



## Niet-technische samenvatting 20197784

### 1 Algemene gegevens

- |                              |                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1 Titel van het project    | De effecten van blootstelling aan antidepressiva gedurende een periode kritiek voor de hersenontwikkeling |
| 1.2 Looptijd van het project |                                                                                                           |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Antidepressiva, serotonine, neonatale blootstelling                                                       |

### 2 Categorie van het project

- |                                              |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek                                                                    |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek                                                                |
|                                              | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie                                               |
|                                              | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid                             |
|                                              | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort                                                     |
|                                              | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding                                                                         |
|                                              | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek                                                                                 |
|                                              | <input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |

### 3 Projectbeschrijving

- |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Bijna 20% van alle zwangere vrouwen heeft te maken met een depressie tijdens hun zwangerschap. Het gebruik van antidepressiva wordt vaak stopgezet tijdens deze periode, maar niet altijd. De meest voorgeschreven antidepressiva kunnen de placentabarrière passeren, hetgeen suggereert dat het ontwikkelende brein van de embryo er ook aan wordt blootgesteld, en er zijn associaties waargenomen tussen maternaal gebruik van deze antidepressiva en autismespectrumstoornis en ADHD in het kind. In ratmodellen is waargenomen dat blootstelling hieraan nadelige effecten heeft op de ontwikkeling van de hersenen. Wij willen onderzoeken of tijdelijke blootstelling gedurende een periode kritiek voor de ontwikkeling van een relevant hersengebied dezelfde effecten veroorzaakt, en of deze effecten dan permanent zijn of tijdelijk. We vergelijken deze effecten met de effecten van een onbehandelde depressieve moeder. Hiermee hopen we beter te begrijpen |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

wat er gebeurt in de hersenen van kinderen die voor hun geboorte worden blootgesteld aan antidepressiva via de moeder.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Onze resultaten geven ons meer inzicht in de schadelijke gevolgen van blootstelling aan antidepressiva tijdens een kritieke periode in de hersenontwikkeling, en deze vergelijken met de schadelijke gevolgen van onbehandelde depressie tijdens zwangerschap. Ze zouden kunnen bevestigen en onderbouwen dat deze soort antidepressiva niet voorgeschreven moet worden aan zwangere vrouwen. Onze resultaten zouden ook kunnen helpen verklaren wat er op cellulair en moleculair niveau gebeurt tijdens hersenontwikkeling van mensen die tijdens deze kritieke periode zijn blootgesteld aan antidepressiva, en wellicht tot nieuwe ideeën leiden om deze nadelige effecten tegen te gaan.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Er zal gebruik worden gemaakt van wildtype ratten. Het maximum benodigde aantal dieren is 1386.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De helft van de moederratten zullen tijdens de laatste week van de zwangerschap worden blootgesteld aan stress, waarvan bekend is dat deze gedrag veroorzaakt dat lijkt op depressie. De moederratten zullen na de bevalling ook 7 dagen lang orale injecties met een antidepressivum of placebo krijgen, hetgeen ook enigszins stressvol kan zijn. De nakomelingen worden verder niet belast.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De stressprocedure zal matig ongerief veroorzaken, en de orale injecties met antidepressivum zullen mild ongerief veroorzaken voor de moeders. De pups zullen licht ongerief ondervinden, daar zij gedood worden in het experiment. In totaal zullen maximaal 1216 dieren (88%) mild ongerief ondervinden, en 170 dieren (12%) matig ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De pups worden gedood om hersenactiviteit en de aanwezigheid van bepaalde eiwitten te kunnen onderzoeken. De moeders zullen ook worden gedood na afloop, daar zij behandeld zijn met SSRIs en niet gebruikt kunnen worden voor verdere fok.

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Vanwege het gebruik van cellulaire en moleculaire technieken kan deze studie niet in mensen worden uitgevoerd, aangezien we meerdere subjecten nodig hebben in precies hetzelfde ontwikkelingsstadium, en alle omgevingsfactoren zo veel mogelijk hetzelfde moeten worden gehouden. Het is momenteel ook onmogelijk om de ingewikkelde samenstelling van het brein compleet te simuleren in een cellijn- of computermodel.

<p>4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>De gehandhaafde groepsgrootte is gebaseerd op bevindingen uit literatuur met vergelijkbare experimenten. Hierbij wordt van het minimaal aantal benodigde dieren uitgegaan om een relevant effect aan te tonen. Verdere vermindering van de dieren per groep zou de studie statistisch onbetrouwbaar maken.</p>
<p>4.3 <b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Het gebruik van lagere diersoorten dan de rat is niet mogelijk vanwege de complexiteit van het ontwikkelingsproces van de hersenen.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De experimenten worden uitgevoerd door getrainde onderzoekers om de juiste uitvoering te garanderen en ongerief te beperken. Het doden van de dieren zal plaatsvinden in een aparte ruimte, zodat de overige dieren hier geen stress van ervaren. De dieren zullen dagelijks aandachtig worden gemonitord.</p>

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	29 augustus 2019
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee