

## Oratie Leerstoel Proefdierwetenschappen

Rede uitgesproken op 12 mei 2017 door Prof. Dr. Ir. J.-B. Prins in het Groot Auditorium van de Universiteit Leiden.

### Animal welfare: who cares?

Meneer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, gewaardeerde collega's, geachte toehoorders,

#### Inleiding

“Animal welfare: who cares?”

Het korte antwoord: “Don't we all”, in de context van proefdieren is zeker niet het hele antwoord.

Dat zou overigens wel het gemakkelijkst zijn, want dan zouden we nu naar de borrel kunnen.

Eerder is het antwoord op die vraag afhankelijk van wie je het vraagt. Ook tussen u zullen kritische en minder kritische geluiden te beluisteren zijn als het gaat om het nut en de noodzaak van dierproeven en hoe dat zich verhoudt tot de maximale bescherming van het dierenwelzijn.

Ik had middels antwoordkastjes kunnen peilen wat de stemming in de zaal is, maar helaas, dat is tijdens een oratie niet de bedoeling.

Van een aantal van u ken ik het standpunt. Ik weet dus dat het hele spectrum hier vanmiddag vertegenwoordigd is.

Ik laat het aan u over om mijn lange antwoord dat ik u vandaag mag geven in dat spectrum te plaatsen.

Ik poog u tijdens dit openbaar college te vertellen over de stand van zaken van het “dossier dierproeven” in Nederland en Europa. Voor degenen die meer zijn ingevoerd, zie het als mijn uitnodiging aan u om de gezamenlijke verantwoordelijkheid jegens de dieren die we gebruiken voor onderzoek ten behoeve van de gezondheid van de mens en zijn omgeving te nemen en daar waar nodig om te zetten in gerichte actie.

Met gezamenlijk bedoel ik ook echt gezamenlijk: de onderzoeker, de proefdierwetenschapper, de bestuurder, de overheid, de politiek, de (farmaceutische) industrie en zeker ook het publiek in zijn hoedanigheid als kritische burger en in zijn hoedanigheid als burger die dagelijks gebruik maakt van de verworvenheden van wetenschap en technologie.

In april 2016 richtte Staatssecretaris Van Dam van Economische Zaken zich tot het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, kortweg het NCad<sup>1</sup> genoemd, met het verzoek hem te adviseren hoe we Nederland wereldleider proefdiervrije innovaties kunnen laten zijn in 2025. Dat verzoek had als onderwerp: “afbouwschema”. De Staatssecretaris deed dit verzoek niet uit een vlag van morele hoogmoed, maar gemotiveerd vanuit de internationale en nationale maatschappelijke en wetenschappelijke discussie over het gebruik van dieren voor onderzoek en door het rapport van de Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven (1).

---

<sup>1</sup> <https://www.ncadierproevenbeleid.nl>

Als lid van het NCad kan ik u bekennen, dat ik toch een keer of twee moest slikken toen de vraag van de Staatssecretaris bij ons op de deurmat viel en dat niet alleen vanwege het onderwerp “afbouwschema” maar ook vanwege de termijn waarop de Staatssecretaris een antwoord van het NCad verwachtte, namelijk vóór het einde van 2016.

Dat ik moest slikken is niet zo belangrijk, maar u kunt zich voorstellen hoe de verschillende bij dierproeven betrokken partijen, waaronder: de vertegenwoordigers van het (bio)medisch onderzoeksveld, de farmaceutische industrie en organisaties als Proefdiervrij en Een Dier een Vriend ieder vanuit het eigen gezichtspunt reageerden. Op zijn zachtst gezegd sceptisch dan wel opgetogen. Een transitie naar proefdiervrij onderzoek en de uitwerking in een Agenda Proefdiervrije Innovatie is vergelijkbaar met de transitie die gaande is in de energiesector - de energietransitie – van fossiele brandstoffen naar duurzame energie, zoals wind- en zonne-energie. Waaraan de verschillende stakeholder partijen zich hebben gecommitteerd middels: het energieakkoord<sup>2</sup>.

Hadden we net sinds eind 2014 een herziening van de Wet op de dierproeven achter de rug (2). Een herziening gebaseerd op de Europese Richtlijn uit 2010 voor bescherming van dieren die gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek (3). Een herziening die nogal wat veranderingen teweeg heeft gebracht voor het onderzoek met dieren. En dan nu al die stap verder.

In Europa lag die richtlijn uit 2010 onder vuur vanwege een Burgerinitiatief waarvoor meer dan 1,1 miljoen handtekeningen van inwoners van de EU waren bijeengebracht<sup>3</sup>. Dit Burgerinitiatief, dat volgens de Europese wetgeving mogelijk is gemaakt om de inwoners van de EU in de gelegenheid te stellen om via min of meer directe democratie EU wetgeving ter discussie te stellen, vroeg om een vervanging van die Richtlijn door een verbod op het doen van dierproeven. De Europese Commissie heeft dit Burgerinitiatief in behandeling genomen en na het doorlopen van de afgesproken procedures het initiatief verworpen<sup>4</sup>. Tegelijkertijd verwees de Europese Commissie naar de geplande evaluatie van de Richtlijn in de tweede helft van dit jaar. De Commissie heeft in het kader van de behandeling van het Burgerinitiatief afgelopen december een wetenschappelijke conferentie georganiseerd, getiteld: “Non-animal approaches – the way forward” (4).

Het doel van de conferentie was om in dialoog met de onderzoeksgemeenschap te bespreken hoe de vooruitgang in wetenschap en technologie het beste kunnen worden ingezet om proefdiervrije technieken te ontwikkelen en te valideren die uiteindelijk zouden kunnen leiden tot een proefdiervrije onderzoekspraktijk. Zeer vergelijkbaar en in lijn met de ambitie van de Staatssecretaris.

De collega’s Staal en Mummery van het LUMC waren uitgenodigd als sprekers tijdens deze Europese wetenschappelijke conferentie. Collega Staal maakte duidelijk dat ook in de bestaande onderzoekspraktijk de keuze vóór een dierproef niet altijd zo vanzelfsprekend is als dat vaak gedacht wordt. Collega Mummery illustreerde hoe het samenbrengen van technologische ontwikkelingen en biomedische wetenschappelijke ontdekkingen leidt tot proefdiervrije innovaties.

Afwegingen, uitdagingen en kansen verwoord door LUMC-ers, vooraanstaande onderzoekers in hun vakgebied die met hun bijdragen illustreerden dat de dierproef niet vanzelfsprekend is onder andere door het bij elkaar brengen van verschillende disciplines waardoor innovaties meer kans krijgen.

---

<sup>2</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/convenanten/2013/09/06/energieakkoord-voor-duurzame-groei>

<sup>3</sup> <http://www.stopvivisection.eu/>

<sup>4</sup> <http://ec.europa.eu/citizens-initiative/public/initiatives/successful/details/2012/000007>

Tegelijkertijd maakten ze duidelijk dat dierproeven vooralsnog onmisbaar onderdeel uitmaken van het (bio)medisch onderzoek.

Afgelopen december heeft het NCad dan haar advies: "Transitie naar proefdiervrij onderzoek" aan Staatssecretaris Van Dam aangeboden. Ik had u graag de korte video getoond die voor die gelegenheid gemaakt is, maar ook dat is tijdens een oratie niet de bedoeling. Deze video geeft in minder dan 4 minuten heel duidelijk weer wat de cruciale vragen en dilemma's zijn. U kunt deze video op de website van het NCad vinden. Ik raad u aan daar eens een kijkje te nemen. Er is inmiddels ook een Engelse versie beschikbaar.

Er zijn veel dilemma's bij de keuze voor wel of geen dierproef.

Een afweging van het leed - of vaak aangeduid met de als eufemistisch gekwalificeerde term – het ongerief, dat we de dieren aandoen tegen de verwachte opbrengst van het onderzoek ligt ten grondslag aan iedere dierproef, maar deze afweging blijkt niet gemakkelijk te maken.

Is het verwachte ongerief wel objectief vast te stellen en hoe zit het met de opbrengst van het onderzoek? Gerekend over welke termijn?

En dan de vraag of dierproefvrije methoden wel opwegen tegen wat ook wel de "gouden standaard", de dierproef, wordt genoemd. Terwijl tegelijkertijd duidelijk is, dat niet alle resultaten behaald met dierproeven vertaald kunnen worden naar de mens. Daar is tegenin te brengen dat dat niet zelden te wijten is aan de keuze van het diermodel, eerder dan aan de diermodellen zelf.

Met al die tegengestelde meningen en belangen valt het dierproefvraagstuk in de categorie "complexe vraagstukken" of met een Engelse term ook wel aangeduid als "wicked problem". Waarmee eigenlijk zoveel wordt bedoeld, dat het om een vraagstuk gaat dat moeilijk zo niet onmogelijk is om op te lossen vanwege onvolledige, tegenstrijdige en veranderende eisen die ook nog vaak moeilijk te herkennen zijn.

Wat was het advies van het NCad aan de Staatssecretaris over hoe we Nederland wereldleider proefdiervrije innovaties kunnen laten zijn in 2025 nu uiteindelijk?

Het NCad maakt in haar advies voor wat betreft de mogelijkheden en het beoogde tijdspad voor het vervangen van dierproeven onderscheid tussen grofweg twee typen onderzoek: het wettelijk verplichte veiligheids- en toxiciteitsonderzoek, en het fundamentele en translationele onderzoek, dit is het onderzoek ter vermeerdering van kennis en inzicht in bijvoorbeeld biologische processen met het oog op vertaling naar de mens of het dier. Het merendeel van het onderzoek dat bij het LUMC en de Universiteit Leiden wordt uitgevoerd, moet worden gerekend tot deze laatste categorie.

Het NCad komt dan tot de conclusie dat de transitie naar proefdiervrije innovatie weliswaar van toepassing is op alle typen onderzoek, maar dat de realiteit gebied te onderkennen dat het een transitie met verschillende snelheden zal zijn. In het wettelijk verplichte onderzoek is de transitie naar dierproefvrije methoden binnen die tien jaar realistischer dan in het fundamentele en translationele onderzoek. Dit, omdat in het wettelijk verplicht onderzoek de bottleneck voor invoering van dierproefvrije methoden niet zelden wordt gevormd door wettelijke c.q. politieke barrières en niet perse door het niet voorhanden zijn van een dierproefvrije methode (5).

### **Wetgeving en uitvoering**

Tot de herziene Wet op de dierproeven die op 18 december 2014 inging, had iedere instellingsvergunninghouder toegang tot een proefdierdeskundige of had er zelf een in dienst. De Engelse term verwoord eigenlijk veel beter wat zijn/ haar eigenlijke functie was: Laboratory Animal

Welfare Officer, letterlijk vertaald: de proefdier-welzijns-functionaris. Daarvoor in de plaats is de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) gekomen. Iedere instellingsvergunninghouder heeft nu zelf een IvD of heeft toegang tot een IvD. De IvD heeft het takenpakket van de proefdierdeskundige overgenomen en ex-proefdierdeskundigen zijn benoemd tot voorzitters van de IvDs. Hierdoor is hun expertise behouden gebleven op de plek waar die hoort, namelijk in de IvD.

Door die overdracht van taken van één functionaris naar een team van experts met kennis op het gebied van dierproeven, proefdieren en hun welzijn en vertegenwoordigers van andere wetenschappelijke disciplines en de aanwezigheid van proefdiergeneeskundig advies kunnen we met recht zeggen dat met ingang van die herziene Wet op de dierproeven hogere eisen worden gesteld aan de interne organisatie rond de dierproef en het proefdier.

De IvD als de “proefdierkundige-partner” in het onderzoek met dieren.

Dat schept verwachtingen en verplichtingen ... “noblesse oblige” zou een door mij gewaardeerde collega zeggen.

Ik constateer, dat sinds de inwerkingtreding van de herziene Wet op de dierproeven het wettelijk takenpakket van de IvD, dat al omvangrijk is, almaar wordt uitgebreid met taken die zich al werkenderwijs aandienen en waarvan dan ogenschijnlijk makkelijk wordt gezegd: “Oh, dat kan de IvD wel doen”. Daardoor nemen ook de verantwoordelijkheden van de IvD evenredig toe. De bemensing en organisatie van de IvDs zal daarmee gelijke tred moeten houden. Tegelijkertijd is enige terughoudendheid bij het beleggen van nog meer taken bij de IvD op zijn plaats. Het is daarbij te hopen dat we te maken hebben met een probleem van tijdelijke aard, één van de kinderziektes in de “opstartfase” van de herziene Wet op de dierproeven.

