

Begrip voor onderbuikgevoelens: Probiotica en cognitie

Gepubliceerd: 29-09-2017 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het vertalen van eerder genoemde bevindingen bij dieren naar mensen is een van de doelstellingen van de huidige studie. Het voorgestelde project beoogt de voornoemde bevindingen (Evrensel & Ceylan, 2015; Steenbergen et al., 2015; De Noos et al...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46368

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Probiotica en cognitie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

niet van toepassing

Aandoening

niet van toepassing op een aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit van Amsterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: affectregulatie, cognitie, probiotica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Stemming wordt gemeten via gestandaardiseerde zelfrapportageschalen. Wij verwijzen naar het studieprotocol voor een meer gedetailleerde omschrijving van de primaire parameters.

Secundaire uitkomstmaten

Cognitief en affectief functioneren wordt gemeten m.b.v. gestandaardiseerde cognitieve computertaken (bv. emotieherkenning). Bloedplasma wordt beoordeeld op aminozuurmetabolisme, markers van darmbarrièrefunctioneren en ontstekingswaarden. HPA-functioneren wordt beoordeeld door herhaalde speekselmonsters. We benadrukken dat de metingen alleen gebruikt worden om de effecten van de interventie te evalueren, maar niet voor diagnostische doeleinden. Informatie over leeftijd, geslacht en opleidingsniveau wordt verzameld om te beoordelen of groepen op deze achtergrondvariabelen overeenkomen. In toevoeging daarop worden, niet-verbale IQ, alexithymia, interpersoonlijke reactiviteit, autismespektrum symptomen, slaapkwaliteit, vermoeidheidsgraad, momentele emotionele staat, antropomorfe en fysieke maten (gewicht, BMI, vet%, spier%, hartslag, bloeddruk) en darmklachten worden beoordeeld. Deze zullen voornamelijk dienen als covariaten in de analyses van de primaire parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2004 bleek dat steriele (bacterievrije) muizen verhoogde reactiviteit tegen stress vertonen (Sudo et al., 2004). Deze studie toont een verband tussen de hersenen en de darmen aan, wat tegenwoordig de microbiota-gut-brain-as genoemd wordt; D.w.z. het idee dat micro-organismen die in de darm leven, invloed hebben op het functioneren van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld Foster & McVey Neufeld, 2013). Vele dierstudies toonden vervolgens interactie tussen de darm en de hersenen en daarop volgende gedrags- en stemmingseffecten (Cryan & O'Mahony, 2011; Foster, Rinaman, & Cryan, 2017). Er werd bijvoorbeeld aangetoond dat transplantatie van darmbacteriën van een zeer exploratieve muizensoort naar een meer passieve soort leidde tot gedragsveranderingen in beide soorten. In andere woorden, samen met de darmmicrobiota, werden ook gedragseigenschappen uitgewisseld (Bercik et al., 2011). Andere dierstudies tonen onder meer antidepressieve eigenschappen van probiotische bacteriën aan. Bovendien hebben probiotica die aan ratten werden toegediend positieve effecten met betrekking tot de doorlaatbaarheid van de darmwand, cytokineactiviteit en centrale HPA- en monoaminergische activiteit; Biologische processen die betrokken zijn bij depressie (bijvoorbeeld Gareau et al., 2007; Desbonnet et al., 2008; Bravo et al., 2011; Gilbert et al., 2013, voor een review, zie Desbonnet et al., 2010).

Menselijke studies naar de antidepressieve effecten van bacteriën zijn echter minder vaak gedaan, hoewel een recente meta-analyse van 9 menselijke studies (Evrensel & Ceylan, 2015) laat zien dat manipulatie van de microbiota-darm-brein as in gezonde (niet depressieve) participanten positieve effecten oplevert. Het feit dat deze effecten al in niet-depressieve individuen worden waargenomen, is belangrijk met betrekking tot de aanbeveling van de Wereldgezondheidsorganisatie (2012) aangaande preventieve strategieën voor depressie (Huang, Wang & Hu, 2016).

