

Noch ganz dicht?

Wie wir eine dichte Darmbarriere erhalten können |

Dr. rer. nat. Elke Jaspers

Ein dichter Darm ist nicht nur eine wichtige Voraussetzung für einen gesunden Darm. Der ganze Körper profitiert, wenn die Darmbarriere dicht ist. Welche Faktoren sie schädigen, wie wir sie schützen können und welche Erkrankungen mit ihr zusammenhängen, zeigt der Artikel.

Zwischen dem Darm und dem restlichen Körper liegt eine große Grenzschicht, deren Oberfläche ein bis vier Tennisplätzen entspricht (400 bis 1.000 Quadratmeter). Ist die Grenze dicht, kann der Darm seine Aufgaben erfüllen: Er absorbiert Nährstoffe, Wasser und Elektrolyte. Gleichzeitig wehrt der Darm schädliche Substanzen und Infektionserreger ab und trägt zur Toleranz gegen harmlose Nahrungsantigene bei.

Ist die Darmbarriere jedoch undicht, können Bestandteile der Nahrung und der physiologischen Darmmikrobiota unkontrolliert die epitheliale Grenzfläche passieren. Je nach Art der Störung kann es auch zu direktem Kontakt der physiologischen Darmmikrobiota mit dem Darmepithel kommen. Das Darmepithel reagiert darauf mit einer Entzündung.

Wie wissenschaftliche Studien in den letzten Jahren immer wieder zeigten, korrelieren viele Erkrankungen mit einer undichten Darmbarriere – dem Leaky Gut-Syndrom. Dazu gehören beispielsweise Nahrungsmittelallergien, Reizdarmsyndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Auch die Silent Inflammation, die metabolische Erkrankungen wie Insulinresistenz und die nicht-alkoholische Fettleber triggeren, kann in Folge eines Leaky Gut-Syndroms entstehen.

Woraus besteht die Darmbarriere?

Die Darmbarriere besteht aus drei Abwehr-Systemen.

1. Der Mukus und antimikrobielle Peptide

Luminal liegt dem Darmepithel eine Mukusschicht auf. Sie schützt in Zusammenarbeit mit antimikrobiellen Peptiden, die spezialisierte Epithelzellen produzieren, das Darmepithel vor Angriffen mit pathogenen Mikroorganismen und direktem Kontakt mit der Darmmikrobiota. Im Dickdarm mit seiner hohen Bakteriendichte (von 10^{11} Bakterien pro Gramm Darminhalt) besteht der Mukus aus zwei Schichten: Die obere Schicht ist dick, aber locker strukturiert und von Bakterien besiedelt. Die darunter liegende dünnere Mukusschicht ist bakterienfrei [1]. Die Kolonozysten sezernieren antimikrobielle Peptide wie β -Defensine und REGIII γ , die in der unteren Schleimschicht dazu beitragen, Bakterien fernzuhalten [2, 3].

Bei Morbus Crohn des Dickdarms sind β -Defensine im Mukus verringert [2], sodass die physiologischen Darmbakterien bis zum Epithel gelangen und dort Entzündungen auslösen können. Bei Colitis ulcerosa hingegen produzieren die Dickdarm-Epithelzellen mehr β -Defensin [2]. Die dem Epithel aufliegende Mukusschicht ist jedoch bei Colitis ulcerosa um etwa 40 Prozent reduziert und trägt weniger negative Ladungen. Die gebildeten Defensine können deshalb nicht am Mukus haften und wandern in das Darmlumen ab. Doch ohne ausreichende antibakterielle Defen-

sin-Aktivität stellt die verdünnte Schleimschicht kein wirkungsvolles Hindernis für Bakterien dar. Deshalb wandern Bakterien der Darmmikrobiota tief in den Mukus ein und lösen Entzündungsreaktionen des Epithels aus [4].

Der Dünndarm enthält 1.000-fach weniger Bakterien (10^8 Bakterien pro Gramm Darminhalt) als der Dickdarm [5]. Hier ist der Mukus einschichtig und durchlässiger für Bakterien als im Dickdarm. Um das Epithel trotzdem wirksam zu schützen, produzieren die nur im Dünndarm vorkommenden Paneth-Zellen α -Defensine, die insbesondere die Darm-Krypten bakterienfrei halten [1, 6]. Zusätzlich produzieren Paneth-Zellen, intraepitheliale Lymphozyten [7] und Enterozyten das antimikrobielle Peptid REGIII γ [1]. REGIII γ gelangt in den Mukus und trägt dazu bei, Bakterien vom Epithel fernzuhalten [1].

2. Die Epithelschicht und Tight Junctions

Unter dem Mukus liegt die einreihige Epithelschicht. Sie ist zehn Mikrometer dick und damit so dünn wie eine Frischhaltefolie. Proteinkomplexe zwischen den Zellen, die sogenannten Tight Junctions, regulieren den parazellulären Stofftransport. Reguliert durch Zonulin, das die Epithelzellen auf Reize wie Gliadin, direkten Bakterienkontakt oder Zigarettenrauch freisetzen [2, 8 – 10], können sich die Tight Junctions öffnen und wieder schließen. Erhöhte Zonulinwerte in Blut oder Stuhl weisen auf geöffnete Tight Junctions und damit ein Leaky Gut-Syndrom hin. Unter dem Darmepithel liegt die Lamina propria, gestützt von der Lamina muscularis.

Zusammen mit der Epithelschicht, deren Becherzellen (= Goblet-Zellen) den Mukus produzieren, bilden sie gemeinsam die Darmmukosa.

3. Das Immunsystem

In der Darmmukosa sind – insbesondere im Dünndarm – Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems beheimatet.



Dr. rer. nat. Elke Jaspers

Dr. rer. nat. Elke Jaspers ist Mikrobiologin und auf molekulare Mikroökologie spezialisiert. Sie studierte und promovierte in Deutschland und Irland mit Forschungs- und Lehraufenthalten in den USA. 2005 gründete sie ihre Firma mikroLogos, die sie als geschäftsführende GmbH-Gesellschafterin leitet. Ihre Arbeitsschwerpunkte sind die mikrobielle Ökologie des Darms mit Stuhlagnostik und mikrobiologischer Therapie, Probiotika und Lebensmittelsicherheit.

Sie ist Beraterin, ausgebildete und zertifizierte Trainerin für Präsenz- und Online-Seminare, ausgebildete Fachreferentin des Arbeitskreises für Mikrobiologische Therapie (AMT) e.V., ausgebildete Sachverständige und Autorin für Fachpublikationen.

Seit 14 Jahren arbeitet sie eng mit dem MVZ Institut für Mikroökologie und der SymbioPharm GmbH zusammen. Sie engagiert sich als Gründungsmitglied der Fachgruppe „Symbiotische Interaktion“ in der Vereinigung für allgemeine und angewandte Mikrobiologie (VAAM) e.V. sowie als Mitglied des wissenschaftlichen Beirates im AMT e.V. für die probiotische Medizin.

Kontakt:

Dr. Elke Jaspers
mikroLogos GmbH
Erlenstraße 9
47198 Duisburg

Sie wehren unzulässig eingedrungene Substanzen und Mikroorganismen ab, lösen aber auch Entzündungsreaktionen aus.

Das darmassoziierte lymphoide Gewebe enthält bis 70 Prozent der Immunzellen des gesamten Körpers. Hier entscheidet sich, welche Darmbakterien toleriert und welche als gefährlich eingestuft und bekämpft werden.

Was schädigt die Darmbarriere?

Darmpathogene Darmbakterien und Viren wie Salmonella typhimurium und Rotaviren versuchen, über das Darmepithel in den Körper zu gelangen. Sie können über viele Mechanismen die Tight Junctions beeinflussen und so die Permeabilität erhöhen [11]. In Folge kann ein Reizdarmsyndrom entstehen, das unter anderem durch einen Leaky Gut und eine niedriggradige Entzündung gekennzeichnet ist [11].

Neben pathogenen Mikroorganismen können auch viele Einflüsse des modernen Lebens die Darmbarriere schädigen. Dazu gehören beispielsweise Ernährungsfaktoren, Genussgifte, bestimmte Medikamente und Stress.

Ernährung und Emulgatoren

Wie die Wissenschaftler Aaron Lerner und Torsten Matthias zeigten, können viele Inhaltsstoffe von Convenience-Lebensmitteln die Tight Junctions öffnen und dadurch ein Leaky Gut-Syndrom fördern. Insbesondere die Emulgatoren gehören dazu, die der Verbraucher unter Namen wie Polysorbat 80, Saccharose-Fettsäureester oder den jeweiligen E-Nummern im Nahrungsmittel finden. Selbst in Säuglingsnahrung sind Emulgatoren zugelassen [12, 13].

Gliadin- und fruktosereiche Ernährung

Die am häufigsten verzehrten Getreideprodukte in Deutschland bestehen aus Weizen, wobei Weizen aus aktuellen Züchtungen viel Gliadin enthält. Gliadin ist das Gluten des Weizens. Es triggert die Epithelzellen, Zonulin freizusetzen, und in der Folge öffnen sich die Tight Junctions. Zwar schließen sie sich im gesunden Menschen nach 20 Minuten wieder, doch der häufige Verzehr an Gliadin bewirkt eine wiederholte Öffnung unserer Darmbarriere. Bei Patienten mit genetischer Zöliakie-Prädisposition führt der Gliadin-Kontakt zu einer starken und langanhaltenden Zonulin-Freisetzung. In Folge strömen große Gliadin-Mengen in subepitheliale Schichten ein. Die genetische Zöliakie-Prädis-

position führt nicht zwangsläufig zum Vollbild der Erkrankung, aber das Risiko steigt bei hohem Gliadin-Konsum an [8, 9]. Fruktose ist ein Süßungsmittel, dessen Gehalt in Convenience-Lebensmitteln inklusive Getränken in den letzten Jahren stark angestiegen ist. Sein hoher Konsum erhöht die Darmpermeabilität und steht in Zusammenhang mit der Entstehung einer nicht-alkoholischen Fettleber [14].

Genussgifte: Zigarettenrauch und Alkohol

Rauchen gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Der Pathomechanismus hängt wahrscheinlich mit einer erhöhten Zonulin-Freisetzung zusammen. Denn das Rauchen von Zigaretten verstärkt die Freisetzung von Zonulin im Dünndarmepithel auch in (noch) gesunden Menschen. Zudem verändert Rauchen die Darmmikrobiota [10]. Auch starker Alkohol-Konsum fördert die Permeabilität der Darmbarriere [11].

Häufige Medikamente: PPI und NSAR

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten. Da sie nicht verschreibungspflichtig sind, greifen viele Menschen auch ohne ärztliche Aufsicht regelmäßig zu PPIs und NSAR. Das kann das Risiko eines Leaky Gut-Syndroms erhöhen.

Wie Wissenschaftler in Tierexperimenten zeigten, erhöhen Omeprazol und geringfügiger auch Lansoprazol und Esomeprazol die parazelluläre Durchlässigkeit des Darmepithels. Die PPIs wirken wahrscheinlich auf die Tight Junctions, die sich öffnen und so zum Leaky Gut führen [11].

NSAR, englisch auch als NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) bezeichnet, wirken mehrfach negativ auf das Darmepithel. Sie lagern sich zunächst in die Membran der Epithelzellen ein und schwächen dann die ATP- und damit die Energieproduktion in der Epithelzelle. In Folge beeinträchtigen sie die Integrität der Tight Junctions, deren Proteinbestandteile die Epithelzellen energieabhängig bilden müssen. Außerdem schaltet die Epithelzelle die Tight Junctions über ihr ATP-abhängiges Zytoskelett. Zu wenig verfügbare Energie lockert die Tight Junctions und erhöht die parazelluläre Permeabilität. Darminhalt wie bakterielle Bestandteile und Säuren strömen in die Submukosa ein, aktivieren das Immunsystem und können zu Entzündungen führen,

die Gewebserosionen und Ulzerationen nach sich ziehen können.

Bei 60 bis 80 Prozent der Patienten unter NSAR-Therapie ist die Barrierefunktion des Darms gestört. Acetylsalicylsäure schadet der Darmmukosa weniger als andere NSAR [11]. Auch weitere Medikamente wie das Antibiotikum Metronidazol erhöhen die Permeabilität der Darmbarriere [15].

Chronischer Stress

Stress schädigt im Tierexperiment innerhalb von zwei Stunden die Mukusbildenden Becherzellen und die Tight Junctions des Dünndarms, wie die Arbeitsgruppe um Emanuela Mazzon bereits vor 17 Jahren zeigte. Zwar konnten intrazelluläre Reparaturmechanismen die Tight Junctions nach 24 Stunden weitestgehend wieder herstellen [16], persistiert aber der Stress, kann es zu nachhaltigen Schädigungen der Darmbarriere kommen. Chronischer Stress begünstigt nachweislich die Entstehung eines Reizdarmsyndroms [17]. Dabei greifen mehrere Pathomechanismen ineinander: Stress fördert die Bildung von CRF, dem Corticotropin-Releasing-Faktor. CRF aktiviert die in der Reizdarmmukosa vermehrt vorliegenden Mastzellen, die daraufhin verstärkt Entzündungsmediatoren wie Histamin und schmerzfördernde Proteasen ausschütten. Das treibt die Entzündung, abdominale Schmerzen und auch das Leaky Gut-Syndrom voran [11].

Erkrankungen, die mit einer geschädigten Darm-Barriere zusammenhängen

Die Liste der Erkrankungen, die mit einer geschädigten Darm-Barriere zusammenhängen, ist lang und wächst immer weiter. Dazu gehören:

- Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Typ 1-Diabetes und Multiple Sklerose [8] sowie Rheumatoide Arthritis [18],
- metabolische Erkrankungen wie Adipositas, Insulinresistenz, Typ 2-Diabetes und Nicht-alkoholische Fettleber [8],
- Darmerkrankungen wie chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, Glutensensitivität, nekrotisierende Enterokolitis [8],
- Autismus [19],
- Depressionen [20],
- Morbus Parkinson [21] sowie
- Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen [11].

Vielen Erkrankungen liegt eine Silent Inflammation zugrunde, die in Folge eines Leaky Gut-Syndrom häufig entsteht. Aufgrund ihrer wachsenden Bedeutung in der Diagnostik und Therapie chronischer Erkrankung ist ihre Pathogenese und Bedeutung bei metabolischen Erkrankungen im Folgenden kurz dargestellt.

Silent Inflammation und die Entstehung von Insulinresistenz, nicht-alkoholischer Fettleber und Adipositas

Ist das Darmepithel durchlässig, gelangen Nahrungs- und Bakterienbestandteile leichter in den Blutkreislauf. Das fördert eine metabolische Endotoxämie, also eine erhöhte Menge von Endotoxinen im Blut. Endotoxine oder Lipopolysaccharide (LPS) sind Oberflächenmoleküle gramnegativer Darmbakterien. Sie lösen subklinische Entzündungen im gesamten Körper aus, die sogenannte Silent Inflammation. Damit beginnt der Weg zur Insulinresistenz [22]: Die entzündungsfördernden Botenstoffe inaktivieren gemeinsam mit den Endotoxinen die Insulinrezeptoren an Muskel-, Leber- und Fettzellen [23]. Die Folgen sind Insulinresistenz, erhöhte Blut-Glukosespiegel und eine anfängliche Hyperinsulinämie, die die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse erschöpft.

