

# BAKTERIER PÅ HJERNEN

De utallige bakterier, som lever i vores krop, gør andet og mere end at fordøje vores mad. Faktisk tyder nyere forskning på, at bakterierne i vores tarme er i direkte dialog med hjernen.

Illustration: Colourbox

**V**i opfatter typisk mennesket som en selvstændig organisme. Men hvad vi ofte glemmer er, at vi ikke er alene i egen krop. Mennesket agerer økosystem for milliarder af mikroorganismer, faktisk så mange at der er flere mikroorganismer end menneskelige celler i vores krop. Af disse mange mikroorganismer kender vi mest til bakterierne, som indtil for få år siden hovedsageligt blev opfattet som blinde passagerer, der ikke havde nogen nævneværdig effekt på den menneskelige vært. Det har dog i senere år vist sig, at forholdet mellem mennesket og mange bakterier snarere er gensidigt fordelagtigt. Nogle forskere går skridtet længere og foreslår, at mennesket og dets population af bakterier i virkelig-

heden kan betragtes som én stor organisme, eller at mikroorganismene som helhed udgør et organ. Det skyldes, at man i de senere år har opdaget, at bakterier, som lever på og i mennesker, spiller en stor rolle for vores udvikling og sundhed. Desuden begynder vi at få indsigt i, at disse mikroorganismer muligvis kan påvirke systemer, vi troede, vi alene var herre over.

## Mavens mikrobiom

Den præcise sammensætning af mikroorganismer har betydning for mange forskellige processer i kroppen. Bakteriepopulationen i et enkelt individ kalder vi for denne persons mikrobiom. Den betegnelse dækker over bakterier både på huden og inde i kroppen, men størst opmærksomhed har der været

omkring de mange bakterier, som lever i vores fordøjelsessystem. Det er nemlig her, langt de fleste cellulære interaktioner mellem bakterier og menneske finder sted. I denne artikel vil "mikrobiomet" også udelukkende referere til mave-tarm-systemet.

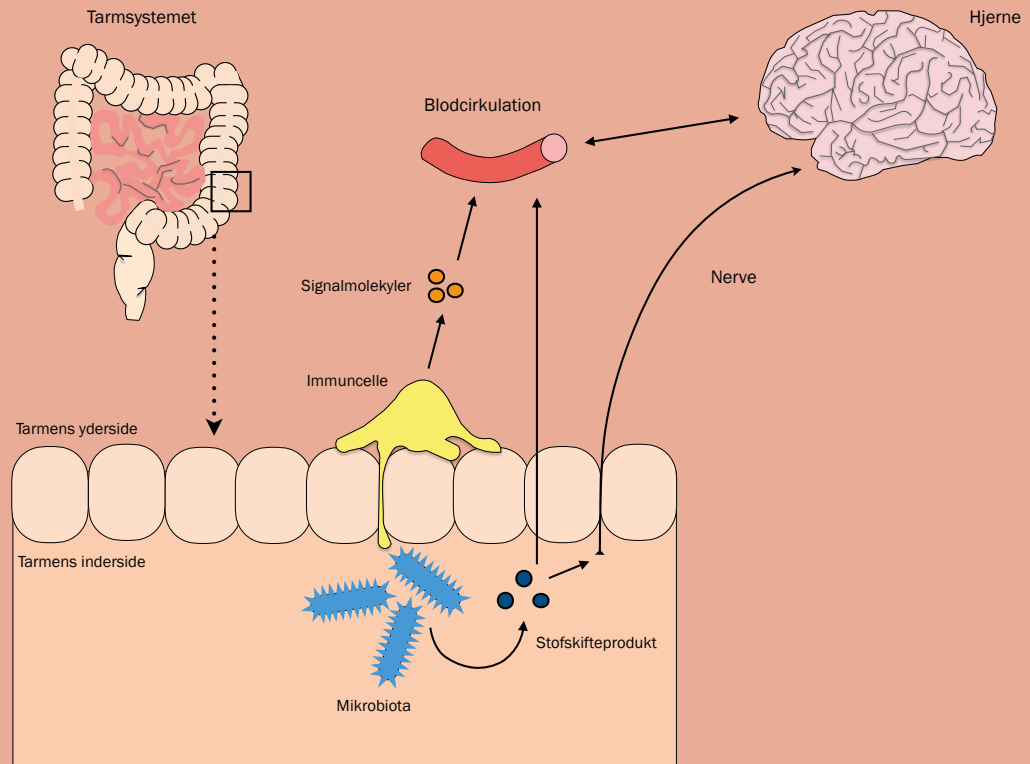
De mange bakterier, som lever i fordøjelsessystemet, er med til at fordøje den mad, vi spiser, producere vigtige vitaminer samt beskytte os mod sygdomsfremkaldende bakterier eller vira, som finder vej ind i kroppen. Forskere har længe ment, at mikrobiomet etableres ved fødslen, fordi barnet modtager bakterier, når det passerer gennem fødselskanalen og ved fysisk kontakt med moderen. Nyere studier tyder dog på, at en del af koloniseringen sker



**Om forfatteren**  
Kathrine Nielsen er ph.d. i muskelfysiologi fra University of Otago i New Zealand, hvor hun har undersøgt effekten af motion på muskelaldning.  
kath.bjerregaard@gmail.com

## Kommunikation mellem bakterier og hjerne

Den største densitet af mikroorganismer findes i tyktarmen, hvor tarmvæggen adskiller mikrobiomet fra direkte interaktion med resten af kroppens organer. Bakteriernes nedbrydning af den føde, vi indtager, resulterer i produktionen af en række biprodukter. Disse biprodukter kan fungere som signalstoffer enten ved aktivering af nervesystemet, som har forbindelse til hjernen, eller ved at blive optaget i blodbanen og transporteret til hjernen. Bakteriernes biprodukter påvirker også celler i tarmvæggen, som producerer hormoner som serotonin og kan herved indirekte påvirke signalering til hjernen. Også immuncellerne udenfor tarmen indgår i signaleringen ved at registrere ændringer inde i tarmen og udløse signalmolekyler, som optages i blodbanen.



## Er mikrobiomet et organ?

Et organ er en strukturel enhed, sammensat af celler og væv, der er specialiseret til at varetage bestemte funktioner i en flercellet organisme.

Typisk forbinder vi betegnelsen "organ" med strukturer, som består af celler med genetisk materiale fra organismen selv. Men hvis man holder sig til den egentlige definition, så kan mikrobiomet sagtens

opfattes som et organ på linje med hjerne, muskler og lever.

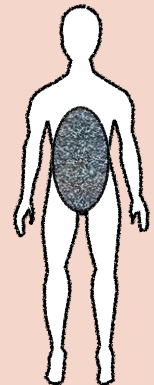
Komplekse organismers evolution har været tæt forbundet med deres mikrobiom, og derfor kan det faktisk være svært at sige præcist, hvor vi ender, og mikrobiomet begynder.

Både mikrobiomet og hjernen udgør en samling af celler, som kommuni-

kerer internt og med andre organer.

Mikrobiomet varetager ligesom leveren vigtig omsætning af komplekse kemiske forbindelser til tilgængelige energikilder.

Mikrobiomet er tilsyneladende nødvendigt for den korrekte udvikling af andre organer som hjernens blod-hjerne barriere og tarmvæggen.



allerede inden fødslen via overførsel fra moderkagen og fostervandet. Amning er ligeledes en vigtig del af formningen af mikrobiomet, da både den fysiske kontakt og modermælken overfører vigtige bakterier til barnet. Meget tyder på, at børn, som bliver født vaginalt, hurtigere etablerer et sundt mikrobiom sammenlignet med børn født ved kejsersnit. Således er grundstenene i barnets unikke bakteriepopulation i høj grad arvet fra moderen. Mikrobiomet formes yderligere i livets første år, hvor barnet eksponeres for mange forskellige bakterier.

### Forbindelse til hjernen

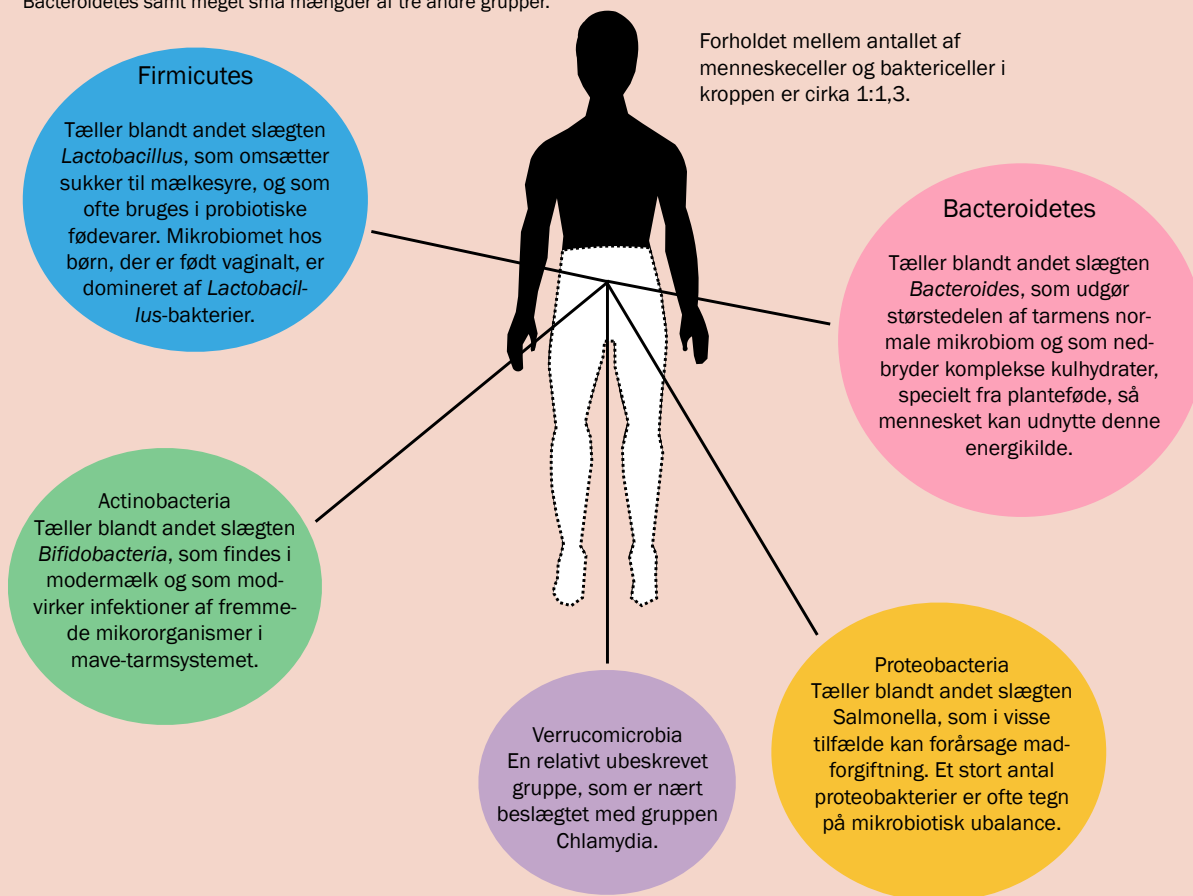
Bakterierne, som koloniserer tarmsystemet, kan ikke krydse den intakte tarmvæg og har derfor, under normale omstændigheder, ikke direkte kontakt med resten af kroppen. Det er vigtigt, da bakterierne ellers ville fremprovokere en betændelsestilstand i kroppen. Alligevel er der en række måder, hvorpå bakterierne og de affaldsstoffer, de udskiller under deres stofskifte, har forbindelse med kroppens organer. Vi har længe vidst, at hjernen og tarmen udveksler signaler, men opdagelsen af forbindelser mellem

mikrobiomet og hjernen har vakt stor opsigt. Måske er det fordi ideen, om at små encellede organismer skulle have indflydelse på vores komplekse hjerne, prikker til vores selvopfattelse som værende en dominerende art. Hvis bakterierne spiller en rolle i, hvordan vores hjerne fungerer, hvem er så egentlig ved roret?

Bakterierne kommunikerer med hjernen via kemiske og elektriske signaler. Den elektriske kommunikation foregår via nervesystemet, som forbinder tarmsystemet

## Mikrobiom

Der findes ikke to mennesker, der har præcis det samme mikrobiom, men den overordnede fordeling af bakterier går igen hos raske mennesker. Mikrobiomet indeholder hovedsageligt bakterier fra to overordnede grupper (phyla eller rækker), Firmicutes og Bacteroidetes samt meget små mængder af tre andre grupper.



og hjernen. Nervesystemet kan påvirkes direkte eller indirekte via affaldsstoffer fra bakteriernes stofskifte. Disse stofskifteprodukter kan også nå hjernen via blodcirkulationen, når de krydser tarmvæggen. Særligt er kortkædede fedtsyrer, som mange bakterier producerer, involveret i kommunikation med hjernen. Desuden kan kortkædede fedtsyrer også påvirke produktionen af hormoner i tarmen og derved indirekte påvirke de steder i hjernen, hvor hormonerne har deres effekt. Endelig er immunsystemet også aktivt i kommunikationen mellem hjernen og mikrobiomet. Immunceller er til stede på ydersiden af tarmvæggen og kan sende udløbere ind i tarmen og registrere ændringer i tarmmiljøet, for eksempel ubalance i bakteriepopulationen. Hvis der er ubalance, udløser immuncellerne signaler, som via blodcirkulatio-

nen når hjernen. Under normale omstændigheder vil den konstante kommunikation mellem bakterier og hjerne ikke have negativ indflydelse på menneskets sundhed og udvikling, hvorfor vi i stor udstrækning lever i uvidenhed om vores bakterieflora. Dog er der situationer, hvor bakteriemiljøet kommer i ubalance, hvilket kan resultere i en unormal tilstand, som pludseligt gør os opmærksomme på de mange organismer, som lever i vores krop.

### Mikrobiotisk ubalance

Bakterierne, som udgør mikrobiomet, konkurrerer konstant om en plads i tarmens økosystem. Efter de første år af et menneskes liv er der etableret en balance mellem de mange bakteriearter, og herefter sker der ikke de store udsving i den relative mængde af forskellige arter. Balancen i mikrobiomets

sammensætning er forskellig fra person til person, så der er altså ikke én bestemt sammensætning, som skaber "den rigtige" balance for alle. Den individuelle balance kan dog påvirkes af en række faktorer igennem livet og bringe mikrobiomet i ubalance. Kosten har stor betydning for, hvilke bakterietyper der dominerer tarmsystemet, og store ændringer i kosten, kan således ændre på bakteriekompositionen. Det skyldes, at en speciel kost kan favorisere en eller flere bakterietyper, som derfor breder sig. Ligeledes kan en maveinfektion, altså midlertidig tilstedeværelse af fremmede mikroorganismer, påvirke mikrobiomet og bringe det ud af balance ved at udkonkurrere en eller flere af de normale bakterietyper. Ironisk nok kan behandling af sådanne infektioner med antibiotika også have negativ

## Hvordan studeres mikrobiomet?

### Dyreforsøg

#### Fordele:

I dyreforsøg kan man undersøge effekten af et fraværende mikrobiom, og man kan introducere enkelte bakteriearter ad gangen. Desuden kan man måle ændringer direkte i det påvirkede væv.

#### Ulemper:

Mange dyreforsøg bruger adfærdstests som målestok for effekt af mikrobiomet på hjernen, hvilket kan være svært at tolke i forhold til mennesker.

### Interventioner

Probiotika  
Præbiotika  
Kost  
Afførings-  
transplantation  
Antibiotika

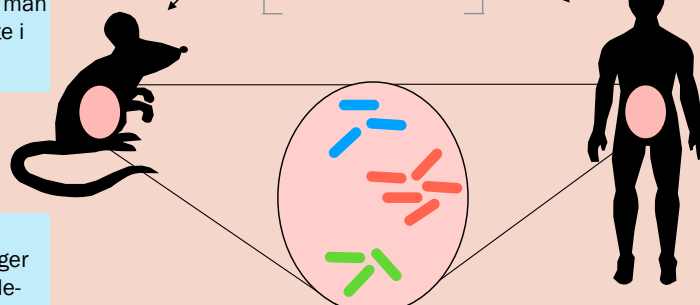
### Menneskeforsøg

#### Fordele:

Resultater for raske mennesker og patienter med forskellige sygdomme kan tolkes direkte og derfor give information om potentialt for behandling.

#### Ulemper:

Mange resultater er baseret på korrelationer, fordi vi ikke har mulighed for at måle direkte på det påvirkede væv.



### Afføringsprøver

#### RNA-analyse

Information om hvilke bakterietyper, der er til stede og i hvilke relative mængder.

#### DNA-analyse

Information om hvilke bakterietyper, der er til stede og hvilke gener, de potentielt kan udtrykke.

#### Protein-analyse

Information om hvilke og hvor stor en mængde proteiner, de tilstedeværende bakterier producerer.

#### Metabolit-analyse

Information om hvilke og hvor store mængder stofskifteprodukter, de tilstedeværende bakterier producerer.

indflydelse på den eksisterende bakterieflora, fordi én slags antibiotika nedkæmper én type eller gruppe af bakterier, og derved skabes der plads til en anden.

Meget forskning tyder på, at også menneskets alder har betydning for mikrobiomet, da man har påvist, at ældre menneskers mikrobiom er ustabil og mindre forskelligartet end hos yngre mennesker. Det gør ældre mere sårbare overfor infektioner.

Ubalance i mikrobiomet leder til en række forandringer, der kan påvirke vores organisme. Mængden af specifikke stofskifteprodukter fra bakterierne kan således stige eller falde, immunsystemets respons forandrer sig og der kan ske ændringer i signalering via nervesystemet. Nogle forskningsresultater peger

på, at disse ændringer kan forstyrre hjernens normale processer og lede til forskellige psykologiske såvel som neurologiske problemer.

### Bakterier på godt og ondt

Effekterne af ubalance på hjernens funktioner er potentielt vidtrækkende, men også komplicerede at undersøge, fordi mikrobiomet er dynamisk og under konstant påvirkning fra kroppens andre systemer. Derfor forsøger man at adskille de forskellige effekter.

Mikrobiomet som helhed og dets rolle i hjernens udvikling undersøges i sterile dyr, som intet mikrobiom har. Sådanne mikrobiom-løse mus har en underudviklet blod-hjerne barriere, en anderledes hjernestruktur og udviser i den forbindelse en anderledes adfærd i form af forhøjet respons på stres-

sende stimuli sammenlignet med mus med en normal bakteriepopulation. Hvis de sterile mus meget tidligt i livet bliver eksponeret for mikrobiomet fra normale mus, udliges disse forskelle helt. Det har derimod ingen effekt, hvis musene først senere i livet udsættes for et sådant mikrobiom. Altså synes der at være en specifik tidsramme for, hvornår hjernens udvikling kan påvirkes af mikrobiomet.

Disse fund har skabt interesse for potentielle sammenhænge mellem mikrobiotisk ubalance og syndromer, der skyldes underudvikling af forskellige funktioner i hjernen – eksempelvis autisme. Aldersbetingede neurologiske syndromer som demens og Parkinson er også blevet forbundet med mikrobiomet, idet man har observeret, at bakteriefloraen bliver mindre varieret



## Problemer ved kortlægning af mikrobiomet

Det er ikke uproblematisk at få adgang til en repræsentativ prøve af et menneskes mikrobiom. Bakterierne er mest talrige i tyktarmen, og at indsamle bakterieprøver direkte fra tarmen kræver derfor en invasiv procedure. Invasive metoder er ikke realistiske at benytte på alle de mange test-personer, som et meningsfuldt studie ofte kræver. Af denne grund bruger de fleste studier afføringsprøver.

Studier, som har brugt invasive metoder til at tage prøver af mikrobiomet, har dog vist, at bakteriefloraen ikke er ens hele vejen igennem tyktarmen. Derfor er afføringsprøver til kortlægning af mikrobiomet som helhed muligvis ikke repræsentative, fordi afføringsens flora primært vil ligne floraen i den nederste del af tyktarmen.

i takt med dårligere neurologisk funktion med alderen.

Efter fundet af den overaktive stressrespons i sterile mus var det oplagt, at mikrobiomet kunne spille en rolle i psykologiske syndromer som stress og depression. Det har forskere undersøgt ved først at kortlægge mikrobiomet hos depressive patienter og afgøre, om disse har en anderledes fordeling af bakterier end raske mennesker. Sådanne undersøgelser viser, at depressive patienter typisk har færre bakterier af typen bifidobakterier og lactobacillus. Ved kunstigt at øge mængden af disse bakterietyper og måle responsen i for eksempel mængden af relaterede signalstoffer i hjernen, kan man undersøge, om der virkelig findes en sammenhæng. På den måde har man i mus opdaget, at tilskud med lactobacillus-bakterier, som ofte findes i yoghurt, kan medvirke til at reducere angst og depressionssymptomer ved at signalere til hjernen via nervesystemet. Andre bakterietyper, for eksempel bifidobakterier, øger mængden af hormonet serotonin i blodet og reducerer effekten af stress ved at mindske aktiveringen af immunsystemet, som påvirker hjernen via blodbanen.

Megen af den eksisterende forskning omkring mikrobiomet og neurologiske eller psykologiske lidelser bygger dog på korrelationer, og yderligere efterforskning skal til, før vi endegyldigt kan pege på mi-

krobiomet som en udslagsgivende faktor. Foruden at forstå effekten af en enkelt bakterietype er det også vigtigt at forstå sammenspillet mellem forskellige bakterietyper, og hvilken indflydelse disse interaktioner har på neurologiske symptomer, da bakterierne i mikrobiomet jo ikke forekommer i isolation.

### Mikrobiotisk manipulation

Et væsentligt perspektiv i at forstå mikrobiomets indflydelse på vores sundhed, er, at denne viden potentielt kan udnyttes til at behandle sygdomme ved at manipulere bakteriebalancen. Det kan man gøre ved at indtage præ- eller probiotiske madvarer eller præparater. Præbiotika er ofte komplekse kulhydrater, som er særligt gavnlige for en eller flere bakteriearter, og derfor kan man tilgodese netop disse bakterier ved indtagelse. Probiotika er levende bakterier og har således den effekt, at man direkte øger mængden af en bakterietype ved eksempelvis at spise probiotisk yoghurt. Mængden af specifikke bakterietyper kan også mindskes ved behandling med antibiotika. En anden mere radikal måde at manipulere mikrobiomet på er ved at transplantere små doser af menneskelig afføring fra en sund donor. Formålet er her at genskabe en afbalanceret bakteriepopulation, eftersom afføring indeholder store mængder af gavnlige bakterier. Denne type behandling har hidtil hovedsageligt været brugt mod infektioner med *Clostridium difficile*, som giver en svær form for

diarré og tarmbetændelse. Men den kunne måske også være effektiv overfor infektioner, som manifesterer sig andre steder i kroppen.

### Ungt felt, begrænset forståelse

På trods af en kæmpe stigning de seneste 15 år i antallet af videnskabelige artikler, som behandler mikrobiomet, er der stadig meget lang vej, før vi forstår, og på ansvarlig vis kan bruge, manipulation af mikrobiomet som behandlingsform. At gribe ind i mikrobiomet, som ved afføringsstransplantation, kan forskubbe balancen i uforudsete retninger og herved fremprovokere reaktioner i dele af kroppen, som slet ikke var målet. Om effekten så er positiv eller negativ vil sandsynligvis være afhængig af både donor og modtagers bakteriesammensætning samt deres sygdomshistorie. Desuden kan det i mange tilfælde være svært at afgøre, om en atypisk bakteriepopulation i forbindelse med sygdom er et resultat af sygdommen eller en medvirkende årsag til sygdommen eller måske begge dele. Det gør det svært at forudse effekten af eventuel mikrobiotisk manipulation.

Meget af den grundlæggende viden stammer fra dyreforsøg, og man kan derfor ikke med sikkerhed sige, om resultaterne kan overføres til mennesker. Indtil videre er kortlægningen af det menneskelige mikrobiom meget afhængig af afføringsprøver. Hvordan prøverne opbevares og mængden af information, der udvindes, har stor indflydelse på, hvor komplet et billede, man får af tarmens økosystem.

Foruden bakterier indeholder tarmsystemet en række svampe og vira, som også indgår i kommunikationen med immunsystemet og kroppens andre organer. Indtil videre forstår vi kun ganske lidt om vekselvirkningerne mellem de mange forskellige mikroorganismer, samt hvor afgørende specifikke arter er for menneskets sundhed. Men ideen om at kunne angribe neurologiske problemer fra en helt ny vinkel gør det spændende at følge udviklingen indenfor dette felt. ■

**Yderligere læsning:**  
Mayer EA (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews in Neuroscience*. 12. doi:10.1038/nrn3071

Mayer E. et al (2014). Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *Journal of Neuroscience*. 34. 15490-15496.

NIH - Human Microbiome Project