

# Tarmfloran – kroppens största organ

Ostadigt ekosystem som lätt kan tippa över ända



**PETER BENNO**, leg läkare, med dr, mag–tarmmottagningen, endoskopienheten, Läkarhuset Hötorgscity peter.benno@endoskopienheten.se

**LARS BLOMQUIST**, leg läkare, docent, mag–tarmmottagningen, endoskopienheten, Läkarhuset Hötorgscity lars\_blomquist@bredband.net

**INGEMAR ERNBERG**, leg läkare, professor, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, MTC, Karolinska institutet ingemar.ernberg@ki.se

**TÖRE MIDTVEDET**, leg läkare, pro-

fessor, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, MTC, Karolinska institutet tore.midtvedt@ki.se

**ROLAND MÖLLBY**, professor, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, MTC, Karolinska institutet roland.mollby@ki.se

**ELISABETH NORIN**, docent, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, MTC, Karolinska institutet elisabeth.norin@ki.se samtliga Stockholm

»Jorden var öde och tom...« Första Mosebok 1:2. Oavsett om vi tror på Bibeln eller på Big Bang så var det något som kom först och något som kom senare. Detta »något« som kom först var mikroberna, som i det följande är benämningen på encelliga organismer, huvudsakligen bakterier. Samverkan mellan dessa var en del i utvecklingen till flercelliga djur, och en primitiv tarm kom efter hand ta form. I denna etablerades en flora som kom att utvecklas i ett intrikat och komplext system, där mikroorganismerna kom att interagera sinsemellan med lokala miljöfaktorer och värdorganismen. Dessa tre faktorer kan definieras som det gastrointestinala ekosystemet. Ett ekosystem är aldrig helt i balans utan snarare i »balanserad obalans«, och denna ostadighet gör att ekosystemet lätt kan tippa över ända. Om det sker kan det obalanserade ekosystemet leda till ohälsa hos såväl värdorganismen som mikroberna.

## Varifrån kommer tarmfloran?

Naturen har högprioriterat en snabb och effektiv kolonisation under och direkt efter födelsen. Redan vid barnets passage genom förlossningskanalen möter det först mammans vaginalflora och därefter tarmfloran.

Att förlossningssättet påverkar kolonisationen kunde Biasucci och medarbetare visa i en studie där barn som förlöstes vaginalt vid tre dagars ålder hade betydligt mer av bifidobakterier i avföringen än barn i samma åldersgrupp som förlöstes med kejsarsnitt [1].

Carl von Linné ställde sig undrande till varför mjölkörteln hos valar ligger strax intill anus. Linné visste inget om tarmfloras betydelse, och han visste inte heller att när valungar diar så tömmer gärna mamman samtidigt tarmen. Hos människan bidrar bröstmjölken till etableringen genom att den

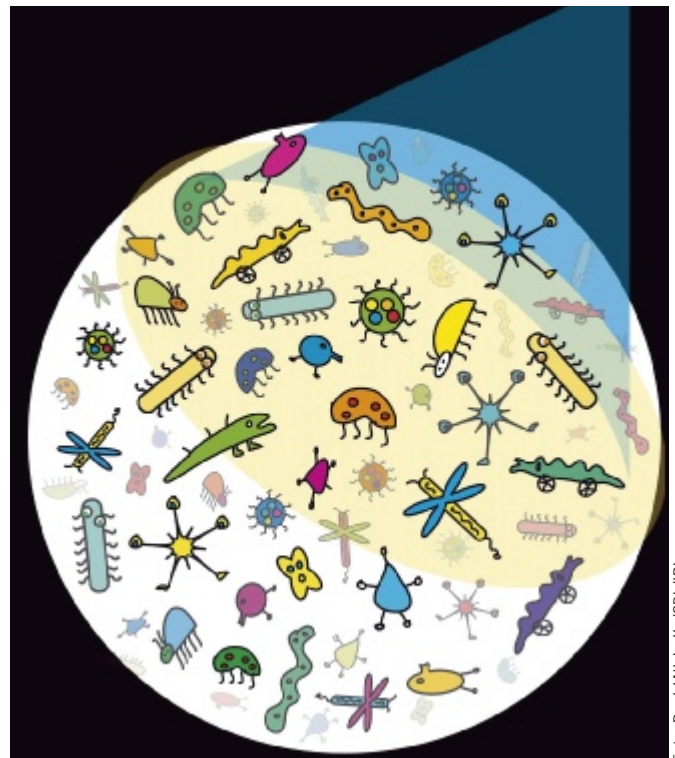


Foto: David Nicholls/SPL/IBL

I tarmen finns åtminstone 1000 olika bakteriearter, och det totala antalet är minst tio gånger större än antalet celler i vår kropp.

innehåller »synbiotika«, dvs en kombination av bakterier och prebiotika (oligosackarider) [2].

## Tidsfönster och turordning för kolonisationen

Intressant nog har djurförsök visat att det finns ett betydelsefullt tidsfönster för kolonisationen. Jämförande studier mellan konventionella möss, dvs de med normal tarmflora, och bakteriefria sådana visar tydligt att de bakteriefria djuren tål mindre stress [3]. Om de bakteriefria ungarna tillfördes en för möss normal tarmflora eller enbart bifidobakterier efter födelsen blev dessa lika stressståligena som de konventionella mössen. Väntade man däremot någon vecka efter födelsen med att tillföra bakterier förblev dessa möss lika stresskänsliga som de fortsatt bakteriefria djuren. Dessa och liknande

## ■ sammanfattat

**Bakterierna** i mag–tarmkanalen ingår i ett komplext system, där de interagerar inte bara sinsemellan utan också med lokala miljöfaktorer och värdorganismen. Sammantaget definieras detta som det gastrointestinala ekosystemet.

**Artikeln belyser** etableringen av floran hos det nyfödda barnet och ger exempel på samspelet mellan bakterier och värdorganism samt hur ekosystemet kan studeras. **Ur ett ekologiskt** perspektiv ska bakterierna i första hand

betraktas som våra vänner. Vi har mycket kunskap kvar att inhämta när det gäller att förstå mikrobernas »språk«, inte bara emellan utan också mellan bakterierna och oss som värdorganism. I dag finns metoder – och nya är ständigt på väg – för att förstå denna kommunikation. **Att lyssna av**, tolka och lära av dessa »samtal« kan i framtiden sannolikt förhindra en del av de självförvällade sjukdomar som ofta sammanfattas under rubriken livsstilssjukdomar.

studier talar starkt för att det inte bara föreligger ett samspel mellan tarmfloran och psyket utan att också tidsfaktorn för tarmfloras etablering är viktig.

Den normala etableringen av floran hos människan sker enligt en särskild succession. De första bakterierna som kommer ner i tarmen direkt efter födelsen möter en miljö rik på näring och syre, varför aerobier etablerar sig. Allteftersom mängden syre faller kommer den mera anaeroba floran att ta över, och när den fått syrenivån att sjunka ytterligare etableras de strikt anaeroba bakterierna, som därefter kommer att dominera floran med minst 99 procent av det totala antalet bakterier i tarmen. Frånsett syrenivåerna kommer de olika bakterierna att etablera sig med hänsyn också till andra faktorer, som olika näringsämnen, lokalt pH och olika typer av receptorer.

Den allmänt vedertagna uppfattningen är att en någorlunda stabil tarmflora såväl kvalitativt som funktionellt har etablerats hos det friska barnet vid ca 2 års ålder [4]. Med stigande ålder sker successivt en omfördelning med avseende på olika bakteriespecies [5], t ex ökar proportionen Bacteroides medan bifidobakterier och laktobakterier minskar. Detta beror inte bara på åldern per se med ändrad motorik utan också på olika miljöfaktorer, exempelvis förändringar i kosten.

### Samspel mellan bakterier och slemhinna

I tarmen finns åtminstone 1000 olika bakteriearter, och det totala antalet är åtminstone tio gånger större än antalet celler i vår kropp. »Normalfloran« definieras helt enkelt som de bakterier som normalt finns i tarmen, fördelade i olika delar av tunntarm och kolon. Normalfloran delas ofta in i två grupper: den permanenta och den temporära. Den permanenta är till synes ganska stabil både till antal bakterier och till vilka arter som finns, medan den temporära floran varierar beroende på vilka bakterier vi exponeras för.

I den nära kontakt som uppstår mellan bakterierna och värdcellerna sker ett »samtal« mellan parterna. Exempelvis har Bacteroides thetaiotaomicron möjlighet att slå på och av mer än 400 gener i mukosacellerna och kan då bli få dessa celler att producera den för bakterien energigivande monosackariden fukos [6]. Då vi vet att mukosacellerna kanske möter 1000 olika bakteriespecies blir detta samtal oerhört komplext och svårtolkat. Vi bjuder således mikroberna på »mat och husrum«, och i gengäld får vi tillgång till en mängd tjänster, varav sannolikt blott en bråkdel hittills är kända.

Från ekologisk synpunkt kan man se detta som ett ömsesidigt nyttoperspektiv – mutualism – mellan oss som värdorganism och tarmbakterierna. I exemplet ovan är det en nyttoeffekt för oss att ha vänligt sinnade mikroorganismer i vår omedelbara närhet, och detta koncept går under benämningen kolonisationsresistens [7]. Med detta menas att de bakterier som följer med mat och dryck får begränsade möjligheter att kolonisera tarmen på grund av exempelvis konkurrensen med den etablerade normalfloran om näringsämnen. Resistensen kan också upprätthållas genom att bakterierna har möjligheter att bilda antibiotikaliknande substanser, bakteriociner, som är riktade mot andra bakterier.

Det är välkänt att svikt i kolonisationsresistensen lätt kan uppstå vid antibiotikabehandling, och den då påföljande stör-

ningen i ekosystemet – ekoskuggan – kan leda till diarré. Även om floran återhämtar sig och diarrén avklingar kan störningar i floran påvisas i månader, upp till år, efter avslutad antibiotikabehandling. I vissa fall utvecklas efter sådan behandling en allvarlig och svårbehandlad kolit, som förorsakas av Clostridium difficile. Som livräddande terapi har då använts lavemang med tarmflora från en frisk individ, varvid ekologin återställs [8].

### Tarmfloras betydelse för ämnesomsättningen

Tarmfloras metabola funktion belyses i en vidstående artikel om prebiotika (sidan 904). Tarmfloran fyller en viktig funktion i det enterohepatiska kretsloppet. Substanser som gallsyror, bilirubin och xenobiotika (icke-kroppsegna ämnen, som läkemedel och födoämnen) görs vattenlösliga genom konjugeringsprocesser i levern för att därefter utsöndras i gallan. Mikroorganismerna dekonjugerar substanserna, varvid dessa kan absorberas, vilket är ett utmärkt återvinningskoncept vad gäller gallsyrorna, medan andra och mer toxiska substanser kan ha mindre återvinningsvärde i detta kretslopp. Ett mikrobiellt dekonjugeringsenzym som  $\beta$ -glukuronidas har diskuterats – men aldrig visats – vara en bidragande orsak till cancer genom sin interaktion i det enterohepatiska kretsloppet.

Kolesterol i tarmen, antingen dietärt eller från levern, absorberas lätt och kommer då att ingå i ett enterohepatiskt kretslopp. Intressant nog kan vissa bakterier som exempelvis Eubacterium lentum, exklusivt lokaliserade i cekum, reducera kolesterolet till icke-absorberbart koprostanol. Bakteriefria djur, som följaktligen saknar denna möjlighet till reduktion, har högre serumkolesterolnivåer [9]. Studier på friska människor har visat att omkring 30 procent av alla män under 50 år har en bakterieflora som inte eller i mycket ringa grad omvandlar kolesterol till koprostanol, medan män över 50 år har det motsatta mönstret. Hos kvinnor ser man ingen skillnad i de olika åldersgrupperna [10]. Orsakerna till denna skillnad är oklar, men en hypotes är att personer med liten eller ringa grad av kolesterolreduktion i tarmen då har möjlighet att absorbera mer kolesterol, med påföljande högre serumnivåer och därmed också ökad morbiditets- och mortalitetsrisk. Detta skulle kunna förklara att sådana personer finns kvar i begränsat antal i den äldre friska populationen män. För att utreda detta måste kompletterande longitudinella studier göras där man följer kolesterol i serum samt kolesterol/koprostanol i feces.

