

PROEFDIERKUNDIG JAARVERSLAG 2013

Over de rol van dierproeven in het wetenschappelijk onderzoek en onderwijs van
het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht



**Met bijzondere aandacht voor gedragsonderzoek
in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek**

PROEFDIERKUNDIG JAARVERSLAG 2013

Over de rol van dierproeven in het wetenschappelijk onderzoek en onderwijs van het
Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht

Met bijzondere aandacht voor gedragsonderzoek
in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek

Colofon

Uitgave 2013

Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht
Huispost D01.343
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Redactie

Anita Nieuwenhuis, Universiteit Utrecht
Sietske Oosterhoff & Jolande van Luipen, UMC Utrecht
Harry Blom, Proefdierdeskundige
Jan van der Valk, 3V-Centrum Utrecht Life Sciences

Foto's

Th. Dobber, UMC Utrecht, Facilitair Bedrijf, cluster Multimedia
L. van der Voort, Universiteit Utrecht, Multimedia Diergeneeskunde (foto Modified hole board)
N.J. Schoemaker, Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Gezelschapsdieren (foto's papegaai Woody)
en diverse onderzoekers

Eerdere versies proefdierkundig jaarverslagen

www.uu.nl/university/research/NL/HetUtrechtseonderzoek/verantwoordproefdieronderzoek/Pages/Meerinformatie.aspx
www.dec-utrecht.nl/dec/jaarverslagen/proefdierkundig_jaarverslag

Contact

Harry Blom, h.j.m.blom@uu.nl en Sietske Oosterhoff, s.oosterhoff@umcutrecht.nl

Vormgeving en layout

Zweers Creatives, www.zweerscreatives.nl

©2014 Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopiëren, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijk toestemming van de uitgever.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
1. Inleiding	3
1.1 Waarom dit jaarverslag	3
1.2 Wat doen het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht	5
1.3 Het stimuleren van alternatieven voor proefdieronderzoek	6
1.3.1 Utrechtse hoogleraar krijgt prijs voor ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven	6
1.3.2 Project van Utrechtse Toxicoloog wint RAAK Award 2013.	7
1.3.3 EZ workshop 'Gefokt maar niet gebruikt' ('Bred but not used')	8
2. De cijfers	9
2.1 Totaal aantal dierproeven en doel van de proef.	9
2.2 Overschot aan dieren	12
2.3 Diersoorten en aantal dierproeven per diersoort	12
2.4 Ongerief per dier	15
2.5 Toezicht	15
2.6 Het proefdierkundig jaarverslag 2013.	16
3. Gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek	17
3.1 Waarom gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek?	19
3.1.1 Gedragsonderzoek naar dierenwelzijn	19
3.1.2 Dierexperimenteel gedragsonderzoek naar verslaving	22
3.2 Voorbeelden van gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek	26
3.2.1 Dierexperimenteel onderzoek naar welzijn van landbouwhuisdieren	26
3.2.2 Gedragsonderzoek naar angst.	32
3.2.3 Onderzoek naar het belang en effectiviteit van foerageerverrijking voor papegaaien	36
3.2.4 Sociaal speelgedrag bij ratten: belang voor de ontwikkeling en mechanismen in de hersenen.	41
3.2.5 Roken, sporten en de schijf van vijf?	44
3.2.6 Alcoholverslavingsonderzoek	48
3.2.7 Onderzoek naar voedselverslaving	53
4. Dilemma's bij het in dit jaarverslag gepresenteerde proefdieronderzoek	57
4.1 Dilemma 1: Verslavingsonderzoek: over ons mensbeeld en de inzet van proefdieren.	57
4.2 Dilemma 2: Dierproeven voor de intensieve veehouderij, een dilemma?	61
Bijlage 1: Speerpunten onderzoek UMC Utrecht	65
Bijlage 2: Focusgebieden onderzoek Universiteit Utrecht	67
Bijlage 3: Referenties.	71

Voorwoord

Het proefdierkundig jaarverslag 2013 van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht geeft een globale weergave van het gebruik van proefdieren en dierproeven in de verschillende onderdelen van de betrokken organisaties. In de inleiding wordt helder uiteengezet waarom beide instituten onder strikte voorwaarden bereid zijn om dierproeven toe te staan, zowel voor onderzoek als onderwijs.

Openheid en transparantie zijn daarbij kernwoorden. In dit verslag wordt bijzondere aandacht gegeven aan gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek. Dierenwelzijn is bij uitstek een onderwerp waar veel discussie over is en altijd zal blijven. Als we met zijn allen besluiten om dierproeven toe te staan is dat onder de uitdrukkelijke voorwaarde dat we dat alleen maar doen onder uiterst zorgvuldige en gecontroleerde condities waarbij het welzijn van het (proef)dier centraal staat. Bij dit welzijnsonderzoek maar ook bij het hersenonderzoek naar bijvoorbeeld psychiatrische ziekten (waar verslaving bij hoort) is gedrag bij uitstek de uitleesmaat. Kennis en kunde van gedrag, zowel onder 'gezonde' als 'zieke' condities is een sine qua non voor alle onderzoek, maar zeker voor hersenonderzoek. Er zijn geen alternatieven voor complex gedrag bij dieren en zeker geen alternatief voor complexe humane hersenziekten. Dus zal onderzoek naar de oorzaken en behandeling van deze ziekten met goed gedragsonderzoek bij dieren moeten gebeuren. Daarvan staan een aantal voorbeelden in dit jaarverslag. Ik ben ervan overtuigd dat het onderzoek op dit gebied in Utrecht essentieel is voor het welzijn van proef- en landbouwhuisdieren maar ook zal bijdragen aan de gezondheid van de mens.

Er zijn ethische dilemma's die voorlopig niet oplosbaar zijn. Wij accepteren het verrichten van dierproeven onder strikte voorwaarden en accepteren ook dat anderen (zie ook in dit verslag de bijdrage van 'Proefdiervrij') dat niet kunnen. Openheid, transparantie en discussie zijn essentieel in dit belangrijke gebied.

Prof. Dr. Berend Olivier;

Em. Hoogleraar, Farmacologie van het Centrale Zenuwstelsel, departement Farmacologie, faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Waarom dit jaarverslag

Openheid en transparantie

De basis voor dit proefdierkundig jaarverslag is de Code Openheid Dierproeven die in april 2008 door de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW), de Verenigde Samenwerkende Nederlandse Universiteiten (VSNU) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) is ondertekend. De vergunninghouders van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) en de Universiteit Utrecht ondersteunen dit initiatief van harte. Zij hebben in het verleden al een start gemaakt met het geven van meer openheid over dierproeven door onder andere van al het onderzoek en onderwijs met proefdieren een lekensamenvatting te laten opnemen in het openbare jaarverslag van de DierExperimentenCommissie (DEC). Het departement Dier in Wetenschap en Maatschappij van de Universiteit Utrecht voert al jaren dialoog met de samenleving over nut en noodzaak van inzet van proefdieren ten behoeve van onderzoek en onderwijs.

Aangezien het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht intensief samenwerken op dierexperimenteel gebied, is er voor gekozen om één proefdierkundig jaarverslag te maken. De doelgroep van dit jaarverslag wordt gevormd door diegenen die in wetenschap zijn geïnteresseerd en in het bijzonder in het wetenschapsgebied waarbij proefdieronderzoek een deel vormt van de totale onderzoeksprogramma's.

Het ethisch dilemma

Gezondheid van mens en dier staan hoog in het vaandel van de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht. Om de veiligheid van ons dagelijks leven te waarborgen en om de kwaliteit van leven van, met name, zieke mensen en dieren te verbeteren, wordt veel onderzoek gedaan. Naast experimenten op basis van cel- en weefselkweektechnieken, computersimulaties en menselijke vrijwilligers, vindt ook onderzoek plaats aan proefdieren als model voor de mens en het dier. Dat de dieren hierbij lijden is soms onvermijdelijk en tevens een groot dilemma. Het uitgangspunt is dat we respect voor dieren hebben en dat de dieren een intrinsieke waarde hebben. Dierproeven mogen alleen worden gedaan in uitzonderlijke situaties, als het niet anders kan, als het minimaal mogelijk aantal dieren wordt gebruikt en als het ongerief voor het proefdier zo laag mogelijk wordt gehouden. Het is wettelijk verplicht dat een DEC voor het uitvoeren van een dierproef controleert of al deze aspecten in het onderzoeksvoorstel zijn verwerkt. Alleen wanneer het voorstel door de DEC is goedgekeurd, mag het dierexperiment daadwerkelijk worden uitgevoerd. Daarbij mag de onderzoeker niet afwijken van het door de DEC beoordeelde onderzoeksvoorstel.

Waarom vindt het UMC Utrecht het in bepaalde gevallen gerechtvaardigd dat in het kader van onderwijs en onderzoek dieren worden ingezet?

In de dagelijkse praktijk stuiten wetenschappers en artsen van het UMC Utrecht geregeld op zaken die nader onderzoek behoeven of op zaken, bijvoorbeeld nieuwe operatietechnieken, die geoefend moeten worden. Veel onderzoek

en onderwijs in het UMC Utrecht vindt plaats aan mensen (patiënten of vrijwillige gezonde mensen). In de praktijk blijkt dat ook het gebruik van dieren onvermijdelijk is, omdat het, vanwege de onzekerheid over de effecten, ethisch niet verantwoord wordt gevonden om, bijvoorbeeld, nieuwe geneesmiddelen of nieuwe hulpmiddelen direct aan de mens aan te bieden.

Dierproeven helpen ons om kennis te ontwikkelen over hoe mensen (en dieren) functioneren. Deze kennis draagt bij aan de preventie, diagnose en behandeling van ziekten. Dierproeven zijn voor alle patiënten in het UMC Utrecht onmisbaar gebleken. Dierproeven zijn verder wettelijk verplicht om de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe stoffen, bijvoorbeeld medicijnen of voedingsmiddelen, aan te tonen voordat deze stoffen aangeboden mogen worden aan mensen. Daarnaast moeten artsen en biomedisch onderzoekers worden opgeleid. Ook hiervoor worden proefdieren gebruikt. Het UMC Utrecht verricht voor al deze doeleinden jaarlijks ongeveer zestienduizend dierproeven.

Waarom vindt de Universiteit Utrecht het in bepaalde gevallen gerechtvaardigd dat in het kader van onderwijs en onderzoek dieren worden ingezet?

Dierproeven dragen bij aan onze kennis over het ontstaan van ziekten en de bouw en functie van dier en mens. Dit onderzoek draagt tevens bij aan de preventie, diagnose, behandeling en het welzijn van dieren en mensen. Het gebruik van proefdieren lijkt op het eerste gezicht op gespannen voet te staan met een deel van de missie van de Universiteit Utrecht, namelijk het bevorderen van diergezondheid en

dierenwelzijn. Met name de faculteit Diergeneeskunde treedt op als bemiddelaar tussen dier en mens. Enerzijds door de behoeften van het dier duidelijk te maken aan de mens en anderzijds door rekening te houden met de behoeften van de mens bij het houden en het gebruik van dieren. Dit geldt ook voor proefdieren. De Universiteit Utrecht acht het inzetten van proefdieren voor fundamenteel, toepassingsgericht en toegepast biomedisch onderzoek gerechtvaardigd op die terreinen waar alternatieve methoden nog niet of onvoldoende informatie opleveren en nieuwe kennis onontbeerlijk is om bestaande problemen op het terrein van gezondheid en welzijn van mens en dier te kunnen oplossen.

Echter, het gebruik van proefdieren is nodig om toekomstige onderzoekers en beroepsbeoefenaars in de levenswetenschappen goed voorbereid en opgeleid de praktijk in te laten gaan. De Universiteit Utrecht kan deze groep studenten de kennis en modernste technieken bijbrengen die noodzakelijk zijn in de latere beroepsuitoefening om onderzoeksmethoden te ontwikkelen ter vervanging van dierproeven, ter vermindering van het aantal benodigde proefdieren en ter verfijning van onderzoekstechnieken zodat proefdieren minder ongerief ondervinden. In 2012 was ongeveer 23% van het totaal aantal dierproeven dat werd uitgevoerd door de Universiteit Utrecht noodzakelijk voor de opleiding van (dieren)artsen en biomedisch onderzoekers. Beide organisaties achten het overigens niet geoorloofd om in Utrecht op de campus onderzoek uit te voeren met primaten, omdat met name faciliteiten ontbreken voor een adequate huisvesting. Evenmin wordt het acceptabel geacht om onderzoek uit te voeren waarbij het ongerief voor de dieren vooraf hoger wordt ingeschat dan 'ernstig'.

1.2 Wat doen het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht

Kernactiviteiten UMC Utrecht in relatie tot dierexperimenteel onderzoek en onderwijs

Het UMC Utrecht is een publieke instelling met drie kerntaken: onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg. Het UMC Utrecht richt zich met betrekking tot onderzoek op zes speerpunten waarop het UMC Utrecht in 2015 nationaal en internationaal toonaangevend wil zijn: Circulation, Stem Cells and Regenerative Medicine, Cancer, Immunity and Infection, Brain en Child Health. Binnen het onderzoek krijgen de speerpunten voorrang. De behoefte van de patiënt en maatschappij ('clinical need') is leidend voor de keuzes die gemaakt worden. Elke vorm van onderzoek moet vooruitgang opleveren voor de patiënt en de maatschappij. Strategische investeringen worden ingezet op de speerpunten. Dat geldt dus ook voor het proefdiergerelateerde onderzoek dat in alle speerpunten onderdeel is van het onderzoek. In bijlage I worden de speerpunten nader toegelicht.

Voor het onderwijs in het UMC Utrecht zijn geen fundamentele veranderingen te melden. Het onderwijs wordt gegeven aan bij de Universiteit Utrecht ingeschreven studenten Geneeskunde of Biomedische Wetenschappen, aan verpleegkundigen en andere zorgverleners die tevens een relatie hebben met een ROC- of HBO-instelling, aan artsen in opleiding tot specialist (AIOS), aan verpleegkundigen en andere zorgverleners in de eigen vervolgopleidingen en aan professionals ten behoeve van na- en bijscholing. De patiëntenzorg richt zich op patiënten die toppreferente en topklinische zorg nodig hebben. Een aanzienlijk deel van de patiënten komt voor basis specialistische zorg die ten dien-

ste staat van onderwijs en onderzoek. Proefdieren zullen, alleen waar noodzakelijk, ook ingezet blijven worden voor het onderzoek en onderwijs.

Kernactiviteiten Universiteit Utrecht in relatie tot dierexperimenteel onderzoek en onderwijs

De Universiteit Utrecht is een groot en veelzijdig kenniscentrum dat onderwijs en onderzoek van internationaal niveau wil leveren. Zij stelt zich daarbij de volgende taken:

- het academisch vormen van jonge mensen;
- het opleiden van nieuwe generaties onderzoekers;
- het opleiden van academici die kennis combineren met professionele vaardigheden;
- het doen van grensverleggend onderzoek;
- het bijdragen aan oplossingen voor maatschappelijke vraagstukken.

De Universiteit Utrecht heeft gekozen voor vier onderzoeksthema's, Duurzaamheid, Instituten, Jeugd & Identiteit en Life Sciences. In het onderzoek m.b.t. de eerste drie thema's wordt geen proefdieronderzoek uitgevoerd. M.b.t. het vierde thema wordt wel proefdieronderzoek gedaan.

Life Sciences

Infectieziekten, waaronder besmettingen van dier op mens, en chronische ziekten, zoals kanker en hart- en vaatziekten, zijn belangrijke maatschappelijke problemen die vragen om nieuwe medicijnen en technologieën. De gecombineerde inzet van kennis en expertise uit de Biologie, Scheikunde, Farmacie, Natuurkunde, Wiskunde, Geneeskunde, Kinder-

geneeskunde en Diergeneeskunde -de enige in Nederland- op deze terreinen is uniek en leidt tot baanbrekend fundamenteel en patiëntgericht onderzoek op de grensvlakken van disciplines. De Universiteit Utrecht werkt nauw samen met het UMC Utrecht en andere partners die op de campus resideren: Hogeschool Utrecht, Hubrecht Instituut, Danone Research Centre for Specialised Nutrition. Er wordt ook intensief samengewerkt met andere belangrijke partners, waaronder Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO), het Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Technische Universiteit Eindhoven.

Vanuit de Universiteit Utrecht worden binnen Life Sciences zes focusgebieden onderscheiden: Groei en Differentiatie, Infectie & Immunitet, Levenswetenschappen en Biocomplexiteit, Cardiovasculair Onderzoek, Geneesmiddelen innovatie en Epidemiologie. In bijlage 2 worden de focusgebieden nader toegelicht.

Op onderwijsgebied is de Universiteit Utrecht nog altijd een innovatieve universiteit. De kwaliteit van het Utrechtse onderwijs wordt daardoor hoog gewaardeerd. Hoogleraren in Nederland zetten de Universiteit Utrecht al enkele jaren achtereen op de eerste plaats in de Elsevier-enquête en de waardering van studenten voor het onderwijs in de Utrechtse studenten monitor neemt nog steeds toe.

1.3 Het stimuleren van alternatieven voor proefdieronderzoek

1.3.1 Utrechtse hoogleraar krijgt prijs voor ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven

Prof. dr. Bas Blaauboer ontving op 14 november 2013 de Willy van Heumenprijs van de Stichting 'Stimuleringsfonds Alternatieven voor Proefdieren'. President prof. dr. Hans Clevers van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) reikte de prijs uit.

Prof. Blaauboer is hoogleraar Alternatieven voor dierproeven in de toxicologische risicobeoordeling bij het Institute for Risk Assessment Sciences van de Universiteit Utrecht. Deze aanstelling is mogelijk gemaakt door de Doerenkamp-Zbinden Foundation. Hij ontvangt de Willy van Heumenprijs vanwege zijn gehele oeuvre waarin hij werkt aan de 3V's (vervanging, vermindering en verfijning) van proefdiergebruik, met name bij de risicobeoordeling van stoffen. Beoordeling van risico's van blootstelling aan stoffen is vooral gebaseerd op gegevens uit dierexperimenten. De vooruitgang in biologische kennis en in toepassing van computermodellen maakt het mogelijk om risico's in te schatten zonder toepassing van diermodellen.



Prof. dr. Bas Blaauboer

De Willy van Heumenprijs wordt eens per twee jaar door de Stichting 'Stimuleringsfonds Alternatieven voor Proefdieren' toegekend. Hij is bedoeld voor een persoon of instantie die zich 'bijzonder verdienstelijk heeft gemaakt voor het bevorderen dat het gebruik van proefdieren voor medische doeleinden wordt beperkt tot de werkelijk noodzakelijke proefnemingen en dat alternatieven voor het gebruik van proefdieren zo goed mogelijk worden benut'. De prijs bestaat uit een bedrag van 25.000 Euro, naar eigen inzicht van de winnaar te besteden aan het welzijn van dieren.

1.3.2 Project van Utrechtse Toxicoloog wint RAAK Award 2013

De Hogeschool Utrecht heeft de RAAK Award 2013 gewonnen. De eerste prijs is voor het project NAT-test van het lectoraat Innovative Testing in Life Sciences & Chemistry. Het RAAK-programma (Regionale Aandacht en Actie voor Kenniscirculatie) is een regeling om samenwerkingsprojecten tussen hogescholen en werkveld te stimuleren, uitgevoerd door de Stichting Innovatie Alliantie SIA en beschikbaar gesteld door het ministerie van OCW.

Het project NAT-test staat onder leiding van dr. Raymond Pieters (lector Innovatieve testmethoden bij Hogeschool Utrecht en toxicoloog bij de Universiteit Utrecht) en dr. Cyrille Krul (bijzonder lector Alternatieven voor dierproeven bij Hogeschool Utrecht en programmamanager Vervanging dierproeven bij TNO).

NAT-test is een alternatieve testbatterij voor de veiligheid en werking van natuurlijke stoffen. Met de NAT-test kan

worden onderzocht of het mogelijk is natuurlijke stoffen in één en dezelfde testmethode zowel op veiligheid als op werking te testen, waardoor ze veel sneller beschikbaar komen. De nadruk ligt op testen die als alternatief kunnen dienen voor dierexperimenten, en waarvan de uitkomsten direct vertaalbaar zijn naar de mens. De voedingsindustrie is zeer geïnteresseerd in de gezondheidseffecten van natuurlijke stoffen, bijvoorbeeld ten behoeve van het voorkomen van obesitas of allergieën. Het project ontvangt de eerste prijs vanwege de hoge kwaliteit van het onderzoek en het grote aantal samenwerkingspartners in de beroepspraktijk.



dr. Raymond Pieters

1.3.3 EZ workshop 'Gefokt maar niet gebruikt' ('Bred but not used')

Op initiatief van het ministerie van Economische Zaken is van 18-20 oktober 2013 de internationale workshop 'Bred but not used' gehouden. Aan de workshop werd deelgenomen door 22 deskundigen op het gebied van 3V-alternatieven, dierenwelzijn, ethiek, koloniemanagement, moleculaire biologie en proefdierkunde. Prof. dr. Coenraad Hendriksen en dr. Jan van der Valk van de UU maakten deel uit van het organisatiecomité.

Achtergrond van de workshop was het tot 2011 toenevende aantal dieren dat wordt gefokt, maar vervolgens wordt gedood zonder in een experiment te zijn gebruikt. Volgens de gegevens van de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA), zoals gepubliceerd in hun jaarverslag 'Zo doende' ging het in 2012 om circa 525.000 dieren, voornamelijk genetisch gemodificeerde muizen en vissen. Deze dieren worden gerapporteerd onder de noemer 'dood of gedood in voorraad'. Dit is een verzamelbegrip voor dieren die om verschillende redenen niet in experiment worden genomen, onder meer omdat ze een niet geschikte genetische achtergrond, leeftijd en/of sekse hebben of doordat dieren niet meer gebruikt kunnen worden voor de fok.

Doel van de workshop was:

- 1) inzicht te verkrijgen in de redenen die ten grondslag liggen aan het doden van dieren in voorraad;

- 2) na te gaan welke maatregelen genomen kunnen worden in het fokmanagement om het aantal dieren dat in voorraad wordt gedood te verminderen;
- 3) na te gaan welke ontwikkelingen in de biotechnologie kunnen bijdragen aan verfijning van het maken en fokken van genetisch gemodificeerde dieren en inzicht te krijgen in nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen die van invloed kunnen zijn op het aantal dieren in voorraad gedood;
- 4) het onderwerp 'dieren in voorraad gedood' te plaatsen in een maatschappelijke en morele context alsmede in relatie tot dierenwelzijnsvraagstukken; en
- 5) het geven van concrete adviezen met betrekking tot het reduceren van het aantal in voorraad gedode dieren.

Uit de workshop zijn aanbevelingen voortgekomen die kunnen leiden tot vermindering van de fok van dieren waarvoor geen bestemming is. Verder is aanbevolen dit onderwerp op te nemen in het onderwijs voor mensen die dierexperimenten gaan opzetten en om het publiek over dit onderwerp te informeren.

Hoofdstuk 2

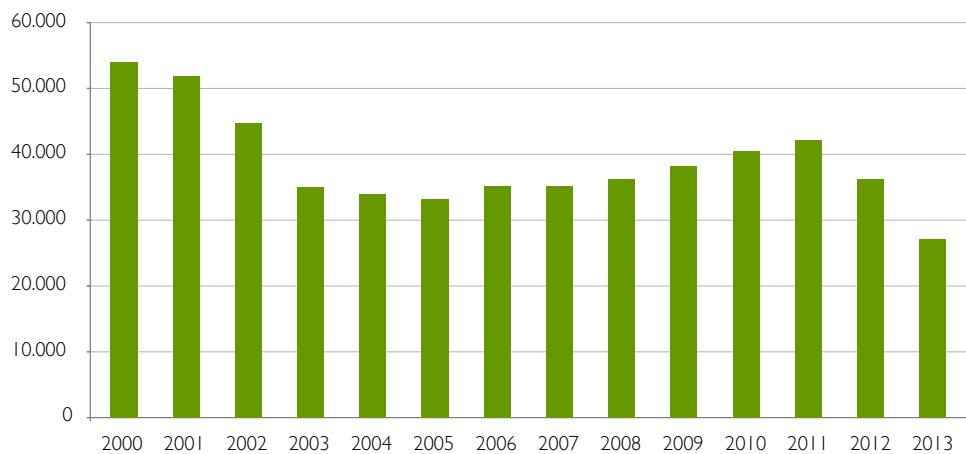
De cijfers

2.1 Totaal aantal dierproeven en doel van de proef

Het aantal verrichte dierproeven bij de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht is in 2013 opnieuw gedaald. Ook in 2012 was al sprake van een daling, welke voor een aanzienlijk deel kon worden toegeschreven aan een opgetreden besmetting binnen het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium. De daling in 2013 is voor een aanzienlijk deel toe te schrijven aan een tijdelijk intern verbod op het starten van nieuwe dierproeven in het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium. Dit besluit werd genomen door de besturen van de beide instellingen op basis van geconsta-

teerde procedurele tekortkomingen. Medewerkers werden in deze periode gewezen op hun verantwoordelijkheid en verplicht tot het kritisch analyseren van de eigen administratie rond dierproeven. Deze maatregel strekte overigens tot alle bij dierproeven betrokken medewerkers van beide instellingen.

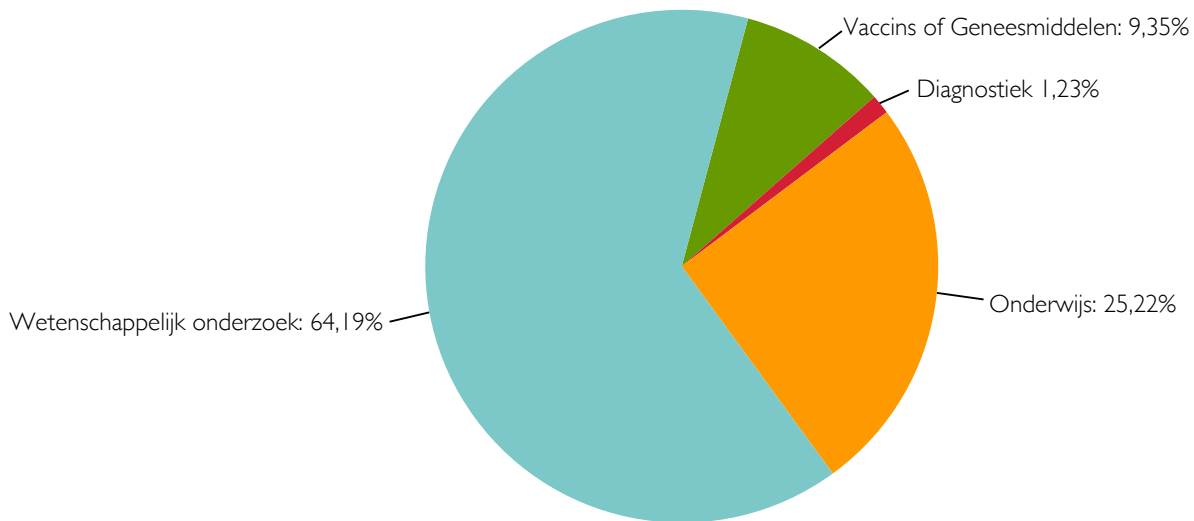
Niet uitgesloten kan worden dat ook de economische situatie in en buiten Nederland een effect heeft gehad op het aantal verrichte dierproeven. Zowel de Universiteit Utrecht als het UMC Utrecht werd geconfronteerd met slinkende van overheidswege verstrekte budgetten, hetgeen bezuinigen binnen de eigen begroting noodzakelijk maakte.



Proefdiergebruik UU/UMCU 2000-2013

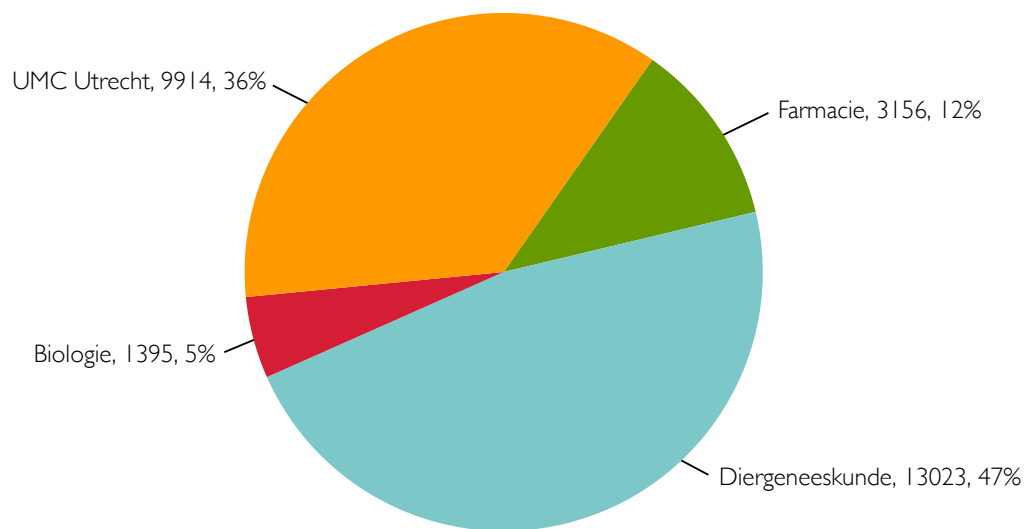
Wetenschappelijk onderzoek wordt echter ook in steeds belangrijkere mate gefinancierd door externe partijen uit binnen- en buitenland, zoals industrie, de Europese Commissie, collectebusfondsen, patiëntenverenigingen, etc., welke evenzeer geconfronteerd worden met slinkende budgetten. Het is dan ook niet verwonderlijk dat dit alles geresulteerd heeft in een daling van het aantal dierproeven bij beide instellingen.

De daling in het aantal dierproeven is het minst merkbaar bij de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Dit is gelegen in het feit dat ongeveer de helft van alle dierproeven gerelateerd is aan onderwijsactiviteiten. Wanneer de aan onderwijs gerelateerde dierproeven buiten beschouwing worden gelaten, dan blijkt de daling van het aantal dierproeven bij de faculteit Diergeneeskunde in relatieve zin ongeveer gelijk aan die bij de overige faculteiten en het UMC Utrecht.



Aantal dierproeven UU/UMCU 2000-2013

Vanuit het oogpunt van het behalen van onderzoeksresultaten en toepassen daarvan bij het voorkomen en behandelen van ziekten, kan de daling in het aantal dierproeven gezien worden als een negatieve ontwikkeling. Echter, vanuit de visie van beide instellingen, welke zich richt op het bewerkstelligen van reductie van het proefdiergebruik, is de situatie vanzelfsprekend te beschouwen als een gunstige ontwikkeling.



Totaal aantal dierproeven en het doel van de dierproeven binnen de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht in 2013

2.2 Overschot aan dieren

Gedood in voorraad		
	UU	UMCU
muis	1933	1548
rat	182	272
hamster		
cavia		
andere knaagdieren		
konijn		1
hond		
kat		
fret		
andere vleeseters		
paard		
varken		
geit		
schaap		
rund		
andere zoogdieren	1	
kip		
kwartel		
andere vogels	10	
reptiel		
amfibie		
vis	591	244
transgene muis	5005	8287
transgene rat		155
transgene vis	109	2305

2.3 Diersoorten en aantal dierproeven per diersoort

De tabel op de rechterpagina toont dat het inzetten van een proefdier voor onderwijs of onderzoek niet altijd gepaard gaat met het doden van de dieren. Indien het dier weinig ongerief heeft ervaren of volledig is hersteld van de dierproef waarin het is gebruikt, dan kan het dier zonder problemen opnieuw worden ingezet. Dit geldt in het bijzonder voor proefdieren die worden gebruikt ten behoeve van praktisch onderwijs, hetgeen uitvoerig is toegelicht in het Proefdierkundig Jaarverslag 2010. Het totaal aantal verrichte dierproeven kan op die manier aanzienlijk hoger zijn dan het totaal aantal proefdieren dat werd ingezet.

	Aantal proefdieren ingezet		Aantal proefdieren gedood		Totaal aantal dierproeven verricht	
	UU	UMCU	UU	UMCU	UU	UMCU
<i>muis</i>	5767	4439	4878	4405	6536	4441
rat	2303	1519	1864	1506	2532	1522
hamster	24		2		46	0
cavia	34	71	16	71	52	71
andere knaagdieren		20		20	0	20
konijn	104	74	6	78	187	78
hond	415	15	34	21	670	21
kat	189		71		307	0
fret	53		6		66	0
andere vleeseters					0	0
paard	239		9		455	0
varken	954	195	284	195	954	195
geit	1		1		1	0
schaap	46	32	5	32	50	32
rund	670		107		1182	0
andere zoogdieren	4		2		4	0
kip	2220		1740		2267	0
kwartel					0	0
andere vogels	201		52		301	0
reptiel	23		1		45	0
amfibie	17		13		21	0
vis	884	398	884	398	884	398
transgene muis	798	2567	798	2479	798	2652
transgene rat		133		133	0	133
transgene vis	65	351	65	351	65	351
andere vogels, wildvang	151				151	
Totaal	15162	9814	10838	9689	17574	9914

DIERDONORCODICIL

Huisdier
redt
proefdier!



PROEFDIERVRIJ

Universiteit Utrecht



Ook in 2013 werd een groot aantal kadavers van huisdieren, met name van honden, afgestaan in het kader van het Dierdonorcodicil, een gezamenlijk initiatief van Stichting Proefdiervrij en de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Eigenaren van huisdieren in de regio Utrecht kiezen regelmatig voor de mogelijkheid om het kadaver van hun huisdier, nadat het door de dierenarts is geëuthanaseerd, af te staan ten behoeve van het wetenschappelijk onderwijs aan dierenartsen in opleiding aan de Universiteit Utrecht.

2.4 Ongerief per dier

	UU		UMCU	
Mate van ongerief	Totaal aantal dierproeven	relatief	Totaal aantal dierproeven	relatief
<i>Gering</i>	5773	32.8%	2199	22.2%
<i>Gering-matig</i>	6915	39.3%	924	9.3%
<i>Matig</i>	3022	17.2%	3387	34.2%
<i>Matig-Ernstig</i>	717	4.1%	2273	22.9%
<i>Ernstig</i>	1147	6.5%	1131	11.4%
<i>Zeer ernstig</i>	0	0.0%	0	0.0%
<i>totaal</i>	17574	100%	9914	100.0%

2.5 Toezicht

Volgens de Wet op de dierproeven mogen dierproeven alleen worden opgezet en uitgevoerd door personen die hiervoor een speciale opleiding hebben genoten en aantoonbaar bevoegd en bekwaam zijn. Ook mogen dierproeven alleen worden uitgevoerd nadat een dierexperimentencommissie (DEC) hiervoor een positief advies heeft afgegeven en de vergunninghouder dit advies heeft overgenomen. De DEC maakt hiertoe een ethische afweging tussen het mogelijke ongerief dat aan het proefdier wordt toegebracht en het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van de proef.

Ook wordt gekeken of alle maatregelen zijn getroffen om het aantal dieren zoveel mogelijk te beperken en het ongerief bij het proefdier zo laag mogelijk te laten zijn. Het is niet toegestaan de dierproef op een andere wijze uit te voeren dan door de DEC is van een positief advies is voorzien.

Om toe te zien op de naleving van de wettelijke voorschriften voorziet de Wet op de dierproeven in zowel interne als externe controle. Het interne toezicht vindt plaats door de proefdierdeskundigen (art. 14, Wet op de dierproeven), die een volledig onafhankelijke positie binnen de organisatie innemen. Zij trachten primair via gevraagd en ongevraagd advies op alle niveaus binnen de organisatie, het proces rond zorg en gebruik van proefdieren in goede banen te leiden. Daarnaast voeren zij interne inspecties uit, zowel onaangekondigde alsook op afspraak om bij de uitvoering van een dierproef aanwezig te kunnen zijn. De inspecteurs van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) zijn verantwoordelijk voor het externe toezicht conform art. 20, Wet op de dierproeven. Inspectiebezoeken van de NVWA inspecteurs zijn doorgaans onaangekondigd en worden zoveel mogelijk begeleid door de proefdierdeskundigen.

2.6 Het proefdierkundig jaarverslag 2013

Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht leveren met dit verslag het vijfde proefdierkundig jaarverslag af. Vanaf 2010 zijn de jaarverslagen te vinden op de website van beide instellingen. In de afgelopen jaren zijn de volgende accenten gelegd:

- 2009: Algemene informatie over visie en doelstellingen van beide instellingen t.a.v. dierproeven en een uitvoerige toelichting op interne procedures,
- 2010: Proefdieren t.b.v. het praktisch onderwijs,
- 2011: Het varken als proefdier,
- 2012: Onderzoek naar kanker.

In dit jaarverslag ligt het accent op gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek.

In 2014 zal het gezamenlijk redactieteam met de vergunninghouders de balans opmaken over de wijze van publicatie tot heden.

Hoofdstuk 3

Gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek

Gedrag van dieren: onderzoeksobject, uitleesparameter en welzijnsmeter

Prof. dr. E.H.M. Sterck, Animale Ecologie; Departement Biologie; Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht

Twee apen uit de groep gillen en schreeuwen. Ze hebben ruzie. Korte tijd nadat het conflict ophoudt komen de twee opponenten weer bij elkaar. Niet om weer ruzie te maken, maar om elkaar te vlooiën. Toeval, of is er meer aan de hand? Meer dan 30 jaar terug rapporteerde Utrechtse universiteitshoogleraar Frans de Waal over dit verzoevende gedrag bij chimpansees. Intussen is duidelijk dat het weer goedmaken na een ruzie bij vrijwel alle apensoorten voorkomt, en dat onder andere ook honden, paarden en dolfijnen dit gedrag vertonen. Daarnaast blijkt dat verzoening de stress van het conflict verlaagt en dat dieren vooral verzoenen met familie en dieren waar ze veel mee om gaan. Ook inspireerde het onderzoek van De Waal studies naar het verzoengedrag van kinderen; het zal mogelijk niet verrassen dat ook zij verzoenen en dat er, net als bij de dieren, vooral vaak verzoend wordt met vriendjes. Verder bleek dat zowel kinderen als apen met gedragsproblemen geen verzoengedrag vertonen. Mede hierdoor kan de afwezigheid van verzoening bij individuen vaak ook als indicator voor een verlaagd welzijn worden gezien.

Het bovenstaande voorbeeld over verzoening laat de diverse facetten van gedragsonderzoek zien: hoe gedrag

wordt gereguleerd, welke functies het heeft, welke interne processen erbij betrokken zijn, vergelijkende studies tussen mens en dier en gebruik als indicator voor welzijn.

Gedrag kan omschreven worden als alle motor-patronen, inclusief niets doen, van een individu. Het is de interface tussen het dier en zijn omgeving. Daarmee is gedrag DE output van een organisme, zowel bij het dier als bij de mens. Alle moleculaire, cellulaire en neurale processen in het individu komen hier samen, en dienen een gunstige uitkomst in de interactie met de omgeving te bewerkstelligen. Zonder gedrag dus geen begrip van het individu in zijn omgeving. Vanwege deze intermediaire status van gedrag tussen de inwendige processen binnenin het individu en de externe wereld er omheen is gedrag interessant als zowel onderzoeksobject en uitleesparameter voor interne processen als welzijnsmeter.

Gedrag als onderzoeksobject

Gedrag als **onderzoeksobject** heeft een lange traditie in Nederland. Het begon met Nico Tinbergen, Nobelprijswinnaar en een van de drie grondleggers van de ethologie: de studie van diergedrag. Vanuit de Universiteit Utrecht wordt traditioneel het sociale gedrag van apen bestudeerd; hoe gaan ze om met soortgenoten en welke factoren bepalen sociaal gedrag. Het gedrag van dieren wordt van oudsher onderzocht door observaties en gedragsexperimenten. Zowel de evolutie van gedrag -wat is de evolutionaire

geschiedenis en wat zijn de gevolgen in termen van succes in overleving en voortplanting- als sturing van gedrag in een individu -wat is zijn opgroeitraject en wat leidt tot het uitvoeren- wordt bestudeerd. Hierbij zijn zowel interne processen -hersenen, hormonen en genen-, als externe processen -soortgenoten, concurrenten, roofdieren en de omgeving- van belang. Gedragsonderzoek richt zich op het verklaren van gedrag en de interactie hiervan met interne processen en de omgeving. Het fundamentele begrip van gedrag vindt zijn toepassingen op meerdere vlakken: begrip voor menselijk en dierlijk gedrag, uitleesparameter voor biomedisch onderzoek, het verbeteren van welzijn van dieren in gevangenschap en het ondersteunen van uitzetprogramma's voor wilde dieren.

Gedrag als uitleesparameter

Gedrag is een maat voor wat zich afspeelt binnenin een dier. Het wordt beïnvloed door diverse interne processen, zoals de hormonale huishouding, het functioneren van de hersenen, maar ook ziektes en genetische variatie. Vrijwel alle interne processen kunnen het gedrag veranderen en mede hierdoor kan gedrag ook dienen als meetinstrument voor de gevolgen hiervan.

Verslaving kan worden gezien als een bovenmatige herhaling van een gedrag. Het is een gedragsuiting van mechanismen die zich in het lichaam afspelen en kan allerlei nadelige gevolgen hebben. Verslaving aan sigaretten (Gert Folkerts), alcohol (Heidi Lesscher) en voedsel (Roger Adan) is hiermee een gedragsuiting van die interne processen. Het gedrag zelf beïnvloedt andersom ook ontwikkelingen in

het lichaam: zonder inname van verslavende middelen bijvoorbeeld kan een verslaving niet ontstaan of onderhouden worden. Deze invloed van gedrag op het lichaam is bijvoorbeeld ook onderwerp van het onderzoek naar de effecten van spelgedrag op de ontwikkeling van de hersenen (Louk Vanderschuren). Kortom, gedrag is een belangrijk instrument voor onderzoek naar de invloed van inwendige en uitwendige processen in mens en dier.

Gedrag als welzijnsmeter

In onze samenleving vinden wij het belangrijk dat het welzijn van dieren gegarandeerd is. Sommige dieren kunnen zich echter in slechte omstandigheden bevinden. Waar het bij dieren met wonden, te weinig eten of beweegruimte vaak overduidelijk is dat ze aangetast zijn in hun welzijn, is dit voor andere dieren soms lastiger te bepalen. Gedrag kan hierbij functioneren als belangrijke graadmeter voor het welzijn van een dier. Dieren die overactief zijn of juist extreem lethargisch zijn bijvoorbeeld vaak ook ernstig aangetast in hun welzijn. Welke condities van opgroeien, hanteren en huisvesting optimaal zijn voor een dier, hangt af van de soort en binnen de soort weer van verschillen in categorieën zoals leeftijd, sekse, historie en individuele eigenaardigheden (Frauke Ohl). Welzijnsonderzoek wordt bijvoorbeeld uitgevoerd bij landbouwhuisdieren (Rebecca Nordquist en Franz Josef van der Staay), proefdieren (Saskia Arndt) en huisdieren (Yvonne van Zeeland). De gezamenlijk inspanning van deze onderzoeken draagt steeds weer een stapje bij aan het verbeteren van het leven van dieren in gevangenschap.

Gedrag kan worden gezien als een belangrijke spil van verschillende onderzoeksgebieden en studies hiernaar dragen op diverse manieren bij aan meer kennis over uiteenlopende onderwerpen. Als onderzoeksobject, uitleesparameter of welzijnsmeter; gedragsonderzoek is multidisciplinair en een essentieel onderdeel van wetenschappelijk onderzoek in mens en dier.

In dit proefdierkundig jaarverslag zijn de experimentele gedragsstudies bij dieren vermeld. Observationele gedragsstudies hebben geen nadelige gevolgen voor dieren en vallen daarom ook niet onder dierproeven. Experimentele studies naar het gedrag van mensen vallen onder de Medische Ethische Toetsingscommissie (METC).

3.1 Waarom gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek?

3.1.1 Gedragsonderzoek naar dierenwelzijn

Prof. dr. Frauke Ohl, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Welzijn van dieren is een begrip dat zich net als gezondheid, milieu of veiligheid op verschillende niveaus laat definiëren (Stafleu et al., 1996). Ondanks alle aandacht die het onderwerp 'dierenwelzijn' recentelijk krijgt, blijft de vraag wat welzijn eigenlijk is een onderwerp van discussie. Dierenwelzijn wordt vaak negatief gedefinieerd: welzijn is dan de afwezigheid van een aangetast welzijn. Deze definitie gaat terug op de Brambell commissie (1965) welke de zogenoemde vijf vrijheden geformuleerd heeft. Het idee, waarop nog steeds de Europese Wetgeving rondom dierenwelzijn gebaseerd is, was dat van dieren welke vrij zijn van honger, dorst, pijn, stress, en ziekte, en vrij om natuurlijk gedrag uit te kunnen oefenen, het welzijn niet aangetast zal zijn. Vier van deze vijf vrijheden zijn geformuleerd vanuit de optiek dat het ontbreken van 'onwelzijn' de aanwezigheid van welzijn betekent. Het positieve aspect van welzijn (wel zijn) blijft in deze en vergelijkbare definities en concepten veelal buiten beschouwing.

Recentelijk wordt daarom getracht om welzijn op een meer positieve manier te benaderen. Mench (1998) stelt dat het begrip welzijn de aanwezigheid van positieve en negatieve gevoelens veronderstelt, niet alleen de afwezigheid van lijden, en sluit zich daarmee aan bij Duncan (1993, 1996). Dergelijke concepten houden rekening met de wetenschappelijke -en ook maatschappelijke- inzichten

over het bewustzijn van dieren die er heden ten dage van uitgaan dat (gewervelde, maar deels ook ongewervelde) dieren emoties niet alleen acuut beleven maar ook aan contexten en ervaringen relateren en, afhankelijk daarvan, een bepaald emotioneel aanpassingsvermogen bezitten (Ohl et al., 2007). Als het dier niet in staat is zich aan te passen aan een situatie, dat wil zeggen als zijn aanpassingsvermogen wordt overschreden, wordt het welzijn aangetast. De ontwikkeling van biologisch niet zinvol gedrag geeft blijk van de onmogelijkheid tot aanpassing: stereotiep gedrag bijvoorbeeld is een reactie op omstandigheden, die het aanpassingsvermogen van het individu overschrijden. Vanuit dit meer biologisch perspectief beschouwd, zou welzijn beschreven moeten worden als een interne toestand die door het individu zelf als positief wordt ervaren en wordt de welzijnstoestand van een individu bepaald door de vrijheid zich aan te kunnen passen aan zijn (veranderende) levensomstandigheden.

Beoordeling van welzijn

De 'meetbare' component van het aanpassingsvermogen van een individu is zijn biologisch functioneren binnen een bepaalde context. Naast het fysiologisch gezond zijn is het vertonen van natuurlijk gedrag een belangrijke indicator voor het goed functioneren van een dier. Wat precies 'natuurlijk' is valt voor gedomesticeerde diersoorten (stammen of rassen) vaak moeilijk te zeggen. Soort, stam en ras specifieke kennis is daarom onmisbaar voor een betrouwbare beoordeling. Niet objectiveerbaar is de beoordeling van de welzijnstoestand door het individu zelf als 'goed' of 'wel' – de eigen perceptie is per definitie subjectief en kan

behoorlijk afwijken van objectieve, bijvoorbeeld fysiologische, parameters.

Gedragsonderzoek naar dierenwelzijn tracht vooral te verkennen hoe de subjectieve waarneming van het dier zich vertaalt naar meetbare parameters, met andere woorden: hoe gedraagt een dier zich als het zich goed of minder goed voelt. Hoe uit een dier pijn of angst, hoe ontspanning en plezier? Op basis van diersoort specifieke gedragskenmerken kan gemeten worden, in de thuisomgeving van het dier of in een bepaalde testomgeving, hoe angstig, agressief of ontspannen een dier zich gedraagt. De vertaling naar de welzijnstoestand van het dier is echter nogal ingewikkeld: een dier dat zich angstig gedraagt is niet per definitie in een slechte staat van welzijn. Veel meer kan angst een reactie zijn welke past bij de omstandigheden. Indien een muis bijvoorbeeld wordt blootgesteld aan een nieuwe omgeving, is een angstreactie een normale reactie. Pas als het dier niet in staat is om zijn gedrag aan te passen aan een bepaalde situatie ontstaat er een probleem voor het dier en is zijn welzijn in het geding.

Bij het werken met proefdieren moeten we rekening houden met het feit dat we dieren vaak niet veel mogelijkheden toestaan om 'gepast' gedrag uit te kunnen oefenen. Door strikte huisvestingsomstandigheden en de uitvoering van experimentele handelingen beperken wij de mogelijkheden van het dier om zijn aanpassingsvermogen effectief in te kunnen zetten. De waarborging van welzijn bij proefdieren gaat daarom vooral over het minimaliseren van mogelijke welzijnsaantastingen. Dus het minimaliseren van negatieve toestanden aan welke het dier niet door eigen

doen kan ontkomen of aanpassen, en wat we dan ongerief of lijden noemen.

De mate van lijden wordt bepaald door de aard en de frequentie van de handeling en de intensiteit en de duur van het lijden. Ook lijden vertaalt zich in gedrag bij het dier. Hierbij bestaan er niet noodzakelijk specifieke kenmerken voor het gedrag van een lijdend dier, maar kenmerkt het lijden zich vooral door een verandering in het gedrag: een dier dat pijn heeft kan zich bijvoorbeeld meer agressief gedragen dan tevoren, of meer angstig, of allebei. Het is niet makkelijk om criteria vast te leggen welke mate van lijden wel of niet acceptabel is, omdat hierbij het belang van het dier tegenover het belang van de mens staat - trouwens, niet alleen in het kader van dierexperimenten, maar in iedere context waarin dieren door de mens worden 'gebruikt'. Daar waar het niet mogelijk is om welzijnsaantasting van dieren te voorkomen, is het van cruciaal belang om het gedrag en in het bijzonder gedragsveranderingen bij dieren te kunnen herkennen en interpreteren. Hierdoor zal er meer op kunnen worden ingezet om de omgeving van het dier aan te passen aan veranderingen in zijn specifieke gedragsmatige behoeften om zo het dier zijn aanpassingsvermogen effectief in te kunnen laten zetten, en daardoor het lijden/de welzijnsaantasting zo gering mogelijk te houden.

Meer dan biologische feiten

De discussie rondom dierenwelzijn gaat echter niet alleen over biologische feiten en de vraag wat het dier zelf voelt. Het gaat ook om het feit dat wij als mensen dieren voor menselijke belangen willen kunnen benutten; voor

voedselproductie, voor dierexperimenten, maar ook voor het plezier. Al deze doelstellingen hebben gevolgen voor de levensomstandigheden van het dier en het is geen makkelijke zaak om te bepalen welke mate aan mogelijke welzijnsaantasting wij voor welke doelstelling acceptabel vinden. In deze zoektocht naar een verantwoorde omgang met dieren, en het zoveel mogelijk vervangen van bijvoorbeeld proefdiergebruik, streven we er vooral ook naar om onnodig lijden van het dier te voorkomen. Hiervoor is het echter nodig om het lijden, en dus ernstige of langdurige welzijnsaantasting te kunnen herkennen en beoordelen, om dan, waar mogelijk, een betere welzijnstoestand van het dier te bevorderen. In deze zin is ook het doen van onderzoek naar dierenwelzijn natuurlijk een dilemma: enerzijds worden ook hier dieren benut en anderzijds is de doelstelling ook het verbeteren van het leven van andere dieren.

Samenvattend: dierexperimenteel onderzoek in het kader van dierenwelzijn is erop gericht om meer te weten te komen over hoe een dier zich voelt, en gedragingen te detecteren welke kunnen helpen om de levensomstandigheden van dieren te verbeteren, en om onnodig lijden van dieren te voorkomen.

3.1.2. Dierexperimenteel gedragsonderzoek naar verslaving

Prof. dr. Louk Vanderschuren, Afdeling Translationele Neurowetenschappen (Rudolf Magnus Instituut), Divisie Hersenen, UMC Utrecht en Afdeling Neurobiologie van Gedrag, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Verslaving

Verslaving aan alcohol en drugs is een enorm medisch probleem, met verstrekende sociaal-maatschappelijke en juridische consequenties. Er wordt geschat dat over de hele wereld 76 miljoen mensen verslaafd zijn aan alcohol en 27 miljoen mensen verslaafd zijn aan drugs. Dit heeft niet alleen desastreuze gevolgen voor de gezondheid van deze personen, het is ook zeer belastend voor hun directe omgeving. Naast de directe gevolgen van middelenmisbruik zelf, is het een risicofactor voor een groot aantal andere ziektes, zoals hart- en vaatziekten, kanker, AIDS en leveraandoeningen. Middelenmisbruik leidt tot significant arbeidsverzuim en hangt samen met allerlei vormen van criminaliteit, uiteenlopend van straat- en huiselijk geweld tot de zware criminaliteit die gepaard gaat met de handel in illegale middelen.

Verslaving laat zich het beste omschrijven als een chronische, recidiverende aandoening, gekenmerkt door verlies van de controle over middelengebruik. Het chronisch recidiverende aspect blijkt uit het volgende. Hoewel het de meeste verslaafden doorgaans lukt om te stoppen met

middelengebruik, is terugval in middelenmisbruik eerder regel dan uitzondering. Er wordt geschat dat meer dan de helft van alle verslaafden binnen een jaar na detoxificatie terugvalt. Het controleverlies uit zich in onaangepast misbruik dat leidt tot beperkingen of lijden. Hierbij wordt gedacht aan het prioriteren van middelengebruik boven recreatieve, sociale en professionele activiteiten die voorheen belangrijker waren; het spenderen van veel tijd aan het verkrijgen, gebruiken en herstellen van middelengebruik; en doorgaan met gebruiken ondanks de negatieve gevolgen ervan.

Dierexperimenteel verslavingsonderzoek

Biomedisch onderzoek in de afgelopen decennia heeft uitgewezen dat verslaving het gevolg is van veranderingen in hersenfunctie die het gevolg zijn van blootstelling aan middelen. Onderzoek met moderne beeldvormende technieken heeft bij verslaafden consistent afwijkingen in structuur en functie van verschillende hersensystemen aangetoond, hetgeen het idee ondersteunt dat verslaving een hersenziekte is. Echter, deze studies bij mensen laten veelal de vraag onbeantwoord of de veranderingen in hersenfunctie oorzaak of gevolg van de verslaving zijn. Dierexperimenteel onderzoek speelt derhalve een zeer belangrijke rol bij het ontrafelen van de mechanismen in de hersenen die ten grondslag liggen aan verslavingsgedrag.

Het onderzoek naar hoe verslavende middelen het gedrag van dieren kunnen beïnvloeden vindt zijn oorsprong in het midden van de 20ste eeuw en heeft vanaf de jaren zeventig een enorme vlucht genomen. Op basis van

conditioneringsprincipes die zijn beschreven door pioniers in de experimentele psychologie, zoals Pavlov, Skinner en Thorndike, zijn er door de jaren heen diersmodellen ontwikkeld waarmee verschillende aspecten van verslavingsgedrag kunnen worden bestudeerd. De bekendste hiervan is het operante zelftoedieningsmodel (zie foto op pag. 52), waarbij dieren in staat worden gesteld om zichzelf door middel van een arbitraire handeling, zoals het drukken op een pedaal, middelen toe te dienen. Dit laatste kan gebeuren door middel van een intraveneuze infusie of door het beschikbaar komen van een (meestal alcoholhoudende) vloeistof. Op deze manier heeft het dier zelf de controle over wanneer en hoeveel van het middel het gebruikt. Dit onderzoek heeft laten zien dat dieren (voornamelijk primaten en knaagdieren) bijna alle middelen die ook door de mens worden ge- en misbruikt tot zich nemen: opiaten zoals heroïne; psychostimulantia zoals cocaïne en amfetamine; alcohol; nicotine; cannabis. Door verschillende versies van dit model te gebruiken kan er onderzocht worden hoeveel moeite het dier wil doen om het middel te krijgen (bij voorbeeld door de hoeveelheid vereiste pedaaldrukken steeds verder op te voeren) of wat de invloed is van geconditioneerde stimuli: prikkels uit de omgeving die geassocieerd zijn geraakt met de effecten van een middel. Net zoals verslaafden zeer gevoelig zijn voor verslavingscues, blijken ook dieren bereid te zijn om te werken voor stimuli die geassocieerd zijn met het middel. Verder laten dieren ook naderingsgedrag zien voor omgevingsstimuli geassocieerd met een middel; dit wordt geconditioneerde plaats preferentie genoemd. De validiteit van deze modellen die de invloed van cues op gedrag meten wordt versterkt door recent onderzoek dat vergelijkbare experimenten

met mensen heeft uitgevoerd. Ook mensen laten geconditioneerde plaats preferentie zien en zijn bereid om te werken voor cues die geassocieerd zijn met een middel.

Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw wordt er ook veel werk verricht aan diersmodellen die terugval in verslavingsgedrag nabootsen. In deze modellen wordt het pedaaldrukken voor een middel eerst uitgedoofd (door het niet meer te belonen) en vervolgens weer opgeroepen. Dit kan op drie manieren: blootstelling aan het middel zelf, aan cues of aan stress. Het is belangrijk dat deze soorten stimuli (middel, cues en stress) ook bij mensen de belangrijkste uitlokkende factoren bij terugval zijn.

Er is recent ook steeds meer belangstelling gekomen voor diersmodellen die de gevoeligheid voor de negatieve gevolgen van middelengebruik nabootsen. Immers, verslavingsgedrag bij mensen uit zich onder andere in gecontinueerd gebruik ondanks negatieve gevolgen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een aantal modellen waarbij middelengebruik onaantrekkelijk wordt gemaakt voor de dieren. Hierbij kan gedacht worden aan het toevoegen van een stof die een middel vies laat smaken (bij middelen die oraal geconsumeerd kunnen worden, zoals alcohol), het associëren van middelengebruik aan lichamelijke malaise of het bestraffen van middelengebruik d.m.v. aversieve stimuli. Dit onderzoek heeft laten zien dat middelengebruik inderdaad ook bij dieren bevattelijk is voor negatieve interferentie vanuit de omgeving, maar dat deze gevoeligheid vaak afneemt naarmate het dier het middel voor langere tijd en in grotere hoeveelheden gebruikt heeft.

Alhoewel verslaving aan alcohol en drugs een enorm wijdverbreid probleem is, is het duidelijk dat niet iedereen die middelen gebruikt daadwerkelijk verslaafd raakt en dat niet iedere verslaafde die stopt ook terugvalt. Deze individuele kwetsbaarheid, waardoor de ene persoon sneller ten prooi valt voor verslavingsgedrag dan de andere, hangt waarschijnlijk samen met een combinatie van genetische- en omgevingsfactoren die ertoe leiden dat middelengebruik de veranderingen in hersenfunctie die leiden tot verslavingsgedrag bij de een makkelijker of persistenter opwekt dan bij de ander. Dit aspect van verslaving speelt ook bij dierexperimenteel onderzoek een belangrijke rol. Zo zijn er kenmerken geïdentificeerd die een rol spelen bij individuele kwetsbaarheid voor middelengebruik en verslavingsgedrag. Verder is gebleken dat ook negatieve invloeden uit de omgeving, zoals stress, het ontstaan van verslaving versnellen, terwijl positieve stimuli, zoals sociaal contact en beschikbaarheid van andere bronnen van beloning het ontstaan van verslaving kunnen remmen.

Veranderingen in hersenfuncties bij verslaving

Dierexperimenteel onderzoek heeft in de afgelopen decennia een aantal belangrijke veranderingen in hersenfunctie geïdentificeerd die betrokken zijn bij verslaving aan alcohol en drugs. Langdurige blootstelling aan middelen leidt er toe dat systemen die betrokken zijn bij positieve emoties minder gevoelig worden, zodat de verslaafde steeds meer middel nodig heeft en ook minder geniet van andere plezierige activiteiten. Opmerkelijk genoeg worden systemen die te maken hebben met motivatie juist gevoeliger; hetgeen verklaart waarom verslaafden zo gedreven

kunnen zijn voor middelen. Hetzelfde geldt voor de delen van het brein die stress en negatieve emoties tot stand brengen, wat een verdere motiverende factor kan zijn voor het voortduren van middelengebruik. Verder raken hersenstructuren die gewoontes tot stand brengen betrokken bij middelengebruik, zodat gebruiken een ingesleten gewoonte wordt, die moeilijk meer te onderdrukken is. Tot slot is gebleken dat langdurig middelengebruik leidt tot disfunctie van systemen in de hersenen die een rol spelen bij hogere cognitieve functies, zoals aandacht, plannen, flexibiliteit en besluitvorming, waardoor belangrijke remmingsmechanismen op middelengebruik minder effectief worden. Het is de combinatie van deze veranderingen die leidt tot het irrationele en destructieve gedrag dat kenmerkend is voor verslaving, waarbij opgemerkt moet worden dat sommige veranderingen bij de ene verslaafde waarschijnlijk een grotere rol zullen spelen dan bij de andere.

Het is echter niet alleen de aard van de veranderingen in hersenfunctie die verslaving tot zo'n verwoestende aandoening maakt. Dierexperimenteel onderzoek heeft uitgezonden dat deze veranderingen zeer langdurig kunnen zijn. Dit wordt ondersteund door beeldvormend onderzoek bij mensen. Het is derhalve goed om zich ervan bewust te zijn, dat de hersenen van een gedetoxificeerde verslaafde functioneel zeer verschillend zijn van een gezond persoon (of van diezelfde persoon voordat hij of zij verslaafd raakte). 'Afgekickt' is daarom niet hetzelfde als 'genezen'. Dit verklaart voor een belangrijk deel waarom verslaving zo'n hardnekkige aandoening is en waarom terugval na detoxificatie zo veel voorkomt.

Conclusies

Door middel van dierexperimenteel onderzoek kunnen relevante aspecten van verslavingsgedrag bij mensen worden bestudeerd: de belonende effecten, de motivatie voor middelen, de sterke invloed van cues op gedrag, gecontinueerd gebruik ondanks negatieve gevolgen en tot slot, terugval. Het is belangrijk te beseffen dat in deze dierstudies het gehele verloop van beginnend gebruik tot aan het verslaafde stadium kan worden bestudeerd. Dit maakt dierexperimenteel verslavingsonderzoek tot een uitstekend voorbeeld van translationeel onderzoek. Verslavingsonderzoek met diermodellen heeft een groot aantal effecten van middelengebruik op hersenfunctie geïdentificeerd, waarbij het meest opvallend is dat adaptaties in het brein die samenhangen met verslavingsgedrag zeer langdurig van aard kunnen zijn.

Samenvattend kunnen we stellen dat dierexperimenteel verslavingsonderzoek een essentiële bijdrage levert aan het begrip van deze aandoening. Er wordt steeds meer bekend over de mechanismen in het brein die betrokken zijn bij verslaving. Het valt dan ook te verwachten dat dit onderzoek op termijn zal leiden tot betere behandelwijzen voor verslaving; enkele kandidaat-medicijnen worden op dit moment getest. Het hoeft echter niet te gaan om een farmacologische behandeling voor verslaving; dierexperimenteel onderzoek kan ook een bijdrage leveren aan het ontwikkelen van cognitieve gedragstherapieën, of ingrepen als diepe hersenstimulatie of transcraniële magnetische stimulatie. Dit is hard nodig, omdat de bestaande therapieën voor verslaving verre van toereikend zijn.

3.2 Voorbeelden van gedragsonderzoek in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek

3.2.1 Dierexperimenteel onderzoek naar welzijn van landbouwhuisdieren

Dr. Rebecca Nordquist en dr. Franz Josef van der Staay, Departement Gezondheidszorg van Landbouwhuisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht



Het varken

Achtergrond

Het welzijn van landbouwhuisdieren staat onder grote belangstelling van wetenschap en maatschappij. Organisaties zoals 'Wakker Dier', de 'Dierenbescherming' en 'PETA (*'People for the Ethical Treatment of Animals'*) brengen in radio- en televisie spots het dierenwelzijn op indringende wijze onder de aandacht van het publiek. De consument die aangeeft dat hem/haar het welzijn van het dier aan het hart ligt, verwacht in de winkel goed, maar tegelijkertijd ook goedkoop voedsel te kunnen kopen.

Om aan deze eis te voldoen, wordt de veehouderij steeds efficiënter. In de varkenshouderij wordt bijvoorbeeld op het aantal biggen per worp geselecteerd. Zo is de gemiddelde worpgrootte gedurende de laatste twintig jaar opgelopen van twaalf naar zestien biggen. Grotere worpen betekent dat het gemiddelde geboortegewicht omlaag gaat en dat er een grotere kans is dat een of meer biggen met een zeer laag geboortegewicht worden geboren (ook wel 'runt' genoemd). De overlevingskansen van biggen met een (zeer) laag geboortegewicht zijn kleiner dan die van hun broertjes en zusjes met een normaal geboortegewicht.

Foto links: Toom biggen uit een onderzoek naar de effecten van ijzerdeficiëntie op de leer- en geheugenprestaties op latere leeftijd.

Doel/hypothese

Varkens leven in groepen en moeten leren zich adequaat te gedragen. Varkens moeten leren hun weg te vinden in de stal (bijvoorbeeld de positie en het gebruik van drinknippels en voerbakken). Gebaseerd op onderzoek met kinderen met een (zeer) laag geboortegewicht werd verwacht dat de biggen met een (zeer) laag geboortegewicht onder andere leer- en geheugenproblemen en een verminderd ruimtelijk oriëntatie vermogen zouden hebben. Dit kan hun welzijn negatief beïnvloeden.

Opzet van het onderzoek

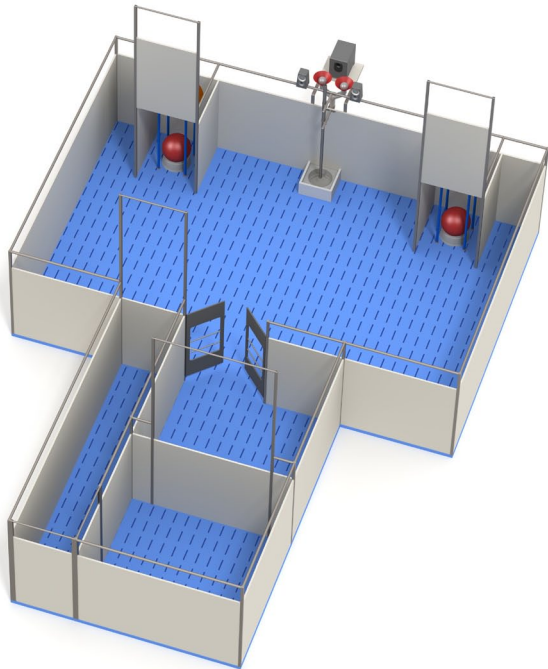
Voor het onderzoek naar de lange-termijn effecten van een laag tot zeer laag geboortegewicht wordt uit een aantal worpen een big met een (zeer) laag geboortegewicht en een broertje of zusje met een normaal geboortegewicht geselecteerd. De dieren doorliepen na spenen verschillende gedragstesten.

Keuze van het diermodel

Het is zinvol de onderzoeksvragen in de diersoort zelf (het varken) te bestuderen en niet in een andere diersoort (bijvoorbeeld knaagdieren) als model voor het varken. Hierdoor wordt het probleem van de vertaalbaarheid van de resultaten naar het varken vermeden.

Wetenschappelijk belang

Dit onderzoek geeft inzicht in de effecten van een (zeer) laag geboortegewicht op de ontwikkeling en het latere functioneren bij varkens.



Schematische tekening van het apparaat waarmee 'judgment bias' en 'decision making' gedrag van varkens kan worden onderzocht.

Een Göttingen minivarken in de 'judgment bias' taak. Het varken heeft net de rode bal met de snuit opgetild. In de voerbak onder de bal ligt een beloning klaar wanneer het varken een correcte keuze heeft gemaakt.



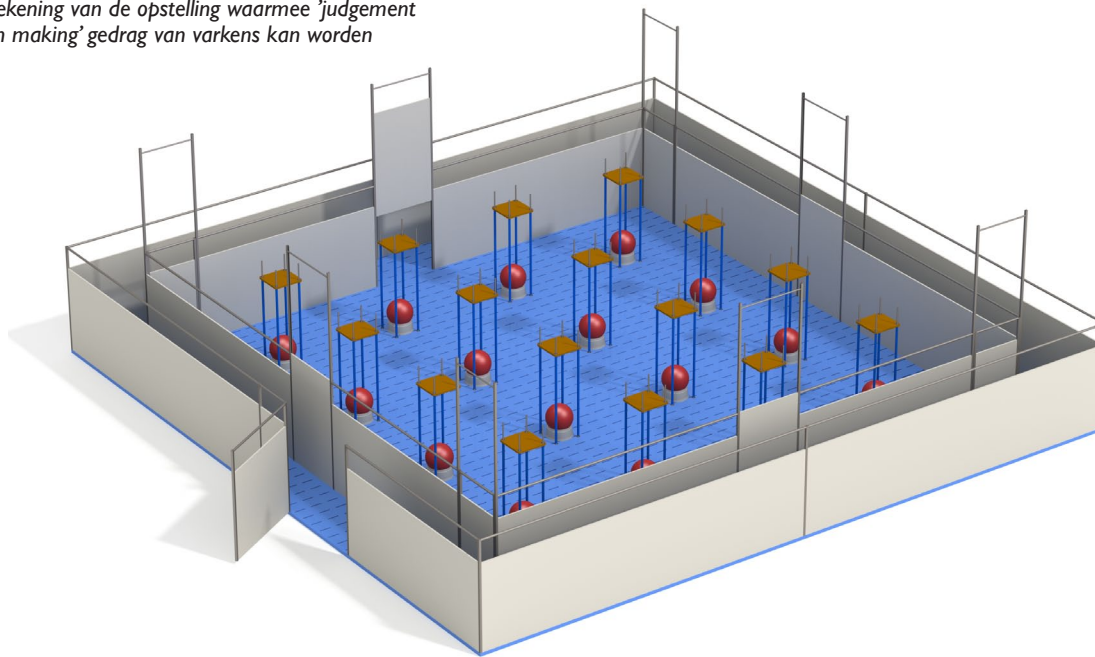
Maatschappelijk belang

We hopen met dit onderzoek meer te weten te komen over de gevolgen van een zeer laag geboortegewicht op de ontwikkeling en het functioneren van varkens op latere leeftijd. Wellicht kan dit onderzoek leiden tot aanbevelingen, die het welzijn van vleesvarkens kunnen verbeteren.

Resultaten

Biggen met een (zeer) laag geboortegewicht blijken in de holeboard taak een betere lange termijn geheugen prestatie te hebben dan de broertjes en zusjes met een normaal geboortegewicht. Dit resultaat was onverwacht, gezien de lange lijst van cognitieve problemen die bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht zijn gerapporteerd. We vermoeden dat de biggen met een zeer laag geboortegewicht een

Schematische tekening van de opstelling waarmee 'judgement bias' en 'decision making' gedrag van varkens kan worden onderzocht



sterkere motivatie hebben om in de leer- en geheugentests een lekkere beloning te verdienen. Deze hypothese hopen we in de nabije toekomst te kunnen onderzoeken.

Afweging ongerief versus belang

De biggen in het onderzoek ondergaan geen invasieve of pijnlijke ingrepen. Ze worden in verrijkte kooien op stro met speelgoed gehuisvest en zijn wat dat betreft beter af dan biggen die commercieel voor de vleesproductie worden gehouden. Alle biggen worden zorgvuldig aan de testomgeving en testcondities gewend en blijken 'enthousiast' aan de gedragstesten mee te werken, temeer omdat ze in de meeste van deze testen een beloning kunnen verdienen (marshmallows voor hele kleine biggen, M&M's voor de grotere varkens). Het ongerief in dit onderzoek wordt beoordeeld als minimaal.

De legkip

Achtergrond

In een tweede onderzoekslijn kijken we naar de hersenactiviteit van de kip, met name de neurobiologie van het serotonerge systeem, en het belang van neurotransmitter serotonine, een signaalstof in de hersenen, voor gedrag van de kip. Leghennen worden in verschillende houderijsystemen gehouden. In alle systemen is de beschikbare ruimte per kip relatief klein, en is de groepsgrootte hoog (tot wel duizenden kippen in een stal). Een veel voorkomend probleem is verenpikken. Het verlies van veren en de verwondingen, ontstaan door verenpikken, beperken het welzijn van het 'slachtoffer' en kunnen in extreme gevallen leiden tot de dood van een kip. Om de gevolgen van verenpikken te beperken, wordt vaak de punt van de snavel van het kuiken verwijderd. Dit lost (deels) het on-



Y-doolhof voor het testen van keuzes van kippen. In dit voorbeeld kan de kip kiezen tussen een arm van het Y-doolhof (boven in beeld) waarin aan het einde een kip zit, terwijl in de ander arm voer kan worden gevonden (rechts beneden in beeld). De kip werd in de startarm los gelaten (links onder in beeld) en kiest hier voor de soortgenoot.

middelrijk probleem van schade aan de slachtoffer op, maar beantwoordt niet de vraag naar de onderliggende oorzaak. Serotonine lijkt betrokken te zijn bij verenpikken, maar is in andere diersoorten ook van belang bij angst en bij leren en geheugen (cognitie). Manipulaties van het serotonerge systeem kunnen daarom effect hebben op zowel verenpikken als angst en cognitie.

Doel/hypothese

Bij kippen is nog maar weinig bekend over de rol van serotonine in angst en cognitie. Dit komt deels omdat er nog maar weinig gedragstesten en neurobiologische markers ontwikkeld zijn voor kippen. Wij hebben daarom gedragstesten, neurobiologische markers (neuroanatomie, neurotransmitters) en fysiologische markers (corticosteron in bloed en in de veren) ontwikkeld als indicatoren voor dierenwelzijn en de rol van het serotonerge systeem in gedrag en fysiologie onderzocht.

Opzet van het onderzoek

Tryptofaan is een van de bouwstenen van serotonine en kan alleen via voedsel verkregen worden. Uit onder andere studies in mensen en in knaagdieren is bekend dat door het aanbieden van een tryptofaan-arm dieet het niveau van serotonine in bloed en brein verlaagd kan worden. Kippen kregen gedurende een aantal weken een dieet met normale tryptofaan gehaltes of met 30% van de normale tryptofaan gehaltes. Vervolgens werd het gedrag geobserveerd in gedragstesten waarmee cognitie en angst kunnen worden bepaald en werd corticosteron in bloed en veren bepaald.



Afname van een bloedmonster uit de vleugelvene bij de kip.

Keuze van het diermodel

Het is zinvol de onderzoeksvragen in de diersoort zelf (de kip) te bestuderen, en niet in een andere diersoort (bijvoorbeeld knaagdieren) als model voor de kip. Hierdoor wordt het probleem van de vertaalbaarheid van de resultaten naar de kip vermeden.

Wetenschappelijk belang

Gezien de potentiële rol van serotonine in een van de belangrijkste welzijnsproblemen van kippen, het verenpikken, is het van belang om de invloed van serotonine op verschillende functies in kaart te brengen. Daarnaast is het op een fundamenteel niveau van belang om te weten of serotonine bij vogels een soortgelijke rol speelt bij angst en cognitie als bij zoogdieren.

Maatschappelijk belang

Informatie over kippen en het welzijn van kippen is van groot maatschappelijk belang, gezien de grote hoeveelheden kippen die binnen de intensieve pluimveehouderij gehouden worden. Wetenschappelijke informatie kan een belangrijke bijdrage leveren bij het opstellen van beleid over welzijn van kippen in het algemeen en de wijze van huisvesting en verzorging in het bijzonder.

Resultaten

Kippen die gehouden zijn op voer met 30% van de normale hoeveelheid tryptofaan lieten verschillen zien in zowel gedrag als corticosteron ten opzichte van kippen gehouden op controle voer (met normale hoeveelheden tryptofaan). In bloed werd meer corticosteron aangetroffen in de laag tryptofaan groep ten opzichte van de controlegroep, hetgeen op een verhoogd stressniveau na tryptofaan reductie duidt. In de veren is geen verschil in corticosteron gevon-

den. In gedrag zagen wij een verbetering van het korte termijn geheugen bij tryptofaan reductie ten opzichte van controles. Dit is een onverwachte bevinding, die (net zoals bij het varkensonderzoek) te maken zou kunnen hebben met motivatie om voedselbeloningen te zoeken.

Afweging ongerief versus belang

Vragen rondom het welzijn van leghennen zijn van zeer groot belang voor het welzijn van de miljoenen hennen die gehouden worden in productieomstandigheden. De kippen in dit onderzoek worden gehouden in ruime verblijven met afleidingsmateriaal (stro, zaagsel, zitstokken). In de gedrags-testen die zij doorlopen kunnen zij beloningen verdienen in de vorm van druiven; die vinden zij erg lekker. Het ongerief van de kippen wordt beoordeeld als gering en weegt daarom op tegen het grote belang van welzijnsvraagstukken bij leghennen.

3.2.2 Gedragsonderzoek naar angst

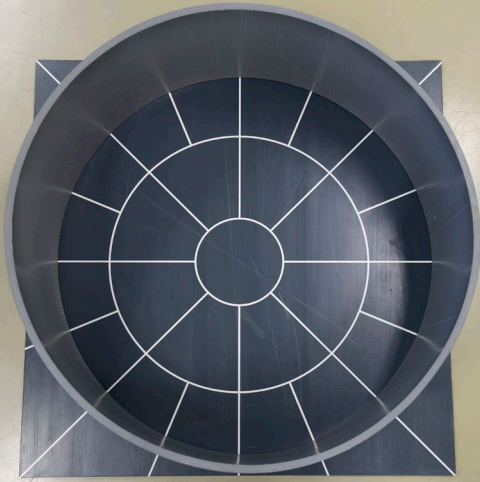
Dr. Saskia Arndt, Afdeling Neurobiologie van Gedrag, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Angst wordt gezien als een negatieve emotionele reactie die welzijn negatief kan beïnvloeden (Mendl et al., 2010), maar het vermogen angst te kunnen ervaren is vanuit een biologische perspectief ook uitermate belangrijk. Deze biologisch zinvolle emotie helpt om adequaat op potentiële dreigingen gedragsmatig en fysiologisch te reageren (bijvoorbeeld Marks & Nesse, 1994). Het individu is daardoor in staat om aan gevaarlijke situaties te ontkomen of deze in de toekomst te vermijden (bijvoorbeeld Livesey, 1986).

Angst kan echter onder bepaalde omstandigheden overmatig worden. Dit komt niet alleen voor bij de mens, maar ook bij dieren. Onderzoek naar de regulatie van angst en de ontwikkeling van angststoornissen bij dieren heeft dus niet alleen een translationele waarde voor de mens, maar maakt ook onderdeel uit van onderzoek naar dierenwelzijn (zie ook de bijdrage van Frauke Ohl 'Gedragsonderzoek naar Dierenwelzijn' in dit jaarverslag).

Evolutionair gezien is angst een zeer 'oude' emotie die bij mensen en andere dieren een grote rol speelt. Tegenwoordig kunnen wij diverse gedragingen onderscheiden die indicatief zijn voor angst.

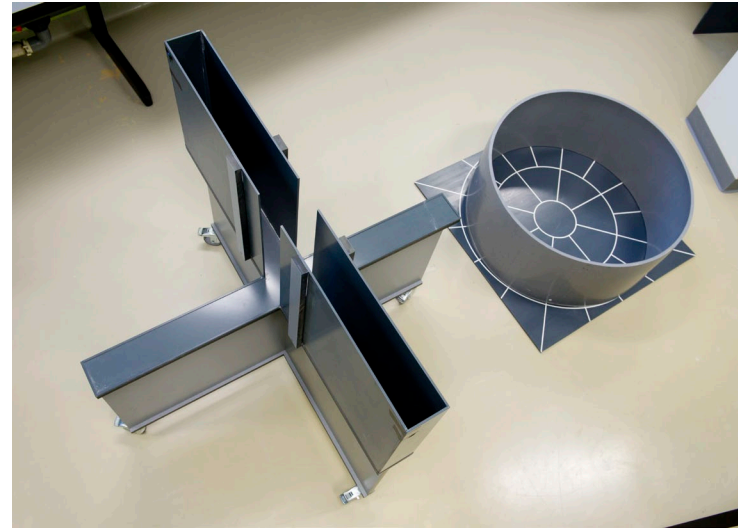
In ons onderzoek met proefdieren bestuderen wij direct aan angst gerelateerde gedragingen zoals het vermijden



Open field test. Dit is een gedragstest waarbij de exploratie in een nieuwe omgeving wordt geobserveerd.

en/of voorzichtig verkennen van (potentieel) bedreigende situaties/stimuli. Om deze gedragingen in bijvoorbeeld laboratoriumratten en -muizen te onderzoeken, gebruiken wij verschillende testopstellingen. De keuze voor deze opstellingen is gebaseerd op een gedetailleerde kennis van de ethologische en ecologische kenmerken van de dieren. Zo wordt er gebruik gemaakt van het feit dat deze dieren hoogte, fel licht, onbekende soortgenoten en open gebieden vermijden. Wij gebruiken gedragstestopstellingen zoals het 'open field' (o.a. Salomons et al., 2012), de 'elevated plus maze' (o.a. Salomons et al., 2010) en de 'modified hole board' (o.a. Boleij et al., 2012) (zie foto op pag. 34).

Om uitspraken over de biologische functionaliteit van angst te kunnen doen, stellen wij bijvoorbeeld dieren herhaald bloot aan een bepaalde (test)omgeving en bestuderen wij veranderingen in angst gerelateerd gedrag. Als een dier voor de eerste keer met een nieuwe omgeving geconfron-



Elevated plus maze & open field. Naast het open veld gedrag kan ook onderzoek worden gedaan naar de exploratie van knaagdieren in een zogenaamde 'elevated plus maze'. Dieren laten tijdens de exploratie zien of ze wel of niet een verhoogde voorkeur hebben voor de beschutte armen ten opzichte van de armen waarbij geen beschutting is.

teerd wordt, zal het een bepaald niveau van angst vertonen, een biologisch zinvolle en derhalve normale reactie. Door deze omgeving te verkennen zal het dier vertrouwd raken met de situatie, eraan wennen of habitueren en zal de angst afnemen; ofwel, het dier zal steeds minder angst gerelateerd gedrag laten zien. Dat betekent dus dat initiële angst, opgeroepen door de confrontatie met de testomgeving, in de loop van de tijd adaptatie laat zien als cognitieve processen (leren dat de omgeving geen dreigend karakter heeft) de overhand krijgen. In dit geval is er geen sprake van overmatige angst en dus komt het welzijn van het individu niet in het gedrang.

Wanneer het dier in deze testsituatie een gebrek aan habituatie -dus een gebrek aan aanpassingsvermogen- laat zien, zou dit indicatief zijn voor niet functionele, maar overmatige angst. Er zou dan zelfs sprake kunnen zijn van pathologische angst, een toestand die gekenmerkt wordt



foto links: Modified hole board

door gedragingen die geen adaptieve waarde hebben (o.a. Ohl et al., 2012; Salomons et al., 2013).

De (neuro-)biologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor individuele verschillen in aanpassingsvermogen, zijn het doel waarop wij ons in het onderzoek richten. Daarbij zijn wij geïnteresseerd in de effecten van omgevings- (huisvestings- of test-) condities, (epi)genetische factoren, geslacht en leeftijd.

Muizen en ratten zijn wereldwijd de meest gebruikte proefdiersoorten. Het is daarom van groot belang het aanpassingsvermogen van deze dieren te kunnen meten om uitspraken over hun welzijn te kunnen doen. Ons onderzoek heeft hieraan al een essentiële bijdrage geleverd, waarmee het mogelijk zou zijn specifieke eisen betreffende optimale huisvesting en routineprocedures voor deze diersoorten vast te stellen. Tegenwoordig worden deze dieren onder zogenoemde 'standaard condities' gehuisvest, die geen rekening houden met de adaptieve capaciteiten van de dieren. Bovendien worden er honderden muizen- en ratten-inteeltstammen in onderzoek gebruikt. Deze inteeltstammen ontstaan door de selectie van bepaalde, bijvoorbeeld fysiologische kenmerken, waardoor (onbedoeld) een vermindering in het aanpassingsvermogen en daarmee een verminderd welzijn bij deze dieren geïnduceerd zou kunnen worden. Pathologische angst bij deze dieren moet gediagnosticeerd en van 'normale' angst gescheiden kunnen worden, niet alleen om welzijnsaantastingen te vermijden, maar ook om de betrouwbaarheid van experimentele resultaten te kunnen waarborgen; een (onopgemerkt) pathologisch angstig dier zal in geen enkele proef optimaal

presteren. Naast deze direct aan welzijn gerelateerde motieven streven wij ernaar valide diersmodellen te ontwikkelen om de oorzaken van angststoornissen bij mens en dier te vinden en therapeutische strategieën daarvoor te ontwikkelen.



Verenplukken is een veel voorkomend probleem bij in gevangenschap gehouden papegaaien, met name bij grijze roodstaart papegaaien (getoond op de foto) en kaketoës. Een verenplukkende papegaai plukt, trekt, rafelt of bijt aan zijn veren, waardoor deze beschadigd raken en/of de papegaai kaal wordt. Typisch is de normaal bevederde kop, omdat dit het lichaamsdeel is waar de papegaai zelf niet bij kan met zijn snavel. Aan het verenplukken kan een scala van medische, gedragsmatige en omgevingsfactoren ten grondslag liggen. Op de faculteit Diergeneeskunde wordt onderzoek verricht teneinde risicofactoren voor het ontwikkelen en onderhouden van dit gedrag te identificeren en methoden te ontwikkelen ter behandeling en preventie.

3.2.3 Onderzoek naar het belang en effectiviteit van foerageerverrijking voor papegaaien

Dr. Yvonne van Zeeland, Afdeling Vogels en Bijzondere Dieren, Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Achtergrond

Verenplukken is een gedragsprobleem dat bij ca. 10-15% van de in gevangenschap gehouden papegaaien voorkomt, met name bij grijze roodstaartpapegaaien en kaketoës. De oorzaak van dit gedragsprobleem wordt veelal in verband gebracht met een leefomgeving die onvoldoende afgestemd is op de behoeften van de papegaai, wat kan leiden tot bijvoorbeeld stress en verveling. In tegenstelling tot honden en katten dienen papegaaien beschouwd te worden als een (nog) niet-gedomesticeerde diersoort, die nog veel overeenkomst vertoont met wilde soortgenoten en als zodanig dus ook dezelfde (essentiële) gedragsbehoeften kent. Er zijn echter grote verschillen in tijdsbesteding tussen wilde papegaaien en volière/huiskamervogels, met name met betrekking tot de tijd die zij besteden aan het zoeken, bewerken en consumeren van voedsel (foerageren). Wilde papegaaien besteden een groot deel van hun tijd aan het zoeken en consumeren van voedsel (ca. 5-8 uur/dag). Papegaaien in gevangenschap hebben echter een voerbakje in hun kooi, waarin het voer kant-en-klaar wordt aangeboden. Doordat zij niet hoeven te zoeken naar hun voedsel is de tijd die zij besteden aan foerageren beperkt tot ca. 30-60 minuten per dag. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat het gebrek aan mogelijkheden tot foerageren een

belangrijke rol speelt bij het ontwikkelen van verenplukken en dat het aanbieden van zogenoemde foerageerverrijking (voedselpuzzels) een belangrijke rol speelt bij het voorkómen en/of behandelen van dit gedragsprobleem. Uit deze onderzoeken kwam echter niet naar voren of de effecten het gevolg waren van een verandering in tijdsbesteding (dat wil zeggen de voedselpuzzels zorgen voor tijdverdrijf zodat de papegaai zich minder hoeft te vervelen), of het vervullen van een essentiële gedragsbehoefte (dat wil zeggen, het zoeken naar voedsel is een gedragsbehoefte waarin voldaan wordt door het beschikbaar stellen van voedselpuzzels aan de papegaai) en of deze behoefte (als deze aanwezig is) bij gezonde en verenplukkende vogels gelijk is. Daarnaast bestaat een grote variëteit aan voedselpuzzels en foerageerverrijking, maar was tot op heden niet bekend hoe effectief de verrijking is in het stimuleren van natuurlijk voedselzoekgedrag en of deze middelen inderdaad toereikend zijn om foerageertijden in gevangenschap te verlengen tot tijden vergelijkbaar met die van wilde soortgenoten.

Doel/ hypothese

De doelstellingen van het huidige onderzoek zijn:

1. Verkrijgen van aanwijzingen dat foerageren inderdaad een gedragsbehoefte is van de papegaai door middel van het aantonen van contrafreeloading, dat wil zeggen dat een papegaai gemotiveerd is om te werken voor voer, terwijl tegelijkertijd identiek voer vrij beschikbaar is (studie 1);
2. Vaststellen of er verschillen zijn tussen gezonde en verenplukkende vogels in hun behoefte om te werken voor voer (studie 1);
3. Vaststellen van de effectiviteit van de huidige beschikbare foerageerverrijkingen in het verlengen van de foerageertijd en stimuleren van voedselzoekgedrag bij in gevangenschap gehouden papegaaien (studie 2).

Opzet van het onderzoek

Om te onderzoeken of papegaaien inderdaad verkiezen om te werken voor hun voer, werden 11 verenplukkende en 11 gezonde, niet plukkende grijze roodstaartpapegaaien gedurende twee maanden in een proefopzet gehuisvest, waarin zij de beschikbaarheid hadden over twee voedselpuzzels en twee reguliere voerbakjes waarin identiek voer beschikbaar was. Na een gewenningsperiode van een maand, waarin zij konden wennen aan de nieuwe huisvesting en puzzels en waarin zij leerden hoe de voerpuzzels werkten, werden zij gedurende een maand blootgesteld aan de vier voedselbronnen, waarbij zij zelf mochten kiezen op welke manier ze hun voer wilden verkrijgen. Gedurende deze periode werd hun gedrag met behulp van camera's vastgelegd voor latere analyses. Doordat in de opzet gebruik gemaakt werd van gezonde en verenplukkende vogels was het daarnaast mogelijk om vast te stellen of verschillen aanwezig waren in de motivatie om te werken voor voer tussen beide groepen.

Voor de tweede studie werden 11 verschillende foerageerstrategieën en voerpuzzels, alsmede een controle (regulier voerbakje) getest en vergeleken voor wat betreft hun effectiviteit om foerageertijd te verlengen en foerageeractivi-



In het kader van onderzoek naar verenplukken bij papegaaien speelt het identificeren van welzijnsbehoeften van deze vogels een belangrijke rol. Eén van de methoden die voor dit doel ingezet wordt is het uitvoeren van zogenoemde 'consumer demand studies'. Tijdens deze studies wordt de papegaai in een speciaal daarvoor ontwikkelde opstelling gehuisvest, bestaande uit twee kooien: een thuishooi, waarin de basisbehoeften (voer, water, rustplaats) aanwezig zijn, en een verrijkingsooi waarin diverse vormen van verrijking kunnen worden aangeboden. Beide kooien zijn met elkaar verbonden middels een tunneltje waarin een deur aanwezig is. Deze deur kan verzwaard worden door het aanhangen van gewichtjes, waardoor de papegaai geleidelijk aan meer moeite moet doen om toegang te krijgen tot de verrijkingsooi (de foto toont een papegaai die het deurtje opendrukt om toegang te krijgen tot de verrijking). Op deze manier kan op een objectieve manier worden vastgesteld hoeveel moeite een papegaai wil doen om toegang te krijgen tot de verschillende vormen van verrijking en wordt inzichtelijk wat papegaaien zoal belangrijk vinden in hun omgeving.

teit te stimuleren bij 12 gezonde grijze roodstaartpapegaaien. Na een gewenningsperiode aan de nieuwe omgeving en de nieuwe verrijking, werden de verschillende verrijkingen in willekeurige volgorde aangeboden aan de vogels (elk gedurende 1-2 weken), waarbij het gedrag van de vogels werd vastgelegd op camera en later werd geanalyseerd om de voedselzoekactiviteit en totale tijd besteed aan voedsel zoeken te berekenen.

Keuze van het diermodel

Tijdens dit onderzoek is gekozen voor de grijze roodstaart papegaai als diermodel, omdat dit één van de meest gehouden papegaaisoorten is in gevangenschap. Met name deze soort is erg gevoelig gebleken voor het ontwikkelen van verenplukken. Aangezien de verschillende papegaai-

soorten een andere sociale structuur en leefwijze kennen, werd het erg belangrijk geacht om in ieder geval deze soort (als belangrijkste doeldier) in beide onderzoeken te betrekken.

Wetenschappelijk belang

Door eerdere onderzoekers werd reeds vastgesteld dat foerageerverrijking een gunstig effect heeft op het reduceren van verenplukken. Het is van belang om te weten of dit veroorzaakt wordt door een verandering in tijdsbudget, dan wel doordat een essentiële gedragsbehoefte wordt vervuld (waardoor het belang van verstrekken van foerageerverrijking wordt onderstreept). Voor dit laatste kunnen aanwijzingen verkregen worden door vast te stellen of het zogenoemde contrafreeloading principe (keuze om te

werken voor voer, terwijl identiek voer vrij verkrijgbaar is) van toepassing is. Daarnaast is het voor de wetenschap interessant om te weten of de gedragsbehoeften van vogels veranderd zijn, wat belangrijk kan zijn voor het verkrijgen van aanwijzingen van veranderde hersenfunctie, zoals dat ook bekend is bij mensen met verslavingen.

Naast het vaststellen van het belang om voerverrijking aan te bieden is het ook belangrijk en interessant om te weten hoe effectief de huidige verrijking is en op welke wijze het meest optimale effect van foerageerverrijking behaald kan worden. Deze gegevens kunnen namelijk van belang zijn bij het ontwikkelen en ontwerpen van nieuwe en effectieve vormen van foerageerverrijking voor dieren in gevangenschap.

Maatschappelijk belang

Verenplukken is een veelvoorkomend probleem bij in gevangenschap gehouden papegaaien en wordt door de maatschappij duidelijk als een welzijnsprobleem gezien, veroorzaakt door het houden van papegaaien onder suboptimale leefomstandigheden. Het vaststellen van de behoeften van papegaaien kan bijdragen aan het creëren van een geschikte leefomgeving, wat kan bijdragen aan preventie en behandeling van het probleem. De mogelijkheid tot het uitoefenen van voedselzoekgedrag lijkt hierbij een belangrijke rol te spelen en onderzoek naar het belang hiervan is daardoor gewenst. Tevens is het wenselijk onderzoek te verrichten naar manieren waarop dit gedrag het meest optimaal gestimuleerd kan worden. Met behulp van dergelijke gegevens kunnen aansluitend beter onderbouwde adviezen gegeven worden aan eigenaren van papegaaien, zodat zij

de leefomgeving van hun vogel kunnen optimaliseren en daarmee het welzijn van de vogel verbeteren.

Resultaten

Uit de onderzoeken kwam naar voren dat papegaaien inderdaad contrafreeloading vertonen, wat de hypothese ondersteunt dat foerageren een fundamentele gedragsbehoefte is van papegaaien en het aanbieden van foerageermogelijkheden daarom belangrijk kan zijn voor hun welzijn. Verenplukkende papegaaien bleken echter duidelijk minder gemotiveerd om te werken voor het voer dan gezonde individuen op basis van zowel het percentage van de tijd besteed aan het consumeren van voer uit de voedselpuzzels ($50,0 \pm 22,9$ versus $21,4 \pm 20,0\%$ van de foerageertijd) als de relatieve hoeveelheid voer geconsumeerd uit de voerpuzzels ($39,3 \pm 19,8\%$ versus $21,1 \pm 19,6\%$ van de totale voerconsumptie). Deze verschillen suggereren dat er mogelijk veranderingen zijn in de 'behoeften' en tijdsbesteding van verenplukkende vogels, welke het gevolg zouden kunnen zijn van een veranderde hersenfunctie. Verder onderzoek is nodig om vast te stellen welke mechanismen ten grondslag liggen aan de gevonden verschillen tussen verenplukkende en gezonde individuen.

Uit de studie naar effectiviteit van foerageerverrijking kwam naar voren dat 9 van de 11 verrijkingen leidden tot een significante verlenging van de foerageertijd. Verrijkingsstrategieën die zich richtten op verhogen van de extractietijd (voerpuzzels) en het verhogen van de verwerkingstijd (voedsel aanbieden in grotere brokken) bleken in dit kader het meest effectief, resulterend in foerageertijden van 81-175 minuten met een gemiddelde van 123 minuten.

Verrijking is een belangrijke manier om het leven van papegaaien in gevangenschap aangenamer te maken en te voorzien in hun gedragsbehoeften. Met name het aanbieden vanzogenoemde voerverrijking, waarmee het natuurlijk voedselzoekgedrag van de papegaai wordt gestimuleerd, is in dit kader belangrijk gebleken. In de afgelopen jaren zijn diverse vormen van voerverrijking op de markt gekomen. Hoe effectief de verschillende verrijkingen zijn was echter niet bekend. Eén van de onderzoeken richtte zich dan ook op het vaststellen van de effectiviteit van verschillende vormen van voerverrijking om de voedselzoektijd te verlengen. Naast commercieel verkrijgbare voerpuzzels werd ook gekeken naar het effect van het mengen van voer met oneetbare materialen (bijvoorbeeld knikkers) zoals getoond op deze foto. Deze laatste vorm van voerverrijking bleek niet alleen het zoeken naar voer te stimuleren; ook de knikkers zelf bleken voor de papegaaien interessant om mee te spelen.



Hoewel dit een 2 tot 2,5-voudige verlenging van de foerageertijd is ten opzichte van een regulier voerbakje (47 ± 18 min), benaderen deze tijden bij lange na niet de foerageertijden van wilde soortgenoten, die 5-8 uur per dag aan het zoeken, verwerken en consumeren van voedsel besteden. Deze bevinding benadrukt het belang om nieuwe, meer effectieve foerageerstrategieën te ontwikkelen. Dit onderzoek is reeds van start gegaan, waarbij het uiteindelijke doel is om het natuurlijk foerageergedrag in gevangenschap te verlengen naar tijden vergelijkbaar met die van wilde soortgenoten (>5 uur/dag) en de vogels voldoende mentale en fysieke uitdaging te bieden zodat hun welzijn in gevangenschap gewaarborgd kan worden.

Afweging ongerief versus belang

Tijdens deze studies was niet of nauwelijks ongerief voor de vogels te verwachten: het betrof vooral observationele studies, waarbij het belangrijkste ongerief bestond uit een kortstondige, vergankelijke en zeer beperkte mate van stress als gevolg van het vangen en hanteren (voor het lichamelijk onderzoeken en overplaatsen van de vogels) en het wennen aan de nieuwe leefomgeving. Omdat belangrijk was om vast te leggen hoeveel interactie de vogels vertoonden met de voerpuzzels en voerbakjes, zonder dat de vogels daarbij elkaars gedrag beïnvloeden, werd het noodzakelijk geacht dat de vogels gedurende de proef individueel gehuisvest werden. Omdat volledige sociale isolatie wellicht schadelijk kon zijn voor een sociale vogel als de papegaai werden de vogels wel in eenzelfde kamer

gehuisvest, waarbij zij elkaar wel konden horen en zien. Daarnaast werden de vogels gedurende de gehele periode nauwlettend in de gaten gehouden voor tekenen van ziekte en/of welzijnsaantasting (bijvoorbeeld ontwikkelen en/of verergeren van verenplukken of stereotype gedragingen). Gezien de geringe mate van ongerief die bij deze proeven verwacht werd en de positieve bijdragen en inzichten die de uitkomsten van dit onderzoek zouden kunnen hebben voor het welzijn van in gevangenschap gehouden papegaaien, werd door de Dierexperimentencommissie positief advies afgegeven voor beide studies.

3.2.4 Sociaal speelgedrag bij ratten: belang voor de ontwikkeling en mechanismen in de hersenen

Prof. dr. Louk Vanderschuren, Afdeling Translationele Neurowetenschappen (Rudolf Magnus Instituut), Divisie Hersenen, UMC Utrecht en Afdeling Neurobiologie van Gedrag, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Achtergrond

Sociaal spelgedrag is een vorm van sociaal gedrag dat door het grootste deel van alle jonge zoogdieren wordt vertoond. Dit gedrag is vooral prominent in de periode tussen het spenen en de puberteit, maar komt ook bij volwassen dieren voor. Vanwege de wijdverbreidheid in het dierenrijk en de periode in het leven dat sociaal spel veel voorkomt, wordt verondersteld dat sociaal spel een belangrijke bijdrage levert aan de ontwikkeling van hersenen en gedrag. Zo wordt er gedacht dat dieren, door te spelen met soortgenoten, een uitgebreid gedragsrepertoire ontwikkelen en leren om flexibel te zijn in hun gedrag, dat wil zeggen: kunnen veranderen van gedragsstrategie als veranderingen in de omgeving dat vereisen. Verder draagt sociaal spel, vanwege zijn belonende eigenschappen, bij aan het emotioneel welbevinden en speelt het een belangrijke rol bij het ontstaan en onderhouden van sociale verbanden. Het belang van sociaal spel voor de ontwikkeling van hersenen en gedrag wordt verder benadrukt door het gegeven dat sociaal spel ernstig verstoord is bij kinderen en jongeren met bepaalde psychiatrische aandoeningen, zoals autisme, disruptieve gedragsstoornissen en ADHD. Aan de andere kant kunnen negatieve sociale gebeurtenissen

op jonge leeftijd langdurige nadelige effecten hebben op emotionele en cognitieve vaardigheden, hetgeen het risico op psychiatrische stoornissen sterk verhoogt.

Doel/ hypothese

Ons onderzoek richt zich op het beantwoorden van twee vragen.

1. Hoe komt sociaal spel in de hersenen tot stand? Hierbij richten we ons vooral op de positieve emoties die gepaard gaan met spel.
2. Wat is de rol van sociaal spel bij de ontwikkeling van hersenen en gedrag?

Opzet van het onderzoek

Ad 1. Om de mechanismen in de hersenen die ten grondslag liggen aan sociaal spel te achterhalen, gebruiken wij verschillende methodes. Ten eerste behandelen wij ratten met farmaca, hetzij systemisch dan wel direct in bepaalde hersengebieden, en meten wij hoeveel sociaal spel er vervolgens wordt vertoond. Ten tweede maken we gebruik van gedragsmodellen waarbij wij specifiek de belonende en motivationele waarde van spel kunnen meten.

Ad 2. Om de rol van sociaal spel bij de ontwikkeling van hersenen en gedrag te kunnen onderzoeken, gebruiken wij een opzet waarbij jonge ratten individueel worden gehuisvest, maar slechts gedurende de periode in hun leven dat het meeste sociaal spel voorkomt. Op deze manier wordt de dieren de mogelijkheid om met leeftijdgenoten te spelen op jonge leeftijd ontnomen, maar worden ze vervolgens weer sociaal gehuisvest. Op volwassen leeftijd

analyseren wij het gedragsrepertoire van deze ratten, waarbij wij zowel (sociaal) gedrag, cognitieve vaardigheden als de fysiologie van relevante hersengebieden onderzoeken.

Keuze van het diermodel

Voor dit onderzoek maken we gebruik van jonge ratten. Ratten vertonen een vorm van spel dat eenvoudig te herkennen en te kwantificeren is. Verder is er voor ratten een grote hoeveelheid gedragsmodellen beschikbaar om (positieve) emoties, motivatie en cognitie te onderzoeken en is er een grote hoeveelheid achtergrondinformatie beschikbaar over de mechanismen in de hersenen die bij deze functies betrokken zijn.

Wetenschappelijk belang

Sociaal spel is van groot belang voor welzijn, sociaal functioneren en de ontwikkeling van hersenen en gedrag. Het is daarom opmerkelijk dat er maar weinig bekend is over de mechanismen in de hersenen die betrokken zijn bij sociaal spel. Voorts is er maar op zeer beperkte schaal empirisch onderzoek gedaan naar het belang van sociaal spel voor de ontwikkeling van hersenen en gedrag. Ons onderzoek beoogt om de hersenmechanismen die ten grondslag liggen aan sociaal spel en de rol van sociaal spel bij de ontwikkeling van hersenen en gedrag op te helderen.

Maatschappelijk belang

Spelen met leeftijdgenoten is een essentieel onderdeel van de ontwikkeling. Aan de andere kant kunnen negatieve sociale gebeurtenissen op jonge leeftijd langdurig nadelige effecten hebben op sociale en cognitieve vaardigheden en deze vormen daarom een risicofactor voor het ontstaan

van psychische stoornissen. Kennis over de mechanismen in de hersenen die betrokken zijn bij sociaal spel en rol van sociale factoren bij de ontwikkeling van hersenen en gedrag levert een belangrijke bijdrage aan het definiëren van de sociale omstandigheden die kinderen nodig hebben om op te groeien tot competente volwassenen en aan de preventie en behandeling van bepaalde psychiatrische aandoeningen.

Resultaten

Ons onderzoek heeft uitgewezen dat sociaal spel tot stand komt door interacties tussen verschillende signaalstoffen in de hersenen, waarvan endogene opioïden ('endorfinen'), endogene cannabinoïden en dopamine de belangrijkste zijn. Het ligt voor de hand om te denken dat dit verband houdt met de positieve emotionele eigenschappen van spel, aangezien deze signaalstoffen ook betrokken zijn bij de belonende eigenschappen van zaken zoals eten en seks. De endogene opioïden oefenen hun effecten op spel uit via de nucleus accumbens, terwijl endogene cannabinoïden spel beïnvloeden via de amygdala; beide hersenstructuren worden veelal in verband gebracht met positieve emoties. Behandeling met psychostimulantia, zoals methylfenidaat en amfetamine (die ook gebruikt worden bij de behandeling van ADHD) blijkt sociaal spel te remmen. Dit effect komt tot stand via verhoogde activiteit van de signaalstof noradrenaline in de prefrontale hersenschors, amygdala en habenula. Onderzoek naar de belonende en motivationele eigenschappen van spel heeft uitgewezen dat dopamine belangrijk is voor de motivatie voor spel, terwijl endogene opioïden betrokken zijn bij zowel de belonende als de motivationele effecten van sociaal spel. Tijdelijke sociale

isolatie van jonge ratten, op een leeftijd dat er veel sociaal spelgedrag voorkomt, leidt tot stoornissen in impulscontrole en besluitvorming op volwassen leeftijd, met name onder nieuwe of plotseling veranderde omstandigheden. Deze laatste bevindingen ondersteunen ons idee dat sociaal spel belangrijk is voor het ontwikkelen van cognitieve flexibiliteit.

Afweging ongerief versus belang

Men is het er in het algemeen over eens dat een positieve, ondersteunende sociale omgeving, waarin voldoende gelegenheid is voor spel met leeftijdgenoten, van groot belang is voor de ontwikkeling van kinderen en jonge dieren. Alhoewel er in de experimentele biologie veel nagedacht wordt over de functie van spel, is er maar weinig bekend over de mechanismen in de hersenen die betrokken zijn bij sociaal spel en het belang van spel bij de ontwikkeling van hersenen en gedrag. Ons onderzoek beoogt om een bijdrage te leveren aan het begrijpen van de mechanismen en functie van spel en, in bredere zin, aan het definiëren van de sociale omstandigheden die kinderen nodig hebben om op te groeien tot onafhankelijke, emotioneel stabiele volwassenen. Gezien het belang van deze kennis voor wetenschap en maatschappij, het beperkte ongerief dat gepaard gaat met de experimenten en het feit dat er voor onderzoek naar hersenen en gedrag geen adequate alternatieven zijn voor dierexperimenteel onderzoek, achten wij het gebruik van dieren bij dit onderzoek acceptabel.

3.2.5 Roken, sporten en de schijf van vijf?

Prof. Dr. Gert Folkerts, Divisie Farmacologie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht

Achtergrond

Zijn mensen die niet kunnen stoppen met roken slapelingen die geen ruggengraat hebben? Is niet iedereen een beetje verslaafd aan iets of heeft een zwakke plek voor... bijvoorbeeld de computer, shoppen, sporten, werk, televisie kijken of de wat heftigere verslavingen zoals snoep, (vet) eten, niet eten, slaapmiddelen, pijnstillers, drank, seks of drugs?

Het nadeel van sigaretten is dat daar de meest verslavende stof ter wereld in zit: dit is nicotine. Binnen enkele seconden na een trekje aan de sigaret stimuleert nicotine het beloningscentrum in de hersenen. Er is geen enkel ander genotsmiddel wat zo snel resultaat heeft. Stoppen met roken lijkt een eenvoudige oplossing maar door de verslaving en de vrij heftige ontwenningverschijnselen is dat zeer moeilijk. Daar komt nog eens bij dat sigaretten op elke hoek van de straat te verkrijgen zijn en dat er in bijna elke leefomgeving gerookt wordt.

Roken gaat gepaard met ernstige aandoeningen waarvan kanker het meest bekend is. Maar roken heeft ook effecten op hart en bloedvaten en de luchtwegen zoals bij chronisch obstructieve longziekten (COPD). De World Health Organization heeft berekend dat COPD in 2030 de derde wereldwijde doodsoorzaak zal zijn. In Amerika alleen al, zijn

er nu ongeveer net zoveel mensen die lijden aan COPD als het gehele inwoneraantal van Nederland. Helaas is er geen medicijn beschikbaar dat de ziekte kan stopzetten, onderdrukken of genezen.