Het IvD-platform als vertegenwoordiger van en aanspreekpunt voor de IvDs zou bij het aanpakken van dit en andere urgente zaken een bepalende zo niet leidende rol moeten nemen. Ik hoop en neem eigenlijk aan dat dat ook daadwerkelijk aan hand is.

De centrale overheid in Den Haag heeft de organisatie en uitvoering van het stelsel voor het verkrijgen van projectvergunningen voor het mogen opzetten en uitvoeren van dierproeven eind 2014 snel van de grond moeten tillen. Ze heeft daarbij gebruikt gemaakt van bestaande organisatie-eenheden zoals Dierexperimenten Commissies (DECs) en ze heeft een aantal nieuwe organisatie-eenheden moeten inrichten waaronder de Centrale Commissie dierproeven – de CCD<sup>5</sup>. Nu maakt de Europese richtlijn, waarop onze herziene Wet op de dierproeven gebaseerd is, het mogelijk om een projectvergunningensysteem in te richten dat zowel het welzijn van het dier maximaal beschermt als tegemoet komt aan een belangrijke voorwaarde voor het kunnen doen van grensverleggend, toonaangevend en competitief (bio)medisch onderzoek, namelijk: flexibiliteit en het snel kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen.

In de periode tussen 2010 en 2014 zijn in eerste instantie door het ministerie van VWS en later door Economische Zaken overleggen georganiseerd met alle betrokken organisaties, de zogenoemde stakeholdersbijeenkomsten, om te komen tot aanpassing van de Wet op de dierproeven en de daarbij horende op te richten organisatie-eenheden en hun relaties. Eén voorstel voldeed aan alle eisen van zowel de wetgever, het maatschappelijk veld als de onderzoeker: een echte, door de Centrale Commissie Dierproeven ook daadwerkelijk centraal uitgevoerde ethische toets van een projectvergunningaanvraag waarin de onderzoeker zijn strategie heeft beschreven om het gestelde

---

<sup>5</sup> <http://www.zbo-ccd.nl>

onderzoeksdoel te bereiken. En vervolgens binnen de eenmaal verleende projectvergunning een lokaal door de IvD uitgevoerde technische toets van een onderzoeksplan c.q. werkprotocol van beperkte omvang waarin op detailniveau de individuele dierproef is beschreven. Nu zijn de ethische en technische toets naar mijn mening nog onvoldoende gescheiden en lijkt het proces te stagneren in wat de indruk geeft van een dubbele toetsing en beperking van de mogelijkheden die het projectvergunningstelsel biedt. Daardoor ontzeggen we ons de voordelen die het projectvergunningstelsel te bieden heeft ten opzichte van het "oude" DEC systeem. We moeten het in Nederland op dit punt niet moeilijker maken dan dat Europa het bedoeld heeft. Het gaat erom dat we in onze opdracht om het welzijn van het dier dat gebruikt wordt voor onderzoek maximaal te beschermen ons telkens afvragen: is het welzijn van het dier hiermee gediend?

De Europese Richtlijn houdt de belofte in van een potentiële win-winsituatie: winst voor het dierenwelzijn en winst voor het wetenschappelijk onderzoek. Om die alsnog in Nederland te laten slagen is de inspanning, samenwerking en welwillendheid van de wetgever, de CCD, de DEC's, de IvDs, de vergunninghouders én de wetenschappers vereist.

## Proefdierwetenschappen

Wat is nu de rol van de Proefdierwetenschappen?

Bij de aanvaarding van zijn ambt als eerste hoogleraar Proefdierkunde in Nederland in 1985 zei de hooggeleerde Van Zutphen: "De Proefdierkunde ontwikkelt zich tot een hulpwetenschap van het biomedisch onderzoek" (6).

Ik weet zeker dat hij dat toen zeer positief bedoeld heeft.

Immers het onderzoek van de Proefdierwetenschapper heeft het dier als onderwerp met thema's als: dierenwelzijn, gedrag, voeding en erfelijkheidsleer.

Ik stel hier, dat de Proefdierwetenschappen niets meer, maar ook niets minder zijn dan voorwaardenscheppend voor het biomedisch onderzoek.

Helaas wordt daar in de praktijk vaak anders tegenaan gekeken of in ieder geval anders mee omgegaan.

Als meest zichtbare exponenten van de Proefdierkunde op de werkvloer werden de voormalig proefdierdeskundigen wel als mede veroorzakers van te veel wettelijke beperkingen, te veel regeltjes en te veel administratieve lastendruk gezien. Daarmee werden hun activiteiten vaak als belemmerend voor de voortgang van het biomedisch onderzoek beschouwd. Een beeld dat versterkt werd doordat de onderzoeksinstituten hun als vertegenwoordiger afvaardigden naar bijeenkomsten over dierproeven met overheid, beleidsmakers, maatschappelijke organisaties en anderen. Dit overigens met de beste bedoelingen, omdat het wel dé proefdierexpert binnen de onderzoeksinstituten was. Zij waren in huis de verpersoonlijking van alles wat het doen van dierproeven mogelijk, maar ook lastig maakte.

Iets soortgelijk geldt overigens voor de leiding van proefdierfaciliteiten, die deels vanwege wet- en regelgeving regels stelt aan toegang en gebruik van de faciliteiten, maar die met de beste bedoelingen aanvult met extra regels. Niet zelden extra regels en voorschriften die niet of onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn en daarom dan terecht door gebruikers ter discussie worden gesteld (7).

Waarom stel ik dan toch dat de Proefdierwetenschappen voorwaardenscheppend zijn voor goede wetenschap?

In toenemende mate verschijnt ook in de wetenschappelijke literatuur kritiek op de vertaalbaarheid van onderzoeksresultaten behaald met dierstudies naar de mens en op de reproduceerbaarheid van onderzoek met dieren. Kritiek die in toenemende mate, meerdere keren per kwartaal te lezen is in de editorials, nieuws en correspondentie secties van toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften als Nature en Science. In die bijdragen worden vele redenen aangevoerd en vele adviezen gegeven wat te doen staat om de vertaalbaarheid en reproduceerbaarheid van dierproeven te verbeteren of ze te vervangen.

Francis Collins, directeur van de National Institutes of Health (NIH) in Amerika zegt in een commentaar in Nature in 2014 met als titel "NIH plans to enhance reproducibility" over die reproduceerbaarheid van dierproeven: "Preklinisch onderzoek en dan met name het onderzoek met diermodellen lijkt het meest te lijden aan het gebrek aan reproduceerbaarheid. Hiervoor zijn eenvoudige en praktische redenen aan te voeren: het door elkaar gebruiken van verschillende sub-stammen van muizen en ratten, de verschillen die nu eenmaal bestaan tussen onderzoekslaboratoria, of subtiele verschillen tussen de werkinstructies die gevolgd worden. Sommige van de niet reproduceerbare rapporten zijn hoogst waarschijnlijk het resultaat van toevallige vindingen die significantie bereikten gekoppeld aan publicatie bias, het fenomeen waarbij vooral positieve resultaten gepubliceerd worden en negatieve resultaten op de plank blijven liggen." (8).

Dit fenomeen wordt versterkt door de manier waarop wetenschap wordt beoordeeld, namelijk op de impact die een wetenschappelijke publicatie heeft onder andere afgemeten naar het aantal keer dat zo'n publicatie door anderen wordt geciteerd.

Het besluit van de KNAW, VSNU en NWO om in het Standaard Evaluatie Protocol (SEP) 2015-2021 waarin de methoden beschreven staan waarmee het onderzoek aan de Nederlandse Universiteiten en NWO en KNAW instituten beoordeeld wordt, de productiviteit in de vorm van zoveel mogelijk wetenschappelijke publicaties te schrappen is wellicht mede daardoor gemotiveerd. De onderzoeksgroepen worden nu beoordeeld op kwaliteit, maatschappelijke relevantie, levensvatbaarheid oftewel hun strategie (9). Een extra factor als maatschappelijke verantwoordelijkheid en dan vooral ten aanzien van het doen van dierproeven en de strategie gericht op het versnellen en versterken van de ontwikkeling en toepassing van proefdierrijke innovatie was een mooie aanvulling geweest en kan wellicht alsnog worden meegenomen en anders in de volgende ronde vanaf 2021.

Naar mijn mening ligt een belangrijk deel van de oplossing van de diergerelateerde oorzaken van het gebrek aan reproduceerbaarheid bij een nauwere en intensievere samenwerking tussen de Proefdierwetenschappen en de andere wetenschappelijke disciplines die werken met dieren in hun onderzoek.

Naast voornoemde redenen voor het gebrek aan reproduceerbaarheid en validiteit van dierproeven worden ook het gebrek aan onafhankelijkheid tussen de planning en de uitvoering van het onderzoek en de analyse van onderzoeksresultaten genoemd, oftewel het gebrek aan blinding en randomisatie. Blinding betekent zoveel als dat degene die de proef heeft opgezet niet weet welk proefdier welke behandeling heeft gekregen. Randomisatie, dat er een willekeurige verdeling is van de behandeling over de proefdieren in het experiment. Hier kan de proefdierfaciliteit als onafhankelijke partner in het onderzoek oplossing bieden.

Ik wil hier graag met de onderzoekers over in gesprek hoe we door het Proefdiercentrum meer bij de uitvoering van de proef te betrekken beter uitvoering kunnen geven aan de kwaliteitseisen ten aanzien van blinding en randomisatie.

Zeker zo belangrijk is de onderlinge samenwerking tussen de proefdierkundige centra te beginnen in Nederland met de leerstoel "Evidence based laboratory animal science" van collega Ritskes in Nijmegen en de collega's in Utrecht, waar ik hoop dat de invulling van de vacante leerstoel van de veel te vroeg overleden collega Ohl, de opvolger van Prof. Van Zutphen, niet lang meer op zich zal laten wachten.

Samen kunnen we Laboratory Animal Science Nederland opnieuw op de kaart zetten.

De lopende samenwerking om te komen tot een nieuw handboek voor het proefdierkundig onderwijs is daar al een goede start voor. Samen optrekken ter versterking van de nationale en internationale positie van de Proefdierwetenschappen ieder vanuit onze eigen interesses en expertisegebieden ten behoeve van het welzijn van het dier en het biomedisch onderzoek.

### Het LUMC en de Proefdierwetenschappen

Vijftien jaar geleden begon ik bij het LUMC als hoofd van het Proefdiercentrum. We zaten toen nog op verschillende locaties, verspreid over het Leidse Bioscience Park. De ambitie was om al het dieronderzoek onder te brengen in één centrale faciliteit volgens de laatste inzichten van verantwoord en kwalitatief goed proefdierbeheer gericht op maximale bescherming van het dier, zijn welzijn en gezondheid als de voorwaarden voor het kunnen doen van kwalitatief goed onderzoek.

In de periode 2006 - 2007 is het Proefdiercentrum in fasen verhuisd naar ons huidige onderkomen en hebben we tegelijkertijd een kwaliteitsslag gemaakt, zowel wat betreft het beheer van de fok van genetisch veranderde muizen en ratten, als de gezondheidsstatus van de kolonie, en wat betreft het aanbod aan specialistische diensten. De proefdierpathologie onder leiding van collega Salvatori heeft zich ontwikkeld tot een niet meer weg te denken onderdeel van menig onderzoeksprogramma in het LUMC en de UL. De Transgenese Faciliteit Leiden, TFL, onder leiding van collega Verbeek die de afgelopen ruim 17 jaar voor de onderzoekers van het LUMC en voor derden unieke genetisch veranderde muizenstammen heeft gemaakt. Stammen die aan de basis staan van toonaangevende wetenschappelijke publicaties.

Samen met het ErasmusMC in Medical Delta verband onderzoeken we de beste manier om de transgenese activiteiten te bundelen om zo nog beter beide instellingen en andere geïnteresseerden van dienst te zijn. Hetzelfde geldt voor de andere diensten die we als proefdierfaciliteiten van het ErasmusMC en het LUMC aanbieden.

