediend.

Groep(en) ¹	Aantal dieren	(be)handeling en effecten ³	Tijdsduur of frequentie	Verwachte mate van
------------------------	---------------	--	-------------------------	--------------------

	2		4	ongerief ⁵
1 en 4	8	Paring/bevalling	2 maal	Gering 1
2a,3,5a,6,7,8	80	Injectie/alleen zitten	24 uur	Matig 3
2b,5b	16	Injectie+applicatie/alleen zitten, effect van Lewisiet	48 uur	Matig 3

Toelichting:

- 1 Vermeld op 1 regel alle proefgroepen waarbij het ongerief naar verwachting gelijk zal zijn als gevolg van de beschreven (be)handeling (kolom 3).
- 2 Vermeld het aantal dieren dat met de onder 1 aangegeven groepen gemoeid is.
- 3 Vermeld (be)handeling overeenkomstig vraag 9 en 10, vermeld tevens effecten die het gevolg zijn van de (be)handeling en die ongerief kunnen veroorzaken.
- 4 Tijdsduur wordt in uren, dagen, weken (resp u, d, w) uitgedrukt. Frequentie heeft betrekking op het aantal maal dat een (be)handeling wordt verricht (b.v. bloedmonsters, gavage).
- 5 Vermeld het ongerief dat verwacht wordt bij de (be)handeling of het behandel-effect.

Gebruik de codering:

Code 1: gering

Code 2: gering/matig

Code 3: matig

Code 4: matig/ernstig

Code 5: ernstig

Code 6: zeer ernstig

[Zeer ernstig ongerief is op wettelijke gronden niet toelaatbaar indien geen sprake is van essentiële belangen van de mens.]

- 6 Vermeld bij vraag 17 het ongerief dat verwacht wordt t.g.v. alle (be)handelingen en effecten, die de omschreven groep(en) ondervinden met gebruikmaking van de codes onder punt 5 code 1 t/m 5.

17. Geef een inschatting van het totale verwachte ongerief voor het proefdier

Op basis van de tabel onder vraag 16 wordt per groep het totale ongerief geschat.

Groep(en) ¹	Aantal dieren ²	Totaal ongerief ⁶
1 en 4	8	1
2,3,5,6,7 en 8	96	3

18. Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen, respectievelijk te voorkomen? Beschrijf hier anesthesie, pijnbestrijding, aangepaste huisvesting e.d.

Pijnbestrijding wordt toegepast met Temgesic, wanneer de dieren duidelijke tekenen van onwel bevinden vertonen. Tijdens de meting van de USV's gedurende 24 uur zijn de ratten individueel gehuisvest. De ratten die worden behandeld met Lewisiet (2b en 5b) zijn gedurende 48 uur individueel gehuisvest.

19. Op welke indicatie (criteria!) worden dieren uit de proef genomen, danwel voortijdig gedood?

Aan het eind van de proef worden de dieren geëuthanaseerd.

20. Zijn er bijkomende risico's te voorzien, en wat is de kans hierop?

Specificeer hier het risico op en de aard van mogelijke complicaties, in aanvulling op het antwoord op vraag 16 en in samenhang met de beantwoording van vraag 19.

Het optreden van complicaties is onwaarschijnlijk.

ALTERNATIEVEN

21. Welke alternatieve methoden (in termen van vervanging, vermindering, verfijning) bestaan voor deze dierproef?

Geef aan, in relatie tot het antwoord op vraag 5, waarom alternatieven in dit geval niet bruikbaar zijn:

Dit is het ontwikkelen van een alternatieve methode.

Geef ook aan in welke zin eventueel gebruik wordt gemaakt van alternatieve methoden:

22. Is info of advies gevraagd over alternatieve methoden aan:

- ☐ TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel. [REDACTED]
- ☐ Art. 14 functionaris ([REDACTED] (tel [REDACTED])
- ☐ Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (tel. 030 - 253 21 63)
- ☐ elders, n.l.:
- zo nee; waarom niet: Zie 21

ANDERE ASPEKTEN

23. Welke andere dan de hiervoor vermelde aspecten zijn naar uw mening voor de toetsing van deze dierproef door de DEC van belang?

Hier kan alle informatie aan de orde gesteld worden die U verder nog onder de aandacht van de Commissie wenst te brengen.

Op verzoek van het Ministerie van Defensie tracht de researchgroep alternatieve methoden te ontwikkelen voor dierproeven die ten behoeve van de beantwoording van specifieke defensieproblemen verricht worden.

24. Geef hieronder, indien van toepassing, toelichting op de door u in dit aanmeldformulier gebruikte afkortingen:

Onderzoeker: [REDACTED]

BU 4 manager [REDACTED]

datum:

datum:

Na behandeling ontvangt de vergunninghouder het advies van de DEC TNO. Kopie van dit advies gaat tevens naar management en onderzoeker