

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Ontwikkeling van een neuraal aangestuurde pacemaker voor de ademhaling
1.2	Looptijd van het project	1-9-2019-1-9-2022
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Ademen, middenrif, medische technologie, neurale aansturing, pacemaker

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)	Het middenrif is de grootste en belangrijkste ademhalingsspier. Deze spier wordt aangestuurd door twee zenuwen, één aan iedere zijde van het middenrif. Één van deze twee zenuwen kan beschadigd raken door bijvoorbeeld trauma, een complicatie na een operatie of een spierziekte. Hierdoor valt de helft van het middenrif uit en is ademen veel moeilijker. Eerder onderzoek bij patiënten waarbij beide zenuwen niet meer werken, heeft laten zien dat elektrische stimulatie van het middenrif (middenrifstimulatie) de ademhaling kan herstellen. Deze middenrifstimulatie wordt een vast aantal keer per minuut toegepast. Deze middenrifstimulatie werkt echter vaak niet goed en kan zelfs schadelijk voor de gezondheid zijn. Wij vermoeden dat dit komt doordat het lichaamseigen ademritme afwijkt van het ritme van de stimulator. Hierdoor functioneert het middenrif niet meer als één spier. In dit project onderzoeken wij of de ademfunctie herstelt kan worden bij schade aan één van de twee zenuwen. Hiervoor meten wij de spieractiviteit van de onbeschadigde middenrifzijde en gebruiken dit om het ademritme van de stimulator van de beschadigde middenrifzijde te bepalen. Dit systeem noemen wij 'neuraal aangestuurde middenrifstimulatie'. Hierdoor verwachten wij dat beide zijden van het middenrif tegelijk samentrekken, waardoor het middenrif opnieuw als normaal kan functioneren.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Door dit onderzoek krijgen we meer inzicht in de gestoorde ademhaling bij zenuwschade aan één van de twee zenuwen en hoe dit verder wordt verstoord wanneer een stimulator een ander ademritme aanhoudt dan het lichaamseigen ademritme. Daarnaast onderzoeken we of een normale ademfunctie herstelt kan worden met neuraal aangestuurde middenrifstimulatie. Wanneer dit blijkt te werken, kunnen we de langetermijneffecten van dit systeem gaan bekijken. Daarna kunnen we dit systeem bij patiënten met enkelzijdige middenrifzwakte gaan testen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Schapen, 24
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het dier zal stress hebben tijdens het (korte) transport naar de dierexperimentele instelling en tijdens toediening van de verdoving. Hierna zullen alle experimentele procedures onder algehele verdoving plaatsvinden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	100% van de experimenten is terminaal.

3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden aan het eind van het experiment 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.	Het ademhalingssysteem is een complex systeem, waar erg veel processen bij betrokken zijn die ook op elkaar reageren. Het is hierdoor niet mogelijk om betrouwbare experimenten uit te voeren aan het gehele ademhalingssysteem in een laboratorium of met computermodellen. Daarnaast is onderzoek bij mensen nog niet ethisch omdat het een implanteerbaar systeem betreft waarvan de werking nog niet is vastgesteld. Na afloop van dit onderzoek willen we de stap naar onderzoek met mensen zetten. Hiervoor is het nodig om een diermodel te gebruiken met ademhalingssysteem vergelijkbaar met de van de mens. Resultaten uit experimenten aan het ademhalingssysteem van schapen blijken bruikbaar bij de mens.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het systeem dat zorgt voor neuraal aangestuurde middenrifstimulatie zal vooraf uitgebreid getest zijn in een groot aantal computersimulaties om alle instellingen zover als mogelijk te optimaliseren. Hierdoor zal het systeem direct functioneel zijn, zodat de wetenschappelijke opbrengst per dier maximaal is. Daarnaast zal eerst een pilot worden uitgevoerd om het daadwerkelijk aantal benodigde dieren te bepalen. Beide maatregelen resulteren in een minimaal aantal benodigde dieren.
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 dieren zullen minimaal worden blootgesteld aan stress en ongerief doordat ze worden gehuisvest op een boerderij in groepen en direct na het korte transport worden verdoofd bij aankomst op de onderzoeksfaciliteit. Verdoving en pijnstilling zullen gedurende alle procedures goed worden bewaakt.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Dieren worden tijdens het experiment steeds onder diepe narcose gehouden en dit wordt continu bewaakt met standaard OK bewakingsapparatuur voor ademhaling en hartritme.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 augustus 2019
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee