



Advies aan CCD

B

Datum 03 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114411

Instelling:

10.2.g

Onderzoeker:

10.2.e

Project:

10.2.g

Aanvraagnummer:

AVD202114411

Betreft:

Nieuwe aanvraag

Categorieën:

Fundamenteel onderzoek

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

Proces	Het Secretariaat heeft over de NTS de volgende vraag gesteld: De NTS moet een realistisch weergave zijn van het project. In de ogen van de CCD worden de welzijnsaantastingen niet geheel realistisch weergegeven. In het kopje "expected impacts/adverse effects on the animals" missen nog een aantal welzijnsaantastingen die wel benoemd dienen te worden. Kunt u hier nog vermelden dat de dieren restricties in vochtopname hebben en tijdens de opname sessies urenlang met hun hoofd gefixeerd zijn?			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		3	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

Huisvesting en verzorging anders dan Bijlage III Richtlijn

3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys

Citaat: It is our intention to house monkeys in pairs. Following an implantation surgery, monkeys will be housed solitarily for several days to ensure full rest and recovery. It is also possible that an animal will be housed solitarily for behavioural reasons, i.e. if there is no suitable cage-mate available and attempts at paired housing result in fights. Behavioural dynamics are however continuously monitored (periodically with the help of an expert monkey ethologist) to evaluate potential pairings and minimize solitary housing. In all cases, the cage environment will be enriched by bedding material, swings, toys, and treats. We will monitor their weight and appearance on a daily basis.

Their fluid uptake will be controlled. The measures we take to reduce adverse effects of restricted fluid uptake have been described above.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys

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 if we would house both male and female animals. The choice for males will not affect the results of the study as it is unlikely that there are differences between the sexes in basic cognitive behaviour and perceptual mechanisms. Males are therefore chosen to allow us to maintain 100% male animals in our facility.

Voor de beoogde experimenten zullen niet-humane primaten gebruikt worden.

De aanvrager zegt hierover het volgende:

We will use rhesus macaque monkeys (*Macaca mulatta*) in these experiments.

The main aim of this application is to understand the neural processes that

underlie visual cognition. This approach requires a species with comparable

neuroanatomy to the human and the ability to perform cognitive tasks. The

ability of rodents to recognize objects and to perceptually segregate them

from the background is limited. Second, eye movements and shifts of

attention are very different in rodents and cats from those in primates.

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.

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 movements of the head or 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 also lack a retina. Third, other thought processes (such as the capacity to memorize information and hence the cognitive ability of rodents) are more primitive in rodents and cats than in primates. Fourth, some brain structures have a different organization in primates than in rodents or cats. For example, the hierarchy of visual cortical areas with its many levels in the monkey is similar to humans. It differs in rodents, in which the higher visual areas form a ring around the primary visual cortex and there are only few hierarchical levels (Wang et al, 2011). As a result, many brain regions in primates do not have their counterpart in rodents (Van Essen et al., 2019). Equally large differences are to be found in the subcortex. For example, the subregions of the primate pulvinar, a region of the (subcortical) thalamus, are reciprocally connected to the many visual cortical areas in primates, many of which do not exist in rodents or cats. The same is true for the interactions between the large and well-developed prefrontal cortex in primates and its connections to the basal ganglia, which are less developed in rodents and cats.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	11.1 [Redacted] Het betreft fundamenteel onderzoek in apen. Voor de opnamesessies zullen de apen terwijl ze wakker zijn, vastgezet worden via een 10.2 g [Redacted] terwijl electrodes de hersenen ingaan. Ook zullen de apen meerdere operaties ondergaan en worden ze aan het eind van het onderzoek gedood. Dit kan bij dierenrechtenorganisaties reacties opwekken.

2 DEC advies

DEC-advies	Citaten uit het DEC-advies: C9 (bijzondere categorieën): x Niet-menselijke primaten (10e) De doelstellingen van het project vallen binnen de voorwaarden die door de Wod aan het gebruik van niet-menselijke primaten worden verbonden. De DEC heeft stilgestaan bij de vraag of de keuze voor de resusaap als proefdier voldoende is onderbouwd en hierover is aanvullende informatie gevraagd. 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. Andere diersoorten (i.h.b.
-------------------	---

knaagdieren) die mogelijk als "lager" worden gekenschetst dan de niet-humane primaten zijn niet geschikt door de hoge mate van complexiteit van de benodigde visuele gedragstaken.

