



Niet-technische samenvatting 20184985

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onvolledige doorbloeding van het brein na een acuut herseninfarct.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Herseninfarct, hersendoorbloeding, beeldvorming

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☒ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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)	Jaarlijks worden meer dan 25,000 mensen in het ziekenhuis opgenomen met een beroerte, waar ongeveer 8500 mensen aan sterven. Een beroerte is een verstoring van de doorbloeding van de hersenen waardoor deze ernstige schade oplopen. Momenteel leven er in Nederland meer dan 200,000 mensen met de gevolgen van een beroerte, waarvan meer dan de helft permanent gehandicapt is. Na decennia van intensief onderzoek zijn belangrijke vooruitgangen geboekt, hierdoor bestaan er momenteel enkele behandelingen tegen herseninfarct die de bloedtoevoer proberen te herstellen. Helaas blijft het herstel van patiënten zelfs na een dergelijke behandeling onvolledig. In samenwerking met de Nederlands Hartstichting heeft het CONTRAST consortium (https://www.contrast-consortium.nl) een ambitieus project gelanceerd om de prognose van patiënten met een beroerte te verbeteren. Dit project bestaat onder andere uit meerdere preklinische (met dieren) en klinische
---	--

studies (met mensen) naar de ontwikkeling van een beroerte en de beste behandeling daarvan.

Resultaten van recente onderzoeken lijken erop te duiden dat incomplete microvasculaire reperfusie – het uitblijven van doorbloeding van de kleinste bloedvaten *ondanks* herstel van de bloedtoevoer – een belangrijk proces is dat mogelijk het herstel van de patiënt na een behandeling tegenwerkt.

Het is daarom van groot belang dat we dit ziekteproces en zijn invloed op het herstel begrijpen. Wij gaan daarom onderzoek doen naar het verloop van incomplete microvasculaire reperfusie na een herseninfarct en de mogelijke oorzaken daarvan. Daarnaast willen we weten of een nieuwe behandeling tegen incomplete microvasculaire reperfusie de bloeddoorstroming kan verbeteren na een herseninfarct. Dit gaan we doen door de effecten van een herseninfarct en daaropvolgend herstel van bloedtoevoer na te bootsen en te bestuderen in een levend dier. Dit gaan we meten met verschillende beeldvormingstechnieken, waaronder MRI hersenscans.

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

Dit project zal nieuwe inzichten verschaffen over de onderliggende ziekteprocessen van een acuut herseninfarct in ratten, voornamelijk over incomplete microvasculaire reperfusie. Met deze informatie kunnen we de huidige behandelingen voor mensen verbeteren of bijdragen aan nieuwe behandelmethodes om zo het aantal patiënten dat herstelt na een behandeling te vergroten.

Daarnaast zullen we aan de hand van verschillende MRI uitkomstmaten de kans op incomplete reperfusie en infarctontwikkeling proberen te voorspellen. Deze methode kan vertaald worden naar de kliniek en bijdragen aan een geïnformeerd besluit over wel of niet starten van een bepaalde behandeling in een patiënt met een infarct.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

We zullen maximaal 7234 ratten inzetten.

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

De dieren met een herseninfarct kunnen tot 10% van hun lichaamsgewicht verliezen in de eerste dagen na een herseninfarct. Daarnaast kunnen de dieren tijdelijk minder actief zijn.

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

Dieren die een herseninfarct krijgen kunnen ernstig ongerief ervaren (91%). In 2% van de dierproeven is het ongerief matig, in de overige 7% van de dierproeven is het ongerief terminaal.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden na afloop gedood zodat het hersenweefsel onderzocht kan worden.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Dit dieronderzoek neemt een unieke plaats in binnen het overkoepelende CONTRAST consortium. Naast de vijf klinische onderzoeken die worden uitgevoerd zal dit preklinische onderzoek informatie verschaffen over beloop van een beroerte, wat tot nieuwe inzichten kan leiden die bruikbaar zijn in de kliniek. Daarnaast wordt er vooronderzoek gedaan naar nieuwe medicatie die de doorbloeding na een herseninfarct kan verbeteren.

Tevens zijn er momenteel geen proefdier vrije alternatieven voor onderzoek naar een herseninfarct. Zonder een herseninfarct in een levend dier kunnen we de onderliggende biologische processen en de reactie van het weefsel niet bestuderen. Daarnaast kunnen we effectiviteit van een nieuwe therapie tegen incomplete microvasculaire reperfusie alleen meten door naar het herstel van weefsel en gedragsfuncties te kijken, waarvoor een levend dier nodig is.

4.2 **Vermindering**

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

Alle procedures, van het toedienen van het infarct tot uiteindelijke beeldvorming, worden eerst zo goed mogelijk gemaakt zodat we minder dieren nodig hebben. Het toedienen van de beroerte wordt door ervaren personeel uitgevoerd waardoor het ongerief en uitval van dieren zo beperkt mogelijk blijft. Daarnaast zorgt het gebruik van beeldvormingstechnieken (zoals MRI) voor een vermindering van dierproeven: omdat deze technieken het mogelijk maken om hetzelfde dier meerdere keren te onderzoeken. Hierdoor hebben we uiteindelijk minder dieren nodig.

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.

Ratten worden al decennialang ingezet voor onderzoek naar herseninfarcten, omdat de onderliggende processen zoals het afsterven en herstellen van hersencellen bijna identiek zijn tussen mensen en ratten. Door deze lange geschiedenis is er veel kennis beschikbaar over de procedures en de gevolgen van een herseninfarct in de rat en in welke mate deze overeenkomen met de mens, wat er toe geleid heeft dat dit diermodel een zeer verfijnd model is voor een herseninfarct.

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

Het welzijn van de dieren na de ingreep wordt dagelijks gecontroleerd. Vlak voor en de eerste 24 uur na het herseninfarct krijgen de dieren pijnstilling. Na de ingreep worden de kooien verwarmd en krijgen de dieren vloeibaar en vast voedsel in de kooi om gewichtsverlies te beperken. Als het nodig is krijgen ze ook extra vocht toegediend.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

13 juni 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee