

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC-UM

Versie 2006

Herziene versie

DECNR: 2011-122

Ontvangen: 18-10-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag 2
19-10-2011	Vervolgstudie na pilot

VROM/GGONR ³
NVT

LNV/CBDNR ⁴
NVT

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW	<u>Biomaterialen</u>	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	------	----------------------	----------	---------

Deelproject	1. 2. 3.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3.	1. 2. 3.			
-------------	----------	-------------	----------	----------	--	--	--

Financieel beheerder

Budgetnummer	30950230B
--------------	-----------

Titel van het onderzoek:

Efficacy of UHMWPE sublaminar in growing sheep; assess stability, biocompatibility and growth of the instrumented spine.

startdatum **November 2011** einddatum ⁹ **December 2013** Duur van de proef¹⁰: 6 mnd

	Naam	Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)	E-mailadres	Bevoegdheid ⁵	Cap. groep /afdeling
1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)				Art.9	
2. Vervanger VO (VVO)				Art.9	
3. Verantwoordelijk medewerker (VM) GGO ⁷					
4. overige uitvoerenden				Art.9	
5.				Wetenschappelijke beoordelaar	
				Wetenschappelijke beoordelaar	
				Art 9	

Diergroep	1	1
ctrl/exp/sham	exp	ctrl
Diersoort	44	44
Stam	Tesselaar	Tesselaar
Construct / mutatie ?	-	-
Herkomst (leverancier) *	03	03
Aantal	12	4
Geslacht	v	v
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja
Leeftijd/gewicht	3 mnd/+/- 30 kg	3 mnd/+/- 30 kg
Doel van de proef *	05	05
Belang van de proef *	01	01
Toxicologisch onderzoek *	01	01
Bijzondere technieken *	01	01
Anesthesie *	04	04
Pijnbestrijding *	04	04
Mate ongerief * tot som	5	5
Toestand dier einde exp*	01	01

* VHI-coderingen zie bijlage

Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM

Titel: *Efficacy of UHMWPE sublaminar in growing sheep; assess stability, biocompatibility and growth of the instrumented spine.*

1. Doel van de proef.

en de ... in het ... zijn een samenwerkingsverband aangegaan om onderzoek te starten voor de ontwikkeling van nieuwe toepassingen binnen de wervelkolomchirurgie. De ... is een Ultra Hoog Moleculair Gewicht Polyethyleen (UHMWPE), welke 15 maal sterker is dan staal op gewichtbasis waarbij de vezel uitstekende weerstand biedt tegen wrijvings- en weerstandskrachten. Door de lage wrijvingcoëfficiënt van deze draden kunnen ze makkelijker langs de staven glijden en groei toelaten. Deze vezelconstructie heeft zijn waarde reeds bewezen binnen de schouderchirurgie waarbij deze gebruikt wordt voor o.a. het hechten van peesletsels. In recent onderzoek hebben we aangetoond dat een correctie- en fixatiesysteem met ... polyethyleen draden een goede houvast biedt en tevens enige groei toelaat.



Dit betrof een pilotonderzoek met een beperkt aantal dieren. Dit onderzoek willen we nu uitbreiden met een vervolgonderzoek. De laminar wire is inmiddels binnen het ... verbeterd ahv resultaten welke uit het pilotonderzoek naar voren zijn gekomen. Verder is het belangrijk de daadwerkelijke groei van de wervelkolom te bepalen na inbrengen van de constructie. Dit zal verder bepaald worden middels dit onderzoek en vergeleken worden met de normale groei van dieren van dezelfde leeftijd. Ook zal bij deze studie meer de nadruk liggen op het testen van de biocompatibiliteit van de polyethyleen laminar wires.

Het doel van deze proef is om een verbeterde en vernieuwde poly-ethyleen laminar wire te testen in een diermodel. Aan de hand van verbeterpunten verkregen uit een eerdere pilotstudie willen we in deze vervolgstudie testen of deze constructie voldoende stabiliteit biedt en daarnaast groei toelaat van de wervelkolom en deze groei ook nauwkeurig te vergelijken met normale groei van de wervelkolom.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

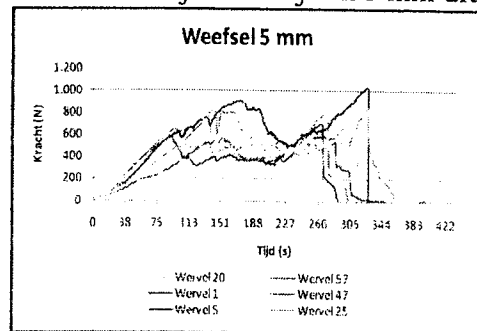
Scoliose komt met name voor bij kinderen en kan verworven of aangeboren zijn. Het ontwikkelen van een scoliose heeft naast lichamelijke beperkingen ook sterke emotionele gevolgen. Door een (ernstige) scoliose kunnen er pijnklachten optreden met bewegingsbeperking. Door de afgenomen inhoud van de thorax kunnen er ook hart- en longproblemen optreden. Bij kinderen waarbij een scoliose zich meer gaat manifesteren tijdens de groeispurt en pubertijd treden er vaak psychosociale problemen op. Bij een ernstige en/of progressieve scoliose komen patiënten vaak in aanmerking voor een operatieve correctie. Een beperking binnen de huidige operatietechnieken is het vaak stopzetten van de groei als gevolg van een dergelijke operatie. Wanneer er getracht wordt een deel van de groei te behouden zijn vaak meerdere operaties nodig per kind. Dit zorgt voor een toename

van de emotionele druk bij ouders en patiënt en brengt extra medische kosten met zich mee. Ook kunnen er met de huidige cerclagetechnieken (laminar wires) neurologische problemen optreden waarbij het ruggenmerg (definitief) beschadigd kan worden.¹⁻³

