

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.

Secretariaat DEC

Aanvrager:
Afdeling:

Titel dierproef: Intra Uteriene Groeivertraging bij varkens

Aanmeldcode / Protocol: 2005070.a

Stadia van de proef:

07-07-2005	Aangemeld	[redacted]
16-08-2005	Te wijzigen	Secretaris van de DEC
17-08-2005	Gekopieerd	[redacted]

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

door de hoogleraar [redacted]

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

Wetenschappelijke vraag m.b.t.wetensch. vraag

Intra Uteriene Groeivertraging (IUG) is een veel voorkomend verschijnsel in de varkenshouderij. Er zijn veel en sterke aanwijzingen dat dit veroorzaakt wordt door een limiterende uterus capaciteit, aangezien de ovulatie graad van de moderne varkenslijnen sterk toegenomen is en de worpgrootte relatief veel minder sterk is toegenomen (o.a. Vonnahme et al., 2003). Dit optreden van uteriene "crowding" en IUG heeft negatieve consequenties voor zowel de prenatale en de perinatale ontwikkeling en overleving. Ook bij de mens speelt een vergelijkbare problematiek, waarbij IUG tevens negatieve effecten op de latere gezondheid heeft (hartkwalen, diabetes etc.). Algemeen wordt verondersteld dat het varken een goed model voor de mens is.

Recentelijk is in meerdere experimenten aangetoond dat arginine-toediening op of door het voer tijdens de vroege dracht (3e en 4e week) de foetale overleving verhoogt met ca 0.8 big. Het vermoeden bestaat dat dit veroorzaakt wordt door een verbeterde doorbloeding van de placenta, welke tijdens de 3e en 4e week van de dracht gevormd wordt en wat tot gevolg heeft dat de foetale overleving is verbeterd. Het onderhavige onderzoeksvoorstel is daarom gericht op het bestuderen van het effect [redacted] op de foetale en placentaire ontwikkeling op dag 35 en 70 van de dracht in gelten waarin al dan niet "crowding" voorkomt. Deze tijdstippen zijn gekozen omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat op deze momenten de placentafunctie limiterend wordt waardoor op deze momenten pieken in foetale sterfte optreden.

Het onderzoek gebeurt in samenwerking met [redacted] (zij maken inmiddels een arginineproduct, [redacted]) en de afdeling [redacted] ivm mogelijke humane spin-off en know-how op het gebied van placentatie.

Het uiteindelijke doel is inzicht te verwerven in oorzaken en gevolgen van intrauteriene groeivertraging en uiteindelijk dit probleem beheersbaar te maken middels een juist management en voeding van drachtige dieren, wat mogelijk ook een aanzet kan geven tot de ontwikkeling van vergelijkbare strategieën voor de mens.

1.b. Het uiteindelijke doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Het uiteindelijke doel is het voorkomen van afwijkingen in de foetale ontwikkeling en het verminderen van prenatale en perinatale sterfte.

Het voorkomen van dergelijke problemen is zowel een welzijnsprobleem (achterblijvende biggen komen in een ongunstige concurrentiepositie binnen een toom) als een economisch probleem.

Indien het onderzoek bijdraagt aan oplossingen voor de humane problematiek, wordt ook een bijdrage geleverd aan latere gezondheidsproblemen die een gevolg zijn van intra uteriene groeivertraging (zoals cognitieve problemen, hartkwalen, diabetes etc.)

1.c. Lekensamenvatting:

2. Gepland vanaf: 01-09-2005 tot 01-06-2006

3. Specificatie diergroepen:

laag eCG zonder [redacted]	20	varkens	drachtige dieren met een lage dosering
eCG zonder [redacted] toediening			
laag eCG met [redacted] 20	20	varkens	drachtige dieren met een lage dosering eCG +
[redacted] toediening			
hoog eCG zonder [redacted]	20	varkens	drachtige dieren met hoge dosering eCG
zonder [redacted] toediening			
hoog eCG met [redacted]	20	varkens	drachtige dieren met hoge dosering eCG
+ [redacted] toediening			

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

In totaal worden ca. 100 laat-prepuberale fokgelten (Hypor) aangekocht.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het varken is primair doeldier en secundair een goed modeldier voor de mens.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Er worden 100 fokgelten aangekocht. Deze worden verdeeld over 4 proefgroepen (Hoog vs Laag 'crowding' (geïnduceerd middels dosering eCG) en Ja vs Nee [redacted] (argininesupplementatie vroege dracht). De betreffende dieren worden op ofwel Dag 35 ofwel Dag 70 van de dracht geslacht. Uiteindelijk zijn er dus ca 8-10 dieren (o.a. afhankelijk van puberteit, bevruchtings resultaten e.d.) per proefgroep en per drachtigheids stadium beschikbaar. Dit aantal is minimaal noodzakelijk om inzicht te verkrijgen t.a.v. effecten op placentaire en foetale ontwikkeling. Voor een vergelijking van foetale overleving is dit echter volstrekt onvoldoende gezien de individuele variatie van dit kenmerk, echter dit is ook niet het doel van het onderhavige onderzoek.

4.d. Herkomst:

laag eCG zonder [redacted]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
laag eCG met [redacted]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
hoog eCG zonder [redacted]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
hoog eCG met [redacted]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De dieren worden van een normaal fokbedrijf betrokken.

5.a. Accommodatie: [redacted]

De dieren worden in groepshuisvesting gehouden, waarbij echter individuele voeding mogelijk blijft i.v.m. bronstsynchonisatie ([redacted]) en proefbehandelingen ([redacted]), welke op het voer gegeven moeten worden.

5.b. Huisvesting & Verzorging:

de dieren worden volgens standaard procedures op [redacted] verzorgd.

Er is geen bijzondere behandeling noodzakelijk

5.c. Voeding:

De dieren staan op een normaal voederschema (2 maal daags; ca. 8u en ca. 16u) met een commercieel voer volgens algemeen geldende richtlijnen voor opfokgelten

De proefgroepen Met [REDACTED] krijgen van Dag 16 t/m Dag 28 tijdens de ochtendvoedingen een supplement ([REDACTED]) over het voer.

Water ad.lib.

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Vanaf aankomst wordt dagelijks brontstcontrole gedaan. De cyclus van de dieren wordt na de eerste spontane brontst gesynchroniseerd met een progesteronanaloo ([REDACTED], maximaal 18 dagen) gevolgd door een lage of een hoge eCG dosering (om daarmee de ovulatiegraad en dus de mate van uteriene crowding te reguleren) en vervolgens met hCG om de ovulatie te induceren. Van Dag 16 t/m Dag 28 krijgen de dieren 'Met [REDACTED]' het voedingssupplement [REDACTED] als topdressing over het ochtendvoer. Op dag 28 van de dracht wordt 1-malig een bloedmonster verzameld om ter bepaling van oestrogenen als placenta functie kenmerk.

De dieren worden geslacht op ofwel Dag 35 ofwel Dag 70 van de dracht te bepaling van placentaire en foetale ontwikkeling.

6.b. Mate van ongerief:

laag eCG zonder [REDACTED] C. Matig

laag eCG met [REDACTED] C. Matig

hoog eCG zonder [REDACTED] C. Matig

hoog eCG met [REDACTED] C. Matig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

wegen (event. spekdikte meten), injectie met eCG en injectie met hCG, 1-malige bloedafname op Dag 28 dracht en doden volgens standaard slachthuisprotocol

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

laag eCG zonder [REDACTED] A. Niet toegepast (geen aanleiding).

laag eCG met [REDACTED] A. Niet toegepast (geen aanleiding).

hoog eCG zonder [REDACTED] A. Niet toegepast (geen aanleiding).

hoog eCG met [REDACTED] A. Niet toegepast (geen aanleiding).

Pijnbestrijding:

laag eCG zonder [REDACTED] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

laag eCG met [REDACTED] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

hoog eCG zonder [REDACTED] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

hoog eCG met [REDACTED] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

groepshuisvesting toegepast

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

laag eCG zonder [REDACTED] Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

laag eCG met [REDACTED] Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

hoog eCG zonder [REDACTED] Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

hoog eCG met [REDACTED] Het dier is gestorven of gedood ter beindiging van de proef.

Toelichting:

De drachtige dieren worden t.b.v. het verkrijgen van placentair en foetaal materiaal volgens standaard slachthuis procedure gedood.

De niet drachtige dieren worden tzt afgevoerd of indien mogelijk gebruikt in andere experimenten.

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven

experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

IntraUteriene groeivertraging is met name een belangrijk fenomeen in dichtbezette (crowded) uteri; daarom is in dit onderzoek besloten deze 'crowding' als proeffactor op te nemen.

Er is overwogen om uteriene "crowding" te induceren door de uterus chirurgisch te verkleinen. Deze benadering is echter meer invasief en minder aantrekkelijk qua dierwelzijn dan de gekozen methode van superovulatie dmv een hogere dosering eCG.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):



student(en) en/of stagiaires (o.a. [redacted])
personeel [redacted]

Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005070.a (K14):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
					37	1	1	01					
laag eCG zonder [redacted]	1	42	1	20					01	1	1	3	1
laag eCG met [redacted]	1	42	1	20					01	1	1	3	1
hoog eCG zonder [redacted]	1	42	1	20					01	1	1	3	1
hoog eCG met [redacted]	1	42	1	20					01	1	1	3	1

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.

[Redacted]

Aanvrager:

Afdeling:

[Redacted]

Titel dierproef: Intra Uteriene Groeivertraging bij varkens

Aanmeldcode / Protocol: 2005070.b

Stadia van de proef:

17-08-2005	Aangemeld	[Redacted]
22-08-2005	Te wijzigen	Secretaris van de DEC
22-08-2005	Te wijzigen	Secretaris van de DEC
06-09-2005	Gekopieerd	[Redacted]

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

door de hoogleraar [Redacted]

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

. Wetenschappelijke vraag m.b.t.wetensch. vraag

Intra Uteriene Groeivertraging (IUG) is een veel voorkomend verschijnsel in de varkenshouderij. Er zijn veel en sterke aanwijzingen dat dit veroorzaakt wordt door een limiterende uterus capaciteit, aangezien de ovulatie graad van de moderne varkenslijnen sterk toegenomen is en de worpgrootte relatief veel minder sterk is toegenomen (o.a. Vonnahme et al., 2003). Dit optreden van uteriene "crowding" en IUG heeft negatieve consequenties voor zowel de prenatale en de perinatale ontwikkeling en overleving. Ook bij de mens speelt een vergelijkbare problematiek, waarbij IUG tevens negatieve effecten op de latere gezondheid heeft (hartkwalen, diabetes etc.). Algemeen wordt verondersteld dat het varken een goed model voor de mens is.

Recentelijk is in meerdere experimenten aangetoond dat arginine-toediening op of door het voer tijdens de vroege dracht (3e en 4e week) de foetale overleving verhoogt met ca 0.8 big. Het vermoeden bestaat dat dit veroorzaakt wordt door een verbeterde doorbloeding van de placenta, welke tijdens de 3e en 4e week van de dracht gevormd wordt en wat tot gevolg heeft dat de foetale overleving is verbeterd. De vermoedde verbeterde doorbloeding van de placenta is gebaseerd op de eigenschappen van arginine wat op basis van literatuurgegevens positieve effecten op angiogenese zou hebben. Dit is echter qua placenta en foetale ontwikkeling bij varkens (voor zover bekend) nog niet onderzocht. Het onderhavige onderzoeksvoorstel is daarom gericht op het bestuderen van het effect [Redacted] op de foetale en placentaire ontwikkeling op dag 35 en 70 van de dracht in gelten waarin al dan niet "crowding" voorkomt. Deze tijdstippen zijn gekozen omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat op deze momenten de placentafunctie limiterend wordt waardoor op deze momenten pieken in foetale sterfte optreden.

Het onderzoek gebeurt in samenwerking met [Redacted] (zij maken inmiddels een arginineproduct, [Redacted]) en de afdeling [Redacted] van het [Redacted] ivm mogelijke humane spin-off en know-how op het gebied van placentatie.

Het uiteindelijke doel is inzicht te verwerven in oorzaken en gevolgen van intrauteriene groeivertraging en uiteindelijk dit probleem beheersbaar te maken middels een juist management en voeding van drachtige

dieren, wat mogelijk ook een aanzet kan geven tot de ontwikkeling van vergelijkbare strategieën voor de mens.

IntraUteriene groeivertraging is met name een belangrijk fenomeen in dichtbezette (crowded) uteri; aangezien dit verschijnsel slechts bij een deel van de drachtige dieren voorkomt is in dit onderzoek besloten deze 'crowding' als proeffactor op te nemen. Deze "crowding" wordt in de proefgroep geïnduceerd door een relatief hoge dosering eCG (1000 iu) toe te dienen, waardoor "crowding" geïnduceerd wordt. De controle groep zal een relatief lage dosering eCG (750 iu) krijgen waardoor de ovulatiegraad vergelijkbaar blijft met de normale situatie. In beide groepen wordt daarna de ovulatie geïnduceert mbv een hCG injectie (500 iu) teneinde het ovulatie proces en daarmee de eicel ontwikkeling in beide groepen vergelijkbaar te houden.

Het gebruik van geïnduceerde ovulaties komt ook in de humane situatie regelmatig voor, m.n. in risico groepen t.a.v. intrauteriene groeivertraging (obesitas, leeftijd, etc) omdat ook in de groepen vaak verminderde vruchtbaarheid voorkomt waardoor hormonale behandelingen in deze groepen regelmatig wordt toegepast.

De informatie van dit onderzoek kan voor de humane sector informatie aanleveren hoe de placentaire functie verbeterd kan worden mbv specifieke voedingsadditieven (zoals hier een specifiek aminozuur, arginine).

1.b. Het uiteindelijk doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Het uiteindelijke doel is het voorkomen van afwijkingen in de foetale ontwikkeling en het verminderen van prenatale en perinatale sterfte.

Het voorkomen van dergelijke problemen is zowel een welzijnsprobleem (achterblijvende biggen komen in een ongunstige concurrentiepositie binnen een toom) als een economisch probleem.

Indien het onderzoek bijdraagt aan oplossingen voor de humane problematiek, wordt ook een bijdrage geleverd aan latere gezondheidsproblemen die een gevolg zijn van intra uteriene groeivertraging (zoals cognitieve problemen, hartkwalen, diabetes etc.)

1.c. Lekensamenvatting:

2. Gepland vanaf: 01-09-2005 tot 01-06-2006

3. Specificatie diergroepen:

laag eCG zonder ██████████	25	varkens	drachtige dieren met een lage dosering
eCG zonder ██████████ toediening			
laag eCG met ██████████ 25	25	varkens	drachtige dieren met een lage dosering eCG +
██████████ toediening			
hoog eCG zonder ██████████	25	varkens	drachtige dieren met hoge dosering eCG
zonder ██████████ toediening			
hoog eCG met ██████████	25	varkens	drachtige dieren met hoge dosering eCG
+ ██████████ toediening			

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

In totaal worden ca. 100 laat-prepuberale fokgelten (Hypor) aangekocht.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het varken is primair doeldier en secundair een goed modeldier voor de mens.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Er worden 100 fokgelten aangekocht. Deze worden verdeeld over 4 proefgroepen (Hoog vs Laag 'crowding' (geïnduceerd middels dosering eCG) en Ja vs Nee ██████████ (argininesupplementatie vroege dracht). De betreffende dieren worden op ofwel Dag 35 ofwel Dag 70 van de dracht geslacht. Uiteindelijk zijn er dus ca

8-10 dieren (o.a. afhankelijk van puberteit, bevruchttings resultaten e.d.) per proefgroep en per drachtigheids stadium beschikbaar. Dit aantal is minimaal noodzakelijk om inzicht te verkrijgen t.a.v. effecten op placentaire en foetale ontwikkeling. Voor een vergelijking van foetale overleving is dit echter volstrekt onvoldoende gezien de individuele variatie van dit kenmerk, echter dit is ook niet het doel van het onderhavige onderzoek.

4.d. Herkomst:

laag eCG zonder [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
laag eCG met [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
hoog eCG zonder [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
hoog eCG met [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De dieren worden van een normaal fokbedrijf betrokken.

5.a. Accommodatie: [REDACTED]

De dieren worden in groepshuisvesting gehouden, waarbij echter individuele voeding mogelijk blijft i.v.m. bronsynchronisatie ([REDACTED]) en proefbehandelingen ([REDACTED]), welke over het voer gegeven moeten worden.

5.b. Huisvesting & Verzorging:

de dieren worden volgens standaard procedures op [REDACTED] verzorgd.
Er is geen bijzondere behandeling noodzakelijk

5.c. Voeding:

De dieren staan op een normaal voederschema (2 maal daags; ca. 8u en ca. 16u) met een commercieel voer volgens algemeen geldende richtlijnen voor opfokgelten

De proefgroepen Met [REDACTED] krijgen van Dag 16 t/m Dag 28 tijdens de ochtendvoedingen een supplement ([REDACTED]) over het voer.

Water ad.lib.

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Vanaf aankomst wordt dagelijks brontstcontrole gedaan. De cyclus van de dieren wordt na de eerste spontane brontst gesynchroniseerd met een progesteronanaloo ([REDACTED], maximaal 18 dagen) gevolgd door een lage of een hoge eCG dosering (om daarmee de ovulatiegraad en dus de mate van uteriene crowding te reguleren) en vervolgens met hCG om de ovulatie te induceren. Van Dag 16 t/m Dag 28 krijgen de dieren 'Met [REDACTED]' het voedingssupplement [REDACTED] als topdressing over het ochtendvoer. Op dag 28 van de dracht wordt 1-malig een bloedmonster verzameld om ter bepaling van oestrogenen als placenta functie kenmerk.

De dieren worden geslacht op ofwel Dag 35 ofwel Dag 70 van de dracht te bepaling van placentaire en foetale ontwikkeling.

6.b. Mate van ongerief:

laag eCG zonder [REDACTED]	C. Matig
laag eCG met [REDACTED]	C. Matig
hoog eCG zonder [REDACTED]	C. Matig
hoog eCG met [REDACTED]	C. Matig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

wegen (event. spekdikte meten), injectie met eCG en injectie met hCG, 1-malige bloedafname op Dag 28 dracht en doden volgens standaard slachthuisprotocol.

Voor zover bekend geeft een "crowded" uterus geen welzijnsproblemen voor de zeug tijdens de dracht. Dit komt van nature regelmatig voor (vandaar dit onderzoeksvorstel) en de welzijnsproblematiek ligt met name bij de overleving van de geboren biggen.

Extreme situaties qua worpgrootte zijn niet te verwachten omdat de uteruscapaciteit tijdens de dracht al

limiterend is, waardoor het aantal overlevende foeten beperkt blijft.

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

- laag eCG zonder [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).
- laag eCG met [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).
- hoog eCG zonder [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).
- hoog eCG met [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).

Pijnbestrijding:

- laag eCG zonder [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
- laag eCG met [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
- hoog eCG zonder [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
- hoog eCG met [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

groepshuisvesting toegepast

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

- laag eCG zonder [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.
- laag eCG met [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.
- hoog eCG zonder [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.
- hoog eCG met [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

Toelichting:

De drachtige dieren worden t.b.v. het verkrijgen van placentair en foetaal materiaal volgens standaard slachthuis procedure gedood.

De niet drachtige dieren worden tzt afgevoerd of indien mogelijk gebruikt in andere experimenten.

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

Er is overwogen om uteriene "crowding" te induceren door de uterus chirurgisch te verkleinen. Deze benadering is echter meer invasief en minder aantrekkelijk qua dierwelzijn dan de gekozen methode van superovulatie dmv een hogere dosering eCG.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):

[redacted]

student(en) en/of stagiaires (o.a. [redacted])
personeel [redacted] art 12

Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005070.b (K14):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
laag eCG zonder [redacted]	1	42	1	25	37	1	1	01	01	1	1	3	1
laag eCG met [redacted]	1	42	1	25					01	1	1	3	1
hoog eCG zonder [redacted]	1	42	1	25					01	1	1	3	1
hoog eCG met [redacted]	1	42	1	25					01	1	1	3	1

Aanmeldingsformulier voor proeven met gewervelde dieren.

Secretariaat DEC

Aanvrager:
Afdeling:

Titel dierproef: Intra Uteriene Groeivertraging bij varkens

Aanmeldcode / Protocol: 2005070.c

Stadia van de proef:

08-09-2005	Aangemeld	██████████
12-09-2005	Goedgekeurd	Secretaris van de DEC

Is deze proef wetenschappelijk getoetst en goedgekeurd? Ja

Toelichting:

door de hoogleraar (██████████)

1.a. Met dit onderzoek te beantwoorden concrete vraag:

. Wetenschappelijke vraag m.b.t.wetensch. vraag

Intra Uteriene Groeivertraging (IUG) is een veel voorkomend verschijnsel in de varkenshouderij. Er zijn veel en sterke aanwijzingen dat dit veroorzaakt wordt door een limiterende uterus capaciteit, aangezien de ovulatie graad van de moderne varkenslijnen sterk toegenomen is en de worpgrootte relatief veel minder sterk is toegenomen (o.a. Vonnahme et al., 2003). Dit optreden van uteriene "crowding" en IUG heeft negatieve consequenties voor zowel de prenatale en de perinatale ontwikkeling en overleving. Ook bij de mens speelt een vergelijkbare problematiek, waarbij IUG tevens negatieve effecten op de latere gezondheid heeft (hartkwalen, diabetes etc.). Algemeen wordt verondersteld dat het varken een goed model voor de mens is.

Recentelijk is in een gecontroleerd experiment meerdere veld experimenten aangetoond dat L-arginine-toediening op of door het voer tijdens de vroege dracht (3e en 4e week) de foetale overleving verhoogt met ca 0.8 big. Controle groep (n=100) totaal geboren 12,05+/-0,28; L-Arginine groep (n=111) 12,87+/-0,27, hetgeen bevestigd is door veld experimenten in de VS (mondelinge mededeling ██████████). Het vermoeden bestaat dat dit veroorzaakt wordt door een verbeterde doorbloeding van de placenta, welke tijdens de 3e en 4e week van de dracht gevormd wordt en wat tot gevolg heeft dat de foetale overleving is verbeterd. De vermoedde verbeterde doorbloeding van de placenta is gebaseerd op de eigenschappen van arginine wat op basis van literatuurgegevens positieve effecten op angiogenese zou hebben. L-Arginine is een promotor van endotheliale stikstofoxide synthetase (eNOS) welke een rol speelt bij angiogenese in ischemische situaties. Verder wordt L-Arginine omgezet door eNOS in citrulline en stikstof oxide (NO), wat direct betrokken is bij angiogenese. Een slecht ontwikkelende placenta is per definitie ischemisch en verondersteld wordt dat angiogenese gestimuleerd worden m.b.v. arginine. Dit aspect (angiogenese) is echter qua placenta en foetale ontwikkeling bij varkens (voor zover bekend) nog niet onderzocht. Het onderhavige onderzoeksvoorstel is daarom gericht op het bestuderen van het effect ██████████ op de foetale en placentaire ontwikkeling op dag 35 en 70 van de dracht in gelten waarin al dan niet "crowding" voorkomt. Deze tijdstippen zijn gekozen omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat op deze momenten de placentafunctie limiterend wordt waardoor op deze momenten pieken in foetale sterfte optreden.

