



Leaky Gut – Entstehung, Diagnose und Möglichkeiten der SANUM-Therapie

von HP Dr. rer. nat. Dieter Sonntag

In den letzten Jahren wird ein Anstieg von chronischen Erkrankungen in Deutschland und der westlichen Welt beobachtet (14). In der Zeitschrift *New England Journal of Medicine* wurde bereits 2002 eine epidemiologische Studie veröffentlicht, die zeigte, dass innerhalb der letzten 50 Jahre ein deutlicher Rückgang der Infektionskrankheiten stattgefunden hat. Gleichzeitig wird eine Zunahme von chronisch entzündlichen Erkrankungen, einigen Autoimmunerkrankungen (z. B. Diabetes und Morbus Crohn) und Allergien beschrieben (14).

Diese Gegenüberstellung ist interessant, da sie die Frage aufwirft, ob ein Zusammenhang besteht, zwischen einerseits dem Fortschreiten unterschiedlicher chronischer Erkrankungen und andererseits dem Rückgang von Infektionserkrankungen. Dieser positive Rückgang ist sicherlich auf die Anwendung der Antibiotika und vielschichtiger Hygienemaßnahmen zurückzuführen. Die Frage ist, inwieweit dadurch andere Krankheiten zugenommen haben. So wird auch eine Zunahme von psychischen Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, wie z.B. Autismus registriert (15). Dies wurde in verschiedenen Studien untersucht und diskutiert, mit dem Ergebnis, dass für die Gesundheit und die Entstehung von chronischen Erkrankungen die Mikrogen-Population im menschlichen Organismus eine große Bedeutung hat (2).

Dementsprechend ist die individuelle Symbiose zwischen dem menschlichen Organismus und Mikroorganismen ein großes Thema in der modernen biologisch-medizinischen Forschung. Die Mikroben des

Menschen, auch als das Mikrobiom bezeichnet, beeinflussen fundamental den menschlichen Stoffwechsel, das Nerven-, Hormon- und Immunsystem. Besonders der Zusammenhang zwischen den Mikroben des Darms und ihrem Einfluss auf den Stoffwechsel wurde bereits vor ca. 150 Jahren von den Physiologen Claude Bernard (1813–1878) und Walter B. Cannon (1871–1945) gesehen, die deshalb auch als Väter der modernen Physiologie bezeichnet werden (16). Sie prägten zudem den Begriff der Homöostase für eine ausgeglichene symbiotische Wechselbeziehung von Verdauung und anderen Stoffwechselprozessen. Prof. Dr. Günther Enderlein entwickelte diese Gedanken weiter und erkannte auf Grund eigener Forschungsergebnisse die besondere Rolle der Symbiose von Mikroorganismen und Menschen für die Gesundheit und die Entstehung von Krankheiten (19).

Es hat dann ca. 100 Jahre bis heute gebraucht, bis die Vielfalt und Homöostase der Mikroorganismen im Körper und besonders im Darm als eine wichtige Grundlage für ein gesundes Leben auch von der universitären Medizin anerkannt wurde (17).

Darmflora und Darmschleimhaut

Zur Vertiefung dieser Thematik ist die Betrachtung der Darmflora und der Darmschleimhaut von Bedeutung. Die Schleimhaut hat vielfältige Funktionen bei der Verstoffwechslung der Nahrung und ist zudem der Ort, an dem die natürliche, intestinale Abwehr (mucosa associate

lymphoid tissue, MALT) stattfindet, welche das Eindringen von pathogenen Mikroorganismen und Fremdstoffen in den Organismus verhindert. Für diese intestinale Abwehr ist das darmassoziierte lymphatische Gewebe (gut associated lymphatic tissue - GALT) grundlegend verantwortlich. Das GALT beinhaltet die größte Ansammlung von Immunzellen und sekretorischem IgA in unserem Körper. Etwa 70% der immunologisch aktiven Zellen befinden sich in der Darmschleimhaut. Die Aufgabe vom GALT ist es, pathogene Populationen von Mikroorganismen einzudämmen und so eine Homöostase mit den primär „nützlichen“ Mikroorganismen zu generieren (18). Zum GALT gehören der Waldeyer-Rachenring, die Mandeln, der Blinddarm, die einzelnen Lymphfollikel des Darms, die Peyer'schen Plaques und die *Lamina propria* des Verdauungstraktes.

