

V re gjestearbeidere i tarmen – til nytte og til besv r

Tore Midtvedt, *professor emeritus, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige*

Tarmbakteriene ble lenge oversett og ikke tillagt noen særlig positive effekter. Visst kunne noen gi diare, men ellers var den gjengse oppfatningen at «Tarmbakterier utgjør inntil 50 % av faecesmassen og kan være av betydning for dens konsistens» Sitat fra stensil jeg fikk i 2 avd.,1 propedeutiske termin ved Medisinsk Fakultet, Oslo, i 1954.

Nå er oppfatning en helt annen, ofte oppsummert som følger:

Menneske + Mikrober = Superorganisme

Tarm + Mikrober = Superorgan

Slik har det egentlig alltid v rt. Vi har bare ikke forstått dette. Tar vi et tilbakeblikk på evolusjonen, så kan vi på en enkel måte skildre et møte mellom prokaryote celler (mikrober/bakterier) og de første eukaryote cellene. Bakteriene hadde vært her lenge og hadde for lengst tilpasset seg datidens leveforhold og hadde etablert mikrokratiet som styreform. Eukaryotene aksepterte samarbeidet og evolusjonen gjorde at tarmen hos alle dyr fikk sine gjestearbeidere.

Hovedregler for samarbeid vil bli gjennomgått, likeens hvordan studere nytteeffektene og redusere besværet.

Tarm-mikrober hos spedbarn-betydning for BMI?

Merete Eggesb , seniorforsker, Folkehelseinstituttet

Overvekt og fedme oppstår som resultat av en ubalanse mellom energi inntak og energi forbruk. De underliggende årsakene til at ubalansen oppstår er mindre klare. De er sannsynligvis svært komplekse. Man antar at et samspill mellom gener, ernæring og andre miljøfaktorer tidlig i livet spiller en rolle.

En spennende og ny erkjennelse er samspillet som foregår mellom våre egne celler og de bakterier som koloniserer kroppen v r. Tarmbakterienes gen-sett er mange ganger større enn vårt eget gen-sett. Bakterienes gener antas å påvirke oss like sterkt som v r egne gener. Mennesket er avhengig av tarmbakterienes gener for fordøyelse av maten, dannelsen av viktige ern ringsstoffer, samt for optimal funksjon av immunforsvaret, karforsyning og nervesystemet. Det er derfor bekymringsverdig at det ser ut til at vår tarmflora er i endring. Vi i den vestlige verden ser ut til å ha mistet mange tarmbakterier vi sannsynligvis pleide å ha. Isteden er det kommet bakterier som ikke er så godt tilpasset oss. Lav diversitet i tarmflora er ett fellestrekk ved mange kroniske sykdommer som øker i vesten og en indikasjon på at endring/tap av bakterier kanskje er en av flere faktorer som er med på å forårsake denne økningen.

Det er sterke holdepunkter for at tarmfloraen også spiller en rolle for overvektutviklingen. Tarmfloraen hos mennesker som lider av fedme er ulik den hos slanke, også mellom tvillingpar med ulik vekt. Fordøyelsen og oppsugingen av ern ringsstoffer påvirkes av sammensetningen av tarmfloraen. Derved kan ett og samme måltid gi opphav til ulikt antall kalorier hos ulike individer. Slanke mus legger på seg når de får overført tarmfloraen fra fete mus, eller fete mennesker, uten at dette kunne tilskrives at de spiste mer. I en studie fra vår forskningsgruppe så vi at spedbarn som vokste unormalt sakte eller unormalt raskt hadde en litt annen tarmflora den første levem neden sammenlignet med de som fulgte sin vekstkurve.

Antallet mennesker som er overvektige eller lider av fedme, er sterkt økende over hele verden og fedmeepidemien fører med seg en sterk økning i relaterte sykdommer. Det er derfor stort behov for forebyggende og nye behandlingsmetoder. I Nederland har man nylig gjennomført en eksperimentell studie hvor de transplanterte ny tarmflora til overvektige mennesker. Dette gjenspeiler en erkjennelse av at det ikke er enkeltbakterier som er «gode» eller «dårlige», og dermed enkelt kan byttes ut. Tvert imot, tarmfloraen er et økosystem hvor det er det totale samspillet mellom alle medlemmene som er av betydning for vår helsetilstand. Dette feltet åpner for revolusjonerende fremtidige behandlingsmuligheter som ikke er begrenset til fedmeproblematikken.

Virkning av prebiotika på blodsukker og overvekt - hva skal vi spise?

Anne-Marie Aas, *klinisk ernæringsfysiolog/førsteamanuensis Oslo universitetssykehus/UiO*

Bakteriefrie mus er slankere enn mus med normal tarmflora, men hvis tarmflora fra vanlige mus blir ”transplantert” til bakteriefrie mus legger de på seg og blir like fete som donormusene. Personer med metabolsk syndrom, forbedret sin insulinfølsomhet etter å ha fått transplantert tarmbakterier fra slanke og friske donorer.