Auch die Leber leidet: Die Endotoxine gelangen aus dem Darm über die Pfortader direkt zur Leber. Als Reaktion darauf entzündet sie sich. Im Gegensatz zu Muskel- und Fettzellen kann die Leber Glukose auch insulinunabhängig aufnehmen. Die hohen Blut-Glukosespiegel regen die Leber nun an, aus der aufgenommenen Glukose Fett zu bilden und es in den Blutkreislauf und schließlich in das Fettgewebe abzugeben. Angeregt durch die Endotoxine vermehren sich Vorläufer-Fettzellen – das Fettgewebe wächst. Es produziert dabei ebenfalls entzündungsfördernde Botenstoffe. Sie verstärken die oben geschilderte Insulinresistenz weiter und wirken gleichzeitig als Bremse für die Teilung weiterer Vorläufer-Fettzellen. Die Leber muss nun das aus der hohen Blut-Glukose gebildete Fett selbst speichern und entwickelt sich zur Fettleber.

Was schützt die Darmbarriere?

Der beste Schutz gegen ein Leaky Gut-Syndrom ist ein gut ernährtes Darmepithel. Denn gut genährte Darmepithelzellen können Tight Junction-Proteine bilden und

haben genug Energie in Form von ATP, um mit Hilfe ihres Zytoskeletts die Tight Junctions geschlossen zu halten. Sind die Becherzellen des Epithels ausreichend ernährt, können sie den erforderlichen Mucus und weitere spezialisierte Epithelzellen bilden, wie oben beschrieben, ebenso wie antimikrobielle Peptide wie β -Defensine und REGIII γ , wenn sie gesund sind. Doch was ernährt das Darmepithel? Das Blut kann es nicht tun, denn es fließt nährstoffarm zum Darm. Stattdessen ist unsere Darmmikrobiota dafür verantwortlich, die Epithelzellen mit deren bevorzugtem Nährstoff Buttersäure zu versorgen. Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus- und Roseburia-Arten bilden Buttersäure oder fördern deren Bildung. Buttersäure wirkt auch antientzündlich. Menschen, die an Typ 2-Diabetes erkrankt sind, haben weniger Bakterien der Gattungen Faecalibacterium, Ruminococcus und Roseburia [24] und damit weniger Buttersäure im Darm. Akkermansia muciniphila baut die dem Epithel aufliegende Mukusschicht ab und fördert so dessen Neubildung. Auf diese Weise stärkt Akkermansia muciniphila die Mukusschicht und unterstützt so die ernährenden Bakterien dabei, die Darmbarriere dicht zu halten [25].

Ballaststoffe

Alle im vorherigen Abschnitt genannten Bakterien sind nicht als Nahrungsergänzungsmittel, bilanzierte Diäten oder Arzneimittel verfügbar. Eine ballaststoffreiche Ernährung fördert jedoch ihr Wachstum. Zu solchen prebiotischen Ballaststoffen gehören vor allem Inulin, Oligofruktose und resistente Stärke. Sie sind bevorzugt in pflanzlicher Kost wie Obst, Gemüse und Getreide enthalten. Resistente Stärke fördert gezielt das Wachstum von Akkermansia muciniphila und darüber hinaus von Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus- und Roseburia-Arten. Auch Bifidobakterien, die gemeinsam mit Laktobazillen die Tight Junctions schützen (s. u.), vermehren sich unter resistenter Stärke [24, 26].

Lebensmittel wie nicht ganz reife Bananen, Tiefkühlerbsen und abgekühlte Kartoffeln enthalten resistente Stärke. Eine Banane enthält 4,7 Gramm, eine Tasse Erbsen 4,0 Gramm und eine mittelgroße abgekühlte Kartoffel etwa 0,7 Gramm. Wissenschaftler empfehlen circa sechs Gramm resistente Stärke pro Mahlzeit, also etwa 18 Gramm am Tag, um gesundheitsfördernde Effekte zu erzielen. Wie jedoch eine Studie an Amerikanern zeigt, verzehren sie im Rah-

men ihrer westlichen Ernährung mit etwa fünf Gramm pro Tag deutlich weniger [27]. Deshalb können ballaststoffhaltige Nahrungsergänzungsmittel helfen: Beispielsweise enthält ein Beutel Symbio Intest® fünf Gramm resistente Stärke. Zusätzlich ist das Vitamin Biotin enthalten, das zur Erhaltung normaler Schleimhäute beiträgt. Auch das Lebensmittel Fiberfin enthält resistente Stärke.

Laktobazillen und Bifidobakterien

Laktobazillen und Bifidobakterien gehören zur Gruppe der Protektiv-Mikrobiota, da sie die Darmbarriere vielfältig schützen: Sie besetzen freiliegende Anheftungsstellen auf dem Mukus und Epithelzellen und vermitteln so eine Kolonisationsresistenz. Denn sie hindern pathogene Mikroorganismen daran, sich anzuheften, den Darm zu kolonisieren und die Tight Junctions anzugreifen. Der Stamm *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* BB-12® beispielsweise hat ein hohes Adhärenzvermögen. Er kann pathogene Bakterien wie *C. difficile* verdrängen und antagonistische Substanzen gegen *Candida albicans* produzieren [28, 29]. Stoffwechselprodukte von *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12® stärken die Tight Junctions und unterstützen so den Schutz der Darmbarriere [30]. Auch Laktobazillen schützen die Tight Junctions. Wie Wissenschaftler bereits vor 15 Jahren zeigten, kann *Lactobacillus acidophilus* in vitro Enterozyten vor Schäden durch Aspirin schützen [31]. *Lactobacillus rhamnosus* GG® unterstützt ebenfalls die Tight Junctions der Darmbarriere. Er ist eines der am besten untersuchtesten probiotischen Bakterien in klinischen Studien für die Therapie beziehungsweise Prophylaxe verschiedener Darmerkrankungen wie Diarrhoen und entzündliche Darmerkrankungen. Er verhindert die Zerstörung der Tight Junctions durch oxidativen Stress und reduziert die Ethanolinduzierte erhöhte Mukosapermeabilität. Auch Entzündungen im Dickdarm konnte *Lactobacillus rhamnosus* GG® signifikant mindern [32]. Laktobazillen und Bifidobakterien arbeiten neben ihren zahlreichen protektiven Wirkungen auch immunologisch. Sie dämpfen überschießende Entzündungsreaktionen, indem sie die Bildung regulatorischer T-Zellen anregen [33 – 35].

Probiotika

Wie oben beschrieben, tragen antimikrobielle Peptide entscheidend zum Schutz der Darmbarriere bei. Im Mukus des Dün- und Dickdarms halten sie Bakterien vom direk-

ten Kontakt mit dem Epithel fern. Probiotische Bakterien wie bestimmte Bifidobakterien und Laktobazillen regen die Bildung antimikrobieller Peptide wie Defensine und RegIIIy im Darmepithel an [3, 36, 37]. Auch die von der physiologischen Darmmikrobiota gebildete Buttersäure fördert die Bildung von β -Defensin 2. [2] Insbesondere *Faecalibacterium prausnitzii* gehört zu den Buttersäure-bildenden Darmbakterien (s. o.). Arzneimittel mit *E. coli*-Stämmen wie Stamm DSM 17252 im Arzneimittel Symbioflor® 2 regen nachweislich das Darmepithel an, β -Defensin 2 zu bilden [37]. So können sie die Darmmikrobiota regulieren. Bei Morbus Crohn mit Dickdarmbefall ist die Darmbarriere durch zu wenig β -Defensin 2 im Mukus geschwächt [2]. In Folge gelangen die physiologischen Darmbakterien bis zum Epithel und lösen dort Entzündungen aus.

Keywords: Leaky Gut-Syndrom, Tight Junctions, chronische Entzündungen

Literaturhinweis

[1] Hansson G. G. Role of mucus layers in gut infection and inflammation. Role of mucus layer in gut infections and inflammation. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012;15:57.
 [2] Cobo E. & K. Chadee. Antimicrobial Human β -Defensins in the Colon and Their Role in Infectious and Non-Infectious Diseases. *Pathogenesis* 2013;2:177.
 [3] Natividad J. M. M. et al. Differential Induction of Antimicrobial REGIII by the Intestinal Microbiota and *Bifidobacterium breve* NCC2950. *AEM* 2013;79:7745.
 [4] Heyn G. Sensible Festung gegen Angreifer. *Pharmazeutische Zeitung online* 2006; Ausgabe 5.
 [5] Sender R et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology* 2016; DOI:10.1371.
 [6] Bevins C. & N. H. Salzman. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature Reviews Microbiol.* 9:356.
 [7] Ismail A. S., et al. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of hostmicrobial homeostasis at the intestinal mucosal surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108:8743.
 [8] Sturgeon C. & A. Fasano. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016;4:e1251384.
 [9] El Asmar R. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology* 2002; 123:1607.
 [10] Malickova K. et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Practical Laboratory Medicine* 2017;9:39.
 [11] König J. et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2016;7:e196.
 [12] Lerner A. & Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2015.
 [13] Chassaing et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression *ex vivo* potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414.

[14] Lambert J. et al. Fructose: A Dietary Sugar in Crosstalk with Microbiota Contributing to the Development and Progression of Non-Alcoholic Liver Disease. *Frontiers in Immunol.* 2017;8:doi: 10.3389/fimmu.2017.01159.
 [15] Tulstrup M. V.-L. et al. Antibiotic Treatment Affects Intestinal Permeability and Gut Microbial Composition in Wistar Rats Dependent on Antibiotic Class. *LOS INE* 2015;doi:10.1371.
 [16] Mazzone et al. Effect of stress on the paracellular barrier in the rat ileum. *Gut* 2002;51:507.
 [17] Löwe B. et al. 2016. The development of irritable bowel syndrome: A prospective community based cohort study. *Am J Gastroenterol* 111:1320.
 [18] Fasano A. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer Fasano A. *Physiol Rev* 91:151–175.
 [19] Esnafoglu E. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *The Journal of Pediatrics* 2017;188:240.
 [20] Stevens B. R. et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* 2018;67:1555.
 [21] Schwiertz A. et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;50:104.
 [22] Cani P. et al. Metabolic Endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;1761
 [23] Kim, J. J. & D. D. Sears. 2010. TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterology Research and Practice.*
 [24] Maier T. V. et al. Impact of Dietary Resistant Starch on the Human Gut Microbiome, Metaproteome, and Metabolome. *mBio/ASM* 2017;8:e01343-17.
 [25] Cani P. D. & de Vos W.M. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1765. doi: 10.3389/fmicb.2017.01765.
 [26] Keenan M. J. et al. Role of Resistant Starch in Improving Gut Health, Adiposity, and Insulin Resistance. *Adv. Nutr.* 2015;6: 198.
 [27] Birt D. F. et al. Resistant Starch: Promise for Improving Human Health. *Adv. Nutr.* 2013;4:587.
 [28] Jungersen M. et al. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12®. *Microorganisms* 2014; 2:92.
 [29] Martins, F.S. et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch. Microbiol.* 2009; 191:623.
 [30] Commane, D.M. et al. Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on transepithelial electrical resistance in an *in vitro* model of the colon. *Nutr. Cancer* 2005;51:102.
 [31] Montalto M. et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004;69:25.
 [32] Rao R. K & G. Samak. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013 May 1; 9(2): 99–107.
 [33] Bravo, J. et al. Ingestion of *Lactobacillus rhamnosus* Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108:38.
 [34] Bharwani A. et al. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Medicine* 2017; 15:7
 [35] Jeon S. G. et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* Induces IL-10-Producing Tr1 Cells in the Colon. *PLoS Pathogens* 2012; 8:e1002714.
 [36] Suez J. et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018;174:1406
 [37] Möndel M. et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human β -Defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunology* 2009;2:166.