



## Niet-technische samenvatting 20186706

### 1 Algemene gegevens

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project       | Onderzoek naar de behandeling van cognitieve achteruitgang na een operatie |
| 1.2 Looptijd van het project    | 4 jaar   |
| 1.3 Trefwoorden<br>(maximaal 5) | Dementie, cognitie, operatie, hersenontsteking, behandeling                |

### 2 Categorie van het project

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

### 3 Projectbeschrijving

- |   |  |
|---|--|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Een veel voorkomende complicatie na een operatie is leer- en geheugenverlies; cognitieve achteruitgang. Deze vorm van dementie heeft ernstige gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt zelf en de verzorgers. Patiënten kunnen niet meer zelfstandig functioneren en moeten een groter beroep doen op de gezondheidszorg. Voor deze complicatie is vooralsnog geen behandeling.</p> <p>Het algemene doel van het project is het onderzoeken van potentiële behandelingen tegen deze vorm van dementie na een operatie.</p> |
|---|--|

Het mechanisme dat deze dementie veroorzaakt, is nog maar nauwelijks onderzocht. Uit klinisch en dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de ontstekingsreactie na een operatie die nodig is voor wondheling, kan doordringen naar de hersenen. De ontsteking in de hersenen veroorzaakt daar schade waardoor delen van de hersenen niet meer goed functioneren.

De afgelopen jaren hebben wij een proefdiermodel ontwikkeld dat het beeld in patiënten, cognitieve achteruitgang en hersenontsteking, getrouw nabootst. In dat model lijkt de ontstekingsremmer ibuprofen positieve effecten te geven, en daarmee onze hypothese over de rol van ontsteking te bevestigen. Echter, de meeste patiënten krijgen sowieso al ibuprofen rond hun operatie. In dit project willen we de effecten van verschillende routes van ontstekingsremming als behandeling verder onderzoeken.

Deze routes zijn:

- remmen van ontstekingsreactie door middel van actieve fysieke inspanning en passieve training met behulp van een trilplaat;
- stimuleren van de stofwisseling van zenuwcellen met het experimentele geneesmiddel J147, zodat ontsteking minder schade kan aanrichten;
- remmen van de ontstekingsreactie door het lichaam alert te maken door middel van het vlak voor de operatie kort afknellen van de bloedtoevoer naar een been (preconditionering).

Van de meest succesvolle route wordt vervolgens de toepassing geoptimaliseerd en het onderliggende mechanisme verder uitgezocht. Omdat de cognitieve achteruitgang met name bij ouderen voorkomt, wordt gekeken of het ook in oude ratten werkt.

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

Door verbeterde operatietechnieken en de vergrijzing neemt het aantal chirurgiepatiënten toe dat geconfronteerd wordt met deze vorm van dementie. Zonder behandelingsopties heeft dit grote sociale, maatschappelijke en economische consequenties.

De uitkomsten van ons onderzoek met proefdieren kunnen als potentiële behandelstrategie vertaald worden naar patiënten. Wetenschappelijk zullen de uitkomsten leiden tot een beter inzicht in onderliggende mechanismen van (deze vorm van) dementie.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Ratten, naar schatting maximaal 300.

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

Ongerief dat ontstaat door de operaties.  
Ongerief dat ontstaat door individuele huisvesting  
Ongerief door het herhaald hanteren voor bloed afnemen, behandelroutes (zie 3.1) en gedragstesten  
Ongerief door onbekendheid met de opstelling voor de fysieke inspanning en de trilplaat.

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

Operaties: matig.  
Individuele huisvesting met visueel contact: licht  
Herhaald hanteren, bloed afnemen, behandelroutes en gedragstesten (zie 3.1): licht-matig.  
Overall: matig

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Gedood voor de analyse van weefsel; hersenen.



## 4 Drie V's

<p>4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Het betreft hier een complexe interactie tussen organen en de hersenen. Daarbij spelen alle betrokken systemen, zoals de bloedsomloop en het zenuwstelsel, een rol. Onderzoek naar de achteruitgang van cognitieve functies is moeilijk anders te realiseren dan in hele organismen.</p>
<p>4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Door de controlegroepen voor de verschillende behandelroutes (zie 3.1) waar mogelijk te delen.</li><li>• Door geen controle groepen te behandelen, omdat dat klinisch minder relevant is.</li></ul>
<p>4.3 <b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Cognitieve gedragsstudies bij ratten kunnen vertaald worden naar patiënten en sluiten aan op eerder onderzoek naar complicaties na chirurgie. Het model is ontwikkeld om zo goed mogelijk de klinische situatie na te bootsen. Door in dezelfde ratten naar gedrags- en hersenveranderingen te kijken kunnen beter verbanden gelegd worden.</p> <p>Gekozen is voor behandelroutes (zie 3.1) waarbij geen sterke aversieve reacties te verwachten vallen. Door fysieke training en de trilplaat stimulatie langzaam op te voeren wordt onnodige overbelasting en ongerief vermeden. De beide andere interventies worden zo uitgevoerd dat ze binnen de operatieprocedure vallen (preconditionering) of via voer gegeven kunnen worden (J147).</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Goede narcose en geëigende pijnbestrijding tijdens operatie.</p> <p>Herhaald hanteren oefenen door dagelijks wegen</p> <p>Langzaam opvoeren van de belasting bij fysieke inspanning en trilplaat</p>

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 19 december 2018

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Nee