

Probiotika återställer tarmens bakterieflora

Dagens levnadssätt har utrotat även de »goda« bakterierna

II Intresset för tarmen och tarmfloras funktion i kroppen är idag mycket stort. Forskning pågår på många håll i världen. Ett av de mest intressanta områdena är hur tarmfloran påverkar vårt immunsystem, och vilken effekt tillförsel av probiotika kan ha på immunsystemet.

Många okända funktioner

I tarmen lever en enorm mängd bakterier som bygger upp det vi kallar den »normala« tarmfloran. Det totala antalet bakterier som koloniserar vår kropp, och då framför allt tarmen, är tio gånger större än antalet kroppsegna celler. Man kan alltså säga att 90 procent av kroppens celler utgörs av mikroorganismer! Den största mängden bakterier återfinns i tjocktarmen, ca 10^{11-12} bakterier/g. I tunntarmen är bakterietalen betydligt lägre, ca 10^4-10^7 /ml. Bland de dominerande bakteriearterna i tjocktarmen finner man bifidobakterier och bakteroider, medan tunntarmens flora generellt domineras av laktobaciller och streptokocker.

Den normala tarmfloran har en rad funktioner, av vilka många säkert fortfarande är okända. Vad man vet är att bakterierna i tarmen är viktiga bl a för nedbrytning och upptag av föda, för aktivering av immunsystemet, stimulering av tarmrörelserna, produktion av vitaminer som t ex B-vitaminer samt omsättning av tarmslemhinnans celler.

Dessutom påverkar den bakteriella metabolismen utsöndringen av hormoner.

Tarmfloran interagerar med immunsystemet

Ett av de mest intressanta områdena är tarmfloras interaktion med immunsystemet. Tarmslemhinnan, som har en yta på ca 200 m², utsätts konstant för en enorm mängd antigener, framför allt från födan och tarmfloran, men även de partiklar som vi inandas når med tiden tarmen. Det är därför inte förvånande att ca 80 procent av immunsystemet finns i anslutning till tarmen, främst i tunntarmen.

Tarmens immunsystem, även kallat GALT, »gut associated lymphoid tissue«, är uppbyggt av Peyerska plack som är aggregat av lymfoida celler, enskilda lymfocyter spridda i lamina propria och s k intraepiteliala lymfocyter som sitter inpräncad i tarmepitelet.

Hos det nyfödda barnet är immunsystemet inte fullt ut-

SAMMANFATTAT

Tarmfloran är kroppens största »organ«, med stor påverkan på immunsystemet.

Miljön i tarmen kan förbättras med probiotika, »goda« bakterier, som också har effekter på immunsystemet.

Prebiotika, långa kolhydrater som når tjocktarmen i intakt form, kan förbättra överlevnaden av probiotiska bakterier i såväl mat som i tarmen, vilket i så fall förbättrar effekten av de probiotiska bakterierna.

Det verkar som om det mest fördelaktiga är att kombinera prebiotika och probiotika i samma produkt, synbiotika.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

vecklat. Bakteriell kolonisering har visat sig ha stor betydelse för utvecklingen av immunsystemet.

Immunsystemet kan sägas ha två olika, men lika viktiga, funktioner: att reagera på för kroppen skadliga antigener, som t ex patogena mikroorganismer, och att inte reagera på ofarliga antigener, som t ex födoämnen. Dessa båda funktioner har visat sig vara sammankopplade med varandra.

Mikrobiell stimulering av immunsystemet gör att immunförsvarets reaktivitet gentemot ofarliga antigener, som födoämnen, minskar [1-3]. Detta är en av orsakerna till varför man idag forskar på sambandet mellan tarmfloras sammansättning och aktivitet och utvecklingen av allergi. Forskning visar att tarmfloran hos den västerländska befolkningen dels har förändrats under de senaste årtiondena, dels skiljer sig från tarmfloran hos människor i utvecklingsländer, och det gäller både vuxna [4] och barn [5, 6]. Tarmfloran hos barn i Sverige är artfattigare och har en långsammare omsättning av bakte-

riestammar än den hos barn i Pakistan. Detta leder troligtvis till en försämrad bakteriell stimulering av immunsystemet.

