



Niet-technische samenvatting 20198686

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Darm-brein communicatie bij eetstoornissen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Darmbacterien, hormonen, dopamine, eetstoornissen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" 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)	Doel van het project is het ontrafelen van het mechanisme waarmee veranderingen in de darmen (inclusief die in de darmbacterieën) ten gevolge van dieet leiden tot veranderingen in gedrag. Onze hypothese is dat 1. zowel ondervoeding als overvoeding leiden tot veranderingen in voedingshormonen (zoals ghreline en leptine) en dat die hormonen vervolgens gedrag beïnvloeden; 2. hersencellen (neuronen) die gevoelig zijn voor deze hormonen het effect mediëren van de verandering in de darmen door een effect op het (dopamine) beloningssysteem dat betrokken is bij gedrag. Het ontrafelen van het mechanisme hoe bij eetstoornissen de darm-hersen-communicatie verandert, kan nieuwe aangrijpingspunten opleveren voor de ontwikkeling van vernieuwende behandelstrategieën voor anorexia nervosa en obesitas. Hierbij valt te denken aan manipulaties die de darmbacteriën beïnvloeden (zoals met bepaalde voedingssupplementen) maar ook aan geneesmiddelen die de werking van hormonen remmen of juist stimuleren of
---	---

die aangrijpen op de neuronen die veranderen ten gevolge van een verandering in dieet.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het project levert fundamentele kennis op over darm-hersencommunicatie en hoe dat een invloed uitoefent op gedrag. Deze kennis kan bijdragen aan oplossingen voor eetstoornissen als anorexia nervosa en obesitas. Een aantal experimenten in het kader van dit onderzoek kunnen bij succes relatief snel vertaald worden naar verbetering van de behandeling van anorexia nervosa. Dit onderzoek maakt onderdeel uit van een groter Europees onderzoek waarbij er ook interventies gedaan worden bij anorexia-patiënten gericht op manipulaties van de darmbacteriën. Ons onderzoek vormt de basis voor deze manipulaties. Daarnaast testen we in een diermodel voor anorexia nervosa de effectiviteit van geneesmiddelen, waarvan sommigen vrij snel klinisch getest kunnen worden. Anorexia nervosa is de psychiatrische aandoening met de hoogste overlijdenskans bij adolescenten en er is nog geen behandeling die aangrijpt op de biologische mechanismen die een rol spelen bij dit ziektebeeld.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Maximaal 3549 muizen en 4633 ratten
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Dieren zullen een operatie ondergaan waarbij zeer fijne meetapparatuur wordt geïmplant. Dit zal kortdurend invloed hebben op het welzijn van de dieren. Een deel van de dieren wordt blootgesteld aan het anorexia model, waardoor dieren sterk vermageren. De gedragstesten die gebruikt worden zijn licht stressvol.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Bijna alle dieren onder dit project ondervinden matig ongerief. Dit ongerief wordt veroorzaakt door de operatieve ingreep in combinatie met de overige handelingen. Een klein deel van de dieren (minder dan 15%) zal worden blootgesteld aan een diermodel voor anorexia nervosa met het doel nieuwe behandelingen te onderzoeken die gericht zijn op het verminderen gewichtsverlies. Bij een deel (5%, niet meer dan 56 ratten) van deze groep dieren kan ernstig ongerief optreden door het gewichtsverlies. De rest van de dieren (3549 muizen en 4577 ratten) ondervindt matig ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren worden na het experiment gedood. Dit is noodzakelijk omdat we het vetweefsel en de hersenen van het dier moeten onderzoeken na afloop van het experiment.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije
- Wij onderzoeken hoe de darmbacteriën en behandelingen gericht op bepaalde neuronen tot veranderingen in gedrag leiden. Dit gedrag is voornamelijk te gecompliceerd om te modelleren in computersystemen. Verder is het ook niet mogelijk om deze experimenten in mensen te doen i.p.v. met proefdieren. De bedoeling is namelijk om deze bevindingen m.b.t. de veranderde darmbacteriën en de manipulaties van hersencellen te

alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

koppelen aan veranderingen in het voedselzoekgedrag, verhoudingen in energiebalans en het functioneren van specifieke hersengebieden. Het gaat in dat geval om hele precieze veranderingen in de hersenen die niet te meten zijn met technieken die in mensen ingezet kunnen worden. Om daadwerkelijk te begrijpen hoe de darmbacteriën en hormonen veranderingen in de hersenen teweegbrengen, moeten deze experimenten derhalve in proefdieren worden uitgevoerd.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Via statistische analyses wordt bepaald hoeveel dieren er nodig zijn voor de analyse. Veelal worden meerdere metingen gedaan aan een dier. Tevens zijn dieren bij bepaalde experimenten hun eigen controle. Dit vermindert het totaal benodigde aantal dieren drastisch.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in muizen en ratten. Er is gekozen voor deze dieren omdat dit nuttige modellen zijn voor de mens. Net als mensen, kunnen muizen en ratten overgaan tot verhoogde inname van calorierijk voer bij aanbod van een westers dieet. Ratten en muizen vertonen anorexia-gerelateerde symptomen bij blootstelling aan het op hyperactiviteit gebaseerde anorexia model. Dieren die hieraan worden blootgesteld vertonen, net als bij anorexiapatiënten, een verminderde voedselinname en een verhoging van de lichamelijke activiteit. Ook bestaan de hersengebieden en -connecties die we bestuderen zowel in mensen als muizen en ratten.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Tijdens de loop van het project zal er continu oog zijn voor mogelijkheden tot verfijning van de experimenten. De dieren ontvangen adequate zorg voor, tijdens en na de operatie en er wordt een welzijnsdagboek bijgehouden. Ook worden de dieren regelmatig gewogen, waardoor goed in te schatten is of de dieren gezond blijven. Rond operaties wordt pijnbestrijding toegepast.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12-02-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

-