



Een verbetering in welzijn

Er is meer kennis over het postoperatieve herstelproces van varkens gewenst. Derhalve is er door Noa van Leuffen en Anne Meurs een afstudeeronderzoek uitgevoerd naar het herstelproces van vrouwelijke varkens (*Sus scrofa domestica*) in de zeven dagen na het ondergaan van een ischemie/reperfusie-operatie aan het hart. Gebaseerd op literatuur uit de humane geneeskunde is het herstelproces gemonitord in domeinen. Dit zijn het fysiologisch domein, nociceptief (pijngewaarwording) domein, emotioneel domein, habitueel domein en cognitief domein. Per domein zijn er soortspecifieke indicatoren bepaald die inzicht kunnen geven in het herstelproces van varkens. In dit artikel wordt het herstelproces van acht vrouwelijke varkens na een hartoperatie beschreven.

Noa van Leuffen, Anne Meurs
Correspondentieadres: nvanleuffen@live.nl

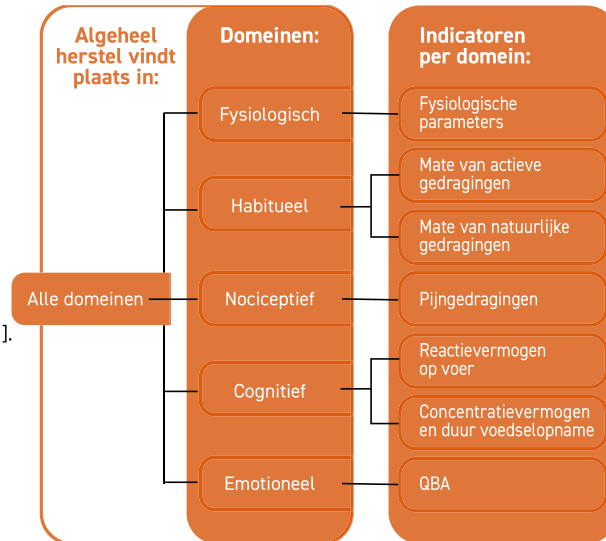
Inleiding

Er is voor varkens nog geen algemeen geaccepteerd systeem met indicatoren bekend waarmee het herstelproces na een operatie gemonitord kan worden [1]. Het bewaken van het dierenwelzijn is niet alleen van belang om een meer valide en betrouwbaar onderzoeksresultaat te verkrijgen, maar moet daarnaast worden gedaan vanuit de morele verplichting om het niveau van ongerief zo laag mogelijk te houden. Het primaire doel van dit onderzoek was daarom om het verloop van het herstelproces van varkens na een operatie in kaart te brengen.

Door een tekort aan literatuur voor varkens is er vanuit het analogieprincipe gehandeld en gebruik gemaakt van literatuur uit de humane geneeskunde. In de humane geneeskunde wordt gesteld dat herstel plaatsvindt in vijf categorieën die in dit artikel domeinen worden genoemd. Dit zijn het fysiologisch domein, nociceptief domein, emotioneel domein, habitueel domein en cognitief domein [2], deze zijn weergegeven in Afbeelding 1. Hierbij is het nociceptief domein gefocust op pijngedragingen en het habitueel domein op het kunnen uitvoeren van het soortspecifieke, dagelijks terugkerende, gedrag. Het fysiologische domein omvat factoren zoals lichaamstemperatuur; in verband met de realiseerbaarheid van dit project is dit domein gedurende dit afstudeeronderzoek niet verder onderzocht. Een onderdeel van het postoperatief monitoren van een patiënt in de humane geneeskunde is volgens de Quality of Recovery Scale het testen van de cognitieve vaardigheden/ het cognitieve bewustzijn van de patiënt [2]. Varkens behoren een sterke respons op het verkrijgen van voer te geven [1]. Om deze reden wordt in dit afstudeeronderzoek de reactie van het varken op een voedsel prikkel onderzocht. Wanneer de gezondheidsstatus van een dier lager is zal het minder lang zijn concentratie bij het eten kunnen houden en vaker pauzes nemen. Dat betekent dat de hoeveelheid aan minuten dat een dier doet over eten een weergave is van de gezondheid [3].