Transportwege durch die Darmwand – die Rolle der Tight junctions

Neben der immunologischen Abwehr sorgen morphologische Barriere-Strukturen im Darm dafür, dass pathogene Keime und Stoffe nicht aus dem Darmlumen in das umliegende Gewebe und die Blutbahn gelangen. Diese Barrierefunktion des Darms wird durch eine Schicht von Epithelzellen gewährleistet, welche das Darmlumen innen ummantelt und abdichtet. Diese Abdichtung wird wesentlich durch morphologische Bausteine zwischen den Epithelzellen gewährleistet, den *Tight junctions*, welche die Zellen miteinander verbinden.

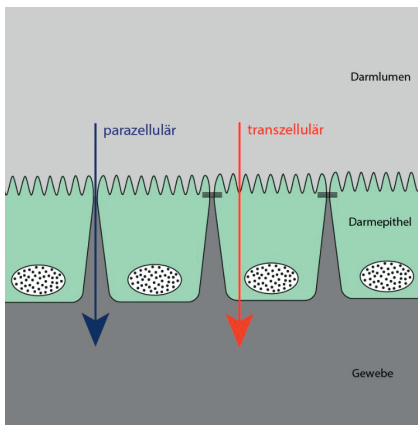


Abb. 1 trans- und parazelluläre Transportwege durch die Darmwand.

Dennoch werden aus dem gesunden Darm essentielle Stoffe in den Organismus überführt. Der physiologische Transport von Nahrungsstoffen aus dem Darmlumen in den Organismus erfolgt transzellulär, d.h. ausgewählte Vitalstoffe werden aktiv und kontrolliert pinozytotisch durch das Darmepithel in den Organismus geleitet. Ein passiver, un-

kontrollierter Diffusionstransport von ungewünschten Stoffen in den Organismus, welche parazellulär durch einen Spalt zwischen den Zellen stattfinden könnte, wird durch die *Tight junctions* verhindert (Abb.1). Die *Tight junctions* dienen ebenfalls der mechanischen Stabilisierung der Epithelzellschicht, indem sie die Zytoskelette der beteiligten Zellen miteinander verknüpfen, sodass eine Gewebeschicht entsteht. Die *Tight junctions* sind aus verschiedenen Proteinen aufgebaut, z.B. Claudinen, Occludin, Protein ZO1 und dem Zonulin, welches für die Regulation der Durchlässigkeit verantwortlich ist (1).

Ist die Struktur der *Tight junctions* nicht vollständig ausgebildet oder zerstört, können toxische Stoffe und mikrobielle Substanzen den parazellulären Spalt ungehindert passieren und so unselektiv in die Blutbahn gelangen. Die Darmwand ist dann „porös“, dieser Zustand wird in der Biologischen Medizin als *Leaky-Gut* bezeichnet.

Leaky-Gut – Motor für Entzündungen

Bedingt durch den Leaky-Gut können entzündungsfördernde und allergieauslösende Moleküle ungehindert in den Organismus gelangen. Dabei diffundieren mikrobielle Abbauprodukte, wie kurzkettige Fettsäuren und Lipopolysaccharide (LPS) durch die Darmwand. LPS-Moleküle binden dann an Toll-like-Rezeptoren (TLR, speziell TLR 4) von unterschiedlichen Zellen im Organismus. Dadurch wird der Transkriptionsfaktor NF- κ B in diesen Zellen aktiviert, was letztlich eine Sekretion proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. TNF- α , IL-6 und IL-8 zur Folge hat. Dies kann dann zunächst zu lokalen Mikroentzündungen im anliegenden Darmgewebe führen, die dann auf geschwächte Organe übergehen und sich systemisch ausbreiten können (Abb. 2).