En av de viktigaste egenskaperna hos tarmen är att den fungerar som en barriär mot omvärlden. Denna barriär vidmakt-hålls genom »tight-junctions« mellan tarmens epitelceller, genom produktion av IgA-antikroppar samt genom inverkan av den normala bakteriefloren. Det är av största vikt att endast ofarliga, för kroppen omsättningsbara ämnen passerar, medan skadliga substanser förs ut med feces.

Studier har visat att individer med mjölkallergi har en defekt IgA-produktion [7] och en ökad permeabilitet över tarmslemhinnan [8], vilket resulterar i en ökad absorption av makromolekyler [9]. Den ökade permeabiliteten orsakas troligtvis av lokala inflammationer till följd av överkänslighetsreaktioner mot allergenet, vilket skadar tarmslemhinnan [10].

Varför har tarmfloran förändrats?

Under det senaste århundradet har människans levnadssätt ändrats drastiskt vad gäller hygien, levnadsstandard, kostvanor och medicinering. Vi äter idag övervägande industriproducerad, steriliserad föda och använder konserveringsmedel, frys och kyl i stället för att fermentera födan. Detta har gjort att intaget av bakterier, framför allt mjölksyraproducerande bakterier [11], har reducerats kraftigt.

Användandet av antibiotika inom sjukvård och jordbruk, antibakteriella ämnen i tandkrämer, deodoranter, mat med m m är för mänskligheten också nya påfund. Vi har på många sätt steriliserat vår omgivning, vilket givetvis påverkat vår bakteriefloren.

Probiotika förbättrar miljön i tarmen

Probiotika är benämningen på mikroorganismer som har en positiv inverkan på hälsan genom att förbättra miljön i tarmen. Vanligtvis avser man mjölksyraproducerande bakterier såsom laktobaciller, bifidobakterier och vissa streptokocker.

I början av 1900-talet lade en forskare vid namn Elie Metchnikoff fram sina hypoteser om tarmfloras betydelse för den mänskliga organismens åldrande. Han hävdade att förruttnelseprocesser i tarmen alstrade gifter som bidrog till att degenerera den mänskliga organismen. Han hävdade vidare att tillförsel av mjölksyraproducerande bakterier, så kallade probiotiska bakterier, i form av yoghurt motverkade de skadliga förruttnelsebakterierna och därmed fördröjde åldrandet [12].

Idag pågår livlig forskning omkring probiotikans effekter på kroppen. Intag av probiotiska bakterier tycks ha många positiva effekter. I septembernumret 1999 av Trends of Immunology Today publicerades en artikel om probiotikans effekter på immunsystemet [13]. Där listades de positiva effekter som olika studier påvisat avseende probiotikaintag, till exempel förbättrad nedbrytning och upptag av födoämnen, prevention av cancer, prevention av infektioner i mag-tarmkanalen, reglering av tarmperistaltiken, prevention av ålderssymtom som osteoporos och artroskleros osv. Det verkar alltså som om Metchnikoff hade rätt i sina antaganden.

Vad gäller immunsystemet har intag av probiotika visat sig ha många olika effekter, till exempel ökad IgA-produktion [14], ökad makrofag aktivitet [15, 16] och ökad fagocytos [17]. Tillförsel av vissa probiotiska bakterier minskar också halterna av inflammatoriska mediatorer som TNF- α och α_1 -antitrypsin, vilket kan tyda på att probiotika har en läkande effekt på tarmslemhinnan.

Vad är prebiotika?

Prebiotika är en benämning på långa kolhydrater, som oligo- och polysackarider, vilka inte kan brytas ned av tunntarmens

enzymer utan när tjocktarmen i intakt form. Där fungerar de som föda åt vissa bakterier, till exempel bifidobakterier. Intaget av olika former av prebiotika har visat sig både sänka halterna av förruttnelsebakterier och påverka kroppen på många positiva sätt; till exempel verkar det som om prebiotika kan skydda mot utveckling av cancer [18]. Vidare kan prebiotika förbättra överlevnaden av probiotiska bakterier i såväl mat som i tarmen, vilket i så fall förbättrar effekten av de probiotiska bakteriererna.

Det verkar därmed som om det mest fördelaktiga är att kombinera prebiotika och probiotika i samma produkt, vilket kallas för synbiotika.

Bakteriell logistik och val av probiotika

Bakteriell logistik kan definieras som lagringsstabilitet och transport av bakteriekulturer från mun till avsedd region i mage och tarm. Beredningsformerna varierar. Idag kan dessa utgöras av flytande livsmedel som till exempel yoghurt, med eller utan tillsats av så kallade goda tarmbakterier. För att förbättra hållbarheten frystorkas de probiotiska bakteriekulturerna. Man kan då använda pulvret direkt eller förpacka det i kapslar eller tabletter för att förbättra bakteriernas överlevnad vid passagen av magsäck och galla. Normalt dör majoriteten av bakterierna under denna passage.

De flesta farmaceutiskt orienterade produkter utgörs av probiotika i kapslar. Problemet med denna förpackningsform är att gelatinkapslar till viss del, ca 15 procent, består av vatten. Detta medför nedsatt lagringsstabilitet, då de frystorkade bakterierna skadas om de inte på något specifikt sätt skyddas, vilket medför nedsättning av viabilitet och kvalitet [19].

Den förpackning som gör det möjligt att lagra och seriöst distribuera probiotikakulturer är i form av en lågkompressionstablett med reglerad upplösning i mage och tarm. Konventionell tabletering är omöjlig att använda, då innehållet skall utgöras av levande bakteriekulturer. Upplösningen av en tablett/kapsel skall vara sådan att bakteriekulturerna börjar verka i tunntarmen. Beroende på val av probiotikakulturer bör upplösningstiden variera något. Fördelen med probiotika i tablettform är att man kan reglera upplösningstiden.

Då bakterienivån är lägre i tunntarmen än i tjocktarmen torde det vara lättare att påverka tarmfloran med probiotika i tunntarmen. Prebiotika i form av till exempel inulin (fruktoooligo- eller fruktopolysackarider) har sin största effekt i tjocktarmen.

Vilka bakteriekulturer är effektivast?

Det finns olika uppfattningar om vilka bakteriekulturer som är effektivast. Den ursprungliga probiotikateorin enligt Metchnikoff argumenterade att man skulle använda så kallade matkulturer, till exempel yoghurt eller surkål, för att uppnå en »inre rening« i mag-tarmsystemet [12]. På senare tid har det ansetts att tillförsel av så kallade tarmbakterier med humant ursprung vore det effektivaste. Det senare bygger på teorin att probiotikabakterier skall kolonisera i tarmen.

Då tarmfloran hos de flesta individer i sin sammansättning är relativt stabil, speciellt i tjocktarmen, är det svårt att hitta studier som verifierar den så kallade koloniseringsteorin. Vad som lättare går att påverka är tarmfloras aktivitet. Probiotika har visat sig ha ett flertal effekter på tarmfloran avseende till exempel enzymaktivitet, endokrinologisk aktivitet [20] och naturligtvis också immunologisk aktivitet [14-16]. Dessa effekter har man kunnat se med såväl så kallade tarmbakterier som så kallade matbakterier. Därtill råder det en viss förvirring avseende definitionen av dessa två grupper, varför en och samma bakterieart kan anses tillhöra båda dessa grupper!

I ett ekologiskt sammanhang kan man förstå att intaget av

eller behovet av ett intag av probiotika ersätter den minskning av intag som modern konserveringsteknik har medfört [11]. Eftersom minskningen inte avser en specifik mjölksyrabakterie torde intag av probiotikaprodukter bestående av flera olika kulturer vara att rekommendera, speciellt som studier visat att olika bakteriearter har olika nischer i sin relation till immunsystemet. En komplex bakterieflora utgör en säkrare grund för ett friskare immunsystem. Dock bör påpekas att vissa probiotikabakterier, så som singelkulturer, naturligtvis kan uppvisa en gynnsam effekt på tarmfloran var för sig. Detta finns dokumenterat och patenterat av vissa probiotikaproducenter.