Dit alles was en is alleen mogelijk met de steun van het LUMC. Mijn conclusie na deze 15 jaar is, dat inmiddels in alle lagen van de organisatie van de Raad van Bestuur tot op de werkvloer het verantwoordelijkheidsbesef aanwezig is om kwalitatief het beste te willen doen voor de goede zorg voor het dier. Dit is instrumenteel voor een echte "culture of care", een zorgcultuur. Daarvan kan immers pas sprake zijn als die van boven tot diep in de haarvaten van de organisatie is doorgedrongen, en door alle betrokkenen wordt beleefd en gedragen. Echter zonder dagelijkse aandacht en alertheid lukt het niet om die zorgcultuur te behouden, op een hoger plan te brengen en daarin de eerder genoemde transitie naar proefdiervrije innovatie te verankeren. Immers een

continue wisseling van studenten, promovendi, postdocs is kenmerkend voor academische instellingen waar ook nog hele onderzoeksgroepen komen en gaan.

## Onderwijs

Het onderwijs in de Proefdierwetenschappen speelt een centrale rol in het vormen en onderhouden van die “zorgcultuur” in het stimuleren van de juiste attitude ten aanzien van het gebruik van dieren voor wetenschappelijk onderzoek.

Hierbij plaats ik de kanttekening dat wat vandaag goed is, morgen verbeterd moet worden.

De wettelijk verplichte Proefdierkundecursus voor onderzoekers die dieren gaan gebruiken in hun onderzoek, heeft een traditie in Nederland en bij het LUMC. De eerste landelijke Proefdierkundecursus werd ontwikkeld in Utrecht. Daarnaast werd in Utrecht de postdoctorale opleiding tot proefdierdeskundige verzorgd totdat die vanwege de eerder genoemde herziene Wet op de dierproeven niet meer nodig was. Dat neemt niet weg dat de kennis en kunde van die voormalig proefdierdeskundige die zo essentieel is voor de uitvoering van de taken door de IvD, nog wel overgedragen moet worden aan komende generaties. Ik wil dan ook graag met de collega's in Utrecht in gesprek hoe daar invulling aan gegeven kan worden.

De Leidse traditie van de wettelijk verplichte drieweekse Proefdierkundecursus is in 1993 gestart door de collega's Daha en Nibbering. Vanaf 2002 mocht ik samen met collega Reuzel en vanaf 2007 samen met collega Meijers de cursussen organiseren daarbij ondersteund door collega Imthorn. Inmiddels hebben wij samen met een groot aantal docenten een indrukwekkend aantal studenten geneeskunde, biologie, biofarmacie en biomedische wetenschappen, promovendi en postdocs deelgenoot gemaakt van de dilemma's van het doen van onderzoek met dieren. We hebben ze meegegeven wat er nodig is om de verantwoordelijkheid voor het doen van onderzoek met dieren met recht te kunnen nemen. Het is een cursus in “attitude building”: het aanleren van de juiste houding, de kritische houding, de juiste instelling, de verantwoorde instelling, door het aanreiken van het instrumentarium om de keuze voor een dierproef en de uitvoering daarvan geïnformeerd te kunnen maken vanuit het concept van de 3Vs - van Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven (10).

In 2013 ging bij ons de vlag uit toen de Federatie van Europese Proefdierkundige Verenigingen (FELASA<sup>6</sup>) onze cursus als eerste Proefdierkundecursus in Nederland accreditteerde. Het Nederlandse proefdierkundig onderwijs heeft internationaal een goede naam. Het is goed te zien dat nu ook collega coördinatoren van andere Proefdierkundecursussen hun cursussen willen laten accreditereen, zodat die goede naam ook zichtbaar wordt.

De samenwerking in het cursuscoördinatorenoverleg, onder voorzitterschap van collega Van der Valk, is van wezenlijk belang om door middel van discussie en open staan voor elkaars ideeën en kritiek de Proefdierkundecursus up-to-date te houden en verder te verbeteren. Tot de introductie van de diersoortspecifieke modules, zijn stevige discussies gevoerd over het nut en de noodzaak van het gebruik van levende dieren in deze cursus. Hier in Leiden doen we dat nog steeds, ook voor de masterstudenten, in de overtuiging dat het bijdraagt aan het verwezenlijken van het doel van de cursus. Het is vaak de eerste keer dat studenten een levende muis of rat vastpakken en daar een naald in steken. Dat zijn dé momenten waarop de student geconfronteerd wordt met vaak nog niet

---

<sup>6</sup> <http://www.felasa.eu>



eerder ervaren emoties. Ik ben van mening dat het beter is om aan het begin van een carrière onder goed gecontroleerde omstandigheden en onder begeleiding van een instructeur die ervaring op te doen dan later wanneer carrièrekeuzes gemaakt zijn. Het is een eerste kennismaking met het dier en zeker niet dé training die nodig is om daarna zelfstandig aan het werk te gaan. Na de cursus zijn de studenten bevoegd, maar zeker niet bekwaam.

Lukt het nu om die attitude, die verantwoordelijke instelling, blijvend te verankeren?

In mijn ervaring?

Nee!

Maar waar een “zorgcultuur” aanwezig is, is de kans op het onvoldoende nemen van die verantwoordelijkheid minder groot dan wanneer er geen sprake is van zo’n cultuur.

Daarnaast is mijns inziens ook hier het oud Hollands gezegde: “Jong geleerd is oud gedaan” van toepassing.

Hier in Leiden biedt het Interfacultair centrum voor lerarenopleiding, onderwijsontwikkeling en nascholing van de Universiteit Leiden, het ICLON, de kans om voor middelbare scholieren gastlessen te geven. Dit in het kader van hun aansluitingsprogramma VWO-Wetenschappelijk Onderwijs. Ik ben twee gastlessen aan het voorbereiden waarvan ik hoop dat ze door middelbare scholen in Leiden en omstreken worden opgenomen in het curriculum van het nieuwe schooljaar 2017-2018. Het doel is dan om middelbare scholieren kennis te laten maken met alle aspecten van het dierproevenvraagstuk en ze aan te zetten tot nadenken hierover en te komen tot meningsvorming.

Ook in de vorming van de aankomende arts, biomedisch wetenschapper, biofarmaceut en andere professies waar dieren voor onderzoek gebruikt worden, kan niet vroeg genoeg aandacht besteed worden aan wat verantwoord wetenschappelijk onderzoek met en zonder dieren betekent.

In dat kader is de cursus “Scientific Conduct” voor masterstudenten biomedische en biofarmaceutische wetenschappen dit jaar voor het eerst uitgebreid met een college over onderzoek met dieren. Afgelopen maand was de eerste editie waarin het college was opgenomen. Dat was een zeer positieve ervaring. Het is de bedoeling dat het college ook onderdeel gaat uitmaken van de rode draad “Academische en Wetenschappelijke Vorming” van de geneeskundeopleiding.

Onderwijs in de Proefdierwetenschappen onder het motto: “hoe eerder hoe beter om de ontwikkeling van een juiste attitude als ook een kritische houding ten aanzien van nut en noodzaak van dierproeven aan te moedigen en te verankeren”.

## Welzijnsonderzoek

Deze leerstoel biedt ook een platform voor onderzoek naar andere c.q. nieuwe methoden om dierenwelzijn te begrijpen en te verbeteren en de wetenschappelijke basis te leveren voor verfijningsmaatregelen die kunnen worden toegepast bij dieren die nog wel in dierproeven zullen worden gebruikt. Dit soort onderzoek is essentieel willen we kunnen zorgen voor de beste omstandigheden en voorzieningen voor de dieren zodat hun welzijn onder alle omstandigheden maximaal beschermd is en met de dieren betrouwbare resultaten worden gehaald.

Hoe kan ik anders de volledige verantwoordelijkheid nemen voor het “welzijn” van de dieren waar wij als Proefdiercentrum de zorg voor hebben: zitten ze er om de juiste reden, zijn ze zo goed mogelijk gehuisvest, en worden ze zo goed mogelijk verzorgd?

In het begrip “welzijn” betrek ik dan naast het welbevinden van het individuele proefdier ook of dat proefdier vervangen had kunnen worden. Immers de Proefdierwetenschappen hebben de V van vervanging niet voor niets als eerste V. Desondanks is het meeste proefdierwetenschappelijk onderzoek gemotiveerd door de Vs van vermindering en verfijning.

In 1997 publiceerde Poole een artikel met de titel: “Happy animals make good science” (11). Hij behandelt in dat artikel de vraag of het niet alleen beter is voor het dier wanneer het in goeden doen is, maar ook voor de kwaliteit van de wetenschappelijke resultaten die met zo’n dier behaald worden?

Wat is een "dier in goeden doen"?

In 1965 definieerde Professor Roger Brambell zijn vijf vrijheden op basis van een rapport opgesteld voor de Engelse regering over landbouwhuisdieren (12). Volgens dat rapport is het dierenwelzijn goed wanneer aan alle vijf vrijheden is voldaan. Ze zijn daarom ook zo fundamenteel in de discussie over het gebruik van dieren voor wetenschappelijke doeleinden. Aangezien ik niet altijd ervaar dat ze bij elke toehoorder bekend zijn, overigens ongeacht het gezelschap, kies ik er ook bij deze gelegenheid voor ze integraal te noemen:

1. de vrijheid van honger en dorst [*- door te zorgen voor continue toegang tot vers water en voedsel*];
2. de vrijheid van leed [*- door te zorgen voor de soort juiste leefomgeving inclusief schuil- en rustplaatsen*];
3. de vrijheid van pijn, letsel en ziekte [*- door preventie en snelle diagnose en behandeling*];
4. de vrijheid om normaal gedrag te vertonen [*- door voor voldoende geschikte leefruimte voor de soort te zorgen en de aanwezigheid van soortgenoten*];
5. de vrijheid van angst en nood [*- door te zorgen voor leefomstandigheden voor en behandeling van de dieren gericht op het voorkomen van mentaal lijden*].

In het onderzoek met dieren is het bijkans onmogelijk om niet op enig moment inbreuk te maken op één of meer van deze vijf vrijheden, omdat anders het doel van de proef niet bereikt kan worden. Maar dan moet het ongerief c.q. leed voor het individuele dier wel tot het minimum worden beperkt.

Dit behoort bij uitstek ook tot het terrein van de Proefdierwetenschappen.

Binnen het Proefdiercentrum van het LUMC hebben we de beschikking over volledig gedigitaliseerde "big brother"-achtige kooisystemen voor muizen waarmee we de dieren 24 uur per dag 7 dagen van de week volgen in hun dagelijkse doen en laten. Sinds ruim twee jaar maken wij deel uit van een consortium van instituten waar we deze nieuwe Digital Ventilated Cage, DVC™, technologie (Tecniplast SpA, Italië), testen, valideren en er welzijnsonderzoek mee doen. Het unieke van het systeem is, dat dit het eerste huisvestingssysteem voor muizen is waarin al de benodigde technologie voor onderzoek van het gedrag van het dier alsmede analyse van de conditie van de directe leefomgeving en de aanwezigheid van voer en water in en om de kooi is geïntegreerd onder de normale huisvestingsomstandigheden. Dus gewoon in een rek met kooien in een dierkamer en niet in een aparte experimentele setting.

Met de consortium partners hebben we aangetoond dat met dit systeem afwijkend gedrag van dieren eerder wordt gesignaleerd dan bij de wettelijk verplichte dagelijkse controle. Maar nog belangrijker is, dat we gedragsuitingen detecteren die eerder niet werden gezien, bijvoorbeeld

omdat ze alleen in het donker (*als de dieren actief zijn en wij slapen*) zijn waar te nemen. Met andere woorden:

- welzijnsproblemen worden eerder gesignaleerd en beter in kaart gebracht,
- passende maatregelen kunnen genomen worden om de problemen op te lossen en
- er worden meer data verzameld die betrokken kunnen worden bij de uitwerking van de resultaten van de experimenten waarvoor de dieren gebruikt zijn en bij het trekken van conclusies en zo kunnen ze bijdragen aan de validiteit van de dierproef.

Een eenvoudige vraag als: wat voor effect heeft kooiverschoning op de dieren?

We weten dat het agressie en activiteit verhogend werkt, maar wat we inmiddels ook hebben vastgesteld is dat het een aantal dagen kan duren voordat sprake is van een normaal gedragspatroon ook onder verder normale huisvestingsomstandigheden.

De vraag is dan: Wat betekent dat voor de uitkomsten van een lopend experiment?

Hoe zit het met de hoeveelheid licht in een kooi?