Det finnes mange mekanismer som mikrobiota kan tenkes å påvirke metabolismen gjennom:

- Bedre utnyttelse av energi i maten ved at fiber omdannes til kortkjedede fettsyrer (SCFA).
- SCFA stimulerer produksjon av hormoner som reduserer appetitt og bedrer glukosemetabolismen.
- Økt tarmpermeabilitet, translokasjon av lipopolysakkarider (LPS) og endotoksemi.
- Gallesyremetabolismen: Oppregulering av energiforbruk i muskelceller, økt GLP-1 sekresjon.

Selv om tarmfloraen sannsynligvis har betydning for utvikling av fedme og fedmerelaterte tilstander som lav-gradig inflammasjon og insulinresistens, gjenstår det fortsatt mye før vi kan bruke denne kunnskapen til å utvikle effektive terapier for å forebygge eller behandle fedme og følgetilstandene. Aktuelle terapeutiske muligheter kan være kostholdsendringer som fremmer en sunn tarmflora, bruk av prebiotiske fiber eller probiotiske bakteriekulturer, antibiotisk behandling men også fecestransplantasjon. Det er neppe tenkelig at fecestransplantasjon kan bli noen vanlig behandling for såpass vanlige tilstander som fedme og diabetes type 2, men mer sannsynlig er bruk av kapsler e.l. med standardisert og godt testet mikrobiota.

For de fleste vil det nok likevel være mest naturlig å begynne med kostholdet; vi vet at det først og fremst er plantebasert mat som bidrar med fiber som kan degraderes til SCFA av tarmbakterier, mens en kost med høyt fettinnhold har vist seg å ha en negativ effekt på tarmfloraen og bidra til inflammasjon. Karnitin fra bl.a. rødt kjøtt kan omdannes til trimethylamine N-oxide (TMAO) av tarmfloraen, og høye nivå av TMAO i blodet er assosiert med økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

Prebiotika er «stoffer som er ufordøyelige og som ved å metaboliseres av tarmfloraen, påvirker dens sammensetning og/eller aktivitet og slik bidrar til gunstige fysiologiske effekter hos vertsorganismen». De mest kjente prebiotika er alle karbohydrater fra plantebaserte matvarer. Det er vist at prebiotisk behandling ikke bare påvirker tarmfloraen i betydelig grad, men også virker via signalsubstanser som har stor betydning for appetittregulering, energiomsetning og inflammasjon.

Det er også gjort mange studier der man har undersøkt effekt av *probiotika* på kroppsvekt og metabolisme. Probiotika er «levende mikroorganismer som når de administreres i en adekvat dose, yter en helsefremmende virkning på verten». De probiotiske bakteriestammene som brukes er ulike melkesyrebakterier og disse er naturlig til stede i tarmen, men også i mange fermenterte meieriprodukter. Så langt har ikke studier vist noen effekt verken på BMI eller kroppsvekt ved probiotisk tilskudd.

Mangfold, både i mengde og type bakterier, er det som først og fremst kjennetegner tarmfloraen hos slanke og friske mennesker i kontrast til overvektige og personer med fedmerelaterte tilstander som type 2 diabetes. Likevel er det ikke avklart hvorvidt det er fedme og sykdom som bidrar til en usunn tarmflora eller motsatt. Sannsynligvis er det en gjensidig påvirkning mellom mikrobiota og menneske.

Helse, irritabel tarm og tarmmikrobiota

Arnold Berstad, professor emeritus/overlege, Unger-Vetlesens Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

Uforklart matoverfølsomhet, som inkluderer intoleranse for gluten, er blitt et stort helseproblem; det forekommer hyppig (10 %) og er ofte assosiert med invalidiserende symptomer som irritabel tarm, muskel-/skjelettsmerter og kronisk utmattelse. Nye (metabolom-) undersøkelser viser tegn til hypometabolisme og endret immunreaksjon, forenlig med kronisk (skjult) infeksjon.

Systematisk undersøkelse av 500 konsekutive egne pasienter, der «inngangsbilletten» har vært matoverfølsomhet, viser at allergi nesten aldri er årsaken. Praktisk talt alle pasientene har irritabel tarmsyndrom (IBS) med ufullstendig tømning og fermentering. Vel 70 % har dertil muskel-/skjelettplager og 85 % kronisk fatigue. Om lag halvparten av de med fatigue tilfredsstiller internasjonale krav til ME diagnose og er langvarig sykmeldt. Et utvalg av pasientene undersøkt med ultralyd og MRI viste stående tynntarmslynger fylt med væske, forenlig med tarmparese. Sykehistorien var gjennomsnittlig 26 år, og problemene begynte nesten alltid med plager fra magen, ofte etter langvarig antibiotika-behandling tidlig i livet. Deretter ballet problemene på seg, gjerne etter nye antibiotikakurer (og gastro-enteritter). Basert på disse erfaringene vil jeg konkludere med at matoverfølsomhet (inkludert glutenintoleranse uten cøliaki), irritabel tarm, muskel-/skjelettsmerter (inkludert temporomandibulær dysfunksjon), kronisk fatigue og ME er *en* sykdom, ikke sju forskjellige sykdommer.

Klassiske studier viser tap av melkesyrebakterier og økt vekst av gjærsopp (*Candida albicans*) i tarmen straks etter bruk av antibiotika. Tidligere mente man at slik endret tarmflora ville normaliseres i løpet av en ukes tid. Nyere studier viser imidlertid at det ikke alltid er tilfellet; noen ganger normaliseres tarmfloraen aldri. «Missing microbes» vil kunne gi vekst av uheldig flora, gjerne i biofilm med endret, nedregulert immunforsvar, som beskytter den patologiske floraen. Immuntoleranse oppnås bl.a. ved økt nedbryting av den essensielle aminosyren tryptofan («tryptophan depletion»). Tryptofan er midlertid morsubstans (substrat) for viktige hormoner som serotonin og melatonin – og mangel på serotonin kan forklare dårlig tarmperistaltikk og «brain fog» mens mangel på melatonin kan forklare dårlig søvn. Et typisk symptom hos disse pasientene er at de føler seg «aldri uthvilt». Den fysiske trettheten tror vi i stor grad skyldes oksidativt stress, kanskje fordi mangel på melkesyrebakterier fører til for mye oksygen i tarmen (redokspotensialet blir ikke tilstrekkelig lavt) og metabolismen skifter til aerob glykolyse med manglende energi-(ATP-)produksjon i mitokondriene (Warburg-effekt).

«Lavkarbo»-diett reduserer symptomene. «Tryptofanrike bioaktive peptider» er et nytt behandlingsprinsipp som utforskes. Psykofarmaka og probiotika gir kanskje mer skade enn gavn. Ugrasmiddelet glyfosat (Roundup) blokkerer syntesen av tryptofan i planter og mikrober – og slik reduksjon av vår naturlige tryptofankilde er bekymringsfull.

Mikrobenes rolle hos drøvtyggerne

Odd Magne Harstad, professor, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Ås

Drøvtyggerne har fire mageavsnitt; vomma, nettmagen, bladmagen og løpen. Gjæringskammer blir ofte brukt som betegnelse på mageavsnittene vom og nettmage og uttrykker det som skjer med fôret der, nemlig fordøyelse ved gjæring (fermentering). Det vil si anaerob (uten oksygen) nedbryting av fôr utført av mikrober. Karakteristisk for drøvtyggere er at de tygger drøv, dvs. de gulper fôret opp fra vom/nettmage, tygger det på nytt med samtidig innblanding av spytt, og deretter svelging på nytt.

Mikrobepopulasjonen i vom/nettmage er mangfoldig. Bakteriene utgjør den viktigste gruppen. Protozoene og gjærsopp er også viktig, men forekommer i et langt mindre antall enn bakteriene. Det er etablert arbeidsdeling mellom de ulike typene av mikroorganismer. Gruppen av *cellulolytiske* bakterier står sentralt. De er spesialistene til å fermentere celleveggstoffer i trevlerikt fôr som gras til næringsstoffer som vertsdyret kan utnytte til å produsere mjølk og kjøtt. Vom-/nettmagen har et godt tilpassa miljø for mikrobevekst, og det er etablert et gjensidig avhengighetsforhold mellom mikrobenes og vertsdyret (symbiose). Mikrobenes produserer mange næringsstoffer; flyktige fettsyrer med eddik-, propion- og smørsyre som kvantitativt viktigst, aminosyrer, B- og K-vitaminer. Disse kommer vertsdyret til nytte, samtidig som mikrobenes selv får dekket sitt behov av energi og næringsstoffer til vedlikehold av populasjonen. De flyktige fettsyrene er viktigste energikilde for vertsdyret, men de tjener også som viktige substrat/byggesteiner i synteseprosessen i kroppen. Eddik- og smørsyre er byggesteiner i fettsyntesen og propionsyre er viktigste substrat i nydannelsen av glukose (*glukoneogenesen*). Mikrobenes syntetiserer aminosyrer med utgangspunkt i adenosin- trifosfat, ATP, som energikilde og ammoniakk (NH_3) som en viktig byggestein. ATP blir produsert under fermenteringa av fôr, og NH_3 er et produkt fra nedbrytinga av fôrprotein i vom-/nettmage. Mikrobeprotein står for hele 70-90 prosent av samla proteinforsyning til tarmen. Fôrfettet består i hovedsak av umetta fettsyrer, og de blir i stor grad, ved hjelp av mikrobenes, omdannet til metta fettsyrer ved herding (biohydrogenering) i vom/ nettmage. Det er derfor hovedsakelig metta fettsyrer som blir tatt opp fra tarmen, og dette forklarer hvorfor fett i mjølk og kjøtt fra drøvtyggere har lavt innhold av umetta fettsyrer.

Ufordøyd fôr og mikrobemasse fra vom/nettmage blir transportert til tynntarmen, og det som ikke blir fordøyd og absorbert der blir utsatt for fermentering i tykktarmen. Den foregår i prinsippet som i vom-/nettmage. Flyktige fettsyrer produsert av mikrobenes og NH_3 blir absorbert der. Derimot kommer aminosyrene og vitaminene ikke vertsdyret til nytte fordi disse stoffene ikke lar seg absorbere fra tykktarmen.

Mikrobenes produserer metan (CH_4) under fermenteringa, hovedsakelig i vom-/nettmage. Metan er energirik og representerer et energitap for vertsdyret, og er samtidig en sterk klimagass.

Drøvtyggerne er unike. Ved hjelp av mikrobenes, er de i stand til å utnytte næringsstoffene i trevlerikt fôr som gras. De stiller ikke krav til kvaliteten på fôrproteinet fordi mikrobenes syntetiserer de nødvendige aminosyrene av nitrogenforbindelser som NH_3 . Mikrobenes sørger også for at drøvtyggerne er selvforsynte med B- og K-vitaminer.

Mulig vannbåren bakterie med betydning for inflammatorisk tarmsykdom hos barn

Christine Thorsrud¹, Petr Ricanek², Gøri Perminow³, Stephan Brackmann², Tone Tannæs², Morten H. Vatn^{2, 4} og Knut Rudi^{1*}

¹Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Ås; ²Akershus universitetssykehus; ³Ullevål, Oslo universitetssykehus; ⁴Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus.

*Foredragsholder/korrespondanse: professor Knut Rudi

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD), med tilstandene Crohns sykdom (CD) og ulcerøs kolitt (UC), innebærer en kronisk betennelse i tarmen. IBD anses som en multifaktoriell sykdom der genetikk, immunologi og miljøpåvirkning er medvirkende årsaker. Drikkevann er viktig miljøfaktor, og er blitt foreslått å ha en rolle i etiologien av IBD. Selv om det er vist at drikkevannsbakterier kan kolonisere tarmmukosa, har det ennå ikke blitt gjort noen systematisk undersøkelse av om disse kan ha betydning ved IBD. Derfor var målet med denne studien å undersøke sammenhenger mellom mikrobiotaen i drikkevann og i tarmmukosa ved IBD.

Totalt 227 vannprøver og 426 biopsier fra 30 CD-, 100 UC- og 68 ikke-IBD-pasienter ble benyttet som analysemateriale. Disse inkluderer prøver fra nyoppdagete, ubehandlede voksne og barn fra IBSEN 2 studien. Ved bruk av 16S rRNA gen analyser for å beskrive bakteriesammensetning fant vi en signifikant økning av en bestemt bakteriegruppe innen *Enterobacteriaceae* hos barn med IBD, da spesielt for UC. Videre fant vi en sterk økning av denne bakteriegruppen i betent tarmvev sammenlignet med normalt tarmvev. I tillegg fant vi signifikante sammenhenger mellom drikkevann og biopsier for den samme bakteriegruppen.

Våre resultater peker derfor mot at en potensielt vannbåren bakteriegruppe innen *Enterobacteriaceae* kan ha en viktig rolle ved IBD hos barn.

Inflammatorisk tarmsykdom: Påvisning av dysbiose i kliniske studier

Morten H. Vatn, *professor emeritus, Universitetet i Oslo*

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD), representert ved ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD), har økt i den vestlige verden fra tiden etter den 2. verdenskrig [1], og i den senere tid også i verden for øvrig [2]. Selv om noe av denne økningen kan skyldes bedret diagnostikk, er det mye som taler for at økningen er reell [3,4]. Som forklaring på økt forekomst av IBD over tid og geografisk variasjon av IBD i forskjellige deler av verden, anføres sosioøkonomiske forhold [5] og faktorer som påvirker den intestinale mikrobiota [6].

I tillegg til genetikkk anses ubalanse i forholdet mellom bakteriefloraen og vertsorganismen å representere den viktigste årsak til IBD, med utvikling av epitelial dysfunksjon og redusert mikrobielt mangfold [7]. I «The Hygiene hypothesis» [8] forklares denne ubalansen med at bedret hygiene kan bidra til intestinal dysbiose som en primær årsak til IBD hos genetisk disponerte individer. Denne hypotesen innebærer på den ene siden en ubalanse mellom normalt forekommende (comensale) bakterier, og på den annen side, utvikling av patogene bakterier som omgår de immunkompromitterte cellene i en endret slimhinnebarriere, noe som kan føre til kronisk inflammasjon.

Med «The Cold Chain hypothesis» [9] gis en mer direkte forklaring på årsaken til kronisk inflammasjon. Den postulerer at en immunkompromittert defekt i slimhinnen fører til en forsterket respons på spesifikke bakterier (eks. *Yersinia spp* og *Listeria spp*) som overlever kjøleskapstemperatur. *Mykobakterier*, spesifikke enteral- invasiv *E-coli spp* i tillegg til *Clostridium difficile spp* har også vært gjenstand for betydelig interesse [10-12].

