
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 23. årgang, suppl. nr. 1, dec. 2017

Temannummer

Hvad betyder kroppens egne bakterier (mikrobiomet) for sundheden?

Læs om

den mikrobielle verden indeni os

samspelet mellem kost og tarmbakterier

om pesticider påvirker tarmens bakteriesamfund

det humane mikrobiom og sygdom i barndommen

tarmens bakterier og fødevareallergi

eksem, kemiske stoffer og mikrobiomet

Se også

Kalender 2018-19

Indhold

Den mikrobielle verden indeni os - En kort introduktion til tarmens mikrobiom.....	3
Samspillet mellem kost og tarmbakterier	6
Påvirker pesticider tarmens bakteriesamfund - og hvad kan det betyde for sundheden?.....	9
Udviklingen af det humane mikrobiom og sygdom i barndommen	14
Tarmens bakterier og fødevarerallergi.....	17
Eksem, kemiske stoffer og mikrobiomet	22
Set på internettet.....	26
Kalender 2018	28

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratører, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

23. årgang, suppl. nr. 1, december 2017.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1702-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/supp1701.pdf>

Mikrobiomet

I disse år forskes der aktivt i de grupper af mikroorganismer, der lever overalt på kroppens ydre og indre overflader, og deres betydning for vores sundhed. Disse grupper af mikroorganismer kaldes for mikrobiota og mikrobiom, hvis det miljø, som bakterierne lever i, indgår. En af de vigtigste er dem, der lever i vores tarm.

I oktober afholdt udvalget en velbesøgt temadag om betydningen af kroppens egne bakterier for sundheden. Efterfølgende har foredragsholdere på mødet udarbejdet artiklerne, der indgår i dette temanummer.

I den indledende artikel af Tine Rask Licht opsummeres den nuværende viden om tarmbakteriernes betydning således: ”Vi ved, at bakterierne i tarmen interagerer med immunsystemet, hormonsystemet og nervesystemet. Derfor forestiller man sig, at bakterierne spiller en rolle for en lang række meget forskellige sygdomme, eksempelvis astma, diabetes og inflammatoriske sygdomme”.

Vi har i snart mange år haft en anbefaling om at spise en fiberrig kost, og det bør vi blive ved. Undersøgelser viser, at tarmens bakterier nedbryder ufordøjelige fibre til kortkædede fedtsyrer, der giver energi til tarmcellerne og beskytter mod inflammation i tarmen.

Mere herom og meget mere fremgår af artiklerne i dette temanummer. Stor tak til forfatterne og god fornøjelse til læserne. Det er virkelig spændende læsning.

Glædelig jul til alle og husk nu fibre, også i julen!

Hilde Balling

Den mikrobielle verden indeni os - En kort introduktion til tarmens mikrobiom

Af Tine Rask Licht, DTU Fødevarerinstitutionen

Bakterierne i tarmen

Overalt på mennesker og dyr, hvor der er kontakt med det ydre miljø, findes der et varieret samfund af bakterier. Denne usynlige kolonisering er meget mere omfattende, end vi normalt forestiller os, også selvom der holdes høj hygiejne. Selvom enkelte bakteriearter er akut sygdomsfremkaldende, lever vi heldigvis oftest i fredelig sameksistens med de bakterier, som er flygtigt eller mere permanent på besøg på vores krop, og de spiller endda en vigtig rolle for vores sundhed. Bakterierne og menneskerne har jo levet sammen gennem hele evolutionen, og tilpasset sig hinanden.

Det største mikrobielle samfund, vi sameksisterer med, findes i mave-tarmkanalen, som beboes af op til 100 billioner (10^{14}) mikroorganismer, der tilsammen kaldes for tarmens *mikrobiota*. På grund af de sure forhold i mavesækken er bakteriedensiteten lavest her (10^2 - 10^4 bakterier pr. gram indhold), stiger ned gennem det neutrale miljø i tyndtarmen (10^3 - 10^8) og er størst i den svagt sure tyktarm (10^{10} - 10^{12} pr. gram indhold). Her øges bakterietætheden, fordi der absorberes store mængder væske fra tarmen til kroppen, og fordi tarmindeholdet i tyktarmen har længere opholdstid end i tyndtarmen. Mikrobiotaen i en afføringsprøve (som oftest er det, vi har adgang til i forsøg med mennesker) er derfor ikke den samme som i en prøve fra andre regioner af mave-tarmkanalen. Alligevel kan sådan en prøve jo opfattes som 'slutresultatet' af de interaktioner, der er foregået i det mikrobielle samfund på vejen ned gennem tarmen (1).

Alle de tre biologiske domæner, arkæa (arkæobakterier), bakterier og eukaryoter (eksempelvis gærsvampe), findes i vores tarmkanal, men bakterierne er dominerende. Cirka 500 forskel-

lige arter forekommer i human afføring, og heraf vil ca. 160 arter findes i hvert individ (2). Alligevel er det kun få hovedgrupper af bakterier, der er repræsenteret. I alt er der identificeret repræsentanter for 8 af de 55 bakteriedivisioner (phyla) i tarmmikrobiotaen, men heraf forekommer de fem kun i relativt lave mængder. Til sammenligning indeholder bakterielle samfund i jordprøver ofte tyve eller flere divisioner (1).

For blot 20 år siden var viden om tarmens mikrobiota temmelig begrænset. Tidligere var det nemlig nødvendigt at dyrke bakterier på vækstmedier i laboratoriet for at kunne undersøge dem. Nye metoder til hurtigt og relativt billigt at sekventere DNA, og nye informationsteknologiske muligheder for at håndtere de store datamængder, som kommer ud af sekventeringen, har imidlertid i det seneste tiår revolutioneret vores viden om tarmens mikrobiota. Ikke desto mindre er der stadig langt igen, før vi forstår de aktiviteter, der foregår i tarmsystemets bakteriepopulation, og hvad det betyder for vores ernæring og sundhed.

Et økosystem i maven

Der gælder de samme betingelser i tarmens økosystem, som gælder i økosystemer generelt. Hvis en bakterieart skal blive en del af tarmmikrobiotaen, skal den (i) komme derind, (ii) have vækstbetingelser, der tillader den at dele sig, og (iii) kunne konkurrere med de andre bakterier under disse vækstbetingelser. En vigtig betingelse for bakteriel vækst er, at bakterien har de næringsstoffer, den har brug for. Bakterierne i tarmen får næring dels fra kostkomponenter (eksempelvis fibre), som ikke er blevet fordøjet af vores eget fordøjelsessystem, og dels fra indersiden af tarmslimhinden, som

løbende udskiftes, hvorved slimlag og celler stødes ud til bakterierne i tarmkanalen.

Når vi kortlægger bakterierne i tarmen ved hjælp af de nye metoder, kan vi se, at sammensætningen af tarmens bakteriesamfund hos voksne er overraskende stabil. Variationen mellem to mennesker er langt større end variationen mellem to prøver taget fra den samme person - også selvom denne person for eksempel har ændret sine kostvaner drastisk. Samtidig kan man se, at bestemte bakteriearter ofte er til stede samtidig, mens andre synes at udelukke hinanden. Det kan have noget at gøre med, at mange af bakteriearterne er afhængige af andre bakterier. For eksempel fordi den ene art bruger et stof, der produceres af den anden. Men det kan også være et resultat af at forskellige bakteriearter kan trives under de samme (personafhængige) betingelser i tarmen - og på den måde vil de typisk følges ad i tarmens økosystem.

Den slags 'mønstre' kan man bruge til at stratificere (gruppere) mennesker på basis af lighedstræk i deres tarmbakteriesamfund. I 2011 blev det foreslået, at der findes tre hovedgrupper (enterotyper) af tarmbakteriesamfund (3), men senere studier viser at det også kan være at der kun er to (4), eller måske endda fire, afhængigt af hvordan man definerer inddelingen, og hvilken population af mennesker, man kigger på.

En vigtig parameter når man skal sammenligne forskellige bakteriesamfund, er diversiteten. Diversitet i et økosystem afhænger dels af, hvor mange forskellige arter man finder i økosystemet, og dels af hvor 'lige' de er fordelt. Hvis vi på denne måde taler om diversiteten af bakteriearterne i en enkelt afføringsprøve, kalder vi det alpha-diversitet. Hvis vi derimod sammenligner hvor ens eller forskellige de komplekse bakteriesamfund i prøverne fra en gruppe mennesker er, kalder vi det beta-diversiteten. Beta-diversiteten vil således eksempelvis være mindre i en gruppe af mennesker, der har samme enterotype, end hvis der er forskellige enterotyper repræsenteret.

Hvordan kan bakterierne påvirke vores sundhed?

Der er efterhånden rigtig mange studier, som påviser en sammenhæng (korrelation) imellem bestemte bakteriearter og forekomsten af en given sygdomstilstand eller risikofaktor. Det er vigtigt at forstå, at en sammenhæng mellem en bakterie og en sygdomstilstand ikke nødvendigvis betyder, at bakterien er årsagen til sygdommen. Det kan være omvendt - for eksempel kan en sygdomstilstand skabe betingelser i tarmen, som favoriserer væksten af bestemte bakteriearter. Det kan også være at sygdomstilstanden og bakteriearten følges ad, fordi begge påvirkes af en tredje faktor - for eksempel kan bestemte kosttyper give anledning til fedme og samtidig give anledning til vækst af bestemte bakteriearter, uden at det dermed betyder, at bakterien medvirker til at skabe fedme.

Når det er sagt, er der meget der tyder på, at bakterierne faktisk påvirker risikoen for en mængde forskellige sygdomstilstande. Det kan de gøre, fordi bestemte strukturer på overfladen af bakterierne genkendes af bestemte receptorer på tarmens indre overflade. Når bakterien kommer i kontakt med receptoren, starter der en kædereaktion i kroppen, som kan betyde noget for forebyggelse eller udvikling af bestemte sygdomstilstande. Samtidig er det kendt, at ikke kun bakterierne selv, men også de stoffer, de producerer, kan genkendes af receptorer på kroppens celler. Nogle af bakteriernes produkter passerer over tarmvæggen og bæres rundt i kroppen og kan derved fungere som signaler, ikke kun i tarmen, men også i resten af kroppen og endda i hjernen.

Vi ved, at bakterierne i tarmen på denne måde interagerer både med immunsystemet, hormonsystemet og nervesystemet. Derfor forestiller man sig, at bakterierne spiller en rolle for en lang række meget forskellige sygdomme, herunder eksempelvis astma, diabetes, og inflammatoriske tarmsygdomme. Men som ovenfor beskrevet, er der et stykke vej endnu, før vi rigtig forstår, hvad der foregår.

Personligt er jeg meget spændt på at se, hvad forskningen bringer inden for dette felt i det kommende årti – Der er nok at tage fat på!

Yderligere oplysninger:

Tine Rask Licht

trli@food.dtu.dk

Referencer

1. Licht TR, Frøkiær H, Sangild PT. *Tarmens mikrobiota og immunsystem*. In: Astrup A, Bügel S, Dyerberg J, Stender S, editors. *Menneskets Ernæring*. 4th edition. Munksgaard; 2015.
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. *Nature* 2010;464:59–65.
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le PD, Yamada T, Mende DR, et al. *Enterotypes of the human gut microbiome*. *Nature* 2011;473:174–80.
4. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. *Microbial Enterotypes, Inferred by the Prevotella-to-Bacteroides Ratio, Remained Stable during a 6-Month Randomized Controlled Diet Intervention with the New Nordic Diet*. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:1142–9. doi:10.1128/AEM.03549-13.

Samspelet mellem kost og tarmbakterier

Af Henrik Munch Roager, DTU Fødevareinstituttet

”Du er, hvad du spiser.” Sådan har vi hørt mange gange. Hvis du spiser grøntsager, frugt og fuldkorn, så bliver din krop stærk og sund, mens hvis du fylder dig med burgere og øl, så bliver din krop slatten og tyk. Og ja, der er noget rigtigt i, at du er, hvad du spiser. Men det er ikke hele sandheden, for du er også, hvad dine tarmbakterier gør med det, du spiser.

En kompleks biokemisk fabrik

Tarmbakterierne, som i antal overstiger antallet af menneskelige celler i kroppen, kan samlet set betragtes som én stor biokemisk fabrik. En fabrik, som er blevet kaldt et overset organ, da det konstant producerer tusindvis af gavnlige såvel som skadelige stoffer alt afhængig af, hvad vi fodrer vores tarmbakterier med. Disse stoffer er af de seneste år blevet sat i forbindelse med alt fra fedme, diabetes, hjertekarsygdomme til tyktarmskræft (1). Derfor arbejder forskere verden over på at forstå hvilke faktorer, der påvirker tarmbakteriernes produktion af disse stoffer.

I denne forbindelse er vores kost helt afgørende, da kosten også er næring for vores tarmbakterier. Studier har vist, at kosten spiller en afgørende rolle for sammensætningen af tarmbakterierne igennem hele livet. Tidligt i livet spiller modermælk en helt afgørende rolle for at børnene får en bakteriesammensætning, som kan beskytte dem mod infektioner. Senere bliver børnene introduceret til overgangskosten, som er den kost, som introduceres ved overgangen fra modermælk til fast føde. Denne kost har stor betydning for den diversitet og sammensætning af tarmbakterier, som vi tager med os i voksenlivet (2). Som voksne kan sammensætningen af tarmbakterier være svær at ændre på, og meget tyder på, at det kræver markante kostændringer for at skubbe til tarmbakteriesammensætningen, når vi først er

blevet voksne (3). Det er dog ikke ensbetydende med, at vi ikke kan skubbe til tarmbakteriernes aktivitet, som i høj grad afhænger af, hvad vi spiser.

Sørg for at fodre dine bakterier, før de spiser dig

Spiser vi ufordøjelige fibre, så nedbryder bakterierne dem til kortkædede fedtsyrer, som dels er en energikilde for vores celler i tarmen, og dels modvirker inflammation i tarmen. Disse kortkædede fedtsyrer er helt afgørende for en sund tarm (4). Men løber tarmbakterierne tør for kostfibre, så begynder de i stedet at gnaske i alternative lækre næringskilder. De lækre sager er bl.a. proteiner fra kosten samt overflademolekyler fra vores tarmceller, som beskytter vores celler. Når bakterierne kaster sig over disse næringskilder, dannes der stoffer fra nedbrydningen af proteiner, som kan være skadelige. Desuden sker der en nedbrydning af det beskyttende lag på vores tarmceller (5,6).

Dette er absolut ikke hensigtsmæssigt. Det øgede niveau af skadelige stoffer i tarmen kombineret med et nedbrudt beskyttende lag på vores tarmceller vil sandsynligvis øge risikoen for skader på vores tarmceller, hvilket over tid vil øge risikoen for tyktarmskræft og andre tarmsygdomme. Set i lyset af forskningsresultater her fra DTU Fødevareinstituttet og andre forskningsinstitutioner er det meget sandsynligt, at vores tarmbakterier i samspil med vores kost og livsstil påvirker risikoen for at udvikle tarmsygdomme – herunder tyktarmskræft. Derfor er en af pointerne fra vores forskning, at vi skal sørge for at holde vores tarmbakterier beskæftiget med nedbrydning af kulhydrater i form af kostfibre fremfor proteiner. Hvis vi spiser rigeligt med kostfibre fra grøntsager og frugter, minimerer vi bakteriernes produktion af skadelige stoffer fra deres nedbrydning af proteiner, da bakterierne pri-

mært vil være beskæftigede med fordøjelse af fibre. Desuden undgår vi, at de ”spiser os” – altså det beskyttende lag på vores tarmceller. Og det er jo også værd at tage med. Ernæring handler altså ikke kun om, hvad vi har brug for, men også, hvad vores milliarder af bakterier i tarmen har brug for.

Ny viden stiller spørgsmålstegn ved populære diæter

I en tid hvor såkaldte ernæringsekspertes hele tiden introducerer nye diæter, hvor fødevarerindustrien konstant forsøger at udvikle nye produkter, alt imens forekomsten af livsstilssygdomme er stærkt stigende, er der i den grad brug for, at vi forstår, hvordan vores daglige kost påvirker vores sundhed. En kost som altså også skal ses i lyset af vores biokemiske fabrik i tarmen, vores tarmbakterier. Vores opdagelser omkring tarmbakteriernes nedbrydning af mad sætter spørgsmålstegn ved en af nutidens populære diæter, nemlig høj-protein diæten. For spørgsmålet er: Vil et øget proteinindtag medføre højere niveauer af skadelige stoffer fra bakteriernes nedbrydning af proteiner? Sådant et forbehold illustrerer vigtigheden af også at forholde sig til kostens indvirkning på tarmbakterierne, når vi skal vurdere den sundhedsmæssige gevinst af en given diæt.

Fremtidens individuelle kostvejledning

I de seneste år er det blevet klart, at en af de grundlæggende forklaringer på, at mennesker udnytter næringskilder forskelligt, er forskelligheder i sammensætningen af vores tarmbakterier. Et nyligt studie har vist, at information om et menneskes tarmbakteriesammensætning kan bruges til at forudsige dets blod-sukkerrespons på en række forskellige fødevarer langt bedre end traditionelle metoder, som beror på fødevarers glykæmiske indeks (7). Studiet tydeliggjorde, hvordan vores tarmbakterier har indflydelse på, hvordan vi hver især udnytter kosten. Selvom der er meget, vi endnu ikke ved, så står det klart, at tarm-

bakterierne kan blive kilde til en revolution i individuel kostvejledning. En revolution som på sigt kan medføre bedre folkesundhed og et mere omkostningseffektivt sundhedssystem. Så husk på du er ikke kun, hvad du spiser – du er også, hvad dine tarmbakterier gør med det, du spiser.

Yderligere oplysninger:
Henrik Munch Roager
hemro@food.dtu.dk

Referencer

*Dele af teksten har tidligere indgået i en formidlingstekst i forbindelse med PhD Cup 2017**

1. Tremaroli V, Bäckhed F. *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. Nature [Internet]. 2012;489(7415): 242–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11552>
2. Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, et al. *Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity*. Suen G, editor. mSphere [Internet]. 2016 Feb 24 [cited 2017 Aug 25];1(1):e00069-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27303699>
3. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. *Microbial Enterotypes, Inferred by the Prevotella-to-Bacteroides Ratio, Remained Stable during a 6-Month Randomized Controlled Diet Intervention with the New Nordic Diet*. Appl Environ Microbiol [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Jan 25];80(3):1142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296500>
4. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. *From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites*. Cell [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2017 Sep 18];165(6):1332–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27259147>

* http://www.phdcup.dk/wp-content/uploads/2017/03/formidling_henrik_munch_roager.pdf

-
5. Roager HM, Hansen LBS, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, et al. *Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut*. Nat Microbiol [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;1(June):16093. Available from: <http://www.nature.com/articles/nmicrobiol201693>
 6. Earle KA, Billings G, Sigal M, Lichtman JS, Hansson GC, Elias JE, et al. *Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization*. Cell Host Microbe [Internet]. 2015 Oct 30 [cited 2015 Oct 5];18(4):478–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439864>
 7. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. *Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses*. Cell [Internet]. 2015 Nov 19 [cited 2016 Sep 12];163(5):1079–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26590418>

Påvirker pesticider tarmens bakteriesamfund - og hvad kan det betyde for sundheden?

Af Lene Nørby Nielsen¹, Henrik M. Roager¹, Mònica Escolà Casas², Henrik L. Frandsen¹, Ulrich Gosewinkel², Kai Bester², Tine Rask Licht¹, Niels Bohse Hendriksen², Martin Iain Bahl¹

Der er i dag ingen tvivl om at det naturlige mikrobielle samfund, der lever på og i vores krop, har stor betydning for vores sundhed. Særligt er sammensætningen af det meget komplekse og talrige bakteriesamfund, der findes i tarmen, kaldet tarmens mikrobiota, blevet koblet til en række vestlige livstilssygdomme som fx type-2 diabetes, metabolisk syndrom og fedme (1). Ved kostændringer og antibiotikabehandling ved vi, at både sammensætningen og aktiviteten af det bakterielle samfund kan påvirkes (2,3). Selvom flere pesticider indeholder aktivstoffer med antimikrobielle egenskaber, ved vi ikke særligt meget om risikoen for, at de kan forårsage ændringer i tarmens bakteriesamfund (4). Spørgsmålet er derfor, om de restmængder, der tillades i kornprodukter, frugt og grøntsager, og som vi hver dag eksponeres for, kan påvirke økosystemet i tarmen – og om dette kan medføre en sundhedsrisiko (5). I denne henseende har vi netop afsluttet et studium, der ved brug af en rottemodel undersøgte potentielle mikrobiota-forstyrrende effekter af glyphosat (6).

Bakterierne i tarmen

Inden vi vender tilbage til dette studium, skal vi have det grundlæggende på plads. Tarmen er koloniseret af et komplekst samfund af mikroorganismer, der spiller en stor rolle for sundhed og sygdom hos mennesker. De bakterier, der findes naturligt i tarmen, er ikke er til-

fældigt forekommende, men snarere et resultat af mange millioner af års co-evolution med mennesket og andre pattedyr som vært (7). Bakteriesamfundet som helhed lever i hovedtræk godt af at være i et sikkert miljø med forholdsvis påregnelig tilgang af næring hver gang vi spiser. Samtidig bidrager bakterierne positivt til værten gennem øget energiudvinding fra føden, syntese af vitaminer, vi ikke selv kan danne samt beskyttelse mod udefrakommende sygdomsfremkaldende bakterier. Herudover menes mikrobiotaen at spille en vigtig rolle i forbindelse med programmering og etablering af et velfungerende immunsystem (8) og er sandsynligvis også involveret i appetitregulering (9). På grund af dette komplekse samspil, hvor vi endnu ikke forstår præcis hvilke interaktioner, der er vigtige, kan ændringer af bakteriesamfundet forårsaget af udefrakommende påvirkninger potentielt have skadelig effekt.

Risikovurdering af pesticider i forhold til påvirkning af bakteriesamfund

I forbindelse med risikovurdering af pesticider og fastlæggelse af grænseværdier for indtag er mikrobielle påvirkninger stort set ikke belyst. De eneste krav, der findes i dag, relaterer sig til omsætning af kulstof og nitrogen i jordmiljøet forårsaget af bakterielle samfund i dette miljø. Pesticider, herunder herbicider, insekticider og fungicider, der bruges i vid udstrækning i landbruget, har i nogle tilfælde også vist sig at kunne påvirke bakteriel vækst af tarmbakterier (4). Dette giver en bekymring i forhold til mulig påvirkning af det bakterielle samfund i tarmen som konsekvens af indtag af restmængder af pesticider gennem kosten. Aktivstofferne i pesticider bliver i forbindelse med

¹ Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

² Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet

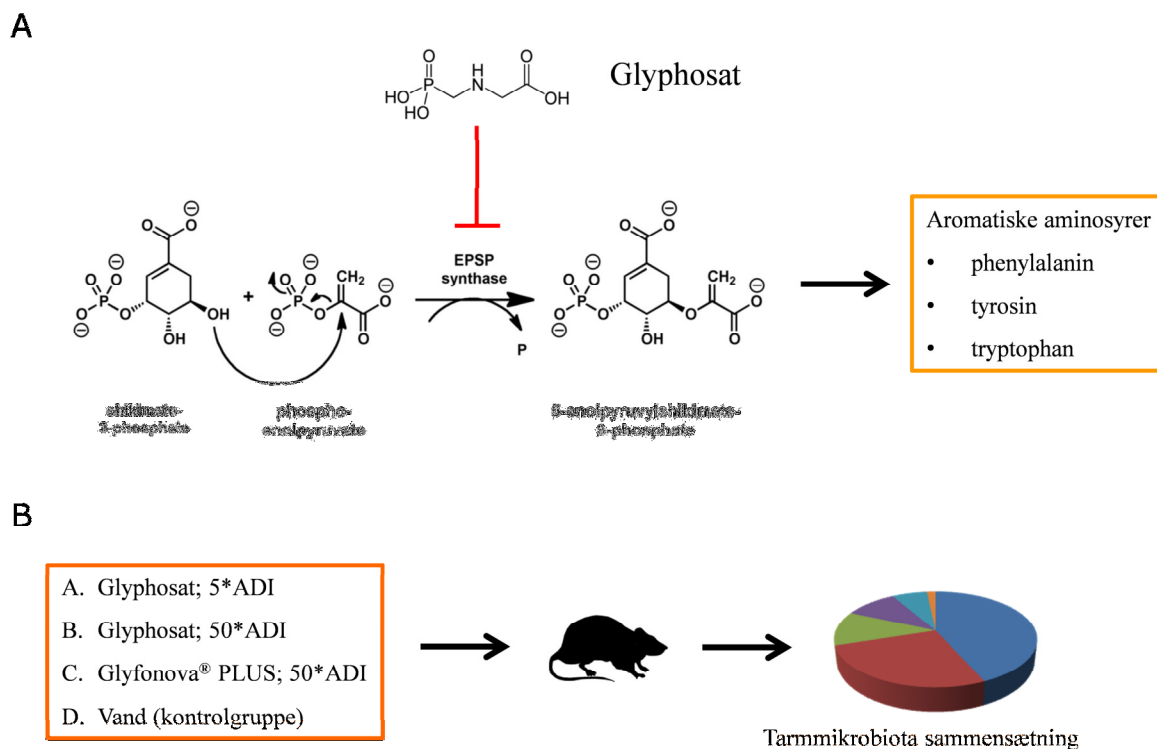


Fig. 1 (A) Glyphosat inhiberer EPSPS enzymet i Shikimate syntesevejen, hvilket medfører, at organismen ikke længere er i stand til at producere aromatiske aminosyrer. (B) I dyreforsøget doseres Sprague Dawley rotter oralt med enten vand, glyphosat eller den kommercielle formulering Glyfonova® Plus i en periode på 2 uger. Sammensætningen af bakteriesamfundet bestemmes umiddelbart før doseringen starter samt efter de 2 uger i både tyndtarm, cecum (blindtarm) og tyktarmen på rotterne ved brug af 16S rRNA gen-sekventering.

godkendelse undersøgt for bl.a. kræftfremkaldende, allergifremkaldende og hormonforstyrrende egenskaber, og spørgsmålet er altså, hvorvidt man også bør undersøge, om disse stoffer har mikrobiota-forstyrrende egenskaber.

Fokus på glyphosat, der er det aktive stof i ukrudtsmidlet Roundup®

Pesticider med det aktive stof glyphosat er hyppigt anvendt i Danmark såvel som i resten af verden til bekæmpelse af ukrudt samt til nedvisning af afgrøder. Denne omfattende brug kan medføre pesticidrester i vores fødevarer og drikkevand. Undersøgelser viser faktisk også, at der i flere tilfælde kan findes rester af glyphosat i urin hos både børn og voksne, hvilket bekræfter en almen eksponering og absorption i kroppen (10-12). Absorption af

pesticidrester fra fødevarer foregår igennem mave-tarmkanalen, hvor stofferne optages over tarmvæggen. Tidligere studier har rapporteret, at glyphosat påvirker bakteriel vækst, fordi bakterier i lighed med planter ofte besidder netop den syntesevej for aromatiske aminosyrer, som specifikt hæmmes af glyphosat (figur 1A). Endnu vigtigere viser nogle af disse studier endvidere, at særligt de bakteriegrupper, der oftest klassificeres som særligt gavnlige i tarmen som fx mælkesyrebakterier, lader til at være mere sensitive overfor glyphosats påvirkning end bakteriegrupper, der i nogle tilfælde kan være problematiske som fx clostridier (5,13). Disse tidligere studier har dog alle undersøgt påvirkning af bakteriel vækst under laboratorieforhold og altså ikke i det egentlige tarmmiljø.

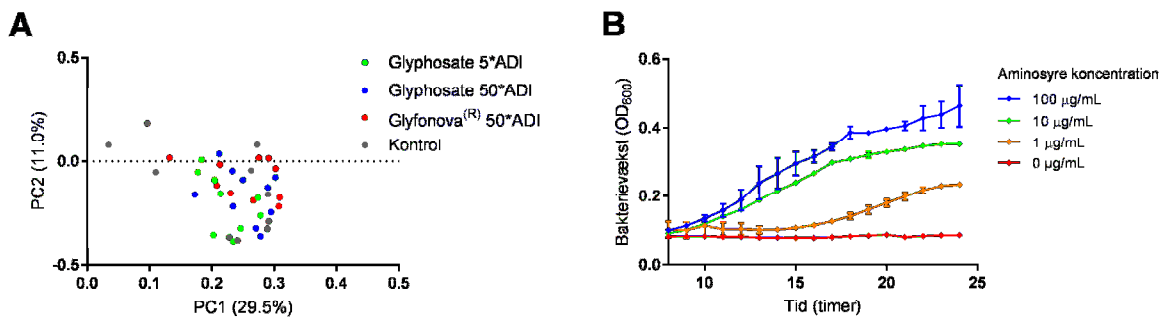


Fig. 2 (A) Principal coordinate plot (PCoA) der viser variationen i bakteriesammensætningen i cecum (blindtarm) efter 2 ugers dosering med glyphosat. Hver farvet prik repræsenterer et bakterielt samfund fra én prøve og farverne angiver de forskellige grupper. Der ses ingen klar separation mellem grupperne (farverne), hvilket indikerer, at der ikke er forskel i den overordnede bakteriesammensætning. Plottet er baseret på Bray Curtis afstande. (B) *Escherichia coli* dyrkes i et minimalmedium uden aromatiske aminosyrer (rød) tilsat en koncentration af glyphosat, der inhiberer vækst (MIC=0,08 mg/mL). Ved tilsætning af en blanding af de tre aromatiske aminosyrer i en koncentration på 1 µg/ml (orange), 10 µg/mL (grøn) og 100 µg/mL (blå) ses en gradvis forøgelse af vækst i mediet tilsat glyphosat. Altså *E. coli* kan vokse i et vækstmedium tilsat glyphosat, når der samtidig er aromatiske aminosyrer tilsat. Figuren er modificeret fra (6).

Undersøgelse af mikrobiota-forstyrrende effekter af glyphosat i en rottemodel

For glyphosat er der af EU fastsat en grænseværdi for dagligt tilladeligt indtag for mennesker (ADI) på 0,5 mg per kg legemsvægt. Vi har med udgangspunkt i denne grænseværdi, som nævnt ovenfor, gennemført et studium for at belyse effekter af glyphosat på bakteriesamfundet i tarmen på rotter, der eksponeres for henholdsvis 5x og 50xADI gennem en periode på to uger (fig. 1B). Vi ved fra tidligere studier, at bakteriesamfundet generelt ændres meget hurtigt efter eksponering for antibiotika, hvilket vi derfor også forventede for glyphosat grundet dets allerede dokumenterede antibiotiske egenskaber. Til forsøget inkluderede vi i alt 4 grupper af rotter, der blev doseret med enten det rene aktive stof glyphosat svarende til (A) 5xADI og (B) 50xADI, en gruppe (C), der blev doseret med 50xADI af et kommercielt formuleret glyphosatprodukt (Glyphonova® PLUS) samt en kontrolgruppe (D), der blev doseret med rent vand. Vi brugte high-throughput DNA sekventeringsteknikker til at bestemme bakteriesamfundets sammensætning umiddelbart før doseringen startede og efter 2 ugers dosering. Imod forventning fandt vi

ingen nævneværdig påvirkning af mikrobiotaen som følge af dosering med det rene aktive stof op til 50xADI (fig. 2A), men dog marginale ændringer af mikrobiotaens diversitet som følge af dosering med det kommercielt formulerede produkt. Vi kiggede også på ændringer i bakteriel aktivitet ved at se på koncentrationer af bakterielt producerede kortkædede fedtsyrer i tarmen. Her fandt vi, at den højeste eksponering på 50xADI resulterede i en lille nedsættelse af acetat (eddikesyre) koncentrationen i tarmen, hvilket kan indikere en svag påvirkning af de bakterier, der naturligt producerer dette stof. Acetat er tidligere blevet vist at have en anti-inflammatorisk effekt på tarmvævet og virke beskyttende mod *E. coli* infektion (14).

Begrænset glyphosatpåvirkning af mikrobiota kan skyldes tilstrækkelige mængder aromatiske aminosyrer i tarmen

Vi undrede os over hvorfor vi ikke så en større påvirkning af bakteriesamfundet ved dosering med ganske høje mængder glyphosat, når vi vidste fra litteraturen, at glyphosat har en antimikrobiel effekt, og at der tidligere er vist effekter i jordmiljøet (15). En oplagt årsag kunne dog være, at der i tarmen, modsat jord-

miljøet, naturligt findes tilstrækkelige mængder aromatiske aminosyrer (tyrosin, phenylalanin og tryptophan) til at eliminere den antimikrobielle effekt af glyphosat forårsaget af manglende bakteriel syntese af aminosyrerne. Ved *in vitro* forsøg i laboratoriet viste vi, at tilsætning af aromatiske aminosyrer til vækstmediet forhindrede den antimikrobielle effekt af glyphosat (fig. 2B). Vi undersøgte derpå tarmindehold fra dyrestudiet for indhold af tyrosin, phenylalanin og tryptophan efter de 2 ugers dosering. Her fandt vi de højeste koncentrationer i tyndtarmen (omkring 100 µg/g for alle tre aminosyrer), hvilket var ventet, men samtidigt målte vi også temmelig høje koncentrationer i cecum og tyktarmen (mellem 0,1 og 10 µg/g for alle tre aminosyrer). Den relative høje koncentration af aromatiske aminosyrer kunne altså forklare, hvorfor vi ikke så nævneværdig påvirkning af bakteriesamfundet efter dosering med op til 50xADI af glyphosat.

Er glyphosat så ikke et problem?

I det omtalte dyrestudium havde vi primært fokus på at undersøge, om glyphosat ved oral indtag kan ændre på det bakterielle samfund i tarmen. Konklusionen fra studiet er, at aktivstoffet glyphosat givet op til 50xADI gennem en periode på 2 uger ingen effekt har på bakteriesammensætningen i tarmen. Vi så dog en lille ændring i acetatkoncentrationen ved den højeste dosering. Resultater fra dosering med det formulerede kommercielle produkt viste en lille stigning i bakteriel diversitet og en lille, men signifikant, forøgelse af akutfaseproteinet i serum. Dette understøtter formodningen om, at formuleringsstofferne i de kommercielle produkter kan gøre en forskel, som også bør tages med i betragtning ved en risikovurdering. Selvom vi ikke så de store effekter på tarmbakterier, kan det naturligvis ikke udelukkes, at glyphosat og formuleringer heraf kan have andre problematiske effekter hos mennesker.

Læs mere om studiet

Denne artikel er baseret på resultater publiceret i tidskriftet *Environmental Pollution*: “*Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels*” (6). Studiet er finansieret af Miljøstyrelsens Program for Bekæmpelsesmiddelforskning (projektnummer 667-00208).

Yderligere oplysninger:

Martin Iain Bahl

mbah@food.dtu.dk

Referencer

1. Shanahan F. *The gut microbiota—a clinical perspective on lessons learned*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):609-14.
2. David LA, et al. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. *Nature* 2013;505(7484):559-63.
3. Tulstrup MVL, et al. (2015) *Antibiotic Treatment Affects Intestinal Permeability and Gut Microbial Composition in Wistar Rats Dependent on Antibiotic Class*. *PLoS One* 10(12). doi:10.1371/journal.pone.0144854.
4. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. *Effects of environmental pollutants on gut microbiota*. *Environ Pollut* 2017;222:1-9.
5. Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, Hafez HM, Krüger M. *The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro*. *Curr Microbiol* 2013;66(4): 350-8.
6. Nielsen LN, et al. *Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels*. *Environ Pollut* 2018;233:64–376.
7. Ley RE, et al. *Evolution of mammals and their gut microbes*. *Science* 2008;320(5883):1647-51.
8. Wang M, Monaco MH, Donovan SM. *Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function*. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):380-7.

-
9. Fetissov SO. *Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour.* Nat Rev Endocrinol 2016; 13(1):11-25.
 10. Conrad A, et al. *Glyphosate in German adults – Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide.* Int J Hyg Environ Health 2016;220(1):8-16.
 11. Krüger M, et al. *Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans.* J Env Anal Toxicol 2014;4(2).
doi:10.4172/2161-0525.1000210.
 12. Knudsen LE, Hansen PW, Mizrak S, Hansen HK, Mørck TA. *Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate.* Rev Environ Health 2017;1-12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28306542>
 13. Krüger M, Shehata AA, Schrödl W, Rodloff A. *Glyphosate suppresses the antagonistic effect of Enterococcus spp. on Clostridium botulinum.* Anaerobe 2013;20:74–8.
 14. Fukuda S, et al. *Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate.* Nature 2011;469(7331):543–7.
 15. Newman MM, et al. *Glyphosate effects on soil rhizosphere-associated bacterial communities.* Sci Total Environ 2016;543(Pt A):155–60.

Udviklingen af det humane mikrobiom og sygdom i barndommen

Af Jakob Stokholm og Hans Bisgaard, COPSAC

Overalt på menneskets krop lever der bakterier (1), og vi har udviklet os side om side med disse igennem hele vores evolution og skabt et stærkt gensidigt afhængighedsforhold. Bakterierne hjælper os med at omsætte fødeemner og fra den tidligste barndom stimulerer de konstant det umodne immunsystem og træner det til at kende forskel på emner, der skal tolereres i kroppen og dem, der skal bekæmpes (2). En manglende immunmodning kan i denne periode være medvirkende til at sygdomme som astma, allergi og eksem opstår (3). Her overreagerer immunforsvaret uhensigtsmæssigt imod ufarlige emner såsom pollen eller i forbindelse med infektioner, hvilket fører til udtalte kliniske symptomer, som ikke er til gavn for personen eller infektionsbekæmpelsen.

Det komplekse samspil

Der er gennem de sidste årtier sket en markant stigning i forekomsten af astma, allergi og eksem (4). Disse sygdomme har alle en arvelig komponent, men stigningen kan ikke alene forklares ved genetiske ændringer i populationen, hvorfor svaret må søges i ændringer i barnets omgivende miljø. Starten af menneskets liv er en kritisk periode for miljømæssige påvirkninger - et åbent vindue - hvor miljøet kan skabe varige effekter på det umodne immunsystem gennem komplekse gen-miljø interaktioner (3). Den teknologiske udvikling har de senere år medført en stigende bevidsthed om menneskets mikrobielle miljø som en vigtig medspiller i den sunde udvikling. Dette er sket igennem beskrivelsen af de komplekse bakteriesamfund, der findes i kroppen, og som konstant interagerer med værten, kollektivt benævnt mikrobiomet (1).

Modningen af bakteriesamfundene

Kroppens bakteriesamfund udvikler sig drastisk igennem den tidlige barndom (5). Det nyfødte barn erhverver de første bakterier allerede under fødslen, og den mikrobielle kolonisering og udvikling af de komplekse mikrobielle samfund fortsætter gennem de første leveår (5,6). Den sunde mikrobiologiske udvikling og medfølgende modning af immunforsvaret kan derved forstyrres af mange faktorer, hvilket i denne kritiske udviklingsperiode kan forårsage senere sygdom (2,7).

Mikrobiomets påvirkninger

Vi har i Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood (COPSAC) for nyligt vist, at børn født ved kejsersnit har en øget forekomst af astma (8) samt en række andre inflammatoriske sygdomme i barndommen (9). Især efter planlagt kejsersnit er risikoen øget (8). Fødsel ved kejsersnit ændrer markant den tidligste mikrobielle sammensætning hos barnet, og det er den gældende hypotese, at denne mikrobielle forandring efterfølgende kan påvirke barnets sygdomsrisiko (6). Ligeledes påvirker antibiotika administreret under fødslen mikrobiomet (6), og antibiotika givet til barnet i det første leveår er ligeledes blevet associeret med en øget risiko for udvikling af astma (10). COPSAC har vist, at hvis man har en hund i hjemmet fra fødslen beskytter det mod eksem (11), og sammen med effekten af søskende i hjemmet, hvor barnet vokser op, udgør de faktorer, som ser ud til både at kunne påvirke sygdomsrisiko og den mikrobielle kolonisering (12).

Sammenhænge imellem bakterier og sygdom

Resultater fra COPSAC har vist en sammenhæng mellem lav bakteriediversitet i tarmen hos børn under et år og senere udvikling af allergisk sensibilisering (13), og to nylige studier fra andre grupper har vist associationer imellem tarmens kolonisering i samme periode og tidlige astmatiske fænotyper (14,15). I COPSAC₂₀₀₀ kohorten fik børnene foretaget et sug i luftvejene, da de var en måned gamle. Her blev det vist, at omkring 20 % af de ellers helt raske børn var koloniseret med potentielt sygdomsfremkaldende bakterier i luftvejene. Luftvejene var ellers dengang anset som sterile, og vi så, at de børn, der var koloniseret, havde væsentligt øget risiko for at udvikle astma senere (16). Vi har efterfølgende vist, at luftvejene på dette tidspunkt er rigt koloniseret med mange bakteriearter (17), og at luftvejsbakterierne interagerer med værtens lokale immunsystem (18).

Perspektiv

Der mangler fortsat detaljerede beskrivelser af hvilke tidlige mikrobielle forskelle, der associerer med persisterende astma, allergi og eksem samt mulige mekanismer bag disse effekter, og hvornår de mikrobielle påvirkninger skal finde sted for at ændre sygdomsrisikoen. Hvis en kausal rolle af bakterierne kan fastslås, skaber det rammerne for fremtidig bakteriemanipulation i det tidlige liv med deraf følgende mulighed for ændring af sygdomskursen for børn i risiko.

Yderligere oplysninger:

Jakob Stokholm

stokholm@copsac.com

Referencer

1. Eckburg PB. *Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora*. Science 2005;308(5728):1635-8.
2. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. *How colonization by microbiota in early life shapes the immune system*. Science 2016;352(6285):539-44.
3. Bisgaard H, Bønnelykke K, Stokholm J. *Immune-mediated diseases and microbial exposure in early life*. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 2014;44(4):475-81.
4. WHO | *Global status report on non-communicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization 2011.
5. Subramanian S, Huq S, Yatsunenkov T, et al. *Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children*. Nature 2014;510(7505):417-21.
6. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, et al. *Cesarean section changes neonatal gut colonization*. J Allergy Clin Immunol 2016;138(3):881-889.e2.
7. Blaser MJ. *Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome*. Science 2016;352(6285):544-5.
8. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. *Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture*. J Pediatr 2016;171:38-42.e1-4.
9. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. *Cesarean section and chronic immune disorders*. Pediatrics 2015;135(1):e92-98.
10. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. *The Importance of Prenatal Exposures on the Development of Allergic Disease: A Birth Cohort Study Using the West Midlands General Practice Database*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(6):827-32.
11. Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J, Vissing NH, Waage J, Bisgaard H. *Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis*. Allergy 2016;71(12):1736-44.
12. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. *Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity*. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9(1):15.
13. Bisgaard H, Li N, Bønnelykke K, et al. *Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age*. J Allergy Clin Immunol 2011;128(3):646-652.e5.

-
14. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. *Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma.* Sci Transl Med 2015;7(307):307ra152.
 15. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. *Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation.* Nat Med 2016;22(10):1187–91.
 16. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. *Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates.* N Engl J Med 2007;357(15):1487-95.
 17. Mortensen MS, Brejnrod AD, Roggenbuck M, et al. *The developing hypopharyngeal microbiota in early life.* Microbiome 2016;4(1): 70.
 18. Følsgaard NV, Schjørring S, Chawes BL, et al. *Pathogenic bacteria colonizing the airways in asymptomatic neonates stimulates topical inflammatory mediator release.* Am J Respir Crit Care Med 2013;187(6):589–95.

Tarmens bakterier og fødevareallergi

Af Katrine Lindholm Bøgh, DTU Fødevareinstituttet

Fødevareallergi er en utilsigtet immunreaktion overfor ellers uskadelige proteiner i vores kost. Fødevareallergi bliver ofte udløst af helt almindelige fødevarer som mælk, æg, jordnødder, nødder, fisk, skaldyr, soja og hvede. Vi ved ikke præcis, hvor mange danskere der lider af fødevareallergi, men det skønnes, at omkring 5-8 % af små børn og 2-4 % af den voksne befolkning i den vestlige verden lider af fødevareallergi (1). Inden for de seneste årtier har man observeret en stigning i både forekomsten, vedholdenheden og sværhedsgraden af fødevareallergi (1,2). Selv om vi ved, at genetiske faktorer spiller en rolle i udviklingen af fødevareallergi, kan vores genetiske materiale ikke alene forklare udviklingen i fødevareallergi, og det antages, at miljøfaktorer spiller den afgørende rolle her (3,4). Denne antagelse blev introduceret af David Strachan i 1989 som "hygiejnehypotesen", der forklarer stigningen ved at vi i dag lever i et meget rent miljø, hvor vores immunsystem udsættes for begrænset mikrobiel stimulering (5,6).

Ændring af tarmens bakteriesammensætning

Vores krop er vært for omkring 10 bakterier for hver af kroppens egne celler. Bakterierne findes overalt på kroppens overflader, men langt størstedelen lever i vores tarm, hvor de sammen med andre former for mikrober udgør vores tarmmikrobiota. Tarmens bakterier er fordelt på mere end 1.000 forskellige arter, som alle har deres egne unikke egenskaber. Tarmens bakterier har en essentiel rolle for vores generelle helbred, da de udfører livsvigtige opgaver for vores krop ved at deltage aktivt i fordøjelsen af vores kost, i frigivelsen af næringsstoffer, ved at udskille metabolitter, beskytte vores tarmvæg mod skader, stimulere

vores tarmassocierede immunsystem og bekæmpe skadelige patogener.

Faktorer, der direkte eller indirekte påvirker tarmens bakteriesammensætning, kan opdeles i værtsrelaterede faktorer og i faktorer, der er relateret til vores livstil og levestandard (7). Værtsrelaterede faktorer kan eksempelvis være pH, galdesyre, enzymer, slim og transittid. Faktorer relateret til vores moderne livsstil og øgede levestandard, som formodes at bidrage til en ændret bakteriesammensætning, er: Kejsersnit frem for vaginal fødsel, moder-mælkserstatninger frem for brystmælk, byliv frem for et liv på landet, små familier frem for store familier, indendørsliv frem for et aktivt udendørsliv, få eller ingen husdyr frem for mange husdyr, en fedt- og kulhydratholdig kost frem for en fiberrig kost samt brug af antibiotika, medicin og antiseptiske midler (7,8).

En af de hyppigst undersøgte faktorer som påvirker tarmens bakteriesammensætning er fødslen (7). Spædbørn født vaginalt har en bakteriesammensætning domineret af moderens vaginale og fækale bakterier, mens spædbørn født ved kejsersnit har en bakteriesammensætning domineret af bakterier fra moderens hud og fra hospitalsmiljøet (9,10).

Den faktor, som antages at have den største indflydelse på tarmens bakteriesammensætning, er dog kosten (11-13). Sammensætningen af vores kost kan have en hurtig og markant indflydelse på tarmens bakterier som vist i et nyere studie. Her blev bakteriesammensætningen undersøgt i afføringsprøver fra to grupper af forsøgsparticipanter, der spiste enten en animalsk diæt eller en plantebaseret diæt i fem på hinanden efterfølgende dage (14). Studiet viste en markant ændring i bakteriesammensætningen hos begge grupper af forsøgsparticipanter og kunne identificere to forskellige bakterieprofiler, som repræsenterede en

animalsk henholdsvis plantebaseret kost, som igen reflekterede forskelle mellem protein- og kulhydratfermentering. Den animalske diæt forårsagede for eksempel en øget forekomst af galdetolerante bakterier som *Bacteroides* bakterier og en nedsat forekomst af *Fermicutes* bakterier, der primært omsætter planteaflede polysakkarider.

Ændringer i tarmens bakterier ved fødevareallergi

Vores moderne livsstil og øgede levestandard i den vestlige verden antages at være skyld i en ændret bakteriesammensætning i vores tarm og skønnes at have skabt grundlaget for den stigende udvikling af fødevareallergi og andre atopiske sygdomme, som er observeret inden for de seneste årtier (3,4). Gennem de sidste 15 år har epidemiologiske undersøgelser søgt at give et større indblik i sammenhængen mellem tarmens bakteriesammensætning og udviklingen af fødevareallergi. De fleste af disse undersøgelser understøtter antagelser om, at en ændret bakteriesammensætning i den tidlige barndom er forbundet med en øget risiko for udvikling af fødevareallergi (7,8,11). Data fra studier er dog stadig få, præliminære og ofte modstridende (3,8). Undersøgelserne har hovedsageligt været udført ved hjælp af gensekventeringsanalyser på afføringsprøver fra en gruppe af allergiske individer i sammenligning med en kontrolgruppe, og har vist det svært at identificere signifikante forskelle mellem de to grupper af forsøgsdeltagere. Modstridende resultater i undersøgelserne er set for både sammenhængen mellem den totale mængde af tarmbakterier, diversiteten af tarmens bakterier samt specifikke grupper af bakterier, og udviklingen af fødevareallergi. De metodiske udfordringer har gjort det vanskeligt at etablere en klar sammenhæng mellem specifikke mønstre i tarmens bakteriesammensætning og udviklingen af fødevareallergi. Til dato er der stadig ingen specifikke taksonomiske grupper af bakterier eller mønstre heraf, der kan anvendes som markører for fødevareallergi eller andre atopiske sygdomme. Nyere studier har vist markante geografiske forskelle i tarmens

bakteriesammensætning (15,16), som sammen med de meget forskelligartede undersøgelsesdesign i langt de fleste tilfælde kan forklare de modstridende resultater (3,8).

De forskellige undersøgelsesdesign har en altafgørende betydning for de bakterielle mønstre, som tegner sig ved analyser, og giver sig til udtryk ved for eksempel store forskelle i undersøgelsesdeltagernes alder, i de specifikke allergiske fænotyper som er undersøgt, i metoder for afføringsindsamling, i dybden af bakteriekarakteriseringen ved forskellige taksonomiske niveauer, i gensekventeringsmetoden herfor samt i begrænsede eller manglende data for bakteriernes aktivitet og funktion (7,8). Undersøgelserne kan opdeles i prospektive og tværsnitstudier. Ved prospektive fødselskohortestudier karakteriseres tarmens bakterier fra tidligt i livet for at kunne relatere dette til udviklingen af fødevareallergi senere i livet. De er dermed de eneste studier, som også kan sige noget om, hvorvidt fødevareallergi eller en tarmbakteriesammensætning i ubalance kommer først – altså hvad der er hønen og hvad der er ægget (17,18).

Én faktor er gældende for alle undersøgelserne, nemlig at afføringsprøver bliver brugt som en ”proxy” for tarmens bakterier, da afføring er den eneste realistiske prøveenhed for analyse af tarmens bakteriesammensætning i ikke-invasive epidemiologiske undersøgelser. Herved får man primært et billede af bakteriesammensætningen i den nederste del af tarmlumen, mere end et billede der reflekterer bakteriesammensætningen ved tyndtarmens overflade, hvor den primære kontakt med vores immunsystem finder sted (19,20).

Mikrobiota-relaterede mekanismer bag udvikling af fødevareallergi

Vi formoder, at tarmens bakterier har indflydelse på udviklingen af fødevareallergi ved at påvirke de mekanismer, som dirigerer immunsystemet i retning af tolerance eller i retning af fødevareallergi. Vores nuværende viden tyder på, at tarmens bakterier kan

påvirke udviklingen af fødevarerallergi ved enten at påvirke modningen og funktionen af vores immunsystem eller ved at påvirke tarmens gennemtrængelighed (21,22).

Vi har stadig meget begrænset viden om, hvordan tarmens bakterier påvirker vores immunsystem, men vi formoder at bakterierne kan påvirke både det humorale og det cellulære immunsystem i vores tarm. Bl.a. har undersøgelser vist, at tarmens bakterier kan være med til at inducere regulatoriske T-celler samt antistoffer af typen IgA, som begge har en afgørende rolle for kroppens homeostase og udvikling af tolerance over for proteiner i vores kost (23). Et særligt fokus har været kortkædede fedtsyrer, som tarmens bakterier danner ved nedbrydning af fibre i kosten. Disse fedtsyrer har vist sig at have en afgørende rolle i etableringen af tolerance over for proteiner i vores kost (24,25,26).

Tarmens yderste cellelag, tarmepitelet, har en unik opgave ved at danne en barriere, som er med til at beskytte vores krop mod ukontrolleret indtrængen af antigener. Vi antager, at denne funktion beskytter os mod udvikling af fødevarerallergi. Studier viser, at bakterierne kan påvirke tarmens integritet ved for eksempel at påvirke antallet af de slimproducerende celler og deres homeostase, at påvirke mængden af slimproduktionen, samt produktionen af antimikrobielle peptider (22).

Hvis vi får en øget forståelse af, hvordan tarmens bakterier påvirker modningen og funktionen af vores immunsystem, samt hvordan de påvirker tarmens integritet, vil det i fremtiden åbne nye muligheder i behandlingen af fødevarerallergi. Eksempelvis vil vi kunne bruge denne viden til at udvikle nye og forbedrede strategier inden for forebyggelse og behandling af fødevarerallergi ved målrettet at kunne genoprette en tarmbakteriesammensætning i balance (8,22).

Dyremodeller for studier af samspillet mellem tarmens bakterier og fødevarerallergi

Sammenhængen mellem en ændret bakteriesammensætning i tarmen og udvikling af fødevarerallergi understøttes af studier i dyr. I disse studier kan vi undersøge en sammenhæng mellem tarmens bakterier og udviklingen af fødevarerallergi versus tolerance under særligt kontrollerede forhold, ved et stabilt miljø i individer med en velkarakteriseret genetisk baggrund (27). Ud over brugen af konventionelle dyr, tillader dyrestudier tillige anvendelse af kimfrie dyr, mono- eller polykoloniserede gnotobiotiske dyr, samt knock-out dyr. Vi kan bruge disse dyr til at stille særlige, specifikke spørgsmål og identificere funktionen af særligt udvalgte bakterier samt måden, hvormed de påvirker mekanismer bag udvikling af fødevarerallergi versus tolerance (28).

I et studie af Stefka og kolleger (28) blev det bl.a. vist, at udvikling af allergi over for jordnødder var øget hos mus, der var blevet behandlet med antibiotika eller var uden tarmbakterier (kimfrie). Ved selektivt at kolonisere mus med enten Clostridia- eller Bacteroides bakterier (gnotobiotiske) viste forskerne, at specifikke stammer af bakterier kan indeholde evnen til at beskytte mod udviklingen af fødevarerallergi. Analyser af tarmens epitelceller fra disse gnotobiotiske mus afslørede en indtil da ukendt bakterierelateret mekanisme, hvormed fødevarerallergi kan forebygges, da analyserne påviste, at Clostridia påvirkede reguleringen af immuncellernes funktion samt tarmens integritet og dermed beskyttede mod udviklingen af allergi over for jordnødder.

Yderligere oplysninger:
Katrine Lindholm Bøgh
kalb@food.dtu.dk

Referencer

1. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:291-307.
2. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A, Ebisawa M, Sampson HA, Beyer K, Lee BW. *A global survey of changing patterns of food allergy burden in children*. World Allergy Organ J 2013;6:21.
3. Marrs T, Bruce KD, Logan K, Rivett DW, Perkin MR, Lack G, Flohr C. *Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review*. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:311-20.
4. Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L. *Microbiota and dietary interactions – an update to the hygiene hypothesis?* Allergy 2012;67:451-61.
5. Strachan DP. *Hay fever, hygiene and household size*. Br Med J 1989;299:1259–60.
6. Strachan DP. *Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis"*. Thorax 2000;55:S2-S10.
7. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Wahn U, Lau S, Hamelmann E. *New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases*. Gut microbes 2013;5:239-44.
8. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, Di Costanzo M, Cosenza L, Granata V, Di Scala C, Nocerino R, Trinchese G, Montella M, Ercolini D, Berni Canani R. *Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy*. Nutrients 2017;9:672.
9. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:11971-75.
10. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. *Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy*. Pediatrics 2006;118:511-21.
11. Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. *The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15:243-49.
12. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes*. Science 2011;334:105-8.
13. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. *Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans*. Science 2011;332:970-4.
14. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. Nature 2014;505:559-63.
15. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:14691-96.
16. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. *Human gut microbiome viewed across age and geography*. Nature 2012;486:222-27.
17. Nakayama, J., Kobayashi, T., Tanaka, S., Korenori, Y., Tateyama, A., Sakamoto, N., Kiyohara, C., Shirakawa, T., Sonomoto, K., 2011. *Aberrant structures of fecal bacterial community in allergic infants profiled by 16S rRNA gene pyrosequencing*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 63, 397–406.

-
18. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL. *Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life*. Clin Exp Allergy 2015;45:632-43.
 19. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, Yuan L, Wang Y, Sun J, Li L, Xiang C. *Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants*. App Environ Microbiol 2014;80:2546-54.
 20. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. *Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life*. Pediat Allergy Immunol 2015;27:254-62.
 21. Cao S, Feehley TJ, Nagler CR. *The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens*. FEBS Letters 2014;588:4258-66.
 22. Plunkett CH, Nagler CR. *The Influence of the Microbiome on Allergic Sensitization to Food*. Immunol 2017;198:581-9.
 23. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. *Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system*. Nature 2012; 489:231-41.
 24. Kim KS, Hong SW. *Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine*. Science 2016;351: 858-63.
 25. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeke J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. *Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation*. Nature 2013;504: 451-5.
 26. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. *The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis*. Science 2013;341:569-73.
 27. Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, Geha RS, Bryce PJ. *Food allergy: Insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models*. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:309-17.
 28. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, Tjota MY, Seo GY, Cao S, Theriault BR, Antonopoulos DA, Zhou L, Chang EB, Fu YX, Nagler CR. *Commensal bacteria protect against food allergen sensitization*. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111:13145-50.

Eksem, kemiske stoffer og mikrobiomet

Af Rie Dybboe Bjerre, Videncenter for Allergi, Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital

I dag er hudmikrobiomet hos raske mennesker kortlagt. Der er 1.012 bakterier på huden, fordelt på primært fire rækker: 51.8 % Actinobacteria, 6.3 % Bacteroidetes, 24.4 % Firmicutes og 16.5 % Proteobacteria (1). Der er forskellige nicher for mikroorganismer på huden, som bl.a. er karakteriseret ved om huden er fedtet, fugtig eller tør. Forskellige andre faktorer har også indflydelse på hvordan bakteriesamfundene på huden er sammensat, bl.a. tid, køn, hygiejne og hudsygdomme (1).

Eksem kan forekomme overalt på kroppen og er en hyppig sygdom. I løbet af et år oplever hver 10. dansker at have håndeksem, mens ca. 15 % af børn og unge oplever at have atopisk eksem, også kaldet børneeksem. Eksem kan forårsages af miljømæssige og/eller arvelige faktorer. I miljøet er det primært kontakt med allergener og irritanter som f.eks. sæbe, der øger risikoen for eksem.

Hvorvidt ændringer i hudmikrobiomet betyder noget for eksem er blevet undersøgt i få studier.

I et af disse studier blev der brugt mus, der mangler metalloproteinase17 i epidermis og har hud med kløende eksem, stigende vandtab gennem huden og serum IgE i ugerne efter fødsel. Musen har også en dysbiose på huden med dominans af *Staphylococcus aureus* og *Corynebacterium bovis*. Da der blev givet antibiotika specifikt mod disse to bakterier i drikkevandet lige efter fødsel, fik musene et sundere hudmikrobiom med stor diversitet og de udviklede ikke eksem (2). Dette studie tyder på, at hudmikrobiomet kan have en væsentlig rolle i udvikling af eksem og at målrettet behandling kan virke terapeutisk - i hvert fald hos mus.

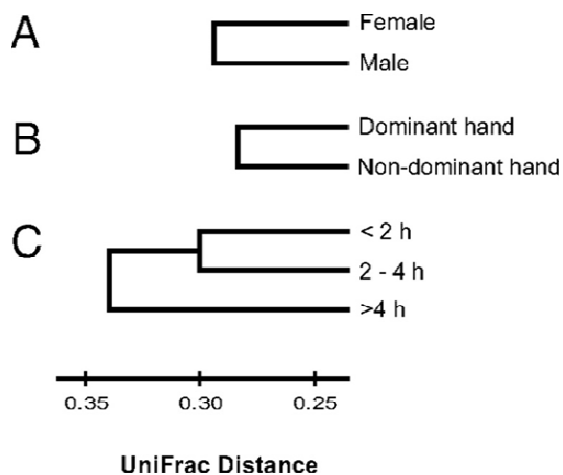
Hos mennesker er det set, at der hos børn med atopisk eksem sker et fald i diversitet af bakterierne på huden i forbindelse med et ubehandlet eksemudbrud, som blev vist at kunne modvirkes ved behandling med calcineurininhibitorer og antibiotika (3). Det er ukendt om dette er et epifenomen eller har ætiologisk betydning for eksem.

Brug af fugtighedscreme og hudmikrobiomet

Cremer bruges som led i både forebyggelse og behandling af eksem. De forebyggende studier baserer sig på en hypotese om, at der sker et fald af diversitet i mikrobiomet før hudbarrieren forringes, hvilket søges forhindret ved at smøre. Det er vist, at forebyggende brug af fugtighedscreme på babyer med høj risiko for atopisk eksem mindst én gang dagligt fra fødslen mindsker forekomsten af atopisk eksem med 50 % sammenlignet med en gruppe, der ikke er blevet smurt med fugtighedscreme (4). Foreløbige data viser, at interventionsgruppen efter 6 måneder har lavere hud pH, større diversitet af bakterier samt ændret sammensætning af Streptococci (5).

Ved behandling er hypotesen, at brug af fugtighedscreme forbedrer hudbarrieren og en forbedret hudbarriere i sig selv påvirker hvilke bakterier, der kan leve der. To studier med forskellige kommercielt tilgængelige fugtighedscremer (6,7) hos patienter med mild-moderat atopisk eksem viste forbedringer i mængden af *S. aureus* - men ingen nye fund i forhold til resten af mikrobiomet, hvilket dog kan skyldes følsomheden af de anvendte metoder.

Et andet perspektiv med cremebehandling er at se på, hvordan specifikke stoffer i cremerne



Figur 1. Grenene illustrerer hvor slægtsmæssige forskellige sammensætningen af bakterier er, jo længere grenene er, jo mere forskellige. Signifikant forskellighed ved deling af grene. Figuren er fra Fierer et al., 2008 (12).

påvirker mikrobiomet. I et studie, hvor patienter med atopisk eksem indgik, anvendtes en creme tilført et lysat fra den gramnegative bakterie *Vitroscilla filiformis* (i 5 % koncentration). 75 deltagere med mild atopisk eksem blev randomiseret til brug af en placebocreme eller bakteriecremen to gange dagligt på visse hudområder i 30 dage.

Placebobehandlingen kunne ikke forbedre eksemet, men bakteriecremen forbedrede den kliniske hudscore. Samtidig forbedrede bakteriecremen også tab af væske gennem huden, søvnen og mængden af *S. aureus* sammenlignet med placebo (8). Der blev desværre ikke lavet mikrobiomanalyser i dette studie. I en musemodel har samme forskergruppe undersøgt mekanismen og fundet, at *V. Filiformis* signaler aktiverer Toll-like receptor 2 på dendritceller, som inducerer produktion af IL-10, hvilket primer umodne Th celler til at blive type 1. Det er et eksempel på hvordan bakterier og immunforsvaret kan spille sammen.

Håndhygiejne og hudmikrobiomet

Det er en generel opfattelse, at vask med sæbe fjerner skadelige bakterier. Det kan dog også fjerne nogle af hudens antimikrobielle

peptider, og den basiske sæbe kan øge hudens pH og dermed skabe et bedre miljø for nogle skadelige bakterier, f.eks. *S. aureus*, at bo i.

Hyppig håndvask kan give skadet hud på hænderne og eksem (9), og konventionelle dyrkningsstudier viser, at skadet hud på hænderne har vækst af flere traditionelt skadelige bakterier, bl.a. *S. aureus* og enterococci (10,11).

Der er ingen mikrobiomstudier, som direkte undersøger betydningen af hygiejneprodukter, sæbe og sprit, på hænderne. To studier sammenholder selvrapporterede spørgeskemadata på håndhygiejne og håndmikrobiomet: I 2008 kom det første studie på 51 raske studerende, som viste, at tiden siden sidste håndvask havde indflydelse på sammensætning af mikrobiomet i håndfladerne. Tiden siden sidste håndvask havde større betydning end forskellighed forklaret ved køn og dominant-ikke-dominant hånd (figur 1) (12).

Jo længere tid der gik siden sidste håndvask jo flere Propionibakterier, Neisseriales, Burkholderiales og Pasteurellaceae blev der.

Det andet studie blev foretaget på sundhedspersonale, 34 personer, på en kirurgisk afdeling (13). Her samledes 3 prøver over 3 uger og blev spurgt til forhold på deres 12 timers vagter. Man så, at afspritning 1-5 gange sammenholdt med ingen afspritning var associeret med mindre *S. aureus* på hænderne. Et større handskeforbrug var derimod associeret med større mængde *S. aureus*. Dette skyldes formentlig, at handsker giver et mere fugtigt miljø omkring huden, hvor bakterien i større grad trives. Flere håndvaske var også associeret med færre *Enterococcus spp.* Der var ingen forskel i håndmikrobiomdiversitet ved afspritning i forhold til håndvask. Dog faldt diversiteten af bakterier på hænderne, og der forekom flere patogene bakterier ved lav diversitet ved flere end 40 håndvaske på en vagt. Dette fund bekræfter billedet fra tidligere studier (9-11).

Kosmetiske produkter og hudmikrobiomet i armhulerne

I vores armhuler vokser der en relativt stor mængde bakterier pga. varmen og fugten samt gode næringsmuligheder fra både ekkrine svedkirtler, som udskiller et vandigt sekret, og apokrine svedkirtler, som udskiller et mere fedtholdigt sekret. Mange har et ønske om at justere lugten fra armhulerne og bruger derfor produkter som deodoranter og antiperspiranter. I modsætning til hænderne er armhulernes mikrobiom ret stabilt over tid (14), hvorfor det er lettere at studere, om kosmetiske produkter ændrer mikrobiomet. De hyppigst forekommende bakterieslægter i armhulerne er *Corynebacterium* og *Staphylococcus*, kvinder har flest *Staphylococcus* og mænd flest *Corynebacterium* (14). *Corynebakterier* er blevet associeret med dårlig lugt (15), hvilket *S. hominis*, *S. haemolyticus* og *S. lugdunensis* spp. også er (16). I undersøgelser er det derfor kritisk, hvilket niveau bakterierne kan ”mappes” til. Nogle bakterier er antikorrelerede med dårlig lugt; dette gælder; *Propionibacterium acnes* og *S. epidermidis* (15). Der er også en genetisk indflydelse på lugt. Personer med en A allel af ABC11 genet, som koder for en apikal efflux pumpe, lugter sjældent fra armhulerne. Denne allel er typisk hos østasiater (17). De har dog et mikrobiom i armhulerne domineret af corynebakterier, som ikke adskiller sig fra personer med lugtgener (18). Dette tyder på, at udover hvilke bakterier, der er til stede i armhulerne, er substratet, som de har til rådighed, der er ændret med denne genvariation (single-nucleotide polymorphism), også afgørende for lugten, der produceres. I Storbritannien er personer, som er A/A homozygote overrepræsenteret i kategorien af folk, der aldrig bruger kosmetik i armhulerne, men selv med denne ”ikke-lugtende” genetik er der alligevel 78 % som gør (19).

Så hvordan påvirker brug af deodorant og antiperspirant armhulemikrobiomet og lugt? Brug af kosmetik i armhuler er associeret med øget diversitet (14,20). Armhulen hos brugere af deodorant/antiperspirant er domineret af *Staphylococcaceae* og hos ikke-brugere af

Corynebacterium. Dette kan være påvirket af, om personen vasker sig, og det er muligt, at personer, der bruger deodorant, også vasker sig mere. Ved vask fjernes bakterier, og der efterlades en åben niche. *Staphylococci* vokser hurtigere end corynebakterier.

Brug af antiperspirant giver flere lipofile Actinobakterier i armhulerne (14), hvilket højst sandsynligt skyldes, at aluminiumssalte i antiperspiranten blokerer de ekkrine svedkirtler. Lugtproducerende *Corynebakterier* udgør en væsentlig del af Actinobakterierne i armhulerne, hvorfor det at bruge antiperspirant mod lugt potentielt kan forværre lugten.

Ud fra studierne af armhulen så vil kosmetiske produkter potentielt kunne påvirke hudens mikrobiom, men dette kan også være afhængigt af genetiske faktorer og vaner omkring personlig hygiejne.

Konklusion

I forhold til tarmmikrobiomet er der sparsom viden om hudmikrobiomet, hvilket især skyldes besværligheder ved oprensning af en tilstrækkelig mængde bakterielt DNA fra huden til analyse. Der bruges mange forskellige metoder, og det er derfor også svært at syntetisere viden fra de studier, som er foretaget (21). I mus kan hudmikrobiomet have en afgørende rolle for udvikling af eksem. Hos mennesker er billedet ikke lige så klart, men stor diversitet af bakterier synes at være vigtig for en sund tilstand. Der mangler dog i væsentlig grad større prospektive, kontrollerede studier, som ser på sammenhæng mellem hudmikrobiom, eksemsygdom og generelt helbred samt indflydelse af kemiske stoffer f.eks. fra vores brug af kosmetiske produkter (sæber og fugtighedscremer).

Med forbedringer af analysemetoderne og større udbredelse af *whole metagenome shotgun* sekventering, som kan identificere bakterier helt ned på stammeniveau, udvikler feltet sig i øjeblikket hurtigt, og mange af de åbne spørgsmål kan forventes besvaret inden for de nærmeste år.

Yderligere oplysninger:

Rie Dybboe Bjerre

Rie.dybboe.bjerre@regionh.dk

Referencer

1. Grice EA et al. *Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome*. Science 2009;324(5931):1190-2.
2. Kobayashi T et al. *Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis*. Immunity 2015;42(4):756-66.
3. Kong HH et al. *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*. Genome Research 2012;22(5):850-9.
4. Simpson EL et al. *Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention*. J Allergy Clin Immunol 2014;134(4):818-23.
5. Glatz M et al. *Emollient therapy alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 2015;135:S31.
6. Bianchi P et al. *Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis*. Pediatric Dermatology 2016;33(2):165-71.
7. Seite S et al. *Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment*. J Drugs Dermatol 2014;13(11):1365-72.
8. Gueniche A et al. *Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study*. Br J Dermatol 2008;159(6):1357-63.
9. Ibler KS, Jemec GBE, Agner T. *Exposures related to hand eczema: a study of healthcare workers*. Contact Dermatitis 2012;66(5):247-53.
10. Larson EL et al. *Changes in bacterial flora associated with skin damage on hands of health care personnel*. Am J Infect Control 1998; 26(5):513-21.
11. Rocha LA, Borges L, Gontijo PP. *Changes in hands microbiota associated with skin damage because of hand hygiene procedures on the health care workers*. Am J Infect Control 2009;37(2):155-59.
12. Fierer N et al. *The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2008;105(46):17994-99.
13. Rosenthal M et al. *Healthcare workers' hand microbiome may mediate carriage of hospital pathogens*. Pathogens 2013;3(1):1-13.
14. Callewaert C et al. *Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community*. Arch Dermatol Res 2014;306(8):701-10.
15. Troccaz M et al. *Mapping axillary microbiota responsible for body odours using a culture-independent approach*. Microbiome 2015;3(1):3.
16. Bawdon D et al. *Identification of axillary Staphylococcus sp. involved in the production of the malodorous thioalcohol 3-methyl-3-sulfanyhexan-1-ol*. FEMS Microbiol Lett 2015;362(16).
17. Yoshiura K et al. *A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type*. Nat Genet 2006;38(3):324-30.
18. Perez Perez GI et al. *Body Site Is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome*. PLoS One 2016;11(4):e0151990.
19. Brown S. *The pharmacogenetics of body odor: as easy as ABCC?* J Invest Dermatol 2013; 133(7):1709-11.
20. Urban J et al. *The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome*. PeerJ 2016;4:e1605.
21. Dybboe R et al. *The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis: A Systematic Review*. Br J Dermatol, 2017.

Set på internet

Rapporter

Forskning

Regeringen Redegørelse om forsknings- og innovationsområdet. Uddannelses- og Forskningsministeriet november 2017.

<https://ufm.dk/publikationer/2017/filer/redegorelse-om-forsknings-og-innovationsområdet-2017.pdf>

Kemiske stoffer

Freshwater Microplastics, Springer Link, november 2017.

<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-61615-5>

Pesticidrester i fødevarer 2016 - Resultater fra den danske pesticidkontrol (pdf), DTU Fødevareinstituttet, november 2017.

<http://www.food.dtu.dk/nyheder/nyhed?id=926a10f2-575f-4370-b6bd-43798d7949c7>

Scientific opinion: Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food, EFSA 2017

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.5005/epdf>

Luftforurening

Amap Core – Atmospheric Part. Results from Villum Research Station. Technical Report from DCE – Danish Centre for Environment and Energy No. 101, 2017.

<http://dce2.au.dk/pub/TR101.pdf>

Kildeopgørelse, helbredseffekter og eksterne omkostninger af luftforurening i København. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 2017.

<http://dce2.au.dk/pub/SR217.pdf>

Particulate Air Pollutants, Brain Structure, and Neurocognitive Disorders in Older Women, HEI Research Report 193, October 2017.

<https://www.healtheffects.org/publication/particulate-air-pollutants-brain-structure-and-neurocognitive-disorders-older-women>

Urban PM2.5 Atlas: Air Quality in European cities. EUR - Scientific and Technical Research Reports, november 2017.

<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/urban-pm25-atlas-air-quality-european-cities>

Støj

Cardiovascular and metabolic effects of environmental noise : Systematic evidence review in the framework of the development of the WHO environmental noise guidelines for the European Region, RIVM november 2017

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=9d31cd9f-abc5-4f88-9047-f9f132e4c065&type=org&disposition=inline>

Flystøy og luftforurensning ved flyplasser: Mulige helsekonsekvenser ved Oslo lufthavn. FHI oktober 2017.

<https://www.fhi.no/publ/2017/flystoy-og-luftforurensning-ved-flyplasser/>

Andre

Urban green space interventions and health: A review of impacts and effectiveness. Full report, WHO 2017.

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/337690/FULL-REPORT-for-LLP.pdf?ua=1

Kalender 2018

Januar

15.-18. januar: Fifth International Symposium on Arctic Research (ISAR-5), Tokyo, Japan.

Marts

12.-14. marts: 10th Conference of The World Mycotoxin Forum, Amsterdam, Holland.

20.-23. marts: 15th IFEH World Congress on Environmental Health, New Zealand.

21.-22. marts: NIVA: Indoor Air Quality and Acute Health Effects in Offices, København.

26.-28. marts: NOSA-FAAR Aerosol Symposium 2018, Helsinki, Finland.

April

8.-10. april: 5th International Conference on Food Security and Nutrition (ICFSN 2018), København.

9.-11. april: 2nd International Conference of the Food Allergy Forum, Amsterdam, Holland.

16.-19. april: NIVA: Occupational Hazards and Reproductive Health, Malmø, Sverige.

23.-26. april 2018: Toxicology and Risk Assessment Conference, Cincinnati, USA.

29. april - 4. maj: ICOH 2018: The 32nd International Congress on Occupational Health, Dublin, Irland.

Maj

7.-8. maj: 24th World Nano Conference, Rom, Italien.

14.-16. maj: NIVA Assessment of Cancer Risk, Stockholm, Sverige.

22.-24. maj: Water Pollution 2018: 14th International Conference on Monitoring, Modelling and Management of Water Pollution, A Coruña, Spanien.

28.-29. maj: 4th Edition of International Conference on Occupational Health and Safety. Theme: Impact of Globalization towards Occupational Health and Safety, London, UK.

28.-30. maj: The 6th PPTOX Conference, Torshavn, Færøerne.

Juni

2.-3. juni: Environmental Endocrine Disruptors (GRS) Gordon Research Seminar. Les Diablerets, Schweiz.

3.-8. juni: Environmental Endocrine Disruptors, Gordon Research Conference, Les Diablerets, Schweiz.

6.-8. juni: Risk Analysis 2018: 11th International Conference on Risk Analysis and Hazard Mitigation, Sevilla, Spanien.

18.-22. juni: RAD 2018 Conference on Radiation and applications in various fields of research, Ohrid, Makedonien.

19.-21. juni: Air Pollution 2018: 26th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution. Napoli, Italien.

20.-22. juni: Environmental Impact 2018: 4th International Conference on Environmental and Economic Impact on Sustainable Development, Napoli, Italien.

Juli

8.-13. juli: Microbial Toxins and Pathogenicity, Gordon Research Conference, Waterville Valley, NH.

11.-12. juli: World Congress on Environmental Toxicology and Health, Sydney, Australien.

15.-20. juli: Microbiology of the Built Environment, Gordon Research Conference, Biddeford, ME.

August

12.-15. august: 17th International Congress of Circumpolar Health (ICCH17), København.

September

2.-7. september: 10th International Aerosol Conference, St. Louis, MO, USA.

Oktober

15.-16. oktober: 3rd International Conference on Environmental Health & Preventive Medicine, Warszawa, Polen.

Kalender 2019

1.-3. april. 2nd international conference of the Food Allergy Forum, Amsterdam, Holland.

6.-8. maj: Fifth World Congress on Risk, Cape Town, Sydafrika.

25.-28. august: Thirty-First Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Utrecht, Holland.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne,
hib@sst.dk

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!