

# PROBIOTIKUMOK A HUMÁN EGÉSZSÉG SZOLGÁLATÁBAN ROLE OF PROBIOTICS IN HUMAN HEALTH

FIGLER, M., RAB, R., B.MÜLLER, K.

PTE EFK Humán Táplálkozástudományi és Dietetikai Intézet Pécs  
(Pécs University, Institute of Human Nutrition and Dietetics)

## ABSTRACT

*The bacterial flora of the intestinal tract has a number of functions, most of which are beneficial to the host. Despite the discovery of antibiotics and the subsequent frequent additions to our antimicrobial armamentarium, patients are still dying from infections. This may be due to the fact that treatment is sometimes started too late. However, in the last few years the failure of antibiotic treatment has been attributed more and more often to resistance. The idea of restrained antibiotic use has often been suggested but, until now, without success. As a result, we may be faced with multiple drug resistance of bacteria and fungi without any effective antibiotic therapy left when treating infections in the foreseeable future. In some countries such a situation already exists in a number of hospitals. It means that, for the treatment of bacterial and fungal infections, antibiotics will have to be replaced by a fundamentally different method of treatment as soon as possible.*

*Such alternative treatment could result from having more information that is presently available about interactions between the intestinal microflora and the host.*

*Scientific interest in the importance of the intestinal microflora in human health has increased significantly over the last ten to twenty years. As far as the advantages for the host are concerned, it has been established that a healthy intestinal microflora exhibits the following effects:*

- Stimulation of the immune system;*
- Increasing resistance to the settlement of pathogenic bacteria;*
- Digestion of hard-to-digest food components by the production of short-chain and other fatty acids;*
- Synthesis of vitamin K.*

*It has also been established that, under certain circumstances, the normal intestinal microflora may be disturbed and colonisation by unwaltered bacteria may take place in the bowel. For example, this may happen during treatment with oral antibiotics, food poisoning with pathogenic bacteria, viral infections, stress, reduced bowel motility, and lack of gastric acid. The latter two factors play an important role in bacterial overgrowth in the small intestine, which may lead to incomplete digestion of food.*

*Only in the last few years has it been realised that the metabolic activity of the intestinal microflora can, under certain conditions promote the formation of substances that encourage the development of bowel cancer. Knowledge about nutritional factors that may positively influence the composition and activity of the intestinal microfloras therefore very important. These food components may be divided into three categories, the first and second being the most important:*

- 1. Nutrients (substrates) for the intestinal microflora, also called „prebiotics”.*
- 2. Living lactic acid bacteria with a beneficial effect on the intestinal microflora, the so-called „probiotics”;*

### 3. Synergistic combinations of 1 and 2, also called „synbiotics”.

#### **Prebiotics**

A balanced population of intestinal microflora needs to have a sufficient supply of substrates (most importantly carbohydrates) to be able to grow. Part of this carbohydrate supply is bowel mucus and the rest consists of indigestible or only partially digestible carbohydrates or compounds derived from them. After consumption, these substances end up, wholly or partly, in the large bowel. There they are broken down further by bacteria into substances that are beneficial to humans lactic and propionic acids, acetate and butyrate. This results in fall in the pH of the bowel contents while, at the same time, gases are formed (carbon dioxide, hydrogen, and methane).

Dietary fibres are important substrates (specifically their water-soluble fraction) including difficult-to-digest starch fractions (amylose), pectins, indigestible oligosaccharides (e.g. inulin), and substances like lactulose, lactitol and other sugar alcohols. The pH influences the composition of the intestinal microflora and a reduction in pH in combination with the volatile fatty acids that have been formed will protect against the settlement of pathogenic bacteria. It is assumed that the presence of adequate amounts of bifidobacteria indicates that the intestinal microflora is in a balanced and healthy state. Any disturbance in the normal flora is accompanied by disappearance of the (anaerobic) bifidobacteria and an increase in aerobic strains.

#### **Probiotics**

Probiotics are living organisms that, after being ingested by humans or animals, exert beneficial or health-enhancing effects by improving the characteristics of the intestinal microflora. They are, for instance, used in fermented dairy products. The most important are lactic acid bacteria that (by resistance to gastric acid and bile) are able to survive passage through the stomach and small intestine. Several strains of *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* and certain bifidobacteria possess this characteristic.

The information that is presently available may be summarised as follows:

- It is certain that various lactic acid bacteria, such as the bacteria present in yoghurt can assist in the digestion of milk sugar because they themselves have lactase activity. This is part of the reason why people who have a lactase deficiency are more able to tolerate yoghurt than milk. Although yoghurt bacteria are rarely able to survive passage through the intestines, their lactase will stay active long enough to assist in the breakdown of milk sugar in the bowel.
- There is no doubt that certain lactic acid bacteria can influence the immune system through interaction with the lymphoid tissue in the bowel (e.g. activating macrophages and increasing antibody production after vaccination).
- Studies in animals have shown that the growth of certain tumours may be inhibited by administration of probiotics.
- Although certain lactic acid bacteria have bile salt hydrolase activity and therefore, might be able to increase the secretion of bile salts in the faeces and also decrease serum cholesterol levels.
- It has been found that in humans the duration of certain kinds of diarrhoea can be limited by the intake of *Lactobacillus casei* or specific bifidobacteria. This is the case for diarrhoeas caused by antibiotic treatment, rotavirus and the so-called travellers diarrhoea.
- It has been shown in animal models that probiotics can increase the colonisation resistance to enteropathogenic bacteria.
- Several animal studies and tests in humans have demonstrated that probiotics have a positive effect by reducing the activity of certain enzymes that may be involved in the development of substances that increase the risk of cancer. It may be possible to reduce the risk of small bowel cancer in this way.

# 1. BEVEZETÉS: -INTRODUCTION

## 1.1. *A bélflóra és működése az emberi szervezetben – The intestinal microflora and their role in human organism*

A 20. század utolsó két évtizedében került a tudományos érdeklődés középpontjába a bélmikroflóra hatásának vizsgálata az emberi egészségre. Ma már általánosan elfogadott, hogy a bélmikroflóra több, mint ötszázféle, a szervezetünkkel szimbiózisban élő mikroorganizmus, amely a szervezet homeosztázisának fenntartásában jelentős szerepet tölt be. Az egészséges mikroflóra aktivitásának köszönhetően a vastagbél sokrétű biokémiai funkcióval rendelkező emésztőszervként működik, amelyről régóta ismert, hogy az egyensúlyának felborulása esetén betegségek következhetnek be. A kialakult bélflóra integritása tehát rendkívül fontos a szervezetünk számára. Jelenlétével és tevékenységével megakadályozza a patogén baktériumok meglepedését. Gátolja a patogén baktériumok átjutását a bélfalon, ezzel megakadályozva más szervek fertőződését. Szabályozza a bélmotilitást. Az epesavak dekonjugációjával elősegíti az enterohepatikus körforgást. A koleszterint átalakítja coprostanollá, elősegítve kiürülését. Elősegíti az androgén és ösztrogén hormonok enterohepatikus körforgását. Gátolja a mucin lebontását. Stimulálja a bél immunrendszerét és az immunglobulin termelést. Serkenti különböző növekedési faktorok termelését. Szerepet játszik egyes vitaminok termelésében. Hatást gyakorol különböző gének expressziójára. Részt vesz a rövid szénláncú zsírsavak termelésében és átalakításában. Lebont néhány, az ember emésztőnedvei által nem emészthető szénhidrátot. A laktóz bontásával javítja a laktóztoleranciát. Lebontja a vastagbélbe kerülő zsírokat, fehérjéket és szénhidrátokat. A normál bélflóra baktériumai mellett számos úton képesek hatni a patogén mikroorganizmusokra: Az intralumináris pH és redoxpotenciál megváltoztatásával kedvezőtlen körülményeket teremtenek. A patogén mikroorganizmusokra toxikus anyagcseretermékeket és enzimeket termelnek. Felhasználják az oxigént. Felhasználják a patogén mikroorganizmusok számára szükséges tápanyagokat. A patogén baktériumok számára kedvezőtlen feltételeket teremtő növekedési faktorok termelődését váltják ki. Az egészséges mikroflóra összetételének megváltozása jelentősen rontja a szervezet immunvédekezésének funkcióit is, amely számos betegség kialakulásához vezethet, de a gasztrointesztinális rendszer betegségei is kiválthatják a bélflóra rendellenességeit. Az utóbbi évtizedben új ismeretekre tettünk szert a bélflóra módosításának lehetőségei terén és jelentősen bővültek ismereteink a bélflóra megváltozása által kiváltott betegségek megelőzésére és terápiájára vonatkozó új szempontok terén is. Napjainkban speciális tudományos és táplálkozás-orvostani érdeklődés alakult ki aziránt, hogy az orálisan elfogyasztott ún. probiotikus mikroorganizmusokkal – főleg az egészséget közismerten javító tulajdonságokkal rendelkező lactobacillus – és bifidobaktérium törzsekkel – célzottan befolyásoljuk a bélflóra spektrumát. Az utóbbi időben számos kísérleti és klinikai tanulmány igazolta a probiotikumok colon motilitására kifejtett hatását obstipáció során, immunmodulációs hatásukat, antivirális hatásukat, az antibiotikus terápiák után a mikroflóra helyreállítását, valamint a fekális enzimek aktivitásának megváltoztatása révén az anticarcinogén hatást.

## 2. NOMENKLATÚRA- NOMENCLATURE

### 2.1. *Probiotikumok- Probiotics*

Élő, apatogén mikroorganizmusok, amelyek képesek az ember bélcsatornájában meglepedni, elszaporodni és jótékonyan befolyásolni a szervezet egészségi állapotát. A

probiotikus baktériumok a bél immunrendszerén keresztül az emberi szervezet specifikus védekező rendszerét támogatják, az immuntoleranciát és a patogének eliminációját kedvezően befolyásolják. A probiotikus bélmikroflóra humán immunszisztémára gyakorolt és immunmodulációs hatása az utóbbi évek tudományos érdeklődésének középpontjába került.

A napjainkban használt probiotikum törzsek kolonizációs képessége időleges. A kolonizálódó probiotikumok vetélkednek a többi mikroorganizmussal, a potenciális patogénekkel a megfelelő táplálékért, a tápanyag-receptorokért és a bélnyálkahártya megfelelő kötődési helyeiért. A kolonizálódó képesség szorosan összefügg az immunológiai aktivitásukkal.

## **2.2. A prebiotikumok- Prebiotics**

Nem mikroorganizmusok, hanem szerves vegyületek. Az élelmiszereknek olyan összetevői, amelyek kedvező hatást gyakorolnak a szervezetre, mert szelektíven képesek fokozni a probiotikus fajok szaporodását és aktivitását a vastagbélben. A gyomor-béltraktuson változatlanul áthaladva a Lactobacillus és Bifidobaktérium törzsek energiaforrásául szolgálnak, elősegítve azok szaporodását. Ilyen prebiotikumok a különböző növényi forrásokból származó fruktó-oligo-szacharidok (oligofruktóz, laktulóz, inulin). Prebiotikumok a szója oligoszacharidjai is (raffinóz, sztachióz). A prebiotikumok lebontásának a fő termékei a rövid szénláncú zsírsavak, amelyek a vastagbél-nyálkahártya „táplálékául” is szolgálnak.

## **2.3. Szinbiotikumok- Synbiotics**

A pro- és prebiotikumok együttese.

A szaporodó adatok birtokában egyre inkább felmerül az igény az élelmiszerek probiotikumokkal, prebiotikumokkal és szinbiotikumokkal való dúsítására.

## **3. A FUNKCIONÁLIS ÉLELMISZEREK – FUNCTIONAL FOODS**

A pre- és probiotikus élelmiszerek a funkcionális élelmiszerek csoportjába tartoznak.

Goldberg a funkcionális élelmiszerek elismert szakértője az alábbiak szerint határozta meg a fogalmat „a természetes formán és az alapvető tápértéken kívül ezeknek az élelmiszereknek megfelelően kiegyensúlyozott összetevői elősegítik életfolyamataink hatékonyabb működését, azon kívül egyes megbetegedések megelőzését és kezelését”.

A funkcionális élelmiszerekkel kapcsolatos elvárásokat a japán élelmiszertörvény fogalmazta meg, mely szerint:

- a.) Az élelmiszernek javítani kell az étrendet és az egészséget.
- b.) Az élelmiszerben lévő komponens kedvező hatását az egészségre tudományosan kell bizonyítani.
- c.) A hatásért felelős alkotórészt fizikai és kémiai sajátosságaik révén jellemezni kell, és az ennek megfelelő analitikai módszerekkel meghatározásuk lehetséges kell legyen.
- d.) Az élelmiszert a szokásostól nem eltérő módon lehessen fogyasztani.
- e.) Az élelmiszer nem lehet kapszula, tablettá vagy por formájában.
- f.) A hatóanyag természetes eredetű legyen.

Funkcionális élelmiszernek hazai viszonylatban is akkor tekinthetünk valamely terméket, ha arról tudományos vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy az emberi egészségre kedvező hatást fejt ki. Tápértékük mellett tehát pozitív hatást gyakorolnak az egyén egészségi-, fizikai-pszichés állapotára. Speciális területüket képezik a pre- és probiotikus élelmiszerek, amelyek

az utóbbi években mind az élelmiszerkutatás mind a gyógyításban való alkalmazhatóság vizsgálatának előterébe kerültek.

#### **4. PROBIOTIKUS ÉLELMISZEREK- PROBIOTIC FOODS**

A fermentált tejtermékeket a századelőn Mecsnyikov orosz Nobel-díjas kutató egészséget elősegítő hatásának nevezte, s kapcsolatba hozta a hosszú egészséges élettel..

A mai probiotikusnak nevezett élelmiszerek nagy része tejpári termék, elsősorban joghurt, de sajtfélék és egyes országokban húsipari termékek is fellelhetők. Az első probiotikus élelmiszer Japánban került forgalomba 1994-ben, „Yakult” néven, egy probiotikus joghurt.

A tejsavbaktériumok a legjelentősebb tagjai a probiotikus aktivitású mikroorganizmusoknak, de más törzsek is, pl Bifidobaktériumok, Enterococcus, Lactobacillus, Lactococcus és Streptococcus fajok is alkalmazhatók probiotikumként.

#### **5. PROBIOTIKUS TEJTERMÉKEK- PROBIOTIC DAIRY PRODUCTS**

A tejet a benne természetesen előforduló baktériumok teszik a legalkalmasabbá a probiotikus élelmiszer gyártására. A probiotikus kultúra beoltását követő fermentáció után a megemelkedő  $\beta$  galaktozidáz termelés elősegíti a tejcukoremesztést, a közvetlen koleszterin emésztést, ezen az úton nemcsak a tej koleszterin tartalma csökken, de rendszeres fogyasztásával csökkenthető a vér koleszterin szintje is, így az érlelmeszesedés veszélye is. A koleszterin csökkentésben emellett még az epesavak deconjugációjának fokozódása révén is szerepet játszanak a probiotikus tejtermékek. Egyes kutatók a probiotikus baktériumokon koleszterin receptorokat is feltételeznek, bár ez még komoly bizonyításra szorul. A vastagbélben megtelepedő probiotikus csírák a bélflóra modulálása révén képesek csökkenteni a fekál enzimek aktivitását, visszaszorítani a fekáltoxinokat, így csökkenteni a vastagbélrák előfordulását. A fermentált tejtermékek probiotikus baktériumai erősítik a bélnyálkahártya védőgátját, így a mukózális barrier funkciót növelik. A vastagbélbe kerülő oligoszacharidokból rövidszénláncú zsírsavak előállítására révén képesek védeni a vastagbélnyálkahártya integritását, ezen az úton védenek a gyulladással járó bélbetegségeket és a bélrák ellen.

Magyarországon a Magyar Tejgazdasági Kutató Intézet által kifejlesztett, és klinikailag hatékonynak bizonyult probiotikus tejtermékek: Biofir (probiotikus kefir), Probioghurt (probiotikus joghurt), HunCult (probiotikus fermentált ital), Milli (probiotikus tejföl), Új Party (probiotikus vajkrém), Aktivit (probiotikus Túró Rudi), Probios (probiotikus sajtkrém).

#### **6. PROBIOTIKUS HÚSKÉSZÍTMÉNYEK- PROBIOTIC MEAT PRODUCTS**

A probiotikumok húsipari felhasználhatóságát megnehezíti, hogy a tejpárral ellentétben nincs lehetőség az eredeti mikroflóra hőkezelés által történő elpusztítására, hogy a probiotikus kultúrával való utólagos beoltás ez utóbbiak zavartalan szaporodását garantálja. Mivel a kellő számú élő probiotikus baktériumoktól várható leginkább a kedvező hatás, ezért csak olyan húskészítmény jöhet szóba, amely lehetőséget biztosít arra, hogy a probiotikus baktériumok élő állapotban jussanak a humán szervezetbe. Erre a nyersen érlelt készítmények alkalmasak. A probiotikusnak tartott baktériumok nagy része, főként a bifidobaktériumok, rosszul tűrik a fermentált húskészítményekben uralkodó nagy sótartalmat, nitrittartalmat és kis vízaktivitás-

értéket, ezért igen nagy mennyiségben kell a szárazárú-pasztához adni, hogy a kívánatosnak tartott 106/g sejtszámot elérjék a készítményekben.

A húsiparban alkalmazásra kerülő egyes kultúráknak az egészségügyi, technológiai és érzékszervi előnyökön túlmenően egyéb kedvező hatásuk is lehet, így gátolják bizonyos patogén vagy romlást okozó mikrobák fejlődését a húskészítményekben.

A probiotikus kultúrák kiválasztása az élelmiszergyártás során mind a mikroorganizmusok típusa, mind száma tekintetében szigorúan előírt. A csíraszám 106/gramm feletti kell, hogy legyen, az alkalmazott törzsnek, vagy törzseknek túl kell élnie a gyomor-bélrendszerben uralkodó pH viszonyokat és a vékonybélben zajló az enzimátikus folyamatoknak is ellenállni. Ha egyszerre több törzset alkalmazunk, előfordulhat, hogy valamelyik közülük dominánssá válik. Az emberi szervezet immunrendszerének el kell fogadnia a kívülről bevitt baktériumokat.

Az eddig ismert és alkalmazott leghatásosabb élelmiszer probiotikumok:  
Saccharomyces boulardii, Streptococcus salivarius spp. thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus GG, Lactobacillus casei spp. rhamnosus, Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaricus, Lactobacillus brevis, Lactococcus lactis spp. lactis, Lactococcus spp. cremoris, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infants, Enterococcus faecium.

## **7. A PROBIOTIKUMOK TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA - USING OF PROBIOTICS IN CLINICAL PRACTICE**

Az életképes probiotikumok megtelepedve a humán gasztrointesztinális mikroflórában hatásosak a tejcukorérzékenység mérséklésében – az immunrendszer stimulálásában.

Az életképes probiotikumok igazolt hatásai I.:

- a lactóz-intolerancia mérséklése
- az immunrendszer stimulálása
- a makrofágok aktivitásának növelése
- a limfociták gamma interferron szintjének növelése
- a tumornekrózis faktor alfa csökkentése
- az interleukinok modulálása (IL-1, IL-6, IL-2, IL-10)
- a mucosalis IgA növelése
- a gasztrointesztinális fertőzésekkel szembeni védelem (Helicobacter Pylori, Rotavírus stb.)
- a fekális baktériumok enzimaktivitásának csökkentése
- a hepaticus encefalopátia elleni potenciális hatás
- a szérum koleszterin és a triglicerid szint csökkentése
- vitamintermelés

A probiotikumok alkalmazása a klinikai gyakorlatban potenciális lehetőség a hagyományos terápiákon túl. Alkalmazásának szerepe lehet minden olyan kórállapotban, amelyben megváltozik a bélmikroflóra; gyulladással járó bélbetegségekből, májelégtelenségben, utazási hasmenésekben, tejcukor érzékenységben, antibiotikus kezelések után.

A vékonybél bakteriális kontaminációjára is számos betegség hajlamosít; anatómiai rendellenességek, a gasztrointesztinális rendszer motilitási zavarai, diabetes, bélfali gyulladások. Számos immunológiai mechanizmus is szerepet játszik a dysbacteriózisos kialakulásában, pl. immunhiányos állapotok, malnutrició, a gasztrointesztinum asszociált limfoid szövet (GALT) csökkenése is, de a gyomorsavhiány az epe vagy hasnyálmirigynedv elválasztásának, vagy elfolyásának zavara is kiválthatja a bélmikroflóra megváltozását a

vékonybél területén, ahol az emberi immunrendszer mintegy 80%-a található. Így érthető, hogy a mikroflóra eltérései miért okozhatnak súlyos betegségeket.

A probiotikumok hatásmechanizmusa és hatásspektruma a mikroflóra helyreállításában rendkívül széles: antimikróbás hatásuk organikus savak, hidrogén peroxid, bakteriocinek termelése révén, a patogének adhéziójának gátlásával, colonizációs rezisztenciával, a toxinok degradációja útján, helyi és perifériás immunstimulációval, a kefeszegély enzimek stimulálásával és a patogén mikróbak transzlokációjának meggátlásával kapcsolatos.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS- SUMMARY

Az emberi bél mikroflórájának egészségre gyakorolt hatása egyre inkább a tudományos érdeklődés középpontjába kerül. Az élő mikroorganizmusok közül a Lactobacillusok és Bifidobaktériumok csoportjába tartozókat soroljuk a probiotikumok közé.

Probiotikumot az élelmiszerek egy része, mint például a tejtermékek, húsárúk, egyes italok, általában a fermentált élelmiszerek tartalmazzák. A probiotikumok a bélnyálkahártya epithel-sejtjein lévő receptorokhoz tapadva (adhézió) kompetícióba lépnek a kórokozó baktériumokkal. Az epithel sejtek és a probiotikus baktériumok kölcsönhatását gyakran nevezik „párbeszédnek” (crosstalk), aminek eredményeként a baktériumok képesek a mukózális immunrendszer erősítésére, emellett olyan metabolitokat termelnek, amelyek protektív tápanyagok, (pl. rövid szénláncú zsírsavak), ehhez prebiotikumokat, oligoszacharidokat használnak fel.

A probiotikumok alkalmazásánál döntő fontosságú, hogy a táplálékkal vagy étrendkiegészítő formájában bevitt baktériumok képesek legyenek eljutni a vastagbélbe és ott megtelepedve kolonizálódni. A normál bélflóra helyreállításának a jövőben egyre nagyobb teret kell kapnia mind a betegségek megelőzésében, gyógyszeres kezelések kiegészítőjeként, valamint számos betegség kezelésében is.

A probiotikumok lehetséges alternatívái vagy konkurensei lehetnek a hagyományos antimikróbás kezeléseknél is. Relatív biztonságuk, kiváló tolerálhatóságuk alapján nemcsak antibiotikus kezelések után, hanem mint first-line terápia is szóba jöhetnek, amikor ez klinikailag indokolt.

A probiotikus terápia elterjedése gyökeresen megváltoztathatja kezelési szokásainkat, és jelentős szerepet tölthet be számos betegség megelőzésében is.

## 9. IRODALOM –REFERENCES

- (1) **Bengmark, S.:** Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* **42**:2-7 (1998)
- (2) **Fukushima, Y., Kawata, Y, Mizumachi, K., Kurisaki, J., Mitsuoka, T.:** Effect of bifidobacteria feeding on fecal flora and production of immunoglobulins in lactating mouse. *Ont. J. Food Microbiol.* **46** 193-197 (1999)
- (3) **Juntunen, M., Kirjavainen, P.V., Ouwehand, A.C., Salminen, S.J., Isolauri, E.:** Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunol.* **8**. 293-296 (2001)
- (4) **Laake, K.O., Bjorneklett, A., Bakka, A., Midtvedt, T., Norin, K. E., Eide, T.J., Jacobsen, M. B., Lingsaas, E., Axelsen, A. K., Lotveit, T., Vatn, M. H.:** Influence of fermented milk on clinical state, fecal bacterial counts and biochemical characteristics in patients with ileal-pouch-anal-anastomosis. *Microbial Ecology in Health and Disease* **11** 211-217 (1999)
- (5) **Lewis, S.J., Freedman, A. R.:** Review article: The use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* **12** 807-822 (1998)

- (6) **Mattila-Sandholm, T., Matto, J., Saarela, M.:** Lactic acid bacteria with health claims-interaction and interference with gastrointestinal flora. *Int Dairy J.* **9** 25-35 (1999)
- (7) **Miettinen, M., Alander, M., von Wright, A., Buopio-Varkila, J., Marteau, P., Veld, J., Mattila-Sandholm, T.:** The survival of and cytokine induction by lactic acid bacteria after passage through a gastrointestinal model. *Microbial Ecology in Health and Disease* **10** 141-147 (1998)
- (8) **Ouwehand, A.C., Kirjavainen, P. V., Shortt, C., Salminen, S.:** Probiotics mechanisms and established effects. *Int. Dairy* **9** 43-52 (1999)
- (9) **Ouwehand, A.C., Isulari, E., Kirjavainen, P. V., Tolkkio, S., Salminen, S. J.:** The mucus binding of *Bifidobacterium lactis* Bb 12 is enhanced in the presence of *Lactobacillus GG*. And *Lact. Debrueckii* ssp. *Bulgaricus*. *Letters in Applied Microbiology* **30** 10-13 (2000)
- (10) **Ouwehand, A.C., Tolkkio, S., Kulmala, J., Salminen, S., Salminen, E.:** Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus. *Letters in Applied Microbiology* **31** 82-86 (2000)
- (11) **Salminen, S., Ouwehand, A.C., Isulari, E.:** Clinical applications of probiotic bacteria. *Int Dairy* **8** 563-572 (1998)
- (12) **Anderhof, A. J., Young, J., Murray, N., Kaufman, S. S.:** Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J. of Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* **27** 155-160 (1998)