"Waar primaten een fovea bezitten voor gedetailleerde visuele waarneming, ontbreekt deze in knaagdieren en katten. Hierdoor zijn ook de oogbewegingen die knaagdieren en katten maken van een fundamenteel andere aard dan in primaten. Aandachtsprocessen (onafhankelijk van oog/kopbewegingen) die in primaten een belangrijke rol spelen in visuele cognitie lijken daarnaast in belangrijke mate afwezig in knaagdieren en katten. De organisatie van visuele gebieden in het brein is bovendien anders in knaagdieren/katten dan in primaten, waardoor er voor diverse gebieden in het primatenbrein geen homoloog gebied lijkt te zijn. Verschillen zijn er ook in de frontale cortex die bij knaagdieren en katten aanzienlijk minder ontwikkeld is en de verbindingen hiervan met de subcorticale basale ganglia." De grote overeenkomsten tussen de hersenanatomie van mens en de resusaap is een belangrijk aspect om uiteindelijk een translatie naar de mens te kunnen maken.

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).

De DEC komt tot de conclusie dat voor het bereiken van de doelstelling de inzet van resusapen (*Macaca mulatta*) noodzakelijk is.

C11 (ongerief): De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en, waar mogelijk, te voorkomen. De onderzoekers hebben veel ervaring met dit onderzoek en zijn aantoonbaar voortdurend op zoek naar verbeteringen in huisvesting en verfijningen van de chirurgische methoden en proefopzet met de intentie het ongerief te verminderen.

De DEC heeft geïnformeerd of de vele penetraties, **10.2 g** zou kunnen leiden tot hersenschade en mogelijk ongerief. Dit is niet geheel uit te sluiten maar op basis van de ervaring van de aanvrager met het doen van vele afleidingen in de visuele cortex met conventionele elektroden in hetzelfde dier is het aannemelijk dat dit risico als klein moet worden ingeschat. Voorafgaand aan de afleidingen worden grote bloedvaten in kaart gebracht om zo beschadiging van bloedvaten bij het plaatsen van de elektrodes te kunnen vermijden. Het cumulatieve ongerief is door de onderzoekers ingeschat als matig. De DEC onderkent dat de classificering van het cumulatieve ongerief voor dit type dierproeven niet eenvoudig is; dit is in eerdere adviezen al als dilemma genoemd. De proeven lopen over meerdere jaren en de dieren ondergaan in die periode meerdere (maximaal 14x gepland) chirurgische

ingrepen met telkens periodes van maximaal 1-2 dagen met matig ongerief gevolgd door 2-7 dagen licht ongerief en daarnaast verschillende langere periodes waarin de aap gedragstaken moet uitvoeren onder milde druk van waterrestrictie (mild ongerief).

Het lijkt aannemelijk dat niet-humane primaten, met hun hoge sociale intelligentie, sterk reageren en anticiperen op terugkerende momenten van ongerief die zich gedurende een lange periode in hun leven voordoen. Het is echter de vraag of het cumulatieve ongerief om die reden hoger ingeschat moet worden dan het matige ongerief van de afzonderlijke handelingen en dus bijvoorbeeld ingeschat zou moeten worden als ernstig. De DEC meent dat waarnemingen bij eerdere experimenten van vergelijkbare aard bij de aanvragende instelling geen feiten en omstandigheden hebben opgeleverd die aan die opvatting concrete steun geven. Door het langzaam laten wennen van de dieren aan de huisvesting en de gedragstaken ontstaat een situatie waarbij de dieren coöperatief zijn en dat er geen sprake is van een grote psychische of fysieke belasting van de dieren tijdens de uitvoering van de gedragstaken. Recent gepubliceerde studies naar het cumulatief ongerief bij vergelijkbare experimenten bij andere instellingen geven steun aan de inschatting als matig van het cumulatief ongerief (Pickard, 2013 en Prescott 2010). Bij het gebruik van andere diersoorten is het onwaarschijnlijk dat een vergelijkbare situatie kan worden gecreëerd en bij het gebruik van bijvoorbeeld honden, katten, fretten of varkens zou er eerder sprake zijn van ernstig ongerief.

Alles overwegende komt de DEC tot het oordeel dat een inschatting "cumulatief matig ongerief" op zich een goede weergave is van het ongerief in het licht van wat er in de Wet op de dierproeven bedoeld wordt met de term "ongerief" en classificatie "matig".