Det er viktig å forsøke å besvare spørsmålene om endret bakterieflora (dysbiose) er en årsak til eller følge av IBD, om tarmsykdommene eller undergrupper av disse er forskjellige og om dysbiose gir grunnlag for behandling eller prognose. Samtidig er det spørsmål om representativiteten av unders kkelser i avføring sammenlignet med tarmbiopsier, som utgangspunkt for behandling.

Referanser

1. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn’s disease in the county of Copenhagen, 1962–87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:609–14.
2. Lofthus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504–17.
3. Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RFA. Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut.* 1998;43:494–8.
4. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24 Suppl 170:2–6
5. Logan RFA. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut.* 1998;42:309–11.
6. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation in the incidence of and mortality from inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1986;29:854–61.
7. Primates P, Goldacre MJ. Crohn’s disease and ulcerative colitis in England and the Oxford Record linkeage study area: a profile of hospitalized morbidity. *Int J Epidemiol.* 1995;24:922–8.
8. Frank DNA, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Nat Acad Sci.* 2007;104:13780–8.
9. Hugot J-P, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard J-P. Crohn’s disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012–5.
10. Ricanek P, Lothe SM, Szpinda I, et al. Paucity of mycobacteria in mucosal bowel biopsies from adults and children with early inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis.* 2010;4:561–6.
11. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn’s disease. *Gastroenterology.* 2004;127:412–21.
12. Sonnenberg A. Similar geographic variations of mortality and hospitalization associated with IBD and *Clostridium difficile* colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:487–93.

Sammenheng mellom kostfiber, tarmmikrobiota og utvikling av tykktarmskreft i en musemodell

Jan Erik Paulsen, professor Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Campus Adamstuen, Oslo

I oppdateringsrapport 2011 konkluderte World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer at det er overbevisende holdepunkter for at høyt inntak av fiberrik mat beskytter mot utvikling av kolorektal kreft. Mekanismene for denne beskyttelsen er ikke kjent.

Vi [1] har studert hvordan inulin (IN), cellulose (CE) og bryggerimask (BM) innblandet i kosten kan påvirke utviklingen av tarmkreft og mikrobiota i blindtarmen til A/J Min-mus som var behandlet med azoxymetan (et tykktarmskarsinogen). Disse musene utvikler et stort antall adenomer i både tykktarm og tynntarm, dog betydelig mer i tykktarmen sammenlignet med tynntarmen. Vår nye A/J Min-mus uten azoxymetan-behandling er også en god modell for spontan initiering, promotjon og progresjon av tykktarmskreft, i motsetning til den konvensjonelle Min-musen på C57BL/6J-bakgrunn [2]. Hver fibertype ble testet i to konsentrasjoner, 5 og 15 % i eksperimentdietten AIN-94M. Mikrobiotaen ble undersøkt ved sekvensering av 16S rRNA-genet.

Vi fant at musene som ble f ret med IN, hadde 50 % lavere total tumorbelastning (samlet overflateareal med tumor) i tykktarmen enn musene f ret med CE eller BM ($p < 0.001$). Overraskende viste det seg at alle fibertypene forårsaket en økning i tumorbelastning i tykktarmen n r dosen økte fra 5 til 15 % ($p < 0.001$). I tynntarmen derimot, ble tumorbelastningen verken påvirket av fibertype eller dose.

Studien viste også at effekten av kostfiber begrenset seg til tykktarmen, der hvor mesteparten av tarmens mikrobiota holder til. Videre analyse av blindtarmens mikrobiota viste at musene som ble f ret med IN, hadde signifikant lavere bakteriell diversitet enn musen som ble f ret med CE eller BM. Forholdet *Bacteroides/Firmicutes* var signifikant høyere i musene som fikk IN sammenlignet med musene som fikk CE eller BM ($p = 0.003$). En rekke bakteriegrupper viste signifikant assosiasjon med tumorbelastning i tykktarmen. Bakteriegruppene forbundet med lav tumorbelastning, ble hovedsakelig funnet i musene som ble gitt IN, for eksempel *Bacteroides*.

Våre resultater tyder på at type kostfiber kan spille en viktig rolle i utviklingen av kolorektal kreft og at den tumorhemmende effekten av IN er assosiert med betydelige forandringer i blindtarmens mikrobiota-profil.

Referanser

1. Moen B, Henjum K, Måge I, Knutsen SH, Rud I, Hetland RB, Paulsen JE. Effect of Dietary Fibers on Cecal Microbiota and Intestinal Tumorigenesis in Azoxymethane Treated A/J Min/+ Mice. PLoS One. 2016;19:11(5). doi: 10.1371/journal.pone.0155402.
2. S dring M, Gunnes G, Paulsen JE. Spontaneous initiation, promotion and progression of colorectal cancer in the novel A/J Min/+ mouse. Int J Cancer. 2016;138(8):1936-46. doi: 10.1002/ijc.29928.

Mikrobiota - diet och allergiutveckling

Agnes Wold, professor, Universitetet i Göteborg, Sverige

Atopisk allergi, som beror på bildning av IgE-antikroppar mot vanliga, ofarliga proteiner i födan och maten, är mindre vanligare bland barn i fattiga familjer och hos barn med många äldre syskon. Denna iakttagelse ledde till att den brittiske epidemiologen David Strachan 1989 formulerade Hygienhypotesen f r allergiutveckling. Strachan föreslog att gemensamt för en uppväxt i en fattig familj, och i en barnrik familj, är att barnen f r många infektioner tidigt och att detta gav immunsystemet stimuli till att mogna på korrekt sätt.

Hygienhypotesen  r med all sannolikhet riktig, men vi vet efter 30  r inte vilka mikrober som har gynnsam effekt på barnets immunologiska mognad och mekanismen bakom den allergiskyddande effekten. Studier av Paolo Matricardi i Italien har visat att tidiga mag-tarminfektioner  r mer allergif rebyggande  n tidiga luftvägsinfektioner, vilket pekar på mikrobiell exponering av mag-tarmkanalen som viktig för skydd mot allergiutveckling. Vår forskargrupp föreslog på 1990-talet att en utarmad tarmflora kunde ligga till grund för den snabba allergiutvecklingen. Detta baserade vi på studier av skillnader i svenska och pakistanska barns kolonisering med vanliga tarmbakterier. Några särskilda tarmbakterier som specifikt skyddar mot allergi har inte identifierats, men vi och flera andra forskargrupper har visat att barn som har få olika bakteriegrupper i tarmfloran under de första veckorna har större risk att utveckla allergi än de som har en artrik flora.

Friska människor och djur utvecklar en aktiv, specifik, immunologisk tolerans mot födoämnen, så kallad oral tolerans. Oral tolerans kan också framkallas hos djur som föds upp utan mikrober, men  r då mer kortlivad än hos konventionella djur. Oral tolerans uppkommer genom att f do mnespeptider tas upp av särskilda dendritiska celler och presenteras i lymfknutorna f r naiva T-celler som omvandlas till så kallade regulatoriska T-celler.

Att tarmfloran i tjocktarmen skulle styra allergiutveckling  r inte troligt, den har liten kontakt med immunsystemet. Mer troligt är att en artrik flora i colon avspeglar exponering för ett brett sortiment av bakterier och att en sådan bred stimulering, på ett sätt vi ännu inte vet, främjar toleransutveckling mot ofarliga icke-mikrobiella proteiner. Munflorans sammansättning skulle kunna vara mer relevant att studera - för detta talar att vi har sett en stark skyddseffekt mot allergiutveckling av att föräldrar suger på barnets napp för att rengöra den. Munhålan  r omgiven av lymfatisk vävnad och här skulle mycket väl tolerans kunna induceras.

Vad gäller dieten och allergiutveckling vet vi att tidigt intag av fisk, liksom opastöriserad mj lk  r skyddande (många studier), men att margarin ger mer allergi (också många studier). Det finns inget belägg för påståendet att omega-3-fettsyror skyddar mot allergiutveckling. Om ttat fett (både omega-3 och omega-6-fettsyror) hämmar T-cellers aktivering, delning och produktion av gamma-interferon och skulle därmed kunna motverka den aktivering av immunsystemet i nyföddhetsperioden som är viktig för att skydda mot allergiutveckling. Fisk innehåller visserligen omega-3-fetter, men kanske också andra komponenter som i stället stimulerar immunsystemet och uppväger fetternas negativa betydelse. De dietr d som idag ges till gravida m drar i Sverige (varning f r många fiskar, uppmaning att  ta om ttat fett och undika m ttat fett) kan vara kontraproduktiva ur allergisynpunkt.

Mikrobiota – inflammasjon og hjerte/kar-risiko

Marius Tr seid, *overlege/førsteamanuensis, Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus*

De siste årene har en rekke studier sannsynliggjort en sammenheng mellom tarmflora og hjertesykdom, og ulike mekanismer ser ut til å bidra: Tarmfloraens sammensetning har betydning for hvor mye energi som tas opp fra tarmen, og dermed for utvikling av fedme. Videre kan toksiner fra tarmbakterier utløse og vedlikeholde betennelsesprosesser i fettvev, som igjen kan bidra til insulinresistens og diabetes. Endelig kan næringsstoffer fra ulike matvarer som rødt kjøtt og meieriprodukter, omdannes av tarmens mikrober til metabolitter som kan forårsake atherosklerotisk hjertesykdom som hjerteinfarkt og hjerneslag. Det forskes nå på å behandle hjertesykdom ved å manipulere tarmens bakterier eller deres funksjon ved ulike strategier. Tarmfloraen er imidlertid veldig ulik fra person til person, og man må sannsynligvis persontilpasse slik terapi ut fra sammensetning av tarmfloraen hos den enkelte pasient.

Ny behandling mot *Clostridium difficile* ved pseudomembranøs kolitt

Kjetil Garborg, lege, Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus

Bruk av antibiotika påvirker tarmfloraen og forårsaker ofte diare som bivirkning. Den mest alvorlige formen for antibiotika-assosiert diareesykdom er pseudomembranøs kolitt. Den forårsakes av *Clostridium difficile*, en sporedannende, gram positiv, anaerob bakterie som kan produsere toksiner. Den toksinproduserende formen kan være sykdomsfremkallende, mens en ikke-toksinproduserende form er apatogen. Mens om lag 2 % av den voksne befolkningen er asymptomatiske bærere, kan bærerraten i sykehus være 20 % og i sykehjem helt opp til 50 %.

