

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE TNO

AANMELDINGSFORMULIER VOOR EEN NIEUW ONDERZOEKSPLAN

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

Secretaresse DEC en proefdierdeskundige

[REDACTED]

[REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

telefoon: [REDACTED] / fax: [REDACTED]

Kerngebied en locatie:

ALGEMEEN

1. Onderzoeksplan

titel: Het oefenen van eenvoudige en complexe (chirurgische) handelingen bij muis, rat, cavia en marmoset

1.1. studienummer:

1.2. titel van het onderzoeksproject, waarvan deze dierproef deel uitmaakt (indien van toepassing):

2. Verantwoordelijk onderzoeker (ex art. 9 WOD): [REDACTED]

E-mail adres onderzoeker: [REDACTED]

Telefonisch bereikbaar tijdens DEC-vergadering onder telnr: [REDACTED]

Medewerkers (ex art. 9 WOD/ ex art. 12 WOD): Alle geregistreerde art.9 en 12 medewerkers en studenten artikel 12 in opleiding (bekend bij de proefdierdeskundige), die bij TNO [REDACTED] werkzaam zijn en die praktisch werk met proefdieren uitvoeren waarvoor de training gewenst en/of noodzakelijk is.

Externe samenwerking (indien van toepassing):

3. Geplande aanvangsdatum onderzoeksplan: zsm

(Opmerking: definitieve aanvangsdatum z.s.m. doorgeven aan de proefdierdeskundige o.v.v. DEC nr., via e-mail:

[REDACTED])

Geplande duur van de onderzoeksplan: 2jaar

Locatie waar dieren worden gehouden: [REDACTED]

4. Codenummers volgens VWA-registratie:

groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	1	01	1	10	29	1	1	01	01	1	1	2	3
2	1	01	1	10	29	1	1	01	01	4	1	1	1
3	1	02	1	25	29	1	1	01	01	1	1	2	3
4	1	02	1	25	29	1	1	01	01	4	1	1	1
5	1	04	1	15	29	1	1	01	01	1	1	2	3
6	1	04	1	15	29	1	1	01	01	4	1	1	1

7	1	33	1	4	29	1	1	01	01	1	1	2	3
---	---	----	---	---	----	---	---	----	----	---	---	---	---

RELEVANTIE

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

Deze DEC is een algemene aanvraag voor het bijscholen/trainen van (nieuwe) medewerkers in het bezit van artikel 9 of 12 bevoegdheid en van scholieren/studenten die bij ons stage lopen voor het behalen van hun artikel 9 of 12 aantekening. Door het trainen van de medewerkers willen we het ongerief door het mogelijk onjuist of suboptimaal uitvoeren van handelingen minimaliseren en de expertise van de medewerkers handhaven/ vergroten. Hiervoor zullen voornamelijk dieren gebruikt worden die uit een andere studie komen, of dieren die niet in studie zitten (marmoset tbv gedragshandelingen/ observaties). Indien er uit deze bronnen geen dieren beschikbaar zijn, zullen dieren bij een erkend fokbedrijf worden aangeschaft. Daarnaast kan deze aanvraag ook gebruikt worden voor het uitvoeren van eenvoudige pilot experimenten, waarbij onderzocht moeten worden of bepaalde handelingen werken bij dieren.

6. Omschrijf het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van dit onderzoeksplan:

6.a Maatschappelijk belang (meer dan één onderdeel kan van toepassing zijn):

6.a.1 Gezondheid mens/dier Door het juist uitvoeren van biotechnische handelingen op een dier, zal het ongerief worden verminderd. Daardoor zullen er ook minder dieren uitvallen in studies en dus de kwaliteit van de studies toenemen.

6.a.2 Economisch belang: nvt

6.a.3 Milieu belang: nvt

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

6.b Wetenschappelijk belang:

Een goede uitvoeringspraktijk bevordert de betrouwbaarheid van uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek. Als zodanig ondersteunt de huidige aanvraag een groot deel van de dierexperimentele studies op TNO, lokatie

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

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

Zo nee, waarom niet?

Deze DEC aanvraag bevat geen wetenschappelijke vraag.

PROEFOPZET

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

- ☒ nieuw onderzoeksplan (ook bij gebruik van bestaande modellen met nieuwe behandeling/ teststof)
- ☐ herhaling van reeds eerder aan DEC voorgelegd en uitgevoerd onderzoeksplan
- ☐ 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.:

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 standaardstudieplan voor de nadere uitwerking.