Deze studie is erop gericht om naast huidige toepassingen systemen te ontwikkelen waarbij de groei van de wervelkolom deels behouden kan worden en complicaties verminderd kunnen worden. Het betreft een toegepast onderzoek. De resultaten van het onderzoek zullen bepalend zijn voor de uiteindelijke implementatie van de toegepaste constructie binnen de : _____ in het

3. Alternatieven

Naast de proefdierstudie zijn er binnen het _____ ook biomechanische studies uitgevoerd waarbij verschillende constructies van polyethyleen draden zijn getest. Hierbij werd met name aandacht besteed aan de kracht waarbij de constructie door de wervel snijdt. De volgende figuur illustreert de kracht in de tijd waarbij een 5 mm draad door de boog van de wervel snijdt.



Ook zijn we reeds gestart met kadaverstudies waarbij de knoop-en aanspanningstechnieken getest zijn. Een recent uitgevoerde pilot dierenstudie heeft aangetoond dat in een schaapmodel een correctie-en fixatiesysteem met _____ polyethyleen draden een goede stabiliteit wordt verkregen. Daarnaast liet dit systeem enige mate van groei toe. Het is echter onduidelijk om hoeveel groei dit gaat.

Het onderzoek maakt dus gebruik van een reeds bestaand diermodel. De metingen voor deze studie zullen gedaan worden met behulp van röntgenonderzoek. Deze manier van meten is gering invasief voor de proefdieren. Adequate pijnstilling per-en postoperatief moeten het ongerief zo klein mogelijk maken bij de proefdieren.

4. Ethische afweging

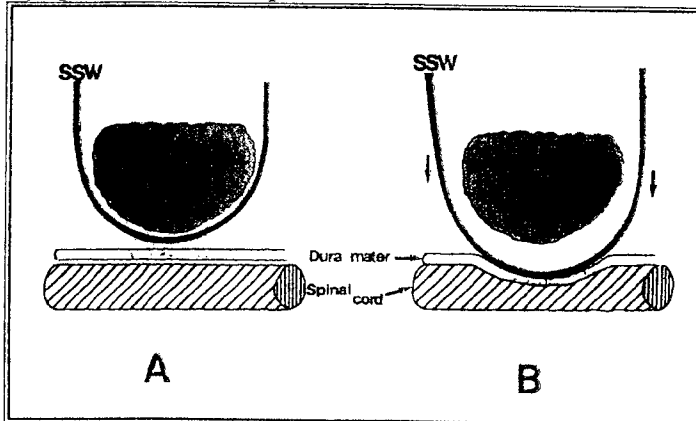
Wervelkolom chirurgie binnen dierproeven is uitgebreid bekend. Hiervoor kunnen we gebruik maken van reeds vaststaande protocollen. Om uiteindelijk de constructies te optimaliseren en de biocompatibiliteit verder te testen is een vervolgstudie na de pilotstudie noodzakelijk. Het belang van het onderzoek, het te verwachten ernstig ongerief voor de proefdieren en de hantering van een reeds bekend diermodel, rechtvaardigen ons inziens het gebruik van proefdieren bij dit onderzoek.

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Scoliose is een zijwaartse verkromming van de wervelkolom waarbij de wervels t.ov. elkaar draaien. Hierdoor kan de wervelkolom uit balans raken waarbij patiënten (vaak kinderen in de groei) hiervan klachten kunnen ervaren en cardiale en pulmonale problemen kunnen krijgen. Een geringe scoliose kan vaak conservatief behandeld worden door middel van fysiotherapie en/of brace behandeling. Meer ernstige scoliose of een snelle progressieve scoliose wordt vaak operatief behandeld. Vroege postoperatieve mobilisatie en continuatie van de groei worden vaak beperkt door de huidige bestaande behandelingsmethoden. Door het toepassen van fusie van de wervelkolom, de zogenaamde spondylodese wordt de groei van de wervelkolom gelimiteerd. Non-fusie technieken laten een deel van deze groei toe, echter deze technieken hebben

momenteel nog veel nadelen. Een van de technieken is het plaatsen van een Luque trolley waarbij staven langs de wervelkolom geplaatst worden om de rug te corrigeren. Deze staven worden met cerclages/draden rondom de laminae (laminar wires) geplaatst. Deze draden bestaan momenteel uit roestvrij staal of titanium gevlochten draden. Het passeren van deze draden rond de lamina en langs de dura bij het inbrengen en verwijderen kan gepaard gaan met neurologische complicaties.¹⁻³ Het is tevens bekend dat deze draden kunnen insnijden en uitbreken door de lamina. Het is belangrijk dat er systemen ontwikkeld worden welke deze problemen kunnen voorkomen en kunnen bijdragen aan het behoud van groei van de wervelkolom na chirurgische correctie.

De volgende figuur toont hoe een voorgebogen cerclage draad de dura met ruggenmerg tijdens zijn passage kan compromitteren.



Figuur 2. laat een voorbeeld zien van een Luque correctiesysteem waarbij meerdere cerclages rond de wervelbogen zijn gebracht.



6. Wetenschappelijke beoordeling

Deze studie is mede beoordeeld en akkoord bevonden door het hoofd van het

Proefdier

7. Proefdier keuze

7a+b. Soort, stam / herkomst / eindbestemming + Sexe

Er is gekozen om schapen, (Tesselaar), te gebruiken als proefdier. Braun et al.⁴ hebben een review geschreven over het gebruik van proefdieren binnen de wervelkolomchirurgie. Hierbij worden tevens schapen beschreven als diemodel. Ook door de positieve ervaringen tijdens de pilotstudie (DEC 2009-128) en eerder verrichte kadaverstudies hebben we weer voor een schaapmodel gekozen. Om de groei goed te bepalen zullen de schapen een half jaar worden opgevolgd. Tussentijds zullen röntgenfoto's gemaakt worden en uiteindelijk zal na opoffering een CT-scan gemaakt worden.

De voorkeur gaat uit naar schapen van ongeveer 2,5 maand oud gezien de groeipotentie en vergelijking met de klinische toepassingen.⁵ De herkomst van de schapen betreft een niet geregistreerde leverancier in Nederland. Alle dieren zijn voor de vergelijkbaarheid van het experiment van het vrouwelijke geslacht. Rammen zijn binnen het CPV en huisvesting ook moeilijker hanteerbaar. De dieren zullen opgeofferd worden in het kader van de proef.

7.c. Aantallen

Mogelijke complicaties zijn materiaalfalen, infectie of eventueel neurologische uitval welke tevens de humane eindpunten zijn. Voor deze pilotstudie verwachten wij 16 dieren nodig te hebben. Dit zijn 12 dieren voor het daadwerkelijke experiment. Hiernaast zullen bij 4 dieren van dezelfde leeftijd de groei van de wervelkolom worden gemeten als controle. Deze controlegroep is om de groei van de wervelkolom te vergelijken tussen de 2 groepen en niet om verschillende behandelingen te testen. Aangezien deze controle dieren behoudens het operatief inbrengen van kleine markers en het maken van röntgenfoto's geen verdere invasieve behandelingen krijgen, verwachten we hierbij geen uitval.

Het grote verschil tussen de experimentele groep en controlegroep is dat de experimentele groep een volledige operatieve instrumentatie krijgt met een schroeven, staven, laminar wires waarbij tevens röntgenmarkers worden ingebracht itt de controlegroep waarbij alleen operatief röntgenmarkers worden ingebracht. Beide groepen hebben hierna dezelfde follow-up en röntgen interventies. (zie SOP 1 en Flowcharts)

Omdat er geen vergelijking wordt gemaakt met een andere behandelingsmethode kan geen powerberekening verricht worden. Het aantal is mede bepaald op basis van gegevens beschikbaar uit de literatuur, waarbij complicaties tot 20% worden beschreven bij schaapmodellen en chirurgische technieken met het plaatsen van laminar wires.^{1-4,6} Bij de pilotstudie eerder verricht in 2009 (DEC 2009-128) is agv complicaties 1 dier vroeg in het experiment uitgevallen. Met de inzichten verkregen uit de pilotstudie, gegevens uit de literatuur en vernieuwde materiaaleigenschappen verwachten we nu het beschreven aantal dieren nodig te hebben.

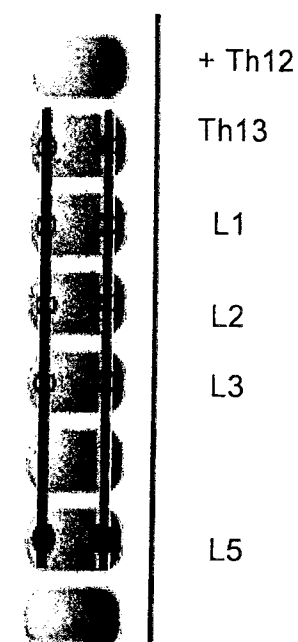
Dierproef

8. Experiment

Operatie experimentgroep:

Midline incisie huid met scalpel. Diathermisch verder dissectie door subcutaan weefsel.

Vrijprepareren paravertebrale spieren tot op processus spinosi lumbaal. Vrijprepareren entreeplaats voor pedikelschroeven (L4). Met röntgenbepaling inbrengen k-draden in juiste positie. Hierna boren, tappen en inbrengen schroeven met correcte diameter. Plaatsen van 2 schroeven lumbaal. Inbrengen tantalum röntgenmarkers tpv basis processus L6 en L5. Vrijprepareren laminae 5 opeenvolgende niveau's (L3-Th12) na deels verwijderen processus spinosi. Om de lamina goed te bereiken en een goede exposure hiervan te krijgen is het noodzakelijk om de processus spinosi deels te verwijderen. Incisie ligamentum flavum met punch. Plaatsen titanium staven (vergelijkbaar kliniek) paravertebraal over thoracale segment (5-tal wervels). Fixatie staven middels polyethyleen draden rond laminae en aanspannen/knopen met tensioner. Inbrengen tantalum markers tpv Th 12 en Th 1. Sluiten paravertebrale spieren over constructie. Sluiten van de huid, Aluspray op de wond. Operatieduur +/- 180 minuten.