Dit alles neemt niet weg dat de DEC oog heeft voor het feit dat het zeer langdurige experimenten betreft, waarin de dieren gedurende langere periodes dagelijks worden ingezet in experimenten waarin zij met hun hoofd worden vastgezet, dorstgevoelens hebben en taken moeten verrichten waarmee zij vloeistof kunnen verdienen. Wellicht wennen zij hieraan en ervaren ze het – na die gewenning – niet meer als ongerief, maar feit is dat de dieren jarenlang in gevangenschap leven en hun leven volledig in het teken staat van deze experimenten. Het betreft dieren die zowel sociaal als psychologisch zeer complex zijn en dit stelt hoge eisen aan de omgeving en de sociale verbanden waarin de dieren leven. Er wordt weliswaar een reeks maatregelen genomen om de dieren een verrijkt leven te bieden en waarbij de trainingen en de uitvoering van de gedragstaken in zekere zin onderdeel van uitmaken, maar dit is geen volwaardige vervanging voor een zelfstandig bestaan in groepsverband in natuurlijke omstandigheden. Het is echter lastig om te bepalen welke voor de dieren belangrijke natuurlijke gedragskenmerken ze worden

ontzegd door de huisvesting en de experimenten en het is daarom moeilijk te bepalen in welke mate dit tot een aantasting van het welzijn en de integriteit van de dieren leidt.

In de aanvraag is er sprake van de mogelijkheid dat de dieren instromen vanuit andere projecten. Dit is aan de voorwaarde gebonden dat dieren geen intracraniale implantatie hebben. Het voordeel van de geschetste praktijk van hergebruik is dat het totaal aantal gebruikte dieren hierdoor zal kunnen 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 wordt voorkomen. De DEC volgt de motivering van de aanvragers m.b.t. het gebruik van een dier voor vervolgent experimenten maar omdat het ongerief van het individuele dier groter wordt is het ook denkbaar dat het gebruik van meer dieren te prefereren is. De DEC heeft dit in een eerder advies als dilemma benoemd.

C12 (aantasting integriteit): De integriteit van de dieren zal op de volgende manieren worden aangetast. Gedragmatig en sociaal: Door het leven in gevangenschap zullen de dieren zich niet kunnen ontplooiën zoals in een zelfstandig bestaan in groepsverband in natuurlijke omstandigheden. De dieren worden weliswaar paarsgewijs gehuisvest, dit is een belangrijke verbetering t.o.v. solitaire huisvesting, maar het stelt de resusapen niet in staat om een normale sociale groepsstructuur te vormen. Ook met de talrijke "verrijkingen" die de dieren worden verstrekt, kan niet volledig worden voldaan aan hun sociale en psychische behoeften. Prikkel en omstandigheden waaraan de dieren in natuurlijke omstandigheden voldoening of welzijn zouden ontleen worden zoveel mogelijk nagebootst of vervangen door andere prikkels en omstandigheden waarvan men aanneemt dat die een vergelijkbaar effect zullen hebben. Feit blijft echter dat het om een kunstmatige omgeving gaat waarin men onvermijdelijk op beperkingen stuit. Er worden de dieren ervaringen die hen voldoening en plezier geven onthouden (zie ook C11).

Fysiek: Ten behoeve van de experimenten worden diverse implantaten aangebracht. Tijdens de uitvoering van de complexe gedragstaken zullen de dieren met hun hoofd worden vastgezet met behulp van de aangebrachte implantaten (head-post).

Gedurende de looptijd van het project worden, in de op de schedel aangebrachte kamertjes, een groot aantal, weliswaar kleine, gaten aangebracht in de schedel van de apen. In totaal 10.2.g

gaten

in schedel en minimaal eenzelfde aantal elektrodetracks in de hersenen.

10.2.g

. Het inbrengen van de

elektrodes veroorzaakt naar verwachting geen noemenswaardige schade aan de hersenen en de gaten die in de kamers gemaakt worden zijn klein en groeien binnen enkele weken weer dicht. Na afloop van de proef, of na hergebruik, zullen de dieren worden gedood voor histologische verificatie van de afleidposities en het vaststellen van eventuele gevolgschade aan de hersenen veroorzaakt door de elektrode penetraties.

Het maken van zoveel gaten in de schedel, de invasiviteit van de metingen in de hersenen en het instrumentele gebruik, dat nog wordt benadrukt door de uitvoerige instrumentatie van de dieren en het vastzetten van het hoofd van de dieren, vormen op zichzelf echter wel een aantasting van de integriteit van de dieren.

