



Herhaald

X

Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2009



Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering van de juiste Kamer gemaild te worden naar:

dec-abc@umcutrecht.nl

Te behandelen in:

- ☒ **Kamer I** (Gedrag en Hersenen, Beeldvorming, GGO)
☐ **Kamer II** (Hart/longen, Vaten, Immunologie & Infectie)
☐ **Kamer III** (Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Epidemiologie, Experimentele oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie, IRAS, Voeding, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde)
☐ **Ter beoordeling aan de DEC**

Aantal toegevoegde C-formulieren: 2

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

Indien u te weinig ruimte heeft, kunt u een aparte bijlage meesturen.

Niet invullen door aanvrager

Behandeling op: 13-1-2010

Vergaderstuk: 3x

DEC nr: 2007 I 01005

Vervolg:

ARCHIEF R.v.B. UMC

cont.n: 02356

datum ontv. 27 JAN 2010

behandeling: Dec

afgeleverd:

DEEL A: GEGEVENS ONDERZOEKSPROJECT:

1a. Titel van het onderzoeksprogramma: The Evolution of Spatial Abstraction and Categorization

1b. Titel van deze studie: Spatial abstraction in macaque parietal cortex
(uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde dierproeven!)

1c. Code t.b.v. registratie dierproeven en proefdieren. 32
Zie www.dec.uu.nl voor de lijst met codes (bij formulieren)

1d. Faculteit (geldt voor UU aanvragen):
Divisie (geldt voor UMC aanvragen): Bètawetenschappen
Externe vergunninghouders:
Anders:

1e. Departement (UU)
Afdeling (UMC Utrecht):

1f. Nummer deelvergunninghouder
(niet van toepassing voor externe vergunninghouders)
☒ **Betawetenschappen/U-Cytech:**
Maak een keuze
☐ **Diergeneeskunde:**
Maak een keuze
☐ **UMC (BMG/H&L/DHS):**
Maak een keuze
☐ **UMC (overige divisies)**
Maak een keuze

1g. Projectleider (Eindverantwoordelijke)

1g. Verantwoordelijk onderzoeker (art. 9 bevoegd): (Direct verantwoordelijke)

1h. Adres (inclusief huispostnummer):

1i. Telefoonnr.: **E-mail adres:**

1j. Aanvang studie (zie 1b): 1-1-2006 **Einde studie:** 1-12-2010



3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:

onderzoekers (art. 9 bevoegd) Zie begeleidende brief

diervverzorgers/biotechnici GDL (art. 12 bevoegd) Zie begeleidende brief

analisten functie of bevoegdheid

stagiaires, studenten (zonder bevoegdheid) Zie begeleidende brief

anderen functie of bevoegdheid

4. Het betreft hier onderzoek uit de:

☒ **1e geldstroom;**

☒ **2e geldstroom; via:** NWO Evolutie en Gedrag, UU High Potential Programme

☐ **3e geldstroom; via:**

☐ **4e geldstroom; via:**

Indien het een commercieel gesponsord onderzoek (4^e geldstroom) 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: UU High Potential

☐ 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

Het onderzoeksprogramma is bedoeld om te ontdekken hoe spatiele relaties (bv. links, rechts, boven, onder) in de hersenen zijn gecodeerd. Binnen het programma worden verschillende neurofysiologische methoden gebruikt op verschillende niveaus bij proefpersonen, patienten en niet humane primaten.

Dit project loopt al enige jaren. Zie voor een stand van zaken van dit project de bijlage van de begeleidende brief.

Doel/Hypothese

De hypothese die we willen testen is of het abstraheren en categoriseren van spatiele informatie in de evolutie een pre-cursor is geweest van taalverwerving. Bij de mens wordt taal met name in de linker hersenhelft verwerkt. Met de fmri experimenten bij makaken kunnen we testen of een dergelijke lateralisatie ook aanwezig is bij het verwerken van spatiele informatie bij makaken. Dit zou er op kunnen wijzen dat taal is ontstaan uit mechanismen die betrokken zijn bij het verwerken van spatiele informatie.

Wetenschappelijk belang: De kennis die verkregen wordt uit dit onderzoek heeft in eerste instantie een fundamenteel wetenschappelijk belang. Het levert basale kennis over werkgeheugen en mechanismen en codering van spatiele informatie in de hersenen. Het onderzoek is direct gerelateerd aan EEG en fMRI metingen bij mensen en patienten waarbij het spatieel werkgeheugen is gestoord. We zullen de dieren exact dezelfde taken laten leren als de humane proefpersonen. Het wetenschappelijk belang zit dus ook in het direct kunnen vergelijken van mens en dier en daarmee het koppelen van single cell activiteit met hersenactiviteit bij mensen.

Maatschappelijk belang: Het betreft hier fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, zonder verwachte directe maatschappelijk toepassing op korte termijn. Uiteindelijk zou dit onderzoek wel kunnen leiden tot therapieën van patienten waar het spatieel werkgeheugen, aandacht of taalprocessen zijn verstoord.



Lekensamenvatting:

Deze tekst (in het Nederlands!) wordt opgenomen in het openbaar Nederlandstalige jaarverslag van de DEC en dient begrijpelijk te zijn voor de geïnteresseerde leek zonder medische kennis.

Nederlandse titel: Effecten van leren op response eigenschappen van zenuwcellen die betrokken zijn bij geheugen

Achtergrond: In deze studie willen we de hypothese testen of het abstraheren en categoriseren van ruimtelijke informatie in de evolutie een pre-cursor is geweest van taalverwerving. Bij de mens wordt taal met name in de linker hersenhelft verwerkt. Met de fmri experimenten bij makaken kunnen we testen of een dergelijke lateraliseratie ook aanwezig is bij het verwerken van spatiele informatie bij makaken. Dit zou er op kunnen wijzen dat taal is ontstaan uit mechanismen die betrokken zijn bij het verwerken van spatiele informatie.

Doel/hypothese: Middels afleidingen van individuele neuronen kunnen we een directe relatie leggen tussen eigenschappen van zenuwcellen en het waarnemen van de ruimte. De resultaten van deze studie zullen direct vergeleken worden met experimenten bij gezonde proefpersonen en patienten. Uiteindelijk geeft deze studie meer inzicht hoe ruimtelijke waarneming in de hersenen plaatsvindt.

Opzet van onderzoek: Twee makaken worden getraind in een taak waarbij ze moeten onthouden wat de plek en afstand tussen punten op een computer scherm is. Tegelijkertijd wordt de activiteit van grote groepen individuele zenuwcellen gemeten in een hersengebied wat betrokken is bij geheugen.

7. **Gezien door de proefdierdeskundige:**
(N.B. Per 1 januari 2008 verplicht voor nieuwe aanvragen!)

☐ Ja, door maak een keuze
☒ Nee

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

Projectleider:

[Redacted signature]

Datum:
17-12-2009

Onderzoeker/art.9. functionaris:

[Redacted signature]

Datum:
17-12-2009



DEEL B: GEGEVENS PROEFDIEREN

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

2

Hoeveel dieren heeft u daadwerkelijk in de afgelopen twaalf maanden gebruikt (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?

Verklaar een afwijking tussen aantal aangevraagd en aantal gebruikt.

2

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

Diersoort/stam	Aantal	Herkomst
1. Macaca Mulatta	2	5 (andere herkomst)
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 (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Ja, tenzij

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Nee, omdat

- 4a. Waar worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/stam	Locatie	Indien elders, waar? (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)
1. Macaca Mulatta	Elders, nl	
2.	maak een keuze	
3.	maak een keuze	
4.	maak een keuze	
5.	maak een keuze	
6.	maak een keuze	



4b. Hoe worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/ stam	Alleen/ groeps verband	Bedding	Kooi verrijking	Specificeer kooiverrijking (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)
1.	groep	ja	ja	zaagsel, diverse veilige klim en speel-attributen, tv/radio
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.	

