



Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering ge-e-maild te worden naar:

dec-abc@umcutrecht.nl

Te behandelen in:

- ☒ Kamer I (Gedrag en Hersenen)
☐ Kamer II (Beeldvorming, Hart/longen, Immunologie & infectie, Vaten)
☐ Kamer III (Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Experimentele oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie)
☐ Ter beoordeling aan de DEC

Aantal toegevoegde C-formulieren: 3

Voor toelichting zie website (www.dec.uu.nl).

Indien u te weinig ruimte heeft, wordt u verzocht een aparte bijlage mee te sturen.

DEEL A: GEGEVENS ONDERZOEKSPROJECT:

1. a. **Titel van het onderzoeksprogramma:** The neural basis of automatization of cognitive functions, an investigation involving schizophrenic patients, healthy subjects and primates
- b. **Titel van deze studie:** Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex
(uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde dierproeven!)
- c. **Code t.b.v. registratie dierproeven en proefdieren:** 32
Zie www.dec.uu.nl voor de lijst met codes (bij formulieren)
- d. **Departement/Divisie/Anders:** Biologie
Indien anders:
- e. **Sectie/Afdeling:** [redacted]
- f. **Projectleider:** [redacted]
(Eindverantwoordelijke)
- g. **Onderzoeker (met art.9 status):** [redacted]
(Direct verantwoordelijke)
- h. **Adres onderzoeker:** [redacted]
(inclusief huispostnummer indien van toepassing)
Telefoonnr.: [redacted] **E-mail adres:** [redacted]
- i. **Aanvang studie (zie 1b):** 1-2-2008 **Einde studie:** 1-2-2012

2. a **Deze aanvraag betreft** (zie zonodig website voor toelichting):

- ☐ een nieuwe aanvraag
- ☐ een onderzoeksproject dat langer dan 5 jaren loopt en daarom als volledig nieuwe aanvraag wordt ingediend. Graag tevens toevoegen:
- een korte samenvatting (half A4'tje) van behaalde resultaten met vermelding van gepubliceerde artikelen;
- een argumentatie waarom u het onderzoek wil voortzetten.
- ☒ een vervolgaanvraag
- ☐ een herhaalde aanvraag: ☐ ongewijzigd
☐ gewijzigd

Indien bekend graag vermelden: DEC-nummer: 2007.1.01.004
Vervolnummer:
GDL reg.nr.: 40032



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



- b. In geval van een herhaalde aanvraag **MET** wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan welke wijzigingen zijn aangebracht t.o.v. de eerdere aanvraag. (Maximaal 500 tekens beschikbaar)

Zie bijgevoegde informatie

- c. In geval van een herhaalde aanvraag **ZONDER** wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan waarom u het onderzoek opnieuw aanvraagt. (Maximaal 500 tekens beschikbaar)

- d. In geval van een vervolgaanvraag, geef hieronder duidelijk aan op welke onderzoeksresultaten u deze vervolgaanvraag baseert. (Maximaal 500 tekens beschikbaar)

3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:

onderzoekers	(art. 9 bevoegd)	Zie begeleidende brief
dierverzorgers/biotechnici GDL	(art. 12 bevoegd)	Zie begeleidende brief
analisten	functie of bevoegdheid	Zie begeleidende brief
stagiaires, studenten	(zonder bevoegdheid)	
anderen	functie of bevoegdheid	Zie begeleidende brief



4. Het betreft hier onderzoek uit de:

☒ 1e geldstroom;

☒ 2e geldstroom; via: NWO VICI beurs t.a.v. [REDACTED] UU High Potential beurs [REDACTED]

☐ 3e geldstroom; via:

☐ 4e geldstroom; via:

Indien het een commercieel gesponsord onderzoek betreft, dat wordt uitgevoerd door een onderzoeker met een dienstverband met de UU of het UMC Utrecht, dient ook het formulier 'Interne doorbelasting' ingevuld en meegezonden te worden. U kunt dit formulier vinden op de website (www.dec.uu.nl) onder 'formulieren'. Zonder dit formulier wordt uw aanvraag niet in behandeling genomen.

5. Hoe heeft de beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksproject plaatsgevonden?

☐ Interne wetenschappelijke commissie(s), te weten:

☐ Extern, te weten: NWO

☐ Collectebusfondsen, namelijk:

☐ Industrie, namelijk:

☐ Anders, nl:

6. **Korte** omschrijving van vraagstelling, doel en belang van het onderzoek, mede in het licht van het voorgestelde proefdiergebruik en resultaten tot op heden behaald in het onderzoekstraject:

Achtergrond (Maximaal 2000 leestekens beschikbaar, indien u onvoldoende ruimte heeft, kunt u een bijlage toevoegen):

Het onderzoeksprogramma is bedoeld om te ontdekken hoe cognitieve hersenfuncties worden geautomatiseerd. Binnen het programma worden verschillende neurofysiologische methoden gebruikt op verschillende niveaus bij proefpersonen, patienten en niet humane primaten. Er wordt gekeken naar de interacties tussen verschillende hersengebieden tijdens het automatiseringsproces. Er zijn aanwijzingen gevonden dat bij schizofrenen er verstoringen optreden bij het mechanisme van automatisering. Meer kennis over het basale mechanisme van automatisering zou dus uiteindelijk tot verbeterde diagnostiek en behandeling van schizofrenie kunnen leiden.

Zie voor uitgebreide algemene achtergrond van dit project het voorgaande jaren bijgeleverde VIDI onderzoeksvoorstel van [REDACTED]



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



Doel/Hypothese (Maximaal 650 leestekens beschikbaar):

Oefening van cognitieve taken resulteert in twee veranderingen op gedragsniveau: de taak wordt beter en sneller uitgevoerd en het wordt gemakkelijker gelijksoortige taken uit te voeren. De hypothese is dat cognitieve deficienties van schizofrenen uitgelegd moet worden in termen van abnormale dynamiek van neurale netwerken (na het automatiseren) en niet in stoornissen van specifieke hersengebieden. Het doel is meer te weten te komen over de basale automatiseringsprocessen in de hersenschors.

Belang (Maximaal 325 leestekens beschikbaar)
wetenschappelijk:

De kennis die verkregen wordt uit dit onderzoek heeft in eerste instantie een fundamenteel wetenschappelijk belang om meer te weten te komen over automatiseringsprocessen van werkgeheugen in de hersenen. Een ander wetenschappelijk belang is het direct kunnen vergelijken van automatiseringsprocessen bij mens en dier.

Maatschappelijk (Maximaal 325 leestekens beschikbaar)

Schizofrenie veroorzaakt in de maatschappij veel overlast en is de ziekte met de hoogste maatschappelijke kosten. Hoe schizofrenie ontstaat en wat er precies gebeurt in de hersenen is op dit moment nog grotendeels onbekend. Dit onderzoek zal fundamentele informatie geven over processen die bij schizofrenen gestoord zijn.

Samenvatting doel en belang van deze studie, bedoeld voor het openbaar jaarverslag van de DEC:
Deze tekst wordt opgenomen in het openbaar jaarverslag van de DEC en dient begrijpelijk te zijn voor de geïnteresseerde leek.
(Maximaal 1000 leestekens beschikbaar)

Schizofrenie veroorzaakt in de maatschappij veel overlast en is de ziekte met de hoogste maatschappelijke kosten. De behandelingen die op dit moment voorhanden zijn zijn niet toereikend. De medicijnen die er zijn hebben veel bijwerkingen waardoor veel patiënten medicijnen niet willen blijven slikken, met alle gevolgen van dien. Hoe schizofrenie ontstaat, en wat er precies gebeurt in de hersenen tijdens psychoses is grotendeels onbekend.

het blijkt dat schizofrenen moeite hebben met taken waarbij iets kort moet worden onthouden en dat hersenprocessen die betrokken zijn bij het leren van deze taken zijn gestoord. In dit onderzoek proberen we te achterhalen wat de basale mechanismen zijn van automatiseringsprocessen in de hersenschors door de activiteit van individuele neuronen te meten. In het project worden dezelfde type experimenten uitgevoerd bij patiënten, gezonde proefpersonen en proefdieren. Dit maakt het mogelijk bevindingen direct met elkaar te vergelijken.

7. Gezien door de proefdlerdeskundige:

- ☐ Ja, door [redacted]
☒ Nee

8. Hierbij verklaart indiener dat de projectleider kennis heeft genomen van en akkoord gaat met de inhoud van deze aanvraag.

Projectleider:

[redacted]

Onderzoeker/art.9. functionaris:

[redacted]

Datum:

27 Oktober 2007

Datum:

27 Oktober 2007



DEEL B: GEGEVENS PROEFDIEREN

1. In geval van herhaalde of vervolgaanvraag: hoeveel dieren heeft u voor deze studie (zie 1b) in de afgelopen twaalf maanden aangevraagd (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
2 dieren.

Hoeveel dieren heeft u daadwerkelijk gebruikt (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
Verklaar een afwijking tussen aantal aangevraagd en aantal gebruikt. (Maximaal 285 leestekens beschikbaar)
n.v.t.

2. Aantal te gebruiken dieren per soort/stam in de komende twaalf maanden.

Diersoort/stam	Aantal	Herkomst
1. Macaca Mulatta	3	1 (geregistreerde fok/aflevering in NL
2.		maak een keuze
3.		maak een keuze
4.		maak een keuze
5.		maak een keuze
6.		maak een keuze

3. Worden surplusdieren gebruikt of dieren die al eerder als proefdier zijn ingezet?

Diersoort/stam

1 2 3 4 5 6

(Maximaal 75 leestekens beschikbaar)

☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Ja, tenzij

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Nee, omdat

4. a. Waar worden de dieren gehuust?

Diersoort/stam	Locatie	Indien elders, waar? (Maximaal 45 leestekens beschikbaar)
1. Macaca Mulatta	Elders, nl	Binnen onze vakgroep
2.	maak een keuze	
3.	maak een keuze	
4.	maak een keuze	
5.	maak een keuze	
6.	maak een keuze	



b. Hoe worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/ stam	Alleen/ groeps verband	Bedding	Kool verrijking	Specificeer koolverrijking (Maximaal 25 leestekens beschikbaar)
1.	groep	ja	ja	divers, tv
2.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
3.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
4.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
5.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
6.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	

c. Indien van toepassing, motiveer waarom dieren solitair en/of zonder bedding en/of zonder koolverrijking worden gehuisvest. (Maximaal 450 leestekens beschikbaar)

De dieren worden paarsgewijs gehuisvest

5. Wat is de bestemming van de dieren na afloop van het experiment?

Diersoort/stam	Bestemming	Euthanasiemethode:	Anderszins:
1. Macaca Mulatta	Anderszins		blijven aanwezig
2.	maak een keuze		
3.	maak een keuze		
4.	maak een keuze		
5.	maak een keuze		
6.	maak een keuze		

6. Geef een korte argumentatie waarom de vraagstelling niet met minder dieren of anders dan d.m.v. dierproeven (bijvoorbeeld m.b.v. celkweek, computermodellen, etc.) beantwoord kan worden. Waar heeft u advies hierover ingewonnen? (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar)

De enige manier om vragen mb.t. de neuronale basis van hogere cognitieve functies te beantwoorden is middels direct onderzoek aan een werkend brein. Celkweek- of in vitro preparaten zijn hiertoe ongeschikt, omdat de relatie met het gedrag dan niet kan worden bepaald. Computermodellen zullen in ons onderzoek gebruikt worden om de experimentele resultaten te beschrijven, en te interpreteren, en om zinvolle nieuwe experimenten te plannen. Modellen kunnen echter de experimenten nooit vervangen omdat de informatie die nodig is om computermodellen te ontwikkelen afkomstig is uit electrofysiologische experimenten zoals voorgesteld in deze aanvraag. In dit project wordt ook gebruik gemaakt van nieuwe imaging technieken, maar deze technieken kunnen niet al onze onderzoeksvragen beantwoorden omdat deze technieken zich beperken tot gemiddelde activiteit van grote groepen neuronen. Om de werking van het brein te begrijpen zijn metingen aan individuele neuronen noodzakelijk.



7. Geef een motivering van de keuze van de diersoorten en stammen. (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

Er zijn verschillende belangrijke redenen om voor deze experimenten rhesus-aper te gebruiken:

- Vergelijking tussen mens en dier mogelijk, met name voor hogere cognitieve taken. Makaken hebben zeer vergelijkbaar visueel systeem en ook een vergelijkbare frontale cortex.
- Dit dier wordt zeer veel gebruikt in dit type onderzoek, er is dus veel achtergrond informatie
- Makaken laten de handelingen goed toe en zijn stress-vrij als ze gewend zijn aan de handelingen
- De dieren leven lang en procedures vereisen geen euthanasie. Dit maakt dat het aantal benodigde dieren sterk verminderd is.
- Dieren kunnen gemakkelijk getraind worden om complexe taken uit te voeren
- Het gebruik van deze dieren geeft een grote vermindering ten aanzien van het aantal proefdieren wat gebruikt wordt, want onderzoek gebaseerd op 2-3 dieren (en heel veel verschillende hersencellen, dat is de statistische maat!) is voldoende voor publicaties in de hoogste wetenschappelijke top-tijdschriften (Nature e.d.)

8. Welke methodologische aspecten zijn meegenomen om het aantal dieren (hoeveel per groep en hoeveel groepen) te berekenen? Indien van toepassing, motiveer uw antwoord met

- 1) het benoemen van de belangrijkste uitkomstvariabele;
- 2) de aard van deze uitkomstvariabele (dichotoom, continue, ...);
- 3) de door u gekozen power (minimaal 80% - maximaal 90%, afwijkingen beargumenteren), de mate van onbetrouwbaarheid of type I fout, de grootte van het gewenste effect en een maat voor de spreiding (denkt u bij een pilotstudie aan Cohen's effect size*);
- 4) (eventueel) een gedetailleerde methodologische opzet.

*Voor informatie over bovenstaande verwijst de DEC u graag naar het interne rapport Sample Size Determination van dr. I. van der Tweel van het Centrum voor Biostatistiek op te vragen via Secretariaat.Biostatistiek@bio.uu.nl.
(Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

Per project worden 50 tot 200 neuronen of groepen neuronen per dier gemeten. Het exacte aantal is vantevoren moeilijk te bepalen omdat het afhangt van de kwaliteit en variabiliteit van de gemeten responsies en de grootte van het experimentele effect. Het is te verwachten dat het aantal te meten neuronen toeneemt naarmate de complexiteit van het cortexgebied waar gemeten wordt toeneemt. De uiteindelijke beslissing hoeveel neuronen er gemeten worden, zal afhangen van diverse statistische analyses van de data. We zullen de apen o.a. trainen voor een werkgeheugentaak (vergelijkbaar met een Wisconsin-kaart test). Dezelfde dieren kunnen echter ook voor andere (sub)projecten worden gebruikt en zullen minstens 3-5 jaar aan experimenten meedoen.

9. Betreft de aanvraag onderzoek met genetisch gemodificeerde dieren?

☐ ja ☒ nee



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 1.

Naam onderzoeker [REDACTED]

Afdeling [REDACTED]

Titel van deze studie: Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex

Indien bekend:

DEC nr

2007.I.01.004

1. Diersoort: **Macaca Mulatta**

Aantal dieren: **3 (zelfde als in andere C-delen)**

2. a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummers) waaraan de dieren worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur ingreep en, indien van toepassing, lengte van het interval tussen de ingrepen.

Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!

Zie bijlage

- b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja ☐ / ☒ Nee
Zo ja, geef aard, wijze, frequentie en plaats van toediening en dosering aan en mogelijke bijwerkingen.

Antisedan, 0,1 ml/kg (procedure 7) voor het antagoneren van domitor en daarmee dus sneller laten bijkomen uit lichte narcose



3. a **Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.**

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling. Neem ook de euthanasie op in de tabel inclusief bijbehorend ongerief.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief <u>tijdens</u> en <u>ten gevolge van</u> de procedure	Inschatting
1	/5dg max	5dg/week max	water rescheduling	gering/matig
2	1-3 uur/n.v.t	5x/week max	Hoofdstabilisatie	gering/matig
3	3 uur/2 dg	eenmalig (eventueel na enkele jaren herhaald)	Ontwaken uit narcose	matig
4	10 min/n.v.t	minimaal 2x per week	schoonmaken chronisch implantaat	gering
5	paar seconden./n.v.t.	max 5x/week	inbrengen geleidingsbuisje	gering
7	30 min/n.v.t.	minimaal 1x/jaar	lichte ketamine/domitor verdoving ten behoeve van gezondheidscheck door dierenarts (bloedafname, palpatie e.d.) Daarna Antisedan	matig

- b. **Duur gehele experiment** enkele jaren

Inschatting ongerief gehele experiment. matig



4. a. Wordt anesthesie toegepast?

☒ ja, nl.: eenmalige operatie (eventueel wordt deze operatie na enkele jaren herhaald)

in welke vorm en dosering: Ketamine/domitor inductie, onderhoud op Lachgas/Zuurstof, Isofluraan, en Propofol (precieze doseringen worden bepaald door specialist anaesthesie)
hoe lang: ong. 3 uur

met welke intervallen: n.v.t

☐ nee, omdat:

b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

☐ pre-operatief ☐ peri-operatief ☐ post-operatief ☒ peri- en postoperatief

nl.: Temgesic en op indicatie een NSAID

in welke vorm en dosering: Temgesic i.m., dosering op aanwijzing specialist anaesthesie
hoe lang: 3-5 dagen

met welke intervallen: 3x per dag

☐ nee, omdat:

c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

☒ ja, nl.: Minimaliseren van het ongerief is in het directe belang van de proef. Veel aandacht wordt daarom besteed aan stressvrij houden van de dieren.

☐ nee, omdat:

d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?
Wilt u deze duidelijk specificeren?

Er is geen sprake van ernstig lijden, waardoor euthanasie noodzakelijk zou kunnen worden. Gezien de nieuwe scan-technieken is het ook niet noodzakelijk de dieren te euthaniseren voor anatomische verificatie van de metingen. Ook het implantaat is te verwijderen zonder enig nadelig gevolg en met snel volledig herstel. Euthanaseren is dus niet noodzakelijk.

Mocht het dier ernstig ziek worden vanwege medische redenen dan zal, in samenspraak met onze begeleidende dierenarts, het dier per injectie worden geeuthanaseerd.



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



5. a. Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere experimenten?

- ☒ ja Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: De proefdieren kunnen in soortgelijke andere experimenten binnen ons lab gebruikt worden, dec nr. 2007.I.01.004, 005, 006
- ☐ nee

b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?

- ☐ ja Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: Dieren kunnen in andere experimenten binnen ons lab gebruikt worden (dec nr. 2007.I.01.004, 005, 006), maar dit betreft exact dezelfde procedure.
- ☒ nee

6. Uitsluitend voor genetisch gemodificeerde dieren:

a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?
Maak een keuze

7. Opmerkingen:



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 2.

Naam onderzoeker [REDACTED]

Afdeling [REDACTED]

Titel van deze studie: Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex

Indien bekend:

DEC nr

2007.1.01.004

1. Diersoort: Macaca Mulatta
Aantal dieren: 3 (zelfde als in andere C-delen)
2. a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummers) waaraan de dieren worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur ingreep en, indien van toepassing, lengte van het interval tussen de ingrepen.

Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!

MRI-scans

Methode:

Het brein van de dieren en de plaatsing van electrodes wordt non-invasief gevisualiseerd door het maken van MRI (Magnetic Resonance Imaging). Deze scan-techniek wordt op dit moment veelvuldig in ziekenhuizen bij mensen toegepast, zonder enig bekende korte of langdurende bijwerkingen. Bij mensen wordt deze techniek zonder verdoving toegepast, maar omdat het hoofd volledig stil moet zijn, zullen de apen verdoofd worden onder algehele verdoving.

Deze scans zullen gedaan worden voor het plaatsen van het implantaat (zie c-formulier 1). Dit is nodig om beter zicht te hebben waar we de electrodes het beste kunnen plaatsen. Verder zal de procedure herhaald worden (eenmalig) nadat de operatie is gedaan, om de precieze plaatsing van de electrodes te bepalen (Dit kan enkele jaren later zijn.) Dit gebeurt dan in plaats van histologische technieken waarbij het dier geëuthaniseerd moest worden.

- b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja ☐ / ☒ Nee
Zo ja, geef aard, wijze, frequentie en plaats van toediening en dosering aan en mogelijke bijwerkingen.

n.v.t.



3. a **Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.**

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling. Neem ook de euthanasie op in de tabel inclusief bijbehorend ongerief.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief tijdens en ten gevolge van de procedure	Inschatting
	30-60 min/0	1 of 2x	bijkomen uit verdoving voor plaatsen in scanner	matig
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze

b. **Duur gehele experiment** 30-60 min

Inschatting ongerief gehele experiment. matig



4. a. Wordt anesthesie toegepast?

☒ ja, nl.: Domitor/Ketamine

In welke vorm en dosering: 0.1 ml/kg

hoe lang: 30-60 min

met welke intervallen: n.v.t.

☐ nee, omdat:

b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

☐ pre-operatief ☐ peri-operatief ☐ post-operatief ☐ peri- en postoperatief

nl.:

in welke vorm en dosering :

hoe lang:

met welke intervallen:

☒ nee, omdat: Dier alleen hoeft bij te komen van ketamine/domitor verdoving, er zijn geen invasieve handelingen verricht

c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

☒ ja, nl.: de verdoving vindt plaats in de kooi zodat het dier geen stress ondervindt van vervoer naar de scanner

☐ nee, omdat:

d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?
Wilt u deze duidelijk specificeren?

n.v.t. (alleen op grond van niet experimenteel gerelateerde medische redenen zou euthanasie noodzakelijk kunnen zijn)



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



5. a. Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere experimenten?

- ☒ **ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: De proefdieren kunnen in soortgelijke andere experimenten binnen ons lab gebruikt worden, dec nr. 2007.I.01.004, 005, 006
- ☐ **nee**

b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?

- ☐ **ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: Dieren kunnen in andere experimenten binnen ons lab gebruikt worden (dec nr. 2007.I.01.004, 005, 006), maar dit betreft exact dezelfde procedure.
- ☒ **nee**

6. Uitsluitend voor genetisch gemodificeerde dieren:

a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?
Maak een keuze

7. Opmerkingen:



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 3.

Naam onderzoeker

[REDACTED]

Afdeling

[REDACTED]

Titel van deze studie: Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex

Indien bekend:

DEC nr

2007.1.01.004

1. Diersoort: Macaca Mulatta
Aantal dieren: 3 (zelfde als in andere C-delen)
2. a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummeren) waaraan de dieren worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur Ingreep en, indien van toepassing, lengte van het interval tussen de ingrepen.

Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!