C18 (geslachten): 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.

C19 (doding): In het kader van het onderzoek worden de dieren gedood om via histologische analyses inzicht te krijgen in de exacte posities van de elektrodes in het brein. Er wordt een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt volgens bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU (overdosis barbituraten gevolgd door cardiale perfusie met fixatief).

Ethische afweging van de DEC:

1. Rechtvaardigt het in kaart brengen hoe verschillende subcorticale en corticale hersengebieden bijdragen aan fundamentele aspecten van visuele cognitie, zoals het onderscheiden en herkennen van visuele objecten, het aansturen van aandacht en werkgeheugen, en het tot stand brengen van bewustzijn, 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. 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. Ook wordt instrumentarium aangebracht op de schedel en vinden een groot aantal invasieve metingen in de hersenen plaats via kleine gaatjes in de schedel. Beide laatste zaken vormen een aantasting van hun integriteit.

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, neuropsychobiologie en neuropsychiatrie: veel voordeel. Het voorgenomen project zal het inzicht in de rol van subcorticale gebieden in het onderscheiden en herkennen van visuele objecten, het aansturen van aandacht en werkgeheugen, en het tot stand brengen van bewustzijn naar verwachting substantieel vergroten. 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 ziektebeelden waarbij de functie van subcorticale gebieden. Een aantal specifieke patiëntengroepen met dergelijke afwijkingen zijn aanwijsbaar. 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 hiervan is op dit moment 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:

o Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit resulteren in een aanmerkelijke toename van de inzichten in de rol van subcorticale gebieden in het onderscheiden en herkennen van visuele objecten, het aansturen van aandacht en werkgeheugen, en het tot stand brengen van bewustzijn. 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.

o Er zijn patiëntengroepen te definiëren. 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 effectieven 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 zal 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. Verschillende subsidiegevers steunen het project.

De DEC heeft de overtuiging 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 elk 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.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

Aangezien het onderzoek met niet humane primaten betreft, zal een voorwaarde achteraf van toepassing zijn.

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

Citaat DEC advies: De DEC heeft in een eerder advies dilemma's gesignaleerd waarvan er nu twee wederom van belang zijn in het kader van de afweging van dit project: 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)

1) Tijdens de uitvoering van de proef zullen de dieren kunnen dieren

worden gebruikt die afkomstig zijn uit andere projecten. 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 zal verminderen. Het nadeel is dat het ongerief voor een individueel dier gedurende zijn leven 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 hergebruik van een dier 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 cumulatief ongerief in als matig (zoals gemotiveerd in het advies); echter de volledige lijst van alle ingrepen en de langdurige gedragstaken is dusdanig lang dat 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

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.

U heeft uitvoerig stilgestaan bij de waarde van het cumulatief ongerief. Dit wordt door de CCD zeer op prijs gesteld bij aanvragen met een opeenstapeling van handelingen.

U heeft in het advies onder C10 vastgesteld dat de huisvesting volgens de richtlijn is. De dieren zullen echter vochtrestrictie ondergaan en voor korte periodes individueel gehuisvest worden. Bij een volgend advies mag u deze afwijkingen onder C10 benoemen en hier een oordeel over geven.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling Doelstelling	<p>Citaat: The main objective of this study is to reveal the contributions of subcortical and cortical areas to fundamental visual cognitive processes including object recognition, scene segmentation, attentional selection, working memory and consciousness. Previous studies focused on understanding neural processing in specific brain areas in various tasks, comparing the activity of at most three regions within a task. Here, we will adopt the opposite approach of systematically studying neural activity in multiple cortical and sub-cortical brain areas, within a single task. Within the five years covered by this application, we will 1) establish a recording and data-analysis set-up 10.2.g and 2) sample neural activity from an extensive set of brain areas in monkeys during tasks that are specifically designed to address fundamental aspects of visual cognition. The texture-defined curve-tracing task and the threshold-for-conscious-report task described above are two prominent examples of such tasks.</p>
Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: Scientific relevance</p> <p>Our understanding of vision and visual cognition has made great advances through the use of cognitive neuroscientific techniques in humans such as fMRI, EEG and MEG. These techniques have identified brain areas and networks of brain areas that appear to be involved in perceptual organisation, the selection of behaviorally relevant items, the shifting of attention and working memory. Previous studies indicate that these cognitive operations require the interaction between many brain areas of the cortex and subcortical structures. Unfortunately, these non-invasive techniques cannot provide cellular resolution of activity and our understanding of the neural circuits that solve cognitive tasks and produce visual percepts is still largely incomplete. The proposed study will advance our knowledge of these circuits, by systematically mapping activity in most of them, and the results will inform theories of brain function concerning visual perception, figure-ground segregation, attention, working memory, decision making and cognitive control. The use of 10.2.g in monkeys is novel and the data will be the first of its kind in terms of the scale of the number of areas recorded from. Traditional electrophysiological studies with single electrodes or chronically implanted electrode arrays typically focus on a limited set of brain areas, potentially missing out on contributions from a broad range of additional areas. With 10.2.g we can sample a much larger set of cortical and subcortical brain areas with cellular resolution and obtain an unprecedented broad yet detailed view of the neuronal mechanisms of visual perception. We will address central and unresolved questions in cognitive neuroscience about the formation of visual percepts and the control of attention. These problems are of interest to a</p>

