

# Den bioekologiska medicinen har kommit för att stanna

Om flora, synbiotika, immunitet och resistens mot sjukdom



**STIG BENGMARK**, professor, honorary visiting professor vid University College, Londons universitet  
s.bengmark@ucl.ac.uk

Ett väl fungerande ytskydd och en stabil barriär mot skadligt inflytande från omgivningen är en förutsättning för liv och hälsa hos både plantor och djur. Även om mycket fortfarande är okänt så har under senare år kunskapen om hur det fungerar ökat dramatiskt. Barriären, som har tre huvudkomponenter: fysisk barriär, naturlig (medfödd) immunitet och förvärvad immunitet, har beskrivits som tre-i-ett-barriären. Dess olika funktioner är väl invävda i varandra och fysiskt oskiljaktiga. Den rent fysiska barriären, mukosa/hud och bakteriefloran, är i många avseenden också bärare av de immunologiska funktionerna. En intim samverkan mellan flora och mukosa/hud är en förutsättning för ett väl fungerande ytförsvår. Speciellt gäller detta för våra två i särklass största kroppsytor, mag-tarmkanalen och andningsorganen, som om de plattas ut har ytor motsvarande en tennis- respektive fotbollsplan, att jämföra med huden hos en vuxen, <math>2\text{ m}^2</math>. Det är idag ett accepterat faktum att huvudparten av vårt immunsystem är förlagt till mag-tarmkanalen (Figur 1).

## Floran har en nyckelfunktion

Det är överraskande att erfaras att vår kropp innehåller, eller åtminstone skall innehålla, >10 gånger fler bakterieceller (prokaryotiska celler) än kroppsceller (eukaryotiska celler), och åtminstone hundra gånger fler prokaryotiska än eukaryotiska gener. Mängden flora i kroppen har uppskattats till i tarm 1–2 kg, hud 200 g, mun, lungor och vagina vardera 20 g, näsa 10 g och ögon 1 g. En väl sammansatt flora består av ca 500 olika bakterier, dock är det bara ett fyrtiotal som finns i större mängder. Det är speciellt angeläget att påpeka att ca 60 procent av kroppens mikroorganismer ännu inte är identifierade, vilket beror på att de inte varit odlingsbara med traditionell teknik. Vi vet att de finns där, därför att deras DNA har identifierats med modern cellbiologisk teknik. Det måste påpekas att det på inget sätt är uteslutet att det kan finnas specifika, ej odlingsbara patogener vilka orsakar sjukdomstillstånd med hittills oförklarad sjuk-

domsbakgrund, som autism och inflammatoriska tillstånd, t ex koliter och artrit.

## Kommunicerar med tarmväggen

Flora och tarmvägg utbyter regelbundet information genom bl a kemiskt signalspråk, något som fått namnet quorum sensing. I detta informationsutbyte deltar troligen alla typer av celler i tarmväggen, men speciellt mukosaceller, M-celler och sk dendritiska celler. De senare är unika, eftersom de kan sända utskott mellan mukosacellerna och tarmlumen för att »sampla« från innehållet (Figur 2). Vanligtvis förflyttar sig därefter dessa celler med sitt innehåll till närliggande lymfkörtlar. Till skillnad från makrofagerna så dödar inte de dendritiska cellerna sitt »byte«, utan behåller det under flera dagar för att utvinna information. På basen av sådan information dirigerar de dendritiska cellerna kroppens T-celler. En dendritisk cell anses styra 1 200–1 500 T-celler, och inriktningen på denna aktivitet syns helt baseras på erhållen information från det som absorberats från tarmlumen, och då speciellt från mikroorganismen (Figur 3).

## Modern livsstil reducerar floran

Floran ärvs i huvudsak från modern. Den grundläggs tidigt och är inte möjlig att permanent förändra senare i livet. Den förblir densamma genom hela livet och anses vara så specifik för den enskilde individen att man i princip kan använda den i identifieringssyfte. Floran är ytterst känslig för omvärlden och reduceras lätt. Västerländsk livsstil – rik på stress, industriellt bearbetad, raffinerad föda, omvärldsgifter inklusive läkemedel – utgör stor påfrestning på floran, vilket lett till att västerlänningar i gemen har en signifikant reducerad flora vad gäller både mängd och komposition/komplexitet. Ofta saknas i västerlänningens flora betydande fiberfermenterande laktobaciller som *Lactobacillus* (*Lb*) *plantarum* och *Lb paracasei*. Vid svårare sjukdom försvinner stora delar av vår skyddsflora redan inom bara några timmar. Så har t ex huvudparten av patienterna i intensivvården i det närmaste helt förlorat sin skyddsflora. Astronauter som återvänder till jorden har också förlorat sin laktobacillflora, som i stor utsträckning har ersatts med olika potentiellt patogena mikroorganismer. Återställandet av den normala floran, t ex efter antibiotikabehandling, tar också mycket längre tid än man tidigare trott, ofta månader och år, vilket i stor utsträckning förklarar den immunologiska »utarmning« som kan iaktas efter t ex antibiotikabehandling och som manifesterar sig i bl a ökad känslighet för nya infektioner.

## Molekylärbiologin till stor hjälp

Modern cellbiologisk teknik gör det möjligt att i detalj studera florans komposition också vid olika sjukdomstillstånd. Nyligen publicerad forskning visar att florans mångfald vid ulcerös kolit är reducerad med ca 30 procent och vid Crohns sjukdom med

### SAMMANFATTAT

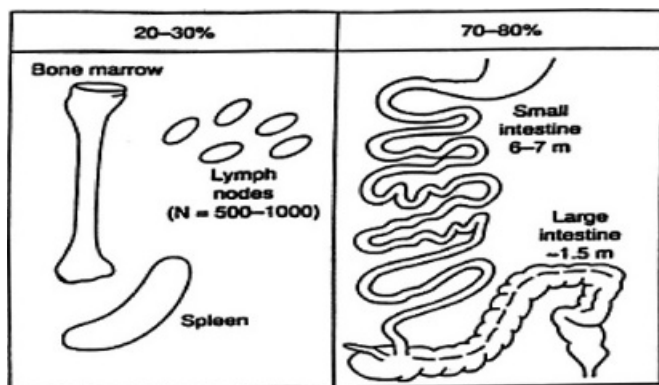
**Mer än tre fjärdedelar** av kroppens immunceller liksom produktion av immunglobuliner förekommer i anslutning till mag-tarmkanalen.

**Tarmfloran samverkar** med mag-tarmkanalens celler i skapandet av resistens mot både akut och kronisk sjukdom.

**Västerländsk livsstil** reduce-

rar kvantitativt och kvalitativt florans sammansättning och funktion, något som åtminstone delvis kan kompenseras genom extern tillförsel av mjölksyrabakterier.

**Endast en minoritet** av sådana bakterier har emellertid starkare hälsounderstödjande effekter.



**Figur 1.** Lokalisering av kroppens immunförsvår. Schematisk illustration som visar den procentuella fördelningen av immunglobulinproducerande immunocyter. Reproducerad efter Brandtzaeg P, et al. *Gastroenterology* 1989;97:1562-84, med tillstånd av American Gastroenterological Association.

så mycket som 50 procent. Det har också iakttagits vid dessa sjukdomar att mukosan till synes helt förlorat sin förmåga att »hålla borta« oönskade bakterier. Som exempel har man vid Crohns sjukdom funnit en mångdubbelt ökad mängd av s k adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) direkt på slemhinnan hos dessa patienter. Sannolikt är förhållandena likartade också vid andra kroniska sjukdomstillstånd, även om det inte undersökts, men ny teknik gör undersökning möjlig och önskvärd.

### Prebiotiska fibrer viktiga för god probiotisk funktion

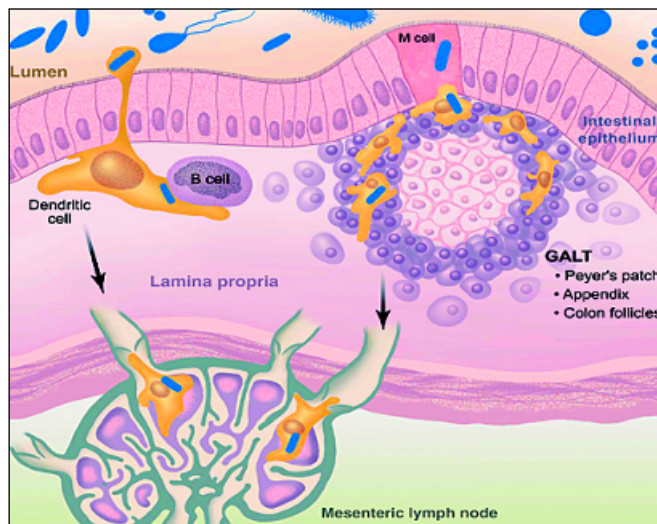
Våra paleolitiska förfäder konsumerade inte bara mångdubbelt mer av olika växtfibrer än vad vi gör. De konsumerade också kanske miljontals gånger mer av diverse bakterier. Jorden var deras skaffereri, och all förvarad mat var rejält fermenterad och därför rik på bakterier. Långt in på 1900-talet var fermenterad föda, som surkål, ett väsentligt inslag i hushållet. Dagens hygien med sterilisering och pastörisering har så gott som helt eliminerat vår möjlighet till bakterietillskott, samtidigt som intaget av växtfiber dramatiskt sjunkit i hela västvärlden. Vår väsentligaste källa för tillskott av bakterier utifrån är i dag främst konsumtion av färsk frukt och grönsaker, men också denna konsumtion är klart otillfredsställande för många människor.

### Fermentering viktig för homeostas

Det har sagts att vår kropp består av mer än två miljoner olika ämnen, vilka vid hälsa finns i exakta proportioner – i s k homeostas. Även om kroppen är duktig på att syntetisera kommer de flesta substanser utifrån, ofta bundna till växtfibrer, och frisätts först i grovtarmen med hjälp av mikrobiella enzymer. Det har beräknats att våra paleolitiska förfäder på årsbasis åt från ca 500 olika plantor, något som hos den moderna människan reducerats till 75 procent av födan från 17 plantor, och 50 procent från åtta sädeslag. Därtill har dagens föda ofta konserverats på olika sätt, torkats, frusits, kokats etc, processer som alla är kända för att reducera tillgången på viktiga närämnen och antioxidanter. Kraftig upphettning ökar dessutom signifikant innehållet av olika mutagena substanser, speciellt i närvaro av fett och socker.

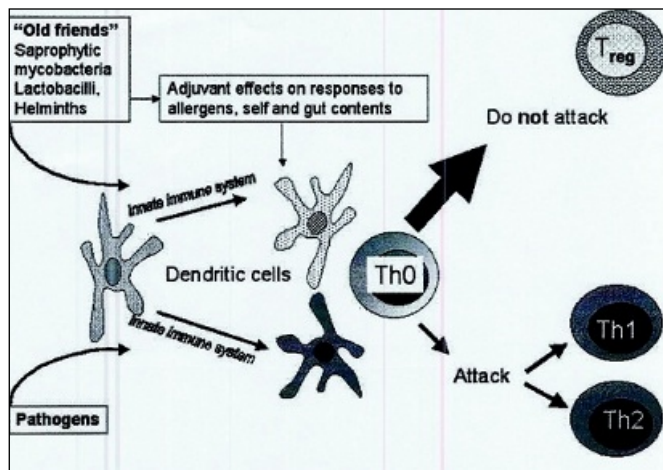
### Defense by diversity

Begreppet »defense by diversity« har nyligen myntats. Vi kommer tilltagande till insikt om mångfaldens betydelse för vår hälsa – mångfald i födointag men också i flora. Västvärldens ensidiga inriktning på sädes- och mejeriprodukter (huvudparten



**Figur 2.** Kontinuerlig immunkontroll av tarminnehållet. Barriären mellan tarmlumen, dess flora och lamina propria består av ett enda lager av epitelceller, s k enterocyter. Förutom att dessa celler kan ta upp olika näringspartiklar utövar de en viktig funktion i immunförsvaret. M-celler är specialceller med uppgift att presentera prov tagna från tarmlumen för de s k dendritiska cellerna, som finns i Peyers plack. Fria dendritiska celler kan på egen hand ta prov från tarmlumen genom att skicka ut utskott genom s k tight junctions mellan enterocyterna. Antigena strukturer hos det upptagna materialet identifieras och presenteras för B- och T-lymfocyter, vilket huvudsakligen sker efter att de dendritiska cellerna migrerat till närliggande mesenteriska lymfkörtlar. Reproducerad efter Kraehenbuhl JP, Corbett M. *Science* 2004;303:1624-5, med tillstånd av Taina Litwak, Litwak Illustration Studio.

kommer från gravida kor, som i vissa länder också ges hormontillskott), rika på proinflammatoriska molekyler, stressmolekyler, hormoner och tillväxtfaktorer, associeras alltmer med den epidemien av kroniska sjukdomar som sveper fram över världen. En viktig orsak till vår tilltagande ohälsa är ett minskat intag av färsk frukt och grönsaker men också en minskad tillgång till hälsofrämjande bakterier. Viktiga skyddssubstanser, antioxidanter som polyfenoler och kanske speciellt flavonoider, utvinns med florans hjälp från de plantor som vi äter, och flera av dessa har mångdubbelt större antioxidativ effekt än traditionella vitaminer. Sådana ämnen finns i tusentals i växtriket, mer än 4 000 har identifierats enbart av flavonoider, men deras hälsoeffekter är bara någorlunda utforskade för mindre än en handfull. Åtskilliga av dessa substanser, kanske hundratusentals, är vad som kallas »chemo-preventive agents«. Bland de mera kända finns isotiocyanater och kaempferol i kålgrönsaker, epigallokatekin-3-gallat (EGCG) i grönt te, koffeinsyra i kaffe, kapsaicin i chilipeppar, chalkoner i äpplen, euginol i kryddnejlika, gallsyra i rabarber, hesperidin och naringenin i citrusfrukter, myricetin i bär, kvercetin i lök och äpplen, resveratrol och andra procyanidiner i rödvin och jordnötter, liksom olika kurkuminoider (bl a i gurkmeja). Kurkumin, en av de få man tittat närmare på, har visat sig vara inte bara en unik antioxidant, utan också en helt atoxisk och stark inhibitor av NF- $\kappa$ B, COX-2, LOX, iNOS m fl molekyler och gener, alla kända för sina omfattande proinflammatoriska effekter i kroppen. Växtantioxidanterna utvinns så gott som helt med hjälp av mikrobiella enzymer, främst i grovtarmen. Därtill syntetiserar florans en mångfald nyttiga ämnen inklusive diverse vitaminer, koagula-



**Figur 3.** Reglering av immunförsvaret. Patogena och icke-patogena (old friends) tarmbakterier utövar olika aktivering av de celler som kallas antigenpresenterande celler. I centrum för aktiviteten står de dendritiska cellerna, vilka styr de effektiva cellerna och de regulatoriska T-celler med uppgift att reglera immunförsvaret genom att antingen acceptera eller attackera inkräktarna. Reproducerad efter Rook GA, Brunet LR. Gut 2005;54:317-20, med tillstånd av BMJ Publishing Group.

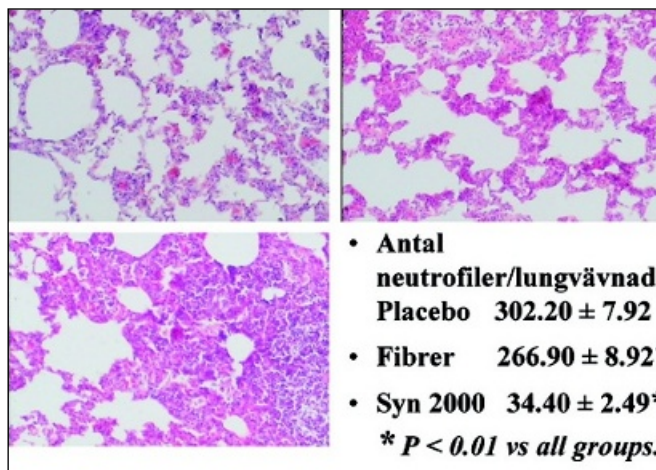
tions- och tillväxtfaktorer. En riklig flora måste därför ses som en väsentlig förutsättning för god hälsa.

**Hyperinflammation och kroniska sjukdomar**

Den som lever ett liv med måttlig fysisk och psykisk stress, äter rikligt med färsk frukt och grönsaker, och som inte utsätts för större tillförsel av kemikalier inklusive läkemedel behöver helt säkert inget extra tillskott av bakterier utifrån. För stressade nutidsmänniskor och för sjuka personer som intar läkemedel är situationen helt annorlunda. Gemensamt för de flesta, om inte alla, akuta och kroniska sjukdomstillstånd är förhöjda nivåer i kroppen av prooxidanter (förhöjt S-homocystein), låga nivåer av antioxidanter (glutation, folinsyra m fl), förhöjda serumnivåer av fria fettsyror, förhöjda nivåer av akutfasproteiner som C-reaktivt protein (CRP), proinflammatoriska cytokiner och koagulationsfaktorer – och i de fall där det studerats – starkt reducerad flora till både mängd och mångfald av bakteriestammar (diversity). Gemensamt för dessa patienter är också ett, jämfört med friska personer, långvarigt reducerat intag av färsk frukt och grönsaker.

**Ytterst varierande effekter**

Tillförsel av bakterier utifrån (probiotika) har en dokumenterat starkare hälsoeffekt om det sker tillsammans med växtfibrer (prebiotika), viktiga substrat för bakteriernas tillväxt och funktion. Kombinationen av pre- och probiotika har getts namnet synbiotika (efter den synergieffekt som uppnås), och behandlingen har följaktligen kommit att kallas synbiotisk behandling. Erfarenheten så här långt är att det med synbiotisk behandling varit lättare att iakttä starka hälsoeffekter vid experimentell behandling av djur med inducerad sjukdom än på människa med »spontan« utvecklad sjukdom. En del av förklaringen kan också vara att en i relation till kroppsvikt väsentligen större dos oftast ges till experimentdjur än vad som hittills använts på människa. Det har också på människa visat sig lättare att framkalla omfattande effekter av synbiotikabehandling vid akuta än vid kroniska sjukdomar. Det ser ut som om de största effekterna som hittills iakttagits på människa har erhållits i



**Figur 4.** Synbiotisk behandling förhindrar neutrofilinfiltration och vävnadsskada i lunga i experimentdjurmodell. A. Placebobehandlade. B. Behandlade med växtfibrer. C. Behandlade med levande laktobaciller och växtfibrer (Synbiotic 2000). D. Inflytande på antal neutrofiler i lungvävnad efter behandling. Reproducerad efter Bengmark S. Journal of Organ Dysfunction – JOD 2005;1:6-17, med tillstånd av Universitetsforlaget, Oslo.

en relativt liten grupp av patienter, som blivit föremål för »total flora replacement« (TFR), en behandling där den egna floran eliminerats genom omfattande antibiotikabehandling, och omedelbart därefter följts under flera dagar med omfattande lavemang med feces från annan frisk person. Total bot med TFR har kunnat iaktas framför allt i fall av infektion med Clostridium difficile (C diff) men också i få men intressanta fall av ulcerös kolit, där definitiv bot rapporterats. Det är så vitt man nu vet inte möjligt att permanent ersätta floran, så den troligaste förklaringen till den goda effekten är att gästfloran nog haft förmåga att permanent utrota en känd (ex C diff) eller okänd patogen. Erfarenheterna med TFR kan möjligen ge en fingervisning om hur komplexa framtida probiotiska preparationer möjligen kan komma att bli. Men dit är vägen lång, mycket lång. Sannolikheten är dock stor att framtida synbiotisk behandling kommer att använda preparationer baserade på en mångfald av probiotiska bakterier och åtskilliga prebiotiska fibrer.

Den kliniska effekten hos olika laktobaciller varierar stort från en mjölksyrabakterie till en annan. I själva verket är det endast för en minoritet av sådana bakterier som mera påtagliga hälsostödjande effekter kunnat iaktas. Jämförande studier visar en slående skillnad i t ex förmåga att inducera cytokiner som t ex IL-12 och TNF-α, varierande från stark (Lb casei) till ingen (Lb reuteri): Lb casei >> Lb plantarum Lb1 > Lb fermentum Lb20 ≈ Lb johnsonii La1 ≈ Lb plantarum 299v >> Lb reuteri. Drömmen om en enskild magisk bakterie som i sig förenar alla goda hälsobefrämjande egenskaper ter sig alltmer avlägsen. Egen erfarenhet och studium av existerande litteratur leder närmast till slutsatsen att observerbar klinisk effekt tilltar från ingen/obetydlig till betydande allteftersom man går från single(mono)strain-probiotika till totalt »utbyte« av flora – TFR: singlestrain-probiotika < multistrain-probiotika < eller ≈ singlestrain/singlefiber-synbiotika < multistrain/multifiber-synbiotika < TFR.

**Noggranna urvalskriterier**

Även om andra bakterier som E coli Nissle och svampar som Saccharomyces boulardi (i sin egenskap av nukleinsyradonator

också ett prebiotikum) använts, så är det främst mjölksyrabakterier som kommit att prövas som probiotika. Det överväldigande flertalet bakterier för probiotiskt bruk har utvalts utan någon dokumentation av biologiska effekter. Kommersiellt gescäft med probiotika är omfattande. Ofta använder man som probiotika sådana bakterier som mjölkindustrin kommit att använda. Kliniskt dokumenterbara effekter har också ofta utblivit. Ljungh-Wadströmgruppen i Lund har mer än någon annan verkat för att probiotika skall väljas ut på basis av väl dokumenterad bioaktivitet och har för ändamålet föreslagit en kombination av ett flertal karakteristika som transkribering av NF- $\kappa$ B, produktion av pro- och antiinflammatoriska cytokiner, produktion av bioaktiva peptider, heat shock-proteiner och andra peptider och proteiner, men också dokumenterad förmåga att bryta ner starka fibrer som inulin och förmåga att producera/frisätta antioxidanter. Vid genomgång av 350 bakterier från mänsklig tarm och 180 plantbakterier fann de med dessa kriterier endast ett mindre antal som kunde anses vara lämpliga kandidater till probiotika.

### Tre starka P: plantarum, paracasei, Pediococcus

Endast en minoritet av tillförda bakteriestammar har förmåga att överleva i den för bakterier tuffa miljö som magsäck och tunntarm utgör. Det har hävdats att bakterier bör finnas i en koncentration på minst 10<sup>7</sup> för att ha klinisk effekt. När överlevnaden hos en handfull olika laktobaciller efter passagen genom mage och tunntarm i en finsk studie undersöktes på ileostomipatienter, så visade sig bara en, *Lb plantarum*, ha uppnått denna kritiska koncentration, medan t ex en kommersiellt mycket använd probiotisk laktobacill, *Lb rhamnosus*, hade reducerats från givna 10<sup>9</sup> till 10<sup>2</sup>. Det är också bara en minoritet av laktobaciller som kan bryta ner/fermentera oligosackarider som inulin. Vid en systematisk genomgång visade sig bara 8 av 712 undersökta mjölksyrabakterier ha denna egenskap, nämligen: *Lactobacillus plantarum* (flera stammar), *Lactobacillus paracasei* subspecies (ssp) *paracasei*, *Pediococcus pentosaceus* och *Lactobacillus brevis*. Laktobacillers förmåga att eliminera/reducera en patogen flora är också ytterst varierande. När förmågan att eliminera 23 olika stammar av *Clostridium difficile* i en nyligen publicerad undersökning studerades hos 50 olika mjölksyrabakterier, så var mer än hälften av laktobacillerna totalt ineffektiva, åtta hade effekt på några stammar, men bara fem var effektiva mot alla: tre stammar av *Lb plantarum* och två stammar av *Lb paracasei* ssp *paracasei*. Dessa speciella laktobaciller har också utmärkt sig i andra sammanhang, bl a genom att visa förmåga att inducera cellulär immunitet, stimulera produktion av suppressiva cytokiner (TGF- $\beta$ , IL-10), undertrycka CD4-T-celler, Th2-aktivitet, splenocytproliferation och minska specifikt IgE och IgG1. Dessa bakterier, som alltid återfinns hos människor med mindre civiliserad livsstil, har tyvärr ofta försvunnit hos västerlänningar. Vid en undersökning av Ahrné-Molingruppen i Lund var endast 52 procent av friska försökspersoner koloniserade med *Lactobacillus plantarum*, och bara 17 procent med *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei*. Möjligt är detta ett alarmerande faktum.

### Effektivt på patienter med immunsuppressiv behandling

Det är främst vid kirurgisk behandling kombinerad med immunsuppressiv behandling, t ex vid transplantationer, som infektionsproblemen är mycket stora. Det rapporteras i litteraturen att t ex levertransplantation under första postoperativa månaden är förknippad med infektioner i över 50 procent av fallen, och den hittills högsta rapporterade infektionsfrekvensen, 86 procent, sågs i ett patientmaterial som behandlats med starkas-

te antibiotika, s k selektiv tarmdekontamination. Mot denna bakgrund måste det betecknas som anmärkningsvärt när levertransplanterade patienter som i samband med operation behandlas med en kombination av mjölksyrabakterier bestående av *Lb plantarum*, *Lb paracasei* ssp *paracasei*, *Pediococcus pentosaceus* och *Leuconostoc mesenteroides* och förstärkt med flera olika fibrer under första månaden bara visade symtom på infektion (lätt urinvägsinfektion) hos 1/33 (3 procent) behandlade patienter jämfört med 17/33 (51 procent) i kontrollgruppen. Likartade effekter rapporteras från behandling av svår akut bukspottkörtelinflammation. Samma synbiotiska kombination var också framgångsrik vid en månads behandling av kroniskt leversjuka. Den inte bara eliminerade sjukdomsalstrande patogener och minskade infektionsfrekvensen, den förbättrade sensationellt också leverfunktionen hos en majoritet av patienterna, av vilka hälften gick från sjukdomsstadium C till B eller från B till A.

### Yoghurt utan effekt

När mjölkassocierade bakterier, t ex yoghurtbakterier, studerats har däremot ofta effekterna utblivit. När man genomfört större, välkontrollerade studier har det, trots tydliga effekter på immunologiska parametrar, inte kunnat registreras några hälsobefrämjande effekter av daglig yoghurtkonsumtion. Nyligen rapporterades två studier med användning av en känd kommersiell komposition innehållande sådana bakterier: *Lb acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lb bulgaricus*, till vilken tillsatts oligofruktos. Båda studierna var randomiserade, välkontrollerade och omfattade postoperativa patienter respektive intensivvårdspatienter. Trots reduktion av antalet patogener i magsäcken kunde ingen effekt iaktas i grad av systemisk inflammation, barriärfunktion respektive tarmpermeabilitet, inte heller kunde några kliniska fördelar, som sänkt morbiditet och mortalitet, iaktas. Mjölksassocierade bakterier överlever sällan tarmpassagen och koloniserar sällan tarmmukosan, vilket kan förklara utebliven effekt. I Ahrné-Molingruppens undersökning av friska försökspersoner återfanns endast i undantagsfall sådana bakterier på tarmmukosan: *Lb casei* 2 procent, *Lb reuteri* 2 procent och *Lb acidophilus* 0 procent. I en nyligen publicerad finsk undersökning ifrågasätts mjölkens lämplighet som bärare av laktobaciller, då man i mjölk funnit fettsyror som visat sig motverka laktobacillers förmåga att kolonisera tarmslemhinnan.

### Kroniska sjukdomar – en utmaning

Det är hittills främst vid diarréstillstånd av olika orsaker som pro- och prebiotisk behandling vunnit sina mer omfattande framgångar. Inte minst gäller det tropisk, ofta kronisk diarré, och ofta hos barn, men också vid antibiotika-associerad diarré. Vid dessa tillstånd har probiotisk behandling visat sig vara ett ovärderligt, billigt och effektivt instrument. Mycket talar för att det är främst patienter med nedsatt immunfunktion som i framtiden kommer att ha den största nyttan av synbiotisk behandling: patienter som behandlas med strålbehandling, cytostatika eller immunsuppressiva medel och äldre med generellt nedsatt immunförsvar. Tidiga iakttagelser bekräftar att stora effekter kan förväntas också hos kroniskt sjuka framför allt vid kronisk lungsjukdom inklusive cystisk fibros, kronisk hjärt-kärlsjukdom, kronisk leversjukdom, kronisk mag-tarmsjukdom, kronisk njursjukdom och diabetes, men också vid HIV – alla tillstånd kännetecknade av nedsatt immunitet och ökad grad av inflammation. Men det saknas studier. Vid inflammatoriska tarmsjukdomar har goda effekter iakttagits vid ulcerös kolit och s k pouchit, medan effekterna av behandling med

probiotika hittills uteblivit vid Crohns sjukdom. Vissa effekter har också iakttagits vid IBD (symtomkomplex med irriterad tjocktarm) liksom vid Helicobacter-infektioner.

### Bygga »motstånd mot sjukdom«?

World Health Organization rapporterar en global tsunami av kroniska sjukdomar – 46 procent av »global disease burden« och 59 procent av global dödlighet anses betingad av kronisk sjukdom. Varje år dör 35 miljoner människor i kroniska sjukdomar, och antalet ökar från år till år. Det är numera främst i tredje världen som den största ökningen ses. Vi tycks exportera dessa sjukdomar tillsammans med vår livsstil och vårt överskott på jordbruksprodukter. Parallellt med ökad incidens av kroniska sjukdomar ökar också antalet akut s k kritiskt sjuka. Av USAs 280 miljoner medborgare vårdas varje år ca 750 000 i intensivvården, varav ca 215 000 dör. Antalet kritiskt sjuka ökar också kraftigt, under senare årtionden med ca 15 procent/10-årsperiod, och tycks fortsätta att göra så.

Farmaceutisk medicin har i många avseenden kommit till korta vad gäller både kronisk sjukdom och akut sjukdom. Många läkemedel tycks därtill motverka sitt syfte på grund av sin nedsättande effekt på immunförsvaret, speciellt gäller det antibiotika. Först på senare år har man insett att antibiotika-inducerade negativa effekter på floran ofta är mycket långvariga. Emellertid kan dessa effekter helt eller delvis elimineras ge-

nom tillförsel av speciellt utvalda synbiotika. Med den erfarenhet som nu finns måste det anses angeläget att synbiotisk behandling prövas, till en början som ett komplement, men allteftersom erfarenhet vinnas som ett alternativ till traditionell behandling med läkemedel (antibiotika).

Synbiotisk behandling motverkar den hyperinflammation som ligger bakom många akuta och kroniska sjukdomar och gör det via ett flertal mekanismer: reducerar/elimineras proinflammatoriska och toxiska molekyler i kost och kropp, reducerar/elimineras proinflammatoriska bakterier i kroppen, producerar pyruvat, som motverkar vävnadsskada, verkar som inhibitorer av COX-2, iNOS, NF- $\kappa$ B och PAI-1, alla med kända proinflammatoriska effekter, motverkar/inhiberar inflammatorisk vävnadsinfiltration av neutrofila celler och därigenom vävnadsskada (Figur 4).

Åtgärder för att förstärka det naturliga immunförsvaret är otvivelaktigt ett för framtiden lovande koncept. Den bioekologiska medicinen har kommit för att stanna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åger aktier i några nutritions- och probiotikattillverkande bolag.*

Enskilda referenser kan rekvireras från författaren: s.bengmark@ucl.ac.uk