4c. Indien van toepassing, motiveer waarom dieren solitair en/of zonder bedding en/of zonder kooiverrijking worden gehuisvest. (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

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	maak een keuze	De dieren worden zo lang mogelijk gebruikt (5 jaar of langer). Gezien nieuwe scan-technieken is euthanasie niet altijd noodzakelijk
2.	maak een keuze	maak een keuze	
3.	maak een keuze	maak een keuze	
4.	maak een keuze	maak een keuze	
5.	maak een keuze	maak een keuze	
6.	maak een keuze	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?



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.

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 (zondig per C-deel) 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 inclusief groepsgrootte (n) en specificatie van groepen (tabel).

*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 SecretariaatBiostatistiek@umcutrecht.nl.

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. 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



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

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

DEC nr (indien bekend): 2007.1.01.005

Naam onderzoeker

Afdeling

Titel van deze studie The Evolution of Spatial Abstraction and Categorization

Doel van dit
deelexperiment Meten van activiteit van individuele zenuwcellen

1. Diersoort: Macaca Mulatta

Aantal dieren: 2 (zelfde als in andere C-delen, het betreft geen nieuwe dieren)

2a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedures (nummeren) waaraan de dieren achtereenvolgens 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

2b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) of biologicals gebruikt? Ja ☐ / ☐ Nee
Zo ja, vermeld aard, wijze, concentratie, volume, frequentie en plaats van toediening en dosering alsmede mogelijke bijwerkingen.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

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



3a. 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
1	/5dg max	5dg/week max	water restrictie	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.	lichte ketamine/domitor verdoving ten behoeve van gezondheidscheck door dierenarts (bloedafname, palpatie e.d.) Daarna Antisedan	matig
	/			maak een keuze

3b. Duur gehele experiment enkele jaren

Inschatting ongerief gehele experiment matig
(minimaal gelijk aan hoogste ongerief in tabel 3a)



4a. Wordt anesthesie toegepast?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☐ 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:

4b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☐ 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:

4c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

(N.B. Groepshuisvesting en kooiverrijking zijn bij de wet verplicht en kunt u hier dus niet noemen)

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☐ 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:

4d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?

Wilt u deze duidelijk beschrijven? Zie ook www.dec.uu.nl, lijstjes humane eindpunten.

Zie de bijlage voor een beschrijving van de welzijnsmonitoring.

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 euthanaseren 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.



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

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☒ **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, 2009.I.01.005
- ☐ **nee**

5b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☐ **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 en 2009.I.01.005), maar dit betreft exact dezelfde procedure.
- ☒ **nee**

UITSLUITEND VOOR GENETISCH GEMODIFICEERDE DIEREN:

6a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

6b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?

Maak een keuze

7. Opmerkingen:

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

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

DEC nr (indien bekend): 2007.1.01.005

Naam onderzoeker

Afdeling

Titel van deze studie The Evolution of Spatial Abstraction and Categorization

Doel van dit deelexperiment Maken van structurele MRI scans voor bepalen electrode posities

1. Diersoort: Macaca Mulatta

Aantal dieren: 2 (zelfde als in andere C-delen, het betreft geen nieuwe dieren)

2a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedures (nummeren) waaraan de dieren achtereenvolgens 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.