### Patogener eller inte?

Att evolutionen tillåtit bakterier som vi betraktar som patogener att ingå i den permanenta floran kan tyckas något märkligt. Skärskådalar man vissa av dessa mikroorganismers funktioner finns det kanske ändå ett vinnarkoncept i bakgrunden. Exempelvis finner man Clostridium difficile i små mängder i tarmfloran hos knappt 50 procent av alla friska människor. Intressant nog har man kunnat visa att den nedsatta tarmmotoriken hos bakteriefria råttor förbättrades genom monokontamination med denna bakterie, och detta utan att djuren får diarré [11]. Därmed uppstår frågan vad dessa mikroorganismer betyder för vår tarmmotorik, och om avsaknad av dem kan vara en orsak till obstipation.

Kväve är ett livsviktigt grundämne som används bla till bildning av proteiner. Vid nedbrytningen av dessa utsöndras kvävet som urea i urin och i magsaft. Inget djur har egna enzymer som kan utnyttja detta kväve. Ett tillvaratagande kan dock ske med hjälp av bakteriefloran, och strategin bakom denna återvinning kan variera något mellan olika species. Ka-

.....  
»Att evolutionen tillåtit bakterier som vi betraktar som patogener att ingå i den permanenta floran kan tyckas något märkligt.«

**TABELL I.** Tarmfloras inverkan på vissa anatomiska, fysiologiska och biokemiska parametrar. MAC = microflora associated characteristics. GAC = germfree animal characteristics [17, 18].

| Parametrar                     | MAC                        | GAC                              | Mikrob/-er      |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>Anatomiska/fysiologiska</b> |                            |                                  |                 |
| Tarmväggen                     | Tjock                      | Tunn                             | Okänd           |
| Cellkinetik                    | Snabb                      | Långsam                          | Okänd           |
| Migrerande motorkomplex        | Normal förekomst           | Reducerad förekomst              | Okänd           |
| Cekums storlek                 | Normal                     | Vidgad                           | Delvis okänd    |
| Syrgasspänning                 | Låg                        | Motsvarar vävnadens              | Flertal species |
| Redoxpotential (mV)            | Låg (<-100)                | Hög (>0)                         | Okänd           |
| <b>Biokemiska</b>              |                            |                                  |                 |
| Gallsyrametabolism             | Dekonjugering              | Ingen dekonjugering              | Flertal species |
| Dehydrogenering                | Dehydrogenering            | Ingen dehydrogenering            | Flertal species |
|                                | Dehydroxylering            | Ingen dehydroxylering            | Få species      |
| Bilirubinmetabolism            | Dekonjugering              | Lite dekonjugering               | Många species   |
|                                | Bildning av urobilinogener | Ingen bildning av urobilinogener | Få species      |
| Kolesterol                     | Bildning av koprostanol    | Ingen bildning av koprostanol    | Få species      |
| Gasbildning i tarmen           | Koldioxid                  | Liten bildning av koldioxid      | Många species   |
|                                | Vätgas                     | Ingen vätgas                     | Några species   |
|                                | Metan                      | Inget metan                      | Få species      |
| Mucin                          | Nedbrytning                | Ingen nedbrytning                | Många species   |
| Tryptisk aktivitet             | Låg eller ingen aktivitet  | Hög aktivitet                    | Få species      |
| β-aspartylglycin               | Ingen förekomst            | Förekomst                        | Okänd           |
| Bildning av korta fettsyror    | Stora mängder              | Mycket låga nivåer <sup>1</sup>  | Många species   |

<sup>1</sup> Huvudsakligen ättiksyra från kosten.

melen har inga egna enzymer för nedbrytning av energirika cellulossainnehållande växter som ingår i kosten. Sådana enzymer har dock bakterier i ventrikeln, men de kräver å andra sidan urea för att utföra denna process. Kamelen har ändå målsenligt löst detta genom att ca 95 procent av urea utsöndras i magsaften och blott 5 procent i urinen, varvid urinmängden kan reduceras, vilket är välanpassat i miljöer med brist på vatten [12]. Hos människan utsöndras däremot omkring en femtedel av urean i magsaften.

