

Klinisk evidensrapport

En undersøgelse af sammenhængen mellem det gastrointestinale mikrobiom og stress

HOVEDPUNKTER

- En præbiotisk blanding af roemasse og hørfrø nåede samme fækalkoncentrationer af gode bakterier, som ses med almindeligt ordinerede probiotiske tilskud.
- Mælkeproteinhydrolysat, også kendt som alfa-casozepin, har vist sig at reducere angstrelaterede adfærdssymptomer hos hunde.

INDLEDNING

Det gastrointestinale (mavetarm) mikrobiom er det økosystem bestående af mikrobiota (levende bakterier, protozoer, vira og svampe), som lever i symbiotisk afhængighed med værtsdyrets mavetarmkanal. Dette forhold har en direkte effekt på mavetarmcellerne, tarmenes slimhindebarriere, værtsdyrets immunsystem og neuronerne.^{1,2} Probiotika er levende mikroorganismer, der er gavnlige for værtsdyrets helbred, når de gives i tilstrækkelige mængder, og præbiotika er fermentable ingredienser (f.eks. opløselige fibre), som gavner værtsdyrets helbred ved at ændre sammensætningen og/eller aktiviteten i mavetarmkanalens mikrobiota.³ Både præbiotika og probiotika har vist sig at have en positiv virkning på mavetarmsystemet ved at ændre mikrobiomet.³

Hjerne-mave-mikrobiom-aksen fungerer som kommunikationsforbindelse mellem centralnervesystemet (CNS) og mavetarmkanalen.² Mere og mere dokumentation indikerer, at stress udgør en risikofaktor for patogenesen for visse mavetarmklidelser.² U hensigtsmæssige eller

unormale stressreaktioner, som det ses ved angsttilstande, fører til forstyrrelser i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA). Ændringer i mavetarmkanalen omfatter reduceret gastrisk tømning, ændret mikrobiom samt øget intestinal motilitet, permeabilitet og visceral følsomhed.² De deraf følgende kliniske symptomer kan omfatte opkastninger, diarré og mavesmerter.

Indtagelse af mælkeproteinhydrolysat, også kaldet hydrolyseret kasein (som dannes ved trypsinhydrolyse af mælkeprotein), er blevet forbundet med væsentlig stresslindring i angstmodeller hos hunde, katte, gnavnere og mennesker.⁴⁻⁶ Den eksakte mekanisme for disse anxiolytiske virkninger kendes ikke, men de medieres muligvis via komplekset mellem gamma-aminosmørsyre (GABA) og benzodiazepinreceptorer.⁴ Eftersom stress antages at spille en væsentlig rolle i det, der er blevet beskrevet som hjerne-mave-mikrobiom-aksen, kan en reduktion af stressniveauet være med til at nedsætte uønskede ændringer i mavetarmkanalen.²

STUDIER

Virkningerne af kommercielt tilgængelige probiotika og en præbiotisk fiberblanding på gastrointestinal mikroflora hos raske hunde

STUDIETS FORMÅL

Formålet med dette studie var at bestemme, om en præbiotisk fiberblanding, der indeholder roemasse og hørfrø, øger koncentrationen af gode bakterier i afføringen hos raske hunde sammenlignet med, hvad der ses, når der fodres med probiotisk FortiFlora™ og Prostora™ Max.

DESIGN

20 voksne beagler (10 tæver, 10 hanhunde, gennemsnitsalder: 4 år) blev fodret med et kontrolfoder (Hill's™ Science Diet™ Adult Canine) i 4 uger. Hundene blev fodret for at vedligeholde den aktuelle kropsvægt. I begyndelsen af perioden blev der indsamlet frisk afføring i 4 dage, og en basislinjekompositprøve blev frosset ned for bakteriel polymerasekædereaktions-analyse (PCR). Efter en udvaskningsperiode på 4 uger blev hundene inddelt tilfældigt i 4 grupper i en periode på 2 uger i et romersk kvadratoverkrydsningsdesign. Grupperne bestod af kontrolfoder, kontrolfoder + FortiFlora™, kontrolfoder + Prostora™ Max og kontrolfoder + præbiotisk fiberblanding,

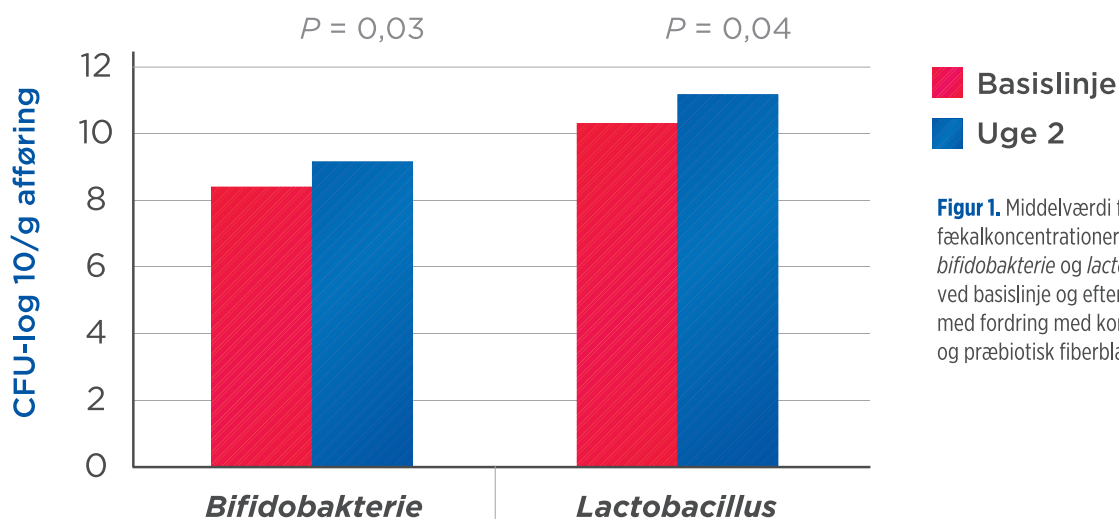
der blev tilsat for at opnå en koncentration på 2,5% roemasse og 0,6% hørfrø på en tørstofbasis (DMB). FortiFlora™ og Prostora™ Max blev givet oralt i de doser og med den hyppighed, der anbefales af producenterne. Frisk afføring blev indsamlet i de sidste 4 dage af perioden på 2 uger for hver gruppe, og en kompositprøve blev frosset ned for bakteriel PCR. Afføringen blev analyseret vha. bakteriel PCR af University of Illinois Animal Science Laboratory. Resultatet blev anset for signifikant, når $P < 0,05$.

RESULTATER

Gruppen med den præbiotiske fiberblanding havde en signifikant stigning i fækalkoncentrationer af *bifidobakterie* og *lactobacillus*, målt i kolonidannende enhed (CFU) log 10/gram afføring over 2 uger sammenlignet med basislinje ($P =$ henholdsvis 0,03 og 0,04) (figur 1). Resultatet af middelværdien for fækalkoncentrationer af *bifidobakterie* og *lactobacillus* for hver gruppe er vist i (tabel 1).

KONKLUSION OG KLINISK RELEVANS

Den testede præbiotiske fiberblanding med roemasse og hørfrø resulterede i sammenlignelige mængder af gode fækalbakteriekoncentrationer i forhold til dem, der ses med almindeligt anvendte probiotiske tilskud.



Figur 1. Middelværdi for fækalkoncentrationer af *bifidobakterie* og *lactobacillus* ved basislinje og efter 2 uger med fordring med kontrolfoder og præbiotisk fiberblanding.

Gruppe	Fækal <i>bifidobakterie</i> CFU-log 10/g afføring			Fækal <i>lactobacillus</i> CFU-log 10/g afføring		
	Basislinje	2 uger	P-værdi	Basislinje	2 uger	P-værdi
Præbiotisk fiberblanding	8,3	9,1	0,03	10,3	11,1	0,04
FortiFlora™	8,3	9,3	< 0,01	10,3	11,3	0,01
Prostora™ Max	8,3	9,6	< 0,01	10,3	11,5	< 0,01
Kontrol	8,4	8,5	0,58	10,4	10,5	0,67

Table 1. Middelværdi for fækal koncentrationer af *bifidobakterie* og *lactobacillus* for kontrolfoder + præbiotisk fiberblanding, kontrolfoder + FortiFlora™, kontrolfoder + Prostora™ Max og kontrolfoder grupperne ved basislinje og efter 2 ugers behandling. P-værdier repræsenterer forskellen mellem basislinje og 2 uger.

Virkningen af alfa-casozepin (Zylkene) sammenlignet med selegilinhydroklorid (Selgian og Anipryl) på angstlidelser hos hunde⁵

STUDIETS FORMÅL

Formålet med dette studie er at bestemme, om det naturlige, biologiske middel alfa-casozepin (mælkeproteinhydrolysat) har den samme anxiolytiske virkning som selegilin, en monoaminoxidasehæmmer (MAOI), der anvendes til behandling af angstlidelser og kognitiv dysfunktion hos hunde.

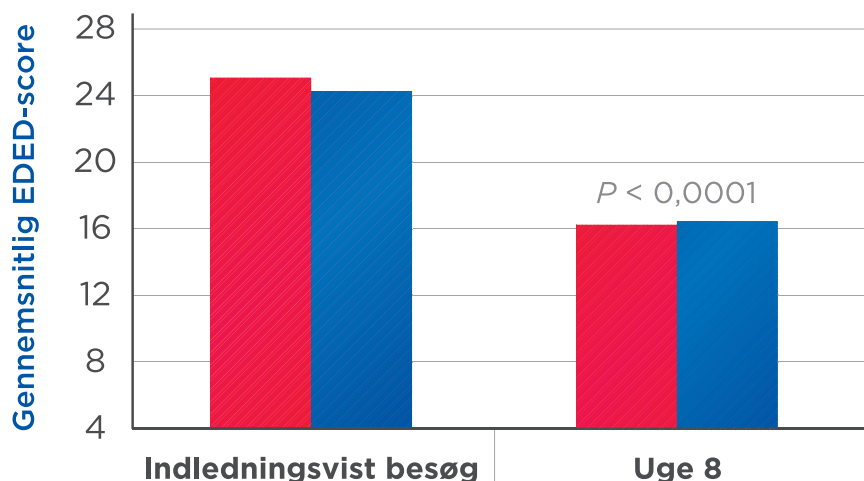
DESIGN

Denne undersøgelse var et randomiseret, blindet, komparativt multicenterstudie. Hundene blev vurderet for angst ved hjælp af en valideret skala over følelser hos hunde (Emotional Disorder Evaluation for Dogs eller EDED). Hundene blev inkluderet i studiet, hvis de havde angstrelateret adfærd, der havde varet i > 4 uger, og hvis de havde en samlet score på > 19 ud af 45 point på EDED-skalaen. Ejere vurderede deres hundes adfærd subjektivt og bedømte den gennem hele studiet på en skala fra -10 til 10.

Hundene blev inddelt tilfældigt i enten alfa-casozepin- (test) eller selegilin-gruppen. Testgruppen fik oralt 15 mg alfa-casozepin pr. kg kropsvægt (BW) én gang dagligt, og selegilin-gruppen fik oralt 0,5 mg pr. kg BW én gang dagligt. Hundene i begge grupper fik desuden adfærdsmodifikation. De enkelte hunde blev vurderet 5 gange i løbet af studiet, der varede i 56 dage. Der blev foretaget vurderinger på hospitalet indledningsvist samt i uge 4 og 8. Der blev i uge 2 og 6 foretaget telefoniske vurderinger. Hver vurdering omfattede to separate kategorier: EDED-score og ejerens subjektive vurdering af ændringen. Positive resultater blev defineret som en EDED-score < 20 og ejerens subjektive vurderingscore \geq 6/10. For at behandlingen kunne defineres som succesfuld, skulle den opfylde begge kriterier.

RESULTATER

Otteogtredive hunde (19 tæver og 19 hanhunde) deltog i studiet. Samlet var der 19 succesfulde resultater: 10 hunde i alfa-casozepin-gruppen og 9 hunde i selegilin-gruppen. Der var ingen væsentlig forskel mellem de to grupper. Alfa-casozepin og selegilin var begge lige effektive til behandling af angst på baggrund af både EDED-score og ejerens vurdering. Der var et signifikant ($P < 0,0001$) fald i den gennemsnitlige EDED-score mellem det indledningsvise besøg og uge 8 for begge behandlingsgrupper (**figur 2**). Evaluatorene var ikke i stand til at bestemme, om behandlingen var en succes før tidligst ved vurderingen i uge 6, men der viste sig en tendens til forbedring i EDED-scoren så tidligt som fra dag 15.



■ Alfa-casozepin
■ Selegilin

Figur 2. Gennemsnitlig EDED-score for alfa-casozepin- og selegilin-grupper ved det indledningsvise besøg og i uge 8. Der var en væsentlig forskel i EDED-score mellem det indledningsvise besøg og uge 8 for begge grupper.

KONKLUSION OG KLINISK RELEVANS

Alfa-casozepin var lige så effektiv til at behandle angst som selegilin, en MAOI, der anvendes til behandling af angstlidelser og kognitiv dysfunktion hos hunde. Dette studie giver dokumentation for virkningen af alfa-casozepin til håndtering af hunde, der udviser adfærd, som kan tilskrives angst. Desuden var der ingen rapporterede bivirkninger hos hunde, der fik alfa-casozepin.

SAMMENDRAG AF VIDENSKABELIG VIDEN

Stress antages at spille en væsentlig rolle for hjerne-mave-mikrobiom-aksen, og stressreduktion anbefales som en hovedkomponent ved multimodal håndtering af hunde, der lider af stress eller angst. Et letfordøjeligt foder, der indeholder præbiotiske fibre og en stresslindrende ingrediens, som f.eks. Hill's™ Prescription Diet™ i/d™ Stress, kan forbedre uregelmæssigheder i hjerne-mave-mikrobiom-aksen og være med til at håndtere hunde med stressrelaterede gastrointestinale lidelser.

REFERENCER

- ¹ Honneffer JB, Minamoto Y, Suchodolski JS. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(44):16489-16497.
- ² Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiology and Pharmacology* 2011;62(6):591-599.
- ³ Gibson GR og Roberfroid M, udgivere. *Handbook of Prebiotics*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2008;1-22.
- ⁴ Miclo L, Perrin E, Driou A, *et al.* Characterization of alpha-casozepine, a tryptic peptide from bovine alpha-s1-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB J.* 2001;15(10):1780-1782.
- ⁵ Beata C, Beaumont-Graff E, Diaz C, *et al.* Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *J Vet Behavior.* 2007;2(5):175-183.
- ⁶ Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V, *et al.* Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J Vet Behavior.* 2007;2(2):40-46.

