



Niet-technische samenvatting 2015187

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Centrale effecten van sacrale neuromodulatie bij fecale incontinentie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	sacrale neuromodulatie; SNM; fecaal; incontinentie; centraal zenuwstelsel;

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Sacrale neuromodulatie (SNM) is een opkomende en veelbelovende behandeling voor incontinentie van ontlasting. De behandeling bestaat uit een operatieve ingreep waarbij een electrode in het heiligbeen wordt ingebracht en een neurostimulator, een soort pacemaker, onder de huid van de bovenbil wordt geplaatst. De neurostimulator heeft ongeveer de afmetingen van een stopwatch en stimuleert de sacrale zenuwen met behulp van lichte tot matige elektrische pulsen.</p> <p>Recente onderzoeken hebben aangetoond dat SNM, naast een effect op de bekkenbodem, ook een effect heeft op de hersenen. Welke hersengebieden hierbij precies betrokken zijn is nog niet duidelijk. Een aantal onderzoeken toont een effect aan op de buitenste lagen van de hersenen die betrokken zijn bij het leerproces; dit zijn mogelijk voorlopige bevindingen. Andere onderzoeken tonen een effect aan op diepere hersenstructuren die betrokken zijn bij aangeleerde regelsystemen, zoals het ophouden van ontlasting en</p>
---	---

urine tot een geschikt moment.

Dit onderzoeksproject richt zich op de betrokkenheid van de hersenen bij het onmiddellijke effect (acuut, minder dan 3 uur aan stimulatie) van SNM en het effect na een langere stimulatieperiode (chronisch, 3 weken stimulatie). Het doel van dit project is het vinden van hersengebieden betrokken bij sacrale neuromodulatie in ratten en het vertalen van deze resultaten naar de hersenen in mensen.

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

Met dit onderzoeksproject verwachten we het werkingsmechanisme van sacrale neuromodulatie beter te begrijpen. Met de nieuwe informatie kunnen we onze inclusiecriteria voor sacrale neuromodulatie mogelijk beter specificeren waardoor we deze techniek bij patiënten effectiever en efficiënter kunnen toepassen. Momenteel heeft naar schatting 10-60% van de ouderen klachten van fecale incontinentie. Door de vergrijzing van de samenleving zal de incidentie van incontinentie voor ontlasting in de toekomst alleen maar toenemen. Er zijn verschillende behandelingen voor deze aandoening. Met de resultaten van dit onderzoek kunnen we de behandeling voor patiënten die in aanmerking komen voor SNM verbeteren.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoeksproject gebruiken we alleen volwassen vrouwelijke ratten gebruiken, omdat het overgrote merendeel van de patiëntenpopulatie ook vrouw is. In totaal gebruiken we, verdeeld over vier projecten, ongeveer 150 dieren.

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

De dieren ondergaan twee noodzakelijke operaties. Een operatie waarbij de dieren incontinent voor ontlasting worden gemaakt en een operatie waarbij we de electrode in het heiligbeen plaatsen (deze voeren we ook uit in patiënten). Van de operaties en het daarna toedienen van de stimulatie ervaren de dieren weinig ongerief. De pijn na de operatie wordt adequaat behandeld met pijnmedicatie. Tevens volgt er na de operatie een periode van herstel om het ongerief tijdens de stimulatie te verminderen. De stimulatie wordt ingesteld op een niveau dat de dieren er geen hinder van ondervinden.

Het meeste ongerief, geclassificeerd als matig, zullen de dieren ervaren van de stimulatie-omgeving. Omdat ze gestimuleerd worden m.b.v. een externe kabel, is het noodzakelijk dat ze gedurende een vooraf bepaalde periode per dag in een omgeving zitten zonder gesloten kooimateriaal. Gesloten kooimateriaal zijn voorwerpen in de kooien waarin de dieren zich kunnen beschermen. De afwezigheid hiervan vinden dieren onprettig omdat ze van nature graag in een beschermde/afgedekte omgeving verblijven. Het verblijf in deze omgeving is belangrijk om de verbinding tussen de electrode en de externe kabel te beschermen. Daardoor hoeven de dieren geen tweede operatie te ondergaan.

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

De dieren zullen matig ongerief ervaren. Post-operatieve pijn wordt bestreden met adequate pijnstilling. De stimulatie wordt dusdanig ingesteld dat de dieren er geen hinder van ondervinden. De dieren zullen wel ongerief ervaren van de stimulatie-omgeving zonder gesloten kooi-materiaal. Er is gekozen voor een omgeving zonder gesloten kooimateriaal om zo de verbinding tussen de electrode en de externe kabel zoveel mogelijk te beschermen. De stimulatie-periode zal tot een minimum beperkt worden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor het identificeren van de betrokken gebieden in de hersenstam is het noodzakelijk om de hersenen van de dieren op cel-niveau te onderzoeken. Daarom worden de dieren na afloop van de onderzoeken geëuthanaseerd.



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.

In de beschikbare literatuur en voorgaande onderzoeken is gezocht naar alternatieven om dit onderzoek uit te voeren. Hierbij is met name gezocht naar mogelijkheden voor computer-modellen, in-vitro studies en zelfs onderzoeken bij personen.

Echter, vanwege de complexiteit van het centrale zenuwstelsel en de hersenen en vanwege onbekende zenuw-verbindingen die betrokken zijn bij sacrale zenuwstimulatie is het niet mogelijk om dit onderzoek uit te voeren op computer-modellen of in-vitro studies. Het kan ook niet uitgevoerd worden in personen omdat:

- I: het bij humaan onderzoek het alleen mogelijk is om gebruik te maken van hersenmateriaal van reeds overleden mensen. Naast dat dit onethisch is, is het ook niet mogelijk om de sacrale zenuwen te stimuleren.

Daarnaast zijn overleden personen pas na enkele uren in het ziekenhuis waardoor vele cruciale neurologische verbindingen al zijn verloren.

- II: het met de huidige technologie niet mogelijk is om de veranderingen van het neuronale netwerk en enzym- en proteïne activiteit in de hersenen te onderzoeken op een niet-invasieve manier.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Uit vergelijking van veel voorgaande onderzoeken is gebleken dat er maar één dier-model beschikbaar is om deze studie uit te voeren. Wij zullen dit model gebruiken voor onze studie om het aantal dieren en het ongerief dat ze ervaren te minimaliseren.

De verschillende onderdelen van dit model zijn uitvoerig beschreven in voorgaande onderzoeken en er is een relatief gering aantal dieren nodig om goede uitkomsten te verkrijgen. Daarnaast zijn statistische power-berekeningen uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken.

De onderzoeksgroep die deze studies gaat uitvoeren heeft in het verleden al veel ervaring opgedaan met dier-studies en operatie-technieken in het algemeen de laatste jaren ook specifiek met sacrale neuromodulatie.

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.

Er is gekozen voor vrouwelijke ratten omdat zij de meeste overeenkomsten met mensen hebben wat betreft de hersengebieden waarin we geïnteresseerd zijn. Om vergelijkbare resultaten te verkrijgen met eerdere studies gebruiken we ook hetzelfde geslacht en zelfde soort dieren. Verder zullen de dieren zo min mogelijk hinder ervaren van deze stimulatie omdat deze zo wordt ingesteld dat hij geen invloed heeft op de bewegingsvrijheid van de dieren. Indien de dieren toch tekenen laten zien van ongemak door de stimulatie, wordt het stimulatie-voltage verlaagd.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

Gedurende het onderzoek mogen de dieren onbeperkt eten en drinken. Daardoor wordt hun ongerief zoveel mogelijk beperkt. De leefomgeving wordt enigszins aangepast tijdens de stimulatie-periodes aangezien er geen gesloten kooi-materiaal aanwezig mag zijn, ter bescherming van de electrode. Buiten de stimulatie-periodes zal deze restrictie wat soepeler

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

worden gehanteerd. Verder zal er een herstelperiode volgen na de operatie zodat de dieren kunnen wennen aan de nieuwe situatie zonder dat er sacrale neurostimulatie wordt toegepast. Daarnaast wordt er adequate pijnstilling gegeven voor en na de operatie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

4 februari 2016

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen