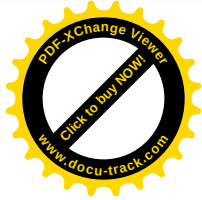
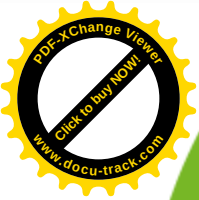


PERMANENTE VORMING
GEORGANISEERD DOOR
HET BRUSSELS
HOOFDSTEDELIJK GEWEST

**NIEUWIGHEDEN OP VLAK VAN HET
WELZIJN VAN LABORATORIUMDIEREN**

Septembre 2019



VERFIJNEN

NORMAAL GEDRAG VAN

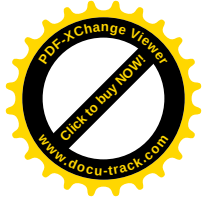
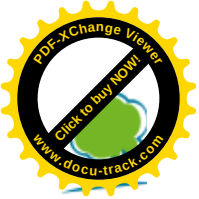
RATTEN EN MUIZEN

Lesnota's gemaakt door Claire DIEDERICH

UNIVERSITÉ DE NAMUR

Originele versie van C. Diederich (UNamur), 2019





RICHTLIJN 2010/63/EU VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van 22 september 2010

betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt

(Voor de EER relevante tekst)

3.3. Huisvesting en milieuverrijking

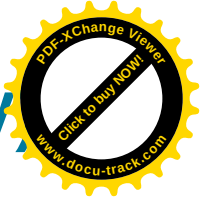
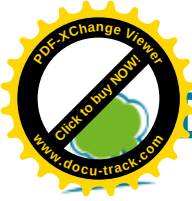
a) Huisvesting

Met uitzondering van de soorten die van nature solitair zijn, moeten dieren in sociaal verband worden gehuisvest in stabiele groepen van compatibele individuen. In gevallen van afzonderlijke huisvesting op grond van artikel 33, lid 3, moet de duur van de afzondering tot het noodzakelijke minimum worden beperkt en moet het visuele, auditieve, olfactorische en/of tactiele contact worden gehandhaafd. De introductie of herintroductie van dieren in bestaande groepen moet zorgvuldig in het oog worden gehouden, teneinde problemen als gevolg van onverenigbaarheid of verstoorde sociale relaties te vermijden.

b) Milieuverrijking

Alle dieren dienen over een ruimte van toereikende complexiteit te beschikken om een breed spectrum van normale gedragingen te kunnen ontplooiën. Zij moeten hun milieu tot op zekere hoogte zelf kunnen bepalen en controleren, zodat stressgerelateerd gedrag wordt beperkt. De inrichtingen moeten geschikte verrijkingstechnieken toepassen, waardoor het spectrum van activiteiten die het dier kan ontplooiën wordt verruimd en meer mogelijkheden tot „coping”-gedrag worden geboden, zoals voor de betreffende soort geschikte lichaamsbeweging, foerageergedrag en manipulatieve en cognitieve activiteiten. De milieuverrijking in dierenleefruimten moet worden afgestemd op de soortspecifieke en individuele behoeften van de betrokken dieren. De verrijkingstrategieën in de inrichtingen moeten regelmatig worden getoetst en geactualiseerd.

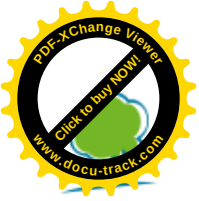
- Koninklijk besluit van 29 mei 2013 betreffende de bescherming van proefdieren
- Besluit van de Brusselse Hoofdstedelijke Regering van 7 september 2017 tot wijziging van het KB. van 29 mei 2013 betreffende de bescherming van proefdieren



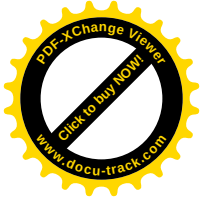
DEFINITIE VAN DE OMGEVINGSVERRIJKING (OV)

Elke wijziging van de omgeving van opgehokte dieren om hun lichamelijk en psychisch welzijn te verbeteren, door hen stimuli aan te reiken die aansluiten bij de specifieke behoeften van hun soort. (Baumans, 2000)

= Bijkomende elementen van het milieu waarmee het dier kan interageren

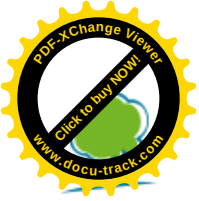


PRINCIPES VAN DE OV

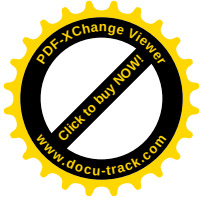


Voldoen aan een bijzondere behoefte

- Etiologische en fysieke behoeften zijn verbonden
- Alle gedragingen uitdrukken?
(predatie, reproductie)



ARGUMENTEN TEGEN OV

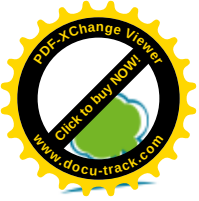


Verrijken is duur

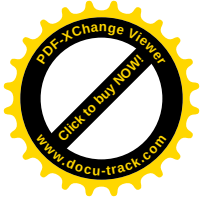
- >< betere gezondheid van het dier
- meer gediversifiëerde gedragingen
- minder vernieling van materiaal
- betere relatie met/ betrokkenheid van de verzorgers

Verrijking kan de dieren verwonden

- >< betere kennis van de behoeften
- kosten-batenanalyse: gunstig voor OV



ARGUMENTEN TEGEN OV



Verrijken verandert dieren

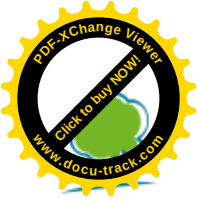
>< minder stress, normaler

Verrijken : geen bewijs dat dieren het beter stellen

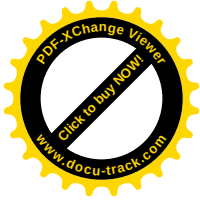
>< minder stereotypieën en abnormale gedragingen

Verrijken: Geldigheid en vergelijking van gegevens?

>< publicaties: verdeelde meningen

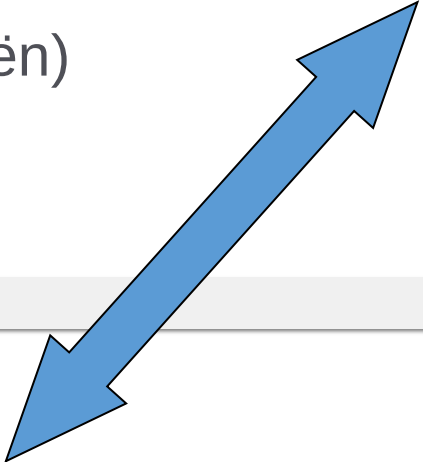


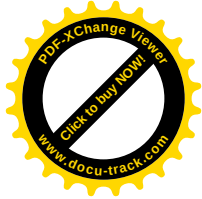
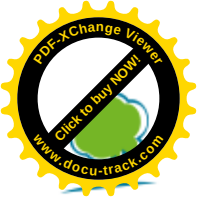
EVALUEREN VAN DE IMPACT VAN DE OV



Standaard omstandigheden ⇔ Verrijkte omstandigheden

- abnormale gedragingen (stereotypieën)
- agressiviteit +++
- auto-mutilatie
- stress +++ indien veranderingen

- 
- Zijn ze allemaal gunstig voor de dieren?
 - Verdwijning van abnormale gedragingen ?
 - Ongewenste effecten ?
 - Observatie van de dieren (gedragingen, aanpassing aan verandering, gewicht, voedselopname, water, ...)
 - Feedback van het verzorgingspersoneel

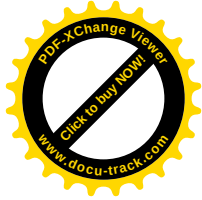
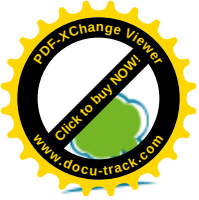


META-RESEARCH ARTICLE

Laboratory mouse housing conditions can be improved using common environmental enrichment without compromising data

Viola André^{1*}, Christine Gau², Angelika Scheideler¹, Juan A. Aguilar-Pimentel², Oana V. Amarie^{2,3}, Lore Becker², Lillian Garrett^{2,3}, Wolfgang Hans², Sabine M. Hölter^{2,3}, Dirk Janik^{2,4}, Kristin Moreth², Frauke Neff^{2,4}, Manuela Östereicher², Ildiko Racz^{2,5}, Birgit Rathkolb^{2,6,7}, Jan Rozman^{2,7}, Raffi Bekeredjian⁸, Jochen Graw³, Martin Klingenspor^{9,10}, Thomas Klopstock^{11,12,13}, Markus Ollert^{14,15}, Carsten Schmidt-Weber¹⁶, Eckhard Wolf⁶, Wolfgang Wurst^{3,12,13,17,18}, Valérie Gailus-Dumer², Markus Brielmeier¹, Helmut Fuchs², Martin Hrabé de Angelis^{2,7,19}



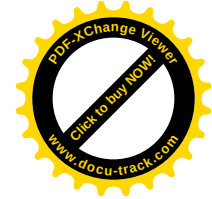
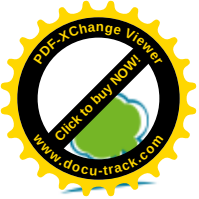


360 muizen (C57BL/6NTac en DBA/2NCrI)
2 geslachten
164 fysiologische parameters

Altogether, 360 mice of 2 strains (C57BL/6NTac [B6], Taconic, Denmark; DBA/2NCrI [D2], Charles River, Germany) and both sexes were assigned to 3 experimental groups of different housing conditions (control, nest, double) according to the Table.

One set of examinations is represented by each of the 3 cohorts (cohort 1, cohort 2, and cohort 3). Each cohort consisted of 12 groups with $n = 10$ animals per group (6 groups / strain).

F, female; M, male.



Workflow for the screens of this study.

DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry; IpGTT, intraperitoneal glucose tolerance test; NMR, nuclear magnetic resonance; PPI, pre-pulse inhibition; SHIRPA, Smithkline Beecham, MRC Harwell, Imperial College, the Royal London Hospital Phenotype Assessment.

doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005019.g001>

360 muizen
(C57BL/6NTac en DBA/2NCrl)

2 geslachten

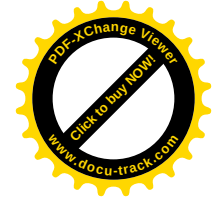
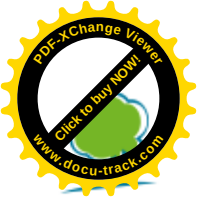
164 fysiologische parameters

META-RESEARCH ARTICLE

Laboratory mouse housing conditions can be improved using common environmental enrichment without compromising data

Viola André^{1,2}, Christine Gau², Angelika Scheideler¹, Juan A. Aguilar-Pimentel², Oana V. Amarie^{2,3}, Lore Becker², Lillian Garrett^{2,3}, Wolfgang Hans², Sabine M. Höller^{2,3}, Dirk Janik^{2,4}, Kristin Moreth², Frauke Neff^{2,4}, Manuela Östereicher², Ildiko Racz^{2,5}, Birgit Rathkolb^{2,6,7}, Jan Rozman^{2,7}, Raffi Bekeredjian⁸, Jochen Graw³, Martin Klingenspor^{9,10}, Thomas Klopstock^{11,12,13}, Markus Ollert^{14,15}, Carsten Schmidt-Weber¹⁶, Eckhard Wolf⁶, Wolfgang Wurst^{3,12,13,17,18}, Valérie Gailus-Dumer², Markus Brielmeier¹, Helmut Fuchs², Martin Hrabé de Angelis^{2,7,19}

- Gemiddelden van bepaalde beïnvloedde parameters
- Geen significant effect op parametervariabiliteit
- Invloed van verrijking verwaarloosbaar in vergelijking met andere factoren (geslacht en cohort)
- Verrijking (nestmateriaal + schuilplaats): Geen risico op het wijzigen van de geldigheid en de vergelijking van gegevens



Cage enrichment with paper tissue, but not plastic tunnels, increases variability in mouse model of asthma

I Pasalic¹, B Bosnjak^{2,3}, V Ivetic Tkalcevic², D Seveljevic Jaran¹, Z Javorscak¹, D Markovic¹ and B Hrvacic²

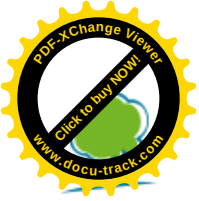
Laboratory Animals 2011; 45: 121–123. DOI: 10.1258/la.2010.010109

Paper tissue

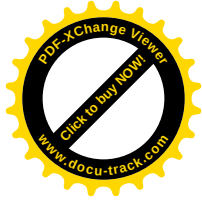
↗ allergic inflammation
(Inhaled cellulose
fibre particles)

↗ In-group variability

- The scientist 2009 Lab toys



SOORTEN VERRIJKING



Social

Congénères

Autres
animaux

Humains

Autres ?

Cognitif

Stimulation
mentale

Nouvelle
expérience

Physique

Structure à
escalader

Substrats

Nid

Cachettes

Climat

Sensoriel

Tactile

Olfaction/
Goût

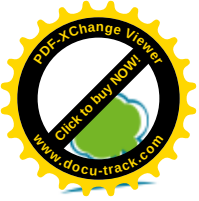
Audition

Visuel

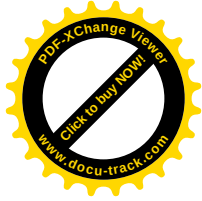
Alimentaire

Nouveauté

Présentation



EVALUATIE VAN DE SOCIALE O.

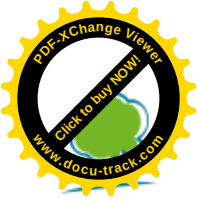


Voordelen van een partner bij de sociale soorten:

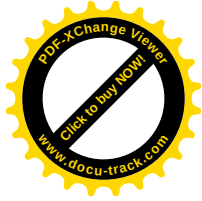
- stimulerende factor
- creëert doorlopend nieuwe en onvoorzienbare situaties waarop het dier moet reageren
- verhoogt de waakzaamheid en het verkenningsgedrag
- verschaft verstrooiing, bezigheid, veiligheid
- verzacht door haar/zijn aanwezigheid de antwoorden op omgevingsstress

Belang van de stabiliteit van de groep

- vooral indien er een sociale hiërarchie is
- elke wijziging induceert amplitude stress, variabel naargelang de omstandigheden



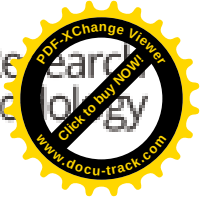
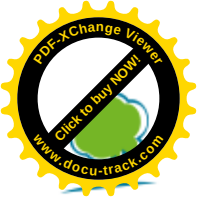
EVALUATIE VAN DE SOCIALE O.



Solitair = eenzaamheid ?
of mogelijkheid om eenzelfde omgeving
te delen?

Groep samengesteld uit meerdere soorten: gebruik
van eenzelfde ruimte, tolerantie, interacties,
voorkeuren ...

→ ontwikkeling van positieve of neutrale relaties
(geen negatieve)



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Mixed-strain housing for female C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice: validating a split-plot design that promotes refinement and reduction

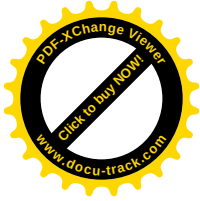
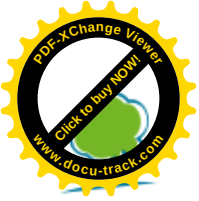
Michael Walker¹, Carole Fureix¹, Rupert Palme², Jonathan A. Newman³, Jamie Ahloy Dallaire¹ and Georgia Mason^{1*}

- 3 of meer subeenheden (bijv. individuele dieren)
 - niet-invasieve identificatie
- verschillen van elkaar voor wat betreft de onderzoeksvariabele (bv. hun genotype)
- delen een experimentele eenheid (bijv. kooi)
- waarop een behandeling wordt toegepast (bijv. een product, voeder, OV)



National Centre
for the Replacement
Refinement & Reduction
of Animals in Research

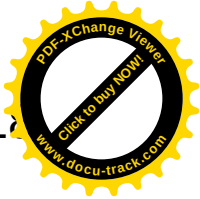
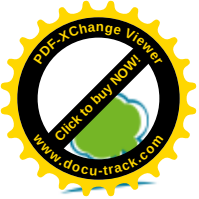
Prize Winner



Geen $\searrow$ van het welzijn (stereotypieën, corticosteroïden, agressie, enz.)

Geen wijziging in fysiologische gegevens die specifiek zijn voor lijnen,
of voor OV

- Gevalideerd alternatief experimenteel ontwerp
- ↗ Statistisch vermogen (replicatie-eenheid = individueel in plaats van kooi)
- ↗ veralgemening (3 lijnen in plaats van één bestudeerd)

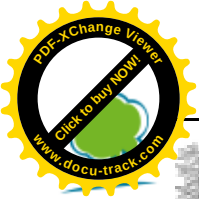


Oplossingen tegen agressie:

aanbevelingen gebaseerd op begrippen van sociale dominantie, territoriale verdediging: onvoldoende ...

‘Culture of care’ – Zorgcultuur (management van gedrag) voor ↗ welzijn en ↘ stress

- Rekening houden met het natuurlijke gedrag van dieren, met huisvestingsalternatieven (OV), manipulaties en onderzoekprotocollen
Vb: ↗ zeldzame middelen (Vb schuilplaatsen) = ↘ concurrentie, ↗ schuilplaatsen
- Geven dieren de kans om hun sociale interacties te beheersen
- Het gedrag van dieren evalueren en noteren



Why are enriched mice nice? Investigating how environmental enrichment reduces agonism in female C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice

Emma Nip^a, Aimée Adcock^a, Basma Nazal^a, Aileen MacLellan^a, Lee Niel^b, Elena Choleris^c, Lena Levison^d, Georgia Mason^{a,*}

^a Dept. of Animal Biosciences, University of Guelph, 50 Stone Rd E, Guelph, N1G 2W1, Ontario, Canada

^b Dept. of Population Medicine, University of Guelph, 50 Stone Rd E, Guelph, N1G 2W1, Ontario, Canada

^c Dept. of Psychology, University of Guelph, 50 Stone Rd E, Guelph, N1G 2W1, Ontario, Canada

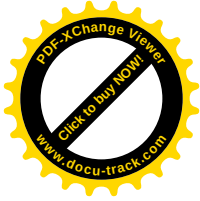
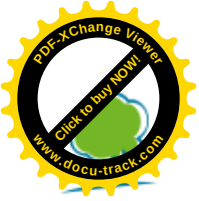
^d Animal Care Services, University of Guelph, 50 Stone Rd E, Guelph, N1G 2W1, Ontario, Canada

Muis: Veel verschillende soorten gebruikt in wetenschappelijk onderzoek
Vrouwelijke muizen: geslacht dat vaker wordt
MAAR

Agressie waargenomen bij vrouwelijke muizen

→ Vermindering of toename van agonistisch gedrag als VO versus NV?

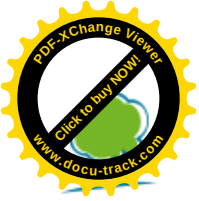
(VO: Verrijkte omgeving/ NV: Niet verrijkt)



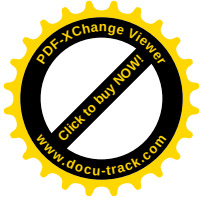
Agonisme VO Muizen **50%** < Agonisme NV Muizen

(Deze gedragingen worden niet meer vertoond noch ontvangen

d.w.z. een andere muis verdrijven, rijden op een andere muis, brutale vachtverzorging van een andere muis)

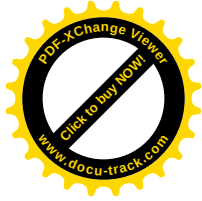
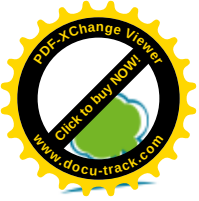


Data correctie: Agonism /Totaal sociaal gedrag



Agonisme VO Muizen **75% <** NV Muizen

→ hoog agonisme bij NV muizen **gedeeltelijk** verklaard door hun hoge aantal totale sociale interacties



EVALUATIE VAN DE FYSIEKE O.

- **Omvang** van de leefomgeving :
toelaten om 'natuurlijke' gedragingen te uiten
Vb: voortbeweging, gedragingen die comfort
verschaffen

- **Complexiteit** van de leefomgeving :
 - permanente of tijdelijke structuren
 - compartimenten met tijdelijke toegang (rotatie)
of gespecialiseerde zones in de
leefomgeving (waterpartij, schuilplaats, ...)
- contrôle van de omgeving
- ontdekken, bewegings- en visuele activiteiten

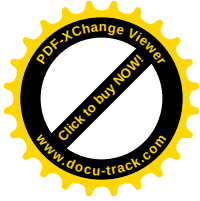
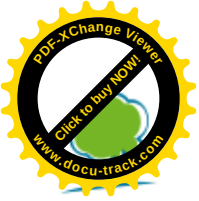


Heat or Insulation: Behavioral Titration of Mouse Preference for Warmth or Access to a Nest

Brianna N. Gaskill^{1,2*}, Christopher J. Gordon³, Edmond A. Pajor⁴, Jeffrey R. Lucas⁵, Jerry K. Davis⁶, Joseph P. Garner⁷

- Wat is de temperatuur van de omgeving van uw muizen?
-
- Meestal: 20-24 graden
 - Koudestress: <30 C.
 - Gecorrigeerd door een nest
 - Maar in welke hoeveelheid?





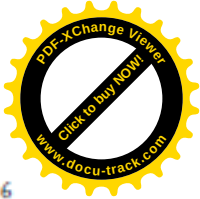
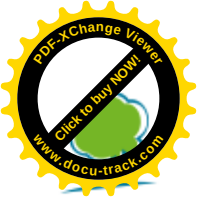
Voorkeur:

Temperatuur tussen 26 en 29 graden

Geven de voorkeur aan een hogere temperatuur dan aan een nest als 6 tot 10gr nestmateriaal

→ **Voor een goed gevormd nest: Min. 6 g nestmateriaal**

→ **Om koudestress te vermijden: 10 g nestmateriaal**

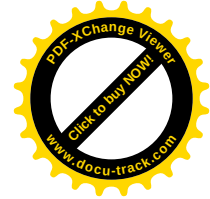
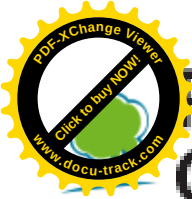


Original Research

Effects of Rodent Thermoregulation on Animal Models in the Research Environment

F Claire Hankenson,^{1,2*} James O Marx,^{3,4} Christopher J Gordon,⁵ and John M David⁶

Wat is het effect van thermoregulatie op het metabolisme van ratten en muizen?



ROYAL SOCIETY OPEN SCIENCE

rsos.royalsocietypublishing.org

Research



CrossMark
click for updates

Cite this article: Makowska LJ, Weary DM.

2016 The importance of burrowing, climbing
and standing upright for laboratory rats.

R. Soc. open sci. 3: 160136.

The importance of burrowing, climbing and standing upright for laboratory rats

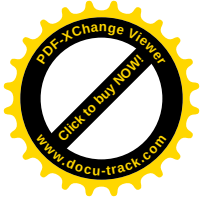
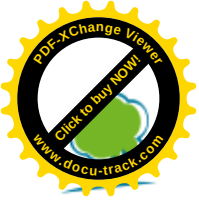
L. Joanna Makowska and Daniel M. Weary

Animal Welfare Program, University of British Columbia, 2357 Main Mall, Vancouver,
British Columbia, Canada V6T 1Z4



National Centre
for the Replacement
Refinement & Reduction
of Animals in Research

Prize Winner



Semi-natuurlijke omgeving

(L91xW64xH125cm)

- **Graven:** Doet zich voor gedurende de gehele levensduur, bijna dagelijks
- **Staand:** Meerdere keren per dag, zelfs bij ouderen
- **Klimmen:**
Treedt vaak op indien jonge dieren

Vs.

Standaardkooi (L45xW24xH20cm)

- Ratten kunnen deze gedragingen niet uiten
 - Lateraal uitrekken = zeer frequent
- Compenserend gedrag?



Contents lists available at ScienceDirect

Behavioural Processes

journal homepage: www.elsevier.com/locate/behavproc



The impact of changeability of enriched environment on exploration in rats

Klaudia Modlinska*, Anna Chrzanowska, Wojciech Pisula

Institute of Psychology, Polish Academy of Sciences, 1 Jaracza St., Warsaw, Poland



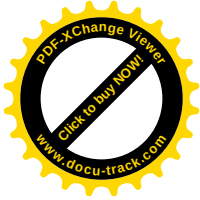
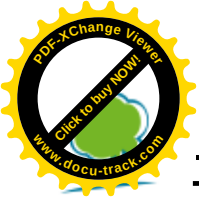
? Effect van de variabiliteit van de omgeving op de cognitieve vermogens van dieren (verkenning en gewenning aan nieuwigheden)?

3 soorten omgevingen:

VS: Verrijkt en stabiel

VV: Verrijkt en variabel (dagelijkse verplaatsing van voorwerpen in de kooi)

S: Standaard



-Standaard omgeving:

meer interactie met de nieuwe omgeving tijdens de test

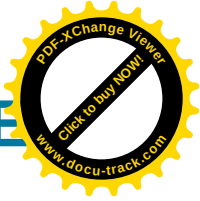
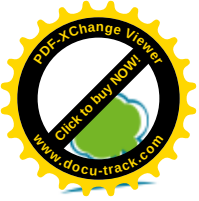
-Verrijkte omgeving:

zodra een nieuw element geïntroduceerd wordt, brengen ratten meer tijd door met het onderzoeken van de nieuwe voorwerpen dan S ratten

- Geen verschil qua gedrag van VS-VV-S ratten

→ **Geen belangrijke invloed van de variabiliteit van de omgeving indien duurzame verrijking** (ten minste op verkenning, algemene activiteit en niveau van gewenning aan het nieuwe element)

? Snel wegdijen van deze snel versterkte gedragingen



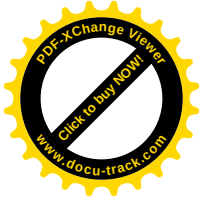
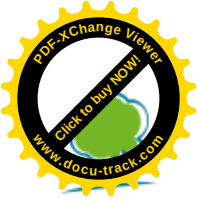
CONTROLE EN VOORSPELBARE AARD VAN DE OMGEVING

gebaseerd op de cognitieve capaciteiten van de dieren:

- Keuzes maken inzake gedrag
- Voordeel halen uit eerdere ervaring
- De gevolgen van een actie voorspellen

Vb.: het ogenblik van de voedselbedeling controleren
sociale contacten (frequentie, duur)

- Bron van stress: controleverlies, geen enkele controle
- Bron van frustratie en verveling: totale voorspelbaarheid

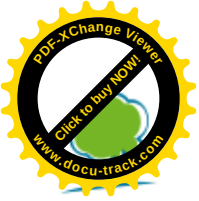


EVALUATIE VAN DE COGNITIEVE OMGEVING

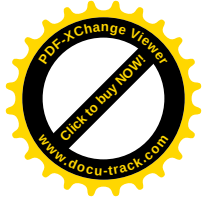
Toegang verlenen tot een deel van het voedsel, zeer geapprecieerd, gecompliceerder voor het dier

= Tijd om het voedsel te zoeken en te bereiken verhogen (tijdsbudget : 75 tot 95% van de actieve tijd)

Vb: - dozen met kleine openingen om voedsel te bereiken of te doen vallen – ook voor ouder wordende dieren/ gaat verveling tegen



EVALUATIE VAN DE VOEDSEL O.



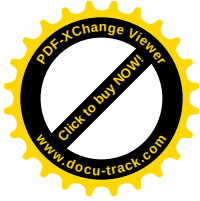
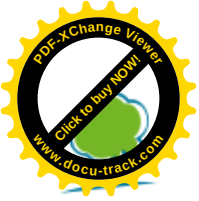
Frequentie en volgorde van distributie

- meerdere maaltijden, regelmatig of willekeurig uurrooster
- ad libitum, punctueel (appetijtelijker, 2-3x/dag), uitzonderlijk (1-2x/week of maand)

Presentatiewijze van het voedsel: meerdere plaatsen, complexe toegang, verspreid op de grond

Soort voeder:

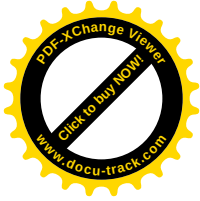
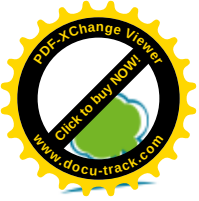
- stukken zacht hout om op te knagen
- houtblokken



-Behoefte om het « natuurlijke » gedrag van de diersoorten in kwestie beter te kennen

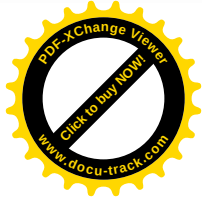
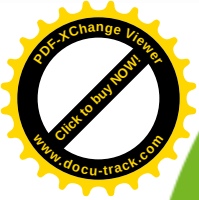
-Behoefte om een grote verscheidenheid aan natuurlijke gedragingen te stimuleren, de individuele variabiliteit laat evenwel geen standaardisatie toe

- Wetenschappelijk evalueren van de effecten van de OV voor het dier



-Verbeteren van het rapporteren in publicaties (procedures, nadelige effecten, protocollen, huisvesting, dichtheid bevolking kooi, dierbeheer)

-
- Gebrek aan reproduceerbaarheid in onderzoek?
- Kijken naar de omgeving van dieren
 - Bespreken en innoveren om huisvestingsproblemen op te lossen (bijv.: thermoregulatie, agressiviteit)



Sluiting

- Zijn er nog vragen?
- Stuur ze door naar :

bienetreanimal@environnement.brussels
dierenwelzijn@leefmilieu.brussels

Bedankt voor uw aandacht!

OPLEIDING

9 SEPTEMBER 19



DIERENWELZIJNCEL

Losnota's voorbereid door Anne VERMEYLEN

Université de Namur



Version originale de A. Vermeylen (UNamur), 2019



Dierenwelzijnsce

Weet u wat een dierenwelzijnsce is?



Dierenwelzijnsce

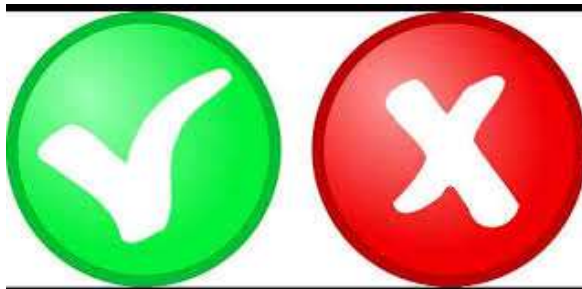
Denkt u dat er een dierenwelzijnsce in uw instelling is?





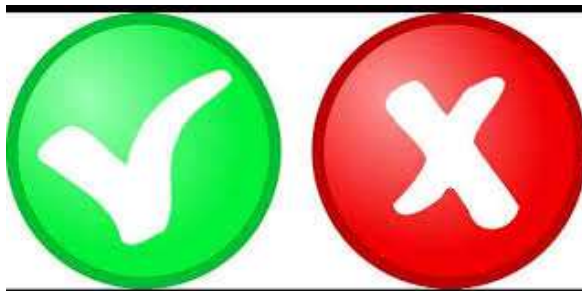
Dierenwelzijnsce

Kent u iemand die actief is in de dierenwelzijnsce in uw instelling?
(Weet u met wie u moet praten?)



Dierenwelzijnsce

Bent u lid van de dierenwelzijnsce van uw instelling?





Dierenwelzijn

Een wettelijke vereiste - Richtlijn 2010/63/EU

De hoogste prioriteit moet worden gegeven aan dierenwelzijn. De oprichting van DWC's zou moeten helpen dit doel te bereiken.

Artikel 26 - Structuur verantwoordelijk voor het welzijn van dieren

De lidstaten zorgen ervoor dat elke fokker, leverancier of gebruiker een dierenwelzijnsstructuur heeft.



Dierenwelzijn

Europese Richtlijnen

Europese Commissie Website:

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_guidance_en.htm



DIRECTIVE 2010/63/EU



Structures chargées du BEA et Comités nationaux



Dierenwelzijnscel

LOIS, DECRETS, ORDONNANCES ET REGLEMENTS WETTEN, DECRETEN, ORDONNANTIES EN VERORDENINGEN

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT

[C – 2013/24221]

29 MAI 2013. — Arrêté royal
relatif à la protection des animaux d'expérience

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU

[C – 2013/24221]

29 MEI 2013. — Koninklijk besluit
betreffende de bescherming van proefdieren



Section 3. — Cellule pour le bien-être des animaux

Art. 35. L'utilisateur ou l'éleveur ou le fournisseur doit s'assurer, en application de l'article 21 de la loi qu'une cellule chargée du bien-être des animaux soit mise en place dans son établissement.

Cette cellule comprend au minimum un représentant des personnes chargées des soins particuliers aux animaux d'expérience et, le cas échéant, un représentant des maîtres d'expérience. L'expert visé à l'article 31, § 1^{er}, 4^e a un rôle de guidance vis à vis de cette cellule et il peut en faire partie.

Art. 36. La cellule chargée du bien-être des animaux a pour mission de :

1° conseiller le personnel qui s'occupe des animaux d'expérience sur le bien-être des animaux dans le cadre de l'acquisition, de l'hébergement, des soins et de l'utilisation d'animaux d'expérience;

2° conseiller le personnel sur l'application des exigences de remplacement, de réduction et de raffinement et le tenir informé des développements techniques et scientifiques relatifs à l'application de ces exigences;

3° établir et réviser les processus opérationnels internes de contrôle, de rapport et de suivi en ce qui concerne le bien-être des animaux d'expérience hébergés ou utilisés dans l'établissement;

4° suivre l'évolution et les résultats des projets en tenant compte des effets sur les animaux d'expérience utilisés, en recensant les éléments qui contribuent au remplacement, à la réduction et au raffinement, et en fournissant des conseils en la matière;

5° fournir des conseils sur les programmes de placement des animaux d'expérience, y compris sur la nécessité de socialiser les animaux à placer.

6° veiller au raffinement des conditions d'élevage, d'hébergement et de soins afin d'éliminer ou de réduire au minimum toute douleur, souffrance ou angoisse ou tout dommage durable susceptible d'être infligé aux animaux.

Les documents relatifs aux conseils donnés par la cellule chargée du bien-être ainsi que les décisions prises à cet égard doivent être conservés pendant au moins trois ans.

Afdeling 3. — Dierenwelzijnscel

Art. 35. De gebruiker, fokker of leverancier dient er voor te zorgen dat er een Dierenwelzijnscel wordt opgericht ingevolge artikel 21 van de wet.

Deze cel omvat ten minste één vertegenwoordiger van de personen belast met de bijzondere verzorging van de proefdieren en in voorkomend geval een vertegenwoordiger van de proefleiders. De deskundige geciteerd in artikel 31, § 1, 4^e heeft een begeleidende taak in deze cel.

Art. 36. De Dierenwelzijnscel vervult ten minste de volgende taken :

1° verstrekken van advies aan het personeel dat met de proefdieren omgaat betreffende dierenwelzijn in samenhang met de aanschaf, de huisvesting, de verzorging en het gebruik van de proefdieren;

2° adviseren van het personeel over de toepassing van het voorschrift inzake vervanging, vermindering en verfijning en het op de hoogte houden van de technische en wetenschappelijke ontwikkelingen inzake de toepassing van dat voorschrift;

3° zorg dragen voor de vaststelling en toetsing van bedrijfsinterne procedures inzake monitoring, rapportage en follow-up met betrekking tot het welzijn van de in de inrichting gehuisveste of gebruikte proefdieren;

4° de ontwikkeling en resultaten van projecten opvolgen, rekening houdend met de effecten op de gebruikte proefdieren, het in kaart brengen van de elementen die verder kunnen bijdragen tot vervanging, vermindering en verfijning en hierover adviseren;

5° advies uitbrengen over adoptieregelingen, met inbegrip van advies met betrekking tot de passende socialisatie van de voor adoptie vrijgegeven proefdieren.

6° er op letten dat het fokken, de huisvesting en de verzorging worden verfijnd teneinde elke vorm van pijn, lijden, angst en blijvende schade die de dieren kunnen ondervinden, te voorkomen of tot het minimum te beperken.

Alle documenten waarin de door de Dierenwelzijnscel verstrekte adviezen en besluiten werden opgenomen, moeten ten minste drie jaar bewaard worden.

9



Samenstelling van DWC

Art. 35. De gebruiker, fokker of leverancier dient er voor te zorgen dat er een Dierenwelzijnsceel wordt opgericht ingevolge artikel 21 van de wet.

VERPLICHTING

Deze cel omvat ten minste één vertegenwoordiger van de personen belast met de bijzondere verzorging van de proefdieren en in voorkomend geval een vertegenwoordiger van de proefleiders.

De deskundige geciteerd in artikel 31, § 1, 4° heeft een begeleidende taak in deze cel.



Samenstelling van DWC

Aandacht bij de keuze van leden:

Men kan niet tegelijkertijd rechter en deelnemende partij zijn



Rol van DWC

DWC
= LINK
tussen de gebruiker, de fokker of de leverancier
en
de dierenarts of de expert



Rol van DWC

Het personeel is:

- GEÏNFORMEERD over het bestaan en de missies van de DWC
- UITGENODIGD
 - om suggesties te doen
 - om verzoeken te doen / vragen te stellen
 - zijn zorgen kenbaar maken



Opdrachten van DWC

1° verstrekken van advies aan het personeel dat met de proefdieren omgaat betreffende dierenwelzijn in samenhang met de aanschaf, de huisvesting, de verzorging en het gebruik van de proefdieren

Dus COMPETENTIE / KENNIS van de leden van DWC om advies te kunnen geven

KENNIS:

Soortspecifieke werkwijzen (volumes / toedieningsmanieren)

Ernst van de experimenten

Beheer van schadelijke effecten, pijnlijke fenotypes

Nieuwe of herziene werkwijzen



Opdrachten van DWC

2° adviseren van het personeel over de toepassing van het voorschrift inzake vervanging, vermindering en verfijning en het op de hoogte houden van de technische en wetenschappelijke ontwikkelingen inzake de toepassing van dat voorschrift

En het personeel op de hoogte houden van de technische en wetenschappelijke ontwikkelingen met betrekking tot de toepassing van deze vereisten

Dus de leden van DWC moeten worden geïnformeerd om hun beurt te kunnen informeren



Opdrachten van DWC

3° zorg dragen voor de vaststelling en toetsing van bedrijfsinterne procedures inzake monitoring, rapportage en follow-up met betrekking tot het welzijn van de in de inrichting gehuisveste of gebruikte proefdieren

Informatie geven over de volgende documenten:

- Intern reglement: toegelaten personen
- Registers en statistieken
- Dagelijkse bezoeken opnemen
- Eindpunten
- Graat van pijn
- Inspectierapporten
- Procedures

MONITORING DIERWELZIJN - Tools

Check lijst tijdens een intern auditbezoek over alle regelgevingsaspecten met betrekking tot dierenwelzijn, zoals :

Fysieke omgeving

Respect voor de omgevingscondities (licht, temperatuur enz.)
Bodem, substraat (strooisel enz.)
Structurele verrijking
Uitrusting: babyflessen, ...
Aanwezigheid van voedsel
Netheid van de kooien

Mens-dierrelaties

Hoofdsteunen
Technische handelingen
Euthanasie
Enz

Accidentele gebeurtenissen

Ontsnapte muis
Vastzittende poot

Dieren

Afkomst
Levering
Kenmerken van diervariëteiten
Pijnlijke fenotypes
Eigen behoeften
Gezondheidstoestand en gezondheidsmonitoring

Experimenten

Eindpunten
Strengheid
Klinische tekens
Sterfte
Niet verzorgd lijden
Fouten (dosering)



Het kwaliteitssysteem

Corrigerende maatregelen

De correctie (ISO 9001 hoofdstuk 8.3) = "actie om een geconstateerde non-conformiteit te elimineren" en zo elk probleem corrigeren = CURATIEF

De Corrigerende maatregelen (ISO 9001 hoofdstuk 8.5.2) = "maatregelen genomen om de oorzaak van een geconstateerde afwijking te elimineren" om recidive te voorkomen



Het kwaliteitssysteem

Preventieve maatregelen

Preventieve acties (ISO 9001 hoofdstuk 8.5.3) = "maatregelen genomen om de mogelijke oorzaken van niet-conformiteit te elimineren"

Preventieve acties worden ondernomen om niet-conformiteit gedrag te voorkomen, daarom is een risicoanalyse nodig om "het optreden van gebeurtenissen te voorspellen"

Corrigerende maatregelen worden genomen om recidive te voorkomen



MONITORING DIERWELZIJN - Middelen

Oplossingsvoorstel / beslissingen

Bevinding			Correctie			Action corrective		
Wat	Wanneer	Wie	Wat	Wanneer	Wie	Wat	Voor wanneer	Wie



MONITORING DIERWELZIJN

Evaluatie van niet-conformiteiten

Niveau 1: Klein incident

Weinig of geen impact op dierenwelzijn / resultaten van het experiment

Niveau 2: Herhaling van een klein incident of incident met:

Significante impact op dierenwelzijn met pijn en / of matig ongemak

Potentiële impact op de resultaten van het experiment

MAAR veroorzaakte niet de dood van het dier

Niveau 3: Ernstig incident met pijn en / of ernstig ongemak

Hebben geleid tot de euthanasie van het dier

Met verspilde dieren die niet kunnen worden gebruikt of

die werden gebruikt zonder resultaten te leveren

Niveau 4: Opzettelijke mishandeling

Opzettelijk of nalatigheid

Met grote gevolgen voor het welzijn



Opdrachten van DWC

4° de ontwikkeling en resultaten van projecten opvolgen, rekening houdend met de effecten op de gebruikte proefdieren, het in kaart brengen van de elementen die verder kunnen bijdragen tot vervanging, vermindering en verfijning en hierover adviseren

Verzamelen van alle observaties die bijdragen tot de 3 V's en die nodig kunnen zijn voor de evaluatie van een project.

- Dag tot dag (onmiddellijke reacties)
- Met het oog op ethische vernieuwingen (retrospectieve analyses)
- Voor jaarlijkse- en vijfjaarlijkse statistieken: respect voor het aantal geplande dieren
- Monitoring van het waargenomen niveau van ernst
- Mijlpalen van het project voor wijziging (herziening)

!! Geaccepteerde project: Informatie bekend bij het personeel en de leden van DWC (aantal dieren, niveau van ernst, eindpunten, ...) → AANPASSINGEN indien nodig



Opdrachten van DWC

5° advies uitbrengen over adoptieregelingen, met inbegrip van advies met betrekking tot de passende socialisatie van de voor adoptie vrijgegeven proefdieren

Niet eenvoudig!



Opdrachten van DWC

6° er op letten dat het fokken, de huisvesting en de verzorging worden verfijnd teneinde elke vorm van pijn, lijden, angst en blijvende schade die de dieren kunnen ondervinden, te voorkomen of tot het minimum te beperken

Redundantie! Heel belangrijk!



In praktijk

Bewijs dat DWC werkt (vereiste van het KB):

Registratiedocumenten van bevindingen / beslissingen / acties

- Registers
- Schriftelijke rapporten
- Mails

GEWOONTE OM ALLES OP TE SCHRIJVEN

3 jaar te bewaren



Samenvatting

DWC doelen:

PERMANENTE verbetering van dierenwelzijn

Verspreiding van de " **culture of care** " - zorgcultuur

Hoofdzakelijk : advies geven met betrekking tot de bevindingen

Dus dagelijkse controles en onmiddellijke reacties

Belang van anticiperen (preventieve maatregelen)

Verbetering van samenwerking

- tussen DWC en personeel
- en ook tussen technici en onderzoekers



Organisatie van DWC

Participatieve aanpak, collegiaal, zonder confrontatie
binnen het DWC
met het personeel

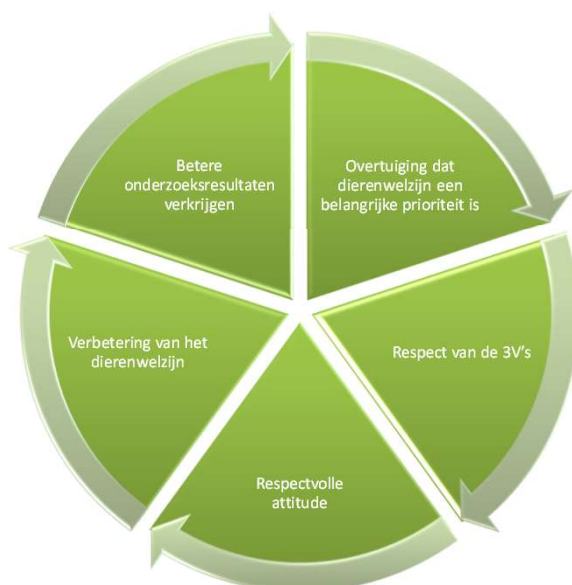
Vertrouwelijkheid garanderen

Routine bezoek?
Onverwacht bezoek?

Overzicht van taakverdeling binnen DWC



Culture of care



**De kwaliteit van
de wetenschap
gaat hand in hand
met dierenwelzijn**

CONCLUSIES



CONCLUSIE

- Nog vragen?
- Stuur ze door naar :

- bienetreanimal@environnement.brussels
- dierenwelzijn@leefmilieu.brussels

Bedankt voor uw aandacht!

OPLEIDING PROEFLEIDER

13 SEPTEMBRE 19



STAND VAN ZAKE ANALGESIE EN VERFIJNING

Lesnota's voorbereid door Anne VERMEYLEN
UNIVERSITÉ DE NAMUR



Originele versie van A. Vermeylen (UNamur), 2019



The Veterinary Journal 232 (2018) 70–77



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvj



Review

Rodent analgesia: Assessment and therapeutics

Paul Flecknell

Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE24BH, UK

Review Article

Retrospective Review of Anesthetic and Analgesic Regimens Used in Animal Research Proposals

Kathrin Herrmann^{1,2} and Paul Flecknell³

¹Freie Universität Berlin, Department of Veterinary Medicine, Institute of Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany; ²current address: Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA; ³University of Newcastle, The Medical School, Comparative Biology Centre, Newcastle upon Tyne, UK

ALTEX 38(1), 2019



Vaststellingen

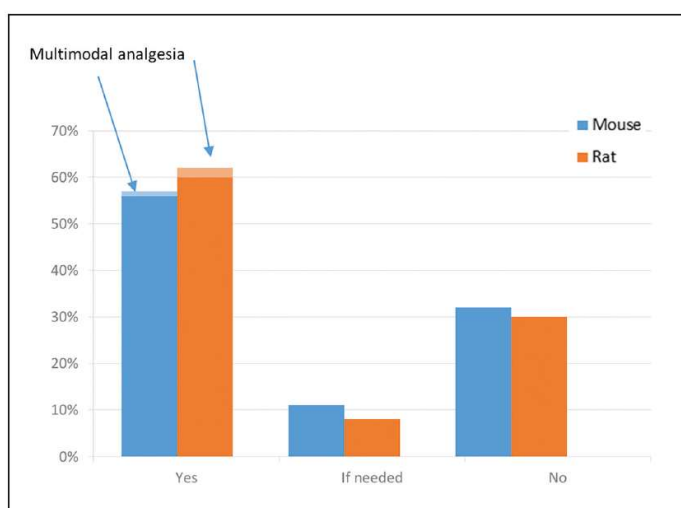


Fig. 5: Decision on administration of analgesic treatment following surgical interventions

Herrmann & Flecknell, 2019

< 25% knaagdieren worden specifiek tegen pijn behandeld na een chirurgische ingreep (Stokes et al., 2009)

Geen gebruik pijnstillers gedurende kleine ingrepen tenzij er tekenen van pijn worden vastgesteld



Vaststellingen

Dus te weinig gebruik pijnstilling in het wetenschappelijk onderzoek

Waarom ?

- Bijwerkingen pijnstillers?
- Negatieve effecten op de resultaten van de studies... of juist niet?
 - * Pijn → onderdrukking immuniteit door vrijstelling glucocorticoïden en catecholamines
 - Onbehandelde pijn: effect >> op dier op vlak van emoties, gedrag, fysiologie
 - * Invloed van analgetica op resultaten zijn meer voorspelbaar dan de invloed van stress, pijn en lijden wanneer deze niet onderdrukt worden
 - * Gebruik analgetica gebaseerd op nood van elk dier (frequente en correcte evaluatie van de pijn)
 - relatief weinig effect op het dier als model



Vaststellingen

Dus te weinig gebruik pijnstilling in het wetenschappelijk onderzoek

Waarom ?

- Vermoedelijk onzekerheid over de moment en de manier waarop analgetica toegediend moeten worden
- Nochtans worden alle testen voor het op punt stellen van de analgetica (veiligheid en efficiëntie) voor de mens uitgevoerd op knaagdieren dus er zijn data beschikbaar
- Geen vaststelling van pijn omdat observatiefrequentie te laag is minimum 1x per dag
- Probleem ervaring personeel



Vaststellingen

Dus te weinig gebruik pijnstilling in het wetenschappelijk onderzoek

Nochtans !

- Pijn niet behandeld ↓ algemene activiteit → ΔT°
→ gevolgen op tal van metabole processen zoals het helen van wondes
- Pijn verlengt katabolisch toestand na chirurgie



Vaststellingen

!!! Indien stoppen van pijnverlichting nodig is voor wetenschappelijke redenen :

Analyse voor- en nadelen om aan te tonen dat de voordelen voor het wetenschappelijk onderzoek opwegen tegen de pijn die ervaren wordt voor het dier

Noodzaak om tot een compromis te komen :

Indien volledige onderdrukking van de pijn niet mogelijk is

Altijd de mogelijkheid om het welzijn van het dier te verbeteren door factoren die pijn en stress verhogen, te vermijden (verfijning van de methoden bvb)



Vaststellingen

Vaak « slecht gebruik » van analgetica :

- niet aangepast aan het experiment (altijd hetzelfde standaard schema in het labo)
- te laat
- ongepaste dosis
- toegediend aan te hoge dosis en langer dan nodig (risico op overschatting effecten)
- zonder aanpassingen tijdens het experiment

Waarom ?

- **Moeilijkheden met het evalueren van pijn bij proefdieren**

- Weinig studies ivm variabiliteit « lijnen » wat betreft reactie
- Moeilijkheden om individuele reactie op pijn te voorspellen

Pijn = slecht gecontroleerde experimentel variabele



Pijn

Onaangename zintuiglijke en/of emotionele ervaring, veroorzaakt door een werkelijke of mogelijke aantasting van het weefsel die beschermende motorische of vegetatieve reacties uitlokt die bij het individu tot een specifieke gedragsverandering leiden.

(International Association for the Study of Pain, 1979)

Nociceptors = Hoge drempel sensorische receptoren

= Vrije uiteinden van de zenuwen op het niveau :

Huidweefsel
Spierweefsel
Gezamenlijk weefsel
Ingewanden



Evaluatiemethoden voor pijn

Het identificeren van sensorisch maar ook emotionele componenten van pijn
Het identificeren van de intensiteit van pijn

NIET VERGETEN: KNAAGDIEREN = PROOIEN !!!!!

VOORAF : om uit te maken welke pijnstilling het meest geschikt is en op welke wijze het best toegediend wordt

TIJDENS : efficiëntie, wanneer extra dosis toe te dienen en wanneer behandeling stopzetten

MAAR graad van perceptie van pijn en expressie van het dier varieert naargelang soort, lijn, geslacht, leeftijd, gezondheidstoestand en individu



Methoden voor het beoordelen van pijn

1. Nociceptieve test

Evaluatie sensoriele component pijn :

Toediening stimulus en observatie van de reactie van het dier

Ex : Hot plate / Von Frey

Sensoriele gewaarwordingslimieten
beoordelen na letsel weefsels
(allodynie en hyperalgie)



2. Testen “Conditioned place preference and conditioned place avoidance”

2A. Test « voorkeursplek »:

pijn = aversief en onaangenaam

verlichting zou belonend moeten zijn

Dier behandeld om pijn te induceren (bvb ontsteking poot)

witte kamer = verlichting pijn (verdeling analgetica)

zwarte kamer = geassocieerd met pijn (verdeling zoutoplossing)

Indien verlichting belonend/aangenaam is,
dan zou het dier meer tijd moeten doorbrengen in witte kamer
ondanks het liever in de duisternis blijft zitten

Antwoord : JA, meer in witte kamer



2. Testen “Conditioned place preference and conditioned place avoidance”

2B. Test « ontwijken van een plek »:

Één kamer = geassocieerd aan pijn

Andere kamer = afwezigheid pijn

Indien pijn aversief is, blijven dieren langer in de kamer geassocieerd aan de afwezigheid van pijn (ontwijken van kamer geassocieerd aan pijn)

Dieren + opzettelijke letsels in de regio verantwoordelijk voor
emoties in de hersenen (voelen geen emotie meer)
vertonen een verminderd ontwijkend gedrag dan de

Het is dus de emotionele component van pijn die
verantwoordelijk is voor het ontwijken



3. «Verstoppen in bedding» en «nestbouw» testen

Mens + chronische pijn : veranderingen in levensstijl (↓ huishoudelijke activiteiten, gezelligheid)

Ratten + neuropathische of inflammatoire ↓ leur woel/wroetgedrag en omgekeerde reactie bij behandeling met analgetica

Muizen :

- digging-test om pijn te meten (initieel bedoeld om welzijn te meten)
- verstoring in bouw nest : bepaling pijn maar ook andere oorzaken (stress, gezondheidsproblemen)

! Om deze testen te gebruiken: controledata noodzakelijk voor verschillende lijnen knaagdieren en verschillende omgevingsomstandigheden



4. Operante testen van pijn en nociceptie

Aangeleerde reactie om potentieel schadelijke stimulus te ontwijken of een beloning te krijgen

Ex : test orofaciale pijn (hete tralies) om klinisch efficiënte dosis te voorspellen van analgetica (eten als beloning)



5. Beoordeling van het dier in de kooi

Identificatie

- verandering van het normale gedrag (↓ activiteit, slaapstoornissen, ↓ consumptie eten en water) en eventueel van het normale fysieke voorkomen (piloérection)
- van abnormaal gedrag dat zich manifesteerd bij pijn



5. Beoordeling van het dier in de kooi

Stelling : het toedienen van analgetica zou deze veranderingen moeten omkeren

Negatieve controle groep vereist: dieren onderworpen aan chirurgische ingreep maar dewelke geen enkele pijnstilling krijgen... MAAR ethisch probleem!
Dus graad en tijdsduur van minimale vereiste pijn om nodige data te bekomen