De verlichting in de dierkamers hangt aan het plafond. De dieren die in kooien boven in een rek staan, krijgen meer licht dan de dieren die in kooien onder in het rek staan. De effecten daarvan zijn niet proefondervindelijk vastgesteld, maar leveren wel een bias op, oftewel het is een confounder, een extra variabele factor, die van invloed kan zijn op het verloop en daarmee de resultaten van experimenten. Wij kunnen in het DVC™ systeem iedere kooi voorzien van zijn eigen lichtbron en daarmee de lichtcondities in alle kooien gelijk maken; om vervolgens te onderzoeken of standaardisatie van licht in de kooi bijdraagt aan de betrouwbaarheid en kwaliteit van experimentele resultaten.

En zo zijn er ingesleten praktijken rond het doen van experimenten. Nog vorige maand verscheen een artikel waarin het effect van het oppakken van muizen op de uitkomsten van gedragsexperimenten werd gerapporteerd (13). We kunnen met het DVC™ systeem vaststellen wat de effecten in de tijd op het dier en op de groep dieren in dezelfde kooi zijn en daarmee potentieel op de uitkomsten van experimenten.

Al deze informatie over het dier en zijn gedrag komt beschikbaar om te worden meegenomen c.q. meegewogen bij de opzet en planning van experimenten door onderzoekers en bij de analyse van resultaten. Zodoende dragen ze bij aan de validiteit van de dierproef. De DVC™ opstelling is beschikbaar voor onderzoekers van het LUMC om hun dieren gedurende hun onderzoek in te huisvesten. Afspraken zijn reeds gemaakt in het kader van het pijnbestrijdingsonderzoek.

U zult misschien denken: "Een aantal van die dingen hadden ze toch al lang moeten weten of kunnen vaststellen." Ja, een aantal vragen is tot op zekere hoogte in gedragsopstellingen onderzocht, maar nooit in de feitelijke huisvestingsituatie waarin de dieren dagelijks zitten. Dat is nu pas mogelijk met de DVC™ technologie die de afgelopen twee jaar beschikbaar is gekomen.

Het is een voorrecht dat ik in de gelegenheid ben gesteld om hieraan de komende jaren verder te werken en dat ik u hier vandaag over mag vertellen.

## Communicatie

En dat erover vertellen is belangrijk in het kader van onderwijs, wetenschappelijke bijeenkomsten, maar zeker zo belangrijk zo niet belangrijker in verhalen voor het bredere publiek.

Een aantal van u is nog nooit in een proefdiercentrum geweest. U bent van harte welkom om een bezoek aan ons Proefdiercentrum te brengen! Trek er dan wel minstens twee uur voor uit. Want naast de rondleiding met achtergrondinformatie ga ik graag met u in gesprek over wat u dan gezien hebt en wat u daarvan vindt.

Mocht u geen tijd hebben voor een bezoek dan hoop ik u binnenkort samen met het Directoraat Communicatie een vernieuwde website over het onderzoek met dieren bij het LUMC te kunnen presenteren waar we meer en beter dan voorheen informatie geven en waar u met uw vragen over dierproeven terecht kunt.

We hebben immers niets te verbergen!

## Maatschappelijke verantwoordelijkheid

Ik noemde eerder de nieuwe versie van het Standaard Evaluatie Protocol (SEP) van de KNAW, VSNU en NWO waarin de onderzoeksgroepen alleen nog worden beoordeeld op kwaliteit, maatschappelijke relevantie, levensvatbaarheid c.q. strategie (9).

In dat kader zou een index die duidelijk maakt hoe onderzoeksinstituten het doen op het gebied van de 3V's een goede aanvulling zijn op de gegevens over proefdiergebruik die nu jaarlijks wettelijk verplicht bij de overheid moeten worden ingeleverd. Zo'n index biedt de mogelijkheid om die getallen in een bredere context te beschouwen. In het eerder genoemde advies van het NCad is zo'n 3V-index ook genoemd.

Marja Zuidgeest van Proefdiervrij, Cyrille Krul van de Hogeschool Utrecht en ik hebben de koppen bij elkaar gestoken, omdat we zo'n index willen realiseren. Het is een index vergelijkbaar met de Access-to-Medicine Index<sup>7</sup> die sinds 2008 iedere twee jaar wordt uitgebracht. Deze Access-to-Medicine Index rangschikt farmaceutische bedrijven op basis van de beschikbaarheid van hun geneesmiddelen in de wereld en dan met name ook in de derde wereld. Het is een relatieve index geen absolute! Het bedrijf dat het 't beste doet voor wat betreft de verspreiding en beschikbaarheid van haar medicijnen ook in landen waar dat moeilijk is, staat boven aan. Glaxo Smith Kline (GSK) staat bij de laatste publicatie van eind 2016 voor de derde keer op rij bovenaan. GSK doet er alles aan om die positie te handhaven. Andere farmaceutische bedrijven gaan de competitie aan. De status van de Access-to-Medicine Index is inmiddels zodanig dat bedrijven die niet op de lijst voorkomen, echt wat hebben uit te leggen.

De Index is geen rigide meetinstrument, maar wordt regelmatig verfijnd om de realiteit steeds beter weer te geven. Ieder farmaceutisch bedrijf houdt dus inmiddels rekening met die Index en probeert zo goed mogelijk voor de dag te komen. Nogmaals: relatief ten opzichte van de ander.

In 2011 startte het door het ministerie van EZ en de provincie en gemeente Utrecht gefinancierde SLIM – Sneller van Innovatie naar Mens – project<sup>8</sup>. In dit project is een basis gelegd en een concept voorstel ontwikkeld voor een internationale benchmark voor de implementatie van 3V-methoden naar analogie van de Access-to-Medicine Index. Aan het einde van het SLIM-project was de conclusie dat eerst een haalbaarheidsstudie zou moeten worden uitgevoerd. Wij – Cyrille Krul, deelnemer aan het SLIM-project, Marja Zuidgeest en ik gaan dat doen in het LUMC en naar wij hopen het UMCU en

---

<sup>7</sup> <http://www.accesstomedicineindex.org/>

<sup>8</sup> <http://www.innovativetesting.nl/slim>

de Universiteit Utrecht. De doelstelling is om dit te doen gebruikmakend van informatie die nu al bij de instellingen aanwezig is in de vorm van registraties en databanken.

Waarom?

Omdat de projecten die gefinancierd en gelabeld zijn als onderzoek gericht op het vervangen van dierproeven, eenvoudig te herkennen zijn als 3V-activiteiten. Maar er is zoveel meer wat niet als zodanig erkend en herkend wordt, zoals investeringen die gedaan worden door instellingen in het kader van technologische en wetenschappelijke vooruitgang met als “bijvangst” dat ze ook nog bijdragen aan vermindering en verfijning van dierproeven, gewoon betere wetenschap met minder of wellicht zonder dieren.

Maak zichtbaar wat instellingen doen om dierproeven te vervangen, maar ook wat ze doen om ze te verminderen en te verfijnen en wat het beleid daarop is en hang daar een waardering aan – dat is wat de bedoeling is van deze 3V-Index.

### Vervanging en de transitie naar dierproefvrije methoden

Zoals gezegd is de V van Vervanging niet voor niets de eerste V van de drie.

Ik vind het dan ook niet meer dan vanzelfsprekend dat deze leerstoel bij het LUMC en de Universiteit Leiden zich openstelt als platform waarop zij die dierexperimenten plannen en uitvoeren vanuit de onderzoeksprioriteitsgebieden en zij die faciliteren en begeleiden, in gesprek gaan over:

- welke belangrijke onderzoeksvragen de komende jaren beantwoorden moeten worden
- en over de technologische ontwikkelingen die daarbij kunnen worden ingezet dan wel moeten worden uitgebouwd.

Dit om de gebieden waar de grootste kansen liggen op het vervangen van dierproeven zichtbaar en bereikbaar te maken, maar ook die gebieden te identificeren waar dierproeven vooralsnog onmisbaar onderdeel uit zullen maken van de onderzoekspraktijk.

De leerstoel en daarmee het Proefdiercentrum als 3V-platform.

Dit biedt ons binnen het LUMC en de UL de gelegenheid om ook op het dossier van dierproeven beleidsrijk en initiatiefrijk te zijn mede als antwoord op de inzet van de politiek: Nederland gidsland proefdiervrije innovatie en koploper in 2025.

De vergelijking met de energietransitie en het energieakkoord<sup>9</sup> is al gemaakt, maar voor wat betreft de financiering gaat die vergelijking niet op. Tot 2020 is voor de energietransitie 2 tot 3 miljard euro per jaar begroot. De overheid neemt daarvan een flink deel voor haar rekening middels regelingen, leningen en garanties. Tot nu toe heeft het ministerie van EZ voor de Agenda Proefdiervrije Innovatie nog niet de beurs getrokken. Ik hoop, dat het wat dat betreft nog vroeg dag is.

### Toekomst

Hetzelfde geldt voor het welzijnsonderzoek.

Het blijkt zeer lastig om daarvoor financiering te vinden. Waren er onder de onderzoekssubsidieprogramma's van de EU, zoals FP6 en 7, nog subsidies voor dierenwelzijnsonderzoek, in het Horizon 2020 programma zijn die geheel verdwenen.

---

<sup>9</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/convenanten/2013/09/06/energieakkoord-voor-duurzame-groei>

In Nederland bestaat het ZonMW subsidieprogramma, getiteld: "Meer Kennis met Minder Dieren" waar collega Salvatori nu twee keer succesvol is geweest met "proefdiervervangingsprojectvoorstellen", maar voor het dierenwelzijnsonderzoek is daar weinig tot niets te halen.

Wellicht kunnen we iets met crowdfunding en zou ik daar eigenlijk vanmiddag mee moeten beginnen ... maar dat getuigt niet van goed gastheerschap dus daar zal ik u nu maar niet mee lastig vallen. Toch zou het mooi zijn als er in de Nationale Wetenschapsagenda een route "transitie naar proefdiervrije innovatie" komt én dat er ook nog financiële ruimte wordt gereserveerd voor verfijnings-onderzoek ten behoeve van de dieren die nog gebruikt zullen worden in dierproeven, en daarmee ten behoeve van de kwaliteit van de wetenschap waarvoor ze gebruikt worden.

Immers, de proefdierwetenschappen zijn voorwaardenscheppend voor dierenwelzijn en goede wetenschap.

## Dankwoord

Ik dank de Raad van bestuur van het LUMC en het College van Bestuur van de Universiteit Leiden voor het instellen van deze nieuwe leerstoel en in het bijzonder voor het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld om deze leerstoel te mogen invullen.

Ik dank ...

Ik heb gezegd!

## Referenties

1. In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties. Denktank Aanvullende Financiering alternatieven voor dierproeven in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken (2015) P. Henneman, P. Van Megchelen, M. Pijnappel and H. Smid.
2. "Wet van 26 november 2014 tot wijziging van de Wet op de dierproeven in verband met implementatie van richtlijn 2010/63/EU." (2014) Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden **2014(473)**: 1-23.
3. "Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes." (2010) Official Journal of the European Union(L276): 33-79.
4. Cronin, M. (2016) Report on a Commission Scientific Conference: Non-animal approaches - the way forward. Non-Animal Approaches - The Way Forward, The Egg, Brussels.
5. NCad, Ministerie van Economische Zaken (2016) Transitie naar proefdiervrij onderzoek: over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie.
6. Van Zutphen, L. F. M. (1985) Proefdieren en dierproeven. Proefdierkunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht. Utrecht, University of Utrecht: 1-22.
7. Prins, J. B. (2014) "The animal facility: a museum or a playground?" Laboratory Animal Europe **14(4)**: 1.
8. Collins, F. S. and L. A. Tabak (2014) "Policy: NIH plans to enhance reproducibility." Nature **505(7485)**: 612-613.
9. Standard Evaluation Protocol 2015-2021: Protocol for research assessments in the Netherlands. KNAW, VSNU, NWO (2014)
10. Russell, W. M. S. and R. L. Burch (1959) The principles of humane experimental techniques. London, Methuen and Company.
11. Poole, T. (1997) "Happy animals make good science." Lab Anim **31(2)**: 116-124.

12. Rogers Brambell, F. W., Her Majesty's Stationery Office (1965) Report of the technical committee to enquire into the welfare of animals kept under intensive livestock husbandry systems.
13. Gouveia, K. and J. L. Hurst (2017) "Optimising reliability of mouse performance in behavioural testing: the major role of non-aversive handling." [Sci Rep 7: 44999](#).