

tissue from multiple penetrations. This allows us to increase the total number of recordings made and behavioural data collected from one animal. Similarly, we will reuse animals from an older license for the studies described here. We hope to be able to complete the study with only re-used animals, thus we require maximally 1 new animal to answer our research questions, and expect that 2 will come from other experiments. See the flow-chart in Figure 1 for further details. Several of the techniques described below under 'refinement' also contribute to a reduction in animal numbers as they improve the stability of implants allowing sampling of more data so that, if possible, the research question can be answered using data from only two animals.

Refinement

All procedures (including housing) are refined to minimise discomfort for the animals as much as possible, using the latest knowledge and techniques in animal welfare. We take several measures to refine our experiments. First, we decrease the amount of stress by gradually introducing all aspects of the behavioural tasks, and careful conditioning of the monkeys to any novel aspects of our behavioural experiments. Second, we implement an elaborate set of measures (described above) to prevent adverse effects of the controlled fluid uptake. Third, all surgeries will be carried out by persons who are well trained. Fourth, our implants (such as head posts and chambers) are custom-designed to the anatomy of individual animals, 3D printed, and coated with biocompatible material that promotes bone growth, enhancing the integration of implants with the skull. Fifth, animals are housed socially in an enriched environment in order to keep them engaged, reduce the discomfort of living in a cage, and improve their cognitive abilities.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

During surgeries, analgesics and anaesthesia are used to minimize pain and suffering. Breathing and temperature will be registered and level of anaesthesia and warmth of heating-pad will be adjusted as such. Post-surgical analgesics will be administered and animals will be kept on a warm blanket or under a warm lamp until they wake up. Food and fluids are placed in the home cage to facilitate easy access to food and water. They will be allowed to recover for several weeks following surgery. Behaviour, wound area and appearance will be monitored daily for at least 7 days post-surgery.

After the recovery period, we constantly monitor the welfare of trained animals, assessing their appearance and behaviour every day.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The proposed experiments are novel and an essential step to understanding the neural mechanisms that underlie the deployment of attention. The applicants are very familiar with the research literature on visual attention and the present set of experiments are ground breaking and have not been performed previously. The proposed experiments are fundamental research, and are not legally required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Monkeys will be housed solitarily for several days following an implantation surgery, to ensure full rest and recovery. The cage environment will be enriched by bedding material, swings, toys, and treats. We will monitor their weight and appearance on a daily basis.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

During surgery, anaesthesia and analgesia will be applied as described above. Also post-surgery analgesics will be administered.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

1. Infections: In rare cases there is a possibility of infection around the wound area. In these cases, we will apply additional analgesics and/or antibiotics. Visible signs of microbial infection will be monitored. The following will be considered as signs of an unhealthy state of the animal: (a) aberrant behaviour; (b) dehydration; (c) weight loss.

2. The occurrence of weight loss due to the controlled fluid uptake and the measures that we take to prevent dehydration have been described above.

3. Insufficient recovery after surgery: applicable if an animal shows permanent weight loss (more than 15%-20% of the weight immediately after surgery for more than 10 days). This occurs infrequently (<2%).

4. Loosening of an implant.

5. Brain swelling during operations.

6. Seizures. In very rare cases it may be possible an animal suffers from a seizure, this may be due to brain-swelling after an operation or a side-effect of an infection.

7. Sub-dural bleeding. During operations or electrode penetrations it can occur that a blood-vessel is damaged. Small bleeds typically cease within minutes with no ill effects. Very rarely the bleed may be larger leading to neurological symptoms. These typically disappear within a few days and produce no more than moderate discomfort. In the case of persistent neurological symptoms, or the possibility that the animal will experience more than moderate discomfort, the animal is euthanized.

Explain why these effects may emerge.

Surgical implantation of cranial and brain implants is accompanied by risk of microbial infection, tissue

rejection, or unwanted growth of granulation tissue that prevents the implant from integrating with the body. The causes of the other adverse effects are described above.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

1. We constantly monitor the animal's behaviour, liquid intake, wound area, and physiology. Surgeries are performed under sterile conditions and without any unnecessary delays to minimize the amount of time the animal spends under anaesthesia. Animals will be monitored daily and if adverse effects are present, this will be discussed with the veterinary officer. If necessary, treatment will be initiated (topically or systemically applied medication).
2. The measures to prevent dehydration due to controlled fluid uptake have been described above.
3. We monitor animals carefully after surgery. They are placed under heat-lamps during recovery and given post-operative analgesics. Food and water are freely available in the home-cage. The animals are temporarily housed alone after the surgery to allow proper recovery. All animals are checked once per year by the veterinarian to monitor their long-term health.
4. Over the years we have made several refinements to our cranial implants, such as head posts (described above in the section on refinement) and we continuously review and refine the design of our implants. Head posts and all cranial implants are now custom-designed for each monkey and 3D printed to ensure a good fit. This greatly reduces the chances of the implant becoming loose. In the unlikely event that a head post or array connector becomes loose or detached, the animal is closely inspected, and may undergo a CT scan to allow us to assess the condition of the bone. If an implant becomes loose/detached from the skull, we reattach the implant in a repair surgery. The repair surgery is performed under anaesthesia and with analgesia in an identical fashion to the original attachment surgery. We estimate the discomfort to be moderate during recovery from the anaesthesia (1 day) becoming mild for 1-2 days. In rare cases (once in the past 10 years), the skull becomes infected, causing moderate discomfort. In these cases, the monkey is immediately euthanized under anaesthesia. We minimize the occurrence of head post failures by slowly adapting the monkey to being head-fixed in the set-up so that it is relaxed and does not exert strong forces on the headpost while fixed in the setup.
5. To combat the possibility of brain-swelling, we always give pre-, peri- and post-operative corticosteroids for operations in which the skull is opened and, if indicated, we give intravenous mannitol.
6. If the animal suffers a seizure, anti-seizure medication is given immediately and the underlying cause is treated, e.g. with high-dose corticosteroids or antibiotics. The veterinarian is informed.
7. All operations are performed as precisely as possible by trained staff.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Each animal that undergoes surgery will be monitored for clinical parameters. The monkey will be monitored for their general appearance and activity level. If a monkey has an appearance that gives cause for concern (e.g. signs of infection around the wound, weight loss, reduction in activity level) then we will notify the Animal Welfare Body and evaluate the animal together with the veterinarian of the **10.2.g** Similarly, if the animal does not recover well from anaesthesia we will evaluate the animal together with the veterinarian.

In addition, the weight of the animal will be monitored and if the animal loses 10-15% of their weight in 2 consecutive days then the veterinarian will be contacted and a decision will be made whether a humane endpoint has been reached.

If a cranial implant breaks off and infection or severe damage to the skull is sustained, the monkey will be immediately euthanized (this only occurred once in the past 10 years).

Indicate the likely incidence.

Based on previous experience, humane endpoints are expected to be met in 0-5% of the animals tested within the time frame of the experiments.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Acclimatization (only new animals)

Discomfort: Mild to none

CT scanning (only new animals)

Discomfort: Mild (recovery from brief anaesthesia)

MRI scanning (only new animals)

Discomfort: Mild (recovery from brief anaesthesia)

Chair training (only new animals)

Discomfort: Moderate the first 1-2 times, none after this.

The animal experiences some stress the first one or two times, but they very quickly learn to associate the chair with rewards and voluntarily enter the chair after this phase.

Surgery: Head-post implantation (only new animals)

Discomfort: Moderate for 1-2 days, becoming mild for 2-3 days.

Head-fixation training (only new animals)

Discomfort: Mild

Monkeys very quickly adapt to head-fixation.

Behavioural training (all animals)

Discomfort: Mild

Controlled fluid uptake (all animals)

Discomfort: Mild

These procedures are classified as mild, given that many measures are taken (described above) to ensure that the monkeys receive their daily fluid requirements.

Surgery: Recording chamber implantation and craniotomy (only new animals)

Discomfort: Moderate for 2-3 days, becoming mild for 1 week.

Recording sessions (all animals)

Discomfort: Mild

Pharmacological interventions (all animals)

Discomfort: Mild

Removing tissue above the dura (all animals)

Discomfort: Moderate for 1 day (recovery from anaesthesia)

Surgery: Restorative surgeries (if necessary)

Discomfort: Moderate for 1-2 days, becoming mild for 3-4 days.

Restorative surgeries cause considerably less discomfort than the original implantation surgery as there is no need to cut through the skin and muscle tissue, which have already been removed during the original implantation. Hence, the overall tissue damage is minimal and the animals recover rapidly. The surgery and recovery from surgery is classified as moderate discomfort (for 1-2 days), becoming mild (for 3-4 days).

Transport and temporary housing at DM3 level (all animals)

Discomfort: Mild

Surgery: Neuro-anatomical tracer injections (all animals)

Discomfort: Mild

Annual health check (all animals)

Discomfort: Mild (recovery from brief anaesthesia)

Perfusion (all animals)

Discomfort: Mild

Cumulative discomfort

The monkeys will undergo surgical procedures, which lead to discomfort at the lower end of moderate

that is mostly associated with the recovery from anaesthesia and lasts a maximum period of 1-2 days. Previous research indicated that there is no indication that successive procedures cause cumulative suffering that is more than that caused by the individual procedures and that there is no increase in discomfort through incomplete recovery between events ('stacking') or potentiation of adverse effects and suffering by earlier procedures (Pickard, 2013). Many animals instead showed signs of diminished responses to repeated procedures such as restraint and handling.

Furthermore, we have taken several measures to exclude the possibility that the cumulative discomfort can exceed the moderate level:

- (1) The behaviour and health of the animal is carefully monitored by the researchers, the care-takers and experienced vets and entered in an electronic database, which includes the general appearance of the animal, its weight and the amount of food/drink. To exclude the longer-term ethological and psychological adverse effects on the animals' wellbeing (i.e. not to the animals' medical condition), we will ask the opinion of an expert monkey ethologist on a regular basis. If there is a threat that the future cumulative discomfort level of an individual animal might exceed moderate (for medical or psychological/ethologic reasons), the animal will be taken out of the experiment (rehomed or euthanized) thereby excluding the possibility of severe cumulative discomfort.
- (2) Surgical procedures are followed by a minimum of four weeks of recovery. In practice, the interval between successive surgeries is a few months, ensuring that the monkeys have fully recovered after the surgeries before any further interventions take place.
- (3) Social housing of a high standard. The animals live in stable social pairs in large floor-to-ceiling cages with natural daylight. The cages are enriched with toys and puzzles and the animals engage in their natural behaviours such as grooming, climbing and foraging for food (e.g. for peanuts hidden in the sawdust on the floor). We see no evidence for stereotypical movements or any evidence that long-term housing causes any suffering for the animals.
- (4) Controlled fluid protocol approach. Our approach to controlled fluid uptake is to use the mildest form of fluid control necessary to achieve the desired performance of the animal. In the answer to the question above we outlined why the amount of discomfort associated with this procedure is maximally mild.

The (cumulative) discomfort level classification 'moderate' is also in accordance with (a) the opinion of our vets, who have ample experience with experiments in monkeys and rate the cumulative discomfort as moderate, (b) we inspected the retrospective assessments of the discomfort experienced by monkeys in similar experiments of the previous five years, and found that they have always been in the moderate category, (c) the opinion of the IvD and (d) our DEC protocols under the previous law have always been at the moderate discomfort level while using similar techniques. The discomfort level has actually become lower over the years, due to refinements of the implants, anaesthesia protocols, measurement techniques and enrichments in the monkeys' environment. Even though this is unlikely, if there is a threat that the future cumulative discomfort level of an individual animal might exceed moderate (for medical or psychological/ethologic reasons), the animal will be taken out the experiment, thereby excluding the possibility of severe cumulative.

These animals will be re-used from previous experiments, therefore they already possess the required implants. The discomfort they will undergo from the current experiments is classified as mild with a few short (<1 day) periods of moderate discomfort. Thus, the total discomfort that animals will face during their experimental life, with previous experiments included, is moderate. If the proposed experiments would be executed with new animals the total discomfort would be higher, since they would have to undergo the surgical procedures necessary to prepare them for the experiments.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Histological analysis needs to be performed on the brain to analyse the neuronal pathways as integral part of the study. Therefore, animals will be euthanized at the end of the experiment. The animals are euthanized by an overdose of barbiturates and subsequently transcardially perfused with fixative.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Advies aan CCD

Datum 20 maart 2018

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20184587

Instelling: 10.2.g
Onderzoeker: 10.2.g
Project: Understanding control of covert attention by the cerebellum – 10.2.e en 10.2.g
Aanvraagnummer: AVD20184587
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Fundamenteel onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces	De aanvraag is ingediend zonder DEC-advies. Er is advies gevraagd aan de DEC welke door aanvrager als voorkeur is opgegeven. Er worden geen vragen gesteld aan de DEC of de aanvrager.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		3	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

Huisvesting

CITAAT: Monkeys will be housed solitarily for several days following an implantation surgery, to ensure full rest and recovery. The cage environment will be enriched by bedding material, swings, toys, and treats. We will monitor their weight and appearance on a daily basis.

Waterrestrictie

CITAAT: To motivate the animals to work their access to fluid is controlled. The main reason why we use controlled fluid uptake is that we need to obtain a sufficiently large number of trials per session, for two reasons. First, we need reliable measures of the animals' perception which demands a large number of trials. Second, we obtain a larger number of trials to study the activity of neurons. The activity of neurons is inherently stochastic, i.e. the responses of a cell to repetitions of the same stimulus are variable, a

stochasticity that is inherent to proper brain function. Controlled fluid access is by far the most common method to motivate animals to perform cognitive tasks. We note that only healthy and cooperative monkeys that are at ease will perform these tasks in which they make eye or arm movements. Alternative methods have been explored as described by a workgroup for the British NC3R centre (National Center for Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research) (Prescott et al., 2010). These alternatives comprise 1) positive reinforcement with fruit juice, without controlled fluid uptake; 2) food-based reinforcement; 3) electrical stimulation of reward centres in the brain. Reinforcement with juice in the absence of controlled fluid uptake works well in the early stages of training when training sessions are short and tasks simple, but it is insufficient to motivate the animal to perform more difficult tasks or a larger number of trials. Food reinforcement with treats like raisins or peanuts is used in our lab to reward an animal for compliant behaviour (for instance, for coming to the correct compartment of the cage to interact with a researcher). It can also be used as reinforcement for short and simple tasks at the start of training. However, animals satiate quickly when rewarded with food and chewing movements cause artefacts in our recordings, which makes this type of reinforcement unsuitable for sessions that require many trials and precise recording of neural activity. Electrical stimulation of the reward centres involves an extra surgery with the accompanying risks of complications and direct electrical stimulation of the basal ganglia may interact with the neural processes that are the main focus of this application.

Keuze diersoort

CITAAT: The aim of this application is to understand how visuospatial attention is controlled by the cerebellum and the connections to the cortical attention related areas. This approach requires a species with comparable neuroanatomy to the human and the ability to perform attentional tasks. Rodents are able to perform some simple cognitive tasks, however there are critical differences between the functioning of the rodent and primate visual system which makes rodents unsuitable for this study. Primates have a region of their retina with extremely high spatial resolution known as the fovea, which is used for all detailed daytime vision. Primates constantly (3 times per second) make saccadic eye-movements so that the fovea of each eye are pointed at interesting regions of the visual scene. The mechanisms of visual attention are closely related to the mechanisms of eye-movement control and attention can be viewed as a 'pre-selection' of an object to plan an upcoming eye-movement. Importantly primates are able to withhold the actual eye-movement allowing them to covertly attend a particular object while keeping their eyes fixated on a different object. In rodents the control of the eyes is very different. The rodent retina is broadly speaking uniformly sensitive; they have no fovea. This means there is no need to move the eyes

to fixate particular regions in the visual scene. Rodents very rarely make eye-movements and if they do these appear to be related to changes in arousal state. It appears therefore that rodents lack a mechanism for visuospatial attention making it impossible to study this process in these species. Cats have also often been used in basic visual studies, but these animals cannot be trained to perform covert attentional tasks. The experiments are invasive as they require the implantation of a head-post and further surgical implantations to allow stimulation electrodes to enter the brain. These experiments can therefore not be performed in humans. Macaque monkeys show very similar performance to humans on visual attention tasks and there is a large amount of literature on attentional processing in this species. We already have a broad outline of the anatomy of the attentional control system in macaques meaning we will be able to relate our results to previous findings making interpretation of the results much more powerful. Given these considerations, no alternative to the macaque monkey is available.

Aantal dieren

CITAAT:

Previous studies have obtained reliable results from two animals per question, but given the novelty of the proposed experiments it remains hard to estimate the individual variability that we will encounter. It could be possible that data from one animal must eventually be excluded from the analysis, contradictory results arise from the first two monkeys, or ethical considerations require the termination of one animal before conclusive data is gathered. Such cases require the acquisition of data from a third animal. The acquisition of a third animal for a particular research question will be performed in consultation with the IvD of the institute. Another group examined the use of monkeys in their lab over the past 10 years and found that in 4 out of 18 projects a third monkey was required (22% chance). Given this value it is possible that we will have to require one extra animal in addition to the two animals above. We therefore require a potential maximum of 1 newly acquired animal making a total of 3 animals.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections. / Rhesusapen (*Macaca mulatta*): CITAAT: We exclusively use male monkeys in these studies. Our facility houses only male monkeys as males adapt better to living in paired social housing than females and there are no possible complications with breeding that would be present with female animals. The choice for males will not affect the results of the study as it is highly unlikely that there are differences between the sexes in how attention is controlled. Males are therefore chosen to allow us to maintain 100% male animals in our facility

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	11.1 

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Diersoort</p> <p>CITAAT:</p> <p>De DEC heeft stilgestaan bij de vraag of de noodzaak voor de inzet van de resusaap als proefdier voldoende was onderbouwd. Voor de proeven is het essentieel dat de proefdieren in staat zijn om hun visuele aandacht te verleggen zonder gelijktijdige oogbeweging naar het object van aandacht; op die manier worden artefacten in de metingen als gevolg van de neuronale activiteit van de oogbeweging uitgesloten. Andere diersoorten (honden, katten, varkens, muizen, ratten) die als "lager" worden gekenschetst dan de niet-humane primaten zijn niet in staat de benodigde complexe visuele gedragstaken te verrichten. Ratten en muizen zijn niet geschikt omdat hun retina uniform gevoelig is. Hierdoor heeft een rat of muis, voor zover bekend, geen neurale circuits die het verleggen van de aandacht koppelen aan een uitgestelde oogbeweging waardoor de meest belangrijke uitleesparameter ontbreekt. Daarnaast wordt het verschuiven van aandacht bij knaagdieren vooral gestuurd aan de hand van multi-sensorische, tactiele en auditieve prikkels, en in veel mindere door visuele prikkels, en staat daarmee ver af van de sterk visueel gestuurde aandacht in de mens en aap. Katten en fretten hebben weliswaar een vergelijkbare aansturing van de ogen als bij mensen en apen omdat ze frontaal-staande ogen hebben met een duidelijke fovea, maar het is niet mogelijk om deze dieren gedragstaken te leren met aandachtsverschuivingen zonder het maken van directe oogbeweging of om aandachtsverschuivingen te koppelen aan een uitgestelde motorische actie (oog- of armbeweging). De ontkoppeling van aandachtsverschuiving en directe oogbewegingen is een typische eigenschap voor primaten. De grote overeenkomsten tussen de hersenanatomie van mens en de resusaap is een belangrijk onderdeel om uiteindelijk een translatie naar de mens te kunnen maken.</p> <p>Er bestaan geen alternatieven op basis van (stam)cellijnen of computermodellen. Ook is het niet mogelijk om dit onderzoek in de mens uit te voeren (zie C14).</p> <p>De DEC komt tot de conclusie dat voor het bereiken van de doelstelling de inzet van resusapen (<i>Macaca mulatta</i>) noodzakelijk is.</p> <p>Huisvesting</p>
-------------------	---

CITAAT:

De wettelijke voorwaarden met betrekking tot het gebruik van GGOs in grote proefdieren vereisen dat de injecties met de virale vectoren worden uitgevoerd in een DM-III faciliteit. Het aanvragende instituut beschikt niet over een dergelijke faciliteit en daarom is een tijdelijke huisvesting elders noodzakelijk. De dieren blijven sociaal gehuisvest en worden gewend aan het verblijf in een transportkooi. De tijdelijke huisvesting op DM-III voldoet, volgens informatie van de IvD, aan de gestelde eisen.

Waterrestrictie

CITAAT:

Gedurende de proeven worden de dieren geconfronteerd met een gecontroleerde vloeistof opname. Alle procedures rondom de waterregulering zijn gedetailleerd en afdoende beschreven in de bijlage. In de optiek van de DEC is ook de noodzaak tot deze motiveringsmaatregel afdoende onderbouwd in bijlage 1 op pagina 6. Het gaat in dit project concentratie-vergende taken en het dier moet per meetsessie vele trials uitvoeren voor een valide statistiek. Het is bekend dat dit niet lukt zonder een lichte vorm van motivatie. Mogelijke alternatieven voor de waterregulering zijn beschreven en de uiteindelijke keuze voor waterregulering is afdoende gemotiveerd. De maatregelen om uitdroging te voorkomen zijn uitgebreid beschreven en zijn afdoende. De DEC is tot de conclusie gekomen dat, in het kader van de proeven, waterregulering noodzakelijk is en de beste keuze om de dieren te motiveren zodat het mogelijk is om vele trials en zeer betrouwbare metingen en resultaten van vele cellen (30-100) uit één dier te verkrijgen. Dit gegeven draagt bij aan de opvatting dat voor wetenschappelijk solide conclusies twee dieren voldoende zijn.

Hergebruik

CITAAT:

In de aanvraag is er sprake van hergebruik. De dieren zijn al aanwezig op het instituut, zijn getraind en geïnstrumentaliseerd in het kader van een eerdere proef. De dieren voldoen aan de voorwaarde dat het dier, naast de headpost, nooit meer dan twee craniale implantaties zal krijgen. De IvD bevestigt dat tijdens de uitvoering van de vorige proef er zich geen (onvoorziene) omstandigheden hebben voorgedaan waarbij sprake was van ernstig ongerief.

Het voordeel van het geschetste hergebruik dat het totaal aantal dieren hierdoor zal verminderen en dat een extra periode van gewenning aan de faciliteit en trainingsprocedures zoals dat nodig is voor nieuwe dieren wordt voorkomen. Daar staat tegenover het nadeel dat het ongerief voor een individueel dier zal toenemen en dat een dier langer in proef zit. De

DEC volgt de motivering van de aanvragers m.b.t. het hergebruik voor de geplande experimenten en deelt de opvatting dat het cumulatieve ongerief voor het gehele traject als matig wordt geclassificeerd. Omdat het ongerief van het individuele dier groter wordt is zijn er ook overwegingen dat het gebruik van meer dieren toch te prefereren is. De DEC heeft dit in een eerder advies als dilemma benoemd.

Geslacht:

CITAAT

De aanvrager gebruikt uitsluitend mannelijke dieren omdat mannelijke dieren zich makkelijker aanpassen aan de gepaarde huisvesting dan vrouwelijke dieren. Het gebruik van beide geslachten beperkt de mogelijkheden om ideale duo's te vormen voor de huisvesting wat van groot belang is voor het welzijn van de dieren.

Ethische afweging van de DEC:

CITAAT:

1. Rechtvaardigt het verkrijgen van fundamenteel-wetenschappelijke inzichten in de hersenmechanismen die (visuele) aandacht sturen, het cumulatieve matige ongerief dat maximaal 3 resusapen wordt aangedaan in het voorliggende project?

2. De volgende waarden/belangen zijn in het geding (zie onderdeel C5):
Waarden/belangen met betrekking tot de proefdieren: maximaal matig nadeel. Dit nadeel bestaat uit meerdere periodes van matig ongerief ten gevolge van het uitvoeren van de proef en uit langere periodes van licht ongerief door de uitvoering van complexe visuele gedragstaken en transport naar een ander instituut binnen Nederland. De dieren zullen onder de gegeven huisvestingscondities, ondanks de uitgebreide reeks maatregelen om het welzijn te verbeteren, niet hun gehele repertoire aan natuurlijk groepsgedrag tot uiting kunnen brengen.

Waarden/belangen van de onderzoekers: veel voordeel. Deze belangen bestaan voornamelijk uit het verbeteren van hun positie in het betrokken wetenschappelijke veld. Deze waarden zijn naar opvatting van de DEC echter van relatief gering gewicht voor de ethische afweging.

Waarden/belangen met betrekking tot de doelgroepen binnen het onderzoeksterrein van met name de neurobiologie: veel voordeel. Het voorgenomen project zal het fundamenteel wetenschappelijk inzicht in de neurobiologische mechanismen die aandachtsverschuivingen sturen naar verwachting substantieel vergroten. Met name de rol van het cerebellum is daarin tot op heden nog nooit met de benodigde technieken en resoluties onderzocht. De basale kennisvergroting wordt door de DEC gezien als een zwaarwegend en groot voordeel.

Waarden/belangen met betrekking tot de maatschappij (patiëntengroepen, andere wetenschapsgebieden). De verkregen

fundamentele kennis zal op termijn kunnen bijdragen aan verbeterde therapieën voor verschillende ziektebeelden (autisme, schizofrenie en dyslexie) waarbij de sturing van de aandacht (deels) door afwijkingen in het cerebellum is verstoord. Het is echter niet te verwachten dat op basis van de nieuw verworven kennis op korte termijn nieuwe of verbeterde therapieën kunnen worden opgesteld. Op lange termijn is voordeel mogelijk maar de omvang van dit belang is op dit moment echter moeilijk in te schatten. Dit belang is naar opvatting van de DEC daarom van gering gewicht voor de ethische afweging.

3. De DEC is van mening dat de benoemde belangen van de wetenschap en samenleving in dit project zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren. De volgende overwegingen hebben bijgedragen tot deze conclusie:

-- Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit resulteren in een aanmerkelijke toename van de neurobiologische inzichten in de rol die het cerebellum vervult in de hersenmechanismen die (visuele) aandachtsverschuivingen sturen. Het is aannemelijk dat deze fundamenteel wetenschappelijk kennis zal bijdragen aan nieuwe inzichten in de oorzaken van bepaalde ziektebeelden in de mens. De DEC beschouwt vergroting van fundamentele kennis op dit onderzoeksterrein als een zwaarwegend belang.

-- Er zijn patiëntengroepen te definiëren waarbij een verstoring van de mechanismen die aandacht sturen een rol speelt. Het is het niet de verwachting dat de verkregen inzichten op de korte termijn, d.w.z. binnen de periode van het project, zullen resulteren in nieuwe effectieve behandelingen. Op de lange termijn is dit echter niet uitgesloten; het belang van deze patiënten is daarom slechts in beperkte mate in onze afweging betrokken.

--> De DEC is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en recente wetenschappelijke inzichten en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

--> Het is aannemelijk dat de doelstellingen behaald zullen worden. Om dit doel te bereiken is het nodig resusapen te gebruiken. De onderzoekers doen er echter alles aan om het lijden van de dieren te beperken waardoor het uiteindelijk ongerief van elk individueel dier, naar verwachting, beperkt blijft tot maximaal matig ongerief. Zie voor een uitgebreide motivatie m.b.t. het ongerief onderdeel C11.

--> De DEC is overtuigd van het belang van de wetenschappelijke doelstelling en het belang van de nieuwe kennis.

--> De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om de doelstellingen te behalen en tijdens de uitvoering van het project te kunnen voldoen aan de 3V-beginselen.

--> De DEC is van mening dat de aanvrager bij de uitvoering van het project alle mogelijke maatregelen treft om het ongerief van de dieren te beperken en het aantal dieren tot een minimum te beperken.

* Een positieve conclusie op een ieder van deze punten ziet de DEC als een noodzakelijke voorwaarde binnen de ethische afweging om te komen tot een positief besluit. Binnen dit project is naar inzicht van de DEC, op basis van alle verstrekte informatie, voldaan.

Gezien bovenstaande overwegingen en conclusies is de DEC van opvatting dat het belang van de doelstelling, op de wijze zoals beschreven in deze projectaanvraag, het gebruik en het matig ongerief van proefdieren rechtvaardigt.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld met betrekking tot de volgende onderwerpen:

- Gebruik dieren die al reeds gehuisvest zijn in het instituut. Omschrijf de voordelen van hergebruik.
- Omschrijving hoe het project bijdraagt in mensen aangezien de methode die gebruikt wordt in apen niet bij mensen kan worden toegepast
- Social en Scientific relevance beter onderbouwen
- Read-out parameters en experimental design en go-no-go momenten beter omschrijven
- Aantal aangevraagde dieren onderbouwen.

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

CITAAT:

"In de DEC is discussie geweest in hoeverre het onderzoek naar een tamelijk abstract begrip als aandachtsverschuiving sociale en maatschappelijke relevantie heeft temeer daar de gebruikte elektrofysiologische technieken niet in de mens toelaatbaar zijn. Naar aanleiding van een verzoek om aanvullende informatie op dit punt heeft

de aanvrager dit nader uitgewerkt"..... "De belangen voor deze patiëntengroepen en voor de maatschappij zijn naar de mening van de DEC aanwijsbaar en groot maar zullen pas op lange termijn tastbaar worden. Dit project is dan ook primair een fundamenteel-wetenschappelijk project waarbij de verkregen kennis van belang zal zijn om op termijn therapieën te ontwikkelen gebruikmakend van technieken die wel toelaatbaar zijn op de mens."

CITAAT:

Gegeven de informatie over de kans op de noodzaak van één extra dier is de DEC van mening dat de vergunning afgegeven moeten worden voor een maximum van 3 dieren. In het geval de noodzaak ontstaat om meer dan 3 dieren te gebruiken is een wijziging noodzakelijk.

CITAAT:

De DEC heeft vergelijkbaar met eerdere NHP projecten in eerder adviezen een tweetal dilemma's gesignaleerd: 1) het al dan niet toepassen van hergebruik en 2) de problematische inschatting van het niveau van cumulatief ongerief (zie onderdeel C11 van dit advies. Deze twee dilemma's zijn ook van toepassing binnen dit project en worden hier herhaald.

1) Tijdens de uitvoering van de proef zullen de dieren nadat de proeven zijn voltooid opnieuw worden gebruikt voor vervolgentoelagen waarbij de dieren opnieuw moeten worden geopereerd. De voorwaarden voor het hergebruik zijn helder voor de DEC en IvD en het toezicht op de correcte invulling van het hergebruik zal naar verwachting geen problemen opleveren. Het voordeel van het hergebruik is dat het aantal benodigde dieren binnen de onderzoeksgroep op deze manier met maximaal de helft zal verminderen. Het nadeel is dat het ongerief voor een individueel dier zal toenemen maar dat een extra periode van gewenning aan de faciliteit en trainingsprocedures voor een nieuw dier wordt voorkomen. De DEC volgt de motivering van de aanvragers m.b.t. het gebruik van een dier voor vervolgentoelagen maar omdat het ongerief van het individuele dier groter wordt is het ook denkbaar dat het gebruik van meer dieren toch te prefereren is.

2) De inschatting van het cumulatieve ongerief is bij proeven met resusapen van een duur van meerdere jaren is niet eenduidig. Binnen de duur van het experiment zijn er meerdere korte periodes van matig ongerief voornamelijk als gevolg van de chirurgische ingrepen. De ingrepen vinden plaats onder anesthesie en met pijnbestrijding en het matige ongerief wordt daarom voornamelijk veroorzaakt door desoriëntatie na het bijkomen uit de verdoving. Het interval tussen de ingrepen is dusdanig dat de dieren volledig herstellen. De DEC en de aanvrager schatten het cumulatieve ongerief in als matig (zoals

gemotiveerd in het advies); echter de volledige lijst van alle ingrepen en de langdurige gedragstaken dusdanig lang dat de effecten ervan op het dier niet met zekerheid zijn te voorspellen en dat dus niet valt uit te sluiten dat er onder omstandigheden toch ook ernstig cumulatief ongerief kan optreden.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">-Het DEC advies is helder en navolgbaar.-In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.-Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing.-De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen. |
|--|

4 Inhoudelijke beoordeling

<p>Doelstelling Doelstelling</p>	<p>CITAAT: The objective of this project is to understand how the cerebellum controls covert attention shifts in cognitive tasks. We will focus on: (1) how the cerebellum controls covert attention shifts at the level of single neuron activity and (2) how the cerebellum is anatomically connected to the dorsal attention network.</p> <p>The main aim of this application is to understand how the cerebellum controls covert attention shifts. To reach our aim, we need animals trained on a task in which they will have to make covert attention shifts. Both these sub-aims will be addressed in experiments with macaque monkeys. Experimental procedures required to reach both sub-aims are described in a single animal procedure 3.4.4.1.</p> <p>Sub-aim 1: To determine how the cerebellum controls covert attention shifts and through what (single neuron) coding strategies. The control of attention shifts by the cerebellum on a single neuron level has never been investigated, although there is a vast amount of evidence from MRI, lesion studies and studies on cerebellar disorders that all indicate cerebellar involvement in this type of behavior. The high spatial temporal precision of micro-electrode recordings can teach us what input-output correlations individual cerebellar neurons make to execute trained behaviors. Switching off small parts of the network with reversible pharmacological interventions will show us whether a causal role of lobules VII and VIII exists in the control of attention shifts.</p> <p>Sub-aim 2: To determine the connectivity between the lateral cerebellum and attention controlling networks in the cerebral cortex. The cerebellum has modular connections that form closed-long-distance loops, in which a descending arm from neocortex reaches the cerebellum (via pontine nuclei) and an ascending arm projects from the cerebellar nuclei to the neocortex (via thalamus). The cerebellum receives another descending input from the cerebral cortex through the mesodiencephalic junction in the brainstem. DAN to cerebellum connectivity has never been studied in primates on a cellular level, therefore we don't know which descending pathway is utilized by the attention network. Brain regions are never solitary responsible for the performance of a behavior. Accordingly, to understand how the brain accomplishes a behavior, especially as complex as visual attention, it is essential to understand the connectivity of the entire network. Using anatomical tracers, we will elucidate the pathways between the cerebral DAN and the cerebellum. Furthermore, immunohistochemistry will be performed to determine which neurotransmitters are used by these cells to provide information on the excitatory or inhibitory character of the projecting neurons.</p>
---	--

