

# ONTWIKKELINGEN IN DE PROEFDIERKUNDE

verslag van de  
NVP-workshop

**Jan-Bas Prins** *Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde, [www.proefdierkunde.nl](http://www.proefdierkunde.nl)*

Dit is het verslag van de NVP-workshop ‘Ontwikkelingen in de Proefdierkunde’ die vorig jaar plaatsvond. De sprekerslijst bestond uit Nederlandse vertegenwoordigers van werkgroepen van de FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations) en twee onderzoekers uit Utrecht en Nijmegen. Er waren onder andere inleidingen over de inschatting van ongerief en de rapportage daarvan, de mogelijkheden van ‘systematic review’ en de identificatie en verfijning van methoden van genotypering. Hier volgt een verslag van deze workshop.

## Inleiding

De FELASA is zoals de naam zegt een Europese organisatie waarin alle proefdierkundige verenigingen van landen die lid zijn van de Raad van Europa, verenigd zijn. De FELASA telt 18 leden die 25 landen vertegenwoordigen. FELASA is een vaste adviseur van de Europese Commissie op het gebied van proefdierkunde en daaraan gerelateerde zaken. FELASA publiceert aanbevelingen en richtlijnen die internationaal gewaardeerd en erkend worden. De aanbevelingen en richtlijnen worden geschreven door werkgroepen. Een werkgroep wordt pas samengesteld als bekend is welk onderwerp uitgewerkt moet worden. Alle aangesloten proefdierkundige verenigingen kunnen deskundigen als leden voor een bepaalde werkgroep aanmelden. Meestal bestaat een werkgroep uit 6-10 leden.

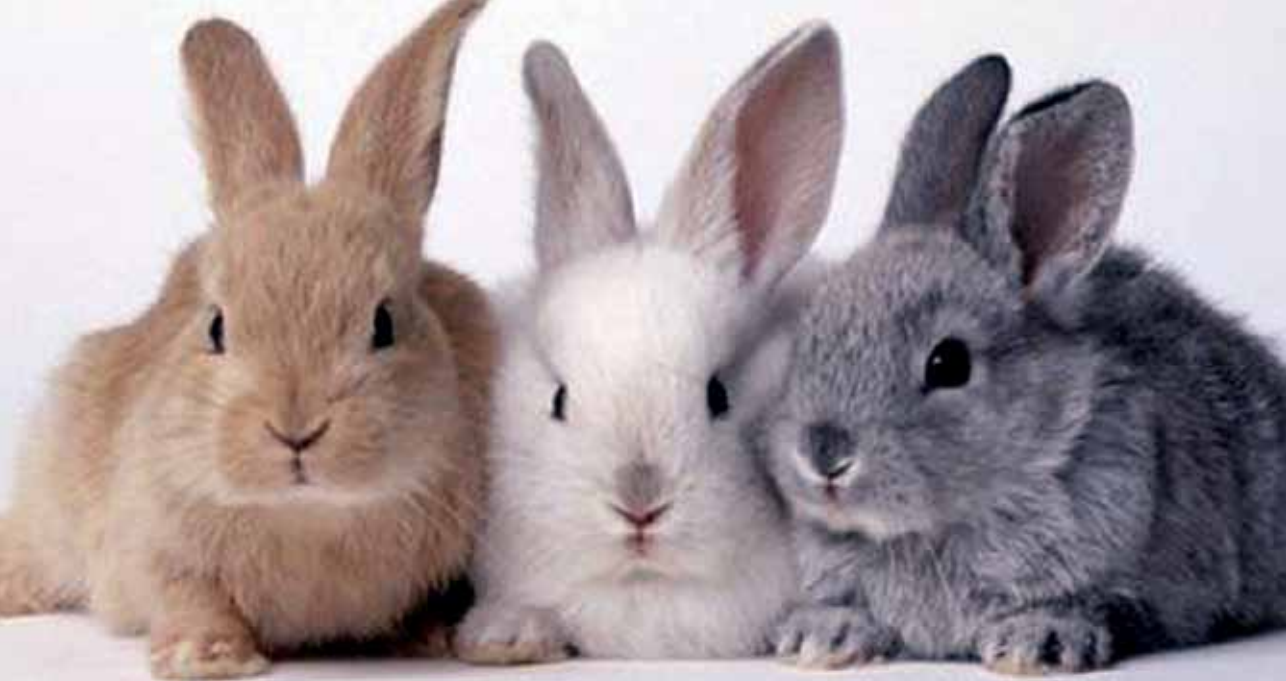
Een overzicht van de werkgroepen en publicaties is te vinden op de website van de FELASA ([www.felasa.eu](http://www.felasa.eu)).

Nederland neemt voor wat betreft de proefdierkunde en daaraan gerelateerde vakgebieden een vooraanstaande positie in Europa in. Wij zijn dan ook goed vertegenwoordigd in de werkgroepen van FELASA. Een aantal Nederlandse vertegenwoordigers in FELASA-werkgroepen en geïnteresseerden heeft tijdens een workshop in Rotterdam vorig jaar gediscussieerd over de Nederlandse inbreng. Naast die Nederlandse inbreng was er ook tijd in het programma gereserveerd voor twee onderzoekers uit Utrecht en Nijmegen die hun onderzoeksresultaten presenteerden.

## FELASA-werkgroep: ‘Ongerief: classificatie en statistische rapportage’

*(Severity: classification and statistical reporting)*

Deze werkgroep bestaat uit twee subgroepen. De Nederlandse vertegenwoordigers zijn Pascale van Loo en Carla Bol. De werkgroep is ingesteld, omdat de Europese richtlijn betreffende de »



bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (2010/63/EU) de lidstaten van de Europese Unie opdraagt om jaarlijks statistische gegevens over het gebruik van dieren en het daarbij optredend ongerief te verzamelen en te rapporteren. Het is van belang dat alle lidstaten dat op dezelfde manier doen. Een subgroep is gevraagd om hiervoor aanbevelingen te doen. De andere subgroep houdt zich bezig met de inschatting van ongerief, criteria daarvoor en de indeling in ongeriefcategorieën. Deze subgroep ziet als belangrijke taak het geven van meer voorbeelden dan nu in de Europese richtlijn vermeld zijn. Meer voorbeelden per diersoort, voorbeelden van pijnmodellen en van humane eindpunten. Het rapport zal in de eerste helft van 2012 verschijnen.

De deelnemers aan de workshop gaven de vertegenwoordigers mee dat de lijst voorbeelden niet statisch is. In de loop van de tijd kunnen andere meer relevante voorbeelden zich aandienen, die opgenomen zouden moeten worden. Daarnaast werd opgemerkt, dat de duur van ongerief meegenomen moet worden bij de classificatie.

### **FELASA-werkgroep: 'Begrippenlijst van klinische symptomen'** (*Glossary of Clinical Signs*)

De Nederlandse vertegenwoordiger en voorzitter van de werkgroep is Martje Fentener van Vlissingen.

Registratie van klinische symptomen is gebruikelijk in toxicologisch onderzoek. Het doel hiervan is het herkennen van bijwerkingen die de dieren krijgen na het inbrengen van toenemende concentraties van onbekende producten. Voor de registratie van symptomen zijn begrippenlijsten ontworpen waarin de klinische terminologie duidelijk beschreven is en wordt uitgelegd.

Ook wordt aangegeven hoe je een dier snel en systematisch onderzoekt. De onderzoekers in academische onderzoeksinstituten maken geen gebruik van dit soort methoden terwijl er wel een grote behoefte is aan het beter beschrijven en vroeg herkennen van afwijkingen. Bovendien kan je daarmee de conditie van het dier (ongerief) nauwkeuriger vervolgen en ook in klinische termen humane eindpunten definiëren en meer objectief toepassen. Deze FELASA-werkgroep heeft zo'n begrippenlijst samengesteld. Het verhaal over de invoering en het gebruik van deze aanpak zal gepubliceerd gaan worden in een Engelstalig proefdierkundig tijdschrift. De lijst zelf zal beschikbaar worden gesteld via de FELASA-website ([www.felasa.eu](http://www.felasa.eu)). Dit biedt het voordeel, dat de lijst eenvoudig aangepast kan worden op voorstel van gebruikers. De verwachting is, dat de publicatie via de website in de eerste helft van 2012 zal gebeuren.

## **FELASA-werkgroep: 'Opleiding van studenten in de biomedische en medische wetenschappen'** (*Education of students in life sciences and medical sciences*)

De Nederlandse vertegenwoordiger in de werkgroep is Catriene Thuring.

Deze FELASA-werkgroep werd in april 2009 ingesteld. Het gaat in deze werkgroep om het aandeel proefdierkunde in de biomedische en medische opleidingen. De werkgroep heeft drie taken. De eerste taak is het inventariseren van het huidig proefdierkundig onderwijs in Europa: welke onderwerpen worden gedoceerd, hoeveel tijd wordt daaraan besteed, betreft het colleges of practica? Specifiek wordt geïnventariseerd hoeveel aandacht er in het onderwijs wordt besteed aan alternatieven voor dierproeven. De tweede taak is het schrijven van aanbevelingen voor minimum en maximum eisen welke gesteld kunnen of moeten worden aan het proefdierkundig onderwijs voor studenten. Het gaat enerzijds om studenten die snel aan de slag gaan met dierexperimenteel werk en anderzijds om studenten waarvoor proefdierkundig onderwijs deel uitmaakt van de brede academische vorming in een Bachelor of Science of Master of Science-traject. De derde en laatste taak is het schrijven van een aanbeveling over het optimale tijdstip waarop onderwijs over de 3V's wordt gegeven. Om de benodigde informatie te verkrijgen heeft de commissie een enquête opgesteld. Deze enquête werd naar collega's in verschillende Europese lidstaten gestuurd. Er kwam antwoord vanuit dertien landen. De commissie is nu bezig de reacties te verwerken. Het rapport wordt in de loop van 2012 verwacht.

## **FELASA-werkgroep: 'Identificatie methoden van (knaag)dieren'** (*Animal Identification*)

De Nederlandse vertegenwoordiger in de werkgroep is Pieter Verbost.

Het werk van deze werkgroep heeft raakvlakken met de hierna genoemde werkgroep 'karakterisatie van dieren'. De rapporten van deze twee werkgroepen zullen dan ook naast elkaar worden uitgebracht.

Het doel van deze werkgroep is om aanbevelingen te doen over de meest geschikte methoden voor het identificeren van dieren. De identificatie is vooral belangrijk bij de fok van transgene (genetisch gemodificeerde) dieren en voor het kunnen herkennen van individuele dieren in een groep. De werkgroep heeft een inventarisatie gemaakt van de methodes die gebruikt worden om knaagdieren te merken, met een onderscheid naar tijdelijke en permanente merktekens. Vervolgens heeft de werkgroep deze methodes beoordeeld voor wat betreft de mogelijke effecten op het welzijn van het dier. De groep baseert zich daarbij op wat in de (wetenschappelijke) literatuur is gepubliceerd. Het rapport van deze groep wordt begin 2012 verwacht.

## **FELASA-werkgroep: 'Verfijning van de genetische karakterisatie (genotypering) methoden van (knaag)dieren'** (*Animal Characterisation*)

De Nederlandse vertegenwoordiger in de werkgroep is Alex Maas.

Vergelijkbaar met het doel van de vorige werkgroep is het doel van deze werkgroep om aanbevelingen te doen voor de meest geschikte methoden voor het genetisch karakteriseren van transgene knaagdieren. Daarbij ging de aandacht naar de methoden gebruikt voor de laboratoriumanalyse, en de monsters die daarvoor nodig zijn. Belangrijk aandachtspunt van deze groep is of en hoe het weefselmateriaal dat in het kader van de identificatie van de dieren beschikbaar komt, bijvoorbeeld bij een oorknip, gebruikt kan worden voor de genotypering. Deze groep heeft ook een inventarisatie gemaakt van de beschikbare methoden, de toepasbaarheid van deze methoden en de mogelijke effecten op het dierenwelzijn. Daarbij komt ook de bruikbaarheid van minimaal invasieve methoden aan bod. Het rapport van deze groep komt tegelijkertijd zijaan-zij beschikbaar met het rapport van de identificatie werkgroep en wordt dus ook begin 2012 verwacht.

Naast de presentaties van de FELASA-werkgroepen waren er dus ook nog twee presentaties, een door Hetty Boleij, promovendus van prof. Frauke Ohl uit Utrecht en een door Carlijn Hooijmans, post-doc van prof. Merel Ritskes uit Nijmegen.

»

Hetty vertelde over haar onderzoek, getiteld 'Judgement bias' als mogelijke indicatie van de emotionele staat in (proef)dieren'. Een individu bevindt zich in een staat van welzijn als het zich kan aanpassen aan de levensomstandigheden en daarmee een toestand kan bereiken die het als positief ervaart. Om er achter te komen of dieren een goed welzijn hebben moet je dus iets kunnen zeggen over de interne emotionele toestand van dieren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van 'judgement bias'; als een dier in een positieve emotionele staat is zal het stimuli waarvan de waarde moeilijk te voorspellen is als meer positief ervaren. Als het dier in een meer negatieve emotionele staat is, zal het dat soort stimuli als meer negatief ervaren. Een bekend voorbeeld bij mensen is of een glas als halfvol of halfleeg wordt geïnterpreteerd afhankelijk van de emotionele toestand. Om 'judgement bias' te meten in dieren wordt gebruik gemaakt van een conditionering, waarbij één stimulus wordt geassocieerd met iets positiefs (bijvoorbeeld een lekker snoepje) en een andere stimulus wordt geassocieerd met iets negatiefs (zoals een vies gemaakt snoepje). In een test wordt er dan gekeken hoe het dier reageert op een stimulus die daar tussenin zit (de ambigue stimulus). Zo wordt er, onder andere, gebruik gemaakt van geluidstimuli met verschillende frequenties, ruimtelijke stimuli en geurstimuli. Op deze manier is mede gevonden dat verrijkte/verfijnde huisvesting bij ratten een meer positieve bias veroorzaakt en dat verwijdering van de verfijning een meer negatieve bias veroorzaakt bij ratten. Dit is ook aangetoond bij spreuwen. Verfijning lijkt dus een positief effect te hebben op de emotionele toestand en welzijn van deze dieren. Momenteel wordt er gewerkt aan het ontwikkelen van een 'judgement bias' taak in muizen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een geurconditionering. De eerste resultaten in inteelt BALB/c-muizen geven een indicatie dat deze methode in ieder geval in deze stam gebruikt zou kunnen worden om een indicatie te krijgen van de interne emotionele toestand. Verder onderzoek is nodig om de methode verder te ontwikkelen en om een meer duidelijke verband te kunnen leggen tussen de emotionele staat van het dier en 'judgement bias'.

Carlijn Hooijmans vertelde over 'systematic review' van wetenschappelijke publicaties. 'Systematic review' van literatuur wordt algemeen toegepast in patiënt gebonden onderzoek waarbij meerdere centra vergelijkbare onderzoeken doen. Carlijn verwacht dat de introductie van 'systematic review' van gepubliceerde proefdierstudies zal leiden tot een betere interpretatie van de resultaten en tot een vermindering van onnodige herhaling van proefdierstudies. Dat 'systematic review' nog niet standaard wordt toegepast voor proefdierstudies wijt Carlijn aan het feit, dat proefdierstudies van elkaar verschillen voor wat betreft opzet wat een meer systematische vergelijking van de resultaten moeilijk maakt. Daarbij komt dat de informatie die in publicaties van dierexperimenteel onderzoek wordt gegeven in met name de materiaal en methode beschrijving, vaak niet volledig is of dat de wetenschappelijke kwaliteit onvoldoende is. Carlijn ging in haar presentatie met name in op de onvolledigheid van de informatie die in de publicaties wordt gegeven en deed ze aanbevelingen voor hoe dat verbeterd zou kunnen worden. «