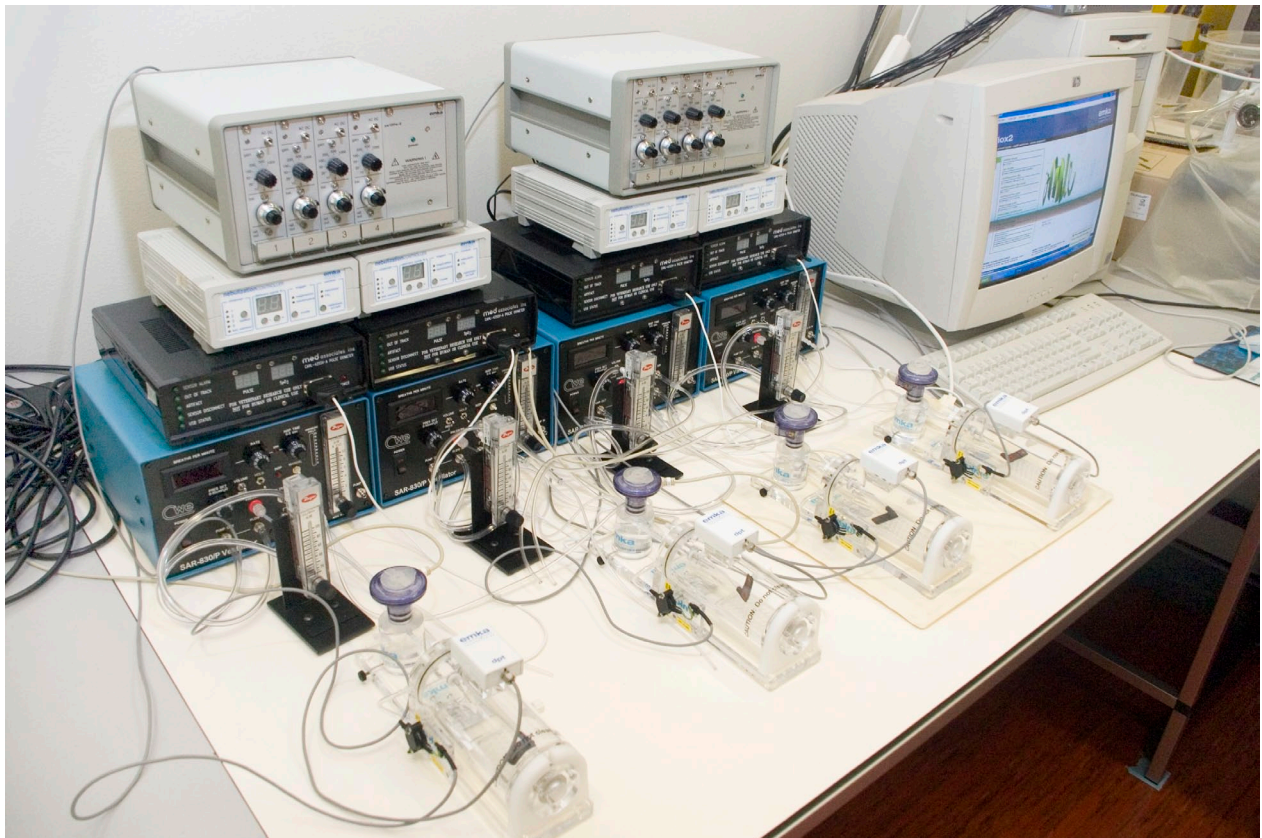
Doel/Hypothese

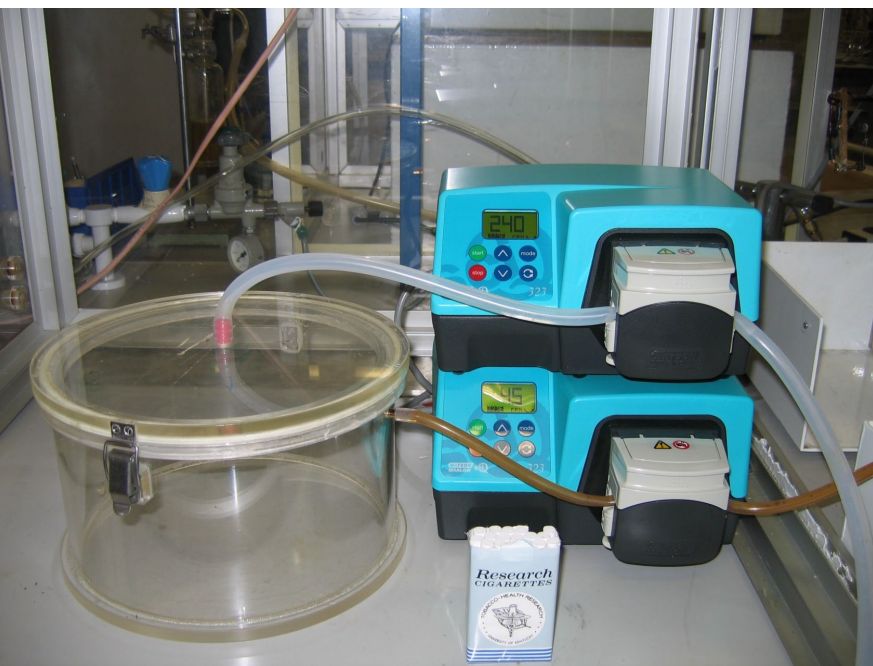
Binnen de afdeling Farmacologie van het Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen wordt translationeel onderzoek verricht naar de oorzaak van aandoeningen aan hart, bloedvaten en luchtwegen ten gevolge van sigarettenrook. In samenwerking met andere overheidsinstituten wordt gezocht naar de bestanddelen in de sigaret die verantwoordelijk kunnen zijn voor de aandoeningen. Zo blijkt dat tabak ernstig gecontamineerd is met bacteriën, schimmels en virussen die mogelijk via speciale receptoren (Toll-like receptoren) het afweersysteem kunnen beïnvloeden. Indien het afweersysteem geactiveerd wordt, worden er reactieve zuurstof- en stikstof-metabolieten gevormd en worden er enzymen vrijgezet die het longweefsel (bindweefsel) afbreken. Wij hebben gevonden dat deze losse bindweefselstukjes ook weer het immuunsysteem kunnen activeren waardoor er een vicieuze cirkel ontstaat die het chronische karakter van COPD zou kunnen verklaren. Door meer inzicht in het ontstaan van de ziekte te krijgen, hopen we een bijdrage te kunnen leveren aan het ontwikkelen van specifieke therapieën, die het chronische karakter van de ziekte zouden kunnen stopzetten.

Keuze van het diermodel

COPD is een complexe systemische ziekte. Dat wil zeggen dat het niet alleen een luchtwegziekte is, maar dat er bijvoorbeeld ook cardiovasculaire complicaties optreden

Dit is een voorbeeld van een opstelling waarin proefdieren blootgesteld kunnen worden aan sigarettenrook om onderzoek te verrichten naar sigarettenrook relateerde aandoeningen aan luchtwegen en hart/bloedvaten. Hoe vreemd het ook klinkt, hiervoor worden speciale “Onderzoekssigaretten” gebruikt. Dit is nodig om de bestanddelen in de tabak constant te houden. De sigaretten worden onder gestandaardiseerde omstandigheden gemaakt door de Universiteit van Kentucky (USA). De sigarettenrook wordt via de pomp (onderste) in de blootstellingskamer geleid. De rook wordt vermengd met lucht (boven pomp) om dezelfde concentratie rook te bereiken als in de luchtwegen van mensen. Muizen kunnen kort blootgesteld worden aan sigarettenrook (2 a 3 uur per dag voor 5 dagen) om de ontsteking in de longen te bestuderen of lang (2 a 3 uur per dag voor 6 weken tot 6 maanden) om de effecten op de veranderde functie (zie foto op de volgende pagina) en vorm van hart en longen (zie eveneens foto op de volgende pagina) te bestuderen.





Dit is een opstelling waarin de functie van hart en longen gemeten kan worden bij proefdieren onder narcose. Voor onderzoek naar COPD zijn de functie van hart en longen even belangrijk omdat 50% van de patiënten komt te overlijden aan hartfalen en 50% aan ademnood. Bij muizen worden dezelfde longfuncties bepaald als bij mensen. Dit is de weerstand die de lucht ondervindt om in- en uitgeademd te worden en de compliantie. Dit is een maat voor de rekbaarheid van de longen die verminderd is bij COPD patiënten. De druk in de slagader die naar de longen loopt wordt gemeten in muizen omdat het hart meer moeite moet doen om het bloed in de longen te pompen (druk neemt toe) in patiënten met COPD. Bovendien wordt de hoeveelheid zuurstof (saturatie) gemeten die in het bloed zit, deze is verlaagd bij patiënten met COPD door een verminderde gasuitwisseling en transport.

en een vermindering in spiermassa, omdat nicotine tevens invloed heeft op het gevoel van honger en op de insuline/glucose huishouding. Er is zelfs een stroming die oppert dat de pathologische effecten veroorzaakt worden doordat de tabakscomponenten vervoerd worden via het bloed en dat het niet een direct effect van de rook op de luchtwegen is. Om de systeembioïogie/-pathofysiologie te doorgronden wordt er voor het onderzoek naar COPD veelal proefdier-gebonden onderzoek gedaan. Hierbij worden muizen voor een korte of lange periode blootgesteld aan sigarettenrook onder zeer strikte omstandigheden, waarbij de humane situatie zoveel mogelijk benaderd wordt. Er zijn maar weinig ziektebeelden die in proefdieren nagebootst kunnen worden met het provocerende middel dat ook in de mens de problemen veroorzaakt. Net zoals bij de mens raken de proefdieren verslaafd en veroorzaakt sigarettenrook een verminderde longfunctie, longemfyseem, een chronische

luchtwegontsteking, pulmonale hypertensie (hoge bloed-druk in de longslagader) en hypertrofie (spiertoename) van het hart met als gevolg een verminderde hartfunctie.

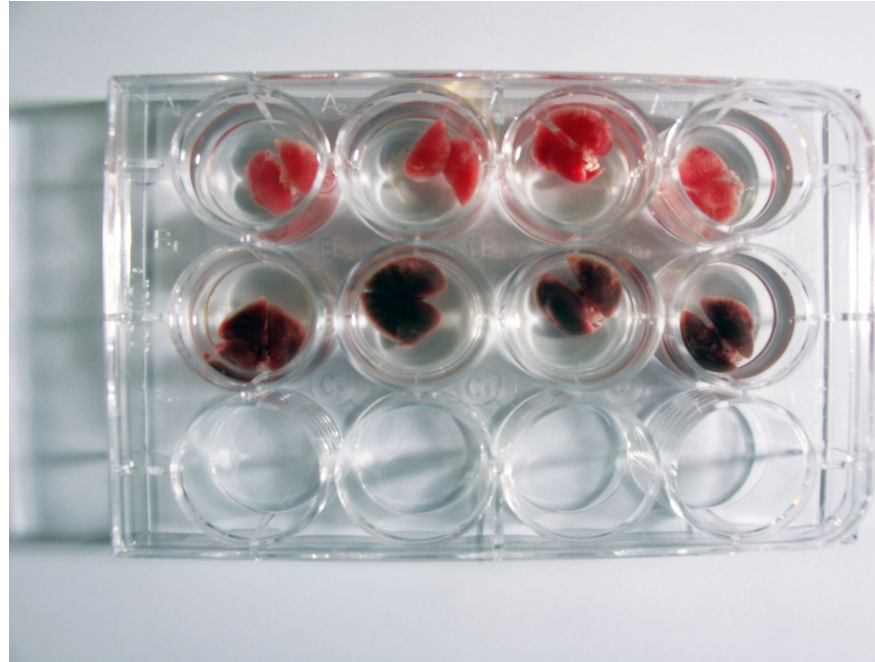
Wetenschappelijk belang

In de muis zijn het provocerende middel (sigarettenrook) en de pathofysiologische veranderingen hetzelfde als in de mens. Dit maakt het proefdier van grote waarde voor wetenschappelijk onderzoek.

Maatschappelijk belang

Alhoewel het aantal rokers onder de westerse bevolking afneemt, neemt het aantal COPD patiënten wereldwijd toe. Dit komt omdat nieuwe gegevens uitwijzen dat er in de opkomende economische landen het aantal rokers toeneemt en dat het effect van side stream sigarettenrook (rook die van de sigaret afkomt) een invloed heeft op de 'niet' roker. Bovendien ontwikkelt 35% van de wereldwijde

Na het meten van de hart- en long-functie worden de belangrijke organen uit de proefdieren gehaald voor verder onderzoek. Rechts is een foto van vier longen van muizen die blootgesteld hebben gestaan aan lucht en daaronder vier longen van muizen die blootgesteld hebben gestaan aan sigarettenrook. Duidelijk is te zien dat de teer van de sigaretten de longen verkleurd. Eenzelfde beeld is ook te zien bij de longen van mensen die roken. Net zoals bij mensen, vertonen de muizen geen uiterlijke verschijnselen van het roken. De belangrijkste verschijnselen bij mensen is dat de longblaasjes in de loop der jaren kapot gaan en verdwijnen. Hierdoor neemt niet alleen het oppervlakte af voor de uitwisseling van zuurstof maar verdwijnen ook de bloedvaten die de zuurstof moeten transporteren. Door het verdwijnen van de bloedvaten in de longen moet het hart harder werken omdat het hart dezelfde hoeveelheid bloed nu door minder bloedvaten heen moet persen. In de muizen meten wij dan ook de meest belangrijke pathologische parameters voor COPD en dat is de mate van schade aan de longblaasjes en het vergroeien (lees vergroten) van de hartspeer die het bloed naar de longen pompt.



COPD patiënten COPD zonder dat ze ooit gerookt hebben. Met name in de slecht geventileerde en kleine huizen in ontwikkelingslanden, waar gekookt wordt op biomassa, krijgen de kinderen en vrouwen COPD zonder dat er gerookt wordt.

Resultaten

Helaas is er nog geen enkel medicijn beschikbaar dat de ontwikkeling van COPD kan verminderen of stop kan zetten. Er zijn wel veel nieuwe ontwikkelingen en industrieën hebben verschillende potentiële medicijnen in de pijplijn. Resultaten zijn wel behaald met anti-rook campagnes maar deze resultaten zijn helaas beperkt tot de Westerse wereld.

Afweging ongerief versus belang

COPD is een ziekte waarbij het weefsel en de bloedvaten in de longen wordt afgebroken. 50% Van de patiënten sterft vroegtijdig aan een zuurstof tekort en 50% aan hartfalen.

Dit laatste komt omdat het hart harder moet werken door dit zuurstof tekort en omdat het hart het bloed via minder bloedvaten door de longen heen moet persen. COPD kan veroorzaakt worden door een genetisch defect, door roken, luchtverontreiniging en het verbranden van biomassa (ontwikkelingslanden). Er is geen enkel medicijn dat longemfyseem kan voorkomen, stopzetten of genezen. Voor een aantal dodelijke ziekten neemt het sterfte percentage af door preventie en 'betere' medicijnen. Helaas is bij COPD het omgekeerde aan de hand. Het aantal patiënten en sterfgevallen neemt juist toe en hierdoor heeft de World Health Organization deze ziekte aangewezen als prioriteit om aandacht aan te geven.

Voor onderzoek naar het ontstaan en het genezen van deze dodelijke ziekte worden er proefdieren gebruikt die aan de natuurlijke uitlokkingsfactor, sigarettenrook, worden blootgesteld. Net zoals bij mensen zijn de eerste blootstel-

ling vervelend maar daarna raken de proefdieren er aan gewend en raken de dieren verslaafd. Zelfs na regelmatige blootstelling aan sigarettenrook vertonen de muizen net zoals mensen, geen uiterlijke kenmerken van ongerief. De klinische parameters die worden gemeten zijn hetzelfde als bij patiënten. Omdat het uitlokkende middel en de klinische parameters hetzelfde zijn als bij de patiënten is de vertaalslag naar de mens groot.

In het algemeen vinden onderzoekers en ethische commissies de experimenten met proefdieren voor dit type onderzoek toelaatbaar; mede gezien de ernst van de ziekte en de grote aantallen patiënten (in Amerika is het aantal patiënten ongeveer zoveel als het inwonersaantal van Nederland.) Naast de benauwdheid kampen COPD patiënten ook vaak met psychische problemen omdat het vooruitzicht niet veelbelovend is. Wij denken dat het gebruik van proefdieren voor het ontrafelen van de oorzaak en het ontwikkelen van een therapie gerechtvaardigd is, gezien het leed voor de patiënten en hun families en de kosten die ermee gemoeid zijn. Naast het gebruik van proefdieren werken wij, in samenwerking met andere overheidsorganisaties, aan alternatieven. Ook onderzoekers willen zo min mogelijk proefdieren gebruiken en het leed van de proefdieren tot een minimum beperken. In samenspraak met de proefdierdeskundigen, het gemeenschappelijk dieren laboratorium en de Dierexperimentencommissie kan er op een aanvaardbare en verantwoordelijke manier proefdieronderzoek gedaan worden.

3.2.6 Alcoholverslavingsonderzoek

Dr. Heidi Lesscher, Afdeling Neurobiologie van Gedrag, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Achtergrond

Binnen onze onderzoeksgroep ligt een belangrijke focus op onderzoek naar alcoholverslaving. Dit is een bewuste keuze omdat alcoholverslaving een enorm medisch, sociaal en economisch probleem is. Alleen al in Nederland tellen we ruim 300.000 alcoholverslaafden. De medische gevolgen van alcoholverslaving zijn groot, denk hierbij aan cardiovasculaire problemen, verschillende vormen van kanker, maar ook psychiatrische problemen. Bovendien leiden alcoholmisbruik en alcoholverslaving ook tot meer criminaliteit, verlies van werk, etc. Alles bij elkaar zijn de kosten van alcoholverslaving zeer hoog, naar schatting ruim 2.5 miljard Euro per jaar. Verslaving is een hersenziekte die gekenmerkt wordt door controleverlies over middelengebruik. Ondanks de hoge prevalentie en kosten van verslaving, zijn de mogelijkheden voor de behandeling van verslaving uiterst beperkt. Er is dan ook een dringende noodzaak om meer inzicht te verkrijgen in de mechanismen in de hersenen die ten grondslag liggen aan verslaving.

Doel/hypothese

Het doel van ons onderzoek is om te karakteriseren welke factoren bepalen of een individu een (alcohol)verslaving zal ontwikkelen. Hierbij focussen we op twee belangrijke kenmerken van verslaving: escalatie van alcoholinname (een sterke toename van alcoholinname in een korte periode)

en het ontstaan van controleverlies over alcoholgebruik. De factoren die wij onderzoeken zijn zowel neurobiologisch als gedragsmatig, zoals angst, impulsiviteit en cognitief vermogen. Op de lange termijn hopen wij met dit onderzoek een bijdrage te kunnen leveren aan de ontwikkeling van innovatieve, effectievere en mogelijk patiënt-specifieke behandelmethoden.

Opzet van het onderzoek

In ons onderzoek maken wij gebruik van diermodellen waarin muizen of ratten in korte tijd een sterke toename van alcoholinname laten zien. Bovendien hebben wij laten zien dat de ratten en muizen ook controleverlies over drugsgebruik ontwikkelen. Dit is belangrijk omdat, zoals gezegd, controleverlies een kernkenmerk is van verslaving. Met deze diermodellen onderzoeken we onder meer de individuele verschillen in gedragskenmerken en hoe deze zich verhouden tot de mate van alcoholinname. Bovendien maken we gebruik van neurobiologische technieken, zoals directe infusie van farmaca in bepaalde hersengebieden, geavanceerde technieken zoals RNA interferentie (uitschakelen van specifieke genen), optogenetica (in-/uitschakelen van zenuwcellen met behulp van licht) en biochemische analyses om de specifieke neurobiologische en moleculaire processen die bepalend zijn voor het ontstaan van alcoholverslaving in kaart te brengen.

Keuze van het diermodel

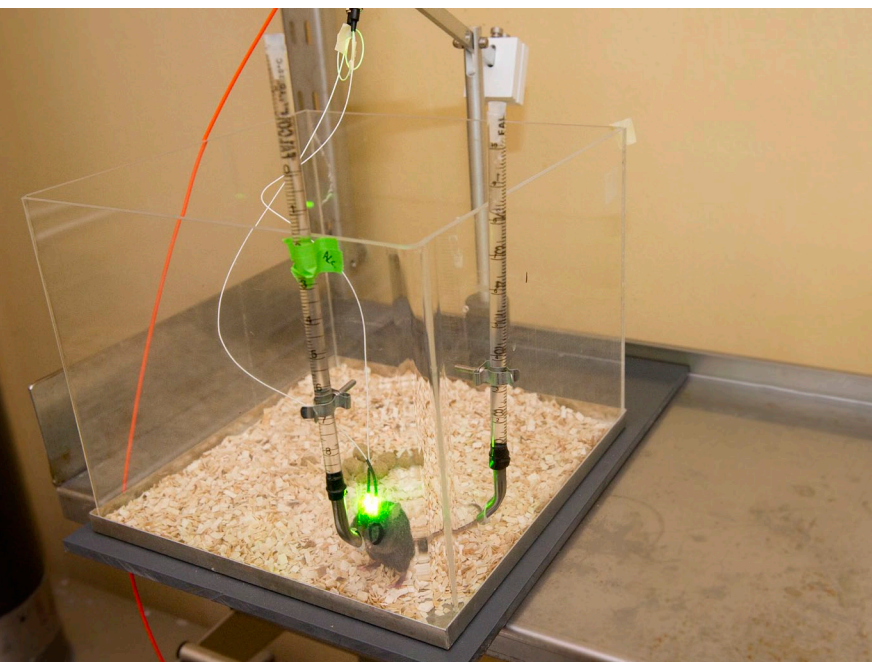
Wij hebben veel tijd geïnvesteerd in de ontwikkeling van diermodellen voor alcoholverslaving. De voorwaarden die wij hierbij hanteerden waren dat de dieren

1. altijd een vrije keuze zouden hebben tussen water en alcohol,
2. een hoge mate van vrijwillige alcoholinname laten zien,
3. een duidelijke voorkeur zouden laten zien voor alcohol boven water en
4. tekenen van controleverlies over alcoholgebruik zouden ontwikkelen.

Dit hebben wij gerealiseerd door de dieren steeds gedurende een beperkte periode alcohol aan te bieden, variërend van 2 uur per dag bij de muizen tot 7 uur per dag en 3 dagen per week bij de ratten. We zien grote individuele verschillen, zoals dat ook bij mensen wordt gezien. Daarnaast zien wij consistente hoge alcoholinname niveaus, een hoge voorkeur voor alcohol en ook controleverlies over alcoholgebruik. Dit laatste blijkt bijvoorbeeld uit een ongevoeligheid voor negatieve prikkels, zoals een vieze smaak van de alcoholoplossing. De dieren blijven ondanks deze negatieve consequenties toch alcohol zoeken en gebruiken. Naast deze belangrijke kenmerken van verslavingsgedrag in onze modellen zijn met name de ratten ook uitermate geschikt vanwege hun vermogen om complexe gedragstaken, bijvoorbeeld operante impulsiviteit (sturen van impulsief gedrag) of motivatietesten, uit te voeren.

Wetenschappelijk belang

Het onderzoek dat wij doen draagt bij aan het inzicht in de neurobiologische en daarmee samenhangende gedragsmatige basis van verslaving. Door ons onderzoek zullen wij beter kunnen begrijpen hoe verslavende stoffen de hersenen beïnvloeden en als consequentie daarvan leiden tot het ontstaan van controleverlies over alcoholgebruik. Daarnaast geeft dit onderzoek ook veel nieuwe inzichten in



Muizen (en ook ratten) drinken vrijwillig alcohol in een twee-flessen keuzemodel zoals hier links afgebeeld. Door de toegang tot alcohol te beperken tot 2 uur per dag escaleren muizen in hun alcoholgebruik, wat zelfs leidt tot resistentie tegen aversieve stimuli, indicatief voor alcoholisme-achtig gedrag.

de neuroanatomie van het beloningssysteem als geheel. Dit onderzoek heeft om die reden nadrukkelijk ook belangrijke kruisverbanden met bijvoorbeeld het welzijnsonderzoek dat ook binnen ons departement wordt uitgevoerd. Zo doen wij bijvoorbeeld ook onderzoek naar de relatie tussen sociaal spel of adaptief gedrag en verslavingsgevoeligheid.

Maatschappelijk belang

Verslaving, en met name alcoholverslaving, is een groot medisch en maatschappelijk probleem waar slechts beperkte behandelmethode voor beschikbaar zijn. Het is dan ook van groot belang om in detail de mechanismen te begrijpen die bepalend zijn voor het ontstaan van verslaving. Ons onderzoek is er op gericht om het ontstaan van verslaving te doorgronden. Hierbij maken we nadrukkelijk gebruik van diersmodellen voor verslaving, waarbij we zowel de hoeveelheid van alcoholinname als het controleverlies over

alcoholinname onderzoeken. In combinatie met vernieuwend neurobiologisch onderzoek maakt dit ons onderzoek uniek. Wij streven er nadrukkelijk naar dat ons onderzoek nieuwe aanknopingspunten zal geven om vernieuwende, adequatere behandelmethode voor verslaving te ontwikkelen.

Resultaten

Met ons onderzoek hebben wij laten zien dat ratten en muizen controleverlies over alcoholgebruik ontwikkelen. Zowel muizen als ratten worden na langdurige blootstelling aan hoge hoeveelheden alcohol minder gevoelig voor een bittere smaak van de alcoholoplossing. Dit geeft aan dat de dieren daadwerkelijk verslaafd worden aan alcohol. Bij de ratten vonden wij bovendien een grote individuele variatie tussen de dieren in alcoholgebruik, waarbij wij ook dieren konden identificeren die juist niet verslaafd worden aan alcohol. Wij hebben inmiddels aanwijzingen dat dit verschil

Om de neurobiologie van alcoholverslaving te onderzoeken wordt gebruik gemaakt van lokale infusies van farmaca, virale constructen of, zoals hier afgebeeld, van optogenetica in de hersenen. Met behulp van laserlicht kunnen specifieke neuron populaties of specifieke anatomische projecties ge(in)activeerd worden in vrij bewegende en gedragende muizen. Dit maakt het mogelijk om de bijdrage van specifieke neuronen, hersengebieden en projecties in de hersenen aan escalatie van alcoholgebruik te bepalen.





Naast de vrije consumptie modellen maken we gebruik van operante kooien waarin ratten (en muizen) op een pedaaltje moeten drukken om te werken voor een voedselbeloning of voor alcohol. Met deze taak kunnen we in meer detail de onderliggende oorzaak van bijvoorbeeld individuele verschillen in alcoholconsumptie onderzoeken: is het een verschil in beloningsgevoeligheid, een verschil in motivatie of bijvoorbeeld een verschil in impulscontrole. Bovendien kunnen we met behulp van operante taken bepalen of een dier verslavings-achtig gedrag vertoont. We doen dit door te bepalen of een rat blijft zoeken naar alcohol in een conflictsituatie.

samenhangt met de mate van impulscontrole en cognitief vermogen.

Neurobiologisch hebben wij veel onderzoek gedaan naar de rol van de amygdala, een hersenstructuur die veelal in verband is gebracht met negatieve emoties, zoals angst. Ons onderzoek laat zien dat de amygdala ook heel belangrijk is voor het ontstaan van alcoholverslaving: de amygdala wordt geactiveerd tijdens escalatie van alcoholgebruik en lokale genetische (in)activatie van specifieke genen in de amygdala (PKCepsilon, I4-3-3 zeta) kan de escalatie van alcoholgebruik en het ontstaan van alcoholverslaving remmen dan wel versterken.

Afweging ongerief versus belang

De belasting van de proefdieren in ons onderzoek is beperkt. De dieren kiezen vrijwillig voor de consumptie van alcohol en hebben altijd toegang tot voer en water. Bovendien leidt de hoeveelheid alcohol die de dieren drinken wel tot controleverlies over alcoholinname, maar zonder duidelijke onthoudingsverschijnselen. Voor neurobiologische ingrepen ondergaan de dieren eenmalig een hersenoperatie, in sommige gevallen gevolgd door lokale toediening van farmaca, waaraan we de dieren uitvoerig laten wennen en waar geen additionele anesthesie voor nodig is. Wij zijn derhalve van mening dat het ongerief voor de dieren in ons onderzoek opweegt tegen het belang van dit onderzoek voor alcoholverslaving bij de mens.

3.2.7 Onderzoek naar voedselverslaving

Prof. dr. Roger Adan, Afdeling Neurowetenschappen en Farmacologie (Rudolf Magnus Instituut), Divisie Hersenen, UMC Utrecht

Achtergrond

Er is de laatste tijd veel publiciteit over voedselverslaving. Onze huidige voeding zou allerlei ingrediënten bevatten die verslavend werken en er voor zorgen dat mensen vreetbuien krijgen. De voedingsmiddelenindustrie wordt verweten verantwoordelijk te zijn voor het toenemen van overgewicht en obesitas met als gevolg meer patiënten met onder andere diabetes en hart- en vaatziekten. Onderzoek heeft laten zien dat er vergelijkbare veranderingen zijn in het beloningssysteem (verminderde dichtheid van receptoren voor de signaalstof dopamine in het striatum, een specifiek deel van de hersenen) van verslaafden aan alcohol en drugs en mensen met obesitas.

Doel van het onderzoek

De vraag is echter of er wel voldoende bewijs is dat voedsel verslavend kan zijn en of er op grond hiervan maatregelen genomen moeten worden? Het doel van het Europees FP7 onderzoeksprogramma NeuroFast (<http://www.neurofast.eu/>) is om hier meer inzicht in te verkrijgen.

Keuze voor het diermodel

Waar mogelijk gebeurt dit onderzoek in mensen; zo wordt er bijvoorbeeld in NeuroFast gekeken naar verslavingskenmerken bij mensen met overgewicht. Het bepalen of bestanddelen van voedsel net als drugs verslavend zijn is

echter alleen mogelijk met inzet van proefdieren. Bij mensen is dit niet haalbaar, omdat verschillende voedingsbestanddelen dan gedurende lange tijd gecontroleerd zouden moeten worden gegeven. Als dergelijke voeding verslavend zou zijn, zou het ethisch niet verantwoord zijn mensen hieraan bloot te stellen. Daarom wordt dit in het UMC Utrecht in proefdieren onderzocht.

Eerder Utrechts onderzoek heeft al laten zien dat ratten snel overgewicht ontwikkelen als ze worden blootgesteld aan een keuzemenu van verzadigd vet en suikerwater. Ze worden dan binnen een paar weken glucose intolerant: bij toediening van glucose blijft de bloedsuikerspiegel in deze dikgemaakte ratten langer hoog dan bij ratten op een controledieet. Glucose intolerantie is de eerste stap op weg naar type II diabetes. Interessant was te zien dat ratten die eenmaal gewend waren aan een vet- en suikerrijk dieet, meer gemotiveerd waren te werken om een suikerklontje te bemachtigen. Alsof je, eenmaal blootgesteld aan vet en suiker, niet meer zonder kunt en je verslaafd geworden bent. Maar kunnen we echt spreken van een verslaving aan suiker zoals aan drugs?

Opzet van onderzoek

Het kenmerk van verslaving is verlies van controle over inname van het middel. Eenmaal verslaafd aan cocaïne, zal een rat blijven werken om cocaïne te bemachtigen door op een pedaal te blijven drukken tot een automatische toediening van de drugs volgt. Zelfs wanneer de rat geleerd heeft dat een bepaald signaal betekent dat er geen cocaïne meer te krijgen is, zal het dier nog steeds doorgaan met pedaaldrukken. Cocaïneverslaafde ratten gaan zelfs door met pedaaldrukken als ze een toon horen die ze



Ratten en mensen vertonen een grote gelijkenis in voorkeur voor voedsel: net als mensen houden ratten van chocolade en in het algemeen van suiker- en vetrijk voedsel. Overmatig gebruik leidt ook in ratten tot overgewicht en maakt ratten minder glucose tolerant. Ratten werken graag (drukken op een pedaal, zie foto op pag. 52) om een smartie te krijgen. Deze gelijkenissen in eetgedrag maken het relevant in ratten mechanismen onderliggend aan eetgedrag te ontrafelen. Resultaten verkregen bij ratten en muizen vertalen goed naar de mens.

eerder hebben leren associëren met een milde elektrische voetschok. We hebben deze drie kenmerken (verhoogde motivatie, zoeken naar de beloning terwijl men weet dat er geen beloning te halen is en doorgaan met zoeken naar een beloning ook als dat negatieve consequenties heeft) van verslaafd gedrag ook onderzocht voor suiker.

Resultaten

Hoewel ratten zeer gemotiveerd zijn om suiker te bemachtigen, zijn ze minder bereid tot pedaaldrukken voor suiker dan voor cocaïne, ook als ze eerder blootgesteld zijn geweest aan dik makende diëten. Ratten weten hun motivatie om te pedaaldrukken voor suiker ook veel beter onder controle te houden dan voor cocaïne, als ze een signaal krijgen dat het pedaaldrukken niet meer beloond zal worden of als er een kans bestaat dat ze een milde elektrische schok krijgen. Zelfs als ratten maandenlang zijn blootgesteld aan vet- en suikerrijke diëten, ontstaat er geen verlies van controle zoals dat voor cocaïne bij een deel van de ratten wel optreedt.

In tegenstelling tot verslaving aan drugs als cocaïne, hebben we geen bewijs gevonden dat voedingsbestanddelen net als drugs het beloningssysteem dusdanig kunnen veranderen, dat verslaving volgt. Hoewel mensen met obesitas en vreetbuien hoog scoren op vragenlijsten naar voedselverslaving, gaat het niet om een specifiek bestanddeel in de voeding dat dit gedrag oproept. Net als met een gokverslaving gaat het om verlies van controle van gedrag als mensen de verleiding niet kunnen weerstaan te eten als ze al verzadigd zijn.

Maatschappelijk belang

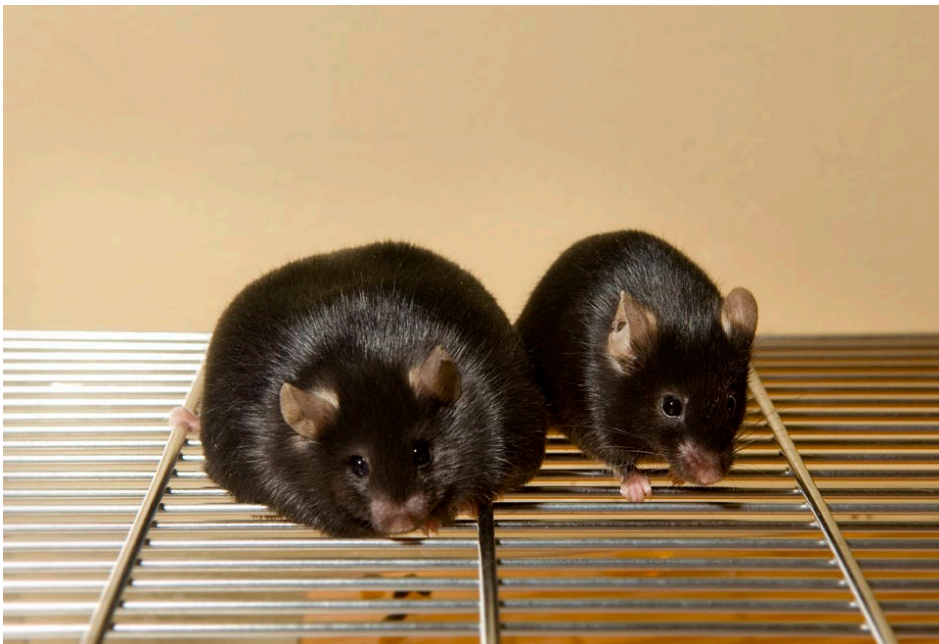
Voeding met een hoog vet- en suikergehalte draagt bij aan het ontstaan van overgewicht en verhoogt daarmee de kans op allerlei ziekten. Het is belangrijk de samenleving hierover voor te lichten. Echter, er is onvoldoende bewijs om bepaalde voeding verslavend te noemen en dat als argument te gebruiken om de voedingsmiddelenindustrie aan te pakken.

Afweging ongerief versus belang

Overgewicht is een belangrijke risicofactor voor het krijgen van type II diabetes en hart- en vaatziekten. Het advies 'meer bewegen en minder eten' is voor velen met overgewicht niet haalbaar. Er treden veranderingen op in het zenuwstelsel (in het beloningssysteem en in de gevoeligheid van het vethormoon leptine), die we nog niet goed in kaart hebben gebracht. Als voedsel net als drugs verslavend is, dan is het belangrijk dit verslavingsmechanisme beter te begrijpen, zodat een betere therapie ontwikkeld kan worden. Een eerste stap hiertoe, is het bepalen of voedsel verslavende eigenschappen bezit. Het huidige onderzoek heeft dat als doel. Het ongerief voor de ratten voor dit onderzoek is gering. Naast het gewone voer, krijgen ratten met regelmaat vet- en suikerrijk voedsel. De ratten in het experiment die toegang hebben tot dit extra voedsel hebben het daardoor wellicht meer naar hun zin dan de controle ratten die alleen gewoon voer krijgen. Om deze redenen achten wij, gezien het belang van het onderzoek, het ongerief voor de proefdieren aanvaardbaar.



Rat in loopwiel tijdens een experiment om te meten hoe actief een rat is.



Obese muis (l) naast een normale kooigenoot (r).

Hoofdstuk 4

Dilemma's bij het in dit jaarverslag gepresenteerde proefdieronderzoek

4.1 Dilemma 1: Verslavingsonderzoek: over ons mensbeeld en de inzet van proefdieren

Dr. Franck Meijboom, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht en Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Weging als de standaard: een complexe opdracht

Voor de uitvoering van elke dierproef geldt als voorwaarde dat het doel van de proef opweegt tegen het ingeschatte ongerief voor het dier. In praktijk betekent dit een complexe ethische afweging, waarbij gekeken moet worden naar de waarde en relevantie van het doel, de mate en duur van het ongerief en de mogelijkheden op het terrein van vervanging, verfijning en vermindering. Die ethische afweging is complex, omdat bij geen van de drie onderdelen helder gedefinieerde parameters zijn, die bijvoorbeeld objectief de waarde van een onderzoeksdoel bepalen of die uniform vaststellen welk ongerief gepaard gaat met een proef. Bovendien is de weging complex, omdat het de inbreng veronderstelt van verschillende wetenschappelijke disciplines en maatschappelijke perspectieven. Niet voor niets heeft de wetgever voor dat laatste voorwaarden opgesteld bij de inrichting van dierexperimentencommissies (DEC). Ten slotte is de weging complex, omdat er in Nederland verschillende visies zijn op de positie van dieren. Ook al start de Wet op de dierproeven (Wod) vanuit het 'nee, tenzij' beginsel, de realiteit is dat niet iedereen die visie deelt. Sommigen wijzen erop dat het beginsel te restrictief is en dat het gezien de wetgeving wereldwijd leidt tot ongelijke kansen voor wetenschap en industrie. Aan de andere kant wordt gesteld dat het 'tenzij' in de wetgeving onterecht is en dat alleen een volledig verbod recht doet aan de rechten van het dier. Ondanks dat de ethische afweging plaatsvindt binnen de kaders van de wet, wordt de afweging toch gecompliceerd door deze pluraliteit aan visies, omdat onderzoekers of de DEC in het maatschappelijk debat vragen krijgen over hun afweging vanuit alle perspectieven.

Dit algemene beeld vormt de context waarbinnen het onderzoek naar verslaving plaatsvindt en ethisch wordt beoordeeld. Hieronder ga ik kort in op een aantal centrale discussies bij het verslavingson-

derzoek: allereerst de waarde en relevantie van het onderzoek en vervolgens de discussie over de dierproefvrije alternatieven.

De waarde van het doel en ons mensbeeld

Hoe belangrijk is verslavingsonderzoek? Het antwoord op die vraag is niet eenvoudig te beantwoorden. Verslaving is een vorm van voortdurend en dwangmatig gedrag dat gericht is op gebruik van bepaalde middelen (bijvoorbeeld cannabis of alcohol) of specifieke eetpatronen en levensstijlen. Hoe dat er in praktijk uit ziet en wat precies de gevolgen zijn, loopt per casus sterk uiteen. Door deze diversiteit is het niet eenvoudig om te spreken over de waarde van verslavingsonderzoek. In sommige gevallen is er een duidelijk en direct gezondheidsprobleem voor de verslaafde zelf, waardoor hij niet meer normaal kan functioneren. Dit is bijvoorbeeld het geval bij verslaving aan harddrugs. In andere gevallen is de relatie minder direct of heeft de persoon er niet of pas veel later in zijn leven last van, zoals in het geval van roken of gokken. Om te bepalen wat de relevantie is van verslavingsonderzoek is het belangrijk om per casus te kijken naar de impact van de verslaving op de individuele persoon, zijn directe omgeving, maar ook op de samenleving. Bij dat laatste gaat het, bijvoorbeeld, om problemen met betrekking tot veiligheid en openbare orde en om collectieve ziektekosten.

De waarde van verslavingsonderzoek is echter niet alleen afhankelijk van de directe of indirecte gevolgen voor de verslaafde en zijn omgeving. Het probleem van verslaving heeft ook te maken met ons mensbeeld. Het feit dat mensen in hun leven keuzes maken die negatief zijn voor hun gezondheid, is vaak nog geen directe reden voor dieronderzoek. Als mensen er, bijvoorbeeld, voor kiezen om nooit op vakantie te gaan of weinig bewegen, dan zien we dat in eerste instantie als de vrijheid van die persoon om zijn eigen leven in te richten. Die autonomie waarderen we zeer en die vrijheid is zelfs verankerd in wetgeving. Dat maakt verslaving tot een probleem dat verder gaat dan de concrete gevolgen. Als volwassen mensen, die in principe in staat zijn tot het nemen van autonome beslissingen dat niet meer kunnen door het gebruik van alcohol, drugs of medicijnen, dan heeft dat invloed op de morele waardigheid van die persoon. Ook al handelen wij als mensen in praktijk niet altijd verstandig, we beschouwen elkaar wel als mensen die kunnen nadenken, die verantwoordelijkheid kunnen nemen en die afwegingen kunnen maken. Als iemand dat door een verslaving aantoonbaar niet meer kan, is dat een probleem en een belangrijke reden om onderzoek te doen naar de achtergrond en mogelijke aanpak van zo'n verslaving. Vanuit dit perspectief draagt het onderzoek eraan bij om mensen weer volwaardig

te laten functioneren als autonome personen, of op z'n minst om inzicht te krijgen in de factoren die ervoor zorgen dat mensen die vrije keuze (deels) verliezen.

Onderzoek naar verslaving is daardoor meer dan een luxe vraagstuk. Het is verbonden met serieuze gezondheidsvraagstukken en maatschappelijke problemen, maar raakt ook aan de waarde die wij hechten aan onze menselijke autonomie en de daarmee verbonden capaciteit om vrije en zelfstandige keuzes te maken.

Het dubbele probleem van de discussie over alternatieven

Dat het verslavingsonderzoek waardevol is, wil echter nog niet zeggen dat proefdiergebruik in deze context onmiddellijk gerechtvaardigd is. Een belangrijke stap die aan de weging tussen doel en ongerief voorafgaat, is de vraag naar de mogelijkheid om het onderzoek zonder dieren uit te voeren. Het is immers een probleem dat zich bij mensen voordoet en niet bij dieren. In die discussie spelen twee argumenten een belangrijke rol. Allereerst, het argument dat dieronderzoek start aan de verkeerde kant van het probleem. Dit argument stelt dat niet inzicht in de ontwikkeling of behandeling van verslaving de primaire aandacht moet krijgen, maar dat de focus moet liggen op het verbieden van middelen die een verslavende werking hebben. Intuïtief is dit een sterk argument: pak het probleem bij de bron aan en richt je niet op symptoombestrijding. In praktijk blijkt dit echter uiterst lastig. In sommige gevallen, zoals bij alcohol, zou een volledig verbod in het kader van het verslavingsgevaar disproportioneel zijn, omdat veel mensen die alcohol nuttigen geen verslaafden zijn. Daarnaast staat ter discussie of een wettelijk verbod ook echt invloed heeft op het voorkomen van verslaving, zoals in het geval van drugs. In de discussie over alternatieven is het sterkste argument echter dat die middelen op dit moment beschikbaar zijn en concreet leiden tot verslaving. Diegenen die daar nu aan lijden doen een appèl op ons en dat vraagt om meer dan een discussie over de (toekomstige) beschikbaarheid van verslavende middelen.

Dat brengt ons bij het tweede argument. Waarom doen we het onderzoek niet bij mensen zelf? Het antwoord daarop ligt minstens zo ingewikkeld. Voor een deel gebeurt dit ook, maar het ligt gevoelig. Bij studies met mensen is het criterium van 'geïnformeerde toestemming' cruciaal. Deelname aan een onderzoek is pas toegestaan als de persoon zelf vrijwillig instemt. Juist dat laatste ligt bij de verslaafden ingewikkeld. Het feit dat zij lijden aan een verslaving betekent vaak dat het oordeelsvermogen in meer of mindere mate beperkt is. Die kwetsbaarheid vraagt om terughoudendheid. Tegelijk zijn er ook onderzoeken nodig om achterliggende mechanismen in kaart te brengen die, zonder zeer vergaande

ingrepen of zelfs het beëindigen van het leven van een proefpersoon niet mogelijk zouden zijn en daardoor ethisch gezien ontoelaatbaar zijn. Hierdoor is een volledig dierproefvrije aanpak voorlopig nog niet mogelijk bij het verslavingsonderzoek.

En het dier dan...?

Hierboven stelde ik dat verslaafden in een kwetsbare positie zitten en dat dit tot terughoudendheid leidt in eventueel onderzoek en dat levenseinde als eindpunt van een onderzoek ethisch onacceptabel is bij humaan onderzoek. Nu kun je je afvragen waar dan het verschil zit met het dier. Ook die kunnen we niet vragen naar hun instemming en ook voor veel dieren betekent het einde van de proef dat er euthanasie volgt. Die spanning maakt dieronderzoek ook iets dat om grote zorgvuldigheid vraagt en nooit tot makkelijke antwoorden leidt. Toch zit in het 'tenzij' van de Wet op de dierproeven het verschil tussen mens en dier. Waar we bij mensen tot een principiële afwijzing komen, is er bij dieronderzoek ruimte voor uitzondering op het verbod. Onder voorwaarden mag het en bij de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht gebeurt het ook. Dat wil echter niet zeggen dat dieronderzoek normaal wordt. Het vraagt altijd om zorgvuldige reflectie ook al waarderen we het onderzoek naar verslaving als maatschappelijk en wetenschappelijk zeer relevant.

4.2 Dilemma 2: Dierproeven voor de intensieve veehouderij, een dilemma?

Marja Zuidgeest, directeur Stichting Proefdiervrij

Inleiding

Stichting Proefdiervrij zet zich in voor een toekomst zonder proefdieren. Proefdiervrij helpt wetenschappers, ondernemers en de overheid bij de ontwikkeling van nieuwe proefdiervrije technieken, door voorlichting te geven, partnerschappen aan te gaan en samen over proefdiervrije oplossingen na te denken. Proefdiervrij zoekt de dialoog. Aan mij als directeur van Proefdiervrij zijn twee verslagen van onderzoeken voorgelegd om op te reageren; een kans tot dialoog dus.

De twee verslagen betreffen onderzoeken om het welzijn van dieren in de intensieve veehouderij te verbeteren. Daarvoor worden dierproeven gedaan. Het betreft een onderzoek naar het effect van een laag geboortegewicht van varkens op hun leercurve en een onderzoek naar de hersenactiviteit van de legkip, zie paragraaf 3.2.1.

Dierproeven voor de bio-industrie

De eerste spontane reactie is: dat vind ik twee keer niets. Proefdiervrij zet zich in voor de proefdieren. Als ik het woord dierproeven hoor, dan denk ik meteen al: niet doen. Als het dan ook nog is voor een industrie die heel veel dierenleed veroorzaakt, heb je helemaal de neiging om dat volstrekt af te wijzen. Dat is toch dubbel zo erg: dierenleed veroorzaken om ander dierenleed te verzachten in plaats van te verhelpen. Hier zou je de Gordiaanse knoop willen doorhakken. Hou op met deze manier van veehouderij, dan hoeft je er ook geen dierproeven voor te doen.

Mogelijkheid voor dialoog?

Daarmee heb je het dilemma effectief van je bordje geveegd, maar je hebt je ook buiten de discussie geplaatst terwijl Proefdiervrij juist de dialoog zoekt. Je kan het toch niet zomaar wegpoetsen. Het dilemma wat zich opdringt is: moet je altijd de dialoog aangaan? Zijn sommige onderwerpen niet zo verwerpelijk, dat je er sowieso neen tegen moet zeggen als Proefdiervrij? Je staat voor de dieren. Hoe geloofwaardig ben je als je je mengt in een discussie over intensieve veehouderij?

Toch doe ik een poging om haakjes te vinden om het gesprek aan te gaan. Ik wil graag weten waarom een onderzoeker het onderzoek uitvoert dat hij of zij doet. Wat motiveert haar/hem? Welke verantwoording wordt er gegeven? En biedt dit een opening om de dialoog aan te gaan?

Varkensonderzoek: Wetenschappelijke belang

De wetenschappelijke relevantie van het varkensonderzoek is wel erg mager omschreven: het effect van geboortegewicht op de latere ontwikkeling van het varken. Als nieuwsgierige leek wil ik dan weten waarom dit binnen de wetenschap een relevante vraag is. Wat draagt het antwoord op deze vraag dan bij aan de verdere ontwikkeling van de wetenschap? Alles is interessant om te weten, maar hoe past het in een groter geheel?

Is dit nu het wetenschappelijk belang waaraan wij schaarse onderzoeksgelden willen besteden? Veel meer dan 'interessant om te weten' komt hier niet uit. Wat is de relevantie van dit onderzoek voor de wetenschap in een groter kader?

Varkensonderzoek: Maatschappelijke belang

De maatschappelijke relevantie wordt als volgt omschreven: "Wellicht kan dit onderzoek leiden tot aanbevelingen die het welzijn van vleesvarkens kunnen verbeteren" (citaat uit de beschrijving, let vooral ook op de driedubbele slagen om de arm). Is dit nu wat je in normaal Nederlands als maatschappelijke relevantie zou bestempelen? Ik vind dat de maatschappelijke relevantie hier wel erg met de haren wordt bijgesleept. Mij bekruipt het gevoel dat als je echt naar maatschappelijke relevantie wilt kijken, je naar de oorzaak van het probleem moet kijken. En dat is de bio-industrie zelf. In de samenleving groeit de afkeer van de bio-industrie. Het is een dieronwaardige manier van dieren houden.

Legkippenonderzoek: Wetenschappelijk belang

Ook hier loop ik weer vast. Weer denk ik, interessant om te weten, maar waarom is dit onderzoek het meer waard om uitgevoerd te worden dan ander onderzoek? Ook hier mis ik weer het bredere kader.

Legkippenonderzoek: Maatschappelijk belang

De beschrijving van het maatschappelijk belang blijft steken in algemene statements. De bio-industrie is een maatschappelijk probleem en wetenschappelijke informatie kan een bijdrage leveren bij het opstellen van een dierenwelzijnsbeleid. Maar hoe deze argumenten zich vertalen naar dit specifieke onderzoek, lees ik niet.

De dilemma's van de dialoog

Proefdiervrij waardeert de openheid waarmee de Universiteit Utrecht over het gebruik van proefdieren rapporteert. Zeker over een gevoelig onderwerp als de bio-industrie. En wij waarderen het dat Proefdiervrij is gevraagd op deze onderzoeken te reageren. Maar dat zet mij meteen voor een stevig dilemma. Het is gemakkelijk om tegen dit soort onderzoek te zijn en het flink te bekritisieren. Maar met kritiek alleen en aan de kant blijven staan kom je niet verder. Hoe langer ik er over nadenk, hoe meer ik tot de conclusie kom dat ik niet altijd de dialoog kan en wil aangaan. Als een onderzoeker proefmuizen gebruikt om bijvoorbeeld onderzoek te doen naar longaandoeningen, dan kan ik me in ieder geval vinden in het doel van het onderzoek. Ik vind het ook belangrijk dat mensen genezen worden van longziektes. Bij het middel, de dierproef, zet ik vraagtekens. Waarom kan het niet met humane longcellen? Welke kennis is nog nodig om het zonder proefdieren te doen? Maar als je het doel van het onderzoek -in dit geval welzijnsverbetering in de bio-industrie- al niet ziet zitten, komt een dialoog niet van de grond. Ik denk dat we moeten constateren dat hier een grens ligt aan de dialoog.

Bijlage 1

Speerpunten onderzoek UMC Utrecht

Speerpunt Brain

Het speerpunt Brain richt zich op beroerte, ADHD/autisme, bipolaire stoornissen/schizofrenie en ALS.

Het brein is voor velen het meest interessante orgaan van ons lichaam, maar ook het meest onontgonnen terrein van de geneeskunde. Dit speerpunt focust op het verder ontginnen van de psychiatrische stoornissen ADHD, autisme, schizofrenie en bipolaire stoornis, en neurologische aandoeningen zoals beroertes, infarcten en de snel slopende spierziekte ALS.

Het doel is om excellent onderzoek te verrichten op basis waarvan resultaten en kennis kunnen worden ingezet voor betere therapieën en topzorg om zo het UMC Utrecht in 2015 te laten behoren tot de wereldtop in onderzoek naar genen- en omgeving- interactie.

Speerpunt Immunity

Het speerpunt Immunity richt zich op opportunistische infecties, immuundeficiënties en chronische ontsteking.

Het afweersysteem kan grofweg op twee manieren falen: het ruimt óf te weinig óf te veel op. Patiënten met een onregelde afweer zijn niet in één of twee specialismen te vangen. Reuma, taaislijmziekte, chronische darmontstekingen, bloedvergiftiging; in alle aandoeningen behorende bij dit speerpunt speelt onregelde afweer een grote rol. Binnen dit speerpuntgebied zullen twee centra worden

neergezet: een behandelcentrum voor infectieziekten en een kennis- en onderzoekscentrum voor klinische immunologie. Uiteraard is er overlap: kruisbestuiving levert veel op.

Het doel is dat in 2015 patiënten met een verstoorde afweer in het UMC Utrecht de beste behandeling krijgen en dat kennis en kunde dan heeft geleid tot een verminderd risico op infecties.

Speerpunt Circulation

Het speerpunt Circulation richt zich op: patiënten met een vaataandoening in de hersenen, patiënten met een ischemische aandoening aan hun hart, patiënten met een aandoening van de bloedcirculatie in de perifere vaten en patiënten met een hoog risico op hart- en vaataandoeningen.

Dit speerpunt focust erop om mensen langer en gezonder te laten leven én de weg daar naartoe te verbeteren. Minder snijden en prikken, gerichte en verfijnde medicatie: allemaal winst, zelfs als mensen niet beter worden, want mensen met hartfalen, aderverkalking en beroertes blijven of worden vaak chronische patiënten. Missie is om te zorgen dat het infarct of de beroerte zich niet herhaalt. Ook is het de bedoeling de patiënt te blijven volgen en ervoor te zorgen dat ze na hun contact met het UMC Utrecht niet tussen wal en schip belanden.

Het doel is om in 2015 hét “gezonde vaten”- beeldmerk van Nederland te zijn. Zowel voor patiënten als voor onderzoekstalent is het UMC Utrecht the place to be.

Speerpunt Cancer

Het speerpunt Cancer richt zich de komende vijf jaar op de behandeling van maag-darm-leverkanker en borstkanker.

De focus van dit speerpunt ligt op het ontwikkelen van betere manieren van diagnose en behandeling. Elke patiënt is uniek, elke tumor is uniek. Doordat men steeds beter het genetische profiel van een tumor kan vaststellen, ontwikkelen behandelingen zich naar personalized cancer care. Op basis van dat genetisch profiel kunnen medicijnen ontwikkeld worden, die de foute eiwitten, het product van de foute genen in de tumor, uitschakelen. Het allerbeste is ingrijpen vóór tumoren ontstaan. Dit speerpunt focust tevens op intensieve screening, waarbij bijvoorbeeld wordt gekeken of in tepelvocht van vrouwen die een hoog risico op het ontwikkelen van borstkanker hebben, specifieke afwijkende genen te vinden zijn die aangeven dat kanker aan het ontstaan is, en dat men dus een behandeling moet inzetten

Het doel is om in 2015 patiënten met kanker steeds gericht individueel te kunnen behandelen en begeleiden en dat patiënten langer dan ooit verder kunnen met leven in plaats van ziek zijn.

Speerpunt Stem Cell

Het speerpunt Stem Cell richt zich op: stamceltherapieën, tissue engineering (regeneratieve geneeskunde) voor het bewegingsapparaat, maagdarmsstelsel en het hart.

Regeneratieve geneeskunde (uit eigen stamcellen weefsel kweken dat beschadigd weefsel in het lichaam vervangt) gaat bij heel veel ziektebeelden een belangrijke rol spelen. Reuma, kindergeneeskunde, orthopedie, cardiologie... veel patiënten in het UMC Utrecht krijgen er mee te maken. De focus ligt op het bewegingsapparaat, op het hart en op maag/darmaandoeningen. De inzet is om regeneratieve therapieën te ontwikkelen voor in de kliniek.

Het doel is om in 2015 een van de beste Regenerative Medicine laboratoria in Europa te hebben en dat het UMC Utrecht dan een magneet is voor klinische topstamcelonderzoekers.

Speerpunt Child Health

Het speerpunt Child Health richt zich op: chronische ontsteking, luchtweginfecties, stamceltherapieën en vruchtbaarheidsinterventies.

Child Health is een breed speerpunt. Het volgt het kind vanaf de conceptie tot zijn 18e levensjaar. Zowel zorg als onderzoek zijn gericht op alle fases die het kind in deze tijd doorloopt. Centrale thema's zijn vruchtbaarheidsbehandelingen, chronische ontstekingsziektes (zoals reuma en luchtweginfecties) en weesziektes (zeldzame aandoeningen waarbij genetica en regeneratieve geneeskunde uitkomst moeten gaan bieden). Zo kunnen ze in het Hubrecht Instituut nu 'minidarmpjes' maken met weefsel uit één darmstamcel. Het streven is om de eerste darmstamceltransplantatie in het Wilhelmina Kinderziekenhuis plaats te laten vinden.

Het doel is om in 2015 klaar te zijn voor de eerste darmstamceltransplantatie bij kinderen met een chronische darmziekte.

Bijlage 2

Focusgebieden onderzoek Universiteit Utrecht

Groei en differentiatie

Het ontrafelen van moleculaire processen die ten grondslag liggen aan de verschillende fasen van de levenscyclus van cellen is van vitaal belang om hun normale ontwikkeling en rol bij ziekte te kunnen begrijpen. In dit focusgebied richten experts op het gebied van genoom-analyse (analyse van ons erfelijk materiaal), oncologie (kanker) en celbiologie (onderzoek naar onderdelen van de cel en de relatie tussen deze onderdelen) zich op het onderzoek van de biologie van weefsel-specifieke stamcellen, pluripotente embryonale stamcellen (dit zijn stamcellen die zich tot verschillende cellen kunnen specialiseren) en kankercellen. Hierbij wordt een geïntegreerde benadering gehanteerd, van moleculen tot cellen en van fundamentele biologie tot de klinische praktijk bij dieren en menselijke patiënten.

Dankzij de unieke gecombineerde expertise en geavanceerde technologieën van het Hubrecht Instituut, de faculteit Diergeneeskunde en het UMC Utrecht hopen we geneesmiddelen te vinden voor ziekten die nu nog ongeneeslijk zijn. We streven ernaar nieuwe strategieën te ontwikkelen voor de behandeling van kanker; het herstellen van weefsel dat ernstig beschadigd is door chronische ziekten (regeneratieve geneeskunde) en het oplossen van vruchtbaarheidsproblemen bij menselijke patiënten en dieren.

Infectie & immuniteit

De gevolgen van infectieziekten en immuunziekten voor de samenleving zijn enorm, zowel op het gebied van gezondheid als economie. We hoeven hiervoor alleen maar te denken aan de recente uitbraken van vogelgriep en het groeiende probleem van resistente ziekenhuisbacteriën om te beseffen waarom onderzoek op dit gebied van zeer groot belang is. Het ontwikkelen van nieuwe wetenschappelijke strategieën voor de preventie en genezing van (opnieuw) opkomende infecties en chronische ontstekingsziekten in de bredere context van volksgezondheid en milieu vormt de kern van het focusgebied. In de moleculaire en klinische onderzoeksprogramma's werken deskundigen op het gebied van gezondheid van mens en dier en milieuhygiëne nauw samen op alle niveaus: cellen, organen, patiënten, bevolking en veeteelt. Deze samenwerking biedt de optimale setting voor de klinische toepassing van ons zuiver wetenschappelijke onderzoek en voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en humane en veterinaire vaccins. Dit zal een belangrijke bijdrage leveren aan de kwaliteit van de gezondheid van mens en dier; met de bijbehorende economische voordelen.

Levenswetenschappen en biocomplexiteit

Van moleculen tot organismen. Biologische systemen ontlenen veel belangrijke eigenschappen aan een continue uitwisseling van informatie tussen organisatie-niveaus: weefsels, cellen, subcellulaire organellen (kleine onderdelen

van een cel) en moleculaire complexen die eiwitten, DNA (erfelijk materiaal) en lipiden (vetten) bevatten. Dergelijke communicatienetwerken overschrijden individuele niveaus en zijn zeer dynamisch.

De missie van dit focusgebied is het vastleggen van de essentie van biologische systemen door netwerken te ontcijferen die biologische processen op alle organisatieniveaus reguleren. Om de complexiteit van levende organismen te begrijpen, is naast gegevens van hoge kwaliteit ook nieuwe informatica nodig om deze gegevens te koppelen.

De uitdaging is het opzetten van een gezamenlijk centrum voor biologische, structurele en computerexpertise in Utrecht, waar onderzoeksgroepen die zich richten op biomoleculaire analyse, biocomplexiteit en bio-imaging nauw samenwerken om meer inzicht te verwerven in de regulatienetwerken binnen en tussen cellen. De verwachting is dat dit soort onderzoek zal leiden tot biotechnologische innovatie, verbeterde duurzame landbouw en een diepgaander begrip van ziekteprocessen.

Cardiovasculair onderzoek

Hart- en vaatziekten zijn in de westerse wereld nog steeds de belangrijkste oorzaak van sterfte. Echter, de laatste decennia is er belangrijke vooruitgang geboekt bij de ontwikkeling van nieuwe en werkzame behandelingen. Het hedendaagse onderzoek richt zich derhalve meer en meer op vroegtijdige diagnose en preventie. In het UMC Utrecht speerpunt "Circulation" staan de 3Ps centraal: predictie, prognose en preventie. Het belangrijkste onderwerp in het focusgebied is het in

patiënten cohorten (groepen) zoeken naar genetische en moleculaire markers (specifieke genen of eiwitten) die een verhoogd risico van het ontwikkelen of verergeren van hart- en vaatziekten met zich meebrengen. Hiervoor maken wij gebruik van geavanceerde beeldvormende en moleculaire technieken. Het betreft onderzoek naar (de functie van) onbekende eiwitten die geïdentificeerd worden met behulp van nieuwe technieken, zoals proteomics. Het betreft hier zowel eiwitten afkomstig uit het hart als uit de vaten.

Het tweede belangrijke onderwerp betreft onderzoek naar het vermogen van stamcellen om nieuw cardiovasculair weefsel te genereren, ten bate van patiënten met een levensbedreigende hart- en vaatziekte. Tenslotte wordt farmaco-epidemiologisch onderzoek verricht om de interactie tussen medicatie en het genoom (geheel van erfelijke eigenschappen) van de individuele patiënt beter te begrijpen om zodoende bijwerkingen te voorkomen.

Bij de onderzoeksonderwerpen wordt gestreefd naar het faciliteren van geïndividualiseerde patiëntenzorg.

Geneesmiddelen innovatie

Er is nog steeds een schrijnend gebrek aan werkzame geneesmiddelen voor een groot aantal levensbedreigende en chronische ziekten. Voor de ontwikkeling van deze geneesmiddelen is baanbrekend verkennend onderzoek naar bioactieve moleculen voor de behandeling van ziekten, gebaseerd op belangrijke inzichten in de moleculaire processen die aan deze ziekten ten grondslag liggen, essentieel.

In nauwe samenwerking met groepen in andere focusgebieden van de Universiteit Utrecht richt men zich daarom op het identificeren van mogelijke aangrijpingspunten voor behandeling van ziekten en op het genereren van nieuwe moleculen, methoden, concepten en benaderingen die onmisbaar zijn bij het onderzoek en de ontwikkeling van geneesmiddelen in de farmaceutische industrie.

Andere onderzoeksthema's in dit focusgebied zijn het ontwerpen van werkzaamere afgiftesystemen voor geneesmiddelen en het bewaken van recent geïntroduceerde nieuwe geneesmiddelen om een veilig en optimaal medicijngebruik in de samenleving te waarborgen. Met de aanwezige expertise in zowel de moleculaire en levenswetenschappen als in medisch en diergeneeskundig onderzoek wordt een kennisplatform geboden voor geneesmiddelen bieden om een aantrekkelijke partner voor academische en industriële onderzoekers te zijn.

Epidemiologie

Het epidemiologisch onderzoek richt zich op de oorzaak, diagnose, prognose behandeling en preventie van ziekten of gezondheidsproblemen binnen populaties van mensen en dieren. Het doel is factoren te identificeren welke een bijdrage leveren aan deze fenomenen of deze beïnvloeden. Het domein van het epidemiologisch onderzoek binnen de Universiteit Utrecht is breder in vergelijking met andere universiteiten en omvat een unieke combinatie van internationaal gerenommeerde onderzoeksgroepen verspreid over vier verschillende faculteiten. Uitgangspunt van het onderzoek is de overtuiging dat er binnen humane en

dierlijke populaties beschrijvende en oorzakelijke verbanden bestaan tussen bijv. genetische, levensstijl gerelateerde en omgevingsfactoren enerzijds en het optreden en de dynamiek van ziekten anderzijds. Kennis van deze relaties is essentieel voor het doorgronden en controleren van ziekten. In nauwe samenwerking met medische en veterinaire specialisten wordt gestreefd naar een beter begrip van de etiologie, diagnose, prognose, behandeling en preventie van ziekten, door het doen van onderzoek, verspreiding van informatie en het verzorgen van onderwijs. In afwijking van de meeste epidemiologische onderzoeksgroepen wordt binnen de Universiteit Utrecht de zoektocht naar eerder beschreven verbanden uitgevoerd vanuit een sterke integratie tussen de klinische, milieu georiënteerde, farmacologische, moleculaire en theoretische epidemiologen en statistici. Door deze mondiaal unieke samenwerking tussen onderzoeksgroepen kan worden geprofiteerd van een vergaande integratie van kennis en expertise, met als doel het realiseren van een internationaal leidende positie binnen het humaan en veterinair epidemiologisch onderzoek. Daarbij gaat specifieke aandacht uit naar cardiovasculaire aandoeningen, kanker, allergieën en infectieziekten, waarbij de laatste zowel relevant is voor mens als dier.

Bijlage 3

Referenties

Referenties 3.1.1

- Brambell Committee (Report), HC Deb 15 December 1965 vol 722 cc279-80W
- Duncan, J.H. (1993) Welfare is to do with what animals feel. *J. Agric. Environ. Ethics* 6 Suppl. 2, pp. 8–14
- Duncan, I.J.H. (1996) Animal welfare defined in terms of feelings, *Acta Agriculturae Scandinavica. Section A. Animal Science. Supplementum* (Denmark)
- Myers, D. G. (1992). *The pursuit of happiness: Who is happy--and why*. New York: William Morrow.
- Myers, D. G., & Diener, E. (1995).
- Nota Dierenwelzijn (2007) Ministerie LNV, oktober 2007
- Ohl F., Arndt S.S. and van der Staay F.J. (2008) Pathological anxiety in animals, *The Veterinary Journal* 175
- Stafleu, F.R., Grommers, F.J. and Vorstenbosch, J. (1996) Animal welfare: evolution and erosion of a moral concept. *Anim. Welfare* 5, pp. 225–234
- Mench J.A., Duncan I.J.H. (1998) Poultry Welfare in North America: Opportunities and Challenges *Poultry Science* 77:1763-1765

Referenties 3.2.2

- Boleij, H.; Salomons, A.R.; Sprundel van, M.; Arndt, S.S.; Ohl, F., 2012. Not all mice are equal: welfare implications of behavioural habituation profiles in four 129 mouse substrains. *PLoS ONE* 7(8): e42544; 2012
- Livesey, P.J., 1986. *Learning and Emotion: A Biological Synthesis*. Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Marks, I.M. & Nesse, R.M., 1994. Fear and fitness: an evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethology and Sociobiology* 15, 247–261.
- Ohl, F.; Arndt, S.S.; van der Staay, F.J., 2008. Pathological anxiety in animals. *Vet J*, 175:18-26
- Salomons, A.R.; Arndt, S.S.; Lavrijsen, M.; Kirchhoff, S.; Ohl, F., 2013. Expression of CRFR1 and Glu5R mRNA in different brain areas following repeated testing in mice that differ in habituation behaviour. *Behav Brain Res* 246 (1) 1–9.
- Salomons, A.R.; Kortleve, T.; Reinders, N.R.; Kirchhoff, S.; Arndt, S.S.; Ohl, F., 2010.
- Susceptibility of a potential animal model for pathological anxiety to chronic mild stress. *Behav Brain Res* 209 (2) 241–248.
- Salomons, A.R.; Espitia Pinzon, N.; Boleij, H.; Kirchhoff, S.; Arndt, S.S.; Nordquist, R.E.; Lindemann, L.; Jaeschke, G.; Spooen, W.; Ohl, F., 2012. Differential effects of diazepam and MPEP on habituation and neuro-behavioural processes in inbred mice. *Behav Brain Funct*, 8:30

PROEFDIERKUNDIG JAARVERSLAG 2013

Over de rol van dierproeven in het wetenschappelijk onderzoek en onderwijs van
het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht

Met bijzondere aandacht voor gedragsonderzoek
in relatie tot dierenwelzijn en verslavingsonderzoek



UMC Utrecht



Universiteit Utrecht