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>CITAAT:</p> <p>Scientific Relevance</p> <p>The topic of representation and control of attention in the brain is one which receives constant attention in both popular and scientific media. The possibility that the cerebellum plays a role in attention shifts has been discussed for more than 20 years, however it still remains to be causally proven (Allen, 1997). In recent years evidence has emerged on cerebellar involvement in many cognitive functions in health (Schmahmann, 2001; Moore et al., 2017; Wagner et al., 2017) and disease (Wang, Kloth and Badura, 2014a). To formulate adequate hypotheses of how the cerebellum contributes to cognitive processes, it is essential to know the physiology and anatomy of these networks and how they are connected to other attention controlling regions in the brain. Since the first publication on covert attention in the cerebellum by means of fMRI (Allen, 1997), no attempts have been made to investigate how attention is controlled at a cellular level. The current study will provide the very first insights in exactly how cerebellar circuits</p> <p>Social relevance</p> <p>Covert orienting attention is impaired in many groups of psychiatric patients including those suffering from, autism, schizophrenia, dyslexia (Courchesne et al., 1994; Maruff et al., 1995). These disorders are all strongly associated to the cerebellum through behavioral, genetic and cellular biomarkers. (Courchesne et al., 1988; Pernet et al., 2009; Wang, Kloth and Badura, 2014b) For instance, deficits in visual attention shifts have been shown in both children and adults with autism spectrum disorders (ASD) (Townsend et al., 1999; Landry and Bryson, 2004) Covert attention plays an important role in the social cognition we exercise in our day to day social interactions. Attention is reflexively shifted toward faces, from which we can read all sorts of information on the basis of facial expression or gaze direction. Failing to make covert attention shifts can thus result in the loss of many important social cues, which is the case in individuals suffering from autism (Frith and Frith, 2008; Pfeiffer, Vogeley and Schilbach, 2013). Studies of patients with damage to the cerebellum (e.g. through hemorrhage, tumor) have demonstrated impairments in covert attention tasks. Also, fMRI studies demonstrate a clear relationship between covert attention shifts and cerebellar activity (Brissenden et al., 2016). Impairments in autism are strongly associated with the cerebellum:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Damage to the cerebellum at birth leads to a risk ratio greater than 40 (Limperopoulos et al., 2007). This high ratio is consistent with the fact that cognitive and affective deficits often have been shown to arise after cerebellar injury: 2. Cerebellar injury during a premature birth is followed by autism-like symptoms (Bolduc et al., 2012).
--	--

3. After birth, pediatric insult to the vermis leads to cognitive and affective deficits (Riva and Giorgi, 2000).

4. Neuro-anatomical studies show strong correlation between autism spectrum disorders (ASD) phenotype and cerebellar insult and/or hypoplasia (Abell et al., 1999).

5. In rats, midline cerebellar lesions at P10 cause perseveration and social disruption in the adult (Bobée et al., 2000). In mice Purkinje cell-specific disruption of the tuberous sclerosis gene Tsc1 produces autism-like deficits in mice (Tsai et al., 2012).

These findings suggest that the cerebellum plays a specific early-life role in autism, most probably in guiding the development of core social capabilities. They are also consistent with the fact that the cerebellum is among the most frequently disrupted brain regions in autistic patients. Adult ASD cerebella show alterations in their olivary, deep nuclear and Purkinje cells (Palmen et al., 2004). The cerebellum also shows gray and white matter abnormalities (Courchese et al., 2005). Furthermore, recent studies have used aggregated gene expression patterns to ask when and where ASD genes are expressed. ASD susceptibility genes show a high degree of co-expression with one another in the mouse and human brain, allowing the identification of specific gene networks (Menashe et al., 2013). These networks show that one of the regions where genetically driven programs can go off-track is the cerebellar cortex.

The current study contributes to the understanding how the cerebellum performs cognitive functions in a healthy state. Knowledge of the physiology of these processes enables the invention of therapies aimed at normalizing the diseased brains state instead of treating symptoms. . Lastly, the insights from this study may aid more guided experiments with techniques that are compatible for use in humans and provide target locations for interventions for instance through new non-invasive techniques such as transcranial magnetic stimulations.

Onderbouwing
wetenschappelijk en
maatschappelijk belang

11.1

<p>Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>De DEC zegt hierover:CITAAT</p> <p>Gezien de trackrecord en het al verrichte vooronderzoek van de groep is de DEC ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en de geschikte infrastructuur beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren. Het voorstel bouwt op de ruime kennis en ervaring die is verkregen door de uitvoering van technisch sterk vergelijkbare experimenten met resusapen binnen de groep en op de nauwe samenwerking met een andere werkgroep binnen het instituut die ook met resusapen werkt. De benodigde kennis en ervaring in het gebruik van tracers en virale vectoren is aanwezig binnen de groep.</p> <p>De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende expertise heeft om gedurende het project te kunnen blijven voldoen aan de 3V's.</p> <p>Het Secretariaat 11.1</p>
---	--

3V's

Vervanging

3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.: CITAAT: The main aim of this application is to understand how the brain controls the deployment of attention in cognitive tasks. Many studies have approached this question by using cognitive neuroscientific techniques in humans. These studies have provided valuable information about the brain areas which are involved in allocating attention and have led to a number of proposed models about the neural mechanisms of attentional deployment. Unfortunately, the temporal resolution of fMRI is not sufficient to track activity in cognitive tasks and the spatial resolution of EEG/MEG is not sufficient to localize the neural activity to particular brain regions. To fully understand the neural mechanisms that engage and shift attention we need a technique with both high temporal and spatial resolution such as invasive electrophysiological recordings. Invasive recordings can only rarely be performed in humans, typically in surgical investigations of epileptic patients who are implanted with depth electrodes to localize the source of the epileptic activity. In these studies, the location of the electrodes is based purely on clinical criteria, and they are very rarely placed in areas involved in attentional control such as the FEF or parietal cortex or cerebellum. This makes it impossible to collect sufficient neural data to gain an understanding of the underlying neural mechanisms. It is therefore not possible to replace the experiments described here with experiments in humans. It is also impossible to replace the monkeys in these experiments with rodent models or cats for the reasons outlined above in section B. Briefly, rodents and cats are unable to perform the covert attention tasks, which are essential to understanding the mechanisms of attentional deployment. Given these considerations, no alternative to the macaque monkey is available.

Verminderen	
	<p>3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.: CITAAT: The number of animals we want to use is the minimum number with which reliable results can be obtained, and no further reduction is possible. If possible, we can implant a recording chamber over the other hemisphere after recordings are no longer possible from the original sites due to damage of the tissue from multiple penetrations. This allows us to increase the total number of recordings made and behavioural data collected from one animal. Similarly, we will reuse animals from an older license for the studies described here. We hope to be able to complete the study with only re-used animals, thus we require maximally 1 new animal to answer our research questions, and expect that 2 will come from other experiments. See the flow-chart in Figure 1 for further details. Several of the techniques described below under 'refinement' also contribute to a reduction in animal numbers as they improve the stability of implants allowing sampling of more data so that, if possible, the research question can be answered using data from only two animals.</p>
Verfijnen	
	<p>3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.: CITAAT: All procedures (including housing) are refined to minimise discomfort for the animals as much as possible, using the latest knowledge and techniques in animal welfare. We take several measures to refine our experiments. First, we decrease the amount of stress by gradually introducing all aspects of the behavioural tasks, and careful conditioning of the monkeys to any novel aspects of our behavioural experiments. Second, we implement an elaborate set of measures (described above) to prevent adverse effects of the controlled fluid uptake. Third, all surgeries will be carried out by persons who are well trained. Fourth, our implants (such as head posts and chambers) are custom-designed to the anatomy of individual animals, 3D printed, and coated with biocompatible material that promotes bone growth, enhancing the integration of implants with the skull. Fifth, animals are housed socially in an enriched environment in order to keep them engaged, reduce the discomfort of living in a cage, and improve their cognitive abilities.</p>
Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.

