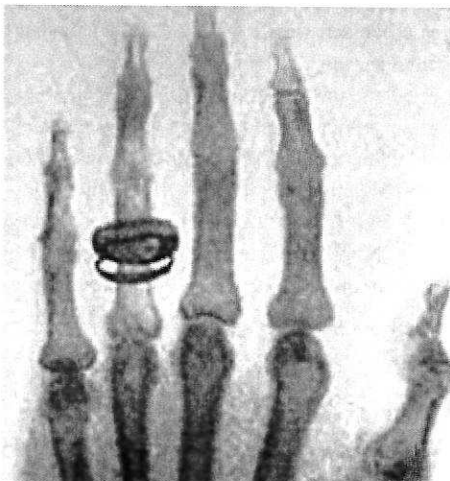


# Themadag 'Laat de verbeelding spreken' Imaging in het dierexperimenteel onderzoek

Imaging is het creëren van beelden van lichaamsdelen voor diagnostiek of onderzoek. Het geeft de onderzoeker een beeld van biologische processen op het niveau van orgaan tot op cellulair niveau. Tijdens de themadag lieten onderzoekers van verschillende instituten ons kennismaken met de verschillende technieken van imaging en de toepassing in hun onderzoek en dierexperimenteel werk.

*De Themadag werd bij het Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam georganiseerd door de commissie Themadagen van de Biotechnische Vereniging.*

## Inleiding over algemene Imaging & CT scanning (Jeroen Essers, Erasmus Universiteit)



Afbeelding 1. Eén van de eerste röntgenfoto's, waarbij een ring om de vinger zichtbaar is.

Röntgenstraling is vernoemd naar de ontdekker, Wilhelm Röntgen en is elektromagnetische straling. Röntgenstraling is bij toeval ontdekt in 1895 en men had er toen nog geen idee van dat de straling schadelijk is. Bij het maken van een röntgenfoto gaat de röntgenstraling door het lichaam heen en komt daarna op een film. Net als bij een fotorolletje wordt de film zwart als er licht of straling op komt. Daar waar veel straling komt wordt de film zwarter dan daar waar minder straling op komt. De soort stof bepaalt hoe gemakkelijk de stralen er door heen kunnen gaan. Je huid bijvoorbeeld, laat de stralen gemakkelijk door, terwijl je botten de stralen juist tegenhouden (zie afb. 1).

Een CT-scan maakt ook gebruik van röntgenstraling. CT staat voor Computed Tomography en maakt een dwarsdoorsnede met behulp van de computer. Het CT-scanapparaat bestaat tegenwoordig uit een röntgenbron met aan de andere kant röntgendetectoren. De detectoren meten de sterkte van de straling nadat die het lichaam heeft gepasseerd. Uit de absorptie >>

van de straling door het lichaam kan de computer berekenen waar die absorptie sterker of minder sterk is en vervolgens een afbeelding maken. Micro CT heeft toepassingen zowel in de medische beeldvorming als in industriële computertomografie. In het algemeen zijn er twee typen opstellingen. In de ene opstelling zijn de röntgenbron en detector typisch stationair tijdens de scan, terwijl het dier roteert. De tweede configuratie is veel meer als een klinische CT-scanner waarbij het dier zich stationair in de ruimte bevindt, terwijl de röntgenbuis en de detector ronddraaien. Deze scanners worden doorgaans gebruikt voor kleine dieren (in vivo scanners), biomedische monsters en andere studies waarvoor de kleinste details gewenst zijn.

#### **MRI en spectroscopie voor biomedisch onderzoek op muizen (Kees van de Kolk UMCG)**

Het UMCG is sinds oktober 2011 gestart met het uitbouwen van een multimodale pre-klinische magnetische resonantie imaging (MRI) faciliteit. MRI heeft als voordeel dat de beeldvorming via magnetische resonantie gaat. Er komt daardoor geen schadelijke straling aan te pas en is dus veiliger dan röntgenapparatuur. Het is een non-invasieve methode en heeft een hoge resolutie (doordringvermogen) waardoor beelden scherp zijn en er meer details getoond worden. MRI geeft informatie over de vorm (morfologie) en over structuur en functionele parameters. Met behulp van MRI zijn muismodellen voor hartfalen (infarct) onderzocht. Ook kan er imaging van de hersenen bij muizen worden gedaan. Hierbij moest wel de houder aangepast worden om een goed beeld te krijgen.

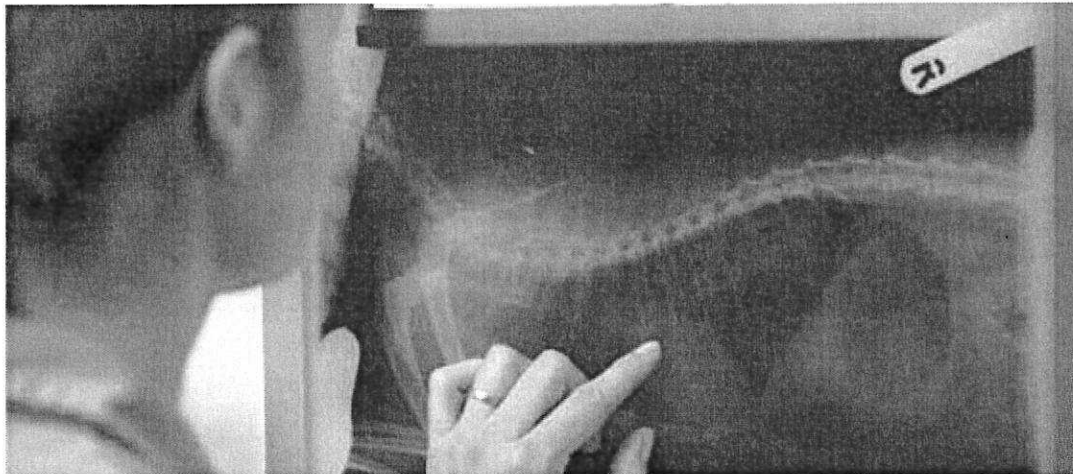
Spectroscopie is een verzamelnaam voor wetenschappelijke technieken om stoffen te onderzoeken aan de hand van hun spectrum, hun wisselwerking met straling van verschillende energie. Aan de hand van een studie van het metabolisme van creatine (een afbraakproduct van de spieren) is deze methode uitgelegd. Het voordeel van diermodellen onderzoek met behulp van MRI en spectrometrie is dat hetzelfde dier kan worden onderzocht op verschillende tijdstippen in plaats van dat er voor elk tijdstip een dier geofferd moet worden. Dit levert een vermindering van het aantal gebruikte dieren op.

#### **Live Imaging (Jacco van Rheenen Hubrecht Instituut)**

Jacco maakt gebruik van beeldvormende technieken om processen te visualiseren die nodig zijn voor onderzoek naar tumorcellen van metastase (uitzaaiing) van borstklieren in levende dieren. De belangrijkste onderzoeksvraag is hoe de processen van uitzaaiing gestopt kunnen worden, er worden immers twee miljard nieuwe cellen per uur aangemaakt. Door het filmen van kankercellen levert dit bewegende beeld hier relevante informatie voor op. Veel cellen gaan dood, maar de cellen die blijven leven kunnen uitzaaiingen veroorzaken. Men wil graag weten waarom de ene cel dood gaat en de andere uitgroeit tot een tumor. Door dit in vivo in beeld te brengen ontstaat er een duidelijker beeld in het levende organisme dan in in vitro cellen (gekweekte cellen die op een voedingsbodem vastzitten). Via indrukwekkende beelden was goed te zien hoe kolonisten ontstaan in de tumor massa. Deze kolonisten scheiden kleine blaasjes uit en bevatten een boodschappenlijstje van een kolonist. Dit boodschappenlijstje kan doorgegeven worden aan andere cellen, die daardoor ook een kanker cel kunnen worden. Zo kan men zien hoe een tumor groeit en uitzaait.