Clostridium difficile overføres oftest i sykehus eller andre helseinstitusjoner via kontaminerte overflater, direkte mellom pasienter eller via helsepersonell. Immunsvekkede pasienter, pasienter med behov for langvarig antibiotika og eldre med betydelig ko-morbiditet er spesielt utsatt for kolonisering og sykdom etter smitte med *C. difficile*.

Tradisjonell behandling av *C. difficile*-infeksjon (CDI) er antibiotika som metronidazol og vancomycin. Imidlertid opplever opptil en av tre pasienter residiv av CDI etter tradisjonell antibiotikabehandling, og 30-dagers mortalitet er estimert til nær 10 %. Residiv behandles også tradisjonelt med antibiotika, men gjentatte residiv er vanlig. Fidaksomicin, et smalspektret antibiotikum med lokal virkning i tarm, er vist å redusere residivfrekvensen signifikant sammenlignet med vancomycin, men preparatet er svært kostbart.

For å bryte den onde sirkelen med stadige residiv og gjentatt bruk av antibiotika, har man i over 30 år benyttet frisk tarmflora i behandlingen av CDI, vanligvis i form av feces fra frisk donor, såkalt fecal mikrobiota-transplantasjon (FMT). Den første randomiserte kontrollerte studien som viste effekten av FMT ble publisert i 2013. Studien viste at FMT administrert via nasojejunal sonde medførte varig kur hos 93 % av pasientene mens kun 31 % som fikk høydose vancomycin opplevde varig kur. Tilsvarende funn er senere vist i en randomisert studie der FMT ble administrert via et koloskop. Nylig ble også den første dobbelt-blindede studien av FMT publisert og viste at heterolog FMT via koloskop var signifikant mer effektivt enn instillasjon av autolog feces. FMT har etter hvert blitt et etablert behandlingstilbud ved mange sykehus i flere land. Ulempene med instillasjon av donor feces er risiko for overføring av ukjent smitte, og behov for tidkrevende og kostbar screening av donor for kjente smittsomme sykdommer. I tillegg er det økende oppmerksomhet rundt tarmfloraens innvirkning på kroppens metabolisme, immunapparat og sykdomsprosesser utenfor tarmsystemet, og langtids effektene av FMT er så langt lite dokumentert.

Den beste behandlingen av CDI er å gjenopprette en frisk tarmflora, men overføring av donor feces er forbundet med visse utfordringer. Instillasjon av FMT via nasojejunal sonde, gastroskop eller koloskop innebærer invasive prosedyrer med potensielle komplikasjoner, og overføring av donor feces kan medføre overføring av ukjente patogener og andre uheldige elementer. Innkapslet, nedfrosset feces for peroralt inntak har imidlertid vist lovende resultater i behandlingen av residiverende CDI. Videre finnes det lovende resultater og pågående forskning på rectal instillasjon av kultiverte bakterieblandinger som stammer fra human feces, der risikoen for overføring av patogener anses å være minimal og intervensjonen er lite invasiv.

Oksidasjoner uten bremses: Fellesnevneren for sykdom forårsaket av tarmdysbiose?

Jan Raa, *professor emeritus/senior-medarbeider, Unger-Vetlesens Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo*

Det er godt dokumentert at folk i Vesten ikke har en like rik mikroflora i tarmen som folk i samler- og jeger-samfunn. Uforsvarlig antibiotikabruk og kostholdet må påta seg ansvar for at det er blitt slik. I en velfungerende tarm er den mikrobielle diversiteten svært høy og artene “kommuniserer” innbyrdes slik at ingen blir utradert eller kommer i alvorlig mindretall. Sammenbrudd eller alvorlige forstyrrelser i dette økosystemet fører til dysbiose som kan gi seg utslag i en rekke ulike lidelser som kanskje har en felles årsak. Kan oksidativt miljø i tarmen og “oksidativt stress” v re fellesnevneren? Er oksigen-radikaler og redox-status signaler for utkobling energiproduksjonen i mitokondriene og stimulert glykolyse (Warburg-effekten) selv om oksigen er til stede (aerob glykolyse)? Hva taler for at lidelser som har sammenheng med tarmdysbiose kan være utløst av en slik biokjemisk omprogrammering og - i så fall - kan noe gjøres for å motvirke lidelsene?

Avføring som terapi

J rgen Valeur, lege/instituttbestyrer, Unger-Vetlesens Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus,
Oslo

Avføring blir i mange kulturer oppfattet som livgivende og forbundet med fruktbarhet.   spise ekskrementer (koprofagi) er utbredt i dyreriket, og bruk av feces i behandling av sykdom (koproterapi eller sterkoralmedisin) har lange tradisjoner.

Erkjennelsen av mikrobiomets betydning for helsen har revitalisert interessen for bruk av avføring som terapi. Såkalt fekal mikrobiotatransplantasjon (FMT) er nå foreslått som behandling mot en lang rekke lidelser som antas å bero på forstyrrelser i tarmfloraen, såkalte dysbioser. Den minst kontroversielle indikasjonen for bruk av slik behandling er gjenstridig *Clostridium difficile*-assosiert diaré. Ved andre tilstander må FMT fortsatt oppfattes som eksperimentell behandling.

I faglitteraturen fornemmer man store forventninger til FMTs rolle i fremtidens medisin, og manipulasjon av tarmfloraen som behandlingsprinsipp er kommet for å bli. FMT bør likevel betraktes som en midlertidig løsning: Det er nok ikke mange leger som vil insistere på å bruke avføring som terapi hvis det finnes gode alternativer. Det kortsiktige målet må være å få gitt tarmfloraen tilførsel i en ikke-flytende form. Det langsiktige målet må være å identifisere spesifikke mikrobielle funksjonsforstyrrelser og selektivt gjenopprette disse funksjonene. Det forutsetter at vi lærer oss langt mer om styringsmekanismene i tarmen – «mikrokratiet».

Fri flyt eller betent regulering av behandling med tarminnhold?

Arne Holst-Jensen, seniorforsker Veterinærinstituttet, medlem av Bioteknologirådet

Behandling av sykdom med tilførsel av tarmmikrobiota fra en antatt frisk person kan gi god effekt hos en del alvorlig syke personer. Mye tilsier at tilførsel av en gunstig tarmmikrobiota også kan virke sykdomsforebyggende, noe som kan forklare mange dyrs tendens til å spise egen eller andres avføring (koprofagi). Samtidig medfører slik behandling en del usikkerhet og risiko for utilsiktede bivirkninger. Juridisk faller mikrobiotatransplantasjon utenfor normale definisjoner av medisin, transplantasjon og behandling. Det er teknisk enkelt og derfor også billig å foreta mikrobiotatransplantasjon utenfor helsevesenet. Det har ført til at det de senere årene, delvis via internett, har oppstått en omfattende «gjør-det-selv» kultur.

Tarm- og diettrelaterte helseproblemer preger det moderne vestlige samfunn. Selv om moter og trender bidrar med betydelig støy i det offentlige ordskiftet er det liten tvil om at mange mennesker sliter med mer eller mindre kroniske plager. Å følge gode råd om kosthold og trening kan hjelpe en del av disse menneskene, men langt fra alle. Når rekken av råd som er fulgt blir lang, og man fortsatt ikke har oppnådd ønsket effekt, oppstår det naturlig nok stor fortvilelse. På sosiale medier formidles glade budskap fra personer med egne erfaringer og uten kommersiell interesse i saken. Det blir da fort små og få motforestillinger til en enkel, billig og effektiv behandling som man selv kan ordne med avføring fra en «frisk» person. Effekten er imidlertid ofte uforutsigbar, og det er en betydelig risiko for å få med skadelige virus eller bakterier.

En tarmmikrobiota er et komplekst samfunn bestående av hundrevis av arter av mikroorganismer i varierende mengder. Samspillet mellom disse, verten (menneske eller dyr) og miljøet (først og fremst diett) er enda mer kompleks. Som tommelfingerregel gjelder at jo mer kompleks tarmmikrobiotaen er, jo mer robust er den mot negative påvirkninger. Alt dette gjør at en tarmmikrobiota vanskelig kan karakteriseres i detalj og i praksis ikke kan renframstilles som et homogent, industrielt medisinsk produkt.

Et probiotikum består til sammenligning av en mindre mengde av noen få, antatt gunstige bakterietyper. Effekten er som regel relativt begrenset også i tid, og probiotika tilføres enten jevnlig (gjerne daglig i form av yoghurt) eller i forbindelse med at spesielle behov oppstår (antibiotikakur eller utenlandsreise; i form av tabletter). Sammensetningen av et probiotikum er godt karakterisert, og produktet er homogent og framstilles industrielt med streng kvalitetskontroll. Probiotika skal godkjennes av Mattilsynet før de kan markedsføres i Norge, og eventuelle helsepåstander må være vitenskapelig underbygget og godkjent i EU.

Mikrobiotatransplantasjon i regi av vårt helsevesen regnes i dag som eksperimentell behandling, og utføres bare på noen få sykehus og på pasienter med alvorlige, kroniske helseplager som tilbakevendende infeksjon med bakterien *Clostridium difficile*. Det innebærer at tilbud om mikrobiotatransplantasjon er utilgjengelig for mange som ville, eller tror de ville, ha god effekt av slik behandling. Mange land vurderer regulering som legemiddel.

Hvordan kan vi best lovregulere feltet slik at: 1) forebygging og behandling er trygg? 2) gode og trygge metoder gjøres tilgjengelige for så mange og så billig som mulig? 3) det legges til rette for god forskning på bruk av mikrobiotabasert forebygging og behandling? 4) det legges til rette for å bruke resultatene av forskningen?