

# MIKROBIOTA-DARM-HIRN-ACHSE: DIE ROLLE DER DARMMIKROBIOTA IN DER AUSPRÄGUNG DES SCHWANZBEIßENS BEIM SCHWEIN

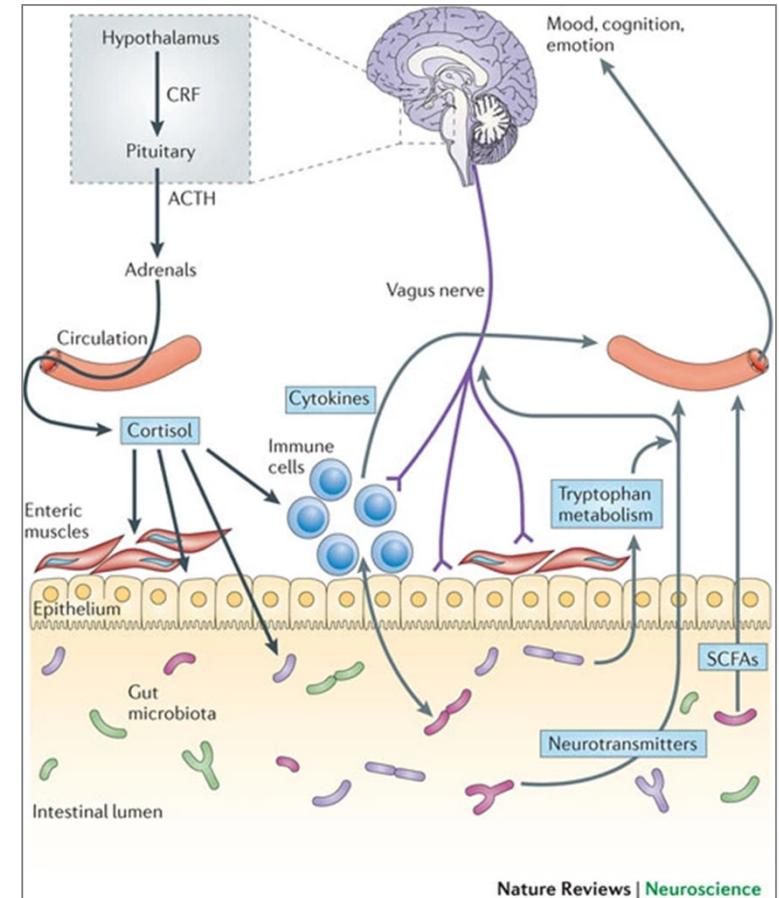
Anna A. Schönherz, Researcher

Gut and Host Health, Animal and Veterinary Sciences, Aarhus University



# MIKROBIOTA-DARM-HIRN ACHSE

- Komplexes bidirektionales Kommunikationssystem zwischen Darmmikrobiota und Gehirn
- Übergeordnete Kommunikationswege:
  - **Nervensystem:** Zentrales- und Vegetatives Nervensystem (Enterisches Nervensystem, Sym- und Parasympatikus)
  - **Neuroendokrines System** (Neurotransmitter, Stresshormone)
  - **Immunsystem** (Zytokine)
  - Mikrobielle Stoffwechselprodukte (SCFA)
- Kommunikation verläuft parallel und Signalwege sind miteinander verbunden



CRYAN & DINAN 2012, <https://doi.org/10.1038/nrn3346>

# FRESSEN WIE EIN SCHWEIN

## In der Natur:

- Allesfresser, Anpassung an Umgebungs- und jahreszeitlich bedingtes Angebot
- Reichhaltige und abwechslungsreiche Ernährung :
  - Überwiegend Pflanzenmaterial: Wurzeln, Triebe, Gräser, Knollen, Obst, Pilze, Rinde
  - ~ 10 % tierischen Ursprungs: bodenlebende wirbellose Tiere, kleine Wirbeltiere, Aas
  - Energiereiche Bestandteile (stärke- und zuckerreich): Bucheckern, Eicheln, Getreide (bevorzugt)
- Zeitintensive Nahrungssuche und Futteraufnahme:
  - 10-15 Stunden täglich (40-60% der Tagesaktivität)
  - Häufige und kleine Mahlzeiten



# FRESSEN WIE EIN SCHWEIN

## In der Natur:

- Ausgeprägtes Gruppenverhalten:
  - Genau definierte Gruppenhierarchie
  - Synchronisiertes Fressverhalten
  - Ausgeprägte Erkundungsmotivation (Wühlen, Scharren)



Bei unzureichender Nahrungsgrundlage erhöht sich die Suchaktivität nach Futter

Konkurrenz um knappe Ressourcen kann zu erhöhtem Dominanzverhalten führen

# FRESSEN WIE EIN SCHWEIN???

## In der Nutztierhaltung:

- Anpassung an hohe Produktionseffizienz
  - **Energereich aber ballaststoffarm**
  - Reichhaltig aber eintönige Ernährung
- Stark verarbeitete Futtermischungen
  - **Geringe Partikelgröße und Mangel an Struktur**
- **Stark reduzierte Nahrungssuche:**
  - Wenige, große Mahlzeiten
  - ca. 15% der Tagesaktivität



# FRESSEN WIE EIN SCHWEIN???

## In der Nutztierhaltung:

- Störung des Gruppen- und Fressverhaltens:
  - Kein suchen, sammeln, extrahieren notwendig
  - Möglichkeit der Umgebungserkundung eingeschränkt
  - Eingeschränktes Tier-Fressplatz-Verhältnis
    - Gleichzeitiges Fressen nicht möglich
    - Rangniedrige Schweine zögern möglicherweise zu fressen, wenn die Andere ruhen



Domestizierte Schweine haben die gleichen Bedürfnisse (Nahrungssuche und Umgebungserkundung) wie Wildschweine

Störung natürlicher Bedürfnisse kann zu Stress, eingeschränktem Wohlbefinden und Verhaltensstörungen führen

# SCHWANZBEIßEN - “EINE FRAGE DER HALTUNG”

- Multifaktoriell hervorgerufene Verhaltensstörung
- Fehlleitung natürlicher Verhaltensmuster (z.B. Saugen, Erkundungs- und Nahrungssuche)
- Orale Manipulation der Schwänze von Buchtengenossen die zu Verletzungen führen kann
- Beeinträchtigt Wohlbefinden und Gesundheit der Tiere (erhöhtes Infektionsrisiko, Schmerzen und Stress)



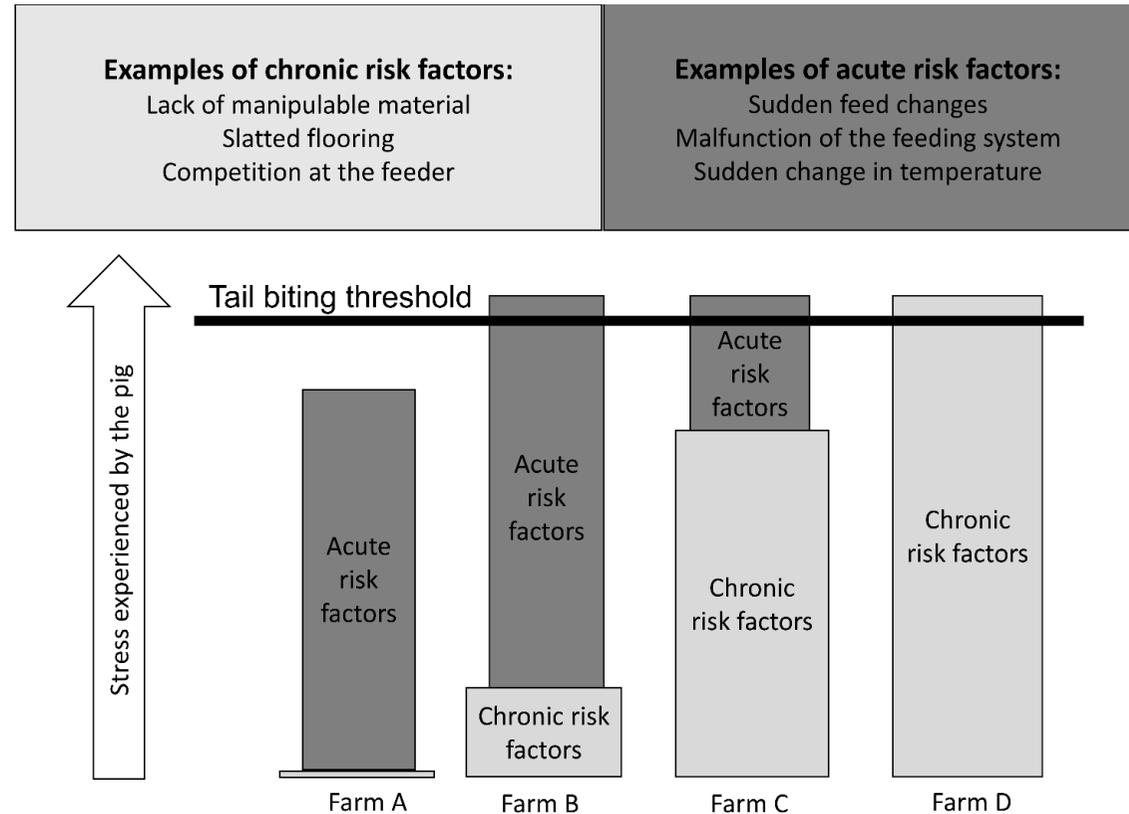
# SCHLÜSSELFAKTOREN (EU KOMMISSION, 2016)

**Hauptursache:** nicht tiergerechte Haltungsbedingungen, leistungsorientierte Zucht und mangelhafte Tiergesundheit

- Beschäftigungsmaterial
- Stallklima (Temperatur, Luftqualität, und Licht)
- Gesundheitszustand
- Konkurrenzverhalten durch Ressourcenknappheit (Kampf um Ressourcen, mangelnder Ressourcenzugang)
- Fütterung und Futtermittel
- Haltung (Buchtenstruktur, Stallhygiene)

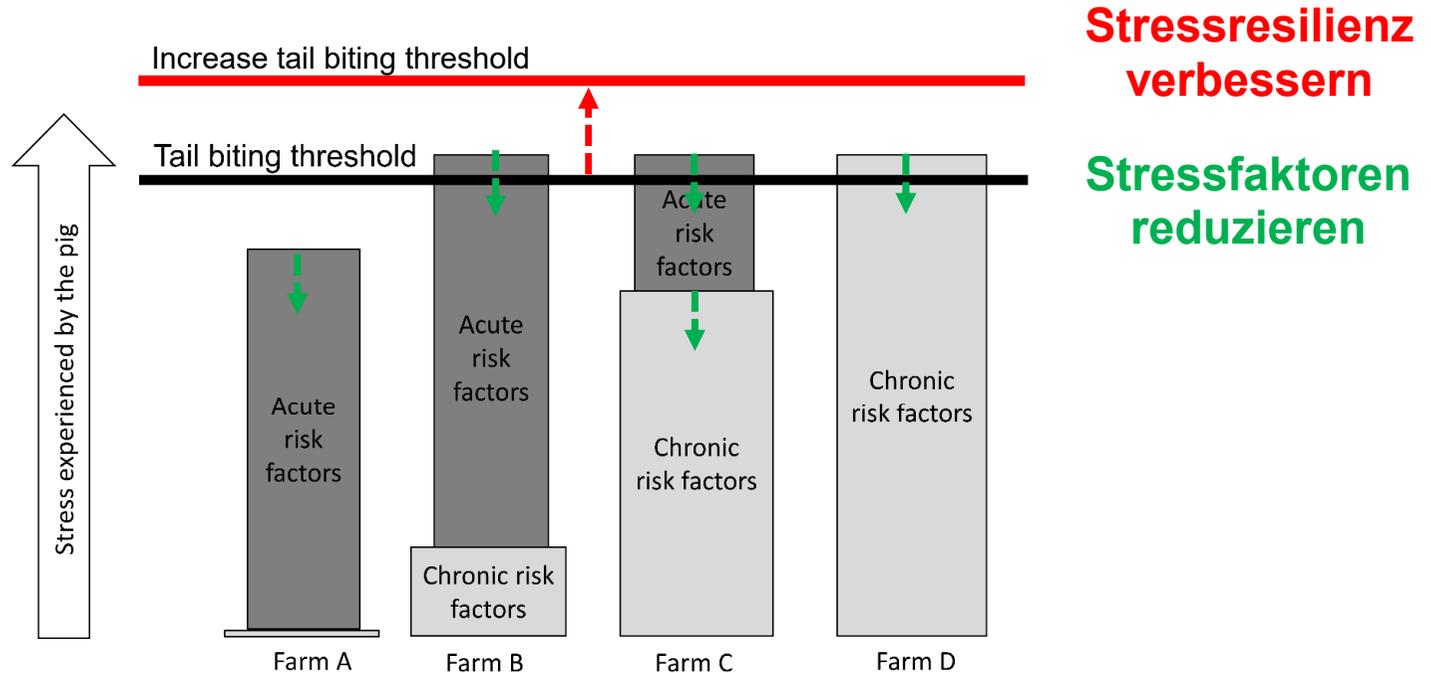
# SCHWANZBEIßEN - EIN ZEICHEN VON STRESS

- Keinen eindeutigen Auslöser
- Überforderung der Tiere durch verschiedene Stressfaktoren
- SB als stressabbauendes Ventil
- Tierindividuelle Stressbelastbarkeitsschwelle
- Stressfaktoren können sich gegenseitig verstärken



VALROS 2018, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101012-9.00004-6>

# SCHWANZBEIßEN - STRESSRESILENZ



Können wir Stressresilienz durch gezielte Veränderung der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn verbessern?

# STRESS AKTIVIERT DAS NEUROENDOKRINE SYSTEM

## ➤ Stressreaktionsachse:

- Corticotropin-releasing Hormon (CRH)
- Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
- **Cortisol**

- Verändert Darmmikrobiota
- Erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut
- Vermehrte Translokation von schädlichen Stoffen in Blutkreislauf (z.B. LPS)

## ➤ Katecholamine:

- Adrenalin
- Noradrenalin
- Dopamin

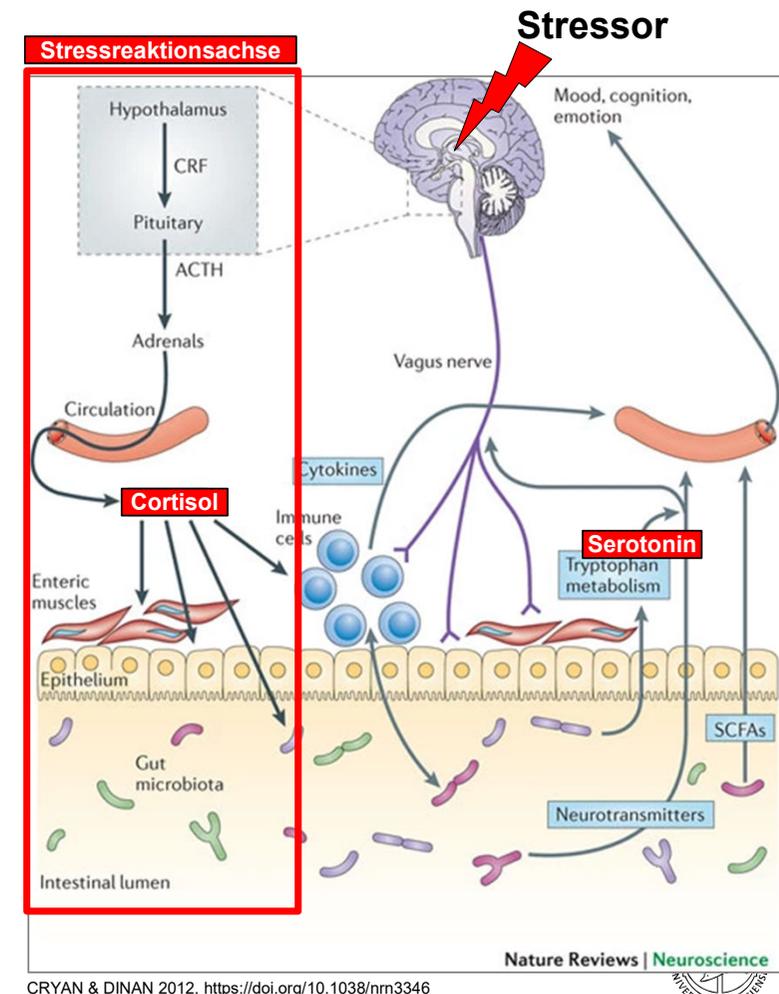
- Fördern Wachstum enteropathogener Keime
- Verstärken Bildung von pathogenen Virulenzfaktoren
- Erhöhen Bakterienmigration zur Darmschleimhaut

## ➤ Stresshormon Antagonisten

- Serotonin (Melatonin)
- Gamma-aminobutyric acid (GABA)

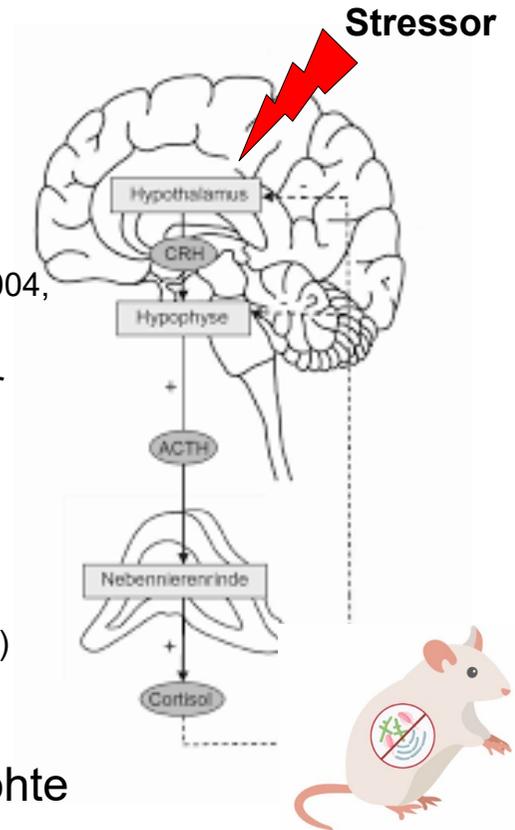
- Beeinflusst Angstverhalten
- Reguliert Schlaf
- Reguliert Appetit

## ➤ Darmbakterien regulieren, produzieren, erkennen und reagieren auf Neurotransmitter des Wirtes



# STRESS – DARMMIKROBIAT – VERHALTEN

- Stress (bes. in der frühen Entwicklung) verändert Darmmikrobiota
- Änderungen der Darmmikrobiota verändern Stressreaktion
  - Keimfreie Mäuse und Ratten zeigen erhöhte Stressreaktion (SUDO et al. 2004, CLARK et al. 2013, CRUMEYROLLE-ARIAS et al. 2014)
  - Normalisierung durch Besiedlung mit Bifidobakterin (SUDO et al. 2004), oder Milchsäurebakterien (AIT-BELGNAOUI et al. 2012)
- Keimfreie Mäuse und Ratten zeigen Stimmungs- und Verhaltensänderungen
  - Mäuse: reduziertes Angstverhalten (BUROKAS et al. 2017, O'MAHONY et al. 2015)
  - Ratten: erhöhtes Angstverhalten (CRUMEYROLLE-ARIAS et al. 2014)
- Unterschwellige Darmentzündung in Mäusen → Zytokinreaktion, erhöhte Kynurenin Produktion → verstärktes Angstverhalten (BERCIK et al. 2010)

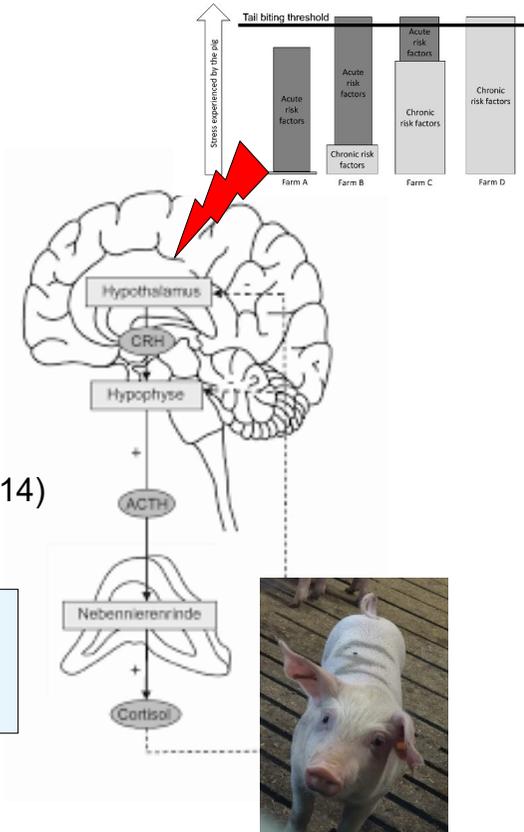


# STRESS (SB) – DARMMIKROBIAT – VERHALTEN

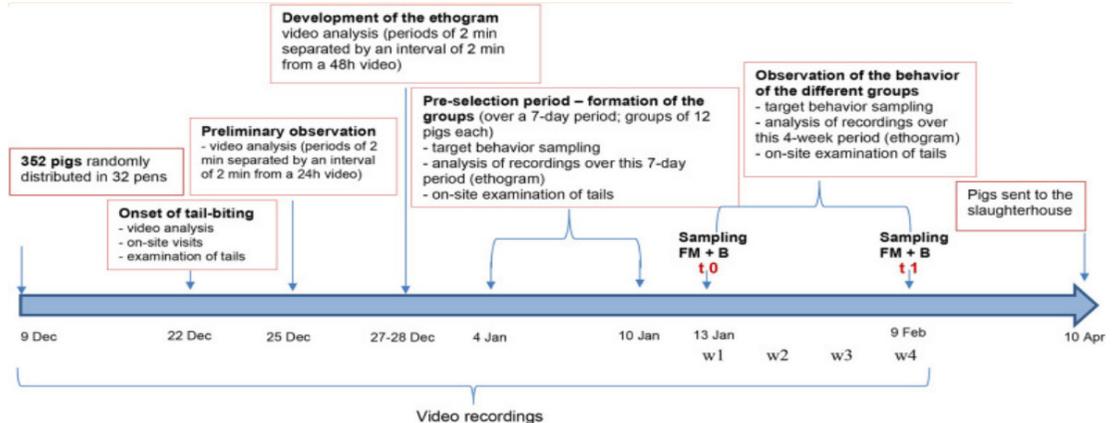
- Chronischer Stress → Dysbiose → erhöhte Darmdurchlässigkeit → Zytokinausschüttung → „Sickness behaviour“
  - SB Risikofaktoren (z.B. Krankheitserreger, mangelnde Hygiene, Mykotoxine) → „Sickness behaviour“ (NORDGREEN et al. 2020)
  - „Sickness behaviour“: Depression, Angst, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, gering soziale Motivation, erhöhte Reizbarkeit (HART 1988, DANTZER 2009)
- Beißer und Opfer sind stressempfindlicher (MUNSTERHJELM et al. 2013)
- Beißer und Opfer sind ängstlicher als neutrale Schweine (Ursinus et al. 2014)
- Verhalten in Buchten mit Schwanzverletzungen:
  - Gesteigerte Aktivität (URSINUS et al. 2014)
  - Erhöhtes Erkundungsverhalten (WEGNER et al. 2020)
- **Beißer und Opfer weisen Veränderungen der Darmmikrobiota auf** (RABHI et al. 2020, VERBEEK et al. 2021)

Zeichen erhöhter Furcht/Angst (Forkman et al., 2020)

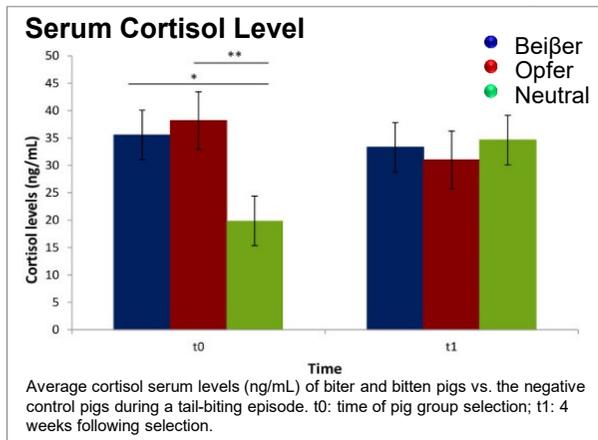
Examples of chronic risk factors:	Examples of acute risk factors:
Lack of manipulable material Slatted flooring Competition at the feeder	Sudden feed changes Malfunction of the feeding system Sudden change in temperature



# MIKROBIOTA-DARM-HIRN ACHES IN SB



- SB Identifikation: Videoüberwachung von 352 Mastschweinen (4 Wochen)
- **t<sub>0</sub>**: Versuchsgruppenetablierung 12 Beißer-, 12 Opfer-, 12 Kontrollschweine (SB↑, FM+B Proben)
- **t<sub>1</sub>**: 4 Wochen später (FM + B Proben, SB ↑)

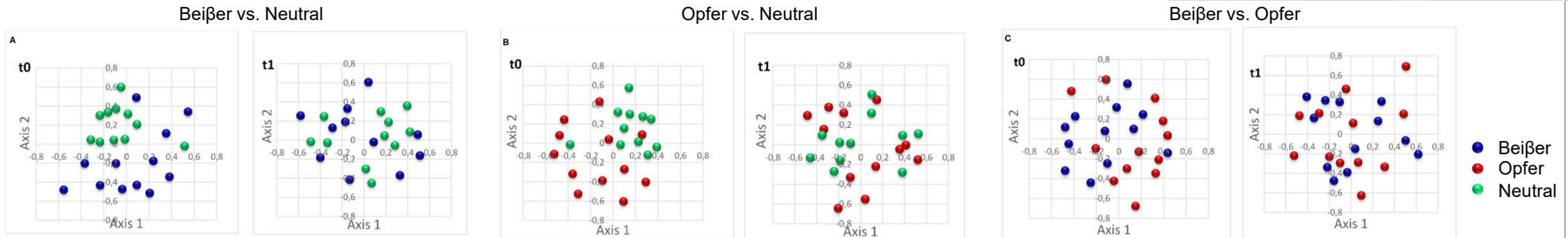


- Beißer und Opfer haben eine erhöhte Stressreaktion

# MIKROBIOTA-DARM-HIRN ACHES IN SB

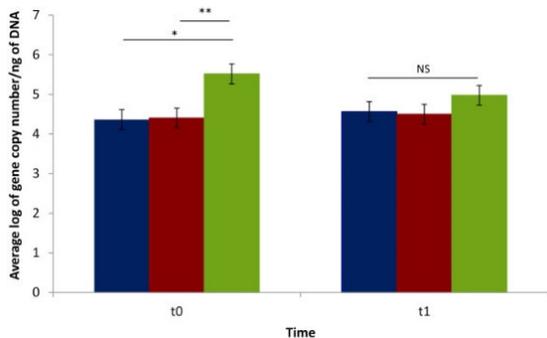


## Mikrobiome-Zusammensetzung



Non-metric multidimensional scaling (NMDS) plot of Yue & Clayton illustrating the comparison of intestinal microbiota of studied pigs. (A) The comparison of intestinal microbiota of biter pigs vs. the negative control pigs (at  $t_0$   $p = 0.001$ ; at  $t_1$   $p = 0.24$ ); (B) the comparison of intestinal microbiota of bitten pigs vs. the negative control pigs ( $t_0$   $p = 0.001$ ;  $t_1$   $p = 0.03$ ); and (C): the comparison of intestinal microbiota of biter pigs vs. bitten pigs ( $t_0$   $p = 0.48$ ;  $t_1$   $p = 0.87$ ).  $t_0$ : time of pig group selection;  $t_1$ : 4 weeks following selection. Green: negative control pigs; Blue: biter pigs; Red: bitten pigs.

## Lactobacillus Genkopie

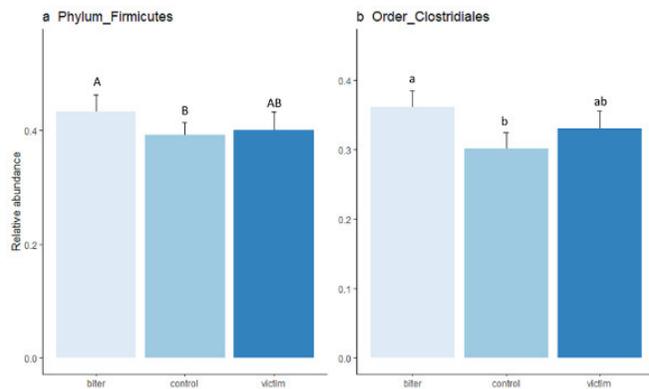


Average log of gene copy numbers of lactobacilli in biter and bitten pig fecal matter samples vs. the negative control pigs during the tail-biting episode.  $t_0$ : time of pig group selection.  $t_1$ : 4 weeks following selection.

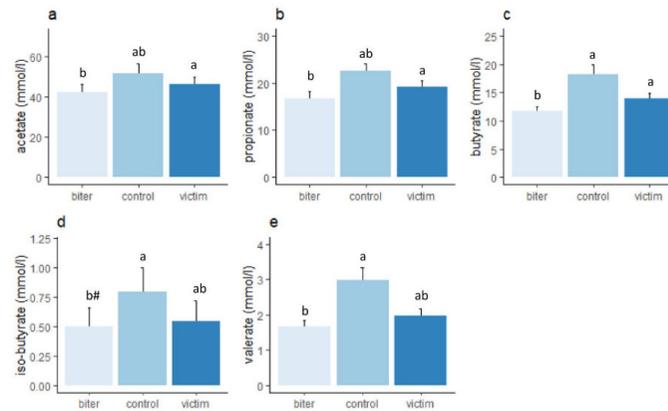
- Darmmikrobiota Zusammensetzung verschieden zwischen Beißer vs. Neutral und Opfer vs. Neutral
- Höheres Vorkommen an Milchsäurebakterien in der Kontrollgruppe

# MIKROBIOTA-DARM-HIRN ACHEs IN SB

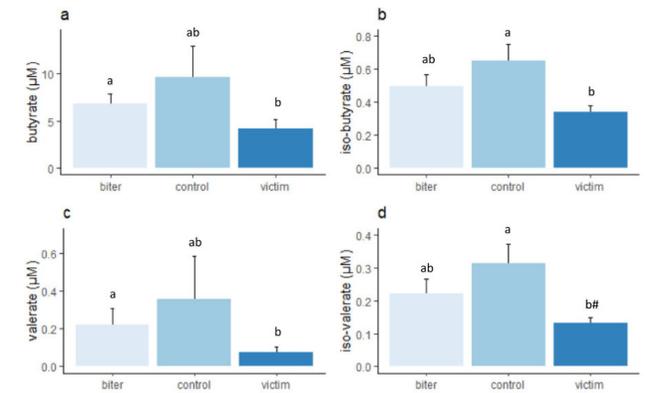
- Zusammenhang zwischen Darmmikrobiota und SB
- Höheres Vorkommen an Firmicutes in Beißern
- Unterschiede in SCFA Profilen
  - Reduzierte SCFA Konzentration im Kot von Beißern
  - Reduzierte Plasma-SCFA Konzentration in Opfern



**Figure 3.** Relative abundance (mean ± sem) of different (a) phyla and (b) order that were statistically significant for category of pig. Bars with different subscripts indicate Bonferroni corrected statistical significance from the post hoc tests between categories of pigs, with upper case letters indicating significant differences at  $p < 0.01$  and lower case at  $p < 0.05$ .



**Figure 6.** Faecal SCFA (mean ± sem) in the biters, victims and control pigs, with (a) acetate, (b) propionate, (c) butyrate, (d) iso-butyrate, (e) valerate. Lower case letters indicate significant differences between category of pig, #a tendency for a difference ( $p < 0.1$ ).



**Figure 8.** Plasma SCFA (mean ± sem) in the biters, victims and control pigs, with (a) Butyrate, (b) iso-butyrate, (c) valerate, and (d) iso-valerate. Lower case letters indicate significant differences between category of pig, #a tendency for a difference ( $p < 0.1$ ).

# MIKROBIOTA-DARM-HIRN ACHE IN SB

- Der momentane Forschungsstand deutet darauf hin, dass:
  - Stress und Dysbiose sich beeinflussen
  - Veränderungen der Darmmikrobiota und SB in Verbindung gebracht werden können
- Ob Unterschiede der Darmmikrobiota die Ursache oder eine Folge von SB ist (Kausalität), ist nicht geklärt!
- Es gilt daher zu untersuchen ob:



- **Durch gezielte Fütterung die Stressresilienz des Schweines gestärkt werden kann**
- **Eine verbesserte Stressresilienz das Risiko der Ausbildung von Schwanzbeißen reduzieren kann**

**Gesunde Darmmikrobiota = Gesundes Verhalten???**

# MIT FUTTER VERKNÜPFTEN RISIKOFAKTOREN

- Raufutterverfügbarkeit
- Futterzusammensetzung/Inhaltsstoffe
  - Niedriger Gehalt an Dietary Fiber
  - Proteinmangel oder Überschuss
  - Aminosäureverfügbarkeit und Verhältnis (z.B. Trp Mangel, Lys:Trp-Verhältnis)
- Futterqualität (z.B. Mykotoxine)
- Fütterungsstrategien und Futtermenge (phase-feeding, Flüssigfutter)
- Futterart/Futterform
  - Hoher Vermahlungsgrad/ geringe Partikelgröße
- Niedriges Tier-Fressplatz Verhältnis
  - Konkurrenz → Aggression → plötzliche, gewaltsame SB
  - Stress → Dysbiose (geringere Diversität) → HPA-Achsenreaktion ↑ → Schwanzbeißen
  - Weniger und längere Fresströge → weniger Sättigung → zweistufiges SB



# RAUFUTTER UND DIETARY FIBER

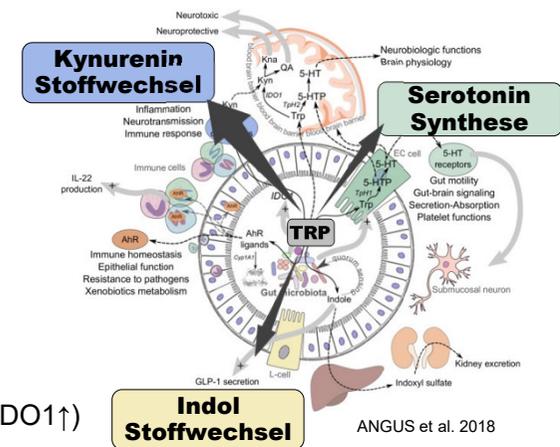
- Befriedigung des natürlichen Fressverhaltens und Sättigungsgefühls
  - Befriedigung natürlichen Wühl- und Erkundungsverhaltens
  - Verlängerte Fresszeiten
  - Strukturierte Beschaffenheit → Magenschichtung und Füllung
    - ✓ Mechanische Sättigung
    - ✓ pH-Gradient → verringertes Risiko von Magengeschwüren
- Fördert Verdauungsprozesse (z.B. Reduktion der Darmpassage)
- Erhöhter Eintrag von Dietary Fiber (z.B. resistente Stärke, nichtverdaul. Oligosaccharide, NSP) → Substrat für bakt. Fermentierung im Dickdarm
  - Positive Beeinflussung der Darmgesundheit (BACH KNUDSEN et al. 2012)
  - Etablierung einer „gesunden“ Mikrobiota (Milchsäure-/Bifidobakterien)
  - Produktion von SCFA
  - Reduktion des pHs → hemmt Etablierung pathogener Keime (z.B. E. coli, Salmonellen)

Reduziert Frustration, Unruhe und Stress

Verbesserte Darmgesundheit, Verhalten (Stress)

# TRYPTOPHAN (TRP)

- Essentielle Aminosäure, die durch die Verdauung von Proteinen freigesetzt wird
- Gelangt über das Darmepithel in den Blutkreislauf
  - Baustein für die Proteinsynthese → Wachstum und Gesundheit von Tieren
  - Proteinsynthese ist abhängig von der Trp Verfügbarkeit
- Trp im Verdauungstrakt bedeutsam für Regeneration der Darmschleimhaut und schützt vor einer Vermehrung potenziell pathogener Keime
- Großteil des Trp wird verstoffwechselt (3 Stoffwechselwege)
  - Substrat für die Synthese von Serotonin und Melatonin
  - Serotonin ist ein wichtiger Neurotransmitter in der Gehirn-Darm-Achse
- Trp Stoffwechsel durch Darmmikrobiota, Immunaktivierung und Stress moduliert
  - Pro/Inflammation → Verschiebung in Richtung KYN-Wegs ( $\text{IFN-}\gamma$ ,  $\text{TNF-}\alpha \rightarrow \text{IDO1}\uparrow$ )



# TRP EINFLUSS AUF ENTWICKLUNG DES SB

- Trp Mangel → Unruhe, erhöhte Nahrungssuche → SB
- Erhöhte Trp-Versorgung mildert physiologische Stressreaktionen, und reduziert **Aktivitäts- und Aggressionsverhalten** (KOOPMANS et al. 2005, 2006, 2009; PEETERS et al. 2005; LI et al. 2006; POLETTI et al. 2010; LIANG et al. 2018)
- Serotoninmangel kann zu Pessimismus-ähnlichem Verhalten führen (STRACKE et al. 2017)
- Beißer → niedrigere Serotoninkonzentration im Blut (URSINUS et al. 2014; BRUNBERG et al. 2016)
  - Mangel an TRP-Verfügbarkeit für die Serotoninsynthese (reduzierte Futteraufnahme)?
  - Verschiebung des Trp Stoffwechsels in Richtung des Kynurenin-Weges?
  - Trp Verbrauch durch Immunaktivierung?



# TRP EINFLUSS AUF ENTWICKLUNG DES SB

- Verbesserte Trp Versorgung könnte das Risiko des SB verringern

**ABER!!!**

- Optimale Fütterung ist individuell verschieden
- Trp Stoffwechsel durch Darmmikrobiota, Immun- und Stressaktivierung beeinflusst
- Erhöhte Stress- und Immunaktivität kann zur ungewünschten Verschiebung des Gleichgewichtes der Trp Stoffwechselwege führen (Aktivierung des Kynurenin-Weges und Reduzierung der Serotoninsynthese)

# SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

- Darm und Gehirn stehen in ständiger Verbindung
- Darmmikrobiota kann Stimmung und Verhalten beeinflussen
- Darmmikrobiota, Stress und Angstverhalten stehen in wechselseitiger Beziehung
  - Stress → Veränderung der Darmmikrobiota
  - Veränderungen der Darmmikrobiota → Herabsetzung der Stressresilienz
- Erste Zusammenhänge zwischen Schwanzbeißen und Veränderungen der Darmmikrobiota dokumentiert (Kausalität noch nicht gelöst)
- Fütterung beeinflusst Zusammensetzung der Darmmikrobiota

**Optimierung der Fütterung zur Förderung der Darmgesundheit sollte bei der Prävention und Behandlung des Schwanzbeißens stärker berücksichtigt werden**

# EMPFEHLUNGEN

- Vermeidung Sie Dysbiosen
  - Optimierung der Absetzfütterung um Absetzdurchfällen vorzubeugen
  - Anzeichen von Darmerkrankungen frühzeitig erkennen und behandeln
- Optimieren Sie die Fütterung um die Darmgesundheit zu fördern
  - Gewährleisten Sie Raufutterverfügbarkeit
  - Erhöhen Sie den Dietary Fiber Gehalt
  - Passen Sie Proteingehalt an Gewicht der Tiere an → Unter- und Überversorgung vermeiden
    - Erhöhung des Tryptophangehaltes kann vorteilhaft sein
  - Vermeiden Sie geringe Futtervermahlungsgrade (verzichten Sie ggf. auf pelletiertes Futter)
- Vermeiden Sie abrupte Futterwechsel (schrittweise Änderungen über mehrere Tage)
- Erhöhen Sie des Tier-Fressplatzt Verhältnis
- Sorgen Sie für eine hohe Futterqualität (von Misch- und Raufutter)