OK voor meerdere gedragingen geassocieerd met abdominale pijn en gevoelig voor bepaalde analgetica

OK voor de consumptie van eten en drank en verandering in lichaamsgewicht maar helpt niet om pijn te verzachten want het is een retrospectieve maatregel



6. Grimaces scales of gezichtsuitdrukkingen

Gezichtsuitdrukkingen geassocieerd met pijn:
makkelijk en snel voor een ervaren persoon

↑ van de score na chirurgie (postop spontane pijn
gedetecteerd tot 36 en 48u na chirurgie)
en ↓ score bij toediening pijnstilling

!!! GS aanwezig bij agressieve ontmoetingen tussen ratten alvorens letsels
zichtbaar werden

!!! Sedatie leidt mogelijk tot verwarring

!!! SGS en scores van reacties op pijnlijke stimuli afhankelijk van lijn van de
muis

Souris (Langford et al., 2010; Leach et al., 2012) - Rats (Sotocinal et al., 2011)



Praktisch

Nog geen standaardschema voor het beoordelen van pijn bij knaagdieren

Combinatie van verschillende methoden al zijn ze niet allemaal specifiek voor pijn
(algemene activiteit, toestand van de vacht)

- Klinische observatie is nuttig om therapeutische acties uit te lokken: toedienen
van vocht, bijkomende bedding, energierijk voeding
- Meer specifieke tekenen van pijn gebruikt om de noodzaak van bijkomende
pijnstilling te beoordelen

Toezicht :

5 tot 10 min per dier, soms te herhalen elke 2-3u om voldoende efficiënte
pijnstilling te verkrijgen

→ veel tijd en hoge frequentie > ervaren personeel

Gedurende minimum 48u want = tijdsduur van post-operatieve pijn of langer
voor meer invasieve ingrepen (thoracotomieën, orthopedische ingrepen)



Praktisch

In het algemeen: experimenten uitgevoerd door hetzelfde personeel op dieren van zelfde leeftijd, geslacht en lijn

→ $< \Delta$ individueel van pijngevoel en $< \Delta$ reactie op analgetica

Nut: - van het frequent uitvoeren van gedetailleerde evaluaties van de reacties van de initiele groep dieren
- van een efficiënte analgetisch beleid

Om dat beleid dan met meer vertrouwen toe te passen bij de volgende groepen
= belangrijke verbetering van de huidige praktijken, zelfs indien niet ideaal



PIJN EN ANALGESIE



Endogene modulatie van pijn

= Dalende inhibitorische controle

- enkephaline
- serotonine



Exogene (pharmacologische) modulatie van pijn

Algemene anesthetica:
onderdrukking van het
bewustzijn / blokkering
van de neurotransmissie
thv CZS

Alpha-2 agonisten

Morphino-mimetica (acupunctuur ?)
activatie / stimulatie van de endogene
modulatie

Lokale anesthetica: inhibitie van
de transmissie van het
actiepotentiaal / blokkering van de
transmissie van zenuwimpulsen

Analgetica met perifere actie :
inhibitie van de activatie van
nociceptoren: NSAID's



Soorten analgetica

Niet-Steroidale Ontstekingsremmers

Vb : meloxicam, carprofen, ketoprofen, flunixin

Meerdere toedieningswegen: SC IP IM oraal of via drinkwater

Acute postoperatieve pijn: carprofen et ketoprofen en ... meloxicam

Bijwerkingen : gastro-intestinale ulcers

Opmerkingen :

- Gebruik van MGS : huidig aanbevolen dosis carprofen/ketoprofen onvoldoende om post-operatieve pijn te minderen
- Meloxicam zelfs aan hoge dosis: vnl ontstekingsremmernd en niet pijnstillend
- Effecten NSAID's op heling bot is tegenstrijdig :
 - lage dosis en korte duur: goed voor de heling
 - hoge dosis langdurig: negatief effect op heling botbreuken



Paracétamol (Acétaminophène)

Aangename oplossing wat smaak betreft, makkelijk toe te dienen aan knaagdieren

Gebruik MGS : paracetamol niet geschikt voor post-operatieve pijn

OK als gecombineerd met NSAID's



Opioiden

Meest gebruikt postop bij knaagdieren

Systemische toediening, ook epiduraal of intrathécaal

Buprenorphine : werkingsduur 4-8u

Opmerkingen :

- Indien meerdere toedieningen 3 opeenvolgende dagen aan hoge dosis: nefaste effecten zoals verlies eetlust en vermagering
- Andere bijwerkingen: pica teken van misselijkheid bij dieren die niet in staat zijn te braken
- Zeldzaam bij knaagdieren: respiratoire depressie
- Modificatie grote infarct bij CVA-modellen bij de rat en graad van letsel veroorzaakt door ligatuur kransslagaders



Tramadol

Oraal of via drinkwater

Variabele efficiëntie bij behandelen postop pijn bij rat en muis

Nood aan bijkomende studies om dosis te bepalen en doseringsschema's



Lokale anesthetica

Frequent gebruikt bij gezelschaps- en boerderijdieren

Weinig bij kleine knaagdieren want minder informatie maar nuttig bij thoracotomie, craniotomie

Lokale infiltratie (blocc splash)

Epiduraal

Intrathecaal

Opmerkingen :

- Verdunnen tot $\frac{1}{4}$ van commerciële formulering met matig effect op werkingsduur
- Bij infiltratie groot oppervlakte: maximale veilige dosis berekenen want makkelijk overdosering
- Associatie lidocaine en bupivacaine : snelle actie lidocaine + verlengde zenuwblok door bupivacaine maar extra toxisch

Efficiente analgesie zonder gevaar : lidocaine : 10 mg/kg + bupivacaine : 5 mg/kg



Multimodale analgesie

Gecombineerd gebruik meerdere klassen analgetica met verschillend werkingsmechanisme (lokale anesthetica, opioïden, NSAID's)

Meest efficient tegen pijn

Dosisvermindering want synergistisch effect

Bijwerkingen door gebruik hoge dosis vermijden



Multimodale analgesie bij de muis

Type of surgical intervention	Intraoperative regimen	Multimodal regimen
Sternotomy; cryoinjury-induced myocardial infarction	Induction: isoflurane 1.5-3 Vol%; maintenance: isoflurane 0.8-1 Vol%; nitrous oxide 60%; O ₂ 40%; intubation; intercostal space infiltration with ropivacaine; buprenorphine, 0.1 mg/kg i.p.; carprofen, 5 mg/kg s.c.	Buprenorphine, 0.1 mg/kg i.p., 3x/d, duration: 5 d; carprofen, 5 mg/kg s.c., 1x/d, duration: 10 d
Craniotomy; chronic cranial window preparation (bone flap removal and replacement by glass cover)	Ketamine, 130 mg/kg and xylazine, 10 mg/kg i.p.; carprofen, 5 mg/kg s.c., buprenorphine, 0.05 mg/kg i.p.	Carprofen, 5 mg/kg s.c.; duration: 3 d; if pain detected: buprenorphine, 0.05 mg/kg i.p.

Herrmann & Flecknell, 2019



Multimodale analgesie bij de rat

Type of surgical intervention	Intraoperative regimen	Multimodal regimen
Laparotomy; clamping of Ligamentum hepatoduodenale (Pringle maneuver); ischemia for 30 minutes	Buprenorphine, 0.05-0.1 mg/kg s.c.; isoflurane: induction, 4-5 Vol%; maintenance, 1.5-3 Vol%	Carprofen, 5-10 mg/kg s.c. 1x/d; buprenorphine* s.c. 2x/d, duration: 3 d
Laparotomy; 2/3-hepatectomy (in some groups combined with 30 minute-Pringle maneuver)	Buprenorphine, 0.05-0.1 mg/kg s.c.; isoflurane: induction, 4-5 Vol%; maintenance, 1.5-3 Vol%	Carprofen, 5-10 mg/kg s.c. 1x/d; buprenorphine* s.c. 2x/d, duration: 3 d
Laparotomy; placing of gastrointestinal tube	Ketamine, 40-50 mg/kg and xylazine, 1-2 mg/kg i.p.	Carprofen, 5-10 mg/kg s.c. 1x/d; buprenorphine* s.c. 2x/d, duration: 3 d
Partial sternotomy; aortic banding	Ketamine, 80-100 mg/kg and xylazine, 1.5-5 mg/kg i.p.; injection of carprofen* at the beginning (route not further specified); intubation; injection of metamizole* at end of procedure (route not further specified)	Metamizole* via drinking water for 3 d; carprofen* s.c. 1 d (longer if needed)
Partial sternotomy; aortic banding	Ketamine, 80-100 mg/kg and xylazine, 1.5-5 mg/kg i.p.; intubation; metamizole* s.c. at end of procedure	Metamizole, 0.05 g in 50 ml drinking water mixed with 0.25 ml 20% glucose solution for 3 d; if needed additionally carprofen* s.c. 1x/d
Placement of titanium implant on two critical size defects (5 mm diameter) per skull	Ketamine, 90 mg/kg and xylazine, 10 mg/kg i.p.	Carprofen, 5 mg/kg 2x/d; buprenorphine, 0.05-0.1 mg/kg 2x/d, both s.c.; duration: 1 d, max. 2 d

*no dose given

Herrmann & Flecknell, 2019



Moment toediening analgetica

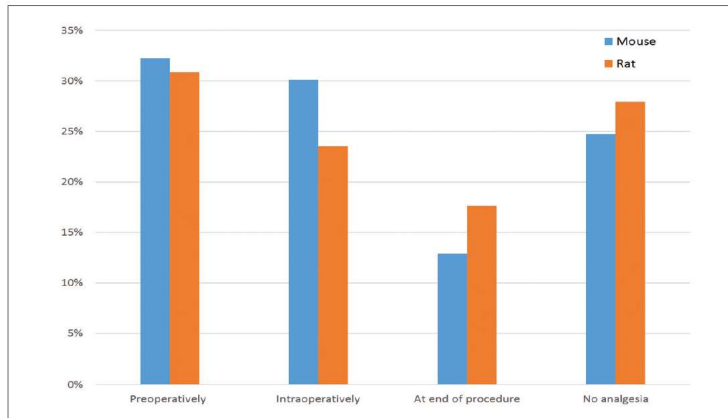


Fig. 4: Time of analgesic administration when isoflurane was used
Of all inhalational anesthetic regimens, isoflurane was used in 74% and 70% of surgical interventions in mice and rats, respectively.

Herrmann & Flecknell, 2019



Pre- of postanalgesie???

Preventieve pijnbestrijding (vooraf aan het optreden van pijnlijke stimulus → preventie inductie overgevoelgheid



Pre-analgesie ???

- bij gebruik anesthetica met minimale analgetische eigenschappen (isofluraan)
- ↓ totale hoeveelheid algehele anesthetica
- begin actie analgetica 15-45min na toediening
- ↓ schadelijke stimuli die CZS bereiken gedurende chirurgie en perifere ontsteking
- ↑ cardiovasculaire stabiliteit



Pre et peri-analgesie : Frequent gebruikte substanties

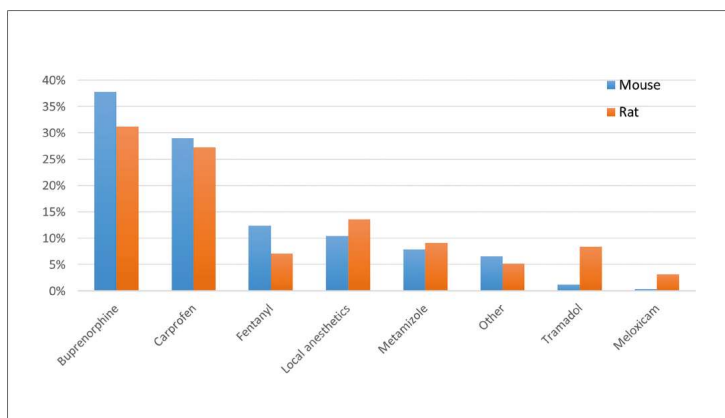


Fig. 3: Percentage of analgesia agents and local anesthetics given perioperatively to mice and rats

Lidocaine, xylocaine, ropivacaine, bupivacaine, and amethocaine were used as local anesthetics. "Other" agents used included paracetamol (acetaminophen), flunixin meglumine, and butorphanol.

Lokale anesthetica op
lokatie chirurgie

Herrmann & Flecknell, 2019



Post-operatieve analgesie

Verplicht maar vaak: indien nodig!
Schrik voor invloed op resultaten?

Dus enkel « indien tekenen van pijn/lijden worden waargenomen » of « indien tekenen van matige pijn »

Tot geen pijn meer zichtbaar maar vaak geen specifieke indicatoren



Post-analgesie : Frequent gebruikte substanties

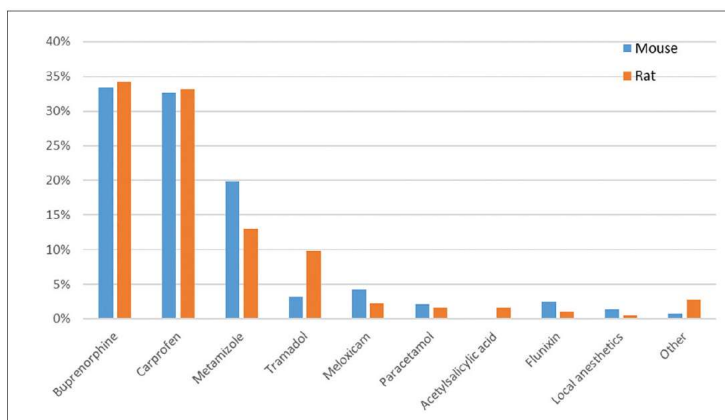


Fig. 6: Postoperative analgesic agents used

No analgesia was provided after 32% of mouse surgeries and after 30% of rat surgeries. Proposed local anesthetics were lidocaine, xylocaine and bupivacaine. Other analgesics included piritramide, fentanyl, ketamine and ketoprofen.

Herrmann & Flecknell, 2019



Aanbevelingen

Dosering

Dosering f' soort, lijn, individu

f' leeftijd, geslacht, gezondheidstoestand van elk dier

f' voorspelde en reële ernst van het experiment

Afhankelijk van graad van acute pijn, kan een 2-4x hogere dosis nodig zijn om efficiënte pijnbestrijding te verkrijgen



Aanbevelingen

Toediening

Kleine knaagdieren: meestal IP, soms SC of IM

IP : hoge frequentie mislukkingen (6 tot 20% voor ervaren personeel)

IM : pijn tot necrose

SC : minst invasief maar probleem precisie dosering / IP: vaak één enkele dosis toegediend dus ↑ risico over-of onderdosering dus best product met brede veiligheidsmarge



Aanbevelingen

Frequentie toediening

Belang verzorgde planificatie van de toedieningen:
Vermijden late toediening of vroege ochtend

Multimodale analgesie aanbevolen voor combinatie sterkte effect en werkingsduur

Dieren goed onderzoeken op einde behandeling voor tekenen van pijn



Aanbevelingen

Formulatie geleidelijke vrijstelling

Herhaaldelijke manipulatie en immobilisatie ↑ angst en pijn post-op
Dus ↓ frequentie analgetische injecties (Jirkof et al., 2015)

Vb : werkingsduur buprenorphine (Temgesic®) bij de muis < 8u
Dus voor efficiënte [] : IF toediening elke 6u

Ideaall : formulatie met geleidelijke vrijstelling
toediening elke 24-48u bij de muis en elke 72u bij de rat
Maar op dit moment enkel beschikbaar in USA



Aanbevelingen

Analgetica als premedicatie

Sedativa en analgetica pre-anesthetisch:

- evenwichtige anesthesie (voldoende diep, weinig neveneffecten)
- ↓ dosis van elke component



Aanbevelingen

Training voor positieve reinforcement

Betere observatie wanneer dieren de personen kennen die observeren, manipuleren, behandelen

Dus zachte manipulatie (tunnel) en training positieve reinforcement bij muizen en ratten:

- ↑ positieve relatie tussen mens en dier



Aanbevelingen

Toezicht tijdens nacht

Knaagdieren 's nachts meer actief

Dus noodzaak nachtelijk toezicht

- cameratoezicht op afstand van dieren in kooi
- automatische kooien voor detecteren snelle veranderingen in gedrag maar geen detectie abdominale contorsie of abdomen tegen vloer kooi duwen



Aanbevelingen

Ondersteunende/Bijkomende verzorging

Niet pharmaceutische methoden voor verbetering toedienen analgetica:

- o dier warm houden
- o extra bedding
- o toediening vocht
- o dieren in herstel isoleren in kalme omgeving
- o bijkomende voeding, aangepast en water in de vorm van gel

CONCLUSIE



CONCLUSIE

- Zijn er nog vragen?
- Stuur ze door naar :

- bienetreanimal@environnement.brussels
- dierenwelzijn@leefmilieu.brussels

Bedankt voor uw aandacht!

OPLEIDING

9 SEPTEMBER 19



EINDPUNTEN

Lesnota's voorbereid door Anne VERMEYLEN
UNIVERSITÉ DE NAMUR



Originele versie van A. Vermeylen (UNamur), 2019



Wij hebben de verantwoordelijkheid:

- De wetenschappelijke einddoelen bereiken en hierbij de pijn en angst beperken tot het minimum
- De moment bepalen waarop het experiment stopgezet moet worden maar erop toezien dat het doel van de studie bereikt wordt



Eindpunt van een experiment

Een humaan eindpunt kan worden beschreven als:

"De eerste indicatie in een dierexperiment van potentiële pijn en/of ongerief dat, binnen de context van de te behalen wetenschappelijke eindpunten, gebruikt kan worden voor het ondernemen van acties, zoals humaan doden van het dier of het wegnemen of verlichten van de pijnlijke en/of stressvolle procedures en rekening houdende met ethische verplichtingen en het wetenschappelijk doel van de studie."
(Hendriksen en Morton, 1999)





Eindpunt van een experiment

In detail :

- '... **potentiële pijn**' (Hendriksen): geeft aan dat ook niet-klinische eindpunten kunnen worden gebruikt als een indicatie voor pijn / ongerief in het verloop van het ziekteproces, bijv. pre-klinische zoals een veranderende hormoonspiegel, biochemische parameters of genetische up / down regulatie, of zelfs fysiologische parameters zoals de inductie van antilichaamtiter.

DUS is niet noodzakelijkerwijs gebaseerd op klinische symptomen, maar kan ook gebaseerd worden op pre-klinische verschijnselen of fysiologische of moleculaire biomarkers die voorspellend zijn voor nog komend pijn/ongerief in het ziekteproces.

- '....**ondernemen van acties, zoals ...**' (CCAC, Hendriksen): verlichting van pijn / ongerief of beëindiging van de pijnlijke / stressvolle procedures worden ook gezien als een humaan eindpunt.

DUS niet per se het dier euthanaseren



Eindpunt van een experiment

- '...**binnen de context van de te behalen wetenschappelijke eindpunten**... ' (Wallace, Hendriksen): Toepassing van humane eindpunten moet altijd worden afgewogen tegen (een) wetenschappelijke eindpunt(en).

!!!! Als pijn en ongerief inherent zijn aan een bepaald experimenteel model (bijv. [arthritis](#)), mag het ethische **humane eindpunt** nooit later dat het experimentele **wetenschappelijke eindpunt** liggen.





Eindpunt van een experiment

= Human end point
= Ethisch accepteerbare limiet

Het moment waarop het lijden en/of de stress en/of de intense pijn wijzen op een naderende dood en het experiment stopgezet dient te worden, geminimiseerd of verminderd

- dmv een behandeling met als doel het verlichten van de pijn
- dmv het stopzetten van de procedure die het lijden veroorzaakt
- dmv het dier op humane wijze te euthanaseren

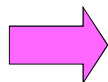
Dieren mogen in ieder geval nooit blootgesteld worden aan onnodige pijn of angst.



Ideale eigenschappen van een eindpunt

Een stervend dier is in een klinische staat dewelke irreversibel is en onvermijdelijk tot de dood leidt.

- overschrijding van de pijngrens (coma)
- geen reactie op stimuli



VROEGTIJDIG EINDPUNT





Voorbeeld

- Provocatietest vn het rabiesvaccin bij muizen (efficiëntie van een lot vaccins)
 - Niveau 1 : verwarde vacht, gekromde rug;
 - Niveau 2 : trage verplaatsingen in cirkels, gewichtsverlies > 15%;
 - Niveau 3 : tremoren, schokken, convulsies;
 - Niveau 4 : manken, verlamming, permanente decubitus.
 - Niveau 5 : dood
- Historisch: eindpunt = dood; maar vaststelling dat dieren op niveau 2 uiteindelijk sterfen => nieuw eindpunt = niveau 2



Ideale eigenschappen van een eindpunt

- makkelijk te detecteren en op te volgen ... ervaren personeel
- reproduceerbaar (gevalideerd)
- de opvolging ervan mag geen hoge toename van werk veroorzaken
- moet op betrouwbare wijze de voortgang van de ziekte anticiperen (voorspellend)
- betrouwbaar en robust (weinig variabiliteit/ objective waarden)
- significant en moet een optimale reductie van het lijden veroorzaken
- verenigbaar met het experiment: de wetenschappelijke doelen bereiken



Hoe het eindpunt van het experiment bepalen

Praktisch: vóór het experiment

1. objectieve tekenen van lijden/stress bepalen dewelke door het experiment veroorzaakt kunnen worden
2. deze sorteren op basis van hun klinische relevantie
3. de wetenschappelijke waarde van deze keuze bepalen

Indien nodig: een voorafgaande studie uitvoeren

TIJDENS het experiment: verfijnen en/of opnieuw valideren



Opvolging van eindpunten

- Observatietechnieken: gedefinieerd (routine) en objectief (score)
- Specifieke geschikte technologie (télémétrie)
- Aanpassen observatiefrequentie gedurende het experiment
- Registratiemethoden voor de observaties
- Identificatie van dieren die de vooraf bepaalde eindpunten naderen
- Ieders rol en verantwoordelijkheid bepalen





Voor het direct betrokken personeel

Informatie en kennis over :

- het normale gedrag en de fysiologie van het dier
- de verwachte evolutie van de toestand van de dieren, van de start van de behandeling tot de eerste tekenen van pijn of angst en tot de dood
- het moment waarop men moet stellen dat het eindpunt bereikt is,
- het scoresysteem om te helpen beslissingen te nemen
- ieders rol en verantwoordelijkheid
- tot wie zich te richten wanneer er problemen zijn



Klassen van zogenoemde « klassieke » eindpunten

NIET meetbaar - NIET parametrisch (aan- of afwezigheid)

- klinische tekenen (tumoren, manken)
- gedragsveranderingen (agressiviteit, stereotiep gedrag, vocalisatie)

Vb : geëlcereerde, geïnfecteerde, necrotische massa

onomkeerbare of aanhoudende handicap, aanhoudende moeilijkheden om eten of drinken

Erge of aanhoudende aemnood

Prolapsus die evolueert naar necrose of weefselschade

Lijden of erge pijn die niet behandeld kan worden mbv analgetica of andere middelen

Erge ongecontroleerde bloeding

Erge of aanhoudende uitdroging die niet behandeld kan worden





Klassen van zogenoemde « klassieke » eindpunten

Meetbaar - Parametrisch

- fysio-pathologische veranderingen (daling temperatuur, ademhalingsfrequente, gewichtsverlies) door telemetrie bvb
- wijziging hemato-biochemische parameters (ketonurie, aantal WBC)
- hormonale veranderingen (prolactine)

Vb: lichaamsgewicht: verlies > 20%

temperatuur: vermindering vab 6 °C bij knaagdieren

tumor die meer dan 10% van het lichaamsgewicht inneemt of > 2 cm³ bij de muis en 10 cm³ bij de rat

Dermatitis of geïnfecteerde huidwondes > 20% van het lichaamsoppervlakte



Klassen van zogenoemde « nieuwe » eindpunten

1. Pre-klinische eindpunten

Aanwezig vooraleer pijn en stress zichtbaar zijn

Ex 1: bioluminescence :

- marquage van micro-organismen of tumorale cellen dmv het luciferase-gen.
- non-invasief
- evaluatie van groei of verspreiding van pathogeen of metastae

Ex 2: transcriptoom (expressie van genen)

- in studies van kankerverwekkers: up/dwn-regulatie van geassocieerde genen eerder dan aspect van de tumor





Klassen van zogenoemde « nieuwe » eindpunten

2. Niet klinische eindpunten

Vb : efficiëntie studies voor elk lot vaccins

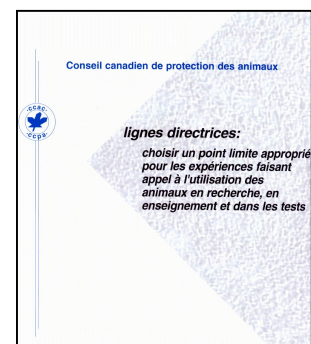
Klassiek : injectie micro-organisme (of toxine)
aan dieren enkele weken na vaccinatie

Nu : bloedname van gevaccineerd dier en
titerbepaling in-vitro dmv ELISA of
neutralisatie in weefselcultuur

Referentie



<https://www.humane-endpoints.info/fr>



CONCLUSIE



CONCLUSIE

- Heeft u nog vragen?
- Stuur ze naar :

- bienetreanimal@environnement.brussels
- dierenwelzijn@leefmilieu.brussels

Bedankt voor uw aandacht!



Pourquoi mettre des Points Limites en place ?

Les points limites deviennent pertinents dès que l'on tient compte de considérations morales, scientifiques et légales.

1. Considérations Morales :

- Lorsqu'il n'est pas possible de justifier le degré de douleur, de [souffrance](#) ou de détresse chronique subies par l'animal,
- Lorsque l'animal ne peut plus exprimer des activités et des comportements fondamentaux à cause de la douleur ou du [stress](#).

2. Considérations scientifiques:

- Lorsque l'objectif scientifique de l'expérimentation a été atteint, que maintenir l'animal en expérimentation ne présente aucun intérêt, et pourrait même interférer avec les résultats de l'expérimentation,
- Lorsqu'il est évident que l'objectif de l'expérimentation ne pourra pas être atteint,
- Lorsque tenter de maintenir l'animal vivant pourrait conduire à la perte de données (par exemple, si l'animal meurt dans sa cage sans [autopsie](#) immédiate, il y a [autolyse](#) et/ou risque que les autres animaux de la cage "cannibalisent" une partie

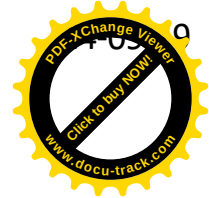
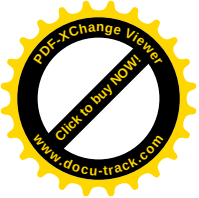


Pourquoi mettre des Points Limites en place ?

3. Considérations légales:

- "Les états membres doivent veiller, autant que possible, à ce que la règle des 3Rs soit appliquée à l'élevage, l'entretien, aux soins aux animaux et aux méthodes appliquées, afin d'éliminer ou réduire autant que possible, toute douleur, souffrance, stress ou dommage durable" (Directive du conseil 2010/63/EU, art.4.3.)
- " Dans la mesure du possible, la mort doit être évitée comme [point limite](#) dans une procédure et doit être remplacée par des points limites précoces et "éthiques". Si aucun autre point limite que la mort ne peut être défini, la procédure est conçue de façon à:
 - entraîner la mort du plus petit nombre d'animaux possible
 - réduire le plus possible la durée et l'intensité de la souffrance de l'animal et, autant que faire se peut, lui assurer une mort sans douleur" (Directive du conseil 2010-63-EU, art. 13.3).