Afbeelding 1 is gebaseerd op het algehele herstel van een mens na een operatie. Per domein zijn er soortspecifieke indicatoren gezocht die inzicht kunnen geven in het herstelproces van varkens. Met behulp van de verschillende experts en door het raadplegen van literatuur zijn deze door de auteurs bepaald. Het gaat om de volgende indicatoren:

- De mate waarin actieve gedragingen voorkomen [2,4].
- Het vóórkomen van bepaalde (pijn)gedragingen [4,5].
- De aanwezigheid van een reactie op eten [1].
- Concentratievermogen tijdens het eten en het aantal onderbrekingen [3,6].
- Qualitative Behavioural Assessment (QBA) [7]. Wordt gescoord als indicator in het emotioneel domein (Afb. 1). Anders dan bij het observeren van gedragingen waarbij elementen van gedrag gescoord worden, gaat QBA uit van het scoren van het algehele dier en zijn lichaamstaal. Zo ziet men niet alleen wat het dier doet, maar vooral hoe het dier iets doet. De QBA is opgenomen als onderdeel in het Welfare Quality Assessment-protocol. Dit is een vaak gebruikt protocol dat helpt te bepalen hoe het met het welzijn van dieren gesteld is. Bij de beschrijvingen van het dier worden dan waarderingen als positief, sociaal of verveeld gebruikt [7]. De QBA-methode is bij meerdere diersoorten getest, het heeft een hoge intra- en inter-observer betrouwbaarheid.



Afbeelding 1. Een weergave van de domeinen [2] en de bijbehorende indicatoren waarmee het algeheel herstel geëvalueerd wordt.

Materiaal en methoden

Het onderzoek is uitgevoerd bij een lopend onderzoek naar therapeutische aangrijpingspunten voor hartfalen waarbij er operatief een kunstmatig hartinfarct wordt gecreëerd bij varkens. Van dit reeds lopende onderzoek zijn vrouwelijke Topigs Norsvin varkens (n=8) rond de zes maanden oud, met een gewicht tussen de 55 en 70 kilogram, zeven dagen na hun operatie gevolgd. De analgesie tijdens de operatie werd verschaft door middel van het opiaat Sufentanil (Narcomed, Ankeveen, Nederland). De varkens in dit onderzoek kregen een Buprenorfinepleister van 5 microgram toegediend als postoperatieve pijnstilling (Butranspleisters van Mundipharma Pharmaceuticals B.V., Leusden, Nederland). Om het gehele intensive care-hok in beeld te krijgen, waren er twee camera's (AXIS P5522-E PTZ Dome Network Camera) aan weerszijden van het hok geplaatst. Beide camera's waren aangesloten op de Noldus Media-Recorder 3 (Noldus, Wageningen, Nederland). Alle beelden zijn gescoord in The Observer XT 11.5 (Noldus, Wageningen) en voor zover mogelijk blind en gerandomiseerd gescoord. De duur van de habituele gedragingen en de pijngedragingen van het nociceptieve domein werden gedurende de eerste vier minuten van elk halfuur gescoord. Het ethogram dat is gebruikt voor het scoren van gedragingen is op te vragen bij N. van Leuffen.

De varkens zijn in de eerste 24 uur (M2) postoperatief intensiever gescoord. Er zijn in dat tijdsbestek om het kwartier gedragsobservaties van vier minuten uitgevoerd, in de zes dagen erna (M3-M8) was dit om het half uur. De emotionele staat werd gemeten met behulp van QBA. Er is voor gekozen om dit tweemaal daags op een vast tijdstip te doen waarop er geen dierverzorgers aanwezig waren: om 07.15 en om 18.45 uur. Zo had het dier tijdens de observatie geen contact met een mens. Aan de hand van overleg met prof. F. Wemelsfelder (een van de grondleggers van de QBA) is er ook voor gekozen om de QBA één uur voor en één uur na het voermoment uit te voeren. Met een Principal Component Analyse (PCA) zijn de twintig gevalideerde emoties uit de QBA gescheiden in twee componenten. Hoofdcomponent één omvat de negatieve emoties en de dieren zijn dan weinig opgewonden. Hoofdcomponent twee omschrijft de positieve emoties, waarbij de dieren wel opgewonden zijn.

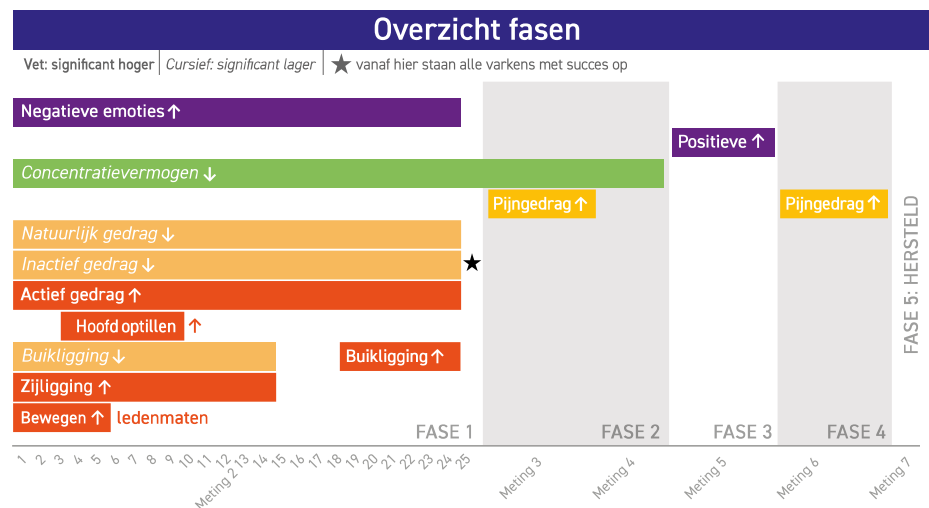
Meer literatuur over dierlijke emoties is op te vragen bij N. van Leuffen.

Tot slot werd het concentratievermogen tijdens het eten (gemiddelde duur waarin aan één stuk door wordt gegeten) en het aantal onderbrekingen elke dag tweemaal gescoord, wanneer de dieren door de diervverzorgers gevoerd werden: tussen 8.00-9.00 uur en tussen 13.00-14.00 uur.

De eerste meting vond preoperatief plaats, metingen 2-7 waren postoperatief (Afb. 2). Wanneer een organisme hersteld is, ondervindt het geen beperkingen meer in lichamelijke activiteiten of functies door de operatie [2]. Het doel van de ischemie/reperfusie-operatie is om een myocardinfarct te induceren, hierna zijn de varkens hartpatiënten. Daardoor kan er geen volledig herstel volgens de hiervoor genoemde definitie plaatsvinden. In dit artikel wordt daarom aangehouden dat een varken hersteld is als er geen significante ($P < 0,05$) toe- of afnames meer aanwezig zijn voor alle gemeten domeinen. De waarden van een gedraging zijn stabiel vanaf het moment dat er in één domein geen significante toe- of afnames aanwezig zijn ten opzichte van de andere metingen/uren. Alle data zijn verwerkt in Linear Mixed Models (LMM) of Generalized Linear Models (GLM) met SPSS Statistics 24 (IBM Corp., Armonk, NY).

Resultaten

Uit de data hebben wij vijf fasen in het herstelproces kunnen onderscheiden. De fasen worden gekenmerkt door hun naam; fase 1: actief bijkomen, fase 2: minder concentratie en meer pijn, fase 3: meer positieve emoties, fase 4: laatste spasmen en fase 5: hersteld. Een overzicht van de verschillende gedragingen en fasen is te zien in Afbeelding 2. De preoperatieve meting in het voorbereidingshok (M1) is niet meegenomen in het overzicht, door een gebrek aan een acclimatisatieperiode werd deze niet representatief bevonden als voormeting. Daarnaast bleek meting 8 in de praktijk niet volledig 24 uur te duren, waardoor deze alleen gebruikt kon worden bij het uitvoeren van de QBA. Onder Afbeelding 2 staat een beknopte weergave van de verschillende fasen; voor een uitgebreider overzicht kan er contact worden opgenomen met N. van Leuffen.



Afbeelding 2 geeft een overzicht weer van de significanties van de (samengevoegde) gedragingen tijdens de metingen. Als een gedraging is weergegeven in het cursief en daarachter een pijl staat die naar beneden wijst, liggen de waarden (metingen of uren) significant lager vergeleken met de andere metingen/uren. Een pijl die naar boven wijst in combinatie met een vet gedrukt lettertype geeft een significante hogere waarde weer ten opzichte van de andere metingen/uren. Wanneer een markering afwezig is, is er geen significante toe- of afname aanwezig ten opzichte van de andere metingen/uren. De cijfers 1 tot en met 25 boven meting 2 (M2) indiceren de eerste 25 uur na de operatie. Vanaf hier staan alle varkens met succes op en dit moment is in de afbeelding geïndiceerd met een ster. De metingen hierna (M3-M7) geven allemaal wel 24 uur weer. Vanaf meting 7 zijn de varkens hersteld en zijn alle waarden van de gedragingen stabiel. De waarden van een gedraging zijn stabiel vanaf het moment dat er geen significante verlaging of verhoging meer voorkomt.

Fase 1: Actief bijkomen

Het bewegen met de ledematen wordt lang en frequent uitgevoerd door de varkens tijdens meting 2, omdat zij bijkomen uit de anesthesie en druk bewegen om de controle over hun lichaam terug te krijgen. Het terugkrijgen van de mobiliteit is dan ook typerend voor deze fase. De varkens liggen eerst op hun zij en bewegen vervolgens met hun ledematen. Daarna beginnen de varkens met het optillen van de kop, gaan ze meer op hun buik liggen en starten zij met het overeind komen.

De fase wordt ook getypeerd doordat de duur van actief gedrag tijdens meting 2 significant hoger en het overig natuurlijk gedrag (habituëel domein) significant lager ligt wanneer het wordt vergeleken met meting 3-7. Daarbij zijn tijdens meting 2 de waarden van de negatieve emoties (emotioneel domein) significant hoger dan meting 3-7. Aan het einde van fase 1, na 25 uur, komen er voor de bovengenoemde gedragingen geen significante verhogingen of verlagingen voor en zijn deze gedragingen daarom stabiel. Daarbij staan alle varkens vanaf hier met succes op.

Fase 2: Minder concentratie en meer pijn

De varkens hebben in deze fase weer de volledige controle over hun lichaam. Gedurende deze fase, van meting 3 en meting 4, besteden de dieren significant minder lang aandacht aan het eten (concentratievermogen, cognitief domein). Tijdens de eerste helft van deze fase worden er meer pijngedragingen (nociceptief domein) en samentrekkingen van de buikspieren vertoond.

Fase 3: Meer positieve emoties

Deze fase kenmerkt zich doordat de varkens met de QBA significant vaker zijn gescoord op het hebben van positieve emoties ten opzichte van de rest van de metingen (emotioneel domein). Na meting 5 is deze emotie stabiel.

Fase 4: Laatste spasmen

Deze fase wordt getypeerd door een verhoging in het aantal pijngedragingen (nociceptief domein), tijdens meting 6 worden deze significant vaker vertoond. Deze verhoging kan verklaard worden door een toename in het aantal spasmes. Het einde van fase 4 markeert ook het einde van de pijngedragingen.

Fase 5: Hersteld

De varkens zijn hersteld vanaf meting 7, aangezien er geen significante verhogingen of verlagingen in gedragingen waar te nemen zijn. Dat betekent dat alle gemeten domeinen na meting 6 stabiel zijn.

Discussie

Voor dit onderzoek is er door een tekort aan literatuur voor varkens vanuit het analogieprincipe gehandeld en gebruik gemaakt van literatuur uit de humane geneeskunde. Deze translatie van mens naar dier diende als fundering en is voor dit onderzoek erg waardevol geweest, verdere validatie van deze translatie is daarom gewenst. Een verklaring voor de toename in pijngedragingen (nociceptief domein) in meting 3 kan zijn dat de piek in actieve gedragingen in de eerste 24 uur de pijngedragingen overschaduwde en door de tot 16 uur durende subtherapeutische werking van Sufentanil (Narcomed, Ankeveen, Nederland)[8]. De toename aan pijngedragingen kan ook duiden op een behoefte aan een hogere dosis analgesie. Nu ontvingen de varkens een pleister met 5 microgram Buprenorfine-afgifte per uur in combinatie met Sufentanil tijdens de operatie; de Buprenorfinepleister bleef na de operatie zitten. In ander onderzoek worden Buprenorfinepleisters met een afgifte van 10 tot 35 microgram per uur gebruikt [bijvoorbeeld 9]. De genoemde piek aan actieve gedragingen (bijvoorbeeld het bewegen met de poten en het optillen van de kop) zorgt er ook voor dat de dieren in meting 2 minder andere natuurlijke gedragingen (zoals wroeten en snuffelen, habituëel domein) uitvoeren dan in de herstelde periode (Fase 5). Dat de dieren na de operatie actiever zijn

dan in de metingen erna, komt overeen met onderzoek van Malavasi et al. [10]. De dieren konden zich naarmate de dagen vorderden, langer concentreren op het opnemen van voedsel (cognitief domein). De mate van concentratie tijdens het opnemen van voer (gemiddelde duur waarin aan één stuk door wordt gegeten) lijkt een goede indicator voor het herstelproces.

Aanbevelingen

Een hogere dosering van Buprenorfine is raadzaam, in vervolgonderzoek met varkens is dit op eigen initiatief door het laboratorium verhoogd met een pleister met een afgifte van 35 microgram per uur en dit bleek de uitkomsten van de proef niet te beïnvloeden. Daarnaast is een identieke behandeling van de dieren, gedurende de gehele testperiode, gewenst ter bevordering van de betrouwbaarheid van de testresultaten. Daarbij wordt aangeraden om de dieren niet te dwingen om overeind te komen in de eerste 25 uur, omdat ze nog niet volledig de controle over hun lichaam terug hebben. Daarnaast is het ook het overwegen waard om de dieren bij risicovolle operaties voor minimaal 24 uur postoperatief te monitoren. Om dit te kunnen realiseren is het raadzaam om een camera in het intensive care-hok te hebben en om gebruik te maken van een niet-invasief telemetrisch monitorsysteem waardoor het fysiologisch domein in vervolgonderzoek naar postoperatief herstel wel kan worden onderzocht. Er wordt verwacht dat deze wijze van postoperatieve monitoring ook bij andere diersoorten toegepast kan worden, maar verdere validatie van de onderzoeksresultaten wordt geadviseerd voordat dit wordt toegepast. Voor vervolgonderzoek wordt ook aangeraden om de voormeting op dezelfde manier en onder dezelfde omstandigheden uit te voeren als de postoperatieve metingen. Tot slot wordt geadviseerd dat er het best gebruik gemaakt kan worden van de gedragingen, voedingspatronen en de QBA wanneer er in beeld gebracht moet worden hoe het herstelproces van varkens verloopt.

Dankwoord

Wij willen Koen Vaessen bedanken voor de opdracht die hij ons heeft aangeboden en het meedenken over het verder vormgeven ervan. Monique den Heijer, Trees Hettinga, Henry Kuipers en Françoise Wemelsfelder willen wij ook bedanken voor de begeleiding, de feedback en de adviezen die zij hebben geleverd. Tot slot willen wij graag Max Silvis, Arie van Nes, Pascale van Loo, Wim de Leeuw en alle biotechnici bedanken voor hun medewerking aan ons afstudeerproject en de behulpzame tips die zij hebben geleverd. Zonder deze mensen zou de vorming en latere uitvoering van deze afstudeeropdracht niet mogelijk zijn.

Bronnen

1. Van Nes, persoonlijke communicatie, 1 april 2019.
2. Bowyer, A., & Royle, C. (2016). Postoperative recovery and outcomes -what are we measuring and for whom? *Anaesthesia*, 72-77. Retrieved from NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620150>
3. Brown-Bradl, T. M., Rohrer, G. A., & Eigenberg, R. A. (2012). Analysis of feeding behavior of group housed growing-finishing pigs. *Computers and Electronics in Agriculture*, 246-252.
4. Viscardi, A., & Turner, P. (2018). Efficacy of buprenorphine for management of surgical castration pain in piglets. *BMC veterinary research*, 1-12.
5. Di Gimini, P., Brierley, V. L., Scollo, A., Gottardo, F., Malcolm, E. M., Edwards, S. A., & Leach, M. C. (2016). The assessment of facial expressions in piglet undergoing Tail Docking and castration: toward the development of the piglet grimace scale. *Frontiers in Veterinary Science*, 1-10.
6. Bigelow, J. A., & Houpt, T. R. (1987). Feeding and Drinking Patterns in Young Pigs. *Physiology & Behaviour*, 99-109.
7. Welfare Quality Consortium, Lelystad, the Netherlands. Welfare Quality. (2009). Welfare Quality assessment protocol for pigs (sows and piglets, growing and finishing pigs).
8. Eurocept BV. Sufentanil Narcomed. (2018, Oktober 19). Productspecificatie Sufentanil Narcomed. Samenvatting van de productkenmerken. Ankeveen, Noord-Holland, Nederland.
9. Yang, Y., Dreessen de Gervai, P., Sun, J., Glogowski, M., Gussakovsky, E., & Kupriyanov, V. (2011). MRI studies of cryoinjury infarction in pig hearts: ii. Effects of intrapericardial delivery of adipose-derived stem cells (ADSC) embedded in agarose gel. *NMR in Biomedicine*, 227-235.
10. Malavasi, L. M., Nyman, G., Augustsson, H., Jacobsen, M., & Jensen-Waern, M. (2006). Effects of epidural morphine and transdermal fentanyl analgesia on physiology and behaviour after abdominal surgery in pigs. *Laboratory Animals*, 16-27.