2b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) of biologicals gebruikt? Ja ☐ / ☐ Nee
Zo ja, vermeld aard, wijze, concentratie, volume, frequentie en plaats van toediening en dosering
alsmede mogelijke bijwerkingen.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

n.v.t



3a. 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
1	30 min/0	1 of 2x	bijkomen uit verdoving voor plaatsen in scanner. Het gaat hierbij om een ondiepe anesthesie om relaxatie te bewerkstelligen	gering/matig
2	/			maak een keuze
3	/			maak een keuze
4	/			maak een keuze
5	/			maak een keuze
7	/			maak een keuze
	/			maak een keuze

3b. Duur gehele experiment enkele jaren

Inschatting ongerief gehele experiment (minimaal gelijk aan hoogste ongerief in tabel 3a!) gering/matig



4a. Wordt anesthesie toegepast?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☒ ja, nl.: Domitor/Ketamine

in welke vorm en dosering: 0.1 ml/kg

hoe lang: 30 min

met welke intervallen: n.v.t.

☐ nee, omdat:

4b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

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

nl.:

in welke vorm en dosering :

hoe lang:

met welke intervallen:

☐ nee, omdat:

4c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

(N.B. Groepshuisvesting en kooiverrijking zijn bij de wet verplicht en kunt u hier dus niet noemen)

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☐ ja, nl.:

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

4d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?

Wilt u deze duidelijk beschrijven? Zie ook www.dec.uu.nl, lijstjes humane eindpunten.

Zie de bijlage voor een beschrijving van de welzijnsmonitoring.

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 euthanaseren 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.

Bijlage bij C-formulier 1

2007.I.01.004

2007.I.01.005

2009.I.01.005

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 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% 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 (diaree of uitgedroogd) en er worden maatregelen genomen.
4. Huid turgor. Vouwen 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 videocamera-systeem wat normaal gesproken bij mensen wordt gebruikt en geen ongerief veroorzaakt. Daarnaast wordt een hoofdimplantaat vastgezet op de schedel door een combinatie van schroeven, botplaatjes en tandartscement. De afleid-cylinder wordt over een craniotomie van 1.6 cm doorsnee in de geplaatst, mbv van een hand trepaan. De dura blijft intact. Er wordt ook wel een grid van electrodes gebruikt die onder de dura wordt geplaatst, in dat geval is er geen afleidcylinder. We streven er naar om bij nieuwe operaties verfijningen aan te brengen mede naar aanleiding van ervaringen college-onderzoekers. Dit zal altijd in overleg met de proefdierdeskundigen worden uitgevoerd.

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 zonodig 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 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. 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 restrictie. 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 om de taak uit te voeren.
3. Ontwaken uit narcose. De chirurgische procedure voor het aanbrengen van de 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 MRI-scans 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 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 restrictie

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

Regelmatig schoonmaken van wondrand en cylinder indien nodig 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.

Betrokken personen periode feb 2010 – feb 2011

2007.I.01.004

2007.I.01.005

2009.I.01.005

Artikel 9 bevoegd

- [REDACTED] (PI)
- [REDACTED] (PI)
- [REDACTED] (Postdoc)
- [REDACTED] (AIO)
- [REDACTED] (AIO)
- [REDACTED] (Dierenarts Gezelschapsdieren)
- [REDACTED] (Dierenarts, Anaesthesie, Gezelschapsdieren)
-

Artikel 12 bevoegd

- [REDACTED] (Biotechnicus)
- [REDACTED] (Diervorzorger)
- [REDACTED] (Biotechnicus)

Stagiaires (Master studenten, Neuroscience and Cognition)

- [REDACTED]

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



Academic Biomedical Centre Utrecht

DEC ABC

Vergunninghouder Universiteit van Utrecht

Heidelberglaan 8
De Uithof, Utrecht

Ons kenmerk

10/01277

Telefoon

(088) 755 9247

Faxnummer

(088) 755 5022

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Internet

www.dec.uu.nl

Contactpersoon

, ambtelijk secretaris

Datum

15 januari 2010

Bijlagen

Onderzoeksplan : Spatial abstraction in macaque prefrontal cortex
DEC-nummer : 2007.I.01.005
Deelvergunningnr. : 10859
Advies d.d. 13-01-10 : Positief advies tot 1 februari 2011.
Aantal en soort : 2 makaken. Het betreft hier geen nieuwe dieren.
Geldstroom : Intern
Status : herhaling

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 13 januari 2010
☐ na advies proefdierdeskundige
☐ ambtelijke afhandeling
☐ anders:

Maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang:

De commissie onderschrijft het maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang zoals door de onderzoeker is verwoord in het onderzoeksplan.