Operatie controlegroep:

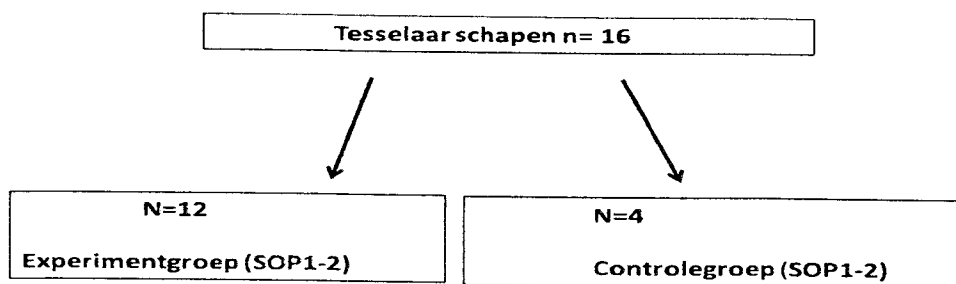
Bepalen niveau L5-6 met röntgen en via steekincisie inbrengen tantalum marker (bolletje) tpv basis processus spinosi. Huid sluiten met ethylon. Dezelfde procedure voor Th12 en Th 1. (zie SOP1).

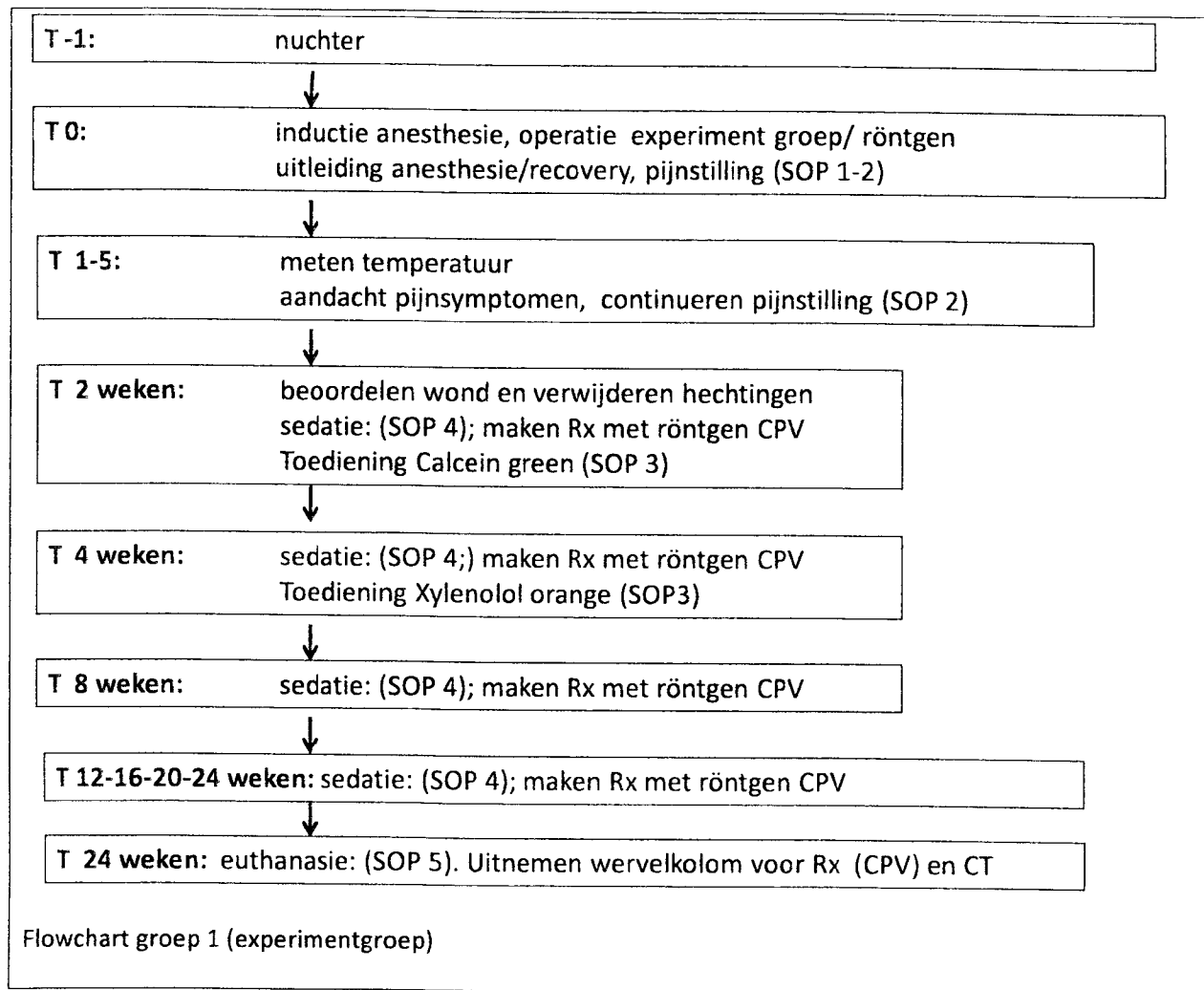
Op de dag van het experiment zal een peri-en postoperatieve röntgenfoto gemaakt worden. Na 2 weken zal wederom een röntgenfoto gemaakt worden. De röntgenfoto's zullen hierna om de 4 weken herhaald worden. Voor het maken van de röntgenfoto's zal een sedatie toegepast worden. (SOP 4). De dieren zullen na 6 maanden worden opgeofferd waarbij nogmaals een röntgenfoto en een CT-scan gemaakt zal worden.

