

Review van klinisch bewijsmateriaal

Inzicht in het verband tussen het gastro-intestinale microbioom en stress

KERNPUNTEN

- Met een prebiotisch mengsel van bietenpulp en lijnzaad werden dezelfde concentraties van goede bacteriën in de ontlasting gemeten als die worden gezien met vaak voorgeschreven probiotische supplementen.
- Van melkeiwithydrolysaat, ook wel bekend als alfa-casozepine, is aangetoond dat het angstgerelateerde gedragsverschijnselen bij honden vermindert.

INLEIDING

Het gastro-intestinale (GI) microbioom is het ecosysteem dat bestaat uit microbiota (levende bacteriën, protozoa, virussen en schimmels) die in symbiose leven met het GI-kanaal van de gastheer. Deze samenleving heeft een direct effect op GI-cellen, de mucosabarrière, het immuunsysteem van de gastheer en de neuronen.^{1,2} Probiotica zijn levende micro-organismen met een gunstig effect op de gezondheid van de gastheer als ze worden toegediend in de juiste hoeveelheden, terwijl prebiotica fermenteerbare ingrediënten (bijv. oplosbare vezels) zijn met een gunstig effect op de gezondheid van de gastheer door de samenstelling en/of activiteit van de GI-microbiota te veranderen.³ Van zowel probiotica als prebiotica is aangetoond dat ze positieve effecten op de gezondheid van het GI-kanaal hebben doordat ze het microbioom veranderen.³

De hersen-darm-microbiom-as vormt de verbinding voor de communicatie tussen het centrale zenuwstelsel (CZS) en het GI-kanaal.² Steeds meer bewijsmateriaal wijst erop dat blootstelling aan stress een risicofactor bij de pathogenese van bepaalde GI-aandoeningen is.²

Een onjuiste of afwijkende stressreactie, zoals gezien wordt bij angststoornissen, leidt tot stoornissen in de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA). Veranderingen in het GI-kanaal zijn een afgenomen maaglediging, een gewijzigd microbiom en een verhoogde darmmotiliteit, -permeabiliteit en viscerale gevoeligheid.² De daaruit voortvloeiende verschijnselen kunnen braken, diarree en buikpijn zijn.

Inname van melkeiwithydrolysaat, ook wel gehydrolyseerde caseïne genoemd (die wordt gevormd door hydrolyse van melkeiwit door trypsine), is in verband gebracht met een significante verlichting van stressverschijnselen in angstmodellen bij honden, katten, knaagdieren en mensen.⁴⁻⁶ Het precieze mechanisme van deze anxiolytische effecten is niet bekend, maar het wordt mogelijk gemedieerd door het gamma-aminoboterzuur (GABA)/benzodiazepinereceptorcomplex.⁴ Aangezien stress wordt verondersteld een grote rol te spelen bij wat wordt beschreven als de hersen-darm-microbiom-as, kan het reduceren van stress helpen ongunstige veranderingen in het GI-kanaal tegen te gaan.²

STUDIES

De effecten van in de handel verkrijgbare probiotica en een prebiotisch vezelmengsel op de gastro-intestinale microflora van gezonde honden

DOEL VAN DE STUDIE

Het doel van deze studie was het bepalen of een prebiotisch vezelmengsel met bietenpulp en lijnzaad de concentratie van goede bacteriën in de ontlasting van gezonde honden verhoogt, vergeleken met wat wordt gezien als de probiotica FortiFlora™ en Prostora™ Max worden toegediend.

OPZET VAN DE STUDIE

Twintig volwassen Beagles (10 teven, 10 reuen, gemiddelde leeftijd: 4 jaar) kregen een controlevoeding (Hill's™ Science Diet™ Adult Canine) gedurende 4 weken. De honden kregen die hoeveelheid voeding om hun bestaande gewicht te behouden. In het begin van deze periode werd gedurende 4 dagen verse ontlasting verzameld en werd een bij de nulmeting samengesteld monster ingevroren voor een bacteriële PCR-analyse ('polymerase chain reaction'). Na de wash-outperiode van 4 weken werden de honden willekeurig toegewezen aan één van de 4 groepen voor een 2 weken durende periode in een 'Latijns vierkant'/cross-over opzet. De groepen bestonden uit controlevoeding, controlevoeding+FortiFlora™,

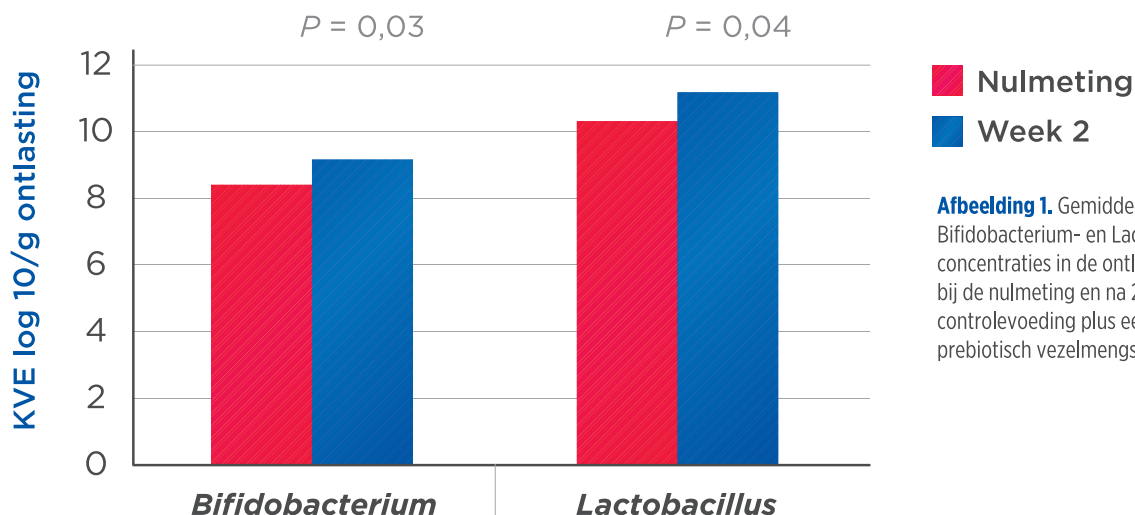
controlevoeding+Prostora™ Max, en controlevoeding+toegevoegd prebiotisch vezelmengsel om een concentratie van 2,5% bietenpulp en 0,6% lijnzaad in de droge stof te krijgen. FortiFlora™ en Prostora™ Max werden oraal toegediend in de door de producenten aanbevolen dosis en frequentie. Voor elke groep werd tijdens de laatste 4 dagen van de 2 weken durende periode verse ontlasting verzameld, en werd een samengesteld monster ingevroren voor een bacteriële PCR-analyse. De ontlasting werd geanalyseerd met een bacteriële PCR door de University of Illinois Animal Science Laboratory. De resultaten werden als significant beschouwd als $P < 0,05$.

RESULTATEN

De groep met het prebiotische vezelmengsel vertoonde een significante verhoging van de Bifidobacterium- en Lactobacillus concentraties in de ontlasting, gemeten in kolonievormende eenheden (KVE's) log 10/gram ontlasting, bij 2 weken vergeleken met de nulmeting ($P =$ respectievelijk 0,03 en 0,04) (**Afbeelding 1**). De resultaten van de gemiddelde fecale Bifidobacterium- en Lactobacillus concentraties zijn voor elke groep te zien in (**Tabel 1**).

CONCLUSIE EN KLINISCH BELANG

Het geteste prebiotische vezelmengsel van bietenpulp en lijnzaad resulteerde in concentraties van goede bacteriën in de ontlasting die vergelijkbaar zijn met de concentraties die worden gezien met vaak voorgeschreven probiotische supplementen.



Afbeelding 1. Gemiddelde Bifidobacterium- en Lactobacillus concentraties in de ontlasting bij de nulmeting en na 2 weken controlevoeding plus een prebiotisch vezelmengsel.

Groep	Fecale <i>Bifidobacterium</i> KVE log 10/g ontlasting			Fecale <i>Lactobacillus</i> KVE log 10/g ontlasting		
	Nulmeting	2 weken	P-waarde	Nulmeting	2 weken	P-waarde
Prebiotisch vezelmengsel	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
Controle	8,4	8,5	0,58	10,4	10,5	0,67

Tabel 1. Gemiddelde concentratie *Bifidobacterium* en *Lactobacillus* in de ontlasting voor de groepen met controlevoeding+prebiotisch vezelmengsel, controlevoeding+FortiFlora™, controlevoeding+Prostora™ Max, en controlevoeding bij de nulmeting en na 2 weken behandeling. De P-waarden geven het verschil tussen de nulmeting en 2 weken weer.

Effecten van alfa-casozepine (Zylkène) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) op angststoornissen bij honden⁵

DOEL VAN DE STUDIE

Het doel van deze studie was het bepalen of de natuurlijke biologische stof alfa-casozepine (melkeiwithydrolysaat) hetzelfde anxiolytische effect heeft als selegiline, een monoamineoxidase-remmer (MAO-remmer) die wordt gebruikt voor de behandeling van angststoornissen en cognitieve disfunctie bij honden.

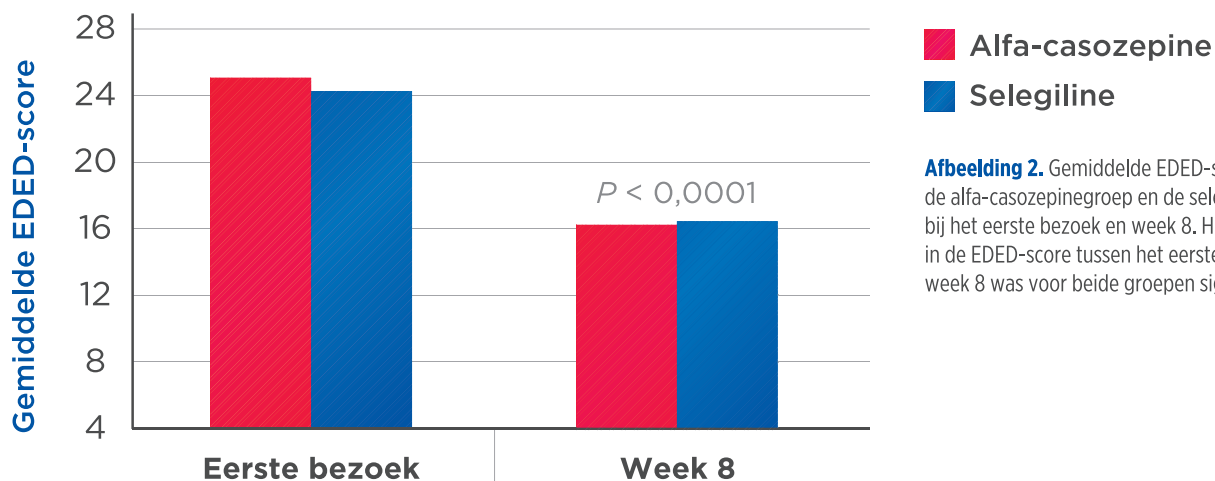
OPZET VAN DE STUDIE

Dit was een multicentrische, gerandomiseerde, blinde, vergelijkende studie. De angst van honden werd beoordeeld met behulp van een gevalideerde emotieschaal voor honden ('Emotional Disorder Evaluation for Dogs of EDED'). In de studie werden honden opgenomen met vastgesteld angstgerelateerd gedrag dat al > 4 weken bestond en met een totale score van > 19 van de 45 punten op de EDED-schaal. Gedurende de studie werd het gedrag van de honden ook subjectief door de eigenaar geëvalueerd met een score op een schaal van -10 tot 10.

De honden werden willekeurig toegewezen aan de alfa-casozepinegroep (testgroep) of de selegilinegroep. De testgroep kreeg 15 mg/kg lichaamsgewicht (LW) alfa-casozepine oraal éénmaal daags en de selegilinegroep kreeg 0,5 mg/kg LW oraal éénmaal daags. In beide groepen kregen de honden ook gedragstherapie. Tijdens de 56 dagen durende studie werd elke hond 5 keer geëvalueerd. Bij aanvang en na week 4 en 8 werden de evaluaties uitgevoerd in de kliniek; na week 2 en 6 werden de evaluaties telefonisch uitgevoerd. Bij elke evaluatie werden twee aparte metingen uitgevoerd: de EDED-score en de subjectieve evaluatie van de verandering door de eigenaar. Positieve resultaten waren gedefinieerd als een EDED-score van < 20 en een score bij de subjectieve evaluatie door de eigenaar van ≥ 6/10. Voor een geslaagde behandeling moest aan beide criteria worden voldaan.

RESULTATEN

De studie werd door 38 honden (19 teven, 19 reuen) voltooid. In totaal waren er 19 geslaagde behandelingen: 10 honden in de alfa-casozepinegroep en 9 honden in de selegilinegroep. Er bestond geen significant verschil tussen de twee groepen; alfa-casozepine en selegiline waren even effectief bij de behandeling van angst, op basis van zowel de EDED-scores als de evaluaties door de eigenaren. Voor beide behandelgroepen was er een significante ($P < 0,0001$) afname in de gemiddelde EDED-score tussen het eerste bezoek en week 8 (**Afbeelding 2**). De evalueerders konden het behandelingsucces pas ten vroegste bepalen bij de evaluatie na week 6; er was echter al een trend van verbetering van de EDED-score waarneembaar vanaf dag 15.



Afbeelding 2. Gemiddelde EDED-score van de alfa-casozepinegroep en de selegilinegroep, bij het eerste bezoek en week 8. Het verschil in de EDED-score tussen het eerste bezoek en week 8 was voor beide groepen significant.

CONCLUSIE EN KLINISCH BELANG

Alfa-casozepine was even effectief voor het bestrijden van angst als selegiline, een MAO-remmer die wordt aanbevolen voor de behandeling van angststoornissen en cognitieve disfunctie bij honden. Deze studie levert bewijs voor de effectiviteit van alfa-casozepine bij de behandeling van honden met gedrag dat wijst op angst. Verder werden er geen bijwerkingen gemeld bij honden die alfa-casozepine kregen.

SAMENVATTING WETENSCHAPPELIJKE INZICHTEN

Stress wordt verondersteld een grote rol te spelen bij de hersen-darm-microbioom-as, en het verminderen van stress wordt aanbevolen als belangrijk onderdeel van multimodale behandeling voor honden met stress of angst. Licht verteerbare voeding met prebiotische vezels en een stressverminderend ingrediënt zoals Hill's™ Prescription Diet™ i/d™ Stress Canine, kan afwijkingen in de hersen-darm-microbioom-as verbeteren en honden met stressgerelateerde gastro-intestinale klachten helpen te behandelen.

REFERENTIES

- 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 en Roberfroid M, red. *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.