



Niet-technische samenvatting 2015223

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Orgaanbescherming in cardiopulmonaire bypass chirurgie
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Hart-longmachine, orgaanbescherming, neuro-inflammatie, winterslaap

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- De algemene doelstelling van het project is het gebruiken van de hart-longmachine in een ratmodel om de gevolgen hiervan op orgaanniveau te analyseren. De hart-longmachine biedt grote winst voor de patiëntenzorg in de hartchirurgie, maar heeft ook nadelen. Zo treedt door gebruik ervan vaak schade op aan vitale organen, zoals hart, nieren, longen, darmen en hersenen.
- De schade die optreedt in de hersenen willen we onderzoeken door hersenscans te maken met een speciale stof die bindt aan geactiveerde microglia. Dit zijn de belangrijkste immuuncellen in de hersenen. Daarnaast willen we onderzoeken welke schademechanismen geactiveerd worden in de microglia zelf. Dit willen we doen door een genexpressie model te maken van de geactiveerde genen van deze cellen.
- Als toegepast onderzoek willen we experimenten doen met speciaal ontwikkelde sul-verbindingen die aangrijpen op het CBS-H₂S systeem. Van dit CBS-H₂S systeem weten we dat het een belangrijke rol vervult bij de bescherming van organen van dieren tijdens de winterslaap. Sul-verbindingen zijn biochemische stoffen die in de natuur voorkomen in bijvoorbeeld broccoli, spruitjes en boerenkool.
- In het project willen we de effectiviteit van de sul-verbindingen testen tijdens het gebruik van de hart-longmachine. Wellicht zal dit in de toekomst leiden tot geneeskundige toepassingen waarmee orgaanschade die het gevolg is van vrije zuurstofradicalen en ontstekingsreacties voorkomen kan worden.
- De onderdelen van dit project zijn de volgende:
- Analyse met behulp van PET-scans naar het ontstaan en het tijdsverloop van neuro-inflammatie veroorzaakt door het gebruik van de hart-longmachine.
 - Genexpressie modellen van microglia, de belangrijkste immuuncellen in de hersenen, in reactie op CPB.
 - Analyse op weefselschade van de hersenen en andere organen.
 - Experimenten met de toediening van aan winterslaap gerelateerde middelen.
 - Hersenfunctietesten.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Aangezien de hart-longmachine vaak gebruikt wordt bij open hartoperaties komen relatief veel hartpatiënten hiermee in aanraking. Jaarlijks worden in Nederland duizenden mensen geopereerd voor bijvoorbeeld het vervangen van een hartklep of het aanbrengen van bypasses bij vernauwing van de kransslagaders ter preventie van een acuut hartinfarct. Bij deze procedures wordt vrijwel standaard een hart-longmachine gebruikt. Inzicht in hoe we deze procedure veiliger en minder ingrijpend voor het hele lichaam kunnen maken, levert een grote bijdrage aan de huidige medische praktijk.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- We willen gebruik maken van de Wistar-rat, omdat deze al eerder in het hart-longmachinemodel gebruikt is. Om een goede vergelijking te kunnen maken tussen de verschillende groepen zijn ongeveer 350 ratten nodig.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het ondergaan van een procedure waarbij een hart-longmachine wordt gebruikt, is voor zowel mens als dier een zware operatie, waarvan het postoperatieve herstel het zwaarste onderdeel is. De hart-longmachineprocedure vindt plaats onder algehele verdoving. De ratten zullen hier op het moment zelf geen welzijnsverlaging van ondervinden. Bij het ontwaken moeten zij herstellen van de onnatuurlijke situatie waarin hun lichaam heeft verkeerd tijdens aansluiting op de hart-longmachine. Daarbij zullen ze pijn hebben van de wonden op de plaatsen waar de machine was aangesloten. In het algemeen is er na iedere operatie een risico op nabloedingen, infecties of orgaanfalen. Indien dit het geval is, zullen de dieren voortijdig getermineerd worden om ernstig lijden te voorkomen.																
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<table border="0"> <tr> <td>Hart-longmachinemodel - plaatsen van een buis in de luchtweg voor mechanische ademhaling,</td> <td>Licht</td> </tr> <tr> <td>aanleggen van buisjes in de bloedvaten voor HLM onder algehele verdoving:</td> <td>Licht</td> </tr> <tr> <td>Na de operatie - wondpijn en herstel van normale bloedsomloop:</td> <td>Matig</td> </tr> <tr> <td>Toediening van middelen gedurende algehele verdoving:</td> <td>Licht</td> </tr> <tr> <td>Injectie onder de huid na operatie t.b.v. pijnbestrijding (1-3 keer):</td> <td>Licht</td> </tr> <tr> <td>PET-scans onder algehele verdoving – duur maximaal 1,5 uur (2 tot max 3 keer):</td> <td>Matig</td> </tr> <tr> <td>Hersenfunctietesten:</td> <td>Matig</td> </tr> <tr> <td>Euthanasie onder anesthesie volgens de hiertoe opgestelde richtlijnen :</td> <td>Terminaal</td> </tr> </table>	Hart-longmachinemodel - plaatsen van een buis in de luchtweg voor mechanische ademhaling,	Licht	aanleggen van buisjes in de bloedvaten voor HLM onder algehele verdoving:	Licht	Na de operatie - wondpijn en herstel van normale bloedsomloop:	Matig	Toediening van middelen gedurende algehele verdoving:	Licht	Injectie onder de huid na operatie t.b.v. pijnbestrijding (1-3 keer):	Licht	PET-scans onder algehele verdoving – duur maximaal 1,5 uur (2 tot max 3 keer):	Matig	Hersenfunctietesten:	Matig	Euthanasie onder anesthesie volgens de hiertoe opgestelde richtlijnen :	Terminaal
Hart-longmachinemodel - plaatsen van een buis in de luchtweg voor mechanische ademhaling,	Licht																
aanleggen van buisjes in de bloedvaten voor HLM onder algehele verdoving:	Licht																
Na de operatie - wondpijn en herstel van normale bloedsomloop:	Matig																
Toediening van middelen gedurende algehele verdoving:	Licht																
Injectie onder de huid na operatie t.b.v. pijnbestrijding (1-3 keer):	Licht																
PET-scans onder algehele verdoving – duur maximaal 1,5 uur (2 tot max 3 keer):	Matig																
Hersenfunctietesten:	Matig																
Euthanasie onder anesthesie volgens de hiertoe opgestelde richtlijnen :	Terminaal																
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het eind van de experimenten, enige tijd nadat de dieren zijn ontwaakt uit de narcose van de laatste PET-scan, zullen de dieren worden geofferd om moleculair onderzoek op de organen te laten plaatsvinden.																