OPLEIDING

9 SEPTEMBER 19



SCOREKAART

Losnota's voorbereid door Anne VERMEYLEN

Université de Namur



Version originale de A. Vermeylen (UNamur), 2019



Het klinisch onderzoek van proefdieren

Om een verandering/afwijking te kunnen opmerken bij het dier, moet men eerst weten wat normaal is

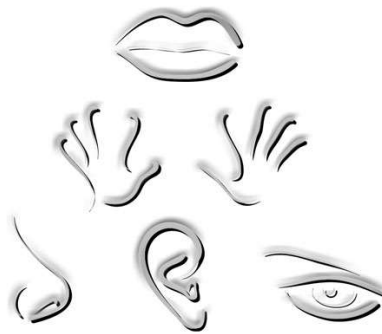
- het uiterlijk : wat zichtbaar is
- gedrag
- een verandering of abnormaliteit = een klinisch teken (symptoom)



Het klinisch onderzoek van proefdieren

Observeren en beschrijven

Observeren met jullie zintuigen: het zicht, de geur, het aanraken, het gehoor (de smaak?)





Het klinisch onderzoek van proefdieren

Wat is dit?



Het klinisch onderzoek van proefdieren

Wat is dit?

1. Een sinaasappel.
2. Un sferisch voorwerp, oranje van kleur. De oppervlakte glanst en is oneffen. Er is een kleine inzinking bovenaan dat groen material bevat.

1. = diagnose
2. = objectieve observatie

DUS om objectief te zijn: geen beschrijving van ziektes, pathologieën noch diagnoses



Het onderzoek van het dier

Teneinde niets te vergeten,
voor een goede kwaliteit van de observatie:

→ WERKWIJZE (METHODE)

Iedere maal de volgende stappen volgen (automatisme)

1. Inspectie van de buitenkant van de kooien en nota nemen van de omstandigheden in de ruimte
2. De kooi openen
3. Inspectie van de binnenkant van de kooi:
 - Het controleren van de aanwezigheid en de hoeveelheid water en eten
 - Het controleren van de aanwezigheid (of afwezigheid) van faeces (+ consistentie)
 - De wanden van de kooi en de bedding/strooisel controleren:organisatie van de kooi, organisatie van het nest (vernietiging van het nest = pijn bij de muis)

Het nest lijkt op een krater (min. 24u na het plaatsen van nieuw nestmateriaal.)



Het onderzoek van het dier

4. Het gedrag en de houding van het dier in zijn kooi observeren:
 - Het dier is actief, interageert met soortgenoten, reageert op stimuli.
 - Als het dier rust, ligt het bij soortgenoten.
 - De houding is normaal (2 of 4 poten).
 - De ademhaling is discreet en geluidloos.
 - De vacht glanst, is proper en glad. (eerder stug en minder dens bij oudere dieren).
 - Er zijn geen wonden ter hoogte van de huid.
 - De ogen en natuurlijke openingen zijn proper.
 - De extremiteiten (staart, poten, oren) zijn rose (tenzij van nature gepigmenteerd).
 - De gezichtsuitdrukkingen zijn normaal (ogen open, fijne en langerekte neus, de oren zijn naar voren gericht net zoals de snorharen).
5. Het dier vastnemen.
6. De rug, ventral zijde en extremiteiten van het dier onderzoeken (hoofd, staart, poten, tenen).



Het onderzoek van het dier

Beschrijven en opschrijven

1. Soort, lijn, leeftijd, gewicht, geslacht, gewicht, historiek van het dier.
2. De eigenlijke observaties
3. De lokalisatie van een afwijking op het dier
4. De omvang van de afwijking (licht, matig, erg) en de beschrijving van het klinische teken
5. De historiek van het ontstaan van de afwijking : sinds wanneer? (intermitterend, voorbijgaand, persisterend)
6. Vertonen andere dieren dezelfde symptomen?
7. Andere opmerkingen die helpen een duidelijk beeld te krijgen van de situatie (tekenen in de kooi)



1. Inspectie van de kooi:

In een groep dieren:

NORMAAL : wat is dat?

Observatie :

- van enkele representatieve dieren
- van de abnormale dieren



Score-rooster

SCORE-ROOSTER MUIS				
Evaluatiecriteria			Score	Datum
Inspectie/Observatie van de kooi waarin meerdere dieren gehuisvest zijn: indien een abnormaliteit vastgesteld wordt, moet een individuele inspectie uitgevoerd worden				
Omgeving	Nest	Het nest is herkenbaar maar plat	"	
		Het nestmateriaal werd gebruikt maar de lokalisatie van het nest is niet de identificeren	"	
		Le matériel de nidification n'a été que partiellement utilisé	"	
		Het nestmateriaal werd niet gebruikt	"	
	Ontlasting	Abnormale kleur/consistentie van de feces	"	



Uitwerpselen

Normale faeces :
eigen aan elke soort

Knaagdieren :
droge en goed gevormde uitwerpselen

Konijn :
- vaste uitwerpselen, goed gevormd gedurende de dage
- platte en plakkerige faeces (van de blinde darm) 's nachts, dewelke het konijn 's ochtends opeet (caecotrofie)



Uitwerpselen

Diarree

fréquent faeces maken, zacht, lopend, grote hoeveelheid, plakkerig
(vuile en natte staart)

Constipatie

Geen faeces,
Weinig faeces
Harde en droge uitwerpselen

Faeces met een afwijkende kleur:

- Zwart indien verteerd bloed (probleem thv de maag of dunne darm)
- Rood indien vers bloed (probleem thv de dikke darm)
- Geel indien geelzucht (lever)
- Grijs of vet indien intestinale malabsorptie



Score-rooster

Individuele observation van elk dier in zijn kooi

* = het aanwezige teken omcirkelen / ** = de score kiezen

Algemeen aspect	Vacht	Depilatie zonder aantasting van de huid (barbering / door het dier zelf*)	1 → 2**
		Licht ruige/warrige vacht (tekort aan verzorging van de eigen vacht) *	1
		Droge, stugge vacht / Vettig uitzicht van de vacht / Stekende vacht / Pilo-erectie thv de rug *	2
	Faciale uitdrukking	Tonen lichte pijn	2
		Tonen erge pijn	3
	Houding	Kromme rug	3
		Laterale of ventrale décubitus	HEP



Vacht

Borstelige vacht/ stekende vacht : vuil, droog, vet; schilferig, verwaarloosd uitzicht, niet verzorgde vacht bij een ziek, dik of oud dier of een dier dat pijn lijdt

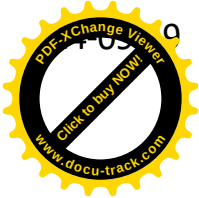
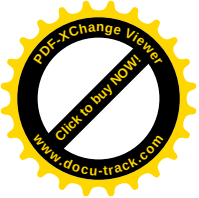
Pilo-erectie



Vacht

Haarverlies: alopecie, depilatie

Op het hele lichaam of slechts bepaalde zones
Beschrijving van de omvang van de kale zone, de lokalisatie, al dan niet bilateraal



Vacht

Barbering : de dominante muis trekt de haren van de gedomineerde muis uit ter hoogte van de snuit, de snorharen, soms de rug, de zichtbare huid is normaal
In principe lijdt de gedomineerde muis hier niet onder, frustrerend op lange termijn



Vacht

Overgrooming, excessieve vachtverzorging (zorg van het dier voor zijn eigen vacht) : vaak stereotiep gedrag, dominantie : allogrooming wanneer een dier een ander dier's vacht verzorgt



Vacht

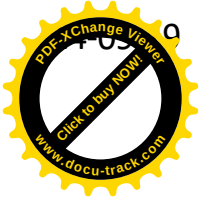
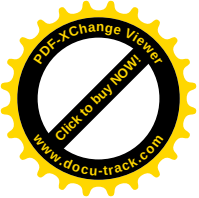
Let op : kleur en « kwaliteit » van de vacht zeer gevarieerd en gelinkt aan de genetische diversiteit

Witte plekken (enkele haren) op de buik en soms op de flanken



Vacht

Letsels door krabben, irritatie, jeuk



Faciale expressie (gezichtsuitdrukkingen)/ Grimaces scales

Houding

Dier in bolletje, gekromd, uitgeput, ingetrokken abdomen (buik),
hoofd omlaag, gesloten ogen, soms vocalisatie (tekenen van pijn?)

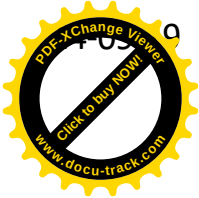
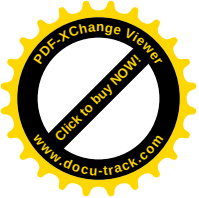
Houding

Torticollis



Score-rooster

Activiteit	Spontaan gedrag	Likken / Krabben / Bijten * - Automutilatie *	1 → 2**
		Hypopraxia: inactief tot bewusteloos	1 → HEP **
		Isolatie / Afwezigheid van interactie met soortgenoten / Agressiviteit tegenover soortgenoten / Lichte tot intermitterende tremoren / Abdominale spasmen*	2
		Convulsies / Aanhoudende tremoren / Aanhoudende prostratie / Niet uitgelokte vocalisatie / Erge agressiviteit / Pica *	HEP
	Stereotiep gedrag	Datum van het verschijnen : . . / . . / 20 . . // Aanwezigheid : kruis aan	
		Spontaan / Uitgelokt door	1
		Gaat niet weg ondanks kooiverrijking	HEP
	Gang	Licht abnormale gang/ lichte incoördinatie *	1
		Duidelijk abnormale gang / beweegt zich met tegenzin voort *	2
		Aanhoudende erg abnormale gang / Partiële of volledige verlamming *	HEP
	Ademhaling	Dyspnee : snel-oppervlakkig → abdominaal → moeizaam en onregelmatig *	1 → 3**



Inspectie van het dier in de kooi:

Kuddegedrag / geïsoleerd dier

Organisatie van het nest



Spontaan gedrag (activiteit) :

Ongerustheid - hyperactiviteit - vluchten : dier is permanent op z'n hoede (! de rat is nieuwsgierig)

Automutilatie

Agressiviteit : vechten, dominantie



Spontaan gedrag:

Convulsies/epileptiforme aanval

Ogen weggedraaid, stijve nek, hoofd in extensie (bewustzijnsverlies)
Dier valt om en blijft op zijde liggen, de ledematen trekken snel en
rytmisch samen (clonische contracties) of blijven opgespannen in
extensie (tonische aanval)

Onvrijwillige tremoren, tic, schokken

Kleine spiercontracties van een deel van of het hele lichaam, constant
of alleen wanneer het dier in beweging is of rust



Spontaan gedrag:

Verminderde beweging, lethargie, ongeïnteresseerd,
zwakte, uitputting, bewustzijnsverlies, apathie / dieren van
dezelfde leeftijd, lijn, genetische achtergrond

Dier beweegt niet wanneer het gestoord wordt of blijft in een
oncomfortabele positie
Opgerold dier



Stereotiep gedrag

Stereotiep gedrag : abnormale herhaling van een beweging (in gevangenschap)

Dier draait in het rond
Draait rond de tralies van de kooi
Gooit zich tegen de wanden
Rolt wanneer het rent
Bijt op de tralies van de kooi



Locomotie

Paresie, algemene zwakte, verlies van de kracht om zich voort te bewegen of zich in een normale houding te zetten

Complete verlamming, hemiplegie

Ataxie, evenichtsverlies, zwalmen

Het dier zwalmt of stapt op een ongecoördineerde manier, wijkt naar één kant, valt om en geraakt niet meer recht



Ademhaling

Abnormale ademhaling of dyspnee, moeilijk, hijgend, oppervlakkig, snel met ademhalingsinspanning, maakt geluid

abnormale ademhalingsgeluiden: niezen, ruitels, hoest, crackles, fluiten (wheezes), « chattering » (wanneer er mucopurulent vocht aanwezig is in de bovenste luchtwegen)

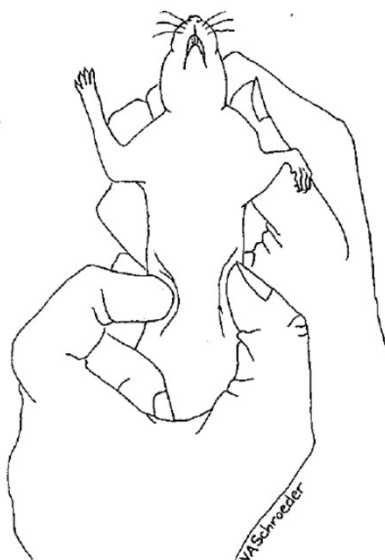


Score-rooster

Individuele observatie van de dieren tijdens het hanteren			
Gedrag tijdens het hanteren	Rekening houden met gedrag tijdens het onderzoek indien dit verschillend is van het gedrag dat geobserveerd werd in de kooi	Licht overdreven of verminderde reactie tov wat men verwacht	1
		Matig overdreven of verminderde reactie tov wat men verwacht / vocalisations tgv de manipulatie *	2
		Agressieve of heftige reactie tov wat men verwacht	3 → HEP **



Observatie tijdens het manipuleren/hanteren



Palpatie van het abdomen

Het dier aan het nekvel vasthouden

Druk uitoefenen op het abdomen tussen duim en wijsvinger van het vrije hand, vanaf het middenrif tot aan de blaas



Score-rooster : klinische tekenen bij het manipuleren (1)

Klinische tekenen tijdens het hanteren	Hydratatie	Dier licht gedeshydrateerd : de huidplooi valt niet meteen weer op z'n plaats	2
		Dier gedeshydrateerd : huidplooi blijft rechtop staan en ingevallen ogen	3
	Huid	Verdikt / Hyperkeratose *	1
		Bleek / Geel *	2
		Cyanotisch	3
	Huidwonde	- Automutilatie ? (objectieve mening van de waarnemer : JA-NEE	1 → 3**
		- Lokalisatie :	
		- Grootte/diepte :	
		- Aantal :	
	Onderzoek van het lichaam	- Aspect : infectie (etter) / ulceratie (bloed- rood) / 1ste tekenen van necrose (zwart) *	1 → 3**
		Massa thv huid / lichaam :	
		Abces / Kyste / Tumor (Verwijzen naar een rooster voor tumoren als dit het onderwerp van het project is) / Gelokaliseerd of gegeneraliseerd oedeem / abdominale massa *	
		Poten : Zwelling / Abnormaliteit : *	
		Staart : Abnormaliteit :	1



Hydratatietoestand

uitdroging, afname van het lichaamsvocht, droge ogen

Test huidplooi:

Een kleine huidplooi maken mbv twee

De huid loslaten, deze moet meteen terug op z'n plaats vallen

Als de huidplooi blijft of slechts progressief verdwijnt:

deshydratie



Huid

Kleur van de huid en mucosa: (! gepigmenteerde dieren)

- bleek, bloodarmoede
- blauw, cyanosis (! gepigmenteerde dieren)
- geel, icterus

Icterische pasgeborenen

Normaal dier



Huid

Dikke huid : thv de rug (tussen de schouderbladen) bij de naakte muis of muis zonder haar

Dunne huid : normaal bij naakte muis of muis zonder haar

Hyperkeratose, schilferige huid, bedekt met vele kleine witte tot gele schilfertjes



Huid

Abrasion, zone waar de hoornlaag weg is, rood of bleek, vaak vochtig letsel (door automutilatie)

Huid met abnormale kleur, rood, paars, geel, groen, met blauwe, rode, witte of gepigmenteerde vlekken, van verschillende grootte, littekens

Hematoom na bloedafname



Huid

Wonden door het vechten, bijtonden (tanden en klauwen)



Huid

Ulceratie, open wonden waar de eerste laag weg is, het onderliggende weefsel is zichtbaar, vochtig, soms erg diepe wonde (tot aan de spieren, het bot) met korst, soms bijkomstig bacterieel geïnfecteerd



Huid

Aanwezigheid van parasieten

Kloven, barstjes in de huid, gaten

Laceratie, diepe snede

schurft



Gezwellen

Massa's, zwellingen, tumoren, abcessen, cysten, oedeem,
ascites (vocht in het abdomen), hygroma (gewrichtsopzetting)
! abdominale massa: dracht / dode foetussen



Score-rooster : klinische tekenen bij het manipuleren (2)

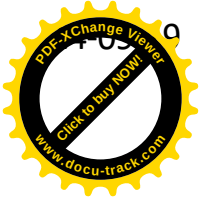
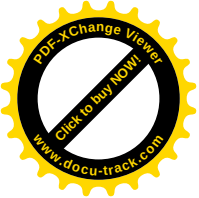
Klinische tekenen tijdens het hanteren	Natuurlijke openingen	Ogen : Uitvloeier Harder klieren - tranen - etter → ogen dichtgeplakt *	1 tot 2 **	
		Misvorming / Afwezigheid / Droge ogen → vertroebeling *		
		Neusopeningen : Uitvloeier Harder klieren / Etter / Exsudaat *		
		Muil : Overdreven speekselen		
		Vulvae/ Penis * : Uitvloeier		
		Prolapsus / Voorhuidsvernauwing / Infectie = HEP *		
	Gewicht	Anus : Bevuild : plakkende uitwerpselen - bloed *	1	
		Prolapsus / infectie = HEP *		
		Verlies van 5 tot 10% van het normale lichaamsgewicht		2
		Verlies van 11 tot 15% van het normale lichaamsgewicht		4
	Lichaamsconditie Let op : indien er reeds een score werd toegekend aan het gewichtsverlies, moet men geen rekening houden met dit criterium	Verlies van 16 tot 20% van het normale lichaamsgewicht	HEP	
		Verlies van meer dan 20% van het normale lichaamsgewicht	HEP	
		Skeletachtig	3	
		Mager	1	
		Licht overgewicht : +/- van 5 tot 10%	3	
		Zwaarlijving (niet gelinkt aan de procedure)	1 → 3**	
Temperatuur	Gezwellen buik (buiten dracht)	1		
	Daling van 1°C ten opzichte van de basale temperatuur	2		
	Daling van 2°C ten opzichte van de basale temperatuur	HEP		
	Daling van 3°C ten opzichte van de basale temperatuur			



Natuurlijke openingen

Loopneus met snuiven - Lopend of visqueus - Rood, doorzichtig, geel, wit of groen - Korsten, irritatie

Rode uitvloeier : sloed of porphyrine (Harder klieren) (glittert als zwart licht)



Natuurlijke openingen

Chromodacryorrhoea, rode tranen, rode korsten

Bij de rat, Harder klieren: productie van porphyrine

Wanneer rat in goede gezondheid: verwijdert de secreties

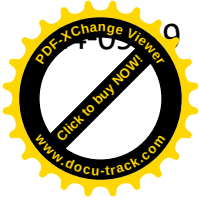
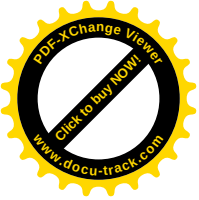
Wanneer rat gestresseerd: onvoldoende verzorging dus rode korsten



Natuurlijke openingen

Oogvloei, tranen, épiphora, etter

Normaal bij het konijn wanneer het traankanaal verstopt is



Mond / Muil

De tanden :

Knaagdieren en konijnen : tanden groeien permanent en slijten af door wrijving tegen andere tanden en voedsel

Malocclusie : onregelmatige slijtage

Snijtanden : muis / rat / konijn

Kiezen : cavia



Natuurlijke openingen

Rectale prolaps, intestinaal slijmvlies is zichtbaar (roos of rood)
thv de anus



Natuurlijke openingen

Dysurie, urineretentie en frequent kleine hoeveelheden urineren, pijn bij het urineren

Urine incontinentie, continu urineverlies druppel per druppel

Polyurie, te groot volume urine / geslacht, leeftijd, diersoort, lijn

Oligurie, te klein volume urine



Natuurlijke openingen

Zwelling van preputium of clitoris (zwelling van de preputiale klieren bij mannelijke of vrouwelijke muis) rood, consistent, soms met etter

Zwelling van het scrotum

Paraphimosis, prolaps van de penis, zwelling van penis die niet meer terug getrokken kan worden in preputium, soms necrose

Voorhuidsvernaauwing, penis geblokkeerd in preputium (soms met druppelgewijze urinelozing)



Natuurlijke openingen

Opgezette melkklieren, melkproductie zonder dracht of jongen



Natuurlijke openingen

Uterus- of vaginaprolaps, slijmvlies zichtbaar thv vagina

vaginaal septum, vertikaal weefseltussenschot in vagina,
die voortplanting belemmerd

Membraan dat vagina afsluit,
verdwijnt tijdens pubertijd
aangetaste wijfjes lijken op mannetjes want vaginale en
endometriale secreties stapelen zich op in vagina dewelke het
uitzicht krijgt van een scrotum

Dystocie, geblokkeerde jongen genitaal stelsel



Oren

Kleine oren/ leeftijd, grootte

Oorletsels : gescheurde oren, bloemkoolvorm, waarop gekauwd is, gezwollen, verdikt, rood, geïlcereerd, waarvan stukjes ontbreken (actie van soortgenoten: dominant gedrag bij de cavia, gevechten bij rat en muis)



Ogen

Mydriase, gedilateerde pupillen in het licht, die niet samentrekken bij het verhogen van de lichtintensiteit
! niet makkelijk te zien indien zwarte pupillen

Miose, gecontraheerde pupillen in het licht, verwijden niet bij het dimmen van de lichtintensiteit
! niet makkelijk te zien indien zwarte pupillen

ongelijke dilatatie van de pupillen in het licht
(1 gedilateerd en 1 normaal)

(Witte) vlekken in het oog,
opacificatie van de cornea, cataract



Ogen

Anophtalmie: afwezigheid van 1 of beide ogen, blind

Microptalmie : 1 of 2 kleine ogen
/ leeftijd, grote van het dier

Gesloten oog of licht geopend (spleet)
wonde



Ogen

Exophtalmie, macrophtalmie, glaucoom, hypertrophie van de oogbol, pyophtalmie (etter, infectie oa van de klieren aan de achterzijde van het oog), retro-bulbair abcès



Poten en tenen

Manken

Letsel aan tenen, missende tenen,
moederdier « kauwt » op de teentjes van de
jongen

Polydactylie, te veel tenen

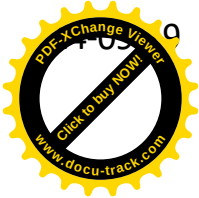
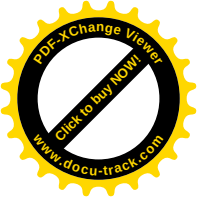
Botbreuken

Vuile tenen door neus- of oogvloei



Poten en tenen

Polyarthrititis, Arthrititis, gewrichtsopzetting/ leeftijd, geslacht



Poten en tenen

Afgesleten nagels



Poten en tenen

Pododermatitis : letsels op de zoolkussens, ulceratie, verkalking, verdikking



Staart

kurkentrekkervormig of krom

korte staart/ leeftijd, geslacht, lijn

huid van de staart afgetrokken,
spieren en pezen liggen bloot

Gebroken staart



Staart

Cirkelvormige markaties op de staart,
tot verlies van de staart (necrose)

Letsels van de staart, bijtwonde, ulceratie,
krabletsels of gelinkt aan IV injecties
tot het verlies van stukje staart



Algemene toestand / algemeen uitzicht

Objectieve schatting van de body condition score

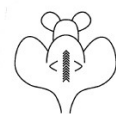
vaststelling van een score tov een referentietabel

onder andere om de limieten te bepalen



Algemene toestand / algemeen uitzicht

SOURIS



BC 1
Mouse is emaciated.
• Skeletal structure extremely prominent; little or no flesh cover.
• Vertebrae distinctly segmented.



BC 2
Mouse is under-conditioned
• Segmentation of vertebral column evident.
• Dorsal pelvic bones are readily palpable.



BC 3
Mouse is well-conditioned
• Vertebrae and dorsal pelvis not prominent; palpable with slight pressure.



BC 4
Mouse is over-conditioned
• Spine is a continuous column.
• Vertebrae palpable only with firm pressure.



BC 5
Mouse is obese
• Mouse is smooth and bulky.
• Bone structure disappears under flesh and subcutaneous fat.

BC=body condition

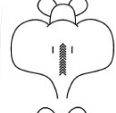
RAT



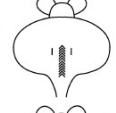
BC 1
Rat is emaciated
• Segmentation of vertebral column prominent if not visible.
• Little or no flesh cover over dorsal pelvis. Hipbones prominent if not visible.
• Segmentation of caudal vertebrae prominent.



BC 2
Rat is under-conditioned
• Segmentation of vertebral column prominent.
• Thin flesh cover over dorsal pelvis, little subcutaneous fat. Easily palpable.
• Thin flesh cover over caudal vertebrae, segmentation palpable with slight pressure.



BC 3
Rat is well-conditioned
• Segmentation of vertebral column easily palpable.
• Moderate subcutaneous fat store over pelvis. Easily palpable with slight pressure.
• Moderate fat store around tail base, caudal vertebrae may be palpable but not segmented.

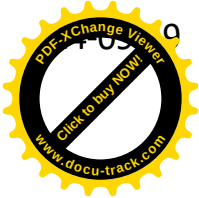
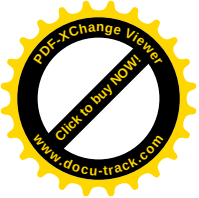


BC 4
Rat is over-conditioned
• Segmentation of vertebral column palpable with slight pressure.
• Thick subcutaneous fat store over dorsal pelvis. Palpable with firm pressure.
• Thick fat store over tail base, caudal vertebrae not palpable.



BC 5
Rat is obese
• Segmentation of vertebral column palpable with firm pressure, may be a continuous column.
• Thick subcutaneous fat store over dorsal pelvis. Not palpable with firm pressure.
• Thick fat store over tail base, caudal vertebrae not palpable.

BC=body condition



Algemene toestand / algemeen uitzicht

Abnormale groei, gewicht/leeftijd
dier te klein tegenover soortgenoten
dier te groot tegenover soortgenoten



Algemene toestand / algemeen uitzicht

Is het dier klein ? dwerg, prematuur, ziekelijk, zwak



Algemene toestand / algemeen uitzicht

Is het dier mager (tov een referentie) ?

cachectisch, mager, te weinig lichaamsgewicht tov de grootte van het skelet

Soms mager met een volumineus abdomen

Tijdens de manipulatie, het gevoel alleen beenderen in de hand te hebben



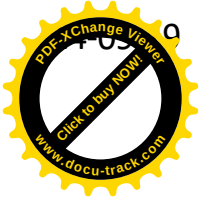
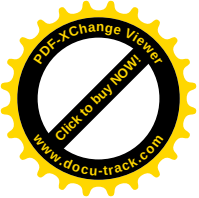
Algemene toestand / algemeen uitzicht

Is het dier vet? dik, obees, overgewicht ten opzichte van een referentie

Volumineus abdomen / leeftijd, geslacht, lijn, statuut

Gespannen abdomen, trekt bruusk samen, ascites

Normaal tijdens dracht



Temperatuur

Hypothermie - Hyperthermie

Muis : 36.5-38°C (er bestaat variatie naargelang de lijn)

Rat : 37.5-38.5°C

Konijn : 38.5-39.5°C

Meetmethode:

- Infraroodthermometer voor het oor (snel, simpel, niet invasief)
- Thermokoppell sonde om de rectale temperatuur te meten
- Door aanraking: grove evaluatie van de temperatuur (indien grote variatie)
- Telemetrie: implantatie van een kleine zender subcutaan of intraperitoneaal