## DE INVLOED VAN DARMFLORA OP GEDRAG (DOCENTVERSIE)

**Leerdoel**

* Je kunt vanuit de waarneming en onderzoeksvraag ideeën voor een experiment verzamelen.

**Bachelor:** Psychobiologie

**Waarneming**

Het menselijke spijsverteringsstelsel bevat een dynamisch en complex micriobiotisch ecosysteem, dat voornamelijk bestaat uit bacteriën. We weten al sinds lange tijd dat je gedrag invloed kan hebben op deze microben (VOORBEELD), maar sinds kort is er bekend dat dit tweerichtingsverkeer is; de microben in je spijsverteringsstelsel hebben een grote impact op de cognitieve functies (Gareau et al., 2011), maar ook op gedragsfuncties zoals sociale interactie en het omgaan met stress (voor een review, zie Dinan et al., 2015). De invloed van bacteriën in je darmen op gedrag kan worden onderzocht door het transplanteren van darmflora (‘poeptransportatie’) of door het toedienen van probiotica of antibiotica bij zowel proefdieren (muizen) als mensen (Cryan en Dinan, 2012).

De microben in je spijsverteringsstelsel kunnen via een aantal verschillende routes gedrag beïnvloeden, bijvoorbeeld via 1) de Nervus Vagus, de hersenzenuw die via het spijsverteringsstelsel naar het brein loopt, 2) het immuunsysteem, en 3) het genereren van neurotransmitters en neuromodulators (Galland, 2014). Dit laatste gebeurt via het bacteriële DNA van de microben. De gecombineerde genen van de microben wordt het microbioom genoemd. Dit bevat honderd keer meer genen dan het menselijk genoom, waardoor het microbioom zeer veel neuroactieve stoffen kan produceren (Dinan et al., 2015). Bijvoorbeeld: *Lactobacillus* en *Bifidobacterium* produceren GABA, *Bacillus* en *Saccharomyces spp*. produceren noradrenaline, *Candida, Streptococcus, Escherichia* en *Enterococcus spp.* produceren serotonine, *Baccilus* produceert dopamine en *Lactobacillus* produceert acetylcholine.

Gedragsfuncties die tot nu toe in verband zijn gebracht met darmflora zijn het omgaan met stress, angst- en depressiesymptomen, sociaal gedrag en cognitief functioneren. Het stressniveau wordt gemeten aan de hand van de concentratie stresshormoon (cortisol of corticosteron) in het bloed. Er is gevonden dat stress bij steriele muizen (muizen zonder bacteriën in hun maag- darmstelsel) een hogere concentratie corticosteron oplevert dan stress bij ‘gewone’ muizen. Zodra deze steriele muizen via een poeptransplantatie darmbacteriën van een gewone muis kregen normaliseerde deze stressreactie weer (Sudo et al., 2004). Bij mensen is er minder onderzoek gedaan. Messaoudi et al., (2011) vonden dat mannen minder last hadden van stress na één maand toediening van een probioticum.

Ook angst- en depressiesymptomen worden beïnvloedt door darmmicroben. Studies hebben gevonden dat het verwisselen van de microbiota bij angstige en normale muizen hun persoonlijkheden omwisselt (Collins et al., 2013). Ook het toedienen van probiotica kan invloed hebben op angst- en depressiesymptomen. Bravo et al., (2011) vonden dat stress- en angstniveaus afnemen bij muizen die de microbe *Lactobacillus* toegediendkregen. Toediening van deze bacterie leidde tot een verlaagde cortisol-spiegel, en dat de GABA-receptoren (o.a. betrokken bij de werking van valium) anders verdeeld zijn in de hersengebieden die belangrijk zijn voor het opwekken van angst (Bravo et al., 2011). Ook op dit vlak is weinig onderzoek bij mensen gedaan. Tillisch et al. (2013) vonden dat vrouwen die 4 weken een probiotisch melkproduct dronken veranderingen hadden in breincentra betrokken bij emotieverwerking.

Tot slot kunnen de microben in je darmen invloed hebben op sociaal gedrag. Hsiao et al. (2013) vonden dat autistische muizen minder *Bacteroides fragilis* in hun darmen hebben. Na toediening van deze bacteriën werd de darmflora gezonder en verbeterde het sociale gedrag van muizen.

Deze studies geven de belangrijke aanwijzing dat je darmflora mentale processen en de stress respons kunnen beïnvloeden. Meer inzicht in het begrijpen van de invloed die je darmen hebben op het gedrag is hierbij echter cruciaal.

**Mogelijke vragen:**

* Er zijn studies gedaan naar de darmflora van mensen met autisme, maar er is nog geen onderzoek gedaan naar het effect van probiotica hierop.
* Bij ouderen is bekend dat de micribiotica minder divers worden, en dit hangt samen met cognitieve dysfunctie. Dit kan van belang zijn bij de ontwikkeling van dementie en Alzheimer. Echter, een causaal verband is hier nog niet aangetoond.

*Uitdagende vragen:*

* Een baby wordt geboren met een relatief steriel maag- darm stelsel. Tijdens de geboorte en daarna krijgt de baby darmbacteriën van de moeder en de omgeving. Deze bacteriën zijn van invloed op de hersenontwikkeling. Welke bacteriën dit zijn hangt af van zeer veel factoren zoals geboorte (vaginaal of met keizersnede), borst- of flesvoeding, en omgeving (Dinan et al, 2015). Welke van de bacteriën nodig zijn voor de hersenontwikkeling en hoe deze omgevingsfactoren precies van invloed zijn weten we niet.
* Poeptransplantaties kunnen gunstige gezondheidseffecten hebben, maar alleen voor een specifieke groep patienten. Waarom reageert de ene patient wel en de andere niet goed op een poeptransplantatie?

**Hints**

* De vragen hierboven zijn om je op weg te helpen. Zorg dat jullie uiteindelijke onderzoeksvraag specifiek is (zoals je geleerd hebt bij het schrijven van het OV).
* Voor een voorbeeld van een interventiestudie bij mensen: zie Messaoudi et al. (2011) of Tillisch et al (2011).
* Voor een voorbeeld van een studie met een poeptransplantatie (fecal microbiota transplantation, FMT) bij muizen: zie Van Nood et al. (2013).

**Voor docent:**

**Keywords:** gut microbes, gut microbiota, probiotics, fecal microbiota transplantation (FMT)

 **Referenties**

Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Excaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., & Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *PNAS*, *108*(38), 16050-16055.

Collins, S.M., Kassam, Z., Bercik, P. (2013). The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Current opinion in microbiology, 16*(3), 240-245.

Cryan, J.F., & Dinan, T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews, neuroscience*, *13*, 701-712.

Dinan, T.G., Stilling, R.M., Stanton, C., & Cryan, J.F. (2015). Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research, 63*, 1-9.

Galland, L. (2014). The gut microbiome and the brain. *J med food, 17*(12), 1261-1272.

Gareau, M.G., Wine, E., Rodrigues, D.M., Cho, J.H.,  Whary, M.T., Philpott, D.J., MacQueen, G., & Sherman, P.M. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut microbiota*, *60*(3), 307-317.

Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., McCue, T., Codelli, J.A., Chow, J., Reisman, S.E., Petrosine, J.F., Patterson, P.H. & Mazmanian, S.K. (2011). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell, 155*(7), 1451-1463.

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* *R0052* and *Bifidobacterium longum R0175*) in rats and human subjects. *British journal of nutrition, 105*, 755-764.

Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol, 558*(1), 263-275.

Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., & Mayer, E.A. (2011). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology, 144*(7), 1394-1401.

Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E.G., De Vos, W.M., Visser, C.E., Kuijper, E.J., Bartelsman, J.F.W.M., Tijssen, J.G.P., Speelman, P., Dijkgraaf, M.G.W., Keller, J.J. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine, 368(*5), 407-415.

Ontwikkeld door: Laura Koenders (2017)