Leaky-Gut – „direkte“ und „indirekte“ Ursache vieler Erkrankungen

Durch einen Leaky-Gut entstehen „direkte“ entzündliche Erkrankungen des Darms, aber auch „indirekte“ außerhalb des Darmgewebes. Zu den „direkten“ manifesten Darmerkrankungen gehören die chronisch entzündlichen, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Auch das Reizdarm-Syndrom und einige Formen der Zöliakie können hierzu gezählt werden. Ausgehend von den chronischen Entzündungsprozessen ist auch eine Disposition zur Tumorentwicklung im Rektum oder Ösophagus gegeben.

Zu den „indirekten“ Darmerkrankungen gehören u.a. Allergien, Atemwegserkrankungen, Arthritis und Hauterkrankungen. Auch andere metabolische und immunologische Erkrankungen, wie bestimmte Autoimmunerkrankungen, haben ihre Ursache in einer gestörten Darmphysiologie (siehe Tabelle 1).

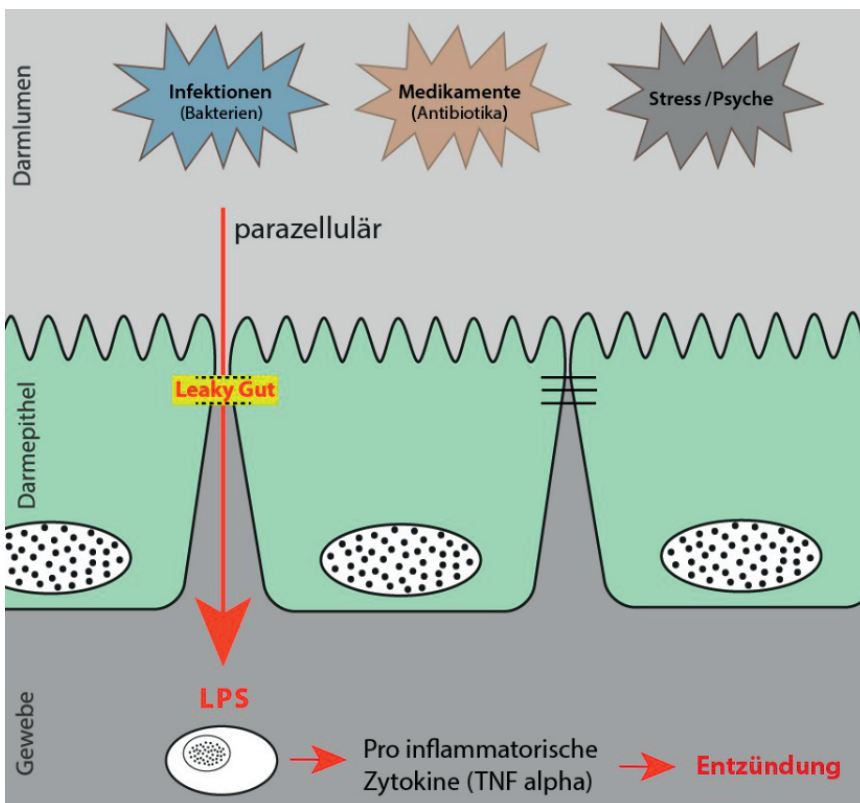


Abb. 2 Entstehung von Entzündungen im Organismus, ausgelöst durch einen Leaky-Gut.

Auch die Entstehung von Autismus wird im Zusammenhang mit einem



„direkte“ Darmerkrankungen
Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Infektiöse Darmerkrankungen
Reizdarm
Zöliakie
Nahrungsmittelunverträglichkeit (reduziertes sIgA)
Tumor (Ösophagus, colorektal)

„indirekte“ Darmerkrankungen
Allergie
chron. Erkrankungen (Haut, Arthritis)
Erkrankungen des Respirationstrakts
Autismus
Adipositas, metabolische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Fettleber)
Autoimmunerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose)

Tab.1 „Direkte“ und „indirekte“ Darmerkrankungen

Leaky-Gut beschrieben. In einer Studie wurde bei 43% der untersuchten autistischen Kinder ein Leaky-Gut nachgewiesen, entstanden durch häufige Antibiotika-Gaben (20).

Leaky-Gut – Faktoren die eine Entstehung begünstigen

Folgende ausgewählte Faktoren können an der Entstehung eines Leaky-Gut beteiligt sein:

- chronische Infektionen (Parasiten, Candida-Hefen, Bakterien, Viren)
- haben Auswirkungen auf die Darmflora
- Mangel an Vitamin A, Zink und/oder L-Glutamin.
- Vitamin A ist eine Komponente zur Aufrechterhaltung der Funktion des GALT. Zink und L-Glutamin sind für die Zellerneuerung der Schleimhäute essentiell

- unkontrollierter häufiger Medikamentenkonsum (z.B. Antibiotika, Schmerzmittel)
- kann die Darmsymbiose beeinträchtigen
- psychische Belastungen
- Der Darm ist neuronal mit dem Gehirn verbunden (Darm-Hirn-Achse) dauerhafter, belastender Stress beeinflusst die Darmgesundheit.
- Ernährungsfehler
- Die Darmgesundheit kann durch eine einseitige Ernährung z.B. mit geringem Anteil an Ballaststoffen und hohem Zucker- und Weißmehlanteil beeinträchtigt werden.

Die genannten Faktoren haben einen degenerativen Einfluß auf die folgenden vier physiologischen Komponenten des Darms, die netzwerkartig miteinander verknüpft sind.

1. Darm-Schleimhaut (Mucosa)
2. GALT-Funktion mit reduziertem sekretorischem IgA (sIgA)
3. Pathologische Veränderung der Darmflora (Dysbiose)
4. Reduzierte Funktion der *Tight junctions*

Durch eine degenerierte Mucosa wird das darmassoziierte Immunsystem und damit die sIgA-Sekretion reduziert. Aus dieser geschwächten Immunabwehr folgt eine Veränderung der Darmflora einerseits durch die Reduzierung der Mikrobe-Vielfalt und andererseits durch Anreicherung unterschiedlicher pathogener Mikroorganismen. Eine Folge hiervon ist, dass die Nahrung dann nicht mehr ausreichend effektiv für den Stoffwechsel aufbereitet wird. Es entstehen Gärprodukte und Toxine, welche die Struktur der *Tight junctions* zerstören mit den oben beschriebenen Folgen – es entsteht ein Leaky-Gut.

Für die Entwicklung eines Leaky-Gut, existiert nicht nur dieser beschriebene Weg, vielmehr kann von

jedem der genannten Faktoren und Komponenten primär die Bildung eines Leaky-Guts ausgehen.

Diese vier physiologischen Komponenten können zudem eine Leitlinie für die Diagnose und Therapie sein.

Leaky-Gut – Diagnose

Zur Diagnose eines Leaky-Guts werden verschiedene Laboruntersuchungsmethoden eingesetzt.

1. Lactulose-Mannitol-Test

Die Permeabilität der Darmschleimhaut nimmt für Moleküle unterschiedlicher Größe als Folge des Leaky-Gut zu. Dies wird mit Hilfe der oralen Einnahme von den zwei nicht metabolisierbaren Zuckern Lactulose und Mannitol untersucht. Mannitol überwindet die Darmwand transzellulär, während Lactulose die Darmwand nur parazellulär, also nur über geschädigte *Tight junctions* durch den Zwischenraum der Endothelzellen, überwinden kann. Anschließend werden im Urin die Konzentrationen der beiden Zucker gemessen. Der Wert des Quotienten gibt dann in Relation zu Referenzwerten darüber Auskunft, ob ein Leaky-Gut vorliegt und wie ausgeprägt dieser ist.

2. Zonulin-Test

Sind die *Tight junctions* nicht intakt, so ist im Blut und Stuhl das Protein Zonulin messbar. Die Zonulin-Konzentration ist ein Marker für die Durchlässigkeit des Darmepithels (1).

3. Bestimmung des sIgA und α -1-Antitrypsin-Titers im Stuhl

Eine erhöhte α -1-Antitrypsin- und eine erniedrigte sIgA-Konzentration im Stuhl weisen auf eine vermehrte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut hin.

Leaky-Gut – Therapie mit ausgewählten SANUM-Arzneimitteln

Die Darmsanierung ist einer der Schwerpunkte der SANUM-Therapie mit bewährten Therapiekonzepten



ten, die schon mehrfach, auch in der SANUM Post, beschrieben wurden (7,8,10). Im Folgenden werden ausgewählten SANUM-Arzneimittel in einer Übersicht aufgeführt, die einen speziellen Einfluß auf die genannten physiologischen Kompartimente haben, die an einem Leaky-Gut beteiligt sind. Die Regeldosierungen und Darreichungsformen sind im aktuellen Repertorium aufgeführt.

1. Degeneration der Darmschleimhaut

Da eine unausgewogene Ernährung, Schwermetalle und Toxine für eine Degeneration der Schleimhäute mitverantwortlich sind, gilt es zunächst, entsprechende Belastungen zu erkennen, um gezielte Maßnahmen einzuleiten. Hierzu gehört, neben der Ernährungsumstellung, die Entgiftungs- und Ausleitungstherapie.

1.a. SANUM-Präparate zur Ausleitung von Schwermetallen und Toxinen

Reduzierung Schwermetalle	Reduzierung Toxine
PLEO CHELATE®, USNEABASAN®	OKOUBASAN®, USNEABASAN®, ACIDUM TARTARICUM, SANUKEHL® Salm

Das Arzneimittel PLEO CHELATE® enthält den Chelatkomplex Natrium-EDTA in der homöopathischen Potenz D2. Es hat die Fähigkeit, z.B. Blei und Cadmium zu chelieren, welche in dieser Form ausgeleitet werden können.

USNEABASAN® Urtinktur ist ein Präparat aus der Bartflechte, die an Bäumen herabhängend wächst. Dieses Mittel dient ebenfalls zur Ausleitung von Schwermetallen und Toxinen (3).

Bei vermehrten Gärungsprozessen im Darm, die ernährungs- oder me-

dikamentenbedingt sein können, entstehen toxische Substanzen, wie z. B. die Weinsäure (*Acidum tartaricum*). Das homöopathische Arzneimittel ACIDUM TARTARICUM, ein Potenzakkord, wird zur Ausleitung von solchen toxischen Abbauprodukten empfohlen (4). OKUOBASAN® ist ein Arzneimittel welches bei Patienten mit Erkrankungen aufgrund von Lebensmittelunverträglichkeiten eingesetzt wird (5). Die SANUKEHL®-Präparate (z.B. SANUKEHL® Salm) werden zur Elimination von pathogenen Erregerformen und deren Stoffwechselprodukten, nach akuten und bei chronischen Erkrankungen angewendet (6).

1.b. SANUM-Präparate zur Unterstützung der Regeneration der Darmschleimhaut

Isopathische Pilzpräparate	FORTAKEHL®, EXMYKEHL® (bei Darmmykosen) NOTAKEHL® (bei bakterieller Belastung)
Bakterien-Präparate	RECARCIN®, UTILIN® H
Spurenelementpräparate	ZINKOKEHL®, SELENOKEHL®

FORTAKEHL® ist das Basispräparat zur Regeneration der Schleimhäute. Das Bakterien-Präparat RECARCIN® hat ein ähnliches Wirkprofil, zudem aber noch eine stärkere immunmodulierende Wirkung.

EXMYKEHL® enthält die Kombination der Wirkstoffe von ALBICAN-SAN®, PEFRAKEHL® und FORTAKEHL® und wird erfahrungsgemäß eingesetzt bei Darmdysbiosen, Candida-Mykosen und damit allgemein zur Regulierung und Wiederherstellung der Homöostase der Darmflora.

UTILIN® H ist ein Bakterien-Präparat, hergestellt aus *Bacillus subtilis*, welches ein breites therapeutisches

Wirkspektrum bei Funktionsstörungen des Darms unterschiedlicher Genese aufweist.

2. Degenerierte GALT-Funktion mit reduziertem sekretorischem IgA

2.a. SANUM-Präparate zur Steigerung der GALT-Funktion und der slgA-Konzentration

Isopathisches Pilzpräparat	FORTAKEHL®
Bakterien-Präparate	UTILIN® H D5 Zäpfchen RECARCIN®
Organ-Präparat	REBAS®

REBAS® stimuliert die Aktivität des darmassoziierten Immunsystems. Bei REBAS® handelt es sich um ein Präparat, welches aus Peyerschen Plaques hergestellt wird, das zur Stärkung des intestinalen Immunsystems eingesetzt werden kann (9).

In einer Untersuchung an Mäusen von Duc et al. 2003 wurde gezeigt, das *Bacillus subtilis*, ein Extrakt ist der Wirkstoff von UTILIN® H, die Sekretion von slgA im Darm stimuliert (22).

3. Pathologische Veränderung der Darmflora (Dysbiose)

Isopathisches Pilzpräparate	FORTAKEHL®, EXMYKEHL®
Bakterien-Präparat	UTILIN® H
Synbiotika (Prä- und Probiotika)	PROBIKEHL®

Wie oben bereits beschrieben, ist UTILIN® H (aus *Bacillus subtilis*) ein Bakterien-Präparat, welches einen festen Platz bei der Behandlung von Darmerkrankungen hat. Der Grund hierfür ist auch die regenerierende Funktion auf die Darmflora. Untersuchungen mit *Bacillus subtilis* zei-

gen, dass dieser Mikroorganismus das Wachstum und die Vitalität anderer „guter“ Darmbakterien unterstützt, wie z.B. die Laktobazillen (11).

PROBIKEHL® ist ein Präparat, welches Prä- (Inulin, Fructooligosaccharide) und Probiotika (Laktobazillen und Bifidobakterien) enthält und zur Unterstützung des Aufbaus einer gestörten Darmflora dient.

4. Reduzierte Funktion der *Tight junctions*

SANUKEHL®- Bakterien- Präparat	Bakterien- Präparat
SANUKEHL® Myc	BOVISAN®

In einem 2011 durchgeführten Experiment untersuchte Prof. Cristiano Romio, Universität Mailand, die Wirkung von SANUKEHL® Myc auf die Struktur der *Tight junctions* bei Mäusen, die an Morbus Crohn erkrankt waren. Bei dieser Erkrankung sind die *Tight junctions* geschädigt, so dass ein Leaky-Gut vorliegt.

Nach Gabe von SANUKEHL® Myc waren die Strukturen der *Tight junction* im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SANUKEHL® Myc verbessert (persönliche Mitteilung). Dies steht im Einklang mit den therapeutischen Erfahrungen bei der Anwendung von SANUKEHL® Myc in der Therapie von Morbus Crohn (13).

BOVISAN® wird ebenfalls auch bei der Behandlung von Morbus Crohn erfolgreich eingesetzt (13). Da BOVISAN® ebenfalls aus einer Mycobacterium-Art hergestellt wird, wäre auch hier, neben der immunmodulatorischen Wirkung, ein Einfluß auf die *Tight junctions* zu vermuten.

Zusammenfassung

Eine Erklärung für den Anstieg von vielen chronischen Erkrankungen in der Gesellschaft liegt in den veränderten Lebensumständen der letz-

ten über 50 Jahre begründet. Diese haben auch einen „Kulturwandel“ in der Darmflora vieler Menschen und Tiere bewirkt. Eine Veränderung unseres Mikrobioms hat Einfluß auf wesentliche Stoffwechselprozesse, die über den Darm reguliert werden. Der Leaky-Gut, häufig auch als Leaky-Gut-Syndrom bezeichnet, war zunächst ein theoretisches Modell in der biologischen Medizin. Es zeigte sich, dass diese Überlegungen zum porösen Darm zellbiologische Grundlagen haben, die sich mit der Pathophysiologie der genannten chronischen Erkrankungen in Einklang bringen lassen. Aus diesem Verständnis hat sich heute eine ursächliche, ganzheitliche Therapie chronischer Krankheiten entwickelt, bei der die Behandlung des Leaky-Guts eine zentrale Rolle spielt. Hierfür können SANUM-Präparate gezielt zur Regeneration spezifischer Kompartimente des Darms eingesetzt werden, letztlich mit dem Ziel, eine individuelle, kausale Therapie für viele chronische Erkrankungen zu generieren und durchzuführen. □

Literatur

- Alessio Fasano, 2012, Zonulin, regulation of *Tight junctions*, and autoimmune diseases Ann N Y Acad Sci. ; 1258(1): 25–33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
- Willing B.P. et al. 2011, Shifting the balance: antibiotic effects on host – microbiota mutualism, Nature Review Microbiology 9, 233-243
- Schneider P. 1999; Cerivikehl und Usneabasan – homöopathische Arzneimittel aus Flechten, SANUM-Post 46, S. 7 ff., Semmelweis Institut
- Kracke A. 2012, Therapie mit physiologischen Carbonsäuren, SANUM-Post 101, S. 6 ff., Semmelweis-Institut
- Werthmann K., 1999, Therapie von Durchfallerkrankungen mit Okoubasan, SANUM-Post 46, S. 5 ff., Semmelweis-Institut
- Ploss O., 2015, Naturheilkunde bei chronischen Erregertoxinen, Karl F. Haug Verlag, S. 44 ff.

- Anselm K., 2017, Bauch und Herzschmerzen, eine naturheilkundliche Behandlung, SANUM-Post 119, S. 8 ff., Semmelweis-Institut
- Weigel, G. 2913, Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, SANUM-Post 104, S. 20 ff., Semmelweis-Institut
- Slagel, K.R. 2006, „Der richtige Riecher“, SANUM-Post 25, S. 24 ff. Semmelweis-Institut
- Rau T., 2007, Biologische Medizin, Fond Verlad AG, CH-5600 Lenzburg
- Hosci T. et al. 2000, Improved growth and viability of lactobacilli in the presence of *Bacillus subtilis* (natto), catalase, or subtilisin, Canadian Journal of Microbiology, 2000, 46 (10): 892-897, <https://doi.org/10.1139/w00-070>
- Sonntag, D., 2015, Probikehl - Das neue Produkt von SANUM-Kehlbeck. SANUM-Post 110, S. 2 ff., Semmelweis-Institut
- Slagel, K.R. 2007, Morbus Crohn, SANUM-Post 79, S. 24 ff., Semmelweis-Institut.
- Ryl, L. et al., 2018, Gesundheit in Deutschland – die wichtigsten Entwicklungen, S. 31 ff, Hrsg.: Robert Koch Institut, Berlin.
- Bach, J.F., 2002, The Effect of Infections on suceptibility of Autoimmune ans Allergic Diseases, N. Engl J Med, Nr. 12
- Weintraub, K., 2011, The prevalence puzzle: Autism counts; Nature 479, 22-24
- Dinan, T.G. und Cryan, J.F. 2017, Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodreneration, J. Physiol. 595.2, S. 489–503.
- Gilbert, J.A., et al., 2018, Current understanding of the human microbiome, Nature Medicine volume 24, pages 392–400
- Vighi, G. et al., 2008, Allergy and the gastrointestinal system, Clin. Exp. Immunol. 153, S. 3-6.
- Enderlein, G. 1955, AKMON Band 1, Das Wesen der biologischen Einheitlichkeit des bipolaren Gebildes aller chronischen Erkrankungen, IBICA Verlag, Aumühle, S.20 ff.
- D'Eufemia P.,et al., 1996, Abnormal intestinal permeability in children with autism, Acta Paediatr.,85(9):1076-9.
- Duc, L. et al. 2003, Bacterial spores as vaccine vehicles, Infect Immun, 71 2810-8