#### **Het gebruik van In Vivo Imaging Systeem (Fred de Winter KNAW)**

In Vivo Imaging Systeem (IVIS) wordt o.a. in de gentherapie gebruikt. Gentherapie met behulp van virale vectoren is een veelbelovende strategie om regeneratie in het beschadigde zenuwstelsel te bevorderen. Het doxycycline-induceerbare systeem is een van de bekendste systemen om genexpressie te reguleren. Helaas werkt dit in vivo suboptimaal door een immuunrespons tegen het transactivator eiwit, waardoor er een vroegtijdig verlies van transgen-expressie is. Er



is een nieuwe 'immuunsysteem ontwijkende' reguleerbare virale vector ontworpen. Om deze in een proefdier te kunnen volgen, is er gebruik gemaakt van een *in vivo* imaging systeem (IVIS). Door het gebruik van IVIS is aangetoond dat deze virale vector voor een langdurige en goed reguleerbare transgen expressie *in vivo* zorgt. Het gebruik van de IVIS heeft geleid tot een vermindering van het aantal proefdieren, men gebruikt nu 30 dieren voor 540 datapunten, waarin het verleden voor ieder datapunt één dier nodig was!

#### Moleculaire en echocardiografische metingen van hartfunctie in experimentele modellen voor hartfalen (Paula A. da Costa, Universiteit Maastricht)

Systolische en diastolische disfunctioneren van het linker ventrikel is een van de meest voorkomende hartziekten. Naast moleculaire analyse van genexpressie en het *in vivo* onderzoek naar de hartfunctie, zijn diermodellen essentieel om ons begrip van hartziekten te vergroten. Ultrageluid echocardiografie heeft zich ontpopt als een krachtig hulpmiddel om niet-invasieve cardiale prestaties in serie te volgen. De progressie van hart dysfunctie in verschillende muismodellen kan in kaart gebracht worden. Voordeel van echocardiografie is de eenvoudige toegankelijkheid en het kan meerdere malen herhaald worden bij één dier. Resultaten zijn wel afhankelijk van training en ervaring van de operator, en van andere factoren, zoals bijvoorbeeld als het dier obees is. Als imaging-mogelijkheden zich blijven verbeteren, zal muizen echocardiografie een essentieel onderdeel van het onderzoek blijven in het vertalen van gegevens over dieren naar een betere klinische behandeling van hart- en vaatziekten.

Naast bovenstaande verhalen van onderzoekers heeft Ruud Ramakers van MILabs ons verder laten zien welke apparatuur zij aanbieden voor beeldvormingsoplossingen voor biomedisch en farmaceutisch onderzoek. Tijdens het interactieve middagprogramma kregen de deelnemers demonstraties van verschillende beeldvormende technieken, zoals Ultrasoon, MRI, Optisch, CT en nucleair imaging.

Het was een zeer geslaagde Themadag met meer dan 60 deelnemers die zeer enthousiast huiswaarts keerden. Je had erbij moeten zijn voor het 'perfecte' beeld! Daarom nodigen wij jou uit voor de eerst volgende Themadag, kijk dus regelmatig op de website van de Biotechnische Vereniging. Onze dank gaat uit naar de sprekers van deze dag en alle medewerkers van het Erasmus MC die deze dag mede hebben georganiseerd, in een mooie en inspirerende omgeving. Ook gaat onze dank uit naar Henk Dronk die heeft aangegeven na vele jaren mee te werken aan het organiseren van de themadagen te willen stoppen en dat het tijd is voor iets anders. Henk, bedankt voor al je inzet, ideeën, praktische uitvoering en vooral je gezelligheid.

*Commissie Themadagen, Miranda Cozijnsen, Marian Verhage, Henk Dronk, Marianne van Roon, Karin van den Oever, Bas Frieling.*

«