broad field involving neuroscientists, cognitive neuroscientists, psychologists and computer vision researchers, and our results will be of great importance for all of these fields.

Data sharing

We expect that the study will also provide an important resource to the field. We will make our data sets available online so that other researchers can use them to address their own research questions. We expect that the accessibility and systematicity of our data sets will set an example that will eventually reduce the overall number of invasive experiments necessary in this field (open science). The need for other labs to carry out similar experiments in various brain structures will be reduced and our study will set an example showing how to generate data with two to three monkeys that would have required tens of monkeys with more traditional technologies. Although they are of fundamental nature, the data sets will also be of use in clinical settings. To give one example, some of the subcortical areas that we will record from are used as targets for deep brain stimulation (DBS) in patients suffering from Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorders. Linking the function of these areas to processing in the rest of the brain will be useful in understanding the mechanisms of DBS and the causes of unwanted side-effects.

Social relevance

The cognitive processes investigated here are the fundamental building blocks of our cognitive capabilities and are important for virtually every cognitive task performed by humans. Understanding how distributed brain circuits contribute to perception and cognition has wide-ranging social impacts. Our main aim is therefore to generate new fundamental insights. Since the proposed study will be the first of its kind, the results will contribute new fundamental knowledge on the cortical-subcortical mechanisms of visual cognition.

We expect that the new fundamental insights will, in the longer run, lead to applications in various domains. We will give several examples. As a first example, recordings from areas that have been rarely studied in primates will help us understand how lesions caused by, e.g., stroke or brain tumours in these regions can cause problems in the visual or cognitive domains. The second example relates to disorders of consciousness. The expected insight in the cortical and subcortical contributions to conscious perception will indirectly inform about disorders of consciousness (coma) and how different states of impaired consciousness can be distinguished, e.g., minimally conscious state vs. vegetative state. The third example relates to ADHD and autism

	<p>spectrum disorders. Our results generate insight into the circuits that are responsible for attention shifts and thereby inform about causes of attentional deficits that occur in ADHD and autism spectrum disorders. Fourth, recordings from brain areas that are also targeted by deep brain stimulation in patients suffering from Parkinson's disease or psychiatric disorders (e.g., Obsessive Compulsive Disorder), and linking the function of these areas to processing in the rest of the brain may be useful in understanding the mechanisms of this technique and the causes of unwanted side-effects. Our team has strong collaborations with the neurosurgery and psychiatry departments of the Amsterdam UMC. The researchers in the psychiatry department investigate how impaired attention control contributes to ADHD and obsessive-compulsive disorder. Our collaboration will ensure optimal clinical use of the fundamental insights expected to be generated by this study.</p> <p>Our final example is related to the goal of restoring vision in the blind. The neurosurgery department helps us with the design of a neuroprosthetic system to restore a rudimentary form of vision for blind people. A detailed understanding of the neuronal mechanisms of visual perception and visual consciousness will be instrumental by providing new insights in the structure of the visual system and thereby contribute to these efforts. Of special relevance here is insight into the propagation of neural activity from early visual cortical areas to frontal cortex (and the role of subcortical areas therein) where the achievement of a sufficient level of neuronal activity has been shown crucial for conscious perception 10.2.e</p> <p>Our findings will be communicated to basic scientists, clinicians, clinical researchers, and the general public through scientific and popular scientific publications, conference attendance, and talks. The data will be made available through open access outlets.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Het belang is voldoende uitgewerkt.