Den evolutionära strategi som kan ligga bakom detta involverar *Helicobacter pylori*, som är en välkänd patogen, men de flesta bärare av denna är trots allt under sin livstid helt besvärsfria. *H. pylori* sparar kväve genom att urea som utsöndras i ventrikeln metaboliseras till koldioxid och ammoniak. Andra bakterier kan då nyttja ammoniaken i sin proteinsyntes. När dessa bakterier sedermera dör i tarmen kan kvävet återvinnas. Denna återvinningsprocess kan ha haft stor betydelse i tider av knapp tillgång till proteiner, vilket i dag fortfarande är en realitet i många utvecklingsländer. Eradikering av bakterierna kan då förvisso minska incidensen av ulkus, ventrikelcancer och lymfom i mukosaassocierad lymfatisk vävnad (MALT-lymfom) men är kanske i gengäld deletär från nutritionssynpunkt i populationer på gränsen till svält.

### Svårstuderat ekosystem

Att göra en bedömning av tarmfloran ur ett ekologiskt perspektiv är mycket svårt. Klassiska odlingsmetoder ger ringa information om de komplexa samspelet mellan bakterierna

»Vi vet emellertid så mycket att när floran fungerar optimalt är det samtidigt en god försäkring om ett gott liv för oss som värdar.«

och mellan den inre miljön i tarmen (föda, läkemedel etc) och värdorganismen. Moderna molekylära metoder används för att kartlägga vilka arter som finns i tarmen [13]. Microflora associated characteristics (MAC) är ett koncept där man emellertid kan bedöma hur mikrofloran påverkat värden anatomiskt, fysiologiskt och biokemiskt [14]. Om man jämför resultat mellan konventionella och bakteriefria djur är rimligen skillnaden att hänföra till floran. I Tabell I redovisas ett urval av dessa florerelaterade effekter.

Tarmfloran betraktas av vissa, ibland även av professionen, som en »bomb« men ska i stället ses som en viktig del i ett integrerat system i ett mycket komplext ekosystem, om vilket vi fortfarande har mycket bristfälliga kunskaper. Vi vet emellertid så mycket att när floran fungerar optimalt är det samtidigt en god försäkring om ett gott liv för oss som värdar.

### Tarmhälsa i ett framtidsperspektiv

I framtiden kommer vi förmodligen att med relativt billiga test kunna analysera fecesprov och på så sätt få en uppfattning om både sammansättning av och funktion hos tarmfloran. Därmed skulle det finnas möjlighet att koppla fynd till ohälsa hos en person. Ökad kunskap om tarmfloran och dess funktioner kommer naturligtvis att kommersialiseras. Redan nu finns test, framför allt utomlands, där man vid analys av fecesprov påstår att floran har en avvikande sammansättning, dvs är i »obalans«.

Med mycket stor sannolikhet kommer denna marknad att expandera framöver, men för närvarande är det kliniska värdet av dessa dyra test närmast obefintligt. Om man framöver vid en sådan kontroll skulle finna en icke-optimal sammansättning av och funktion hos floran kommer man förmodligen att ordinera antingen selektiva antibakteriella ämnen, alternativt pre-, pro- och/eller synbiotika, i försök att korrigera obalansen. Perspektivet är svindlande, och i en konsekvensanalys kan man tänka sig en förbättring av världens såväl fy-

siska som mentala prestanda blott genom att påverka tarmfloras sammansättning och funktion. Det är endast vår fantasi som sätter gränser för det tänkbara.

I detta »tänkbara« finns ett stort frågetecken, nämligen komplexiteten [15]. Tarmfloran, som uppskattas till minst 1000 olika arter, har minst 40 miljoner gener som kodar för ett oerhört stort antal mikrobiella funktioner. Dessa kan i sin tur samverka med tusentals olika komponenter i födan och också direkt med våra tarmceller. Summationseffekterna kommer då att bli oerhört svåröverskådliga. Det bioinformativa verktyget för att behandla denna enorma mängd av data finns inte i dag. Att selektivt tillföra eller ta bort bakteriella »individer« i ett ekosystem som har utvecklats och finjusterats på ett ytterst sofistikerat sätt sedan urminnes tider kan sannolikt leda till en obalans i andra delar av systemet, med påföljande risk för ohälsa.

### »Låt maten bli din medicin och medicinen din mat«

I stället bör vi – i ett kortare perspektiv – fråga oss vad som förorsakat rubbningarna i våra individuella mikrobiella ekosystem och som kan tänkas ha bidragit till utvecklingen av en del av det vi i dag brukar sammanfatta som livsstilssjukdomar. Att förebygga och åtgärda dessa på ett mikrobiellt/ekolo-

giskt plan är en uppgift som kommer att kräva decennier av hårt arbete och stora insatser av både forskare och företag inom framför allt livsmedelsbranschen. I framtiden ligger ändå möjligheten att etablera en kvalitetssäkrad kunskapsmängd i form av ett bioinformationssystem som ska kunna evaluera en individuell, optimal funktionell tarmflora och föda. Då kan kanske Hippokrates' 2400-åriga dröm komma att gå i uppfyllelse: »Låt maten bli din medicin och medicinen din mat.«

Vid Karolinska institutet finns en forskargrupp, »2 kg-gruppen«, som har målsättningen att studera samverkan mellan värdorganism och tarmflora vid hälsa och sjukdom. För detta ändamål utvecklas också nya molekylära metoder. En populärvetenskaplig framställning i ämnet med flera viktiga frågeställningar har också relativt nyligen publicerats i bokform [16]. Forskargruppens namn anspelar på bakterieflorens vikt hos en människa. I denna grupp ingår: Johan Bark, Ingemar Ernberg, Rinat Gizatullin, Olle Ljungqvist, Elisabeth Norin, Tore Midtvedt, Roland Möllby och Eugene Zavarovsky.

### ■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

#### REFERENSER

1. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008;138(9):1796S-1800S.
2. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007;92(1):64-6.
3. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558:263-75.
4. Midtvedt AC. The establishment and development of some metabolic activities associated with the intestinal microflora in healthy children [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 1994.
5. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev.* 1992;50(12):438-46.
6. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Ann Rev Nutr.* 2002;22:283-307.
7. Wilson M. Role of the indigenous microbiota in maintaining human health. In: Wilson M, editor. *Microbial inhabitants of humans. Their ecology and role in health and disease.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 375-82.
8. Jorup-Rönström C, Håkanson A, Persson AK, Midtvedt T, Norin E. Feceskultur framgångsrik terapi vid Clostridium difficile-diarré. *Läkartidningen.* 2006;103:3603-5.
9. Danielsson H, Gustafsson BE. On serum-cholesterol levels and neutral fecal sterols in germ-free rats. *Bile acids and steroids* 59. *Arch Biochem Biophys.* 1959;83:482-5.
10. Benno P, Midtvedt K, Alam M, Colinder E, Norin E, Midtvedt T. Examination of intestinal conversion of cholesterol to coprostanol in 633 healthy subjects reveals an age- and sex-dependent pattern. *Microb Ecol Health Dis.* 2005;17:200-4.
11. Gustafsson BE, Midtvedt T, Strandberg K. Effects of microbial contamination on the cecum enlargement of germfree rats. *Scand J Gastroenterol.* 1970;5:309-14.
12. Mousa HM, Ali KE, Hume ID. Effects of water deprivation on urea metabolism in camels, desert sheep and desert goats fed dry desert grass. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1983;74:715-20.
13. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One.* 2008;3(7):e2836.
14. Midtvedt T. Microflora-associated characteristics (MACs) and germ-free animal characteristics (GACs) in man and animal. *Microecology and Therapy.* 1985;15:295-302.
15. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;18:1694-7.
16. Benno P, Ernberg I, Marcus C, Midtvedt T, Möllby R, Norin E, et al. *Magen. Bakterier, buller och brak.* Stockholm: Karolinska Institutet University Press; 2008.
17. Midtvedt T. Microbial functional activities. In: Hanson LÅ, Yolken RH, editors. *Probiotics, other nutritional factors, and intestinal microflora.* Philadelphia (PA): Nestec Ltd, Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 79-96.
18. Norin E, Midtvedt T. Born germ-free – microbial dependent. In: Ouwehand AC, Vaughan EE, editors. *Gastrointestinal microbiology.* New York: Taylor & Francis; 2006. p. 273-84.