Het onderzoek gebeurt in samenwerking met [REDACTED] (zij maken inmiddels een arginineproduct, [REDACTED] voor de Amerikaanse markt) en de afdeling [REDACTED] van het [REDACTED] ivm mogelijke humane spin-off en know-how op het gebied van placentatie. Het uiteindelijke doel is inzicht te verwerven in oorzaken en gevolgen van intrauteriene groeivertraging en uiteindelijk dit probleem beheersbaar te maken middels een juist management en voeding van drachtige dieren, wat mogelijk ook een aanzet kan geven tot de ontwikkeling van vergelijkbare strategieën voor de mens.

IntraUteriene groeivertraging is met name een belangrijk fenomeen in dichtbezette (crowded) uteri; aangezien dit verschijnsel slechts bij een deel van de drachtige dieren voorkomt is in dit onderzoek besloten deze 'crowding' als proefactor op te nemen. Deze "crowding" wordt in de proefgroep geïnduceerd door een relatief hoge dosering eCG (1000 iu) toe te dienen, waardoor "crowding" geïnduceerd wordt. De controle groep zal een relatief lage dosering eCG (600 iu) krijgen waardoor de ovulatiegraad vergelijkbaar blijft met de normale situatie. In beide groepen wordt daarna de ovulatie geïnduceert mbv een hCG injectie (500 iu) teneinde het ovulatie proces en daarmee de eicel ontwikkeling in beide groepen vergelijkbaar te houden.

Het gebruik van geïnduceerde ovulaties komt ook in de humane situatie regelmatig voor, m.n. in risico groepen t.a.v. intrauteriene groeivertraging (obesitas, leeftijd, etc) omdat ook in de groepen vaak verminderde vruchtbaarheid voorkomt waardoor hormonale behandelingen in deze groepen regelmatig wordt toegepast.

De informatie van dit onderzoek kan voor de humane sector informatie aanleveren hoe de placentaire functie verbeterd kan worden mbv specifieke voedingsadditieven (zoals hier een specifiek aminozuur, arginine).

1.b. Het uiteindelijke doel (Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie):

Het uiteindelijke doel is het voorkomen van afwijkingen in de foetale ontwikkeling en het verminderen van prenatale en perinatale sterfte. Het voorkomen van dergelijke problemen is zowel een welzijnsprobleem (achterblijvende biggen komen in een ongunstige concurrentiepositie binnen een toom) als een economisch probleem. Indien het onderzoek bijdraagt aan oplossingen voor de humane problematiek, wordt ook een bijdrage geleverd aan latere gezondheidsproblemen die een gevolg zijn van intra uteriene groeivertraging (zoals cognitieve problemen, hartkwalen, diabetes etc.)

1.c. Lekensamenvatting:

2. Gepland vanaf: 09-09-2005 tot 01-06-2006

3. Specificatie diergroepen:

laag eCG zonder [REDACTED]	25	varkens	drachtige dieren met een lage dosering
eCG zonder [REDACTED] toediening			
laag eCG met [REDACTED] 25	25	varkens	drachtige dieren met een lage dosering eCG +
[REDACTED] toediening			
hoog eCG zonder [REDACTED]	25	varkens	drachtige dieren met hoge dosering eCG
zonder [REDACTED] toediening			
hoog eCG met [REDACTED] s	25	varkens	drachtige dieren met hoge dosering eCG
[REDACTED] toediening			

4.a. Nadere aanduiding gebruikte dieren:

In totaal worden ca. 100 laat-prepuberale fokgelten (Hypor) aangekocht.

4.b. Motivatie waarom is gekozen voor deze diersoort:

Het varken is primair doeldier en secundair een goed modeldier voor de mens.

