

2007. I. 01. 004

T.a.v. secretaris DEC-ABC

[REDACTED]

[REDACTED]

ARCHIEF R.v.B. UMC	
corr.nr.	14071
datum ontv.	27 JULI 2007
behandeling:	Dec
afschrift:	

Beste [REDACTED]

Een onderzoeker ([REDACTED]) wil graag de gezondheid van apen (en met name de mate van uitdroging) tijdens experimenten beter bewaken en omschrijven. In een bijgevoegd C-deel staat beschreven hoe hij dit wil doen. Hieronder staat aangegeven voor welke DEC-protocollen dit toepasbaar is.

De mutatie betekent niet dat het ongerief toeneemt of het totaal toegestane aantal dieren wijzigt.

Ik heb geen bezwaar en verzoek derhalve vriendelijk deze e-mail/mutatie in het DEC-archief op te nemen.

De onderzoeker wordt er op gewezen deze mutatie op te nemen in het betreffende werkprotocol en welzijnsdagboek.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

1. Naam en volledige postadres van de verantwoordelijk onderzoeker (art. 9).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Titel van de studie (dus niet van het onderzoeksprogramma).

3. DEC-nummer.

4. Einddatum van de reeds door de DEC verleende toestemming.

5. Financieringswijze van het onderzoek (1^e, 2^e of 3^e geldstroom, bij 2^e of 3^e geldstroom met vermelding van de financierende instantie).

2007.I.01.003 Cortical single cell studies of natural color constancy, 1 februari 2008, 2e geldstroom, NWO

2007.I.01.004 Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex, 1 februari 2008, 2e geldstroom NWO

2007.I.01.006 Taakafhankelijkheid van bewegingsdetectie, 1 februari 2009, 1e geldstroom High Potential beurs

2007.I.01.005 Spatial abstraction in macaque prefrontal cortex, 1 februari 2009, 2e geldstroom NWO

6. DEC-kamer (I, II of III) waardoor dit onderzoek wordt beoordeeld (zie www.dec.uu.nl)

Alle projecten worden in kamer I behandeld

[REDACTED]

Hierbij ontvang je het gewijzigde C-deel (met onderstreept de wijzigingen). (Het gaat hierbij om wijzigingen in de bijlage die bij elk DEC-formulier bij C1 wordt toegevoegd).

Met vriendelijke groeten,
[REDACTED]

Bijlage bij C-formulier 1

2007.I.01.003

2007.I.01.004

2007.I.01.005

2007.I.01.006

Vraag 2a, Experimentele procedures:

4.1. Psychofysica

De apen zullen worden getraind om een handeling te verrichten (psychofysische taak). Tijdens deze trainingssessies zit de aap in een zogenaamde 'primaten-stoel' met de kop gestabiliseerd. De oogpositie wordt gemeten d.m.v. een magnetisch ooglus systeem of video systeem. Hiervoor wordt eenmalig onder algehele verdoving een gouden oogringetje rond het oog aangebracht. Het dier heeft van deze oogring geen last. (Bij het video systeem is deze oogring niet nodig. Op dit moment zijn 3 van de 4 opstellingen voorzien van een videosysteem).

Ter motivatie krijgt de aap bij elke correcte keuze een kleine hoeveelheid water of fruitsap. Tijdens de gedragstraining verdient het dier vocht naar behoeven in de trainingsopstelling. De minimale hoeveelheid die een dier krijgt is 25 ml vocht /kg (bij grote apen > 8 kg kan dit iets lager liggen). Als het dier tijdens de training minder tot zich neemt dan wordt het tot deze hoeveelheid aangevuld later op de dag. In bepaalde gevallen (bijvoorbeeld aan het begin van een training) is het mogelijk dat wordt afgeweken voor een korte periode (met als minimum 10 ml/kg). De trainingen vinden elke dag van maandag tot vrijdag plaats en de dieren krijgen de beschikking over een ruime hoeveelheid water (500 ml of meer) op vrijdag en zaterdag. Als het dier niet participeert in de experimenten, ziek is of minstens 48 uur voor en 2 weken na een operatie dan krijgt het dier onbeperkt water. De gezondheid van het dier is niet alleen voor het dier zelf maar ook voor het onderzoek van essentieel belang. Om de gezondheid te verifiëren houden we nauwgezet de volgende indicatoren in de gaten:

1. Lichaamsgewicht. Elke trainingsdag zullen de dieren worden gewogen op een nauwkeurige elektronische weegschaal. Gering gewichtsverlies (5-15%) kan worden verwacht; groter gewichtsverlies is een indicatie voor verminderde gezondheid en zal worden gevolgd door geschikte maatregelen, waaronder verhogen van de hoeveelheid vocht en aanbieden van ander voedsel.