<p>Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>Citaat C7 uit het DEC advies: 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. De voorstellen bouwen voort op de ruime kennis en ervaring die is verkregen door de uitvoering van technisch sterk vergelijkbare experimenten met resusapen binnen de groep. De benodigde kennis en ervaring m.b.t. het gebruik van de 10.2 g is aanwezig binnen de groep en het instituut heeft een samenwerking met een ander lab op het terrein van de toepassing van de probes in apen.</p> <p>De DEC heeft de overtuiging 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	<p>3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys:</p> <p>Citaat: The main aim of this application is to understand how distributed brain circuits create the visual percept and solve 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 visual cognition and have led to a number of proposed models. Unfortunately, the temporal resolution of fMRI is not sufficient to track activity in cognitive tasks and its spatial resolution does not allow the monitoring of activity of single neurons. The spatial resolution of EEG/MEG is not sufficient to localize the neural activity to particular brain regions. To fully understand the neural mechanisms of perception and cognition 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 (our lab carries out such studies when possible). In these studies, the location of the electrodes is based purely on clinical criteria, and they are very rarely placed in the visual cortex or in areas involved in attentional control such as the FEF or parietal cortex. They are hardly ever placed in the subcortical structures that will be targeted by us. 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 complex tasks, which are essential to understanding the mechanisms of cognition. Furthermore, some cognitive processes, such as the specific types of eye movements made by humans and monkeys, are absent in rodents and cats. Given these considerations, no alternative to the macaque monkey is available.</p>
------------	---

<p>Verminderen</p>	<p>3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys: 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. The use of 10.2.g [redacted], which allow recordings from multiple brain areas and capture the activity of hundreds of cells simultaneously, means that we are able to generate a large amount of data in one study. The use of such high-yield techniques will ultimately lead to a reduction in the number of animals that need to be used across different labs.</p> <p>We aim to publish the full data set of the present study online, thereby opening it up for other researchers. Hence, our approach to study the activity across many brain structures in a task that gives insight into perception and attention shifts is expected to become a general resource for other researchers in this field. It will reduce the need of other labs to carry out similar experiments in various brain structures. By introducing a method that allows the sampling of neurons across many brain structures, the protocol will allow us to generate data in 2-3 monkeys that would have required tens of monkeys using more traditional technology.</p>
<p>Verfijnen</p>	<p>3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys: Citaat: The proposed innovative method to 10.2.g [redacted] a refinement over the state-of-the-art larger recording chambers, which are usually affixed to the skull using acrylic cement. The titanium integrates with the bone and the mini-chambers and tiny burr holes cause little tissue damage, less than the state-of-the-art larger recording chamber. These state-of-the-art larger chambers also require the occasional thinning of the dura under anaesthesia (~12 times per implant). Dura thinning will not be necessary with the new mini-chambers, 10.2.g [redacted] [redacted] are much thinner than traditional metal electrodes reducing the risk of tissue damage. In addition, the location of (larger) blood vessels can be estimated based on MRI scans so that they can be avoided when probes are lowered into the brain.</p> <p>All other procedures (including housing) are refined to minimise</p>

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. Animals are typically pre-selected based on their character and (social) behaviour at the primate center. This reduces acclimatization times and stress upon arrival in our facility. We further 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. We moreover implement an elaborate set of measures (described above) to prevent adverse effects of the controlled fluid uptake. All surgeries are carried out by persons who are well trained and antagonists are used to minimize the discomfort of recovering from anaesthesia. Finally, 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.

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. During a recovery period of at least 7 days post-surgery, behaviour, wound area, and appearance will be monitored daily. In this period, additional analgesics and antibiotics are given to minimize discomfort and the risk for infections.

We constantly monitor the welfare of trained animals, assessing their appearance and behaviour every weekday, with checks by the animal caretakers during the weekend. During periods of behavioural training, the animals are weighed daily and all details concerning weight, appearance, fluid intake and any irregularities are recorded in an electronic database which can be viewed by researchers, caretakers and inspectors.

In the training phase, we gradually habituate the animal to the experimental set-up (chair, experiment room, etc.) to reduce potential stress. Likewise, the duration of recording and training sessions are adjusted to the animal's behavior and motivational state.