4.c. Toelichting voor het aantal gebruikte dieren:

Er worden 100 fokgelten aangekocht. Deze worden verdeeld over 4 proefgroepen (Hoog vs Laag 'crowding' (geïnduceerd middels dosering eCG) en Ja vs Nee [REDACTED] (L-arginine supplementatie vroege dracht). De betreffende dieren worden op ofwel Dag 35 ofwel Dag 70 van de dracht geslacht. Uiteindelijk zijn er dus ca 8-10 dieren (o.a. afhankelijk van puberteit, bevruchttings resultaten e.d.) per proefgroep en per drachtigheids stadium beschikbaar. Dit aantal is minimaal noodzakelijk om inzicht te verkrijgen t.a.v. effecten op placentaire en foetale ontwikkeling. Voor een vergelijking van foetale overleving is dit echter volstrekt onvoldoende gezien de individuele variatie van dit kenmerk, echter dit is ook niet het doel van het onderhavige onderzoek.

4.d. Herkomst:

laag eCG zonder [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
laag eCG met [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
hoog eCG zonder [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland
hoog eCG met [REDACTED]	A. van gereg. fok/toeleveringsbedrijf in Nederland

Toelichting:

De dieren worden van een normaal fokbedrijf betrokken.

5.a. Accommodatie:

De dieren worden in groepshuisvesting gehouden, waarbij echter individuele voeding mogelijk blijft i.v.m. bronstsynchonisatie ([REDACTED]) en de proefbehandelingen ([REDACTED]), welke op het voer gegeven moeten worden.

5.b. Huisvesting & Verzorging:

de dieren worden volgens standaard procedures op [REDACTED] verzorgd.
Er is geen bijzondere behandeling noodzakelijk

5.c. Voeding:

De dieren staan op een normaal voederschema (2 maal daags; ca. 8u en ca. 16u) met een commercieel voer volgens algemeen geldende richtlijnen voor opfokgelten
De proefgroepen Met [REDACTED] krijgen van Dag 16 t/m Dag 28 tijdens de ochtendvoedingen een supplement ([REDACTED]) over het voer.
Water ad.lib.

6.a. Proefschema / proefbehandelingen:

Vanaf aankomst wordt dagelijks bronstcontrole gedaan. De cyclus van de dieren wordt na de eerste spontane bronst gesynchroniseerd met een progesteronanalooch ([REDACTED], 5 ml topdressing met 20 mg Altrenogest als werkzaam bestanddeel, gedurende maximaal 18 dagen) gevolgd door een lage (600 IU i.m.) of een hoge (1000 IU i.m.) eCG dosering (om daarmee de ovulatiegraad en dus de mate van uteriene crowding te reguleren) en vervolgens met hCG (500 IU i.m.) om de ovulatie te induceren. Van Dag 16 t/m Dag 28 krijgen de dieren 'Met [REDACTED]' het voedingssupplement [REDACTED] (25 g L-Arginine per dag) als topdressing over het ochtendvoer. Op dag 28 van de dracht wordt 1-malig een bloedmonster van 10 ml verzameld (vene cava afname) ter bepaling van oestrogenen als placenta functie kenmerk. De dieren worden geslacht op ofwel Dag 35 ofwel Dag 70 van de dracht ter bepaling van placentaire en foetale ontwikkeling.

6.b. Mate van ongerief:

laag eCG zonder [REDACTED]	C. Matig
laag eCG met [REDACTED]	C. Matig
hoog eCG zonder [REDACTED]	C. Matig
hoog eCG met [REDACTED]	C. Matig

6.c. Waaruit bestaat het ongerief en hoe bent u tot uw inschatting van de mate van ongerief gekomen?

wegen (event. spekdikte meten), injectie met eCG en injectie met hCG, 1-malige bloedafname (10 ml middels vene cava afname met nose-sling fixatie) op Dag 28 dracht en doden volgens standaard slachthuisprotocol.

Voor zover bekend geeft een "crowded" uterus geen welzijnsproblemen voor de zeug tijdens de dracht. Dit komt van nature regelmatig voor (vandaar dit onderzoeksvoorstel) en de welzijnsproblematiek ligt met name bij de overleving van de geboren biggen.

Extreme situaties qua worpgrootte zijn niet te verwachten omdat de uteruscapaciteit tijdens de dracht al limiterend is, waardoor het aantal overlevende foeten beperkt blijft.

7. Welke maatregelen heeft u getroffen om het ongerief tot een minimum te beperken?

Anesthesie:

- laag eCG zonder [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).
- laag eCG met [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).
- hoog eCG zonder [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).
- hoog eCG met [redacted] A. Niet toegepast (geen aanleiding).

Pijnbestrijding:

- laag eCG zonder [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
- laag eCG met [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
- hoog eCG zonder [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.
- hoog eCG met [redacted] A. Wordt niet toegepast omdat hiertoe geen aanleiding bestaat.

groepshuisvesting toegepast

8. Toestand van dieren na einde van de proef:

- laag eCG zonder [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.
- laag eCG met [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.
- hoog eCG zonder [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.
- hoog eCG met [redacted] Het dier is gestorven of gedood ter beëindiging van de proef.

Toelichting:

De drachtige dieren worden t.b.v. het verkrijgen van placentair en foetaal materiaal volgens standaard slachthuis procedure gedood.

De niet drachtige dieren worden tzt afgevoerd of indien mogelijk gebruikt in andere experimenten.

9. Welke alternatieven (vervanging, verfijning, vermindering) zijn voor de beschreven experimenten overwogen en waarom zijn deze verworpen?

Er is overwogen om uteriene "crowding" te induceren door de uterus chirurgisch te verkleinen. Deze benadering is echter meer invasief en minder aantrekkelijk qua dierwelzijn dan de gekozen methode van superovulatie dmv een hogere dosering eCG.

10. Namen van direct betrokkenen bij de dierproef (artikel 9- en 12-functionarissen):

[redacted]

Tabel registratiecode opties voor aanvraag 2005070.c (K14):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
					37	1	1	01					
laag eCG zonder [redacted]	1	42	1	25					01	1	1	3	1
laag eCG met [redacted]	1	42	1	25					01	1	1	3	1
hoog eCG zonder [redacted]	1	42	1	25					01	1	1	3	1

hoog eCG met [REDACTED] 1 42 1 25 01 1 1 3 1

Uw aanvraag 2005070.a (Intra Uteriene Groeivertraging bij varkens), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Te wijzigen' gekregen.

De DEC heeft de volgende vragen en opmerkingen:

- De DEC verzoekt u beter te beargumenteren, (a) waarom u superovulatie toepast, aangezien het geschetste probleem zich bij "normale" varkens voordoet en (b) op welke wijze de vertaling naar de humane situatie plaatsvindt.
- Tevens verzoekt de DEC u de reservedieren op te nemen in de proefgroepen, aangezien zij ervan uitgaat, dat deze dieren ook handelingen ondergaan.
- Bovendien verzoekt de DEC u bij 6.a (proefschema) aan te geven op welke wijze de eCG en hCG worden toegediend en in welke doseringen.
- Daarnaast verzoekt de DEC u aan te geven, of een grotere worpgrootte van invloed is op het welzijn van de zeugen en dus op het ongerief.
- De DEC verzoekt u aan te geven op welke wijze u resultaten van proeven met het toedienen van arginine op praktijkbedrijven in deze proefopzet hebt betrokken, aangezien zij ervan uitgaat, dat t.b.v. het registratietraject dergelijke gegevens zijn verzameld.
- De DEC verzoekt u bij 9 (alternatieven) de eerste zin te verwijderen/ verplaatsen, aangezien deze niet zozeer betrekking heeft op alternatieven, alswel op de wetenschappelijke vraagstelling (1.a).
- Tenslotte verzoekt de DEC u bij 10 (direct betrokkenen) de artikelstatus van de medewerkers correct te vermelden.

Uw antwoorden zullen door het klein comité worden besproken en afgehandeld.

Uw aanvraag 2005070.b (Intra Uteriene Groeivertraging bij varkens), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Te wijzigen' gekregen.

- De DEC verzoekt u de dosering van de toegediende stoffen bij 6.a te vermelden.
- Tevens verzoekt de DEC u de vraag naar de mogelijkheid om input van praktijkbedrijven te gebruiken duidelijker te beantwoorden.
- Tenslotte verzoekt de DEC u de hoeveelheid bloed die wordt afgenomen te vermelden alsook de manier van afnemen.

Indien u deze aanvraag wilt gaan wijzigen, dan selecteert u deze aanvraag en kiest u vanuit het menu 'proef', en dan de optie 'wijzigen'. Er wordt dan een kopie van de originele aanvraag gemaakt. Deze kopie kunt u vervolgens wijzigen, en opnieuw aanmelden.

Met vriendelijke groet,


Secretaris DEC

Uw aanvraag 2005070.c (Intra Uteriene Groeivertraging bij varkens), door u aangemeld vanuit DRS heeft van de DEC de status: 'Goedgekeurd' gekregen.

De DEC is van mening dat het doel van de proef opweegt tegen het te verwachten ongerief dat de dieren ondergaan en dat de vraag m.b.t. alternatieven voldoende is beantwoord.

Met vriendelijke groet,


Secretaris DEC