2. Urine specifieke gewicht. Indien getwijfeld wordt aan de vochtbalans van het dier dan zal het urine specifieke gewicht bepaald worden en deze moet kleiner zijn dan 1.035.

3. Het vochtgehalte van de faeces wordt elke dag geïnspecteerd. Dit is de best bruikbare en gevoelige maat voor dehydratie. In de dagelijkse praktijk van ons lab hebben de apen altijd normale (vochtige) ontlasting. Dit is een belangrijk teken dat de dieren genoeg vocht krijgen. In het welzijnsdagboek wordt een aantekening gemaakt als geconstateerd wordt dat de consistentie van de faeces afwijkt van normaal (diaree of uitgedroogd)

4. Huid turgor. Vouden in de huid worden geïnspecteerd op veerkracht. In de dagelijkse praktijk van ons lab komt het niet voor dat op deze manier uitdroging wordt geconstateerd.

5. Algemeen activiteitsniveau, gedrag en uiterlijk. Omdat we dagelijks met de dieren werken zijn veranderingen in het gedrag gemakkelijk te herkennen. Elke gedragsverandering, waaronder ernstige agitatie, depressie, slechte eetlust of vermindering van werklust, zal aanleiding geven tot grotere waakzaamheid en zonodig aanpassingen in aangeboden voedsel of drinken. In dit soort gevallen zal ook altijd de dierenarts geconsulteerd worden. In het welzijnsdagboek wordt een aantekening gemaakt als er bijzonderheden zijn met betrekking tot uiterlijk en gedrag.

Hoewel geen van deze 5 punten afzonderlijk met zekerheid iets kunnen zeggen over het welzijn van het dier, geeft de combinatie van de verschillende indicatoren een betrouwbare maat voor de gezondheid. Voor elk dier zal een apart logboek worden bijgehouden waarin alle indicatoren, drink hoeveelheden, soort fruit, onderzoeker, algehele conditie van het dier, of er gemeten is, of de cylinder schoongemaakt is en alle bijzonderheden. Dit logboek is ook zeer belangrijk in de communicatie tussen verzorgers en onderzoekers, bijvoorbeeld om ten alle tijde ervoor zorg te dragen dat de dieren per dag voldoende water krijgen. Naast het logboek per dier, wordt er ook een logboek bijgehouden voor de temperatuur en luchtvochtigheid van de huisvestingsplaats.

4.2. Hoofdimplantaat

Het is noodzakelijk voor de experimenten om de oogpositie te kunnen bepalen. Dit wordt gedaan door middel van een gouden oogringetje die eenmalig wordt aangebracht. Onder volledige narcose (initiële verdoving: ketamine (10mg/kg), gevolgd door isofluraan via inhalatie, zoveel als nodig is), plaatsen we op het oog een oogring (volgens de methode van Judge, 1980.). Bij dieren waarbij we met een videosysteem werken is het niet nodig de oogring te plaatsen. Er wordt naar gestreefd om in elke opstelling gebruik te gaan maken van een videosysteem, zodat het plaatsen van een oogring niet meer nodig is. Daarnaast wordt een hoofdimplantaat vastgezet op de schedel door een combinatie van schroeven, botplaatjes en tandartsceement. De afleidcylinder wordt over een craniotomie van 1.6 cm doorsnee in de geplaatst, mbv van een hand trepaan. De dura blijft intact.

De hoofdimplantaten worden elke dag geïnspecteerd en regelmatig schoongemaakt. Bij alle dieren wordt elke dag de wondrand geïnspecteerd en waar nodig schoongemaakt en vrijgemaakt van haren. De afleidcylinders worden ook regelmatig geïnspecteerd en minstens 2 keer per week schoongemaakt met waterstof peroxide (3%) of sterilon (10%) en gespoeld met grote volumes steriel water. Als er oppervlakkig moet worden gemeten dan is het soms noodzakelijk dat onder lichte verdoving aangegroeid weefsel wordt verwijderd.

Het is mogelijk dat na enkele jaren een nieuw hoofdimplantaat moet worden aangebracht. Dit zal gebeuren in overleg met de proefdierdeskundige.

4.3. Procedures voor het afleiden van neuronen

Bij deze experimenten worden neuronen in de cortex afgeleid m.b.v. micro-electrodes. We gebruiken standaardprocedures die over de gehele wereld in vergelijkbaar onderzoek worden gebruikt. We gebruiken een grid systeem (Crist et al. 1988, J. Neuroscience Methods, 26: 117-126) dat bevestigd wordt in de cylinder. Een

roestvrijstalen geleidingsbuisje wordt, zo nodig onder lokale verdoving, door het grid en de dura mater gestoken. Fijne wolfram-electrodes worden door het geleidingsbuisje gestoken, om de activiteit van neuronen in specifieke gebieden te meten. Het inbrengen van de electrodes is pijnloos, omdat in de hersenen zelf geen pijnreceptoren aanwezig zijn. De geleidingsbuisjes worden voor gebruik gespoeld met steriel water en 30 minuten in een oplossing van Durr ID212 desinfectie middel gelegd en daarna weer gespoeld met steriel water.

4.5. Globale tijdsplanning

Voordat we met het trainen van de proefdieren kunnen beginnen, zullen ze moeten wennen aan de nieuwe omgeving (1 maand). Daarna zullen ze langzaam gewend worden aan het plaatsnemen in de opstelling (1 maand). Daarna zal de operatie voor de hoofdstabilisator (en eventueel de oogring) plaatsvinden. Nadat de dieren geheel hersteld zijn van de operatie, zullen we ze wennen aan het stabiliseren van het hoofd (1 week). Als ze eenmaal gewend zijn, kan er begonnen worden met de psychofysische training (zie bijlage 1 voor een uitgebreide beschrijving van de operaties en de training). Aangezien we de proefdieren een vrij moeilijke taak willen leren, kan het trainen een behoorlijke tijd duren (4 maanden - 1 jaar).

Procedures

(Zie voor ongerief inschatting het C1 formulier)