Doel:

Meer informatie verzamelen over hoe ruimtelijke waarneming in de hersenen plaatsvindt.

Aantal en soort dieren en verantwoording daarvan (inclusief herkomst en hergebruik):

De DEC onderschrijft de onderbouwing van het aantal en soort dieren voor bovengenoemd project.

Maximaal verwacht cumulatieve mate van ongerief (uitgesplitst per C-deel):

Deel C1: matig; deel C2: gering/matig.

Ethische afweging:

In haar afweging heeft de commissie de volgende aspecten betrokken:

1. het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven;
2. het belang van het experiment;
3. het verwachte ongerief voor de dieren (als gevolg van zowel de experimentele handelingen, als huisvesting, eventuele genetische aanleg, duur van de proef, de toestand van het dier na afloop van de proef en alle andere factoren die het ongerief van het dier kunnen beïnvloeden);
4. eventuele andere ethische aspecten ten aanzien van het gebruik van de dieren.



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 2008.



Universiteit Utrecht

Pagina 1 van 2

De commissie is ervan overtuigd dat voor het bereiken van de doelstelling van dit onderzoeksplan het gebruik van de aanvraagde dieren onvermijdelijk is en dat die doelstelling niet te realiseren is met minder dieren en/of met minder ongerief voor de dieren. Voorts is de commissie van oordeel dat het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van deze dierproeven opweegt tegen het ongerief voor het betrokken dier.

De commissie heeft kennis genomen van de wijze waarop de toetsing van de wetenschappelijke kwaliteit heeft plaatsgevonden en heeft geen twijfel over de deugdelijke opzet van het onderzoek.

Advies en voorwaarde(n):

Op grond van bovenstaande komt de commissie tot het oordeel dat de haar voorgelegde dierexperimenten ethisch toelaatbaar zijn en formuleert zij het volgende advies:

- ☒ Positief
- ☐ Intentie tot positief advies *[eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk]*
- ☐ Aangehouden *[eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk]*
- ☐ Negatief

De onderzoeker dient iedere wijziging van het onderzoeksplan ten opzichte van dit advies, alsmede onverwachte gebeurtenissen, onverwijld te melden aan de DEC en de proefdierdeskundige.

Met vriendelijke groet,


ambtelijk secretaris DEC-ABC



College van Bestuur

ARCHIVED BY G. J. MC
02351

100-443611-100 JAN 20 1969

CyB/

088 755 5022

Telefoon

088 755 9247

E-mail

dec-abc@umcutrecht.nl

Blad

Blad 1 van 1

Datum

15 januari 2010

Onderwerp

Toestemming dierproef 2007.I.01.005

Geachte heer [REDACTED]

Op 13 januari 2010 heeft de dierexperimentencommissie (DEC) aan het college van bestuur advies uitgebracht over uw onderzoeksproject *Spatial abstraction in macaque prefrontal cortex*, DEC nummer 2007.1.01.005. De DEC is tot de conclusie gekomen dat het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies. Een afschrift daarvan treft u bijgevoegd aan.

Het college van bestuur is van mening dat de DEC op zorgvuldige wijze tot haar standpunt is gekomen. Conform het advies van de DEC verleen ik u daarom bij deze toestemming voor het verrichten van dierproeven in het kader van bovengenoemd onderzoeksproject. Ik wijs u erop, dat u bij eventuele wijzigingen in de aard van het onderzoek - met name als het gaat om de gebruikte experimentele technieken, aantal dieren, soort dieren en dergelijke - onmiddellijk opnieuw een oordeel van de DEC dient te vragen.

Hoogachtend,
het college van bestuur,

7.9.8-6

rector magnificus