De eenvoudige toedieningstechnieken, bloedafname technieken, anesthesie, eenvoudige hechttechnieken onder anesthesie en chirurgische ingrepen onder anesthesie zullen worden geoefend op muis, rat en cavia. De

biotechnische handelingen (muis, rat en cavia) bestaan uit:

- toediening per orale gavage,
- subcutaan,
- intraperitoniaal,
- intramusculair,
- intraveneus (staartvene)
- intranasaal,
- bloedafname d.m.v. staartsnede of staarttip,

allen zonder anesthesie, fixatie in de hand of in koker (staartvene)

- intraveneus,
- intradermaal,
- intra articulaire,
- intratracheaal

uitgevoerd onder anesthesie (injectie anesthesie of gasanesthesie).

Gedragstudies (cavia, rat, marmoset). Zie Dec aanvragen 2739, 2740, 2272

Rat/ cavia: Startle reflex; open field, novelty challenge, morris water maze, shuttle box, skinner box, wiel.

Marmoset: Bungalow, startle reflex, novelty (toren), hand-oogcoördinatie, CANTAB, uitvangen, fixeren

Na het oefenen van een gedragsobservatie of handeling zullen de dieren niet ge-euthanaseerd worden.

Wanneer er een **complexere handeling (chirurgische ingreep)** geoefend moet worden, zal dit onder narcose gebeuren en zullen de dieren na afloop worden opgeofferd (alleen muis, rat cavia). Het zal gaan om uitvoeren van:

- ♦ Plaatsen EEG leads, ECG leads, EMG leads (Dec 2571; 2573)
- ♦ Plaatsen intracerebrale probe/ guide (Dec 2572; 2401; 2085)
- ♦ Plaatsen canules in vene of arterie (carotis, jugular of femoralis) (dec 2572, 2706; 2400)
- ♦ Plaatsen telemetrische zender
- ♦ Plaatsen trachea canule (Dec 2573)
- ♦ Aansluiten aan beademingspomp (Dec 2573)
- ♦ Transcardiale perfusie (Dec 2504)
- ♦ Hartpunctie

Regelmatig wordt bij het eindpunt van een proef organen verzameld, dit moet zo secuur en zo snel mogelijk gebeuren. Daarvoor is het van belang de medewerkers te trainen waar welke specifieke organen en weefsels liggen. Dit kan voor het eindpunt bekeken worden door deze, na evt ander oefening, te euthanaseren en vervolgens sectie op te verrichten (muis, rat, cavia).

Het leren hechten zal in eerste instantie in vitro gebeuren op een latex handschoen, maar de eindfase van de training zal het hechten van een proefdier behelzen.

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

GROEP	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
-------	-------------	-----------------------------	--------	------

1 (muis)	Algemene biotechnische handelingen	ip, sc, po, en bloedafnames via staartsnede of -tip	10	M/V
2 (muis)	Complexe handeling	Onder narcose, chirurgische ingrepen of complexere toediening (bv intranasaal). Sectie na euthanasie	10	M/V
3 (rat)	Algemene biotechnische handelingen	ip, sc, iv, po, in en bloedafnames via staartsnede, gedrag: startle, open field, morris water maze, skinner box	25	M/V
4 (rat)	Complexe handeling	Onder narcose, chirurgische ingrepen of complexere toediening	25	M/V
5 (cavia)	Algemene biotechnische handelingen	ip, sc, iv, po, in en bloedafnames gedrag: shuttle box,	15	M/V
6 (cavia)	Complexe handeling	Onder narcose, chirurgische ingrepen of complexere toediening	15	M/V
7 (marmoset)	Gedragsstudies	Gedragsstudies: uitvangen, hanteren, fixeren, startle reflex, CANTAB, bungalow, hand-oog coördinatie, toren	4	M/V

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:

Indien reservedieren voor het onderzoeksplan worden bestemd, dient dit nader te worden gespecificeerd. Motiveer de noodzaak voor reservedieren en het aantal, en geef aan welke behandelingen deze dieren eventueel ondergaan.

Momenteel zijn er ca 10 artikel 9 of 12 gecertificeerde medewerkers werkzaam met dieren in [REDACTED]. Jaarlijks zullen er ook een aantal stagiaires/studenten, AIO's en nieuwe analisten opgeleid worden binnen onze faciliteit. Het werk zal worden uitgevoerd met muizen, cavia's, ratten en marmosets (marmoset alleen gedrag).

Omdat een dergelijke aanvraag voor het eerst wordt ingediend voor rijswijk, is het moeilijk om tot een goede schatting van het aantal dieren te komen.

Op grond van de te verwachten studies en technieken die in de nabije toekomst nodig zijn en het aantal medewerkers en studenten dat zal worden opgeleid kom ik tot de volgende schatting:

Groep 1: 10 muizen; het trainen van biotechnische handeling zonder anesthesie,

Groep 2: 10 muizen; het oefenen/opzetten van (nieuwe) technieken

Groep 3: 25 ratten; het trainen van biotechnische handeling zonder anesthesie

Groep 4: 25 ratten; het oefenen/opzetten van (nieuwe) technieken

Groep 5: 15 cavia's

Groep 6: 15 cavia's

Groep 7: 4 marmoset: moet oefenen van hanteren, fixeren tbv gedragsobservaties en plaatsing in opstellingen, het uitproberen van nieuwe gedragsofstellingen of aanpassingen hieraan.

Jaarlijks zal er worden teruggerepporteerd naar de DEC over het gebruik van surplus dieren. Er zal aan proefdierdeskundige toestemming worden geraagd voor eventuele bestelling van surplus dieren van fokker.

Voor eventuele nieuwe handelingen, die niet reeds in deze aanvraag genoemd zijn zal de proefdierdeskundige geraadpleegd worden. Bij verwachte afwijking van het aantal dieren hier genoemd, zal overleg worden gepleegd met proefdierdeskundige

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

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

N.B. indien 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. Specificeer bij vraag 8.

Er is geen voorkeur voor stam en geslacht.

De keus voor een bepaalde diersoort hangt af van de vaardigheid die getraind moet worden en de beschikbaarheid van eventuele surplus dieren of dieren die uit experiment komen (bv alleen euthanasie)

13. Wat is de herkomst van de dieren:

☒ aangekocht van proefdierfokker

☐ aangekocht elders, n.l.:

☐ overcomplete dieren

☐ eigen fok

☐ reeds eerder gebruikte proefdieren: dieren die geëuthanaseerd worden aan het einde van de proef, zonder dat hieruit weefsels nodig zijn, waardoor het primaire belang van de proef niet wordt geschaad.

☐ anders, n.l.:

14. Wat is het eindpunt van de dierproef:

☒ euthanasie ten behoeve van de proef

☐ euthanasie na afloop van de proef

☐ gebruik voor een volgende proef

☐ andere vergunninghouder

☒ anders, n.l.: na het uitvoeren van een complexe ingreep waarbij het dier onder narcose is geopereerd zal het dier worden opgeofferd. Wanneer het dier gebruikt wordt voor het oefenen op eenvoudige biotechnische handeling, mits juist uitgevoerd, zal het worden hergebruikt. En indien niet meer van toepassing worden geëuthanaseerd.

15. Hoe worden de dieren gehuisvest en verzorgd?

Vermeld groepssamenstelling, kooitype, voedersysteem en andere zaken die relevant zijn voor het welzijn van de dieren. Voor zover nog van kracht i.v.m. de herijking van de richtlijnen, worden de dieren behandeld volgens de SOPs zoals die bij TNO [] in [] in gebruik zijn met betrekking tot "Bestellen en huisvesten van proefdieren" en "Schoonmaken en onderhouden van de dierkamers". Kooiverrijking bestaat uit o.a. kartonnen rol en beschutting (plastic nestkastjes).

Muis : Type 2 bak, groepsgewijze huisvesting; Voedsel ad libitum (sniff); Water (pH 2.8) ad libitum

Rat: Dieren worden gehuisvest in paren in type 4 kooien met verhoogde draaddeksels zodat het dier rechtop kan staan (volgens de nieuwe richtlijnen). De dieren worden ad libitum gevoerd en tweemaal per week voorzien van vers (aangezuurd pH3) drinkwater.

Cavia: Standaard huisvesting TNO [], lokatie [] i.e. per 2-3 in macrolon Type IV bakken met bedding en *ad libitum* toegang tot water en voer., en kamers met klimaatbeheersing. Kooiverrijking is aanwezig in de vorm van houten blokjes.

Marmoset: De huisvesting van de marmosetten is bij voorkeur, en in lijn met de Europese richtlijnen in grote kooien in single sex paartjes. Diervoorzorging is zeer goed bekend met de dieren en er wordt dus ook veel tijd geïnvesteerd in het goed matchen van de verschillende dieren. Wanneer er geen sexe genoot gematched kan worden binnen deze marmosetten dan kijken we of we een aap in experiment kunnen matchen met een marmoset uit de voorraad. Wanneer dat niet lukt huisvesten we dit dier afhankelijk van het doel voor dit dier in de proef in overleg met Diervoorzorging alleen of met een niet sexgenoot (inc geboortebepanking).