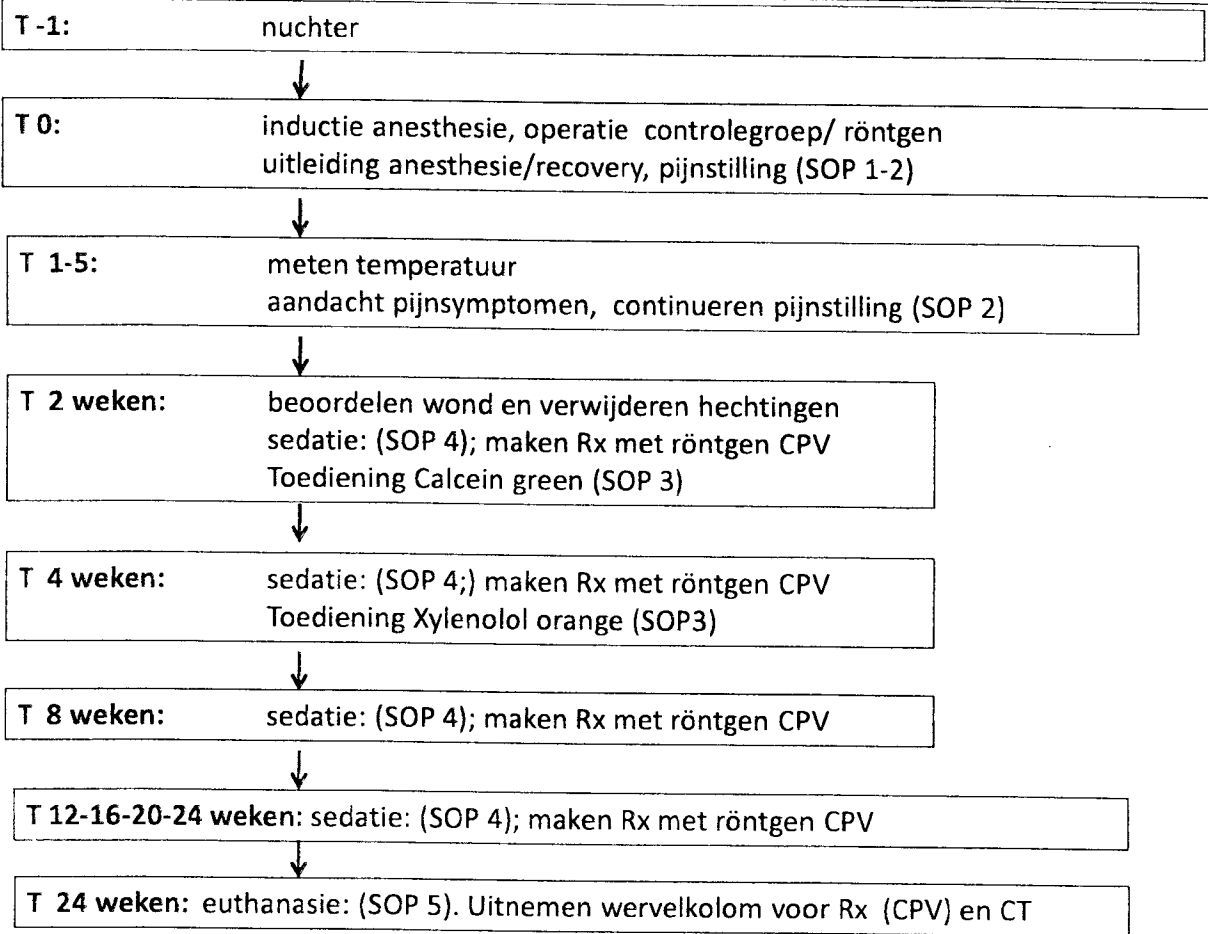
Hierna zal het wervelkolomsegment worden uitgenomen voor histologiestudies naar eventuele ontstekingsreacties en naar het biologische gedrag van de polyethyleendraden rond het ruggenmerg en de wervelboog.

Uit voorgaande pilotstudie is gebleken dat schapen met een leeftijd rond de 2-3 maanden de neiging hebben om snel nieuw bot te vormen bij beschadigen van periost. Ook is uit de literatuur bekend dat ectopische botvorming vaak voorkomt bij spinale diermodellen.^{7,8} Agv de nieuwe botvorming kan er toch een gedeeltelijke fusie van de wervelkolom optreden waardoor de groei belemmerd wordt. We willen deze botvorming zo ver mogelijk beperken door bv minder periost vrij te leggen bij het vrijprepareren van de wervelkolom. De nieuwe botvorming willen we uiteindelijk kunnen correleren aan een eventuele groeiachterstand van de schapen met instrumentatie tov de controles. Hierdoor is het noodzakelijk om deze nieuwe botvorming beter te analyseren.

