

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

Versie 2006

Herziene versie

DECNR: 2011-147

Ontvangen: 25-11-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag 2
30-11-2011	Nieuw / Herz.versie / Pilot

VROM/GGONR³

IG 01-294

LNV/CBDNR⁴

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW	biomaterialen	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	------	---------------	----------	---------

Deelproject	1. 2. 3.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3.	1. 2. 3.			
-------------	----------	-------------	----------	----------	--	--	--

Financieel beheerder	
----------------------	--

Budgetnummer 162100

Titel van het onderzoek:

Atherosclerose beeldvorming in een muismodel met behulp van ¹²⁴I-Hypericine

startdatum 01-12-2011

einddatum 9 30-11-2015

Duur van de proef¹⁰: 12 wkn

	Naam	Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)	E-mailadres	Bevoegdheid ⁵	Cap. groep /afdeling
1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)				Art.9	
2. Vervanger VO (VVO)				Art.9	
3. Verantwoordelijk medewerker (VM) GGO ⁷				Art. 9	
4. Overige uitvoerenden				Art.12 Art.9	
5.PI				-	

Diergroep	A	B	C	D
ctrl/exp/sham	ctrl	ctrl	exp	exp
Diersoort	01	01	01	01
Stam	C57Bl6	C57Bl6	C57Bl6	C57Bl6
Construct / mutatie ?	Apoe ^{-/-}	Apoe ^{-/-}	Apoe ^{-/-}	Apoe ^{-/-}
Herkomst (leverancier) *	01	01	01	01
Aantal	6	10	9	9
Geslacht	mnf	mnf	mnf	mnf
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja	ja	ja
Leeftijd/gewicht	± 12 wkn	± 12 wkn	± 12 wkn	± 12 wkn
Doel van de proef *	31	31	31	31
Belang van de proef *	01	01	01	01
Toxicologisch onderzoek *	01	01	01	01
Bijzondere technieken *	01	01	01	01
Anesthesie *	04	04	04	04
Pijnbestrijding *	04	04	04	04
Mate ongerief *	03	03	04	04
Toestand dier einde exp*	01	01	01	01

* VHI-coderingen zie bijlage

Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM (kaders zijn licht flexibel, maar het geheel is max. 5 pag. versie 2006)

Titel: Atherosclerose beeldvorming in een muismodel met behulp van ^{124}I -Hypericine

1. Doel van de proef.

Het doel van dit onderzoek is om een **moleculaire imaging probe te evalueren die de mate van necrose in een stabiele plaque visualiseert**.

Er is reeds aangetoond dat er een significante hogere prevalentie van necrotisch weefsel is in onstabiele fenotypen in vergelijking met die in stabiele [1]. Ook in stabiele plaques is de hoeveelheid necrose sterk gecorreleerd met de grootte van de plaque. Het in beeld brengen van de necrose is op dit moment echter nog nooit onderzocht.

Een tweede optie is de verhoogde aanwezigheid van "low density lipoproteins" (LDL) in grote plaques. Er is op dit moment reeds een studie gebeurd die duidelijk aantoonde dat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gemarkte LDL een verhoogde opname toonde in atherosclerotische plaques, die ook met SPECT kon gevisualiseerd worden, maar de eigenschappen van de tracer lieten helaas geen nauwkeurige analyse toe (te hoge bloedpoolactiviteit) [2].

In dit onderzoek wordt ^{124}I **gemarkt hypericine** gebruikt. Hypericine is een fluorescent molecule met een hoge affiniteit (pseudo-irreversibel) voor necrotisch weefsel. Er is tevens aangetoond dat hypericine zich opstapelt in LDL-rijke omgevingen [3]. Deze combinatie moet toelaten om **lipide-rijke necrotische plaques duidelijk in beeld te brengen op een niet-invasieve wijze met uPET**.

Het onderzoek is zo opgesteld dat een verschil kan gemaakt worden tussen gezonde dieren, dieren met lichte atherosclerose en dieren met vergevorderde atherosclerose. Hiervoor zullen in een aantal muizen plaques geïnduceerd worden door middel van collarplaatsing op beide carotiden in ApoE-/- muizen op vetdieet. uPET zal hierbij gebruikt worden om de opname van ^{124}I -Hypericine in de eerste 96u na injectie van de tracer na te gaan. Gedurende het experiment zal CT gebruikt worden om de lokalisatie van de carotiden te bevestigen.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

Atherosclerose is één van de belangrijkste doodsoorzaken in de Westerse Wereld. Daarom is het van groot belang dat risicovolle atherosclerotische laesies kunnen worden gediagnosticeerd. De aanwezigheid van necrose en vetopstapeling zijn enkele van de belangrijkste en vooral omvangrijkste kenmerken van een risicovolle atherosclerotische laesie. Beeldvorming van dit proces biedt de mogelijkheid om op een niet-invasieve wijze een onderscheid te maken tussen stabiele en onstabiele plaques en zo sneller in te kunnen grijpen bij risicopatiënten.

3. Alternatieven

Vanwege de aard van het onderzoek (vorming van atherosclerose in vivo) is het niet mogelijk om in vitro alternatieven toe te passen.

Het enige bestaande alternatief is humaan onderzoek bij mensen waarbij reeds atherosclerose werd vastgesteld. Afgezien van medische en ethische problemen, is de standaardisatie van het ziekteproces, die vereist is voor het valideren van de techniek in de klinische setting, hier erg beperkt of zelfs onmogelijk. Het is wel zo dat, indien dit onderzoek een positieve uitkomst heeft, verdere stappen in patiënten zouden kunnen gezet worden.

4. Ethische afweging

Cardiovasculaire ziekten zijn de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. Volgens de European Public Health Alliance (EPHA) zijn 41% van de doodsoorzaken in Europa cardiovasculair gerelateerd. Het ingeschatte ongerief van de proefdieren in deze aanvraag weegt ons inziens op tegen het belang van het vinden van een goede moleculaire imaging probe die een onstabiele plaque in beeld brengt op een niet-invasieve manier en zo de patiëntstatus sterk verduidelijkt, wat op zijn beurt de behandeling ten goede komt en zo menselijke levens kan redden.

3 Wetenschap

5. Wetenschappelijke onderbouwing

In de moderne maatschappij zijn cardiovasculaire aandoeningen één van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en morbiditeit. De meeste klinische manifestaties worden veroorzaakt door orgaancomplicaties, die het gevolg zijn van het fragmenteren van geruptureerde atherosclerotische plaques. Alhoewel de morfologische verschillen tussen stabiele en geruptureerde plaques goed beschreven zijn, is er relatief weinig bekend over de moleculaire mechanismen waardoor een instabiele plaque zich ontwikkelt en uiteindelijk ruptureert.

Gegevens uit de literatuur hebben geleid tot de **hypothese** dat de beeldvorming van celdood (vooral in de vorm van necrose) en LDL-opstapeling het onderscheid tussen stabiele en geruptureerde plaques zou kunnen maken. De mate van necrose en LDL opstapeling is daarbij sterk gecorreleerd aan de ruptureerbaarheid van de plaque.

Het is mogelijk om stabiele plaques in muizen te induceren en die in verschillende stadia (verschillende plaque-groottes) te evalueren. Indien een moleculaire tracer gevonden wordt die de mate van necrose in deze modellen kan opvolgen, is er goede hoop dat deze tracer in de toekomst ook in verdere modellen (waarbij fysiologische rupture optreedt) kan getest worden uiteindelijk ook in patiënten.

Hypericine is een molecule met een hoge opstapeling in necrotisch weefsel en lipoproteïne-rijke weefsels. Gezien het frequente voorkomen van beide types in atherosclerose is hypericine dus een uitstekende kandidaat om het stadium van atherosclerose in te schatten [1, 2, 3]. ¹²⁴I **gemarkt hypericine** laat bovendien toe om die beeldvorming op een niet-invasieve manier uit te voeren.

Alle PET-scans zullen gevolgd worden door een CT scan, teneinde de diagnostische waarde van de PET scan te vergroten door PET/CT gecoregistreerde beelden te verwerken.

6. Wetenschappelijke beoordeling

Een expert inzake beeldvorming van celdood uit de universiteit Maastricht heeft dit project mee goedgekeurd. Daarenboven is het diensthoofd PI van dit project en heeft hij dit project nagelezen en goedgekeurd.

Proefdier

7. Proefdier keuze

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

Er is voor de C57Bl6 ApoE -/- muis als proefdier gekozen, omdat dit een goed en veel gebruikt model voor atherosclerose is, dat dankzij de huidige moleculaire biologische technieken beschikbaar is gekomen. Het collargeïnduceerde ApoE -/- muizenmodel waarbij de muizen op vetrijk dieet worden gezet, is een algemeen geaccepteerd model voor atherosclerose. Uiteindelijk zullen de dieren worden opgeofferd ten behoeve van de histologie.

7b. Sexe

Het is beschreven dat geslacht invloed heeft op de ontwikkeling van plaques bij muizen. Het effect beschreven in de literatuur is niet eenduidig; vrouwtjes muizen hebben soms grotere en soms kleinere plaques dan mannetjes uit hetzelfde nest (Tangirala et al J Lipid

Res. 1995;36:2320–2328, Caligiuri et al Atherosclerosis. 1999;145:301–308 en van Ree et al, Atherosclerosis 1994; 111;25-37). Hieruit bleek ook dat hormonen als oestrogenen en testosteron invloed kunnen hebben op de expressie van lipidenmetabolisme gerelateerde genen (ApoA1, ApoB en LDL-receptor, ook betrokken bij atherosclerose) (Tang et al, J lipid Res 1991;32;1571-85). Recent heeft Whitman et al. (J Interferon Cytokine Res 2002; 22; 661-70) beschreven dat er in IFN-gamma (regulator van immuunresponse) deficiënte ApoE-/- muizen wel effect was op de ontwikkeling van atherosclerotische laesies in de mannelijke, maar niet in de vrouwelijke muizen. Gezien deze literatuurgegevens zouden we willen voorstellen mannelijke muizen te gebruiken.

7.c. Aantallen

Pilootstudies

Vooraleer het eigenlijke experiment op te starten, zal de coregistratie PET-CT geoptimaliseerd worden.

Pilot 1a (3 muizen) In deze piloot studie zal eerst worden gekeken naar de optimale parameters voor microCT beeldvorming van carotiden in de muis. Hierbij zal CT contrast worden geïnjecteerd en zullen de dieren gedurende een uur na de injectie gescand worden om te kijken naar de ideale timing van de injectie van de contrastvloeistof.

Pilot 1b (3 muizen) De coregistratie tussen PET en CT in vivo zal 1 uur na injectie van de PET tracer geoptimaliseerd worden. Op dit moment bevindt het hypericine zich nog vooral in de bloedbaan en moet coregistratie in principe vlot verlopen.

De dieren worden voor het experiment willekeurig onderverdeeld in de verschillende groepen.

Met de formule van L. Sachs: $n = 2(z\alpha/2 - z\pi)^2 * (\sigma/\delta)^2$

Hierin $2(z\alpha/2 - z\pi)^2 = F$. Voor een onbetrouwbaarheid van de toets $\alpha = 0,05$ en een onderscheidingsvermogen (π) 80% is $F_{0,80} = 15,7$

Dus $n = 15,7 * (\sigma/\delta)^2$

De spreiding (σ) wordt geschat op 30%. Deze zal vooral te wijten zijn aan de verschillen tussen de muizen onderling. De plaque-ontwikkeling bij iedere muis na het plaatsen van de collar zal lichtjes variëren bij iedere muis. De variatie die ontstaat door kleine verschillen in het toedienen zal beperkt blijven door de uitgebreide ervaring (Art 12; R. Tinnemans) in het uitvoeren van deze methode.

Het beoogde effect (δ) kan moeilijk ingeschat worden. Wel wordt vereist om minstens een 50% toename van de opname van ^{124}I gemerkt hypericine in de atherosclerotische carotide te verwezenlijken in vergelijking met een gezonde carotide, dit getal zal dan ook verder gebruik worden.

Dit geeft: $n = 15,7 * (30/50)^2 = 5,7$

Uitval wordt geschat op 30% (optelsom uitval collar plaatsing en 5 dagen sequentieel scannen op uPET). Dit naar aanleiding van resultaten verkregen uit eerdere experimenten. $(a-0,3a) = 5,7$

Dus $a = 8,1 \rightarrow 9$ dieren per groep

Aantal groepen = 2

Aantal dieren = 18

Ter controle zouden we 5 dieren willen includeren per tijdspunt (er zijn 2 tijdspunten) = 10 dieren. Hier wordt geen significante uitval verwacht.

Aantal dieren: 6 (piloot) + (2 groepen x 9) + 10 controle = totaal 34 dieren

Dierproef

8. Experiment

Groep A: pilootstudie ter optimalisatie PET/CT coregistratie

Pilot A1 (3 muizen) In deze piloot studie zal eerst worden gekeken naar de optimale parameters voor microCT beeldvorming van carotiden in de muis. Hierbij zal CT contrast worden geïnjecteerd en zullen de dieren gedurende een uur na de injectie gescand worden om te kijken naar de ideale timing van de injectie van de contrastvloeistof.

Pilot A2 (3 muizen) De coregistratie tussen PET en CT in vivo zal 1 uur na injectie van de PET tracer geoptimaliseerd worden. Op dit moment bevindt het hypericine zich nog vooral in de bloedbaan en moet coregistratie in principe vlot verlopen.

De opstelling van het eigenlijk experiment staat hieronder beschreven. Voor de uPET experimenten zal er gebruik gemaakt worden van 20MBq ^{124}I -Hypericine per muis. Met die ene injectie kunnen de dieren 4 dagen opgevolgd worden (1u, 1d, 2d, 3d en 4d p.i.). De impact van dit sequentieel scannen, inclusief verdoving, op de fysiologische parameters die een impact hebben op de opname van ^{124}I -Hypericine is verwaarloosbaar [3].

	T = Week 0	T = Week 3	T = Week 6	T = Week 9
Groep B: <i>ApoE^{-/-}</i> , n=10	-	-	N=5 Per muis 5x PET-CT Opofferen voor ex vivo imaging, fluorescentie en IHC	N=5 Per muis 5x PET-CT Opofferen voor ex vivo imaging, fluorescentie en IHC
Groep C: <i>ApoE^{-/-}</i> , n=9	n=9 Plaatsing op westers hoog vet dieet	n = 9 plaatsing collar zoals eerder beschreven [zie SOP]	N= 9 Per muis 5x PET-CT Opofferen voor ex vivo imaging, fluorescentie en IHC	-

Groep <i>ApoE^{-/-}</i> , n=9	D: n=9 Plaatsing op westers hoog vet dieet	n = 9 plaatsing collar zoals eerder beschreven [zie SOP]	-	N=9 Per muis 5x PET -CT Opofferen voor ex vivo imaging, fluorescentie en IHC
---	---	--	---	---

* IHC = ImmunoHistoChemistry

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

Collar plaatsing, i.v. injecties, PET en CT scans worden onder gasanesthesie uitgevoerd. Inductie anesthesie met 3-4% isofluraan.

Onderhouden van anesthesie tijdens uPET met 2-2.5% isofluraan (2L/min O₂ als drager)

9b. Pijnbestrijding

Bij collar plaatsing wordt 30 min voor inductie van de anesthesie buprenorfine (0.05-0.1 mg/kgLG werkingsduur 6-12 uur) als premedicatie gegeven. Voor de post operatieve pijnbestrijding wordt carprofen 2,5-5 mg/kg gegeven op de dag van operatie en dag erna.

Bij iv injecties en uPET-CT imaging worden de dieren met behulp van isofluraan verdoofd (licht analgetisch effect, voldoende voor de weinige toegebrachte pijn).

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

De dieren zullen geëuthanaseerd worden na afloop van het experiment door middel van een intraperitoneale injectie van pentobarbital (200 mg/kg).

Humane eindpunten: euthanasie zal worden toegepast in geval van extreme vormen van ongerief: geen reacties op geluidsignalen, zich slap laten hangen na oppakken, staken van de zelfverzorging, gewichtsafname > 20%. Bij onduidelijkheden of mogelijke ziekte wordt contact opgenomen met art.14 functionaris. Tevens zullen de dieren in geval van complicaties bij de collarplaatsing geëuthanaseerd worden op de vermelde wijze.

10a. Ongerief

Handeling	Tijdsduur (min)	Frequentie (per muis)	Ongeriefscore
Plaatsing collar	15	1	4
iv-injectie voor de uPET onder volledige anesthesie en analgesie	Max 5	1	3
iv-injectie voor de microCT onder volledige anesthesie en analgesie	Max5	5	3
uPET onder volledige anesthesie en analgesie	Max 1 uur	5	3
microCT onder volledige anaesthesie en analgesie	Max 60 min	5	3
Opofferen muizen voor ex vivo imaging en IHC	Max 10 min	1	2

Het geheel wordt ingeschat per groep:

Groep A, B Totaal ongerief: Matig; door scannen onder anesthesie

Groep C Totaal ongerief: Matig-ernstig; door plaatsing collar en scannen onder anesthesie

Groep D Totaal ongerief: Matig-ernstig; door plaatsing collar en scannen onder anesthesie

10b. Welzijnsevaluatie

Het ongerief geassocieerd met de plaatsing van de collar wordt geschat op matig-ernstig door het gebruik van accurate pijnbestrijding. Er zal een welzijnsschrift bijgehouden worden om het welzijn van de dieren te analyseren. De pijnbestrijding met buprenorphine hydrochloride zal gegeven worden dadelijk na het plaatsen van de collar en een dag na het plaatsen van de collar. De intraveneuze injecties en de scans worden onder anesthesie en analgesie uitgevoerd en worden daarom geschat op matig.

De dieren zullen opgeofferd worden door middel van i.p. injectie van pentobarbital, hetgeen wij eveneens als gering ongerief inschatten

11. Verzorging en huisvesting

Er zullen filtertopkooien gebruikt worden. De muizen kunnen met meerderen samen geplaatst worden (maximum 4 muizen per kooi, strikte scheiding tussen groepen). Een westers hoog vet dieet zal ad libitum verstrekt worden. Assistentie van het CPV personeel wordt verzocht voor de verzorging van de dieren zolang de dieren zich op het CPV bevinden.

Gedurende het gedeelte van het experiment waarbij met radioactiviteit gewerkt wordt moeten de dieren in filtertopkooien gehuisvest worden teneinde het gevaar op het ontsnappen van radioactiviteit via de lucht te minimaliseren. Deze laatste huisvesting zal gebeuren op het

12. Deskundigheid

Het plaatsen van de collars zal uitgevoerd worden door een bekwaam biotechnicus (art 12) (zie voorblad).

13. Standard Operation Procedures (SOP)Operatie, plaatsen van collars:

- Sedatie met behulp van inhalatie-anesthesie met isofluraan (inductie: 2.5%;

onderhoud: 1.5%). Het anestheticum wordt toegediend via een mondkapje met behulp van een combinatie van perslucht en O₂ als dragergas. De diepte van de anesthesie wordt gecontroleerd via testen van de ooglid- en teenreflex. De ogen van de muis worden behandeld met oogzalf om uitdroging te voorkomen.

Pre-operatieve pijnbestrijding vindt plaats middels het toedienen van Temgesic (0.1 mg/kg).

- Gedurende het experiment wordt de lichaamstemperatuur op peil gehouden door middel van een warmteplaat waarop de muis gepositioneerd wordt.
- Via een mediane incisie in de hals wordt om beide carotiden een collar van 2 mm. lang geplaatst. De collar wordt op zijn plek gehouden mbv. 3 hechtdraadjes. Vervolgens worden de wondjes gesloten met een hechting (5-0, niet resorbeerbaar) en zal de muis in de kooi worden geplaatst om bij te komen.
- Postoperatieve pijnbestrijding zal plaatsvinden door toediening van Temgesic (0.1 mg/kg).

Handelingen ten behoeve van PET en CT:

- Sedatie met behulp van inhalatie anesthesie met isofluraan (inductie: 3-4%; onderhoud: 2-2.5%). Het anestheticum wordt toegediend via een mondkapje met behulp van een combinatie van perslucht en O₂ als dragergas (2L/min). De diepte van de anesthesie wordt gecontroleerd via testen van de ooglid- en teenreflex. De ogen van de muis worden behandeld met oogzalf om uitdroging te voorkomen.
- Gedurende het experiment wordt de lichaamstemperatuur op peil gehouden door middel van een warmteplaat, waarop de muis gepositioneerd wordt onder voortdurende bewaking van de ademhalingsfrequentie.
- Vervolgens zal de tracer worden toegediend via de staartvene.
- De muis wordt in het PET systeem geplaatst en zal gedurende maximaal 1 uur continu gescand worden. Het dier is gepositioneerd in een drager, waarin het warmtematje en de anesthesietoevoer zijn bevestigd.
- Na de uPET wordt van de dieren een microCT gemaakt door het bedje te transporteren naar de microCT waar via de staartvene contraststof wordt toegediend.
- Uiteindelijk wordt het proefdier verwijderd uit de CT scanner en onder anesthesie d.m.v. een overdosis pentobarbital (1:5 verdund in NaCl, 150 mg/kg (~200 ul i.p) opgeofferd.

Relevante literatuur

- [1] Hemorrhage and large lipid-rich necrotic cores are independently associated with thin or ruptured fibrous caps: an in vivo 3T MRI study. Ota H, Yu W, Underhill HR, Oikawa M, Dong L, Zhao X, Polissar NL, Neradilek B, Gao T, Zhang Z, Yan Z, Guo M, Zhang Z, Hatsukami TS, Yuan C. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Oct;29(10):1696-701.
- [2] Imaging human atherosclerosis with 99mTc-labeled low density lipoproteins AM Lees, RS Lees, FJ Schoen, JL Isaacsohn, AJ Fischman, KA McKusick and HW Strauss *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1988;8:461-470
- [3] Mono-[¹²³I]Iodohypericin. Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine
and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: 043

Uw referentie:

Onze referentie

Maastricht, 24-11-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Atherosclerose beeldvorming in een muismodel met behulp van ¹²⁴I-hypericine*", is op de DEC vergadering van 18 november 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- 1) De DEC verzoekt de namen bij punt 6 te verwijderen. Het is niet de bedoeling dat er verwezen wordt naar personen in de aanvraag, in verband met de Wet Openbaarheid van Bestuur.
- 2) De DEC merkt op dat het ongerief van groep A en B op het voorblad code 03 moet zijn en verzoekt dit aan te passen.

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-147, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend.

VOORZITTER DEC-UM

25 november 2011

Geachte leden van de DEC Maastricht,

Naar aanleiding van uw brief dd 24-11-2011 zijn er een tweetal wijzigingen
doorgevoerd in DEC-protocol 2011-147:

1. De namen bij punt 6 "Wetenschappelijke beoordeling" zijn verwijderd conform de Wet Openbaarheid van Bestuur.
2. Het ongerief van de dieren in Groep A en B is gewijzigd naar code 03.

Met deze aanpassingen hopen wij uw vragen en opmerkingen voldoende te hebben beantwoord.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'J. J. J.', is written over a faint horizontal line.

Aan:

)

Ons kenmerk

Doorkiesnummer
043-Maastricht
14-12-2011

Project: *Atherosclerose beeldvorming in een muismodel met behulp van ¹²⁴I-hypericine.*

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO):

p/a secretariaat DEC-UM

Namens de Vergunninghouder van de DEC-UM, delen wij u mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

Secretariaat DEC-UM
T (043)

De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een **positief advies met de opmerking, dat personen die niet art.9 gecertificeerd zijn, niet zelfstandig mogen participeren in dit onderzoek.**

Bezoekadres

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Projectnummer: 2011-147
Diersoort: muis
Aantal dieren: 34
Einddatum: 30-11-2015

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Vicevoorzitter DEC-UM