Svårt att jämföra studier

Således är troligen probiotikans effekt på individen beroende av såväl val av bakterier som antal bakterier, kvalitet eller livskraft hos bakterierna, bakteriernas lagringsstabilitet och produktens totala logistik från intag ned till målområde i tarmen. Detta påverkar naturligtvis den dos av bakterier som krävs för att uppnå önskad effekt. Denna dosvariation kan därför vara så stor som E4–5, dvs faktor 10 000–1 000 000 per dag eller dostillfälle! Generellt sett krävs det högre doser för att påverka mikrofloran i tjocktarmen än i tunntarmen, jämför antalet bakterier/ml.

Då de flesta studier som presenterats inte har tagit den bakteriella logistiken tillräckligt på allvar är det mycket svårt att jämföra studier med varandra. Det förklarar troligtvis delvis de skiftande resultat som forskningen presenterat. Detta torde vara den största utmaningen i framtida studier. I avvaktan på fler kliniska studier kan man inte hävda att probiotika har specifik effekt på olika sjukdomstillstånd, utan endast framhålla att intag av probiotiska kulturer har en allmänt hälsosam effekt.

Referenser

1. Kim JH, Ohsawa M. Oral tolerance to ovalbumine in mice as a model for detecting modulators of the immunologic tolerance to a specific antigen. *Biol Pharm Bull* 1995;18:854-8.
2. Moreau MC, Corthier G. Effect of gastro-intestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. *Infect Immun* 1988;56:2766-8.
3. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of the intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1739-45.
4. Moore WEC, Moore LH. Intestinal flora of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:3202-7.
5. Adlerbert I, Carlsson B, de Man P, Jalil F, Khabn SR, Larsson P, et al. Intestinal colonisation with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 199;80:602-10.
6. Adlerbert I, Carlsson B, Mellander L, Hanson LÅ, Jalil F, Svanborg C, et al. High turn-over rate of Echerichia coli strains in the intestinal flora of infants in Pakistan. *Epidemiol Infect* 1998;121:587-98.
7. Isolauri E, Virtanen E, Jalonen T, Arvilommi H. Local immune response measured in blood lymphocytes reflects the clinical reactivity of children with cow's milk allergy. *Pediatr Res* 1990;28:582-6.
8. Jalonen T. Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestations of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:737-42.
9. Heyman M, Gasset E, Ducroc R, Desjeux JF. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;24:197-202.
10. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics; a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-86.
11. Ahrné S, Franklin A. Djurhållning och livsmedelshandtering i våra dagar. Modern konservering har ändrat tarmfloran. *Läkartidningen* 1997;94:3493-5.
12. Metchnikoff E. The prolongation of life. Revised edition, 1907,

translated by MC Heinemann, London. *Dairy Sci Abstr* 1974; 36: 656.

13. Dugas B, Mercier A, Lenoir-Wijnkoop I, Arnaud C, Dugas N, Postaire E. Immunity and probiotics. *Trends of Immunology Today* 1999;20:387-9.
14. Perdigon G, Alvarez S, Nander de Macias ME, Roux ME, Pece de Ruiz Holgado A, et al. The oral administration of lactic acid bacteria increases the mucosal intestinal immunity in response to enteropathogens. *J Food Protect* 1990;53:404-10.
15. Perdigon G, de Macias N, Alvarez S, Oliver G, de Ruiz Holgado AA. Effect on perorally administered lactobacilli on macrophage activity in mice. *Infect Immun* 1986;53:404-10.
16. Perdigon G, de Macias N, Alvarez S, Oliver G, de Ruiz Holgado AA. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with Lactobacillus casei and Lactobacillus acidophilus. *Immunology* 1988;63:17-23.
17. Schaffri EJ. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1994;78:491-7.
18. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998;19(2):281-5.
19. Laulund S. Commercial aspects of formulation, production and marketing of probiotic products. Human health: The contribution of microorganisms. London: Springler-Verlag; 1994.
20. Gorbach SL. Function of the normal human microflora. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986;49:17-30.

Fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

SUMMARY

Probiotics improve the gastro-intestinal microflora

Lennart Cedgård, Anna Widell

Läkartidningen 2001;98:5753-5

Modern life style has lead to a reduced intake of beneficial bacteria. A healthy gastrointestinal microflora is vital to the immune system. Probiotic products could improve this balance.

Correspondence: Lennart Cedgård, Wasa Medical Group, Box 53182, SE-400 15 Göteborg, Sweden (probiotics@wasamedicals.se)