We zullen tijdens dit experiment calcein green en xylenol orange toedienen (SOP 3). Deze fluorescentiemarkers worden geïncorporeerd in nieuw gevormd bot en worden reeds toegepast als bestaande techniek om botformatie te analyseren. Deze stoffen zijn eerder gebruikt binnen het kraakbeenonderzoek. (Emans et al)







Flowchart groep 2 (controlegroep)

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

zie SOP 2.

9b. Pijnbestrijding

Als premedicatie zal eenmalig buprenorphine (0.01-0.05 mg/kgLG IM of IV iedere 6-12 uur) gegeven worden. Dan zal ook gestart worden met toediening Carprofen 2-4mg/kg IV of SC 1 keer per dag welke 24 uur werkzaam is. Postoperatief zal de pijnmedicatie gecontinueerd worden.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

- Euthanasie van de proefdieren wordt verricht door na diepe sedatie 200mg/kg pentobarbital i.v. toe te dienen. (SOP 5).
- Humane eindpunten:
 1. ernstig lijden niet adequaat reagerend op pijnstilling
 2. ernstige neurologische uitval (dwarslaesie, motorische uitval waarbij het dier niet meer zelfstandig kan staan)
 3. diepe wondinfectie (pusproductie, uitgebreide roodheid) waarbij het dier systemische klachten krijgt zoals koorts, tachycardie en hypotensie) In deze gevallen en in het geval van andere ziektes zal de dierenarts in consult gevraagd worden.

Zorg

10a. Ongerief

	Ongerief experimentgroep	Ongerief controlegroep	Aard, duur
T0 transport naar OK	1	1	Onrust, kortdurend
T0 inductie anesthesie	3	3	Onrust, infuus, kortdurend
T0 anesthesie/experiment	2	2	Na aantal experimenten zal OK duur korter worden: aanvankelijk te verwachten OK duur: +/- 180 minuten voor experimentgroep OK duur: +/- 30 minuten voor controlegroep
Recovery	3	2	Het dier zal zeker enkele dagen moeten herstellen, waarbij de pijnmedicatie zn aangepast dient te worden
T2 weken: Hechtingen verwijderen Röntgenfoto/sedatie	2	2	Onrust, infuus, kortdurend
T4 weken: Röntgenfoto/sedatie	2	2	Onrust, infuus, kortdurend
T8 weken: Röntgenfoto/sedatie	2	2	Onrust, infuus, kortdurend
T12 weken: Röntgenfoto/sedatie	2	2	Onrust, infuus, kortdurend
T16 weken: Röntgenfoto/sedatie	2	2	Onrust, infuus, kortdurend
T20 weken: Röntgenfoto/euthanasie	2	2	Onrust, infuus, kortdurend
T24 weken:	2	2	Onrust, infuus, kortdurend

Röntgenfoto/euthanasie			
Ongerief leven met instrumentatie / röntgenmarkers	3	1	Stijfheid onderste segment wervelkolom gedurende gehele follow-up periode bij experimentgroep.
Totaal ongerief	5	5	

In het geval van humane eindpunten zal de dierenarts erbij geroepen worden.

*code ongerief: 1=gering, 2=gering/matig, 3=matig, 4=matig/ernstig, 5=ernstig, 6=zeer ernstig

10b. Welzijnsevaluatie

Een welzijnsevaluatie zal gedurende de studie worden bijgehouden.

11. Verzorging en huisvesting

Het personeel van het CPV houdt toezicht op de dagelijkse verzorging van de proefdieren vóór aanvang van het experiment. Problemen worden direct gemeld aan de verantwoordelijk onderzoeker of de artikel 14 functionaris. Tijdens het experiment wordt het welzijn en de dagelijkse verzorging van de dieren gecontroleerd door de verantwoordelijk onderzoeker. De dieren worden sociaal gehuisvest binnen standaard laboratorium condities in het CPV. Bij calamiteiten dienen de verantwoordelijke onderzoekers te worden gewaarschuwd.

12. Deskundigheid

De hoofd onderzoeker, is met artikel 9 bevoegd voor het uitvoeren van dierexperimenten. is ook bevoegd met artikel 9 en heeft ruime ervaring met dierproeven. heeft als ervaren wervelkolomchirurg veel ervaring met rugoperaties en is tevens in het bezit van artikel 9.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

SOP 1: Operatieprocedure, SOP 2: Anesthesie/pijnbestrijding, SOP 3: Toediening botmarkers, SOP 4: sedatie voor maken röntgenfoto's, SOP 5: Euthanasie

Relevante literatuur

1. Lonstein JE, Winter RB, Moe JH, Bradford DS, Chou SN, Pinto WC. Neurologic deficits secondary to spinal deformity. A review of the literature and report of 43 cases. Spine. 1980 Jul-Aug;5(4):331-55
2. Zindrick MR, Knight GW, Bunch WH, Miller MC, Butler DM, Lorenz M, Behal R. J Bone Joint Surg Am. 1989 Jun;71(5):742-50. Factors influencing the penetration of wires into the neural canal during segmental wiring.
3. Dove J et al. Segmental wiring for spinal deformity. A morbidity report. Spine. 1989 Feb;14(2):229-31.
4. Braun, MD, Ephraim Akyuz, MS, Ogilvie. The Use of Animal Models in Fusionless Scoliosis Investigations. Spine 2005.
5. Hasler et al. Comparison of the Immature Sheep Spine and the Growing Human Spine.
6. Pampliega T et al. Neurologic complications after sublamina wiring. An experimental study in lambs. (Phila Pa 1976) 17(4):441-5.
7. Schwab F, Patel A, Lafage V, Farcy JP (2009) A porcine model for progressive thoracic scoliosis. Spine(Phila Pa 1976) 34(11):E397-404.