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	---

3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys: Citaat: The animals used in this project can potentially be transferred from other protocols. We will only consider animals for re-use that were not previously implanted with intracranial implants. Animals that only received a head-post can potentially be selected for re-use. In such cases, re-use is preferable to the acquisition and training of a new animal as it leads to a reduction in the total number of animals. Re-used animals will generally be older than newly acquired animals (>5 years old) and their suitability for re-use will always be evaluated by the IVD.

At the end of the experiments in this project, animals will be sacrificed for histological verification of recording sites, which prohibits additional re-use.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
<p>3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys</p>	<p>HEP: 0-5%</p>	<p>Citaat: Each animal that undergoes surgery will be monitored for clinical parameters. The monkey will be monitored for its 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, or reduction in activity level), we will notify the IvD and evaluate the animal together with the veterinarian. Similarly, if the animal does not recover well from anaesthesia (i.e., does not return to normal behaviour within a few days), we will evaluate the animal together with the veterinarian.</p> <p>In addition, the weight of the animal will be monitored and if the animal loses 10-15% of their weight in a few days or if the animal loses more than 20% of their weight throughout the course of the experiment then the veterinarian will be contacted, and a decision will be made whether a humane endpoint has been reached. In practice, this point is highly unlikely to be reached. Severe weight loss will almost always occur in combination with changes in behaviour or general appearance, and bases on these parameters, we will consult with the veterinarian at a much earlier point to establish a treatment plan or decide that a humane endpoint is reached.</p> <p>If a cranial implant breaks off and infection or severe damage to the skull is sustained, the monkey will be immediately euthanized. A detailed assessment of skull integrity can be done on the basis of a CT scan (see above), while MRI can be used to diagnose intracranial trauma or infections. While large trauma or severe infections are reasons to euthanize the animals immediately, smaller traumas or infections might be treated or given time to heal. In that case it may be necessary to obtain multiple CT/MRI at different time-points to follow healing progress or treatment success and re-assess whether a human endpoint is reached.</p>
<p>Rhesusapen (Macaca mulatta)</p>	<p>Ongerief: 100,0% Matig</p>	

5 Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om

tot een oordeel te kunnen komen. Het DEC-advies 11.1

De aanvrager stelt dat het gebruik van resusapen noodzakelijk is om de doelstellingen te behalen. De DEC is van mening dat dit voldoende onderbouwd is. Het Secretariaat 11.1

De aanvrager wil alleen mannelijke resusapen gebruiken, met als argumentatie dat deze makkelijker sociaal te huisvesten zijn. De DEC is van mening dat dit voldoende is onderbouwd. Het Secretariaat 11.1

De huisvesting is niet altijd volgens de richtlijn. In de herstelperiode na operaties worden de dieren tijdelijk individueel gehuisvest. Daarnaast vindt er vochtrestrictie plaats om de dieren te motiveren voor de trainingen. De DEC heeft de afwijkingen van de richtlijn niet opgenomen in haar advies. Het Secretariaat is van mening dat 11.1

Het opgegeven ongerief is matig en bestaat uit een aantal operaties, MRI en CT-scan onder anesthesie, gedragstrainingen en opnamesessies waarbij de dieren wakker zijn en via de head-post gefixeerd. De aanvrager heeft duidelijk opgenoemd welke maatregelen worden genomen om ernstig ongerief te voorkomen. De DEC heeft ook uitgebreid stilgestaan bij het cumulatieve aspect van het ongerief en schat dit in als matig, al kan het niet uitgesloten worden dat ernstig ongerief op zal treden als gevolg van de opeenstapeling van handelingen. De mate van ongerief dient bij de beoordeling achteraf te worden gerapporteerd.

De aanvrager geeft aan mogelijk dieren uit vorige experimenten te hergebruiken. Dit zal als voordeel hebben dat het totaal aantal gebruikte dieren in de instelling lager zal zijn, anderzijds wordt het ongerief per dier hoger. De DEC heeft dit als dilemma bestempeld, omdat niet makkelijk vast te stellen is welk scenario de voorkeur heeft.


De aanvrager heeft aangegeven de verkregen datasets online beschikbaar te maken voor andere onderzoekers. Het Secretariaat 11.1

11.1

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 11.1.

Het Secretariaat **11.1**



Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk februari 2027 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

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.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry); 10.2.e
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Ondertekening AVD 10.2.g 202114411
Datum: maandag 15 maart 2021 09:55:12

19

Aanvraag AVD 10.2.g 202114411 staat klaar ter ondertekening.
Het betreft een nieuwe aanvraag.