1. Water rescheduling. Voor motivatie en beloningsdoeleinden krijgen de dieren water of fruitsap bij het correct uitvoeren van de taak. De dieren hebben de totale hoeveelheid water zelf in de hand want ze kunnen naar gelieven doorgaan of stoppen met het uitvoeren van de psychofysische taak (vandaar dat wij dit gering ongerief noemen). Er zal nauwkeurig op toegezien worden de dieren voldoende water tot zich nemen en er zal altijd een minimum aan vocht worden gegeven. Het dieet zal verder worden aangevuld met primaten-snoep, vitamines, en dagelijks fruit.
2. Hoofdstabilisatie. Tijdens de electrofysiologische metingen dient het hoofd stilgehouden te worden. Hiervoor wordt het hoofd gestabiliseerd, maar de rest van het lichaam kan vrij worden bewogen. Het is gebleken dat rhesus makaken dit gemakkelijk accepteren en gedurende enkele uren met het hoofd gestabiliseerd de gewenste taken uitvoeren. In de praktijk blijkt zelfs dat de dieren in slaap vallen na verloop van tijd als ze niet meer voldoende gemotiveerd zijn (wat dus geen teken van stress is).
3. Ontwaken uit narcose. De chirurgische procedure voor het aanbrengen van de (eventuele) oogring, cylinder en hoofdstabilisator is onder algehele narcose. Na de operatieve ingreep zal 1-3 dagen lang pijnstillers worden gegeven. Normaal gesproken bestaat dit uit 2-3 dagen Temgesic (10 micrgr./kg). In overleg met de dierenarts kan dit aangevuld worden met NSAID's (aspirine e.d.) (De dieren krijgen minimaal 2 weken om te herstellen na de operatie voordat de experimenten worden voortgezet. Voor de voorgestelde MRI-scans (zie bijlage) zullen de dieren ook onder narcose worden gebracht. Bij deze handeling is het ongerief veel minder omdat er geen invasieve ingrepen worden verricht.
4. Chronische implantaten. Het hoofdimplantaat is noodzakelijk voor de afleidingen en geeft voor het dier enige verhoging van het risico op infectie. De conditie van het implantaat wordt elke dag gecontroleerd. De cylinder wordt minstens 2 keer per week schoongemaakt en gespoeld met steriel water en desinfecterende middelen. De wondranden worden schoongehouden en vrijgehouden van haren. Bij mogelijke infectie wordt in overleg met de dierenarts maatregelen genomen.
5. Inbrengen geleidingsbuisje. Gering ongerief is te verwachten van het inbrengen van het geleidingsbuisje. De hersenen zelf bevatten geen pijnreceptoren, en de electrode zelf kan dus niet gevoeld worden, maar de dura is rijk geïnnerveerd, en het geleidingsbuisje gaat daar doorheen. Het geleidingsbuisje is aan het uiteinde scherp en het inbrengen is in die zin vergelijkbaar met het aanbrengen van een injectie spuit in de huid. Voor het inbrengen van het geleidingsbuisje zal er zonedig lokale verdoving worden toegepast. De apen blijken weinig last te hebben van deze procedure. Ook bij mensen worden tijdens neurochirurgische operaties electrodes in de hersenen gebracht terwijl de patient lokaal verdoofd is (bijv. bij de behandeling van epilepsie en de ziekte van Parkinson). Mensen rapporteren tijdens deze procedure geen pijn.

6. Huisvesting. Voor de gehele onderzoeksgroep is er plaats voor 6 dieren. De dieren worden gehuisvest in zeer ruime verblijven in 1 groep van 4 (5.4 x 2 x 2 meter) en 1 groep van 2 (3.6 x 2 x 2 meter). Er zal kooiverrijking worden toegepast.

7. Minimaal 1x per jaar wordt door de dierenarts een gezondheidscheck gedaan. Hiervoor worden de dieren onder lichte ketamine/domitor anesthesie gebracht voor ongeveer 10 minuten. Er vindt een algemene gezondheid check plaats (longen, hart, palpatie e.d), er wordt bloed en ontlasting afgenomen voor virologisch, bacteriologisch en parasitair onderzoek. Daarnaast wordt getest op TBC (dodelijk en zeer besmettelijk voor makaken) en eventuele injecties gegeven (ontwormen, tetanus e.d.). De TBC test bestaat uit injectie van tuberculine in een van de oogleden. Het middel Antisedan wordt na de procedures toegediend om het bijkomen te versnellen.

Methoden om ongerief te beperken:

∴ ad 1. Water rescheduling

Er zal nauwlettend op worden toegezien dat de dieren genoeg water tot zich nemen. Als het dier een paar dagen niet participeert in de experimenten, ziek is of minstens 48 uur voor en 2 weken na een operatie krijgt het dier onbeperkt water.

ad 2. Hoofdstabilisatie

Het dier zal gewend worden om met het hoofd vast te zitten. Het blijkt dat apen hier snel aan wennen.

ad3. Ontwaken uit narcose

Zie hierboven voor post-operatieve pijnbehandeling. Verder zal het dier antibiotica krijgen om de kans op infectie te verkleinen.

ad 4. Chronische implantaten

Veelvuldig schoonmaken van wondrand en cylinder en gebruik van steriel materiaal zal de kans op infecties en daarmee de last van het implantaat zoveel mogelijk verminderen.

ad 5. Inbrengen geleidingsbuisje

Voor het inbrengen van het geleidingsbuisje zal de dura en het opliggende bindweefsel lokaal zo nodig worden verdoofd.

ad 6. Huisvesting

De dieren zijn gezamenlijk gehuisvest en er wordt kooiverrijking toegepast.

Ad 7. Door de combinatie Domitor/ketamine en Antisedan hebben de dieren weinig last van de lichte verdoving.