

The role of the gut microbiome for the positive effect of the ketogenic diet in children with severe epilepsv

Stefanie Prast-Nielsen

Bakgrund och syfte: Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna hos barn. Upp till 30% av patienterna har epilepsianfall som inte kontrolleras med läkemedel och klassificeras som terapieresistenta. Okontrollerade anfall kan leda till permanent hjärnskada, allvarlig försämring av kognition och förtidig död.

Ketogen kost (KD) är en kost med mycket hög fetthalt, låg halt av kolhydrater och tillräcklig mängd protein. Den används för att behandla terapieresistent epilepsi hos barn. KDs verkningsmekanism(er) är inte helt kartlagd(a). Ca hälften av patienterna som utprövar KD upplever minst en halvering av anfallsfrekvensen. De klassificeras som responders medan övriga som icke-responders.

Tarmmikrobiomet (även känt som tarmfloran) är ett begrepp som innefattar alla mikroorganismer som vistas i vår tarm oavsett om de är nyttiga eller inte. Det omfattar minst lika många celler som resten av kroppen och de innehåller ca 150 gånger fler gener än det mänskliga genomet. Förändringar i sammansättningen av tarmmikrobiomet har associerats med ett brett spektrum av sjukdomar, inklusive neurologiska störningar såsom Alzheimers och Parkinsons sjukdomar.

Inflammation kan både inducera och förvärra epileptiska anfall och epileptiska anfall kan i sig orsaka inflammation. Med tidigare stöd av Stiftelsen Sunnerdahls Handikappfond har vi visat att KD påverkar tarmfloran i en större kohort och även analyserat 92 markörer för inflammation i blodprover.

Metod: Vi samlade in fekalprover för DNA-sekvensering dels före patienterna började KD och dels vid tre månaders behandling. Vi använde avancerad mashine learning algoritmer för att analysera förändringar i sammansättning av tarmmikrobiomet under KD och för att detektera skillnader mellan responders och icke-responders. Plasmaprover för analyser av inflammationsmarkörer samlades också in och skickades för analys till Olink Proteomics, Uppsala. Vi använde både univariata och multivariata analyser för att kartlägga förändringarna i inflammationen under KD och för att leta efter skillnader mellan responders och icke-responders. Dessutom använde vi mashine learning för att hitta associationer mellan tarmbakterier och inflammationsmarkörer.

Resultat: I en pilotstudie av 12 patienter och 11 kontroller upptäckte vi förändringar i tarmmikrobiometets sammansättning och funktion (Lindfeldt et al.2019). Vi har nu använt oss av en metod för identifiering av bakterierna som ger bättre upplösning på artnivå och mer avancerade metoder och en större kohort (27 patienter). Vi kunde bekräfta de förändringar vi upptäckte i sammansättningen 2019, men vi kunde även identifiera fler bakterierarter. Vi upptäckte att flera inflammationsmolekyler sjönk under kostbehandlingen dvs att kosten har en antiinflammatorisk effekt. Vi hittade dessutom skillnader i inflammationsmarkörer liksom bakterier mellan responders och icke-responders innan KD behandling men inte tre månader senare. Responders hade allmänt högre halt inflammationsmarkörer innan KD än icke-responders. Vissa markörer korrelerade med specifika tarmflorebakterier hos responders redan innan behandlingen. Tidigare in vitro cellstudier som visade en direkt relation mellan dessa bakterier och inflammationsmarkörer stödjer våra fynd. Dessa markörer och bakterier kan ha en bidragande effekt på anfall hos responders och KD kan hjälpa genom att sänka nivåerna på dessa. Det indikerar möjligheten att använda dessa biomarkörer innan kostbehandling för att prognosticera om en patient kan vara en potentiell responder.

Konklusion/betydelse: Terapieresistent epilepsi är associerad med försämrad utveckling och kognition, ökad mortalitet liksom nedsatt livskvalité för barn och familj. KD är en effektiv behandling men är väldigt krävande att genomföra barn och föräldrar och resurskrävande för sjukvården. Ökad kunskap om vilka barn som har bäst chans till god effekt är därför viktigt och utgör sk individualiserad precisionsmedicin. Vi har bristande kunskap om markörer som prognosticerar för god anfallseffekt vid KD. Våra fynd kan hjälpa till att identifiera potentiella responders före behandling för att bättre kunna välja ut de barn som har stor chans till effekt. Dessutom kan våra fynd utvecklas till behandling specifikt riktat mot de bakterierna och/eller inflammationsmarkörerna vi har identifierat. Dock behöver vi först bekräfta våra fynd i en större kohort. I vår ovan beskrivna kohort av barn med epilepsi har vi ett dataset med nästan 1000 blodmetaboliter som vi ännu ej hunnit analysera. Dessa ska analyseras med avancerade mashine learning algoritmer och integreras med våra tarmflore- och inflammationsprofiler. Dessa resultat kan bidra till nya hypoteser kring KDs verkningsmekanism och leda till utvecklingen av nya behandlingsmetoder av KD.