8. Odent T, Cachon T, Peultier B, Gournay J, Jolivet E, Elie C, Abdoul H, Viguier E (2011) Porcine model of early onset scoliosis based on animal growth created with posterior mini-invasive spinal offset tethering. A preliminary report. Eur Spine J Ahead of print.

Overige literatuur

9. Curtis A, Dickman, Stephen M. Comparative Mechanical Properties of Spinal Cable and Wire Fixation. Spine 1997
10. Fujita M, Diab M, Xu Z. A Biomechanical Analysis of Sublaminar and Subtransverse Process Fixation Using Metal Wires and Polyethylene Cables. Spine 2006

SOP 1.

Operatie experimentgroep (Operatieduur +/- 180 minuten):

1. Scheren schaap
2. Joderen en steriel afdekken
3. Bepalen wervelniveau met röntgen.
4. Midline incisie huid met scalpel.
5. Diathermisch verder dissectie door subcutaan weefsel met controle op hemostase.
6. Diathermisch vrijprepareren paravertebrale spieren tot op processus spinosi.
7. Vrijprepareren entreeplaats voor pedikelschroeven (L4). Met röntgenbepaling inbrengen k-draden in juiste positie. Hierna boren, tappen en inbrengen schroeven met correcte diameter.
8. Inbrengen tantalum röntgenmarkers tpv basis processus L6 en L5.
9. Vrijprepareren laminae 5 opeenvolgende niveau's (L3-Th12) na deels verwijderen processus spinosi. Incisie ligamentum flavum met punch.
10. Incisie ligamentum flavum met punch tot aan dura (epiduraal vet).
11. Plaatsen titanium staven (vergelijkbaar kliniek) paravertebraal over thoracolumbale segment.
12. Met behulp van geleidingsinstrument wordt de laminar wire rond de lamina gepasseerd.
13. Fixatie laminar wires aan de paravertebrale staven met knopen waarna aanspannen met tensioner.
14. Inbrengen tantalum markers tpv Th 12 en Th 1.
15. Sluiten fascie paravertebrale spieren over constructie met vicryl 1.0
16. Sluiten van subcutis met vicryl 2.0
17. Sluiten van de huid met ethylon 2.0
18. Aluspray op de wond.
19. Postoperatieve röntgenfoto.
20. Uitlezen eigen röntgenplaten op radiologieafdeling.

Operatie Controlegroep (operatieduur +/- 30 minuten)

1. Bepalen niveau L5-6 met röntgen en via steekincisie inbrengen tantalum bead tpv basis processus spinosi.
2. Huid sluiten met ethylon.
3. Dezelfde procedure voor Th12 en Th 1.

SOP 2.

Anesthesie / pijnbestrijding

1. Augmentin iv (500/125mg) preoperatief en na 6 uur wederom 1 gift. Antibiotica wordt gegeven omdat er lichaamsvreemd materiaal wordt geïmplant. Dit wordt ook in de humane klinische setting gegeven bij inbrengen van b.v. osteosynthesemateriaal of rugsystemen.
2. Wegen schaap
3. Sedatie schaap dmv intraveneuze injectie met Thiopental 25 mg/kg.
4. Schaap in rugligging op tafel met warmwatermatras
5. Intubatie met tube met cuff en fixatiemethode
6. aansluiten aan beademing
7. Isofluraan 1,5% (1-2%)
8. Inbrengen 2 infuuslijnen
9. infuus aansluiten op CVL: Ringers lactaat 5 ml/kg/u
10. De anaesthesie zal bewaakt worden door ervaren biotechnici binnen het CPV.
11. Hierna draaien in buikligging en verdere voorbereiding operatie.
12. Buprenorphine (6 microgram per kg) iv zal bij uitleiding gegeven worden, dit zal na 6 uur weer herhaald worden.
13. Peroperatieve pijnstilling: Remifentanyl 0,75-2 microgram /kg/min, gestart direct na inductie anaesthesie.
14. Preoperatief zal gestart worden met Carprofen (Rimadyl) 2-4 mg/kg LG welke dagelijks wordt herhaald tot 5 dagen postoperatief.

SOP 3.

Subcutane toediening Calcein green and Xylenolol orange

Materialen

Syringe with Calcein green	(geleverd door laboratorium orthopedie)
Syringe with Xylenolol orange	(geleverd door laboratorium orthopedie)

Procedure

Na 2 weken wordt Calcein green (10mg/Kg, SC) subcutaan toegediend, na 4 weken Xylenolol orange, tevens subcutaan (90mg/Kg, SC).

SOP 4.

Sedatie door middel van Zoletil injecties (8mg/kg)

SOP 5.

1. Na diepe sedatie wordt euthanasie verricht met 200 mg/kg pentobarbital
2. Alle lijnen, tube en infusen worden verwijderd, schoongemaakt en bewaard.
3. wervelsegment wordt vrijgeprepareerd voor Rx/CT/histologie.
4. Dier wordt verder afgevoerd.



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: 043

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 28-09-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Efficacy of UHMWPE sublaminar in growing sheep; assess stability, biocompatibility and growth of the instrumented spine*", is op de DEC vergadering van 23 september 2011 besproken.

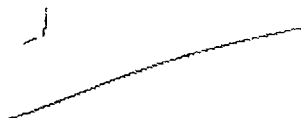
De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De DEC merkt op dat de code herkomst dieren op het voorblad code 03 moet zijn en verzoekt dit aan te passen.
- Punt 1- De DEC verzoekt in 1 of 2 zinnen, kernachtig en duidelijk het doel van **deze** proef aan te geven.
- De DEC verzoekt bij punt 4 het woord "ernstig ongerief" toe te voegen.
- De DEC verzoekt de wetenschappelijke onderbouwing, zoals beschreven bij punt 1, naar punt 5 te verplaatsen.
- De DEC verzoekt bij punt 7c duidelijker aan te geven wat de verschillen zijn in de experimentele en de controlegroep (bijvoorbeeld in de flow-chart, svp ook rest van protocol nalopen)
- Bij punt 7c staat dat de controle groep geen invasieve behandelingen hoeven te ondergaan, terwijl in de flowchart wel gesproken wordt over een operatie. Dit gaarne aanpassen.
- De DEC verzoekt de typefout bij punt 8 "per-en postoperatieve" aan te passen in "pre".
- Bij punt 10a verzoekt de DEC "het leven met instrumentatie" ook te vermelden. De DEC vraagt zich af of de controlegroep ook ongerief code 05 heeft?

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-122, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

A handwritten signature, possibly 'J. ...', consisting of a small mark followed by a long, sweeping horizontal stroke.

Voorzitter DEC-UM

Aan: voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht Telefoon: 043-

Betreft wijzigingen DEC 2011-122
Maastricht, 18-10-2011

Geachte heer

Middels deze brief wil ik de wijzigingen zoals voorgesteld in uw brief verder toelichten: Het betreft DEC nummer 2011-122 *"Efficacy of UHMWPE sublaminar in growing sheep; assess stability, biocompatibility and growth of the instrumented spine"*

- De DEC merkt op dat de code herkomst dieren op het voorblad code 03 moet zijn en verzoekt dit aan te passen. Is aangepast in DEC aanvraag.
- Punt 1- De DEC verzoekt in 1 of 2 zinnen, kernachtig en duidelijk het doel van deze proef aan te geven. **Het doel van deze proef is om een verbeterde en vernieuwde poly-ethyleen laminar wire te testen in een diermodel. Aan de hand van verbeterpunten verkregen uit een eerdere pilotstudie willen we in deze vervolgstudie testen of deze constructie voldoende stabiliteit biedt en daarnaast groei toelaat van de wervelkolom en deze groei ook nauwkeurig te vergelijken met normale groei van de wervelkolom. Dit is ook zo beschreven in de DEC aanvraag.**
- De DEC verzoekt bij punt 4 het woord "ernstig ongerief" toe te voegen. Is aangepast in DEC aanvraag.
- De DEC verzoekt de wetenschappelijke onderbouwing, zoals beschreven bij punt 1, naar punt 5 te verplaatsen. Is aangepast in DEC aanvraag.
- De DEC verzoekt bij punt 7c duidelijker aan te geven wat de verschillen zijn in de experimentele en de controlegroep (bijvoorbeeld in de flow-chart, svp ook rest van protocol nalopen). Het grote verschil tussen de experimentele groep en controlegroep is dat de experimentele groep een volledige operatieve instrumentatie krijgt met een schroeven, staven, laminar wires waarbij tevens röntgenmarkers worden ingebracht itt de controlegroep waarbij alleen operatief röntgenmarkers worden ingebracht. Beide groepen hebben hierna dezelfde follow-up en röntgen interventies. (zie SOP 1 en Flowcharts) Dit ook zo beschreven in DEC aanvraag.
- Bij punt 7c staat dat de controle groep geen invasieve behandelingen hoeven te ondergaan, terwijl in de flowchart wel gesproken wordt over een operatie. Dit gaarne aanpassen. Is aangepast.
- De DEC verzoekt de typefout bij punt 8 "per-en postoperatieve" aan te passen in "pre". Peroperatief betekent peri-operatief; gedurende de operatie en niet preoperatief. Per is verandert in peri in de DEC aanvraag.
- Bij punt 10a verzoekt de DEC "het leven met instrumentatie" ook te vermelden. De DEC vraagt zich af of de controlegroep ook ongerief code 05 heeft? Is aangepast en controlegroep heeft ook ongeriefcode 05 gekregen.

Ik hoop dat de wijzigingen verder duidelijk zijn doorgevoerd in de DEC aanvraag. Deze is bijgevoegd.

Met vriendelijke groet,

MUMC

Project 2011-122

Aan:

Ons kenmerk

Doorkiesnummer
043Maastricht
20-10-2011

Project: *Efficacy of UHMWPE sublaminar in growing sheep; assess stability, biocompatibility and growth of the instrumented spine.*

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM**Verantwoordelijk onderzoeker (VO):**

p/a secretariaat DEC-UM

Namens de Vergunninghouder van de DEC-UM, delen wij u mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

Secretariaat DEC-UM
T (043)

De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een **positief advies**.

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-122
Diersoort: schaap
Aantal dieren: 16
Einddatum: 19-10-2015

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Vicevoorzitter DEC-UM