

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

AUTENRIETH IB

Die Ökologie der humanen Darmflora: physiologische und pathophysiologische Aspekte

Journal für Ernährungsmedizin 2000; 2 (4) (Ausgabe für Österreich), 6-9

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



Die Ökologie der humanen Darmflora: physiologische und pathophysiologische Aspekte

I. B. Autenrieth

Die Schleimhautoberfläche des Menschen inklusive des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitaltraktes beträgt etwa 400 m². Ein großer Teil dieser Schleimhautoberfläche ist mit einer normalen bakteriellen Flora besiedelt. Die Oberfläche des Magen-Darm-Traktes beträgt etwa 200–300 m². Die normale Darmflora besteht aus mehr als 400 verschiedenen Bakterienspezies und Subspezies, insgesamt etwa 10¹²–10¹³ Bakterien. Die Gesamtzahl von Bakterien pro Mensch beträgt etwa 10¹⁴, d. h. es kommen etwa 10 Bakterien auf eine menschliche Zelle (der Mensch besteht aus etwa 10¹³ Zellen). Sowohl Pilze als auch Protozoen können Bestandteile der normalen Darmflora sein, jedoch in einer nur geringen Keimzahl. Ferner spielen diese Mikroorganismen keine bedeutende Rolle für die Physiologie des Magen-Darm-Traktes. Die normale Darmflora befindet sich üblicherweise in einem „steady state level“. Dieses kritische ökologische Gleichgewicht entfaltet verschiedene wichtige physiologische Effekte zum Nutzen des Menschen. Die Wechselwirkung zwischen verschiedenen Bakterienspezies sowie die Wechselwirkung zwischen Bakterien und Wirtszellen sind für die Aufrechterhaltung dieses ökologischen Gleichgewichtes von großer Bedeutung. Veränderungen seitens des Wirtes oder der bakteriellen Flora können unter Umständen zu einer Dysbalance führen, die nachfolgend dramatische Effekte mit schweren Erkrankungen des Menschen hervorrufen kann.

Schlüsselwörter: Mikroflora, Bakterien, Darm, Besiedlung, Ökologie

The surface of the human mucosa including the gastrointestinal tract, the airways, and the urogenital tract is about 400 m². A large part of these surfaces is colonized by a normal indigenous bacterial microflora. The surface of the gastrointestinal tract is about 200–300 m². The normal indigenous intestinal microflora comprises more than 400 bacterial species and subspecies, a total of 10¹²–10¹³ bacteria. The microflora of humans consists of a total of 10¹⁴ bacteria. In fact, there are 10 bacteria per human host cell as humans consist of about 10¹³ cells. Both fungi and parasites may be part of the microflora although in low number. Moreover, these microorganisms play only a minor if any role for the physiology of the gastrointestinal tract. The normal intestinal microflora operates usually on a critical steady state level. This critical balance between host and microflora exerts beneficial effects on the host under normal conditions. Interactions between both bacteria and bacteria as well as between bacteria and host cells are involved in this balance. Changes of host factors or bacterial factors may alter this balance which may lead to dramatical and even fatal clinical manifestations. *J Ernährungsmed* 2000; 2(4): 6–9.

Key words: microflora, bacteria, intestine, colonization, ecology

Der Magen-Darm-Trakt des Menschen hat eine Oberfläche von etwa 200–300 m². Im Normalzustand handelt es sich hierbei um ein stabiles Ökosystem zwischen Darmflora und Wirt, wobei die verschiedenen Kompartimente des Darmes – verschiedene Habitate für verschiedene Darmbakterien – wahrscheinlich vollständig von der normalen physiologischen Darmflora ausgefüllt sind. Mit der Nahrung werden jedoch täglich große Mengen exogener mikrobieller Spezies aus der Umgebung dem Darm zugeführt. Normalerweise würden solche exogenen Mikroorganismen jedoch auf besetzte ökologische Nischen im Darm treffen und deshalb zu keiner dauerhaften Besiedlung des Darmes führen. Vielmehr würden die aufgenommenen Mikroorganismen durch die Peristaltik wieder ausgeschieden oder von bakteriziden Wirtsfaktoren einerseits oder bakteriziden bakteriellen Faktoren der bakteriellen Darmflora andererseits abgetötet.

Die Darmflora erscheint auf den ersten Blick als ein komplexes Gemisch unzähliger Bakterienspezies. In Wahrheit besteht jedoch eine Gesetzmäßigkeit, so daß bestimmte Bakterienspezies in bestimmten Darmabschnitten vorherrschen [1]. Die Flora der Mundhöhle besteht aus etwa 200 verschiedenen Bakterienspezies mit einer Dichte von 10⁹ Bakterien pro ml Flüssigkeit oder Gewebe auf oralen Oberflächen (Zähne, Zunge, Wangen). Dentale Plaques enthalten sogar bis zu 10¹¹ Bakterien pro Gramm.

Die Kolonisierung des Magens variiert sehr stark und hängt von Ernährungsfaktoren ab. Sie beträgt etwa 10¹ bis 10⁵ Bakterien pro ml Mageninhalt. Normalerweise entfaltet die Magensäure starke bakterizide Effekte auf zugeführte Mikroorganismen bzw. die Mikroflora des Magens. Seit einer Dekade ist jedoch bekannt, daß die Magenschleim-

haut bei einem Drittel der Weltbevölkerung mit *Helicobacter pylori* [2] besiedelt ist. Die Pathogenität von *Helicobacter pylori* hängt jedoch von Virulenzfaktoren ab, deren Gene u. a. auf einer sogenannten Pathogenitätsinsel lokalisiert sind. Wahrscheinlich haben nur solche *Helicobacter pylori*-Stämme, die diese Pathogenitätsgene tragen, eine pathogene Bedeutung. Ob die scheinbar nichtpathogenen *Helicobacter*-Stämme zur Flora des Magens gerechnet werden können oder nicht, ist derzeit unklar.

Der proximale Dünndarm (Duodenum, Jejunum) ist vorwiegend mit Laktobazillen und Streptokokken besiedelt. Die Keimdichte beträgt etwa 10³ bis 10⁴ Bakterien pro ml Darminhalt. Diese niedrige Keimzahl ist auf den niedrigen pH dieses Darmkompartiments sowie auf die relativ hohe peristaltische Aktivität zurückzuführen. Im distalen Dünndarm befinden sich etwa 10⁸ bis 10⁹ Mikroorganismen pro ml Darminhalt. Neben Laktobazillen und Streptokokken sind hier insbesondere *Enterobacteriaceae* wie *Escherichia coli* zu finden. Die höheren Bakterienzahlen im Ileum reflektieren die geringere Peristaltik sowie das niedrige Oxidations-Reduktions-Potential.

Der Dickdarm beinhaltet etwa 10¹¹ bis 10¹² Bakterien pro Gramm Darminhalt. Etwa 400 verschiedene bakterielle Spezies, insbesondere obligate Anaerobier wie *Bacteroides*-Arten, *Eubacterium*, *Bifobacterium*, oder *Clostridium*-Spezies, finden sich hier (ca. 99 %). Heute wissen wir, daß auch fakultativ pathogene Mikroorganismen wie *Clostridium difficile* und *Clostridium perfringens* zur normalen Dickdarmflora gehören. Ferner finden sich im Dickdarm auch etwa 10⁸ Bakterien pro Gramm Darminhalt, die zu den fakultativen Anaerobiern gehören, vorwiegend *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae*. Darüber hinaus

Eingelangt am: 30. August 2000; angenommen am: 5. September 2000.

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Tübingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ingo B. Autenrieth, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Silberstraße 7, D-72076 Tübingen, Deutschland, E-mail: Ingo.Autenrieth@med.uni-tuebingen.de

können auch Hefepilze, insbesondere *Candida*-Spezies, in Keimzahlen bis etwa 10^3 pro Gramm Darminhalt physiologischerweise im Dickdarm vorkommen. Trotz dieser Fülle an Informationen über die Darmflora, die heute bekannt ist, muß darauf hingewiesen werden, daß vermutet wird, daß viele bakterielle Arten der Darmflora, vielleicht mehrere hundert, nicht kultivierbar, und daher auch kaum bekannt sind.

Schließlich sollte noch betont werden, daß die Flora innerhalb eines Darmsegmentes im Darmlumen oder an der Glykokalyx intestinaler Epithelzellen wahrscheinlich sehr unterschiedlich aufgebaut ist. Dies bedeutet, daß die Mikroorganismen, die wir in Stuhlproben bei Patienten nachweisen, nicht unbedingt die Zusammensetzung der Darmflora, die mit dem Darmepithel assoziiert ist, widerspiegeln.

In Abbildung 1 sind sogenannte segmentierte filamentöse Bakterien, die zur normalen Darmflora von Mäusen gehören, zu sehen. Diese Bakterien sind nicht kultivierbar und in der Regel nur mittels Elektronenmikroskopie erkennbar. Die Tatsache, daß die Bakterien in Epithelzellen „stecken“ sowie eine Modulation des Epithelzellzytoskeletts induzieren, zeigt die Komplexität der Interaktion von Darmflorabakterien mit den Strukturen des Darmes und verdeutlichen die nischenspezifische Verteilung von Florabakterien im Darm.

Die Zusammensetzung der Darmflora ist abhängig von verschiedenen Wirtsfaktoren, wie dem Alter und dem Ernährungsstatus [1, 3]. Eine faserreiche oder vegetarische Kost begünstigt die Kolonisierung mit aeroben Bakterien (z. B. *Escherichia coli*), wohingegen eine fleischreiche Kost die Kolonisierung mit anaeroben Bakterien begünstigt. Einen Überblick über die menschliche Darmflora gibt Tabelle 1.

Protektive Effekte der Darmflora

Unter normalen physiologischen Umständen besteht ein ökologisches Gleichgewicht zwischen der Darmflora und dem Wirt. Dieses Gleichgewicht wird sowohl von Interaktionen zwischen den Bakterien als auch von Inter-

aktionen zwischen dem Wirt und den Bakterien beeinflusst. In dieser Situation entfaltet die Mikroflora des Darmes günstige Effekte auf den Wirt [1, 4–7]. Einige der wichtigsten protektiven Funktionen der Darmflora sind die Kolonisierungsresistenz, die Förderung des Epithelstoffwechsels, die Stimulation der Darmperistaltik sowie die Stimulation der Ausbildung des darmassoziierten Immunsystems (Tab. 2).

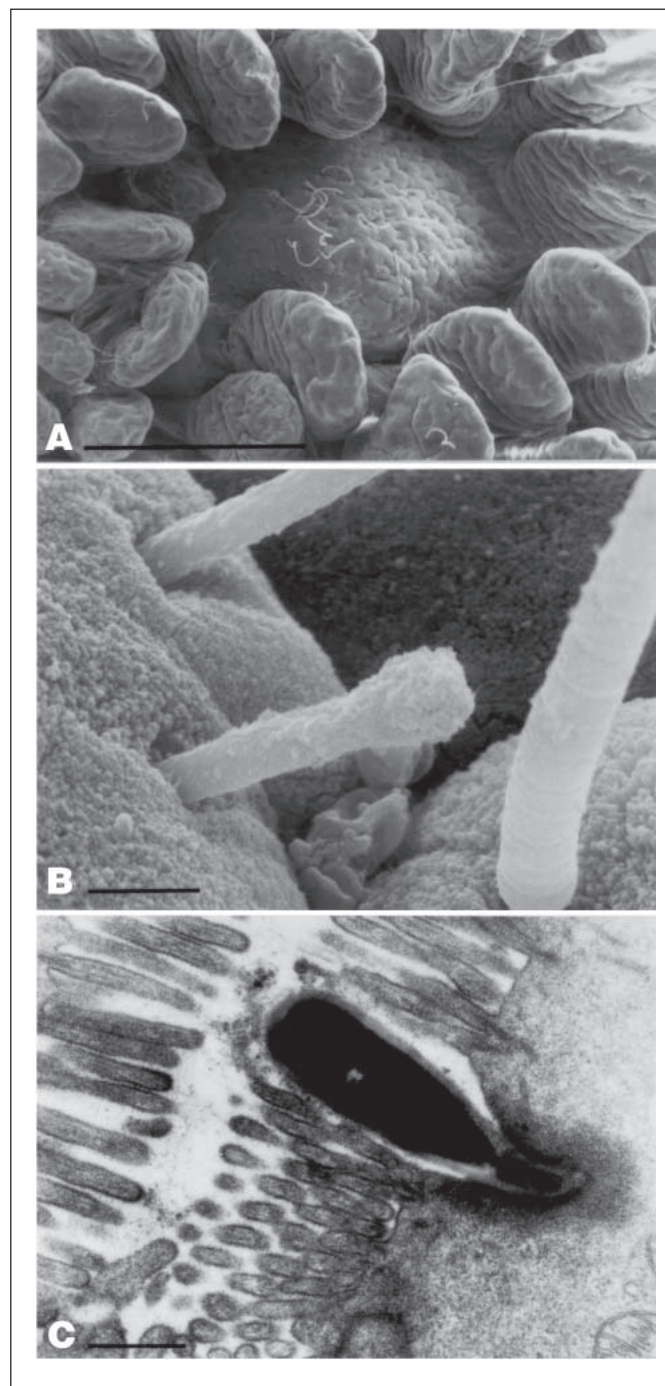


Abbildung 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Magen-Darm-Traktes (Dünndarm) einer Maus. **A.** Dünndarmzotten umranden das follikelassoziierte Epithel eines Peyerschen Plaques. In der Mitte sind lange, gewundene, sogenannte segmentierte filamentöse Bakterien zu sehen. Diese Bakterien sind Teil der normalen Darmflora der Maus. Da sie nicht kultivierbar sind, weiß man über die physiologische Funktion dieser Bakterien noch sehr wenig. Balken = 200 µm. **B.** Vergrößerung aus A. Segmentierte filamentöse Bakterien „stecken“ im Darmepithel. Balken = 5 µm. **C.** Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme. Ein segmentiertes filamentöses Bakterium „steckt“ in eine Epithelzelle. Um das Bakterium herum kommt es zur Aktinakkumulation (schwarzer Rand) in der Wirtszelle. Eine Invasion dieser Bakterien wurde noch nicht beobachtet. Balken = 1 µm.

Tabelle 1: Vertreter der Darmflora des Menschen

| Darmabschnitt | Bakteriendichte | Häufige Bakterienspezies |
|---------------|--------------------------|---|
| Magen | 0– 10^5 /g | Mundhöhlenflora Laktobakterien grampositive Kokken |
| Duodenum | 10^3 /g | wie Magen |
| Jejunum | 10^5 /g | Laktobakterien Streptokokken wenige Anaerobier |
| Ileum | 10^8 – 10^9 /g | grampositive Kokken Enterobacteriaceae Bacteroides spp. andere Anaerobier |
| Kolon | 10^{11} – 10^{12} /g | Bacteroides spp. Clostridium spp. Bifidobakterien Eubakterien Lactobacillus Enterobacteriaceae Fusobakterien Streptokokken Enterokokken Staphylokokken |

Kolonisierungsresistenz

Der Terminus „Kolonisierungsresistenz“ impliziert, daß die normale physiologische Darmflora des Darmes verhindert, daß exogene, z. B. durch Nahrung zugeführte, in der Regel aerobe Bakterien den Magen-Darm-Trakt besiedeln [8]. Dies gilt natürlich auch für pathogene Mikroorganismen wie Salmonellen, Shigellen, enteropathogene *Escherichia coli*, *Yersinia* oder *Campylobacter*. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, daß insbesondere die obligaten anaeroben Bakterien wie *Bacteroides sp.* für die Kolonisierungsresistenz verantwortlich sind, während fakultativ anaerobe Bakterien wie *Escherichia coli* eine geringe Rolle in diesem Prozeß spielen. In ähnlicher Weise sind auch anaerobe Bakterien daran beteiligt, eine bakterielle Überwucherung mit potenziell pathogenen Mikroorganismen zu verhindern. Obwohl das Phänomen der Kolonisierungsresistenz auf molekularer Ebene noch nicht ausreichend verstanden ist, sind doch verschiedene Mechanismen an deren Entstehung beteiligt:

1. Die normale Darmflora besetzt Nischen und Rezeptoren für bakterielle Adhäsine an Epithelzellen, an der Glykokalyx oder im Mukus.
2. Die normale Darmflora produziert Metaboliten oder Bakteriozine, die Toxine für andere exogene bakterielle Spezies sind. Bakteriozine sind antibiotische Proteine oder Peptide, die von mehr als 50 % der frisch isolierten Darmbakterien produziert werden. Aufgrund ihrer Eigenschaften könnten Bakteriozine auch als mögliche Antibiotika zum therapeutischen Einsatz in der Medizin gelangen.
3. Zwischen der endogenen normalen Bakterienflora und den exogen zugeführten Mikroorganismen kommt es zu Kompetitionen um Substrate, Vitamine und Wachstumsfaktoren.

Manche gut adaptierten Mikroorganismen besitzen z. B. ein hocheffizientes Eisen³⁺-Aufnahmesystem und können sich somit besser auf den mukosalen Schleimhautoberflächen, die aus Sicht der Bakterien als Eisenmangelumgebung betrachtet werden können, vermehren als solche Bakterien, die über keine Eisenaufnahmemechanismen verfügen. Manche Bakterienarten, die selbst keine Siderophore [9] produzieren, können jedoch Siderophore, die von anderen Bakterien spezialisiert produziert werden, aufnehmen und somit ebenfalls besser auf mukosalen Oberflächen überleben und kolonisieren – dies könnte das gemeinsame Vorkommen bestimmter Bakterienarten innerhalb eines Darmkompartiments erklären. Interessanterweise wurde kürzlich gezeigt, daß bakterielle Siderophore vielleicht eine duale Rolle bei Infektionsprozessen haben. Einerseits vermitteln bakterielle Siderophore nicht nur die Eisenaufnahme in Bakterien, sondern können andererseits auch zu einer Immunsuppression von Wirtszellen durch Eisenmangel führen [10].

4. Die mikrobielle Darmflora und deren Produkte können bakterielle Toxine, die von exogenen Bakterien gebildet werden, zerstören.

Tabelle 2: Schutzmechanismen der Darmflora

- Kolonisierungsresistenz
- Förderung des Epithelstoffwechsels
- Förderung der Darmperistaltik
- Stimulation des mukosaassoziierten Immunsystems
- Abbau von Toxinen

Darmassoziiertes Immunsystem

Neben diesen Bakterien-Bakterien-Interaktionen sind auch eine Reihe von Wirtsfaktoren bei der Kontrolle der Zusammensetzung der Darmflora beteiligt. Z. B. werden mehr als 5 Gramm sekretorische Immunglobulin-A-Antikörper pro Tag auf mukosale Schleimhautoberflächen transportiert und können somit die Zusammensetzung der Darmflora beeinflussen. Weitere bakterizide Komponenten sind Laktoferrin (Eisenentzug, bakterizide Spaltprodukte), Defensine, Lysozym (bakterizid für grampositive Bakterien) und Komplement-Komponenten, die die Zusammensetzung der Darmflora beeinflussen können [1, 11].

Andererseits führt die Darmflora auch zur Stimulation des darmassoziierten Immunsystems. In der Tat finden sich etwa 25 % aller Lymphozyten des Menschen im Magen-Darm-Trakt. In der Gesamtheit spricht man deshalb vom mukosaassoziierten Immunsystem, im Magen-Darm-Trakt vom sogenannten darmassoziierten Immunsystem. Dieses Immunsystem besteht aus organisierten Lymphfollikeln (z. B. Peyerschen Plaques) sowie aus dem diffusen lymphatischen System (z. B. *Lamina propria*-Lymphozyten, intraepitheliale Lymphozyten). Studien mit keimfreien Tieren haben gezeigt, daß die Darmflora entscheidend für die Ausbildung und auch die qualitative Zusammensetzung des darmassoziierten Immunsystems ist. So weisen keimfreie Tiere nur kleine, atrophische Peyersche Plaques auf [12].

Die Epithelzellen des Darmes wurden bis vor kurzem als bloße Barrierezellen mit sekretorischen oder resorptiven Aufgaben angesehen. Heute ist jedoch klar, daß die Epithelzellen des Darmes neben diesen Aufgaben wichtige Funktionen für die Infektabwehr besitzen [13]. So kann der Kontakt von Epithelzellen mit pathogenen Bakterien dazu führen, daß die Epithelzellen chemotaktische proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-8 produzieren. Auf diese Weise können in der Frühphase von Infektionen inflammatorische Zellen wie Granulozyten, Makrophagen oder auch Lymphozyten in den Darm rekrutiert werden. Inwiefern die physiologische Darmflora einen solchen Einfluß auf das Epithel und das darmassoziierte Immunsystem hat, ist jedoch noch nicht näher bekannt.

Störung der Darmflora und die Konsequenzen für den Wirt (Tabelle 3)

Die normale Darmperistaltik sowie die Produktion der Magensäure sind wahrscheinlich die zwei wichtigsten Wirtsfaktoren, die für die Regulation der Darmflora von großer Bedeutung sind. Der kontinuierliche Transport der Darmflora durch die Peristaltik verhindert das bakterielle Überwucherungssyndrom (bacterial overgrowth syndrome), ein Syndrom, das durch die Kolonisierung des proximalen Dünndarmes durch Anaerobier und durch eine vermehrte bakterielle Translokation zustandekommt [1, 14]. Patienten mit Achlorhydrie leiden häufiger an einem bak-

Tabelle 3: Alteration der Darmflora und Konsequenzen

- Bakteriell-fehlbesiedelungssyndrom (*bacterial overgrowth syndrome*)
- Antibiotikaassoziierte Diarrhoe
- Antibiotikainduzierte pseudomembranöse Kolitis
- Translokation bei Abwehrschwäche mit Abszessen, Septikämien
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung?

teriellen Überwucherungssyndrom des Dünndarmes und des Magens und ebenso an einer erhöhten Empfänglichkeit für Infektionen mit enteropathogenen Bakterien.

Die Behandlung mit Antibiotika kann ebenfalls zur Zerstörung der Darmflora und zu einer Erhöhung der Empfänglichkeit für exogene pathogene Mikroorganismen führen [5]. In einem experimentellen Mausmodell wurde gezeigt, daß die Behandlung der Tiere mit Streptomycin zu einer Erhöhung der Empfänglichkeit für eine Infektion mit enteropathogenen *Escherichia coli* um den Faktor 1000–100.000 erhöht. Darüber hinaus sind die antibiotika-assoziierte Diarrhoe oder die pseudomembranöse Kolitis, beide auf *Clostridium difficile* zurückzuführen, bekannte Komplikationen einer Antibiotikatherapie, deren Ursache unter anderem auch auf die Veränderung bzw. Zerstörung der normalen Darmflora zurückzuführen ist [15]. Darüber hinaus ist bekannt, daß Antibiotika auch zur vermehrten Endotoxinfreisetzung von gramnegativen Bakterien führen können und somit systemische inflammatorische Prozesse bis hin zum Sepsissyndrom hervorrufen bzw. letzteres verstärken können.

In den vergangenen Jahren konnte an Modellen mit transgenen Mäusen gezeigt werden, daß auch bei der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn, die normale Darmflora offenbar eine große Bedeutung hat [16, 17]. So entwickeln transgene Interleukin-2-defiziente Mäuse (sogenannte „Knock-Out“-Mäuse) eine spontane inflammatorische Darmerkrankung, die der Colitis ulcerosa des Menschen sehr ähnlich ist. Werden dieselben IL-2-defizienten Mäuse jedoch in einer völlig keimfreien Umwelt aufgezogen, so entwickeln sie keine chronisch-inflammatorische Darmerkrankung. Bislang ist jedoch nicht bekannt, welche Darmbakterien im einzelnen eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung „triggern“. Ergebnisse aus einem transgenen Rattenmodell weisen jedoch auf eine Rolle von anaeroben Darmbakterien, wie *Bacteroides vulgatus*, hin, unsere eigenen Resultate aus dem Modell der IL-2-defizienten Mäuse zeigen eine Rolle von *E. coli* in diesem Prozeß. Diese Tiermodelle werden sicherlich dazu beitragen, den Anteil der einzelnen Komponenten der Darmflora an der Stimulation des darmassoziierten Immunsystems besser zu verstehen. Auf der anderen Seite können diese Tiermodelle herangezogen werden, um festzustellen, ob mit sogenannten probiotischen Bakterien nicht nur die Darmflora dauerhaft moduliert werden kann, sondern ob auch Krankheitsgeschehen wie eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung mit dem Konzept der Probiotika moduliert werden können.

Ausblick

Die normale Darmflora ist ein komplexes Ökosystem, das bis heute nur unzureichend verstanden ist. Gleichwohl weiß man heute, daß die Darmflora sowohl nützliche als auch negative, krankheitsauslösende Effekte für den Wirt haben kann. Es ist zu erwarten, daß in den nächsten Jahren durch molekulare Analysen der Bakterien-Bakterien- sowie Bakterien-Wirt-Interaktionen die einzelnen Komponenten der Darmflora besser verstanden und somit die Grundlagen für neue therapeutische Ansätze, wie z. B. Probiotika in der Humanmedizin, geschaffen werden.

Literatur:

1. Sonnenborn U, Greinwald R. Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und Darmflora. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
2. Moayyedi P, Axon A. Helicobacter pylori: the research explosion. Curr Opin Infect Dis 1995; 8: 374–9.
3. Sadlak B, Merz H, Schorle H, Schimpel A, Feller AC, Horak I. Ulcerative colitis like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. Cell 1993; 75: 253–61.
4. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Trends Microbiol 1995; 3: 149–54.
5. Lee A. Neglected niches – the microbial ecology of the gastrointestinal tract. In: Marshal KC (ed). Advances in microbial ecology. Plenum Publ Corp, New York, 1985; 8: 115–62.
6. Roediger WEW. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. Gut 1980; 21: 793–8.
7. Vollaard EJ, Clasener HAL. Colonization resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 409–14.
8. Rotimi VO, Duerden B. The development of the bacterial flora in normal neonates. J Med Microbiol 1981; 14: 51–62.
9. Bagg A, Neylands J. Molecular mechanisms of regulation of siderophore-mediated iron assimilation. Microbiol Rev 1987; 51: 509–18.
10. Autenrieth IB, Hantke K, Heesemann J. Immunosuppression of the host and delivery of iron to the pathogen: A possible dual role of siderophores in the pathogenesis of microbial infections? Med Microbiol Immunol 1991; 180: 135–41.
11. Chandra RH, Wang S, Au B. Enriched feeding formular and immune responses in outcome after Listeria monocytogenes challenge in mice. Nutrition 1992; 8: 426–9.
12. Imaoka A, Matsumoto S, Setoyama H, Okada Y, Umesaki Y. Proliferative recruitment of intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization of germ-free mice. Eur J Immunol 1996; 26: 945–8.
13. Eckmann L, Kagnoff M, Fierer J. Intestinal epithelial cells as watchdogs for the natural immune system. Trends Microbiol 1995; 3: 118–29.
14. Pasquale MD, Cipolle MD, Cerra FB. Bacterial translocation: myth versus reality. In: Reinhart K, Eyrich K, Sprung C (eds). Sepsis. Springer, Berlin, 1994; 86–106.
15. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994; 330: 257–62.
16. MacDonald TT. Gastrointestinal inflammation: inflammatory bowel disease in knockout mice. Curr Biol 1994; 4: 261–3.
17. Simon GL, Goa Bach SL. Normal alimentary tract microflora. In: Blazer MJ, Smith PD, Ruvdin JJ, Greenberg HB, Guerrant RL (eds). Infections of the gastrointestinal tract. Raven Press Ltd, New York, 1995; Chapter 4: 53–69.