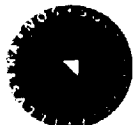
MRI-scans bij wakkere dieren

Het brein van de dieren en de activiteit in hersenen wordt non-invasief gevisualiseerd door het maken van MRI (Magnetic Resonance Imaging). De resultaten zullen worden gebruikt voor het exact bepalen van de juiste electrode-positie. Deze scan-techniek wordt op dit moment veelvuldig in ziekenhuizen bij mensen toegepast, zonder enig bekende korte of langdurende bijwerkingen. Omdat het hoofd volledig stil moet zijn, zal het hoofd van de apen, net als in de single cell studies worden gestabiliseerd. Waarschijnlijk is het genoeg om 3-4 keer te scannen. Om het dier te trainen is veel meer tijd nodig (enkele maanden), maar dit is ook onderdeel van de single unit experimenten (deel C1). Om het signaal te versterken zal er een contrast vloeistof veneus worden toegediend. Deze contrastvloeistof (MION) wordt ook in andere labs gebruikt, zonder bekende korte of chronische bijeffecten. Voor het snel verwijderen van de MION wordt na de scansessies Desferal geïnjecteerd.

Er is schriftelijke toestemming voor het uitvoeren van deze experimenten. Zie verder het uitgebreide protocol wat vooraf is bijgevoegd.

- b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja ☐ / ☒ Nee
Zo ja, geef aard, wijze, frequentie en plaats van toediening en dosering aan en mogelijke bijwerkingen.

1. Contrastvloeistof MION (monocrystalline iron oxide nanoparticles), 9-11 mg/kg
2. IJzer chelator, deferoxaminum (Desferal), 0.5 mg/day i.m. fro 4-6 days



3. a **Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.**

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling. Neem ook de euthanasie op in de tabel inclusief bijbehorend ongerief.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief tijdens en ten gevolge van de procedure	Inschatting
	60 min/0	5dg/week max	watercontrole en training	gering/matig
	60 min/0	5dg/week max	Hoofdstabilisatie	gering/matig
	1 minuut/0	3-6 keer totaal	veneuze toediening van contrastvloeistof, onder geen of zo licht mogelijke sedatie	gering/matig
	1 minuut/0	5 keer	i.m. Desferal toediening	gering/matig
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze

b. **Duur gehele experiment** jaren

Inschatting ongerief gehele experiment. gering/matig



4. a. Wordt anesthesie toegepast?

☐ ja, nl.:

In welke vorm en
dosering:
hoe lang:

met welke intervallen:

☒ nee, omdat: Behalve injecties vinden geen invasieve handelingen plaats.

b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

☐ pre-operatief ☐ peri-operatief ☐ post-operatief ☐ peri- en postoperatief

nl.:

In welke vorm en
dosering :
hoe lang:

met welke intervallen:

☒ nee, omdat: Behalve injecties vinden geen invasieve handelingen plaats

c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

☒ ja, nl.: Uitvoerige training, zodat het dier gewend is aan de handelingen

☐ nee, omdat:

d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?
Wilt u deze duidelijk specificeren?

n.v.t. (alleen op grond van niet experimenteel gerelateerde medische redenen zou euthanasie noodzakelijk kunnen zijn)



5. a. Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere experimenten?

- ☒ **ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: De proefdieren kunnen in soortgelijke andere experimenten binnen ons lab gebruikt worden, dec nr. 2007.I.01.004, 005, 006
- ☐ **nee**

b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?

- ☐ **ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: Dieren kunnen in andere experimenten binnen ons lab gebruikt worden (dec nr. 2007.I.01.004, 005, 006), maar dit betreft exact dezelfde procedure.
- ☒ **nee**

6. Uitsluitend voor genetisch gemodificeerde dieren:

a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?
Maak een keuze

7. Opmerkingen:

Bijlage bij C-formulier 1

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. Het is de bedoeling dat we de oogring bij nieuwe dieren niet meer implanteren).

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% gedurende de week) 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 (diarree of uitgedroogd) en er worden maatregelen genomen.

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 omdat de dieren bij ons altijd voldoende vocht krijgen.

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 onze specialistische dierenarts geconsulteerd worden. In het welzijnsdagboek wordt een aantekening gemaakt als er bijzonderheden zijn met betrekking tot uiterlijk en gedrag. Er wordt elke dag een aparte paraaf gezet voor elk dier apart ter bevestiging dat er naar de algehele toestand van het dier gekeken is.

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 en er is een automatisch meet, regel en meldingssysteem voor de temperatuur.

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 bij nieuwe dieren niet meer nodig is. Daarnaast wordt een hoofdimplantaat vastgezet op de schedel door een combinatie van schroeven, botplaatjes en tandartsceement. De afleid-cylinder 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 locale 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 minimaal 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) en zal de training beginnen (dit kan enkele maanden duren). 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 standaard primaten voedsel zal verder worden aangevuld met primaten-snoep, vitamines, en dagelijks fruit of groenten.

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 dat sommige dieren in slaap vallen na verloop van tijd als ze niet meer voldoende gemotiveerd zijn.

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 zonodig locale 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 procedures geen pijn.

6. Huisvesting. Voor de gehele onderzoeksgroep is er plaats voor 6 dieren. De dieren worden gehuisvest in zeer ruime verblijven paarsgewijs (minimaal 3.6 x 2 x 2 meter). Er zal kooiverrijking worden toegepast (speeltjes, spiegels, schommel, touw, tv, etc.)

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 tijdens en na de operatie 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.

Postadres:
Huispost D01.343, Heidelberglaan 100, 3584 CX UTRECHT



Academic Biomedical Centre Utrecht

DEC ABC

[redacted]
Departement biologie
[redacted]
De Uithof, Utrecht

Ons kenmerk

[redacted] 07/21244

Telefoon

(088) 75 59247

Faxnummer

(088) 75 55022

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Internet

www.dec.uu.nl

Contactpersoon

[redacted] ambtelijk secretaris

Datum
16 november 2007
Bijlagen
-

Onderzoeksproject : Controlled and automatic processing in macaque prefrontal cortex
DEC-nummer : 2007.L01.004
Advies d.d. 14/11/2007 : Positief advies, geldig van 1 februari 2008 tot 1 februari 2008
Aantal en soort dieren : 3 makaken
Geldstroom : Intern

Geachte heer [redacted]

De DierExperimentenCommissie (DEC-ABC) heeft het door u ingediende bovenvermelde onderzoeksproject besproken.

Advies en voorwaarde(n):

De DEC erkent dat het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies af voor het gebruik van 3 makaken. Daarbij merkt de DEC op eveneens toestemming te geven voor de aanschaf van 2 nieuwe dieren, die 2 van de huidige beschikbare dieren zullen gaan vervangen. Dit betekent dat er tijdelijk 8 dieren bij u gehuisvest zullen zijn, maar dat er op termijn voor de lopende projecten 6 dieren in totaal beschikbaar zullen blijven in de komende jaren.

Conform het advies van de DEC wordt toestemming verleend tot het uitvoeren van deze dierproef. De DEC verzoekt u in geval van vragen en/of opmerkingen deze te beantwoorden in een brief en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

Tenslotte merkt de DEC op dat u binnen 1 maand na het einde van de looptijd van het advies uw welzijnsevaluatie moet hebben ingediend bij het secretariaat van de proefdierdeskundige. Indien u dit niet doet, kan dit ertoe leiden dat u uw onderzoek niet kunt voortzetten.

Namens de vergunninghouders,
het College van Bestuur en/of Raad van Bestuur UMC Utrecht,

[redacted]
ambtelijk secretaris DEC-ABC

C.c.: [redacted]



Universiteit Medisch Centrum
Utrecht

Zie www.dec.uu.nl voor meer informatie over de werkwijze van de DEC.
U vindt hier o.a. het vergaderschema en de formulieren voor 2007.



Universiteit Utrecht