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.

Groep(en) ¹	Aantal dieren ²	(be)handeling en effecten ³	Tijdsduur of frequentie ⁴	Verwachte mate van ongerief ⁵
1 (muis)	10	Algemene biotechnische handelingen	<1 dag	2
2 (muis)	10	Complexe handeling	< 1dag	1
3 (rat)	25	Algemene biotechnische handelingen,	< 1 dag	2

		gedrag		
4 (rat)	25	Complexe handeling	< 1 dag	1
5 (cavia)	15	Algemene biotechnische handelingen, gedrag	< 1 dag	2
6 (cavia)	15	Complexe handeling	< 1 dag	1
7 (marmoset)	4	Gedragsobservatie, handeling	< 1 dag,	2

Toelichting:

- Vermeld op 1 regel alle proefgroepen waarbij het ongerief naar verwachting gelijk zal zijn als gevolg van de beschreven (be)handeling (kolom 3).
- Vermeld het aantal dieren dat met de onder 1 aangegeven groepen gemoeid is.
- Vermeld (be)handeling overeenkomstig vraag 9 en 10, vermeld tevens effecten die het gevolg zijn van de (be)handeling en die ongerief kunnen veroorzaken.
- 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).
- 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.]

- 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 (muis)	10	2
2 (muis)	10	1
3 (rat)	25	2
4 (rat)	25	1
5 (cavia)	15	2
6 (cavia)	15	1
7 (marmoset)	4	2

18. Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen, respectievelijk te voorkomen?

Beschrijf hier anesthesie, pijnbestrijding, aangepaste huisvesting e.d.

Bij chirurgisch ingrepen zal er gewerkt worden met dieren die onder narcose zijn (isofluraan, nembutal of FFM).

Deze dieren zullen niet meer uit hun narcose ontwaken.

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

De dieren uit deze DEC aanvraag worden gebruikt voor trainingsdoeleinden. En zullen alleen het ongerief ondergaan van de handeling. Maar omdat het hier gaat om het trainen van vaardigheden/handelingen, bestaat de kans dat, wanneer er een handeling niet helemaal juist wordt uitgevoerd, er hoger ongerief ontstaat. Indien er meer ongerief ontstaat dan bij punt 16 en 17 is beschreven zal het dier worden opgeofferd. Het is, voor het doel van deze DEC aanvraag, onnodig om een dier met ongerief te laten zitten.

Voor de gedragstudies en handelingen geldt, dat het ongerief van dusdanig lichte aard zal zijn, dat de dieren naar aanleiding hiervan niet uit de proef genomen hoeven te worden. De dieren worden geobserveerd dmv het bijhouden van gewicht en algemene observatie.

Wanneer er een chirurgisch ingreep is geïfend bij een dier zal het dier niet uit de narcose ontwaken en direct worden opgeofferd.

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.

Dat is onwaarschijnlijk, de (gecertificeerde) artikel 9 en 12 mensen die getraind worden hebben al ervaring met het proefdierwerk. Maar het feit dat het om een training gaat houdt op zichzelf altijd een risico in. De handelingen worden voorts waar mogelijk eerst geïfend op geëthanaseerde dieren. Handelingen geïfend onder leiding van ervaren personen.

ALTERNATIEVEN

21. Welke alternatieve methoden (in termen van vervanging, vermindering, verfijning), zowel *in vivo* als *in vitro*, bestaan voor deze dierproef?

Geef aan, in relatie tot het antwoord op vraag 5 (doel van de proef), waarom alternatieven (in *vivo* én in *vitro*) in dit geval niet bruikbaar zijn:

Geen volledige vervanging mogelijk, omdat het een training van veelal *in vivo* technieken betreft. Er zal wel zoveel mogelijk op surplus dieren geïfend worden.

Hechttechnieken zullen bijvoorbeeld eerst *in vitro* worden geïfend (zie hieronder).

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

Het *in vitro* oefenen van hechttechnieken.

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

☐ TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel. [REDACTED])

☒ Art. 14 functionaris ([REDACTED];)

☐ Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (tel. 030 - 253 21 63)

☐ elders, n.l.:

☐ zo nee; waarom niet:

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. Nvt

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

nvt

■■■■■■■■■■

■■■■■■■■■■

datum:

datum:

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