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	<p>Aangezien we de complexe samenhang van de hart-longmachine willen onderzoeken op verschillende orgaansystemen waaronder de hersenen, is het niet mogelijk om dit onderzoek met weefsel buiten het lichaam of met computersimulaties uit te voeren.</p> <p>In het onderzoek wordt gebruik gemaakt van geneesmiddelen die nog niet zijn goedgekeurd voor gebruik in de mens. Eerder onderzoek in ratten heeft aangetoond dat van de stoffen geen schadelijke gevolgen voor de gezondheid verwacht worden.</p>
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo	Tijdens de experimenten zullen de dieren op verschillende momenten een PET-scan ondergaan. Door de resultaten van vóór en na het aansluiten op de hart-longmachine met elkaar te vergelijken en zo de progressie van neuro-inflammatie te vervolgen in het individuele dier, zijn uiteindelijk minder dieren nodig die als controlegroep dienen. Dit vermindert het aantal

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

groepen aanzienlijk.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De rat is het meest geschikte dier om deze experimenten in uit te voeren. De bloedvaten van de rat zijn groter dan die in muizen, wat ze geschikt maakt voor de techniek van het plaatsen van kleine buisjes, die nodig is om de hart-longmachine aan te sluiten. Daarbij beschikt het ziekenhuis over een scanapparaat, waarmee het mogelijk is om PET-scans te maken in kleine knaagdieren. Dit maakt het gebruik van grotere dieren overbodig.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Alle procedures worden onder algehele anesthesie uitgevoerd. Na de hart-longmachineprocedure wordt pijnstilling gegeven, tot driemaal toe, indien nodig. Tijdens de postoperatieve periode worden dieren nauwkeurig gemonitord. De dieren worden dagelijks bekeken en bij verschijnselen die wijzen op ernstig ongerief (bijv. vermagering, afwijkend gedrag) worden de dieren onder verdoving getermineerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12 oktober 2015

Beoordeling achteraf