3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.: CITAAT: Two animals from other previously finished experiments can be used in this proposal. They have been used in the saccade/anti-saccade experiments described in the main proposal, however in the current proposal these animals will be used for a different scientific question. In the saccade/anti-saccades experiments a similar experimental approach was used as proposed here, including single unit recordings from the cerebellum. For these experiments both animals have had recording chambers implanted, which are still in good shape and in the right spot for the experiments planned in the current proposal. The animals are already habituated to the facility and used to performing cognitively demanding visual tasks; therefore they can be rapidly employed in the proposed experiments. The cumulative discomfort of the procedures these animals have gone through is moderate.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.	HEP: CITAAT: Based on previous experience, humane endpoints are expected to be met in 0-5% of the animals tested within the time frame of the experiments.	CITAAT: Each animal that undergoes surgery will be monitored for clinical parameters. The monkey will be monitored for their general appearance and activity level. If a monkey has an appearance that gives cause for concern (e.g. signs of infection around the wound, weight loss, reduction in activity level) then we will notify the Animal Welfare Body and evaluate the animal together with the veterinarian of 10.2.g Similarly, if the animal does not recover well from anaesthesia we will evaluate the animal together with the veterinarian. In addition, the weight of the animal will be monitored and if the animal loses 10-15% of their weight in 2 consecutive days then the veterinarian will be contacted and a decision will be made whether a humane endpoint has been reached. If a cranial implant breaks off and infection or severe damage to the skull is sustained, the monkey will be immediately euthanized (this only occurred once in the past 10 years).
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 100,0% Matig	

5 Samenvatting

11.1

Het project bevat de volgende bijzonderheden: diersoort (NHP), huisvesting, waterrestrictie, hergebruik, geslacht, aantal dieren, maatschappelijke relevantie.

De DEC heeft al deze aspecten betrokken in de ethische afweging.

Voor deze fundamentele studie naar de hersenmechanismen betrokken bij aandachtsverplaatsingen worden 3 resusapen aangevraagd. Het doel van dit onderzoek is meer inzicht krijgen in de rol van een verstoorde aansturing van aandachtsprocessen bij neurologische aandoeningen, zoals autisme, schizofrenie en dyslexie. De omschreven experimentele opzet in deze aanvraag kan niet uitgevoerd worden bij mensen in de toekomst. De DEC bediscussieert daarom in haar advies of de maatschappelijke relevantie voldoende is. Ze komt tot de conclusie dat de belangen voor patiënten en maatschappij op lange termijn tastbaar worden. Het Secretariaat 11.1

11.1

In de aanvraag staat beschreven dat 2 resusapen vanuit een ander project worden hergebruikt in dit project. 11.1

Voor deze studie worden uitsluitend mannelijke dieren aangevraagd. 11.1

Waterrestrictie is een onderdeel van het experimentele design. Een waterbeloning moet de apen namelijk stimuleren om de gedragstaak uit te voeren. 11.1

Een onderdeel van de studie zijn injecties met de virale vectoren. Deze kunnen alleen uitgevoerd worden in een DM-III inperking. Om deze reden worden de dieren tijdelijk in een DM-III faciliteit gehuisvest. Na de operaties worden dieren enkele dagen solitair gehuisvest om te herstellen van de ingreep. 11.1

11.1

Omdat de aanvraag niet-humane primaten betreft is een beoordeling achteraf noodzakelijk.

11.1

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

11.1

Het Secretariaat adviseert 11.1

11.1

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk januari 2024 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: [secretariaat DEC](#)
Aan: "Info-zbo"
Onderwerp: FW: Aanhouden 10.2.g 20184587 > betalingsbewijs
Datum: woensdag 21 maart 2018 15:07:31
Bijlagen: [image003.jpg](#)

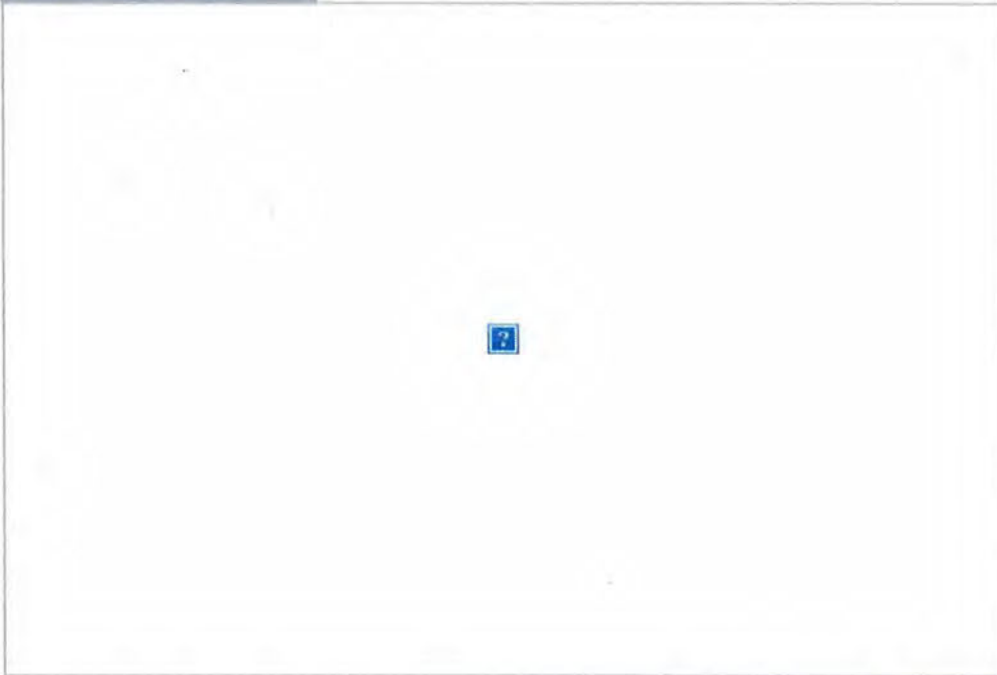
Geachte CCD / beste 10.2.e

N.a.v. uw aansporing tot betaling van de leges van AVD 10.2.g 2018 4587 onderstaand bewijs van betaling en reeds voldaan in januari 2018. Ik hoop dat dit voldoende is om de afhandeling te voltooien.

Met vriendelijke groet,

10.2.e en 10.2.g – 10.2.g

10.2.g



> On 20 mrt. 2018, at 13:40, "info@zbo-ccd.nl" <info@zbo-ccd.nl> wrote:

>

> Geachte 10.2.e en 10.2.g

>

> Op 16-01-2018 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen.

Het gaat om uw project "Understanding control of covert attention by the cerebellum" 10.2.e en 10.2.g met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20184587.

>

> De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

>

> De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de leges hebben ontvangen.

>

> Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

>

> Met vriendelijke groet,

> Namens de Centrale Commissie Dierproeven

>

10.2.e

> www.centralecommissiedierproeven.nl

>

>

> Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

>

> T: 0900 2800028

> E: info@zbo-ccd.nl

> Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien

> u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is

> gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het

> bericht te verwijderen.

> De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard

> ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch

> verzenden van berichten.

>

> This message may contain information that is not intended for you. If

> you are not the addressee or if this message was sent to you by

> mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

> The State accepts no liability for damage of any kind resulting from

> the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Van: 10.2.e en 10.2.g
Aan: info@zbo-ccd.nl; 10.2.e en 10.2.g
Cc: 10.2.g; 10.2.e en 10.2.g
Onderwerp: Re: Aanhouden 10.2.g 20184587
Datum: dinsdag 20 maart 2018 21:59:04

Beste 10.2.e en 10.2.g

Zie onder; kun je svp dit geld zsm overmaken?

Dank en groet,

10.2.e en 10.2.g

> On 20 mrt. 2018, at 13:40, "info@zbo-ccd.nl" <info@zbo-ccd.nl> wrote:

>

> 10.2.e en 10.2.g

> Geachte

>

> Op 16-01-2018 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Understanding control of covert attention by the cerebellum" 10.2.e en 10.2.g met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20184587.

>

> De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

>

> De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de leges hebben ontvangen.

>

> Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

>

> Met vriendelijke groet,

> Namens de Centrale Commissie Dierproeven

>

> 10.2.e

> www.centralecommissiedierproeven.nl

>

>

> Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

>

> T: 0900 2800028

> E: info@zbo-ccd.nl

> Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u

> niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden,

> wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te

> verwijderen.

> De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard

> ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch

> verzenden van berichten.

>

> This message may contain information that is not intended for you. If you

> are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you

> are requested to inform the sender and delete the message.

> The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the

> risks inherent in the electronic transmission of messages.

Van: Info-zbo
Aan: "IVDsecr"
Onderwerp: RE: 10.2.g 2018 4587 t.a.v. 10.2.e HERSTEL
Datum: woensdag 21 maart 2018 14:53:34

18

Beste 10.2.e en 10.2.g

Dat kan gebeuren. Als je het nogmaals toestuurt met de goede bestandsnamen dan zou dat heel fijn zijn.

Bij voorbaat dank

Groeten 10.2.e

Van: IVDsecr 10.2.e en 10.2.g

Verzonden: woensdag 21 maart 2018 13:58

Aan: 'Info-zbo'

Onderwerp: FW: AVD 10.2.g 2018 4587 t.a.v. 10.2.e HERSTEL

Beste 10.2.e

Excuus. Ik zie nu het probleem; de nummering is door onze administratie foutief ingevoerd! De gestuurde documenten zijn allen 4587 genummerd (dat is een eerder door ons afgehandelde aanvraag) maar voor het nieuwe project moet alles 2018 10.2.g zijn.

Als u er prijs op stelt kan ik alle documenten nogmaals indienen met de juiste file namen.

Groet 10.2.e en 10.2.g

From: IVDsecr

Sent: woensdag 21 maart 2018 1:45

To: 'Info-zbo' <info@zbo-ccd.nl>

Subject: AVD 10.2.g 2018 4587 t.a.v. 10.2.e

Beste 10.2.e

Nu de CCD wil of moet communiceren met de verschillende IVD's in den lande is het beschikken over de juiste IVD mail adressen van belang. Communiceren via de vergunninghouder zal problemen veroorzaken (zoals nu). De IVD 10.2.g is te bereiken onder 10.2.g

N.a.v. uw vraag: De titel van de gestuurde aanvraag is "Het in kaart brengen van de functie van het olivocerebellaire systeem in de controle van bewegingen" AVD 10.2.g 2018 4587. Deze titel is in de loop van de voorbereiding in de plaats gekomen van de eerder aan u gestuurde voorlopige titel "De rol van de kleine hersenen in de aansturing van aandacht en de connectiviteit met de grote hersenen" waaraan AVD 2018 4587 is toegekend.

Het gaat dus om dezelfde nieuwe aanvraag. De DEC zal morgen over de aanvraag vergaderen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e en 10.2.g

Beste IVD,

Gisteren zijn onderstaande documenten verstuurd door u middels NetFTP naar info@zbo-ccd.nl. Het lijkt hier om een nieuwe aanvraag te gaan. Echter is het aanvraagnummer bij ons in behandeling met als titel: De rol van de kleine hersenen in de aansturing van aandacht en de connectiviteit met de grote hersenen.

Kunt u ons laten weten welke aanvraag onderstaande documenten betreft? Klopt het aanvraagnummer en gaat het hier om aanvullingen op een bestaande aanvraag of een nieuwe aanvraag?

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you

17

15

14

are requested to inform the sender and delete the message.
The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Van: Info-zbo
Aan: 10.2.e en
Onderwerp: Betaling AVD 10.2. 20184587
Datum: maandag 26 maart 2018 15:23:51
Bijlagen: [image001.png](#)

Beste 10.2.e en

De leges zijn ontvangen, verwerkt in ons systeem en de aanvraag is door de CCD goedgekeurd. Deze week zal de beschikking aan u verstuurd worden.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

Van: 10.2.e en 10.2.g

Verzonden: maandag 26 maart 2018 15:15

Aan: info@zbo-ccd.nl

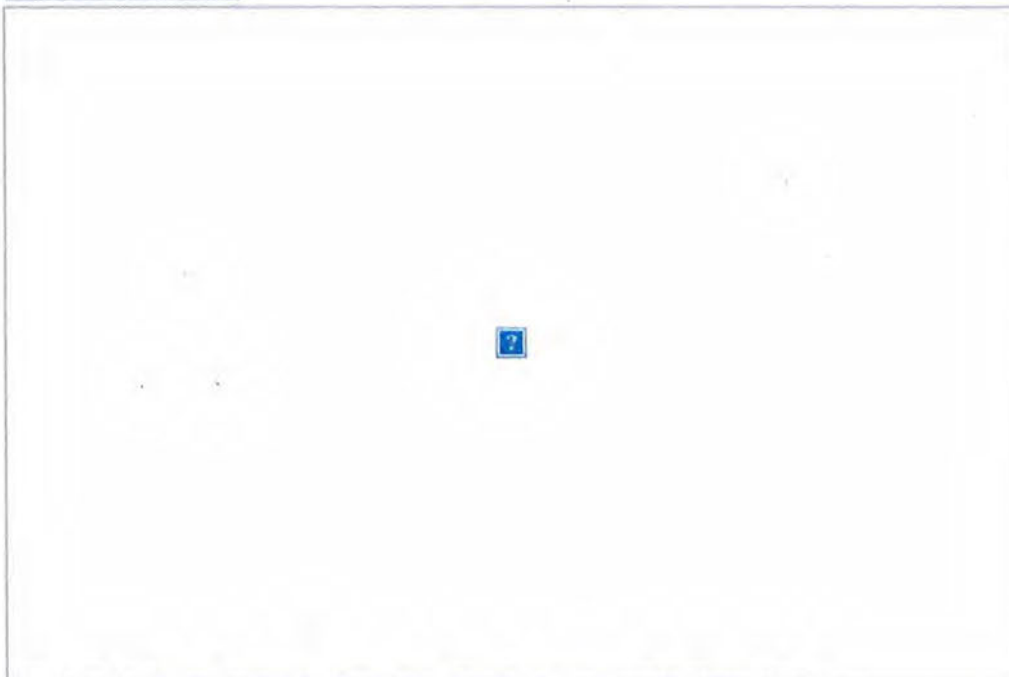
Onderwerp: Betaling AVD 10.2.g 20184587

Beste heer/mevrouw,

Hierbij de screenshot van de betaling van de aanvraag waar we zojuist telefonisch contact over hadden.

Met vriendelijke groet,

10.2.e en 10.2.g



Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Van: [redacted]
Aan: "Info-zbo"
Onderwerp: Beschikking ter ondertekening 10.2.g 20184587
Datum: dinsdag 27 maart 2018 13:41:59

23

10.2.e is akkoord, kunnen jullie deze verder verwerken?

Dank

Groeten 10.2.e

Van: 10.2.e

Verzonden: dinsdag 27 maart 2018 13:30

Aan: 10.2.e

Onderwerp: RE: Beschikking ter ondertekening AVD 10.2.g 20184587

Beste 10.2.e ik ga akkoord. Wel even op beide documenten het woord Concept verwijderen en bij de projectvergunning tussen 'Deelnemersnummer' en de volgende zin een spatie als dat mogelijk is.

Na aanpassing kan deze door naar het secretariaat. Die hebben mijn digitale handtekening.

Met een groet,

10.2.e

Van: 10.2.e

Verzonden: dinsdag 27 maart 2018 10:19

Aan: 10.2.e

Onderwerp: Beschikking ter ondertekening AVD 10.2.g 20184587

Hoi 10.2.e

Wil je deze al dan niet akkoord geven?

Bedankt

Groeten 10.2.e

10.2.g

22

21

De Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl) stimuleert Duurzaam, Agrarisch, Innovatief en Internationaal ondernemen.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.g
10.2.e en 10.2.g
10.2.g

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
10.2.g 20184587
Bijlagen
1

Datum 27 maart 2018

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e en 10.2.g

Op 16 januari 2018 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Understanding control of covert attention by the cerebellum" met aanvraagnummer AV10.2.g 20184587. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 27 maart 2018 tot en met 31 januari 2023.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie (DEC) DEC10.2.g gevoegd. Dit advies is ontvangen op 20 februari 2018. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Het advies van de DEC is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Datum:
27 maart 2018
Aanvraagnummer:
10.2.g 20184587

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d van de wet. Deze beoordeling zal uiterlijk januari 2024 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

27 maart 2018

Aanvraagnummer:

10.2.g 20184587

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

10.2.g
L.O. 

ir. J.F.M. Daemen
Wvd. Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
- DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 27 maart 2018 tot en met 31 januari 2023, voor het project "Understanding control of covert attention by the cerebellum" met aanvraagnummer AV10.2.g 20184587, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC10.2.g .

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is10.2.e en 10.2.g

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 16 januari 2018
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 16 februari 2018;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.,
 - zoals ontvangen op 16 februari 2018;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 16 februari 2018;
 - d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 20 februari 2018.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1 Measurements of neural activity in cognitive tasks and tracer injections.			
	Rhesusapen (Macaca mulatta)	3	100,0% Matig

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk januari 2024 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Aanvraagnummer:

AVD 10.2.g 20184587

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVL10.2.g 0184587

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn

Aanvraagnummer:

AVD 10.2.g 20184587

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Levensloofdossier

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloofdossier bijgehouden worden.

Niet-menselijke primaten

De Minister heeft een ontheffing verleend volgens artikel 10e lid 7, die het gebruik van niet-menselijke primaten toestaat voor een periode van maximaal vijf jaar.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige

Aanvraagnummer:
AV10.2.g 0184587

mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Onderwerp: Apen
Datum: donderdag 19 april 2018 16:04:02

H 10.2.e
NTS 20184587 gaat op de site worden gepubliceerd. Betreft onderzoek met apen.
Groetjes 10.2.e

Van: 10.2.e [redacted] namens [Info-zbo](#)
Aan: 10.2.g [redacted]
Onderwerp: FW: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2. 20184587
Datum: donderdag 19 april 2018 16:02:37

Geachte DEC 10.2.g [redacted]

In onderstaande terugkoppeling staat dat de volgende voorwaarde in de beschikking is opgenomen: Beoordeling achteraf is nodig omdat dieren ernstig ongerief ondergaan. Beoordeling achteraf is wel als voorwaarde opgenomen, maar niet omdat dieren ernstig ongerief ondergaan, maar omdat niet menselijke primaten gebruikt zullen worden.

Excuses voor het ongemak.

Met vriendelijke groet,

10.2.e [redacted]

Van: info@zbo-ccd.nl [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Verzonden: donderdag 19 april 2018 15:48

Aan: 10.2.g [redacted]

Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20184587

Geachte DEC 10.2.g [redacted]

Op 16-01-2018 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Understanding control of covert attention by the cerebellum' met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20184587.

De CCD heeft de aanvrager geen aanvullende vragen gesteld.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De volgende voorwaarde is in de beschikking opgenomen:
 Beoordeling achteraf is nodig omdat dieren ernstig ongerief ondergaan.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
 Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e [redacted]

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
 Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project De rol van de kleine hersenen in de aansturing van aandacht en de connectiviteit met de grote hersenen.
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Aandacht, cognitie, cerebellum, oogbewegingen, anatomie

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- De hoeveelheid informatie die op elk moment via het netvlies binnenkomt in onze hersenen is zo groot dat het onmogelijk is om alle informatie bewust te verwerken. Daarnaast is een groot deel van de informatie niet relevant. Door onze aandacht te verplaatsen en te richten op specifieke delen van het gezichtsveld kunnen we een selectie maken tussen relevante en irrelevante visuele informatie.
- Historisch heeft het onderzoek naar aandachtsverplaatsing zich voornamelijk gericht op de werking van de grote hersenen. Echter, recent onderzoek laat zien dat ook de kleine hersenen een belangrijke rol spelen in aandachtsverplaatsing. Zo laten verschillende studies zien dat bepaalde delen van de kleine hersenen actief worden als mensen een visuele aandachtstaak

uitvoeren. Deze studies maken gebruik van functionele MRI, een techniek om de activiteit van hersenen bij proefpersonen in beeld te brengen. fMRI is echter te langzaam en mist de precisie om vast te stellen wat de activiteit van individuele zenuwcellen is tijdens aandachtsverplaatsingen. Door gebruik te maken van proefdieren, kunnen we wel technieken gebruiken voor het meten van individuele cellen zodat we een beter begrip krijgen van de "berekeningen" die de kleine hersenen uitvoeren tijdens het maken van aandachtsverplaatsingen.

De hersenen functioneren als een groot netwerk. Om te begrijpen hoe de hersenen bepaalde taken uitvoeren is het daarom essentieel om de verbindingen tussen individuele cellen te kennen. Door na afloop van de metingen kleurstoffen te injecteren in de kleine hersenen kunnen we de verbindingen met de grote hersenen die een rol spelen in visuele aandachtsverplaatsingen in kaart brengen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Aandacht is een van de hoekstenen van onze denkprocessen en daarmee een essentieel onderdeel van vrijwel elk aspect van menselijk gedrag. Beter begrip over hoe de hersenen aandachtsverplaatsingen sturen draagt bij tot een begrip de rol van een verstoorde aansturing van aandachtsprocessen bij neurologische aandoeningen, zoals autisme, schizofrenie en dyslexie. Kennis over de normale werking van aandachtsprocessen geeft inzicht in de symptomen van deze ziekten en is daarmee, op langere termijn, van belang bij toekomstige behandelingen voor deze ziekten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken we maximaal 3 resusapen.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Negatieve gevolgen voor het welzijn van proefdieren zijn 1) ongerief als gevolg van de verschillende chirurgische ingrepen, verricht onder volledige anesthesie en afdoende pijnbestrijding, 2) het ondervinden van stress tijdens het aanleren en uitvoeren van de taken; dit gebeurt stap voor stap om stress te verminderen.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Voor de resusapen zal het ongerief matig zijn, omdat voor de proeven operaties onder anesthesie nodig zijn. Dit niveau van matig ongerief is van korte duur. De rest van de tijd dat een aap in de proef zit, is het ongerief licht.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Een belangrijk onderdeel van dit onderzoek is het ophelderen van de verbindingen tussen zenuwcellen die de visuele aandacht sturen in de kleine hersenen. Daarom zullen de apen aan het einde van de proeven gedood worden zodat de zenuwverbindingen bestudeerd kunnen worden onder de microscoop.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet

Studies met niet-invasieve technieken bij mensen verstrekken waardevolle informatie over de hersengebieden die betrokken zijn bij de controle van aandacht. Echter, deze technieken missen de precisie om de activiteit van de zenuwcellen te kunnen bestuderen. Dat gaat slechts door de activiteit van hersencellen te meten met elektroden in het brein. Dit vergt langdurig invasief onderzoek dat niet bij mensen wordt uitgevoerd. Voor dit onderzoek is een geschikte proefdiersoort nodig met een hersenanatomie die vergelijkbaar is met die van de mens en die aandachtstaken kan uitvoeren.

gebruikt kunnen worden.

Knaagdieren kunnen enkele eenvoudige cognitieve taken uitvoeren, maar ze hebben geen mechanisme voor het verplaatsen van visuele aandacht, waardoor het onmogelijk is aandachtsprocessen in knaagdieren te bestuderen. Katten zijn ook vaak gebruikt in studies over het visuele systeem, maar ook zij kunnen niet getraind worden om de aandacht te verschuiven zonder een oogbeweging te maken. Aandachtsprocessen in resusapen lijken op die in de mens en ook de anatomie van de betrokken hersengebieden is vergelijkbaar. Er is daarom bij dit onderzoek geen alternatief voor de resusaap beschikbaar.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Het is onze ervaring dat we betrouwbare resultaten verkrijgen met twee of drie apen per experiment. Het voorgestelde aantal apen is het minimale aantal dat nodig is om statistisch betrouwbare resultaten te verkrijgen.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Alle procedures (inclusief de huisvesting van de resusapen) zijn erop gericht om het ongerief voor de dieren zoveel mogelijk te beperken. Er is veel bekend over de kleine hersenen van de resusaap en de aap is de enige proefdiersoort die aandacht aanstuurt op een manier die goed overeenkomt met de aandachtsturing van de mens.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

1) We beperken de hoeveelheid stress zoveel mogelijk door de apen geleidelijk te laten wennen aan alle aspecten van de gedragstaken. Dit is ook van belang voor het welslagen van de experimenten, daar gestreste dieren niet of nauwelijks zullen participeren.

2) De dieren worden getraind met een waterrestrictieregime waarbij zij de benodigde dagelijkse hoeveelheid vocht als beloning krijgen tijdens de training. We hanteren een zorgvuldig protocol om negatieve effecten van de gecontroleerde vloeistofopname te voorkomen. In onze ervaring leidt dit protocol tot gering ongerief en zijn er geen negatieve gevolgen voor de gezondheid.

3) Alle operaties worden uitgevoerd onder anesthesie door personen die goed zijn opgeleid en ruime ervaring hebben. Na de operaties worden pijnstillers gebruikt om postoperatieve pijn te voorkomen.

4) De dieren worden sociaal gehuisvest in tweetallen in een verrijkte omgeving, om zo het ongerief van het leven in een kooi te beperken en om de verstandelijke vermogens te verbeteren. Het doden van de dieren aan het einde van de proeven vindt plaats onder volledige anesthesie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen