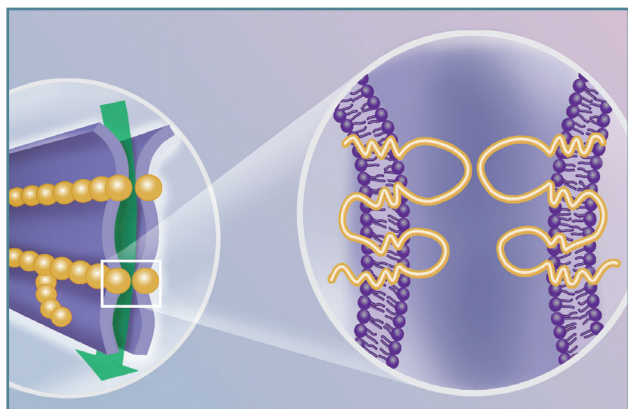


DIE DARMBARRIERE: AUFBAU, FUNKTION, STÖRUNGEN



Die Darmbarriere ist weit mehr als eine simple, anatomische Struktur. Das funktionelle Gefüge spielt eine wesentliche Rolle für einen gesunden Darm. Ist die Darmbarriere gestört, kann das schwerwiegende Folgen haben, die weit über Verdauungsbeschwerden hinausreichen.

Jeden Tag strömen tausende Bakterien und Nahrungsbestandteile auf den Darm ein, denn er bildet die Schnittstelle zwischen Umwelt und menschlichem Körper. Um den Körper gesund zu halten und das Eindringen von Fremdstoffen und Pathogenen zu verhindern, muss die Darmbarriere so gut wie möglich abgedichtet sein. Andererseits ist die Darmschleimhaut aber auch die zentrale Schleuse für Nährstoffe, Vitamine, Elektrolyte und Spurenelemente. Diese Stoffe müssen die Darmbarriere passieren können, um ins Körperinnere zu gelangen und dort alle Körperzellen optimal zu versorgen.

Aufbau der Darmbarriere

Von außen nach innen betrachtet besteht die Darmbarriere aus folgenden Komponenten:

Das Darmmikrobiom: Das komplexe Ökosystem umfasst mindestens 10^{14} Bakterien. Das entspricht ungefähr einem Gewicht von 1,5 Kilogramm. Unter den etwa

2.000 verschiedenen Spezies finden sich hauptsächlich anaerobe Bakterien, aber auch andere Mikroben wie Hefen und Viren. Bei einem gesunden Menschen ist das Darmmikrobiom ein essentieller Bestandteil der Verdauung, denn hier entstehen nicht nur wichtige Mikronährstoffe und Vitamine, das Mikrobiom beeinflusst auch die Motilität des Kolons.¹ Die Balance zwischen dem Darmmikrobiom und seinem Wirt wird mit Hilfe verschiedener Sekretionen des Verdauungstraktes wie der Magensäure, Schleim, Gallensalzen und mukosalen Immunglobulinen aufrecht erhalten. Auch die Interaktion der Mikroben untereinander spielt dabei eine Rolle.

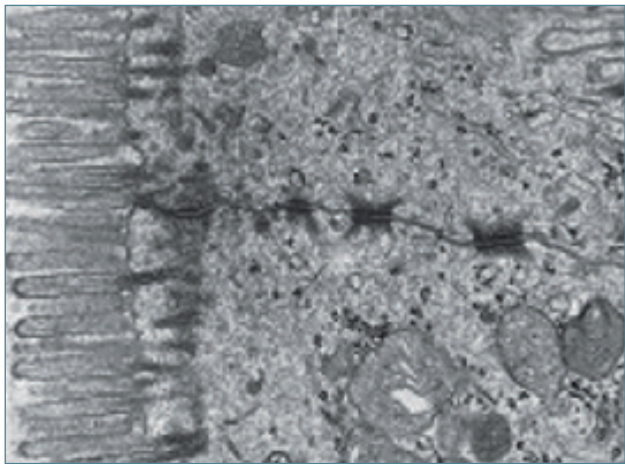
Der Mukus: Er besteht aus zwei Schichten: Einer inneren Schicht, die fest an den Epithelzellen haftet und einer äußeren Schicht, die etwa doppelt so dick ist, wesentlich lockerer aufgebaut und weniger adhärent ist als die dünne Schicht. Die innere, dichte Schicht hält Bakterien von der Epithelschicht fern, während die obere Schicht dem Darmmikrobiom als Lebensraum dient. Die Funktion des Mukus geht weit über die einfache Barriere hinaus. Er enthält Glykane, die mit dem mehrfach glykosilierten Mucin verbunden sind, und den Bakterien als Nahrung dienen. Außerdem bieten seine Strukturen den Bakterien Halt und sind wahrscheinlich auch an der Selektion spezifischer mikrobieller Spezies beteiligt, die zur Aufrechterhaltung der Integrität, der Homöostase und der Verdauung von essentieller Bedeutung sind.² Die Schleimschicht sorgt auch für eine gute intestinale Motilität.

Die Darmschleimhaut: In der Darmmukosa sind die Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems beheimatet, die einerseits an der Integrität und andererseits an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Das darmassoziierte, lymphoide Gewebe enthält bis zu 70 Prozent der Immunzellen des gesamten menschlichen Körpers. Hier entscheidet sich, welche Bakterien tole-

riert und welche als gefährlich eingestuft und in Folge bekämpft werden. Das geschieht über den Kontakt der Bakterien zu spezifischen Immunzellen wie beispielsweise den dendritischen Zellen und den M-Zellen innerhalb der Peyer-Plaques.³

Das intestinale Epithelium – mehr als nur eine physikalische Barriere

Das Darmepithel besteht aus einer einzigen Zellschicht, die aus fünf verschiedenen Zelltypen aufgebaut ist: den Enterozyten, den endokrinen Zellen, den M-Zellen, den Becherzellen und den Paneth-Zellen. Die Enterozyten sind dabei am häufigsten vertreten.⁴



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Epithelzellen und Tight Junctions

Bis in die 1990er Jahre schrieben Wissenschaftler dem intestinalen Epithelium lediglich zwei Aufgaben zu: die rein physikalische Schutzbarriere und der Austausch von Nährstoffen, Flüssigkeiten und Elektrolyten. Mitte der 90er Jahre entdeckten Wissenschaftler, dass die Epithelzellen des Darmes unter sich ändernden Bedingungen ihren Phänotyp anpassen und proinflammatorische Mediatoren produzieren können.⁵ Das geschieht zum Beispiel, wenn die Zellen der Epithelschicht mit pathogenen Bakterien in Kontakt kommen. Weitere Untersuchungen zeigten: Die intestinalen Epithelzellen produzieren nicht nur eine breite Palette an Cytokinen und Chemokinen, sie exprimieren auch Rezeptoren für diese Mediatoren an ihrer Oberfläche und stellen antimikrobielle Peptide

her. Die Epithelzellen sind also weit mehr als nur eine physikalische Barriere. Sie sind Teil des Kommunikationssystems, das externe Signale empfängt und an die Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems der Darmschleimhaut weitergibt.⁶

Eine Studie zeigte: Generiert das Epithel nicht die frühen Zellsignale bei Kontakt mit Darmpathogenen, lösen die Erreger zwar weniger Entzündungsreaktionen an der Darmschleimhaut aus, das kann jedoch zu einer weiträumigen Verbreitung der Pathogenen und in Folge zu schwereren Krankheiten bis hin zum Tod führen.⁷

Tight Junctions – die Schleusen des Darms

Entscheidend für die Dichtigkeit der Darmbarriere sind die Verbindungen zwischen den Epithelzellen der Darmschleimhaut, die den Raum zwischen den Zellen abdichten. Diese Verbindungen, die sogenannten „Tight Junctions“ bestehen aus Proteinen, die sich wie Bänder um jede Epithelzelle legen. Die Protein-Bänder benachbarter Zellen haften dabei wie Klettverschlüsse aneinander und trennen so das Innere vom Äußeren des Körpers ab: Das Innere des Körpers kann nicht „auslaufen“ und Stoffe von außen gelangen nicht unkontrolliert ins Körperinnere. Bei Bedarf können sich die Tight Junctions aber selektiv öffnen.

Neben der Barrierefunktion bilden die Tight Junctions eine Art Zaun zwischen den apikalen und den basolateralen Proteinen der Zellmembran. Der Zaun trennt die Proteine der Zellober- und Unterseite auf diese Weise strikt voneinander und erhält so die Polarität der Epithelzellen. Seit etwa zehn Jahren weiß man außerdem, dass diese Proteinstrukturen für die Kommunikation von unterschiedlichen Zellen unerlässlich sind.⁸ Wenn die Schleusenfunktion und die Kommunikation zwischen Körperinnerem und der Außenwelt nicht mehr richtig funktionieren, kann das fatale Folgen für die menschliche Gesundheit haben.

Tabelle 1: Veränderungen in der Darmbarriere bei gastrintestinalen und extraintestinalen Erkrankungen¹⁴

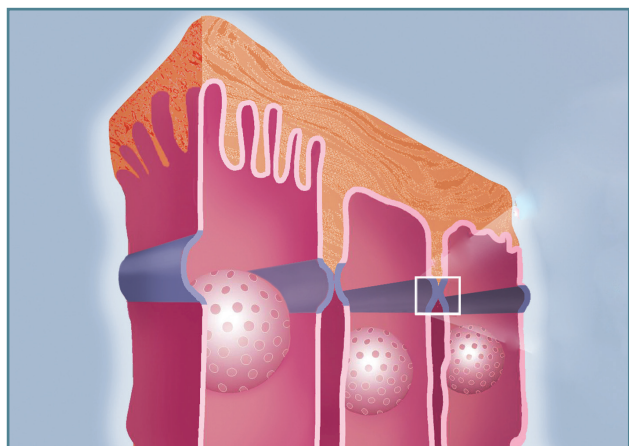
Erkrankung	Veränderung der Darmbarriere
Gastrointestinale Erkrankung	
Zöliakie	Öffnung der Tight Junctions; in die Submukosa eingedrungenes Gliadin aktiviert eine adaptive Immunantwort
Entzündliche Darmerkrankungen	Veränderungen in der Erkennung und Reaktion auf das Darmmikrobiom; Mangel an antimikrobiellen Peptiden führen zur Veränderung des Darmmikrobioms, fehlende oder gestörte Mucine
Infektiöser Durchfall	Je nach Erreger unterschiedlich; Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC): Occludin wandert von den Tight Junctions ins Zytosol Toxine von Clostridium difficile: Neuordnung von Actin und Herauslösen von Occludin, ZO-1 und ZO-2 aus der lateralen Tight Junctions-Membran Rotaviren: Ersatz der infizierten reifen Enterozyten durch kryptische, unreife Enterozyten
Post-infektiöses Reizdarmsyndrom	Lang anhaltende Entzündungsreaktion mit einem Anstieg der IL-1 β mRNA- Expression, der Anzahl und Aktivität von Mastzellen und der Dichte von Nervenfasern in der unmittelbaren Umgebung der Mastzellen
Extraintestinale Erkrankung	
Typ 1-Diabetes	Änderungen in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms
Atopische Erkrankungen	Veränderung der Tight Junctions-Permeabilität, erhöhte intraluminale Antigenaufnahme löst allergische Reaktionen aus
Autismus-Spektrum-Störung	Beeinträchtigung der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, Veränderungen der intestinalen Permeabilität, „Leaky Gut Hypothese“

Störungen der Darmbarriere

Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, Typ 1-Diabetes und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen nimmt weltweit zu, hauptsächlich aber in den westlichen Industrienationen.⁹ Zeitgleich verzehren die Menschen dort immer mehr industriell verarbeitete Lebensmittel. Zur sogenannten „westlichen Ernährung“ gehören außerdem reichlich Fett, Transfettsäuren, Proteine, Zucker und Salz. Auch häufig von der Nahrungsmittelindustrie verwendete Substanzen wie Emulgatoren, Süßstoffe, organische Lösungsmittel, Glutensätze und Nanopartikel stehen im Verdacht, die Permeabilität des Darms zu erhöhen und so ursächlich an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beteiligt zu sein.¹⁰ Durch Verletzungen der Epithelschicht wird das hoch immunoreaktive Subepithel der großen Anzahl fremder Antigene im Lumen ausgesetzt und eine übersteigerte Abwehrmaschinerie in Gang gesetzt.

Wie durchlässig die Epithelschicht ist, hängt von der Regulation durch das mukosale Immunsystem und von den Tight Junctions ab. An der pathophysiologischen Regulation der Tight Junctions sind zahlreiche Substanzen beteiligt: sekretorisches IgA, Enzyme, Neuropeptide, Neurotransmitter, Peptide aus der Nahrung, Lektine, Hefen, aerobe und anaerobe Bakterien, Parasiten, proinflammatorische Cytokine, freie Radikale und eine Dysfunktion der regulatorischen T-Zellen.¹¹

Eine Dysfunktion der Tight Junctions scheint die Hauptursache für Autoimmunerkrankungen zu sein. Bei folgenden Autoimmunerkrankungen ist die Permeabilität der Darmwand nachweislich gestört: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie, entzündliche Gelenkerkrankungen, Morbus Bechterew, Arthritis im Jugendalter, Typ 1-Diabetes und eine primäre Leberzirrhose.



Die Tight Junctions bilden eine Barriere zwischen Körperinnerem und der Außenwelt.

Führt man sich die Komplexität der interzellulären Struktur und Funktion der Tight Junctions-Proteine vor Augen, wundert es wenig, dass sich eine Störung dieses Gefüges auch auf den physiologischen Status der Epithel- und Endothelzellen auswirkt.¹²

Auch die Komposition der Darmflora spielt eine wichtige Rolle für die menschliche Gesundheit. Mit zunehmendem Alter, bei ungesunder Ernährung oder der Einnahme von Medikamenten wie Steroiden oder Protonen-Pumpen-Inhibitoren ändert sich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, was in erster Linie zu Verdauungsbeschwerden, aber auch zu Erkrankungen außerhalb des Verdauungstraktes führen kann. Zu den Darmassoziierten Krankheitsbildern gehören beispielsweise chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, Krebs, Übergewicht, das metabolische Syndrom, Lebererkrankungen und das Reizdarmsyndrom.¹³

Zöliakie

Bei Menschen mit Zöliakie führt der Gliadin-Teil des Weizenglutens und ähnlichen alkohol-löslichen Proteinen in Gerste, Roggen und Hafer zu einer allergischen Reaktion und in Folge zu Entzündungen im Verdauungstrakt. Daraus resultiert eine Malabsorption von Mikro- und Makronährstoffen.¹⁵ In der frühen Entwicklung von Zöliakie sind die Tight Junctions geöffnet und Gliadin gelangt durch Brüche im mukosalen Epithel zur Submukosa.

Dort löst der „Weizenkleber“ eine Antwort des adaptiven Immunsystems aus, welche schließlich zu chronischen Entzündungen führt.¹⁶

Entzündliche Darmerkrankungen

Entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zeichnen sich durch chronische Entzündungen im Darm aus, die aus dem Zusammenspiel von Umweltfaktoren und einer genetischen Prädisposition resultieren. Bei diesen Erkrankungen ist die Konzentration der intestinalen Bakterien, die an den Enterozyten haften, höher als bei Gesunden und nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung weiter zu. Außerdem nehmen die bakterielle Diversität und die Anzahl der Vertreter der Bacteroidetes und der Clostridien im Krankheitsverlauf immer weiter ab - zu Gunsten der Enterobacteriaceae (inklusive E. coli). Dieses Missverhältnis vermindert Wachstum und Ausreifung der Enterozyten, wodurch sich die Permeabilität des Darms stetig erhöht.¹⁷

Infektiöse Diarrhoe und post-infektiöses Reizdarmsyndrom

Auch bei infektiöser Diarrhoe ist die Darmbarriere gestört: Die intestinale Permeabilität ist bei Patienten mit infektiösem Durchfall signifikant höher als bei Gesunden. Pathogene Bakterien können das Gleichgewicht der Darmbarriere auf unterschiedliche Art und Weise negativ beeinflussen. Viele Virulenzfaktoren stören die Funktion der Tight Junctions zwischen den Epithelzellen, indem sie die Verteilung von Occludinen verändern oder eine nachteilige Neuordnung bestimmter Proteine um die Tight Junctions veranlassen. Fünf bis 32 Prozent der Patienten leiden nach einer akuten Gastroenteritis unter einem post-infektiösen Reizdarmsyndrom. Die Mechanismen dahinter sind noch nicht gänzlich geklärt. Wissenschaftler vermuten jedoch, dass persistierende subklinische Entzündungen dafür zumindest mitverantwortlich sind. Auch Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmflora und eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmwand tragen zu diesem Phänomen bei.¹⁸

Typ 1-Diabetes

Auch ein Typ 1-Diabetes reiht sich in die Liste der Darmassoziierten Erkrankungen mit gestörter Darmbarriere ein.



Die Bakterien im Darm beeinflussen die Darmpermeabilität.

Zahlreiche Studien an Menschen und Mäusen zeigten einen deutlichen Zusammenhang des Krankheitsverlaufes mit Veränderungen in der Mukosa.¹⁹ Die Zusammensetzung der Darmflora von Kindern mit Typ 1-Diabetes unterscheidet sich außerdem signifikant von der gesunder Kinder, wie eine Untersuchung an 16 jungen Patienten zeigte.²⁰

Atopische Erkrankungen

Eine gesunde Darmbarriere ist essentiell, um das Eindringen von Bakterien, Toxinen und Antigenen ins Körperinnere zu vermeiden. Ein Mangel an IgA, Darminfektionen und die Art der Ernährung während der ersten Lebensmonate können die Absorption intraluminaler Antigene beeinflussen und an der Entstehung allergischer Reaktionen beteiligt sein.²¹

Auch der Geburtszeitpunkt eines Kindes scheint bei der Entstehung von atopischen Erkrankungen und Allergien wichtig zu sein. Denn je früher ein Kind vor seinem errechneten Geburtstermin zur Welt kommt, desto unreifer und durchlässiger ist seine Darmbarriere.²²

Autismus-Spektrum-Störung

Kinder mit Autismus leiden häufiger unter gastrointestinalen Beschwerden als andere Kinder.²³ Bei autistischen Kindern kommt es häufiger zur Aktivierung einer mukosalen Immunantwort und zu Störungen in der Zusammensetzung der Darmflora.²⁴ Clostridien sind bei ihnen wesentlich häufiger im Darm als bei Kindern ohne Autismus.²⁵ Außerdem konnte bei Autisten (36,7 %) und deren Familienmitgliedern (21,2 %) wesentlich häufiger eine erhöhte Permeabilität der Darmbarriere nachge-

wiesen werden als bei der übrigen Bevölkerung (4 %). Daher vermuten Forscher, dass an der Pathogenese der Autismus-Spektrum-Störung auch erbliche Faktoren beteiligt sein könnten, die die Darmbarriere beeinflussen.²⁶ Eine randomisierte, kontrollierte Studie zeigte: Eine Gluten- und Casein-freie Diät kann die autistischen Symptome verbessern.²⁷ Diese Daten stützen auch die „Leaky-Gut-Hypothese“, nach der Nahrungsbestandteile, Bakterien und Toxine bei einem durchlässigen Darm in die Blutbahn vordringen und von dort auf das Immunsystem und zentrale Nervensystem einzuwirken.²⁸

Probiotika stärken die Darmbarriere

Probiotika können auf die Darmbarriere einwirken. Das haben zahlreiche Studien belegt. Zum einen wirken Probiotika gegen pathogene Bakterien, indem sie einen restriktiven Lebensraum im Darm erschaffen. Das geschieht beispielsweise, indem die Bakterien den pH-Wert senken und so anderen Bakterien die Vermehrung erschweren. Probiotika sind auch in der Lage, das Anheften pathogener Artgenossen an die Darmwand zu verhindern. Indem sie antibakterielle Substanzen produzieren oder die Herstellung von humanen Defensinen induzieren, halten sie die pathogene Konkurrenz in Schach.²⁹

Probiotika beeinflussen die Darmbarriere aber auch, indem sie die Schleimschicht des Darmes verändern, die Chlorid-Sekretion beeinflussen oder verhindern, dass sich die Tight Junctions nach einer Infektion unvorteilhaft neu anordnen. Sie sind sogar in der Lage, eine gestörte Epithelschicht wieder aufzubauen.³⁰ Probiotika können durch Pathogene ausgelöste pro-inflammatorische Reaktionen abschwächen, die Regeneration der Epithelzellen verbessern und eine zelluläre Apoptose verhindern.³¹

Probiotische Bakterien können die Immunantworten des Körpers auf potentiell gefährliche Antigene modulieren. Sie stehen in direktem Kontakt mit den menschlichen Lymphozyten und beeinflussen indirekt, wie die antigenpräsentierenden Zellen und die Makrophagen im Darm agieren. Auf diese Weise unterstützen Probiotika den menschlichen Körper dabei, sein Immunsystem nur dann zu aktivieren, wenn es notwendig ist.³²

LITERATUR:

- 1 Sommer F and Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Apr;11(4):227-38.
- 2 Ouwerkerk JP, de Vos WM and Belzer C. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Feb;27(1):25-38.
- 3 Pearson C, Uhlig HH and Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut. *Trends Immunol.* 2012 Jun;33(6):289-96.
- 4 Moens E and Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology.* 2012 Jan;135(1):1-8.
- 5 Eckmann L et al. Differential cytokine expression by human intestinal epithelial cell lines: regulated expression of interleukin 8. *Gastroenterology.* 1993 Dec;105(6):1689-97.
- 6 Yang SK et al. Differential and regulated expression of C-X-C, C-C, and C-chemokines by human colon epithelial cells. *Gastroenterology.* 1997 Oct;113(4):1214-23.
- 7 Sansonetti PJ et al. Interleukin-8 controls bacterial transepithelial translocation at the cost of epithelial destruction in experimental shigellosis. *Infect Immun.* 1999 Mar;67(3):1471-80.
- 8 Schneeberger EE and Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004 Jun;286(6):C1213-28.
- 9 Selmi C. The worldwide gradient of autoimmune conditions. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A247-50.
- 10 Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:437231.
- 11 Jeon MK et al. Intestinal barrier: Molecular pathways and modifiers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2013 Nov 15;4(4):94-9.
- 12 Fasano A and Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;2(9):416-22.
- 13 Cammarota G et al. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern Emerg Med.* 2014 Jun;9(4):365-73.
- 14 Viggiano D et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Mar;19(6):1077-85.
- 15 Fasano A and Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;2(9):416-22.
- 16 Visser J et al. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 May;1165:195-205.
- 17 Cammarota G et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol Ther.* 2015 May;149:191-212.
- 18 Thabane M and Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 7;15(29):3591-6.
- 19 Sorini C and Falcone M. Shaping the (auto)immune response in the gut: the role of intestinal immune regulation in the prevention of type 1 diabetes. *Am J Clin Exp Immunol.* 2013 Jun 15;2(2):156-71.
- 20 Murri M et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013 Feb 21;11:46.
- 21 Reinhardt MC. Macromolecular absorption of food antigens in health and disease. *Ann Allergy.* 1984 Dec;53(6 Pt 2):597-601.
- 22 van Elburg RM et al. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan;88(1):F52-5.
- 23 Adams JB et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011 Mar 16;11:22.
- 24 Iebba V et al. Gut microbiota and pediatric disease. *Dig Dis.* 2011;29(6):531-9.
- 25 Critchfield JW et al. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:161358.
- 26 de Magistris L et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Oct;51(4):418-24.
- 27 Knivsberg AM et al. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci.* 2002 Sep;5(4):251-61.
- 28 White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Jun;228(6):639-49.
- 29 Ng SC et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Feb;15(2):300-10.
- 30 Zyrek AA et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol.* 2007 Mar;9(3):804-16.
- 31 Yan F and Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002 Dec 27;277(52):50959-65.
- 32 Ng SC et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Feb;15(2):300-10.