Een belangrijke beperking in het onderzoeksveld is echter dat probiotische supplementatie bij mensen, en de potentie om bij gezonde mensen het welzijn daarmee verder te verbeteren, nog weinig aandacht heeft gehad. Ook is tot op heden niet bekend welke mechanismen zorgen voor deze effecten. Hoewel er op basis van dierlijk onderzoek een aantal potentiële mechanismen zijn voorgesteld, zijn deze mechanismen namelijk weinig tot niet onderzocht bij (gezonde) mensen.

Doel van het onderzoek

Het vertalen van eerder genoemde bevindingen bij dieren naar mensen is een van de doelstellingen van de huidige studie. Het voorgestelde project beoogt de voornoemde bevindingen (Evrensel & Ceylan, 2015; Steenbergen et al., 2015; De

Noos et al., 2015; Cryan & O'Mahony, 2011; Foster, Rinaman & Cryan, 2017)te repliceren en uit te breiden met onderzoek naar de biologische en cognitieve mechanismen waardoor een probiotische interventie gunstige effecten op de stemming kan hebben.

Meer specifiek beoogt de voorgestelde studie om:

- 1) Effecten van probiotica op cognitieve processen met betrekking tot de kwetsbaarheid voor depressie te bepalen;
- 2) Mogelijke biologische mechanismen hierin vast te stellen

Met betrekking tot doel 1, zal de studie zich richten op vier cognitieve domeinen.

- A) cognitieve reactiviteit / rumineren (piekeren/blijven hangen in gedachtepatronen)
- B) positieve re-biasing van negatieve aandacht; Een mechanisme tegen negatieve aandachtsbias.
- C) Motivatie (willen) en beloning (Felger & Treadway, 2016)
- D) Affectief functioneren; Herkennen van gezichtsuitdrukkingen is belangrijk gebleken in het voorspellen van depressie (Pizzagalli, 2014; Bistricky, Ingram, & Atchly, 2011; Boruke, Douglas, & Porter, 2010).

Met betrekking tot doel 2, zal de studie vier mogelijke pathways onderzoeken die uit dierstudies naar voren zijn gekomen (Cryan & Dinan, 2012; Desbonnet et al., 2008, 2010):

- A) doorlaatbaarheid van de darmwand, dat wil zeggen markers van 'lekkage' van bacteriële producten in de bloedcirculatie.
- B) door middel van darmdoorlaatbaarheid en andere routes kan probiotica ontstekingsactiviteiten in het lichaam beïnvloeden (Mass, Kubera & Leunis, 2008)
- C) activiteit van de hypothalamus-hypofyse-adrenale as (HPA), die betrokken is bij depressie en cognitief functioneren (Foster & Neufeld, 2013; Pariante & Lightman, 2008).
- D) Dierstudies tonen aan dat darmmicrobiota metabolisme van aminozuren kan verhogen (Desbonnet et al., 2008, 2010), die de beschikbaarheid van neurotransmitters in de hersenen kunnen verbeteren (Silber & Schmidt, 2010).

In toevoeging hierop controleren we de invloed van factoren waarvan bekend is dat zij de domeinen en mechanismen beïnvloeden, specifiek cognitief vermogen, vermoeidheid, slaapkwaliteit, dieetpatroon, fysieke karakteristieken, microbiomprofiel, onlastingskenmerken, interactie tussen deze effecten, en veranderingen hierin (Zie ook Secties 8.1.2 en 8.1.3 in het protocol; Secondary and other parameters; Sandhu et al., 2017; Budree et al., 2017).

Onderzoeksopzet

De voorgestelde studie volgt een dubbelblind gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, between-subject design. Er wordt een steekproef van 140 volwassenen (18-75 jaar) genomen. Alle vragenlijsten en taken, met uitzondering

van een stemmingsdagboek, een wekelijkse voedingsvragenlijst, en de verzameling van een faecessample, worden voltooid tijdens laboratoriumbezoeken door de deelnemers vóór en na de interventieperiode van 35 dagen, waarin de deelnemers worden gevraagd om 2 gram Ecologic®Barrier (probiotica) of 2 gram neutrale placebo (standaard drager). Voor een gedetailleerde beschrijving van de procedures van de studie, verwijzen we naar paragraaf 8.3. Deelnemers (N = 140, Huang, Wang, & Hu, 2016, zie ook paragraaf 4.3 voor een gedetailleerde vermogensanalyse) worden willekeurig toegewezen aan de probiotica (n = 70) of de placebo (n=70) groep). Deelnemers worden behandeld volgens de internationale conventie voor geneesmiddelenstudies bij menselijke vrijwilligers; D.w.z. de verklaring van Helsinki (1964) en de daaropvolgende wijzigingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Naar aanleiding van Steenbergen en collega's (2015) en de Noos en collega's (2015) ontvangt de probiotische groep dagelijks 2 gram gevriesdroogd poeder met het probiotische mengsel Ecologic®Barrier dagelijks gedurende 35 dagen. (Winlove probiotics, Nederland). Ecologic®Barrier (2,5 × 10⁹ cfu / gram) bevat de volgende bacteriestammen: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51 en W52, Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19 en Lactococcus lactis W58. De placebogroep ontvangt alleen de standaarddrager die wordt gebruikt voor het probiotische product: dat wil zeggen 2 gram maïszetmeel, voor dezelfde interventieperiode. Deelnemers in beide groepen zullen gevraagd worden om de producten op te lossen in lauw water voor inname.

Inschatting van belasting en risico

De participatiebelasting is bescheiden en bestaat uit een telefoongesprek (screening voor in- en uitsluiting criteria) en 2 bezoeken aan het laboratorium, 35 dagen uit elkaar. Elke test sessie duurt niet langer dan drie uur, gedurende welke vragenlijsten worden ingevuld en cognitieve tests worden uitgevoerd. Bij beide bezoeken wordt een 18 ml bloedmonster genomen door een bevoegde verpleegster of phlebotomist onder toezicht van een arts. Standaardmetingen omvatten hartslag en bloeddruk (met behulp van een geautomatiseerde monitor) en beoordeling van antropomorfe eigenschappen (dat wil zeggen gewicht, hoogte, vetpercentage, spierpercentage, taille- en heupomtrek). Deelnemers verzamelen (zelf geproduceerde) faecesmonsters in een speciaal ontworpen collectie systeem die zeer weinig inspanning van de deelnemers vereist. Tussen de bezoeken worden de deelnemers gevraagd een dagboek te houden en de benodigde voedingssupplement te nemen. De dosering van Ecologic®Barrier (de merknaam van het gebruikte probiotische supplement) wordt veilig bevonden; Alle stammen houden qualified presumption of safety (QPS) status en zijn goedgekeurd door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA). het probiotica voedingssupplement is vrij verkrijgbaar voor consumenten op de commerciële markt en de verwaarloosbare gezondheidsrisico's in de

algemene bevolking zijn goed onderzocht.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit van Amsterdam

Nieuwe Achtergracht 129-B
Amsterdam 1018 WT
NL

Wetenschappelijk

Universiteit van Amsterdam

Nieuwe Achtergracht 129-B
Amsterdam 1018 WT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gezonde volwassen proefpersonen
- leeftijd tussen 18 en 75 jaar
- Vrouwen: hormonale anticonceptie, met uitzondering van post-menopausale vrouwen
- Bereidheid om naar de onderzoekslocatie te reizen, taken uit te voeren, en vragenlijsten in

te vullen en zich te houden aan de studie-interventie

- Vloeiend in Nederlandse taal
- geschreven informed consent voor inclusie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Van plan grote wijzigingen in dieet aan te brengen
- Huidig of geschiedenis van hart- en vaatziekten (incl hoge bloeddruk, ontstekings-, auto-immuun, maag-lever-darm, neurologische, of psychiatrische aandoeningen of stoornissen, gebaseerd op (zelf-gerapporteerde) medische diagnose en medicatiegebruik.
- Gebruik van alcohol meer dan 21 glazen per week
- Geschiedenis van middelenmisbruik of -verslaving
- Geen gebruik van hormonale anticonceptie (uitgezonderd post-menopauzale vrouwen)
- Antibioticagebruik <3 maanden voor de studie
- Leeftijd beneden 18 jaar of boven 75 jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-10-2017
Aantal proefpersonen:	140
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28892

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL62568.018.17
OMON	NL-OMON28892