


CH = CHF 24
A = € 15
D = € 15

Sonderdruck
2009 | Nr. 128

OM&Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten



Die mukosale Grenzfläche – Schutz und Stabilisierung durch Tight Junctions

Dr. med. Rainer Schmidt

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
International Journal of orthomolecular and related medicine
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

Medikamente	Adverse Agenzien	Erkrankungen
Nicht-steroidale Antirheumatika [10, 20]	Freie Sauerstoffradikale [8]	Hirntrauma [8]
Chemotherapeutika [12]	Eisen [13]	Hämorrhagischer Schock [14]
Acetylsalicylsäure (Aspirin®) [15]	Cadmium [16]	Stress [7]
HIV-Protease-Inhibitoren (Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir) [17]	Desoxycholsäure [18]	Rheumatoide Arthritis [19]
Anthracyclin (Parilli, 1989)	Allergene (z.B. Histamin, Gluten) [21, 22]	Verbrennung der Haut [23]
Aminoglycosid-Antibiotikum [26]	Ethanol [24]	Zöliakie [25]
	Lebensmittel-Tenside [27]	Epilepsie [28]
		Neoplasien [29]

Tab. 1 Medikamente und andere Agenzien, welche die Tight junctions schädigen, bzw. Erkrankungen, bei denen geschädigte Tight junctions eine Rolle spielen

derum werden über die Bindung von Signalmolekülen gelenkt. Dendritische Zellen können über eine Signalkaskade die Tight junctions öffnen und Antigene durch das Epithel schleusen. Die Integrität der Barriere bleibt dabei aufrechterhalten, da die dendritischen Zellen Proteine der Tight junctions bilden [4]. Die Aufgaben der tight junctions im (menschlichen) Körper gehen noch weit über die Schleusenfunktion hinaus. Inzwischen weiss man, dass sie auch für die Kommunikation zwischen den unterschiedlichen Zellen von grösster Bedeutung sind [5].

Dass auch psychologische Faktoren auf die Darmfunktion einzuwirken können, zeigt sich durch Arbeiten von Satsu und Mitarbeitern [6]. Die Forscher stellten anhand von Zellkulturversuchen fest, dass neuronale Zellen die Tight junctions zwischen den Enterozyten stärken. Die Nervenzellen und damit auch das Gehirn können also auf Tight junctions einwirken. Weitere Veröffentlichungen bestätigten diese Ergebnisse. An Ratten wurde gezeigt, dass z. B. Distress die Barrierefunktion der Tight junctions im Darmepithel herabsetzt [7]. Auch eine Schädigung des Gehirns, wie beispielsweise bei einem schweren Hirntrauma, führt entweder zur Beeinträchtigung oder zum kompletten Verlust der Tight junctions zwischen den Enterozyten. Massive Darmbeschwerden sind die Folge [8]. Mit einer gestörten Funktionsfähigkeit des Darmepithels ist der Weg für eine Reihe von Erkrankungen geebnet. Allergene, Schadstoffe und Krankheitserreger gelangen ungehindert in den interstitiellen Raum. *Listeria monocytogenes*, der Erreger der Listeriose, und andere Krankheitserreger können nun aus dem interstitiellen Raum in die Wirtszelle eindringen. Im gesunden Gewebe sind Listerien auf solche Stellen im Gewebe angewiesen, in denen gealterte oder kranke Zellen aus dem Zellverband ausgeschnitten werden (=Apoptose) und damit die Barriere der Tight

junctions für kurze Zeit ausser Kraft gesetzt ist [9]. Haben die Haftkomplexe jedoch ohnehin ihre Struktur verloren, kann z. B. *L. monocytogenes* ungehindert in den interstitiellen Raum und damit in die Wirtszelle vordringen.

Psychischer Stress und Hirntraumata sind allerdings nicht die einzigen Störfaktoren, die die Funktionsfähigkeit der Tight junctions beeinflussen. Medikamente, Alkohol, Nikotin, freie Sauerstoffradikale oder Allergene können die Tight junctions ebenfalls schädigen (Tab. 1). Darüber hinaus gibt es Mikroorganismen, die Strategien zum Öffnen der Tight junctions entwickelt haben (Tab. 2). Enteropathogene *E. coli* (EPEC) beispielsweise besitzen ein sekretorisches System, welches in seinem Aufbau einer Spritze ähnelt. Mit Hilfe dieses Systems injizieren sie Proteine in die Epithelzellen des Darms. Ein Teil der Proteine führt dort zu einer Umverteilung von Occludin und dadurch zu einer funktionellen Störung der Tight Junctions [30]. Enteropathogene *E. coli* können nun in das Darmepithel eindringen. *Clostridium perfringens* verfolgt eine andere Strategie. Das Bakterium bildet ein bifunktionelles Toxin, welches die Epithelzellen des Darms schädigt, um sich Zugang zu den Tight junctions zu verschaffen. Dort bindet das gleiche Toxin und löst Veränderungen in Struktur und Funktion der Tight junctions aus [31]. Der HI-Virus-1 dagegen manipuliert die Tight junctions der endothelialen Blut-Hirn-Schranke. Bei der durch HIV-1 verursachten Enzephalitis dringen virusinfizierte Monozyten und Makrophagen in das Gehirn ein. Die infizierten Zellen scheiden virale Proteine wie das HIV-1 Hüllprotein gp120 aus. Dieses Protein verändert die Expression der Strukturproteine der Tight junctions in den Endothelzellen des menschlichen Gehirns. Auf diese Weise werden die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und damit die Migration von Monozyten verstärkt. Die Entwicklung von HIV-1-

Bakterien	Viren	Parasiten
EHEC [34]	Rotaviren [35]	Dermatophagoides pteronyssinus (Hausmilbe) [36]
EPEC [30]	Reoviren [37]	
Salmonella typhimurium [38]	Adenoviren [39]	
Bacteroides fragilis [40]	HI-Virus [32]	
Clostridium difficile [41,42]		
Clostridium perfringens [31]		
Helicobacter pylori [43]		
Vibrio cholerae [38]		
Listeria monocytogenes [9]		
Chlamydia pneumoniae [44]		
Klebsiella pneumoniae [33]		
Pseudomonas aeruginosa [33]		

Tab. 2 Krankheitserreger, die die Tight junctions schädigen und/oder als Portal zum Körper nutzen

assoziierter Dementia ist die Folge [32]. Verschiedene Krankheitserreger der Lunge wie Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli und Pseudomonas aeruginosa sind ebenfalls in der Lage, die Migration polymorphkerniger Zellen zu induzieren [33].

Tight junctions sind Dreh- und Angelpunkte bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Neben den bakteriellen und viralen Infektionen scheinen sie bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und bei Krebs eine Rolle zu spielen. Bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gehen die Fehlregulierungen der Tight junctions vom menschlichen Körper selbst aus. Bei diesen Erkrankungen ist der Spiegel an proinflammatorischem Zytokin TNF- α erhöht [46]. TNF- α treibt das Entzündungsgeschehen im Körper voran und schwächt die Barrierefunktion der Tight junctions im Darmepithel, indem es deren Struktur verändert [47]. Ein Teufelskreis zwischen Entzündung, geschwächter Barriere gegenüber schädigenden Noxen und darauf reagierender Entzündung entsteht.

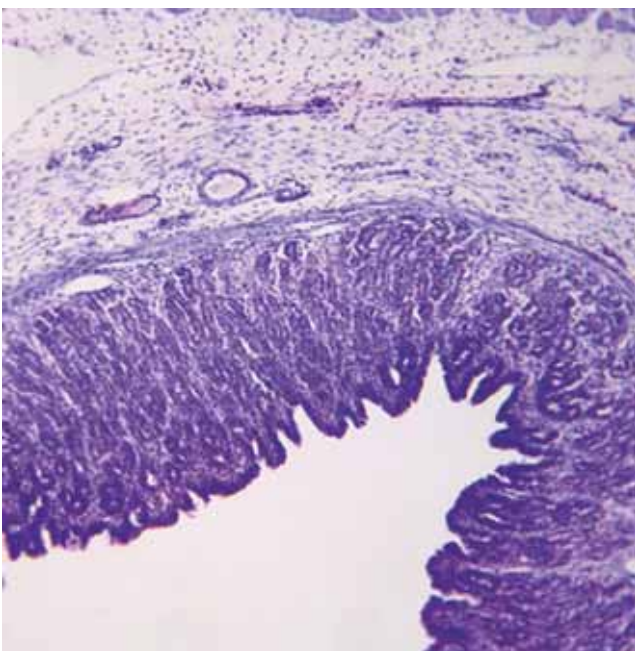
Ist die Struktur der Tight junctions erst einmal gestört, kommt ein weiterer unerwünschter Mechanismus in Gang. Der Transkriptionsfaktor ZONAB, der im intakten Gewebe an die Tight junctions gebunden ist, wird frei, wandert in den Zellkern und führt dort zur Expression von Onkogenen [29]. Diese spielen bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle.

Ausblick

Die Erkenntnisse der letzten Jahre verdeutlichen: Tight junctions müssen als zentrale Struktur bei der Entstehung einer Vielzahl von Erkrankungen wahrgenommen werden. Daher müssen Strategien zum

Schutz intakter und zur Heilung geschädigter Tight junctions entwickelt und umgesetzt werden. Eine bereits bestehende Möglichkeit zur Stärkung der Tight junctions bietet der Einsatz von Probiotika. Insbesondere für Lactobacillus acidophilus, Streptococcus thermophilus und Escherichia coli Nissle [E. Mazzon, 2002] wurde eine Verbesserung der Barrierefunktion der Tight junctions nachgewiesen [48]. Die Fermentationsprodukte von Bifidobacterium Bb 12 haben ebenfalls einen stärkenden Einfluss. Auch Präbiotika scheinen zur Prophylaxe geeignet. Produkte der Raftilose-Fermentation können den Zerfall der Tight junctions trotz Schädigung durch Tumorpromotoren verhindern [49]. Es erscheint sinnvoll, Pro- und Präbiotika als prophylaktische Massnahme bei psychischem Stress oder der Einwirkung von bestimmten Medikamenten, z.B. Acetylsalizylsäure, Alkohol, Nikotin, freien Sauerstoffradikalen oder Nahrungsmittelallergenen einzusetzen. Auf diese Weise können die Funktion des Darmepithels aufrechterhalten und damit Erkrankungen, die durch geschädigte Tight junctions ihren Anfang nehmen, verhindert werden. Sind bereits Schäden am Epithel aufgetreten, kann man mit Hilfe von Probiotika auch therapeutisch eingreifen, um die Struktur der Tight junctions wiederherzustellen. L. acidophilus und S. thermophilus beispielsweise machten nachweislich Schäden an den Tight junctions rückgängig, welche durch eine Infektion mit enteroinvasiven E. coli entstanden waren [48]. Bei einem frühen Einsatz von Probiotika könnte so manche Antibiotikatherapie unnötig werden. Gegen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen können Probiotika ebenfalls eingesetzt werden. Probiotika interagieren mit immunkompetenten Zellen der Mukosa und modulieren so die Produktion proinflammatorischer Zytokine. In der Zellkultur redu-

zierte *Lactobacillus casei* die Freisetzung von TNF- α aus der entzündeten Mukosa von Morbus Crohn-Patienten signifikant [50]. *Lactobacillus rhamnosus* GG unterdrückte die Freisetzung von TNF- α ebenfalls [51] *Bifidobacterium breve* und *S. thermophilus* setzen dagegen Moleküle frei, die die intestinale Barriere überwinden und TNF- α abfangen können [52]. Sinkt der TNF- α -Spiegel, steigt die Menge an Occludin in der Zelle. Occludin kann sich wieder an die Tight junctions anlagern und die Barrierefunktion wird wieder hergestellt. Patienten mit atopischer Dermatitis oder einer Lebensmittelallergie könnten von diesem Mechanismus ebenfalls profitieren [53].



Mucosa

© Gary DeLong

Das Thema „Tight junctions“ wird derzeit von der Wissenschaft intensiv erforscht und es ist zu hoffen, dass dieses grosse Interesse weiter anhält. Ein umfassendes Wissen um die Noxen, welche die Tight junctions schädigen, kann dazu beitragen, Krankheiten gezielt entgegen zu wirken, noch bevor diese sich manifestiert haben. Auch die Kenntnis der Mechanismen, mit denen Krankheitserreger in der Lage sind, die Tight junctions aufzubrechen, ist für erfolgreiche Therapien von grösster Wichtigkeit.

In jüngster Vergangenheit fokussiert die Forschung auf Verfahren, mit denen eine Schädigung von Tight junctions beim Patienten nachgewiesen werden können. Durch geeignete Tests könnte bereits die Tendenz zur Erkrankung oder das Vorhandensein einer Infektion noch vor der Vermehrung entsprechender Erreger detektiert werden. Alpha-1 Antitrypsin, ein Akutphaseprotein, das beim so genannten „leaky gut syndrom“ vermehrt im Darmlumen nachgewiesen werden kann,

ist beispielsweise ein bedeutsamer schleimhautassoziiierter Marker, der aus den Faeces des Patienten gewonnen werden kann. Bei Patienten mit allergischer Diathese, Intoleranzreaktionen (Histamin, Gluten, Laktose, Fruktose etc.) oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist Alpha-1-Antitrypsin signifikant häufiger im Stuhl nachweisbar als bei Gesunden.

Ein weiterer Marker, der im Blut nachgewiesen werden kann, ist das Zonulin. Es handelt sich dabei um ein humanes Protein, ähnlich dem Zonula-occludens-Toxin von *Vibrio cholerae*, das an der Regulation der interzellulären Kontakte (Tight junctions) in der Darmwand beteiligt ist.

Zonulin bindet an einen spezifischen Rezeptor an der Oberfläche von Enterozyten und ist an der Aktivierung einer Kaskade biochemischer Prozesse beteiligt. In der Folge erhöht sich die Durchlässigkeit der grenzflächenbildenden Enterozyten, so dass verschiedene Substanzen, aber auch Mikroorganismen vom Immunsystem unkontrolliert in die Darmwand eindringen und Immunreaktionen auslösen können. Forscher haben festgestellt, dass z.B. bei Zöliakie und Typ-1-Diabetes mellitus das Zonulin-Zonulinrezeptor-System stärker aktiviert wird. So zeigen Patienten mit aktiver Zöliakie erhöhte Konzentrationen dieser Proteine im Vergleich zu Nicht-Zöliakie-Patienten, die sich in Remission unter glutenfreier Diät befinden. Der biochemische Nachweis erfolgt durch ein Enzymimmunoassay.

Eine möglichst frühzeitige Untersuchung der bedeutsamen Schleimhautgrenzfläche Darm könnte wesentlich mit dazu beitragen, einer drohenden Chronifizierung verschiedenster Krankheitsbilder entgegenzuwirken. Der Einsatz probiotischer Kulturen in der Behandlung bereits eingetretener und diagnostisch gesicherter Darmwandschädigungen ist entsprechend der empirischen und wissenschaftlichen Erfahrung von entscheidender Bedeutung für die Prognose der jeweiligen Krankheitsbilder!

Dr. med. Rainer Schmidt
 Vorsitzender des Arbeitskreises
 für Mikrobiologische Therapie AMT
 Beilsteiner Strasse 22
 35764 Sinn | Deutschland
 Patienten-Hotline +49-(0)2772-981 199
 täglich vormittags
 T +49-(0)2772-981 248
 F +49-(0)2772-981 151
 rainer.schmidt@mikrooek.de
 www.amt-herborn.de

Literatur

- [1] Brandner JM, Kief S, Wladykowski E, Houdek P, Moll I: Tight junction proteins in the skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2006, 19: 71-77.
- [2] Gasbarrini G, Montalto M: Structure and function of tight junctions. Role in intestinal barrier. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999, 31: 481-488.
- [3] Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S: Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol* 2005, 171: 939-945.
- [4] Rimoldi M, Chieppa M, Vulcano M, Allavena P, Rescigno M: Intestinal epithelial cells control dendritic cell function. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1029: 66-74.
- [5] Schneeberger EE, Lynch RD: The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 286: C1213-C1228.
- [6] Satsu H, Yokoyama T, Ogawa N, Fujiwara-Hatano Y, Shimizu M: Effect of neuronal PC12 cells on the functional properties of intestinal epithelial Caco-2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003, 67: 1312-1318.
- [7] Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L: Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006, 55: 655-661.
- [8] Hang CH, Shi JX, Li JS, Wu W, Yin HX: Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following traumatic brain injury in rats. *World J Gastroenterol* 2003, 9: 2776-2781.
- [9] Pentecost M, Otto G, Theriot JA, Amieva MR: *Listeria monocytogenes* invades the epithelial junctions at sites of cell extrusion. *PLoS Pathog* 2006, 2: e3.
- [10] Davies NM: Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12: 303-320.
- [11] Cuzzocrea S, Mazzon E, De SA, Caputi AP: Role of free radicals and poly(ADP-ribose) synthetase in intestinal tight junction permeability. *Mol Med* 2000, 6: 766-778.
- [12] Keefe DM, Cummins AG, Dale BM, Kotasek D, Robb TA, Sage RE: Effect of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clin Sci (Lond)* 1997, 92: 385-389.
- [13] Ferruzza S, Scarino ML, Gambling L, Natella F, Sambuy Y: Biphasic effect of iron on human intestinal Caco-2 cells: early effect on tight junction permeability with delayed onset of oxidative cytotoxic damage. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003, 49: 89-99.
- [14] Yang R, Han X, Uchiyama T, Watkins SK, Yaguchi A, Delude RL et al.: IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003, 285: G621-G629.
- [15] Meyer RA, McGinley D, Posalaky Z: The effects of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 + aspirin on the canine gastric mucosal barrier. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987, 412: 119-125.
- [16] Prozialeck WC, Wellington DR, Mosher TL, Lamar PC, Laddaga RA: The cadmium-induced disruption of tight junctions in LLC-PK1 cells does not result from apoptosis. *Life Sci* 1995, 57: L199-L204.
- [17] Bode H, Lenzner L, Kraemer OH, Kroesen AJ, Bendfeldt K, Schulzke JD et al.: The HIV protease inhibitors saquinavir, ritonavir, and nelfinavir induce apoptosis and decrease barrier function in human intestinal epithelial cells. *Antivir Ther* 2005, 10: 645-655.
- [18] Lin YJ, Shen WC: Effects of deoxycholate on the transepithelial transport of sucrose and horseradish peroxidase in filter-grown Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells. *Pharm Res* 1991, 8: 498-501.
- [19] Zvaifler NJ: Relevance of the stroma and epithelial-mesenchymal transition (EMT) for the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2006, 8: 210.
- [20] Bjarnason I: Intestinal permeability. *Gut* 1994, 35: S18-S22.
- [21] Zabner J, Winter M, Excoffon KJ, Stoltz D, Ries D, Shasby S et al.: Histamine alters E-cadherin cell adhesion to increase human airway epithelial permeability. *J Appl Physiol* 2003, 95: 394-401.
- [22] Drago S, El AR, Di PM, Grazia CM, Tripathi A, Sapone A et al.: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006, 41: 408-419.
- [23] Shao L, Huang Q, He M, Zeng H, Wan L, Zhu Q: Changes of occludin expression in intestinal mucosa after burn in rats. *Burns* 2005, 31: 838-844.
- [24] Ma TY, Nguyen D, Bui V, Nguyen H, Hoa N: Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol* 1999, 276: G965-G974.
- [25] Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken EO, Fromm M: Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res* 1998, 43: 435-441.
- [26] Todd JH, Sens DA, Hazen-Martin DJ, Sens MA: Aminoglycoside antibiotics alter the paracellular transport properties of cultured human proximal tubule cells. *Toxicol Pathol* 1994, 22: 56-67.
- [27] Mine Y, Zhang JW: Surfactants enhance the tight-junction permeability of food allergens in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2003, 130: 135-142.
- [28] Lamas M, Gonzalez-Mariscal L, Gutierrez R: Presence of claudins mRNA in the brain. Selective modulation of expression by kindling epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res* 2002, 104: 250-254.
- [29] Balda MS, Garrett MD, Matter K: The ZO-1-associated Y-box factor ZONAB regulates epithelial cell proliferation and cell density. *J Cell Biol* 2003, 160: 423-432.

- [30] Matsuzawa T, Kuwae A, Abe A: Enteropathogenic *Escherichia coli* type III effectors EspG and EspG2 alter epithelial paracellular permeability. *Infect Immun* 2005, 73: 6283-6289.
- [31] McClane BA: The complex interactions between *Clostridium perfringens* enterotoxin and epithelial tight junctions. *Toxicon* 2001, 39: 1781-1791.
- [32] Kanmogne GD, Schall K, Leibhart J, Nriye B, Gendelman HE, Persidsky Y: HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhance monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006.
- [33] Hurley BP, Siccardi D, Mrsny RJ, McCormick BA: Polymorphonuclear cell transmigration induced by *Pseudomonas aeruginosa* requires the eicosanoid heparinase. *J Immunol* 2004, 173: 5712-5720.
- [34] Guttman JA, Li Y, Wickham ME, Deng W, Vogl AW, Finlay BB: Attaching and effacing pathogen-induced tight junction disruption in vivo. *Cell Microbiol* 2006, 8: 634-645.
- [35] Dickman KG, Hempson SJ, Anderson J, Lippe S, Zhao L, Burakoff R et al.: Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, 279: G757-G766.
- [36] Wan H, Winton HL, Soeller C, Gruenert DC, Thompson PJ, Cannell MB et al.: Quantitative structural and biochemical analyses of tight junction dynamics following exposure of epithelial cells to house dust mite allergen Der p 1. *Clin Exp Allergy* 2000, 30: 685-698.
- [37] Forrest JC, Campbell JA, Schelling P, Stehle T, Dermody TS: Structure-function analysis of reovirus binding to junctional adhesion molecule 1. Implications for the mechanism of reovirus attachment. *J Biol Chem* 2003, 278: 48434-48444.
- [38] Sears CL: Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions V. assault of the tight junction by enteric pathogens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, 279: G1129-G1134.
- [39] Coyne CB, Bergelson JM: CAR: a virus receptor within the tight junction. *Adv Drug Deliv Rev* 2005, 57: 869-882.
- [40] Obiso RJ, Jr., Azghani AO, Wilkins TD: The *Bacteroides fragilis* toxin fragilysin disrupts the paracellular barrier of epithelial cells. *Infect Immun* 1997, 65: 1431-1439.
- [41] Borriello SP: Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998, 41 Suppl C: 13-19.
- [42] Nusrat A, von Eichel-Streiber C, Turner JR, Verkade P, Madara JL, Parkos CA: *Clostridium difficile* toxins disrupt epithelial barrier function by altering membrane microdomain localization of tight junction proteins. *Infect Immun* 2001, 69: 1329-1336.
- [43] Lytton SD, Fischer W, Nagel W, Haas R, Beck FX: Production of ammonium by *Helicobacter pylori* mediates occludin processing and disruption of tight junctions in Caco-2 cells. *Microbiology* 2005, 151: 3267-3276.
- [44] MacIntyre A, Hammond CJ, Little CS, Appelt DM, Balin BJ: *Chlamydia pneumoniae* infection alters the junctional complex proteins of human brain microvascular endothelial cells. *FEMS Microbiol Lett* 2002, 217: 167-172.
- [45] Hecht G: Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VII. Enteropathogenic *Escherichia coli*: physiological alterations from an extracellular position. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 281: G1-G7.
- [46] Kmiec Z: Cytokines in inflammatory bowel disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1998, 46: 143-155.
- [47] Schmitz H, Fromm M, Bentzel CJ, Scholz P, Detjen K, Mankertz J et al.: Tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha) regulates the epithelial barrier in the human intestinal cell line HT-29/B6. *J Cell Sci* 1999, 112 (Pt 1): 137-146.
- [48] Resta-Lenert S, Barrett KE: Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* 2003, 52: 988-997.
- [49] Commans DM, Shortt CT, Silvi S, Cresci A, Hughes RM, Rowland IR: Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. *Nutr Cancer* 2005, 51: 102-109.
- [50] Borrueal N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de LF, Espin E et al.: Increased mucosal tumor necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002, 51: 659-664.
- [51] Schultz M, Linde HJ, Lehn N, Zimmermann K, Grossmann J, Falk W et al.: Immunomodulatory consequences of oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in healthy volunteers. *J Dairy Res* 2003, 70: 165-173.
- [52] Menard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M: Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut* 2004, 53: 821-828.
- [53] Majamaa H, Isolauri E: Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 179-185.