10.2.e

Van: info@zho-ccd.nl
Aan: Secretariaat OBDA
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Ondertekening AVD 10.2.g 202114411 akkoord
Datum: maandag 15 maart 2021 10:07:03

20

Beste 10.2.e

De beschikking van aanvraag AVD 10.2.g 202114411 is ondertekend.
Het betreft een nieuwe aanvraag.

Ferry Braunstahl

Van: Info-zbo
Aan: 10.2.g
Cc: 10.2.e
Bcc: 10.2.e
Onderwerp: Beschikking AVD10.2.g 202114411
Datum: maandag 15 maart 2021 11:02:21
Bijlagen: 04_AVD-10.2.g020114411_DEC advies 10.2.g df
Beschikking AVL10.2.g 202114411.pdf

21

Geachte 10.2.e

In de bijlage treft u de beschikking van uw aanvraag AVD10.2.g 202114411 aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens de Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0800-7890789 (gratis nummer)

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.e, 10.2.g

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 10.2.g 02114411
Bijlagen
3

Datum 15 maart 2021
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e

Op 18 januari 2021 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 10.2.g met aanvraagnummer AVD 10.2.g 202114411. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 15 maart 2021 tot en met 15 februari 2026.

Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk februari 2027 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

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

Procedure

Datum:

15 maart 2021

Aanvraagnummer:

AVC **10.2.g** 202114411

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie **10.2.g** (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 15 februari 2021. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 3 maart 2021 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het realistisch weergeven van de handelingen in de niet-technische samenvatting. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

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

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project moet er een beoordeling plaatsvinden zoals bedoeld in artikel 10a1, eerste lid, onder d van de wet. Deze beoordeling zal uiterlijk februari 2027 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

Aanvullende opmerkingen

Door de opeenstapelingen van handelingen is niet uit te sluiten dat het cumulatief ongerief uitkomt op ernstig. U dient in de beoordeling achteraf aandacht te schenken aan de mate van ongerief die u heeft waargenomen.

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 93118, 2509 AC 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. Nadat u

een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

Datum:
15 maart 2021
Aanvraagnummer:
AVD **10.2.g** 202114411

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

10.2.g

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- 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:

10.2.g

deze projectvergunning voor het tijdvak 15 maart 2021 tot en met 15 februari 2026, voor het project **10.2.g** met aanvraagnummer AVD**10.2.g**202114411, na advies van dierexperimentencommissie**10.2.g**. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is **10.2.g**. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 18 januari 2021
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 15 februari 2021;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys, zoals ontvangen op 15 februari 2021;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 5 maart 2021;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 15 februari 2021
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 5 maart 2021.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1. Procedures for the preparation and execution of high-density electrode recordings in awake-behaving monkeys			
	Rhesusapen (Macaca mulatta)	3	100,0% Matig

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk februari 2027 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IVD.

Aanvraagnummer: AVD10.2.g 202114411

- 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:

AVD **10.2.g** 202114411

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, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet 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, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven. Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven 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 van de wet 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

Aanvraagnummer:

AVD10.2.g 02114411

voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn 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 van de wet 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 13c van de wet 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 13d van de wet 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.

Levensloopdossier

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

Niet-menselijke primaten

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

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, eerste lid onder d en derde lid van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die

Aanvraagnummer:
AVD10.2.g 202114411

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

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: 10.2.g
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 202114411
Datum: dinsdag 30 maart 2021 15:13:32

Geachte 10.2.g

Op 18-01-2021 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 10.2.g met aanvraagnummer AVD 10.2.g 02114411.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op het realistisch weergeven van de handelingen in de niet-technische samenvatting.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 15-3-2021.

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.

U heeft uitvoerig stilgestaan bij de waarde van het cumulatief ongerief. Dit wordt door de CCD zeer op prijs gesteld bij aanvragen met een opeenstapeling van handelingen. De CCD kan niet uitsluiten dat er ernstig ongerief optreedt. Omdat er vanwege het gebruik van niet-humane primaten toch al een terugkoppeling plaatsvindt zal het ongerief niet worden aangepast in de vergunning.

U heeft in het advies onder C10 vastgesteld dat de huisvesting volgens de richtlijn is. De dieren zullen echter vochtrestrictie ondergaan en voor korte periodes individueel gehuisvest worden. Bij een volgend advies mag u deze afwijkingen onder C10 benoemen en hier een oordeel over geven.

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
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl