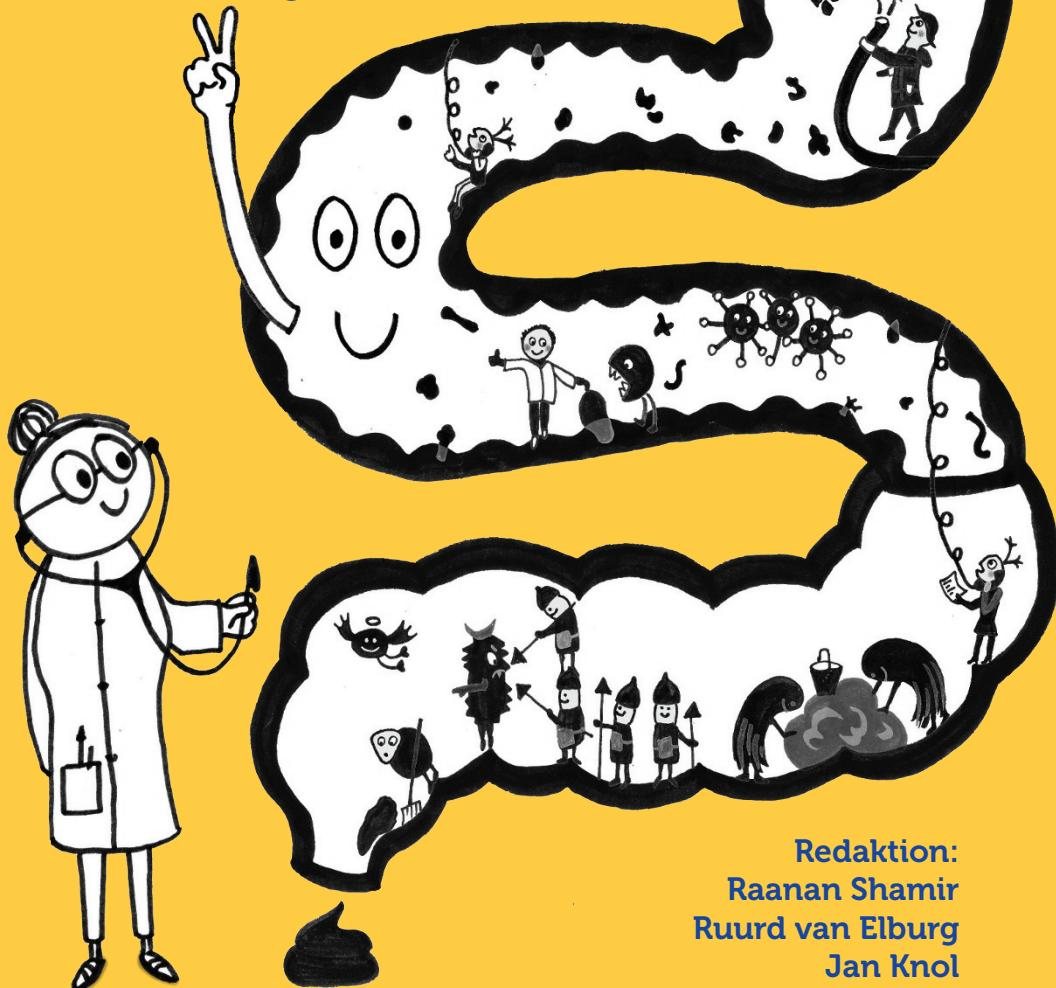


Frühkindliche Darmgesundheit: Die Bedeutung der Darmmikrobiota und Ernährung für die Entwicklung und zukünftige Gesundheit



Redaktion:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Herausgeber:

Professor Raanan Shamir

Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center of Israel
Professor of Pediatrics, Sackler Faculty of Medicine
Tel Aviv University, Israel

Professor Ruurd van Elburg

Professor of Early Life Nutrition
Emma Children's Hospital
University of Amsterdam
Chief Scientific Office
Danone Nutricia Research, The Netherlands

Professor Jan Knol

Professor of Intestinal Microbiology in Early Life
Wageningen University
Director – Gut Biology & Microbiology Platform
Danone Nutricia Research, The Netherlands

Professor Christophe Dupont

Head of the Pediatrics – Gastroenterology Department
Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques
Hôpital Necker-Enfants Malades, France

Verfasser:

Dr Bernd Stahl

Director, Human Milk Research
Danone Nutricia Research, The Netherlands

Dr Rocio Martin

Senior Gut Microbiologist
Danone Nutricia Research, Singapore

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Gestaltung des Titelbilds © Jill Enders 2015. Vervielfältigung genehmigt.

Jill Enders ist eine deutsche Grafikdesignerin, die sich auf wissenschaftliche Kommunikation spezialisiert hat. Sie ist Stipendiatin der Heinrich-Hertz-Stiftung.

Die Publikation dieser grundlegenden Zusammenfassung wurde von Danone Nutricia Research mit einem unbegrenzten Bildungszuschuss unterstützt.

Glossar

ESPGHAN	Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
FOS	Frukto-Oligosaccharide (fructo-oligosaccharides)
GOS	Galakto-Oligosaccharide (galacto-oligosaccharides)
GI	gastrointestinal
HMOs	Muttermilch-Oligosaccharide (human milk oligosaccharides)
IBD	entzündliche Darmerkrankung (inflammatory bowel disease)
IBS	Reizdarmsyndrom (irritable bowel syndrome)
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E (immunoglobulin E)
lcFOS	langkettige Frukto-Oligosaccharide (long-chain FOS)
NEC	nekrotisierende Enterokolitis (necrotizing enterocolitis)
OS	Oligosaccharide
SCFAs	kurzkettige Fettsäuren (short-chain fatty acids)
scGOS	kurzkettige Galakto-Oligosaccharide (short-chain GOS)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

Glossar	4
Kapitel 1: Das frühkindliche Verdauungssystem und seine dynamischen Funktionen.....	6
Einleitung.....	7
Die optimale Darmfunktion	8
Dynamische Funktionen des Verdauungssystems	9
Quellenmaterial und weiterführende Literatur.....	13
Kapitel 2: Die Leistung der Darmmikrobiota	14
Die Darmmikrobiota und ihre Verteilung	15
Die persönliche Mikrobiota-“Signatur”	17
Nützliche Funktionen der Darmmikrobiota.....	17
Die Rolle der Darmmikrobiota für Gesundheit und Wohlbefinden	22
Therapieansätze.....	26
Quellenmaterial und weiterführende Literatur.....	29
Kapitel 3: Frühe Besiedlung des Darms	34
Die Bedeutung der frühkindlichen Darmbesiedlung.....	35
Der Aufbau der Darmmikrobiota in der frühen Kindheit	35
Allgemeine Faktoren, die die frühe Besiedlung beeinflussen.....	40
Auswirkung der Schwangerschaft auf die mütterliche Darmmikrobiota.....	41
Auswirkungen von Antibiotika auf die kindliche Darmmikrobiota	42
Frühgeborene und Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht	43
Quellenmaterial und weiterführende Literatur	46
Kapitel 4: Frühkindliche Ernährung und Darmgesundheit	51
Die Zusammensetzung der Muttermilch	52
Muttermilch-Oligosaccharide.....	55
Nutzen von kurzkettigen Fettsäuren.....	56
Mikroben in der Muttermilch.....	57
Ernährungsintervention mit Prebiotika, Probiotika und Synbiotika....	58
Quellenmaterial und weiterführende Literatur	70
Kapitel 5: Überblick und Ausblick	76
Zusammenfassung.....	77
Richtungen zukünftiger Forschung.....	77
Quellenmaterial und weiterführende Literatur	81

Kapitel 1

Das frühkindliche
Verdauungssystem und
seine dynamischen
Funktionen

Einleitung

Die Zeit ab der Empfängnis über die ersten Lebensjahre eines Kindes hinweg ist eine einzigartige und faszinierende Phase des Wachstums und der Entwicklung, die die Grundlage für eine lebenslange Gesundheit legt. Insbesondere die ersten 1.000 Tage - von der Empfängnis bis um den zweiten Geburtstag des Kindes - werden in diesem Zusammenhang häufig als ein entscheidendes Zeitfenster bezeichnet. Weltweite epidemiologische, klinische und nicht-klinische Studien haben den Einfluss verschiedener Umweltfaktoren während dieser ersten Lebensjahre auf die Ausprägung genetischer und biologischer Merkmale untersucht, die in der Lage sind, Gesundheits- und Krankheitsmuster im späteren Leben zu beeinflussen.¹

Die frühkindliche Ernährung - von der vorgeburtlichen Ernährung *in utero* zur Milchaufnahme und der anschließenden Einführung fester Nahrung - gehört zu den bedeutendsten Programmiermechanismen, die die Entwicklung der biologischen Systeme des Körpers in dieser Phase beeinflussen.¹ Insbesondere kommt hier der Muttermilch eine besondere Bedeutung zu.¹

Die gesunde Entwicklung des Darms ist aus mehreren Gründen wichtig. Der Darm trägt zur allgemeinen Gesundheit bei, indem er die Verdauung und Absorption von Nährstoffen und Flüssigkeiten sicherstellt, um damit Unterernährung und Dehydrierung zu verhindern. Er ist auch eine Barriere gegen Krankheitserreger, induziert die mukosale und systemische Toleranz, um Allergien zu verhindern und sendet Signale an das Gehirn zur Aufrechterhaltung der Homöostase.²

Dieser Praxis-Leitfaden der *Essential Knowledge Briefings* ist der erste einer Reihe, die die Darmgesundheit und Entwicklung im frühen Kindesalter untersucht. Er soll als praktischer Leitfaden für medizinisches Fachpersonal mit einem besonderen Interesse an der Säuglingsgesundheit dienen. Dieser erste Teil der *Essential Knowledge Briefings* stellt die kurz- bis langfristige Rolle der sich entwickelnden Darmmikrobiota im Zusammenhang mit der

menschlichen Gesundheit sowie Krankheiten dar. Er enthält aktuelle Informationen über die Mikrobenarten, die gewöhnlich im Darm vorkommen, die von ihnen übernommenen Aufgabenbereiche sowie die Faktoren, die die frühkindliche Besiedlung und Entwicklung der Darmmikrobiota formen. Es werden auch die Möglichkeiten beleuchtet, die Darmgesundheit durch aktive Modifizierung der kindlichen Darmmikrobiota zu verbessern. Im zweiten Teil der *Essential Knowledge Briefings* zum Thema “Frühkindliche Darmgesundheit” wird die Diagnose und Behandlung von häufig vorkommenden Verdauungsstörungen bei schwangeren Frauen und Säuglingen beschrieben.

Eckwerte des Darms eines Erwachsenen

- **70-80 % der Immunzellen des Körpers** sind im Darm lokalisiert und stellen ein darmspezifisches Immunsystem dar.³
- Im Darm befinden sich **100 Millionen Neuronen**, die verschiedene Neurotransmitter produzieren, welche u.a. die Stimmung und Sättigungsgefühle regulieren.⁴
- **95 % des gesamten Serotonins des Körpers** befinden sich im Darm.⁵
- Ungefähr **100 Billionen Bakterien** besiedeln den Darm.⁶

Die optimale Darmfunktion

Die Bezeichnung “Darmgesundheit” umfasst mehrere Aspekte des Darms. Zu ihr gehören die wirksame Verdauung und Absorption von Nährstoffen, eine optimale Barrierefunktion des Darms, eine normale und stabile Zusammensetzung der Darmmikrobiota, ein effektives Immunsystem und ein Zustand des allgemeinen Wohlbefindens² (**Abbildung 1**). Aus medizinischer Sicht ist es schwierig, Darmgesundheit genau zu definieren und zu messen. Darmgesundheit ist definiert als “Zustand körperlichen und geistigen Wohlbefindens ohne Vorliegen gastrointestinaler Beschwerden, die die Konsultation eines Arztes erfordern, ohne Vorliegen von Indikationen oder Risiken



IgA, Immunglobulin A.

Abbildung 1. Potenzielle Indikatoren für einen gesunden Darm*

* Dies sind allgemeine Indikatoren, die nicht speziell auf die Kindheit bezogen sind.

einer Darmerkrankung und ohne Vorliegen einer bestätigten Darmerkrankung".²

Dynamische Funktionen des Verdauungssystems

Ein normal funktionierendes gastrointestinales System kann effektiv und effizient Nahrung verdauen und Nährstoffe absorbieren und damit die benötigte Energie sowie alle Nährstoffe liefern, die der Körper braucht, während Abfallstoffe regelmäßig ausgeschieden werden. Nach der Vorverdauung im Magen findet die Absorption in Dünndarm und Dickdarm mit Hilfe von Ausstülpungen der gastrointestinalen Schleimhaut statt, die als Darmzotten (Villi) bezeichnet werden (**Abbildung 2**) und die die Leistungsfähigkeit der Darmoberfläche für die Absorption erhöhen.

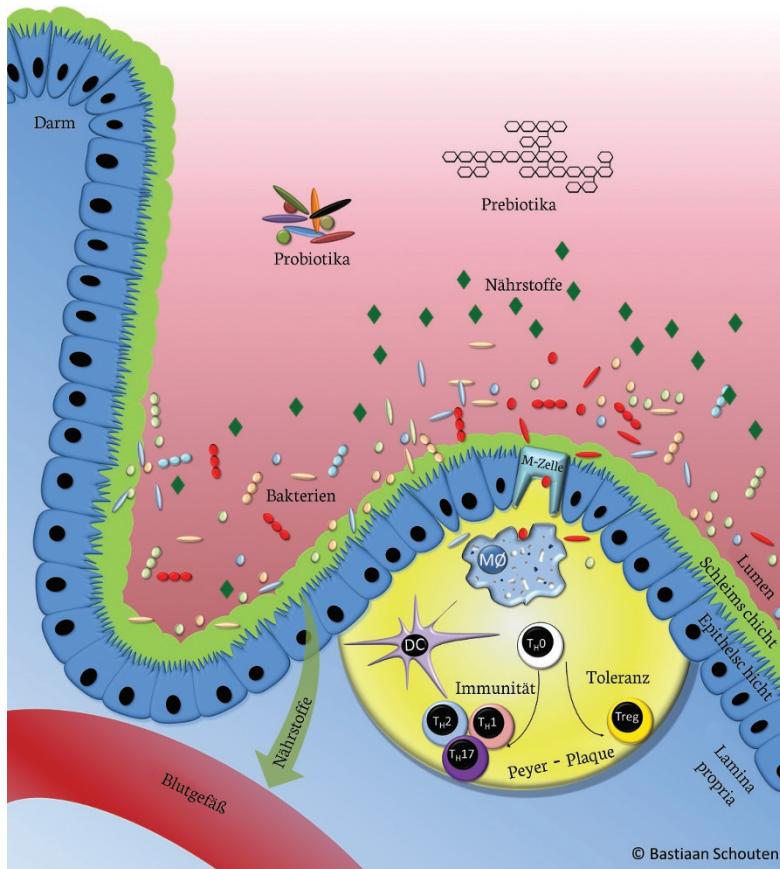


Abbildung 2. Vereinfachte Darstellung eines Teils des Dünndarms, einschließlich einer Darmzotte.

Nährstoffe werden durch den Gastrointestinaltrakt verdaut und in den Blutstrom absorbiert. Es kommt zu Interaktionen mit Prebiotika und Probiotika im Lumen des Dünndarms. Während dieses Prozesses findet im Peyer-Plaque eine Überwachung durch das Immunsystem statt, u.a. durch dendritische Zellen (DC), Makrophagen (MØ) und verschiedene T-Helferzellen (TH0, TH1, TH2, TH17 und Treg).

Mit freundlicher Genehmigung von Baastian Schouten, Danone Nutricia Forschung, Niederlande

Der Dünndarm absorbiert aus der Nahrung freigesetzte Nährstoffe. Nahrungsbestandteile, die von diesen Enzymen nicht verdaut werden, setzen ihren Weg in den Dickdarm fort, wo ein großer Teil von Enzymen abgebaut wird, die von Mikroorganismen im Darm freigesetzt werden (mehr Informationen zur Darmmikrobiota siehe **Kapitel 2** und **Kapitel 3**).

Die gastrointestinale Motilität ist ein wichtiger Aspekt der Darmfunktion. Sie wird durch die Anwesenheit von Nahrung, autonome Nervenfunktion und von Darmhormonen gesteuert. Durch die Nahrungsaufnahme werden Kontraktionen der Magenwand sowie die anschließende Magenentleerung, Peristaltik und andere Motilitätsmuster ausgelöst.⁷ Weiterhin scheint die gastrointestinale Motilität durch die Zusammensetzung der Darmmikrobiota beeinflusst zu werden.⁸

Neben Verdauung und Absorption hat der Darm eine Reihe anderer wichtiger Funktionen. Die Epithelschicht des Darms wird zusammen mit einer schützenden Schleimschicht, die das Darmlumen auskleidet, als "gastrointestinale Barriere" bezeichnet. Die gastrointestinale Barriere ist mehr als nur eine mechanische Barriere. Es handelt sich hierbei um eine komplexe Funktionseinheit, die dank eines dynamischen Immunsystems eine Abwehr darstellt, die Stoffwechselfunktionen übernimmt und die Kommunikation zwischen der Darmmikrobiota und dem Gehirn steuert. Letzteres geschieht über das Immunsystem und das endokrine und enterale Nervensystem, die als "Darm-Hirn-Achse" bezeichnet werden.^{2,9} Daher wird das enterale Nervensystem manchmal als "zweites Gehirn"¹⁰ bezeichnet (**Abbildung 3**). Die Verbindung über die Darm-Hirn-Achse wird auch durch luminale epitheliale Chemosensoren vermittelt. Diese Sensoren reagieren auf Signale, die mit im Darmlumen vorhandenen bakteriellen Stoffwechselprodukten zusammenhängen und übertragen sie.¹¹

Das komplexe Zusammenspiel all dieser Faktoren ist wichtig für die richtige Entwicklung und Funktion des Immunsystems und für die Entwicklung des Gehirns selbst ab dem Zeitpunkt der Geburt.¹¹

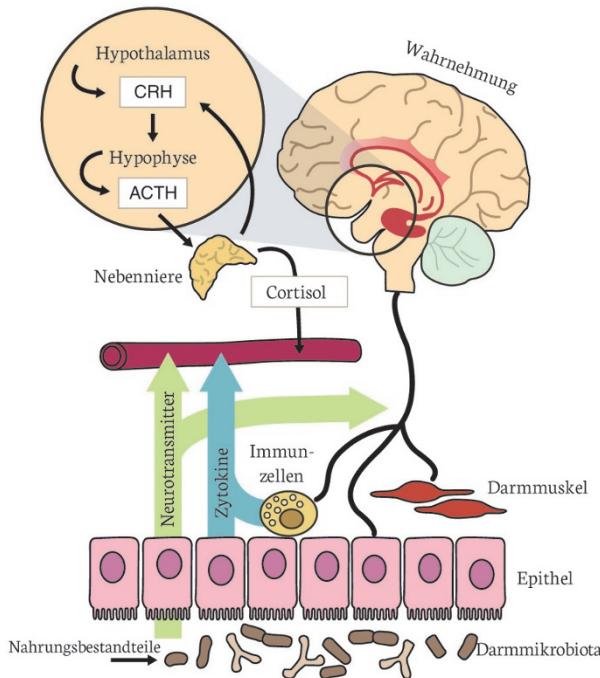


Abbildung 3. Die Wechselwirkung zwischen Darmmikrobiota und Gehirn

Die Darmmikrobiota kann die Gehirnfunktion und -entwicklung durch Immunsignale (z.B. pro- und anti-inflammatorische Zytokine, Chemokine und Immunzellen) und über hormonelle und neuronale Signalwege modulieren. Im Gegenzug kann das Gehirn den Darm durch Neurotransmitter beeinflussen, die sich auf die Immunfunktion auswirken, und die durch Änderungen des Cortisolspiegels die Darmmotilität und -permeabilität beeinflussen. Nahrungsbestandteile können sich auf jeden dieser Kommunikationswege auswirken. ACTH, adrenocorticotropes Hormon; CRH, Corticotropin-releasing Hormon.

Nachdruck mit Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Pediatr Res. Jan. 2015; 77 (1-2): 148-155), Copyright 2015.

Ein besseres Verständnis der frühkindlichen Darmentwicklung ist unabdinglich sowohl für sofortige als auch langfristige Interventionen zur Erhaltung des Wohlbefindens. Daher ist die klinische Forschung, besonders im Hinblick auf die dynamische Entwicklung, Ausbildung und Funktionen der Darmmikrobiota in den ersten Monaten und Jahren nach der Geburt ein schnell wachsender Bereich mit dem Potenzial die Gesundheit lebenslang zu beeinflussen.

Quellenmaterial und weiterführende Literatur

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494–504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922–G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334:1106–1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48–63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50: 438–446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481–503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277–2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148–155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453–66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003726.

Kapitel 2

Die Leistung der
Darmmikrobiota

Die Darmmikrobiota und ihre Verteilung

Mikroben, besonders Bakterien, besiedeln jede Oberfläche des Körpers, die der externen Umwelt ausgesetzt ist, einschließlich Haut, Mund- und Nasenhöhlen sowie Urogenital- und Gastrointestinaltrakt.¹ Zudem wurde festgestellt, dass mehrere Organe des Körpers, die als steril angesehen werden, wie Lungen,² Milchdrüsen³ und Plazenta,⁴ einzigartige und dynamische Mikrobengemeinschaften beherbergen.

Von allen Orten ist der Darm, insbesondere der Dickdarm, am stärksten mit Bakterien besiedelt,^{1,5} mit ungefähr 1.000 unterschiedlichen bekannten Spezies.^{6,7} Etwa 160 dieser Spezies können im Darm eines jeden einzelnen Menschen vorkommen.⁸ Zu den Bakterien des Darms gehören sowohl "kommensale" (dauerhaft den Darm als "Wirt" nutzende) Bakterien als auch vorübergehend eingeschleuste Bakterien, die in einem komplexen Zustand der Symbiose und des Gleichgewichts koexistieren.⁹ Der menschliche Dickdarm beherbergt ungefähr 10^{14} Bakterienzellen - das ist zehnmal so viel wie die Anzahl an Zellen, aus denen der gesamte menschliche Körper besteht.^{1,3,10} Er ist ein vielfältiges dynamisches mikrobielles Ökosystem, das unabdinglich für die Darmfunktion ist.³ Die komplexe Ansammlung commensaler Bakterien im Darm wird allgemein als "Darmmikrobiota" (früher: "Darmflora") bezeichnet.

Darmbakterien gehören überwiegend zu den vier Hauptstämmen (Phyla) *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* und *Actinobacteria*. Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota wird von einer komplexen Vielzahl physiologischer und kultureller Faktoren sowie Umweltfaktoren beeinflusst. Dazu zählen:^{5,9,11-13}

- Geburtsmodus
- Familiäres Umfeld
- Gestationsalter bei Geburt
- Ernährung

- Krankheit
- Stress
- Lebensstil
- Hygiene
- Anwendung von Antibiotika

Die Verteilung der Darmmikrobiota variiert je nach Region des Gastrointestinaltrakts¹ (**Abbildung 4**).¹⁵ Zu den Faktoren, welche die Verteilung der Bakterien beeinflussen, gehören die Darmmotilität, der pH-Wert, die Nährstoffversorgung und -zusammensetzung sowie die gastrointestinale Sekretion von Säuren, Enzymen und Schleim.¹ Die Dichte der Bakterienpopulation nimmt vom Magen über den Dünndarm bis hin zum Dickdarm immer mehr zu und spiegelt den zunehmend höheren pH-Wert und die unterschiedlichen Verdauungsfunktionen dieser aufeinanderfolgenden Organe wider. Im Dickdarm existiert beispielsweise ein dicht besiedeltes und vielfältiges mikrobielles Ökosystem, in dem Bakterien unverdaute Nahrung fermentieren.^{1,14}

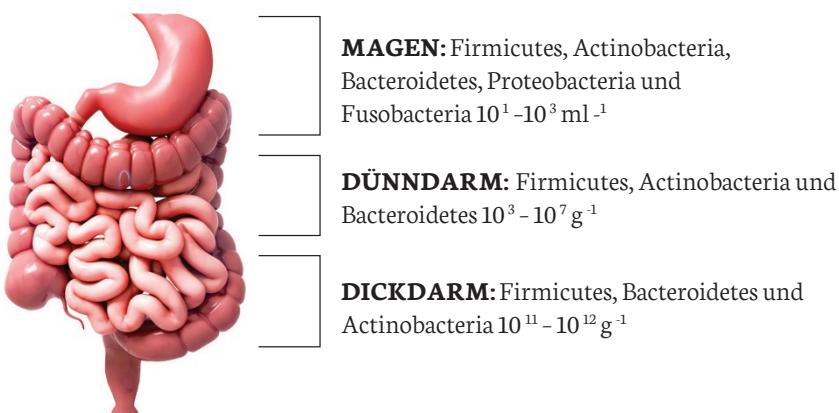


Abbildung 4. Verteilung der bakteriellen Hauptstämme (Phyla) im menschlichen Gastrointestinalsystem¹⁵

Die persönliche Mikrobiota - "Signatur"

Während die Darmmikrobiota verschiedener Menschen mehrere Bakterienstämme und -gattungen gemein haben, unterscheidet sich ihre Zusammensetzung auf Speziesebene von Mensch zu Mensch sehr^{5,11} und ist sogar bei jedem Menschen einzigartig.^{6,16} Obwohl der Genotyp des Menschen bei seiner bakteriellen Zusammensetzung im Darm eine wichtige Rolle spielt,¹⁷ zeigen eineiige Zwillinge interessanterweise nur eine 50-80 %ige Übereinstimmung der Spezies ihrer Darmmikrobiota.^{5,17} Zudem verändert sich, hauptsächlich aufgrund von zufälligen Umwelteinflüssen, die Zusammensetzung der Darmflora im Laufe der Zeit.^{5,9,18} Nach kurzfristigen Störungen, wie zum Beispiel einer Erkrankung oder der Einnahme von Antibiotika, nimmt die Zusammensetzung der Darmflora aber normalerweise wieder ihre ursprüngliche Form an.¹⁹ Daher ist es quasi unmöglich einen universellen Standard im Hinblick auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota zu definieren.¹¹

Doch trotz dieser großen inter-individuellen Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmbakterien ist die Funktionalität des Gengehalts des Darm-“Mikrobioms” (des kollektiven Erbguts der Mikroorganismen) bei allen Menschen weitgehend vergleichbar und stellt auf Funktionsebene ein Kernmikrobiom dar.⁵ Die derzeitigen Überlegungen konzentrieren sich zurzeit eher auf das Definieren der Kernaufgaben der Bakterien in einem gesunden Darm als auf die Definition der Spezies dieser Kerngruppe.

Nützliche Funktionen der Darmmikrobiota

Die Darmmikrobiota übernimmt mehrere Funktionen. Dazu zählen Ernährungsfunktionen sowie physiologische, metabolische und immunologische Funktionen (**Abbildung 5**).¹

1. Verdauung der Nährstoffe

Die gesamte Darmmikrobiota trägt zu einer effizienten Verdauung von Nährstoffen bei, einschließlich einiger Nährstoffe, wie zum

Beispiel Stärke und Ballaststoffe, die der Darm aufgrund eines Mangels an dafür erforderlichen Enzymen nicht selbst verdauen kann.¹ Die Beziehung zwischen Mensch als Wirt und seinen Bakterien ist symbiotisch; Bakterien im Darm, besonders im Dickdarm, können unverdauliche Nährstoffe als eine leicht fermentierbare Nahrungsquelle für ihr eigenes Wachstum verwenden und dabei nützliche Nebenprodukte erzeugen, die für den Menschen die Bioverfügbarkeit und Absorption von bestimmten Nährstoffen verbessern.^{3,20,21}

Zu diesen Nebenprodukten gehören kurzkettige Fettsäuren (*short-chain fatty acids*, SCFAs), einschließlich Essigsäure, Milchsäure und Buttersäure aus dem Abbau nicht absorbiert Poly- und Oligosaccharide (OS). Diese werden im Dickdarm absorbiert und vom Mensch als Energiequelle verwendet.^{1,14,20-22} Es wird geschätzt, dass SCFAs ungefähr 10 % des menschlichen Energiebedarfs abdecken.²⁰

Zusätzlich synthetisieren Darmbakterien eine Vielzahl an essentiellen Mikronährstoffen wie Vitamin B12, Vitamin K und Folat, die der Mensch nicht selbst synthetisieren kann.^{1,20,23} Bestimmte Darmbakterien können auch Gallensäuren verstoffwechseln; ein wichtiger Schritt für die Wiederverwertung der Gallensäure und die Homöostase.²⁴

2. Abwehr gegen Krankheitserreger

Die Darmmikrobiota ist ein wichtiger Bestandteil der körpereigenen Abwehr von Krankheitserregern, indem sie ihre Besiedlung im Darm aktiv einschränkt. Dies geschieht auf mehreren Wegen, einschließlich:

- eines Wettstreits um Nährstoffe (und Adhäsionsstellen), um das Wachstum anderer Mikroorganismen kompetitiv zu verhindern,⁶

- der Produktion antimikrobieller Peptide (Bakteriozine)^{1,3,6}
- der Förderung von Wachstum und Veränderungen der Epitheloberfläche,²⁰ wodurch die Entwicklung, Struktur und Funktion der Epithelbarriere beeinflusst wird,^{3,25}
- der Stimulierung des Immunsystems (zum Beispiel die Produktion von Immunglobulin A [IgA]) zur Regulierung der Zusammensetzung der Darmbakterien,³
- der Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität.²⁴

Zusätzlich zur mikrobiellen Abwehr gegen Krankheitserreger sind die mechanischen Eigenschaften der Epithelbarriere wichtig. Das Darmepithel ist von einer Schutzschicht aus Schleim bedeckt, die Krankheitserreger einfängt und den direkten Kontakt zwischen Mikroben und Epithel minimiert.²⁵ Weiterhin verstärkt sie die Eliminierung von Krankheitserregern aus dem Darm²² und stellt ein Medium dar, auf dem Darmbakterien siedeln, wachsen und mit Zellen des Immunsystems interagieren können.^{20,26,27} Die Epithelbarriere ist bei neugeborenen Kindern noch nicht vollständig entwickelt und durchläuft im Säuglingsalter eine kritische Entwicklungsphase.³

3. Entwicklung des Immunsystems

Die immunologische Homöostase hängt von einer ausgeglichenen Darmmikrobiota und dem geeigneten Zeitpunkt der Einführung von Nahrungsantigenen sowie deren Dosierung ab. Die Darmmikrobiota spielt eine Schlüsselrolle bei der Förderung und Art der Entwicklung des mukosalen angeborenen Immunsystems im Säuglingsalter.^{3,6,9,28} Dazu zählt auch die Etablierung und Anpassung der Oberflächenbarriere des Darms.³

Die Darmmikrobiota spielt auch eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung des adaptiven Immunsystems, insbesondere³

- als Überträger von Entwicklungssignalen wichtiger Darm-Lymphozyten-Subpopulationen wie B-Zellen, Effektor-T-Helferzellen (Th) und regulatorischen T-Zellen (Treg),
- durch die Herstellung des Verhältnisses von Th1- und Th2-Effektorzellen, wodurch die systemische Immunantwort bestimmt wird.

In Tiermodellen wurden das Auftreten und die Migration von Mucin-enthaltenden Becherzellen mit der Aktivierung des Immunsystems durch Darmbakterien in Verbindung gebracht. Es zeigte sich, dass in einem gesunden Darm die Schleimhautbarriere doppelt so dick wie in einem bakterienfreien Darm ist.²⁹ Darüber hinaus beeinflusst die Darmmikrobiota die Darmentwicklung durch ihre Rolle bei der Entwicklung eines stabilen Zottenkapillarnetzes und infolgedessen eines gesunden Blutgefäßnetzwerks im Darm.¹⁴

Das frühkindliche Immunsystem ist unreif und, um die Schwangerschaft aufrecht zu halten, in Richtung einer Th2-dominierten Immunreaktion verschoben. Die ersten Monate nach der Geburt stellen dadurch eine Phase der erhöhten Infektanfälligkeit dar, bevor es zu einer altersabhängigen Reifung des Immunsystems kommt.³ Der Kontakt mit verschiedenen mikrobiellen Substanzen aus der Umwelt gilt als wichtiger Faktor in diesem Reifungsprozess. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass eine frühzeitige Konfrontation des Darms mit einer Vielzahl von Mikroorganismen das Risiko senkt, in der frühen Kindheit Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen sowie atopische Krankheiten wie Ekzeme und Asthma zu entwickeln.³

4. Andere Wirkungen

Die Darmmikrobiota ist an der Entwicklung und Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase,¹⁰ der Energiehomöostase²⁶ und der gastrointestinale sensorischen und motorischen Funktion beteiligt.¹

Auch gibt es immer mehr Hinweise auf eine Verbindung – vermittelt über die Darm-Hirn-Achse – zwischen Darmmikrobiota und psychischem Wohlbefinden und Verhalten, einschließlich der Stimmung und der Reaktion auf Stress.^{26,30} Einige Studien legen beispielsweise einen Zusammenhang zwischen Erkrankungen des Darms und psychischen Störungen wie Depression, nahe.³⁰

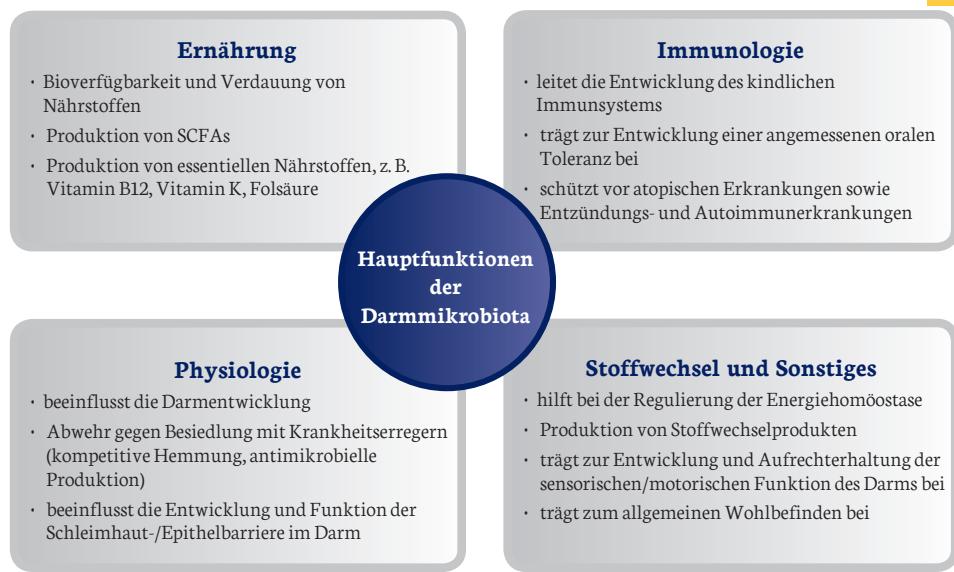


Abbildung 5. Nützliche Funktionen der Darmmikrobiota^{1,3,6,9,20,26,30}

Die Rolle der Darmmikrobiota für Gesundheit und Wohlbefinden

Der Zusammenhang zwischen Darmmikrobiota und der Entwicklung von Gesundheit sowie Krankheiten zeigt sich bereits ab den frühesten Lebensphasen und setzt sich weiter fort, wenn der Säugling wächst und sich entwickelt.^{3,20}

Die Gesundheit des Darms hängt mit einem vielfältigen und ausgeglichenen, stabilen, gut funktionierenden mikrobiellen Ökosystem zusammen (**Abbildung 6**). Es setzt sich immer mehr die Überzeugung durch, dass eine Störung des komplexen Gleichgewichts

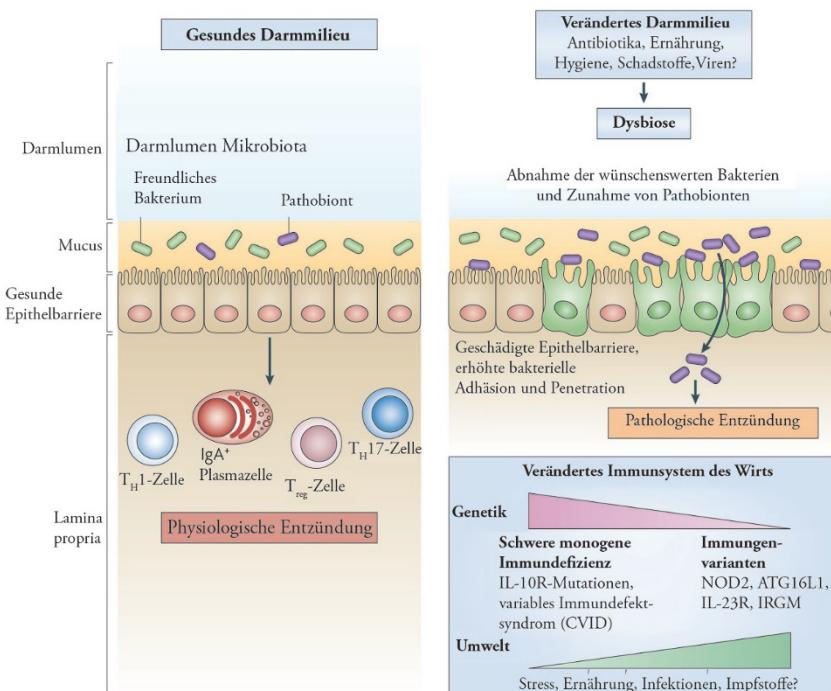


Abbildung 6: Vergleich eines gesunden und veränderten Mikromilieus des Darms

Nachdruck mit Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010; 10: 735-744, Copyright 2010.

der Darmmikrobiota mit der Entwicklung verschiedener Störungen, einschließlich metabolischer, immunologischer und sogar psychologischer Störungen, verbunden ist.²⁰ Störungen oder ein Ungleichgewicht der Zusammensetzung der Mikroorganismen im Darm werden häufig als "Dysbiose" bezeichnet - ein alter Begriff, der mit der zunehmenden Erforschung des Einflusses der Darmmikrobiota auf Gesundheit und Krankheiten erneut ins Interesse rückt.

Zu den unmittelbaren Gesundheitsrisiken einer Dysbiose im Säuglingsalter gehören Infektionen, Koliken und allgemeine Verdauungsbeschwerden. Jedoch kann eine Dysbiose auch das Risiko einer Reihe anderer Krankheiten und medizinischer Probleme erhöhen. Dazu zählen Allergien, Autoimmunkrankheiten, Nahrungsmittelintoleranzen, Verdauungsstörungen wie Reizdarmsyndrom (*irritable bowel syndrome*, IBS), Autismus und - längerfristig - Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes und psychologische Störungen inklusive Angst und Depression.^{1,7,12,20,22,24,31-33} Diese weitreichenden Auswirkungen reflektieren das breite Spektrum der Funktionen der Darmmikrobiota.

Die meisten Zusammenhänge zwischen Dysbiose und dem Auftreten pathologischer Zustände sind noch nicht vollständig geklärt; ebenso ob die Dysbiose Ursache oder Wirkung ist.^{3,24} In der Literatur finden sich jedoch immer mehr Hinweise für eine direkte Verbindung, was die Bedeutung der Entwicklung und Aufrechterhaltung eines gesunden Darms im Säuglingsalter zur Aufrechterhaltung von Gesundheit und Wohlbefinden hervorhebt.

1. Allergie

Die Prävalenz von Allergien bei Kindern ohne familiäre Allergiebelastung beträgt ungefähr 10 %. Bei Kindern mit einem allergischen Verwandten ersten Grades steigt die Prävalenz auf 20 bis 30 %.³⁴ Neugeborene mit ihrem unreifen angeborenen und adaptiven Immunsystems sind nicht in der Lage, jederzeit angemessene

Immunantworten auszulösen. In den ersten Monaten und Jahren nach der Geburt reift das mukosale Immunsystem parallel zur Entwicklung der Darmmikrobiota.²⁰ Dadurch kommen systemische immunologische und inflammatorische Reaktionen in Gang,³⁴ die zunehmenden Schutz vor Antigenen aus der Umgebung bieten.²⁰

Ein überempfindliches Immunsystem verursacht allergische Reaktionen, bei denen normalerweise harmlose Substanzen aus der Umwelt, sogenannte Allergene, Reaktionen des Immunsystems auslösen. Diese Reaktionen werden erworben und führen zu einer übermäßigen Aktivierung von Mastzellen und Basophilen durch Immunglobulin E (IgE).³

Studien zeigen, dass Säuglinge und Kleinkinder mit Allergien ein anderes Darmbakterienprofil aufweisen, als diejenigen ohne Allergien.^{6,28} Insbesondere unterscheiden sich die Konzentrationen an Bifidobakterien. In westlichen Ländern, in denen anscheinend durch erhöhte Hygiene eine Veränderung der Darmmikrobiota von Säuglingen eingetreten ist, ist es in den letzten Jahren zu einer dramatischen Zunahme der Prävalenz von Allergien gekommen.³⁵ Dies unterstützt die Theorie, dass die Darmmikrobiota an der Entwicklung des Immunsystems beteiligt ist.

2. Entstehung metabolischer Störungen

Wie bereits besprochen, spielt die Darmmikrobiota eine entscheidende Rolle bei der Verdauung der Nahrung und der Verstoffwechselung von Nährstoffen. Wenn die Darmmikrobiota aus dem Gleichgewicht geraten ist, kann es folglich zu Störungen von Stoffwechselwegen kommen, auch derjenigen, die an der Nährstoffspeicherung beteiligt sind.

Es ist gezeigt worden, dass diese Stoffwechselstörungen mit Adipositas und Insulinresistenz zusammenhängen.^{1,36,37} Einige Studien legen

nahe, dass eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung im Darm die Effizienz der Nahrungsverwertung erhöht und dem Wirt mehr verwendbare Energie in Form von SCFAs und Zucker geliefert wird, welche effizienter Weise als Fett gespeichert wird.¹ Eine Studie, in der Darmmikrobiota von schlanken Menschen auf Patienten mit metabolischem Syndrom übertragen wurde, zeigte eine signifikante Verbesserung der Insulinempfindlichkeit 6 Wochen nach Infusion.³⁷ Es bleibt jedoch unklar, ob Adipositas und Insulinresistenz eine direkte Folge der veränderten mikrobiellen Zusammensetzung ist oder das Ergebnis ungesunder Ernährung.¹

Eine Verbindung zwischen geringer Vielfalt in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota und der Entwicklung von Stoffwechselstörungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 ist ebenfalls demonstriert worden. Zudem wurden Veränderungen der Bakterienzusammensetzung im Darm mit Insulinresistenz in Verbindung gebracht.³⁶ Darüber hinaus ist vor Kurzem gezeigt worden, dass bestimmte Medikamente durch ihre Beeinflussung der Darmmikrobiota eine Wirkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes haben.³⁸ Dysbiose wurde auch mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung und dem metabolischen Syndrom assoziiert. Untersuchungen an Tieren und Pilotstudien an Personen, die Probiotika einnahmen, um die Darmmikrobiota zu modulieren, haben gezeigt, dass dieser Ansatz ein vielversprechendes therapeutisches Zusatztinstrument ist.³⁹

3. Gehirnentwicklung, Verhalten und Stimmung

Es ist gezeigt worden, dass beim Säugling die mikrobielle Darmkolonisierung mit wichtigen Phasen der neurologischen Entwicklung zusammenfällt. Zudem gibt es einige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Störung dieses Kolonisierungsprozesses und Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, mit potenziell nachteiligen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit im späteren Leben.³²

Zusätzlich deuten immer mehr Hinweise darauf, dass Darmmikroorganismen direkt mit bestimmten Elementen des neurophysiologischen Systems des Menschen interagieren können. Über die Darm-Hirn-Achse beeinflussen sie das Verhalten, Stimmung, Stressreaktion und psychische Gesundheit, einschließlich der Entwicklung von Angst und Depression. Dies scheint ein komplexes Wechselspiel von sowohl Immun- als auch Nicht-Immunreaktionen zu umfassen.³⁰

Es wird vermutet, dass die Darmmikrobiota die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Autismus bei Kindern beeinflussen kann. Obwohl dieser Zusammenhang noch recht spekulativ ist, sind gastrointestinale Beschwerden bei Kindern mit Autismussymptomen häufig, und autistische Kinder zeigen im Vergleich zu nicht autistischen Kindern eine erheblich veränderte Zusammensetzung der Darmbakterien.³³ Eine Vorgeschichte mit zahlreichen Antibiotikabehandlungen, die das Gleichgewicht der kommensalen Darmbakterien durcheinander bringen, tritt bei Kindern mit autistischen Spektrumsstörungen häufig auf.³³

Therapieansätze

Unser zunehmendes Verständnis der Rolle der Darmmikrobiota im Zusammenhang mit Gesundheit und Krankheit legt nahe, therapeutische Intervention zu erforschen.²⁰ Es wird deutlich, dass der Schwerpunkt der medizinischen Forschung nicht allein auf der Behandlung von Darmstörungen liegen sollte, sondern sich stattdessen auf die Aufrechterhaltung der Darmgesundheit fokussieren sollte - sei es durch primäre oder sekundäre Präventionsmaßnahmen.¹ Daher ist ein immer häufiger angewandter Therapieansatz bei der Behandlung der oben genannten Erkrankungen die Modulation der Zusammensetzung der Darmmikrobiota. Dafür kommen Probiotika, Prebiotika, Antimikrobiotika oder Verfahren der Stuhlverpflanzung in Betracht^{5,12,40} (siehe **Kapitel 4**).

Krankheiten, die mit Störungen der Darmmikrobiota zusammenhängen können^{1,7,12,20,22,24,31-33}

Frühkindlich:

- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)
- Kolik
- Gastrointestinale Infektionen
- Verstopfung/Diarrhö
- Zöliakie
- Antibiotika-assoziierte Diarrhö
- Allergie

Über das Säuglingsalter hinaus bis ins Erwachsenenalter:

- Atopie (Allergie) und Asthma
- Zöliakie
- Dickdarmkrebs
- Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2)
- Gastrointestinale Infektionen
- Nichtalkoholische Fettleberkrankheit
- Adipositas
- Psychische Störungen
- Rheumatoide Arthritis
- Entzündliche Darmerkrankung (*inflammatory bowel disease*, IBD)
- Reizdarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS)

Kernpunkte des Kapitels

1. Bakterien besiedeln praktisch jede Körperoberfläche. Der Darm ist am dichtesten bevölkert.
2. Eine der Hauptfunktionen der Darmmikrobiota ist die Verbesserung der Verdauung von Nahrung, wodurch eine Reihe wichtiger Nährstoffe wie SCFAs und eine Vielzahl an Vitaminen und Aminosäuren zur Verfügung gestellt werden.
3. Die Darmmikrobiota übt viele Funktionen in der Ernährung, dem Stoffwechsel, der Physiologie und Immunologie aus und ist an der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Darmbarriere beteiligt.
4. Eine Vielfalt und gesunde Zusammensetzung der Darmmikrobiota ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Gesundheit und des Wohlbefindens.
5. Die Darmmikrobiota spielt eine entscheidende Rolle in der frühen Entwicklung des intestinalen Immunsystems, indem sie ihm beibringt, zwischen kommensalen und pathogenen Mikroorganismen zu unterscheiden.
6. Eine anomale Darmmikrobiota (Dysbiose) beeinflusst die frühe Entwicklung der Immunantwort und erhöht das Risiko für allergische Erkrankungen.
7. Eine Dysbiose kann auch mit Krankheiten wie Kolik, gastrointestinalen Infektionen, Verstopfung, Diarröh und NEC im Säuglingsalter in Zusammenhang stehen.
8. Zu den Spätfolgen einer Dysbiose bei Säuglingen gehören atopische Erkrankungen, Zöliakie, Adipositas, Diabetes und Autoimmunerkrankungen.

Quellenmaterial und weiterführende Literatur

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129-134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;14:9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318–2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S–1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305–12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987–991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56:661–667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098-1105.

Kapitel 3

Frühe Besiedlung
des Darms

Die Bedeutung der frühkindlichen Darmbesiedlung

Der Einfluss der frühkindlichen Darmbesiedlung auf die spätere Zusammensetzung der Mikrobiota beim Erwachsenen ist noch nicht völlig erforscht. Jedoch gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass der Vorgang der frühkindlichen mikrobiellen Besiedlung und des Aufbaus einer optimalen Symbiose zwischen Wirt und Mikroben sowohl die frühe als auch die lebenslange Gesundheit stark beeinflusst. Sie übt einen positiven Einfluss auf die Reifung des Darms, die Immunentwicklung, physiologische Funktionen und den Stoffwechsel aus.¹

Umgekehrt, wie in **Kapitel 2** beschrieben, gibt es immer mehr Hinweise dafür, dass ein Ungleichgewicht oder eine Störung der Fülle und Vielfalt der Darmmikrobiota eines Säuglings mit einer großen Bandbreite an kurz- bis langfristigen Krankheiten und Störungen, einschließlich Immun- und Stoffwechselerkrankungen und atopischer Erkrankungen, verbunden sein kann.² Daher ist ein besseres Verständnis des Vorgangs der Darmbesiedlung und Mikrobiota-Zusammensetzung nicht bloß eine akademische Übung, sondern möglicherweise von großer praktischer Bedeutung,³ und verdeutlicht die Notwendigkeit des Aufbaus und der Aufrechterhaltung einer gesunden Darmmikrobiota in der frühen Kindheit.

Der Aufbau der Darmmikrobiota in der frühen Kindheit

1. Schwangerschaft

Der Darm macht *in utero* eine intensive Phase der Entwicklung durch, beeinflusst durch genetische sowie mütterliche Faktoren, einschließlich Gesundheit und Ernährungsstatus.^{1,4}

Bis vor kurzem galt das gastrointestinale System des sich entwickelnden Fötus noch als steril. In der letzten Dekade wurden jedoch einige Spezies kommensaler Bakterien in niedrigen Konzentrationen in Nabelschnurblut, Fruchtwasser, Plazenta und Mekonium des Säuglings entdeckt,^{5,6} was ein Hinweis auf ein geringes Maß an mikrobieller Exposition *in utero* ist.^{5,7} Mehrere Studien haben insbesondere eine größere mikrobielle Besiedlung des Fruchtwassers von Frauen mit vorzeitigen Wehen gezeigt. Dies lässt vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen der Bakterienmenge im Fruchtwasser und dem Gestationsalter bei der Geburt gibt.⁸

Zu den pränatalen mütterlichen Faktoren, die die postnatale Entwicklung der Darmmikrobiota und des Immunsystems des Säuglings beeinflussen können, gehören Stress, Ernährung (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel) in der Spätphase der Schwangerschaft, mütterlicher Body-Mass-Index, Rauchverhalten sowie sozioökonomischer Status.^{2,7}

2. Geburt

Während und sofort nach der Geburt gelangen Bakterien in den Körper des Säuglings, und im Darm baut sich ein neues mikrobielles Ökosystem auf (**Abbildung 7** und **Abbildung 8**).⁴ Es scheint, dass die Erstbesiedlung des Säuglingsdarms hauptsächlich ein Ergebnis des Kontakts mit Mikroben aus der Umwelt, einschließlich mütterlicher Vaginal-, Fäkal- und Hautflora, ist.^{1,7,9,10}

Auch der Geburtsmodus beeinflusst die Zusammensetzung der kindlichen Darmmikrobiota. Unter Kindern, die vaginal entbunden werden, kann tendenziell eine ähnliche mikrobielle Zusammensetzung wie im Geburtskanal und mütterlichen Darm festgestellt werden, während bei den per Kaiserschnitt entbundenen Kindern die mikrobielle Zusammensetzung tendenziell der mikrobiellen Zusammensetzung der Haut der Mutter und des Krankenhausumfelds entspricht, was den Kontakt mit Personal

und anderen Neugeborenen widerspiegelt.^{2,9-12} Per Kaiserschnitt entbundene Kinder weisen eine weniger vielfältige und niedrigere Gesamtzahl an Bakterien auf als vaginal entbundene Kinder, mit höheren Konzentrationen der Spezies *Staphylococcus*, *Corynebacterium* und *Propionibacterium* sowie einer niedrigeren Konzentration bzw. einem Nichtvorhandensein von Bifidusbakterien.¹¹

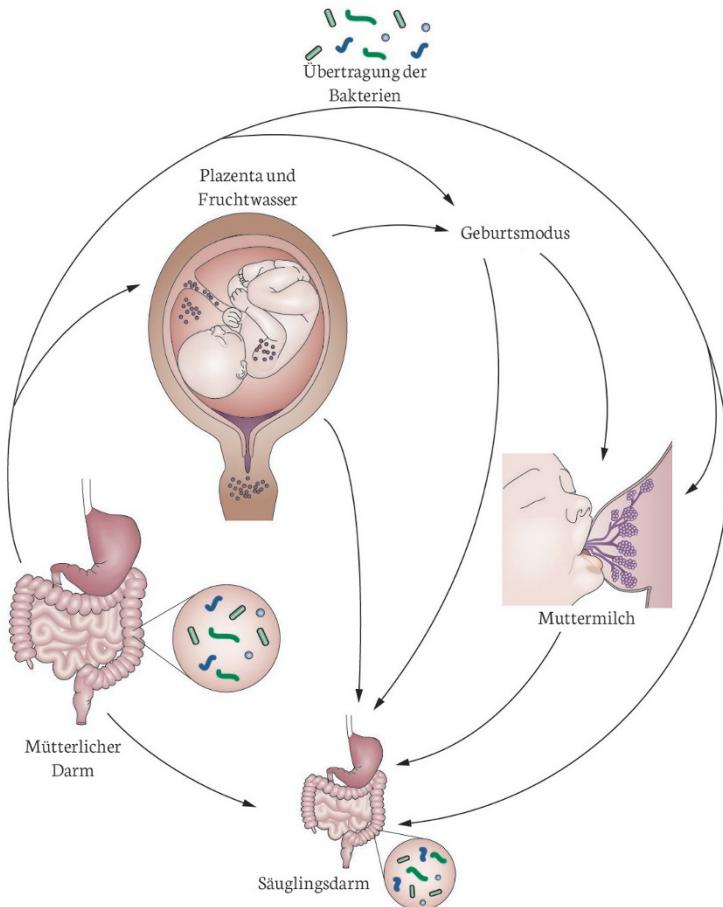


Abbildung 7: Das mikrobielle "Vermächtnis" der Mutter wird während der Schwangerschaft, bei der Geburt und während des Stillens weitergegeben.

Nachdruck mit Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 9: 565-576).

Prophylaktische Antibiotika - Versorgungsstandard in vielen Ländern weltweit und Gegenstand vieler Kaiserschnitt-Empfehlungen - sowie eine geringere Wahrscheinlichkeit gestillt zu werden, können ebenfalls eine Rolle bei der veränderten mikrobiellen Zusammensetzung bei per Kaiserschnitt entbundenen Säuglingen spielen und zu den niedrigeren Konzentrationen von Bifidusbakterien beitragen.⁶ Verzögertes Stillen kann hier ebenfalls zu den abweichenden Besiedlungsmustern beitragen.⁶

Es wurde gezeigt, dass die Darmmikrobiota von per Kaiserschnitt entbundenen Säuglingen später die Darmmikrobiota von vaginal entbundenen Säuglingen im Hinblick auf Stabilität sowie Vielfalt aufholt.¹¹ Diese abweichenden Besiedlungsmuster treten jedoch in einer entscheidenden Phase der Entwicklung des Immunsystems und des Stoffwechsels auf, wodurch es für Kinder, die per Kaiserschnitt entbunden werden, zu Langzeitfolgen kommen kann. Einige Studien haben hervorgehoben, dass die bei per Kaiserschnitt entbundenen Kindern beobachteten mikrobiellen Veränderungen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung verschiedener Krankheiten, einschließlich Asthma, Ekzem, Allergie, Adipositas, chronischer mit dem Immunsystem zusammenhängender Entzündungskrankheiten und Typ-1-Diabetes, verbunden sind.^{2,13}

3. Säuglingsalter: 0-12 Monate

Durch eine Unterstützung der frühen Bindung kommt das Kind direkt nach der Geburt mit der Haut- und Mundmikrobiota der Mutter in Kontakt.² Es konnte gezeigt werden, dass Pathogene, die im Krankenhaus in der Umgebung der Geburt vorhanden sind, ebenfalls die Darmbesiedlung beeinflussen¹⁴ und dass sogar inhalierte Mikroben, die durch den Nasenrachenraum und die oberen Atemwege in den Darm gelangen, zum Aufbau der Darmmikrobiota beitragen.¹⁵

Die frühe Nahrungsexposition über die Muttermilch oder Säuglingsnahrung ist eine zentrale treibende Kraft, die die

Zusammensetzung der Darmmikrobiota beeinflusst^{1,6,9} (siehe **Kapitel 4**). Muttermilch enthält prebiotisch wirksame Oligosaccharide (OS). Das sind lösliche aber unverdauliche Kohlenhydrate, die den Dickdarm unverdaut erreichen und von denen bekannt ist, dass sie selektiv das Wachstum von Darmbakterien fördern, die die Gesundheit des Säuglings positiv beeinflussen können.⁶

Bakterien in der Muttermilch, einschließlich Bifidusbakterien, Staphylokokken, Streptokokken und Milchsäurebakterien, spielen ebenfalls eine bedeutende Rolle.^{6,16} Es wird vermutet, dass Mikroben die Muttermilch über endogene Wege erreichen sowie durch die Übertragung auf die Brustwarze durch den Säugling. Letzteres kommt zustande durch den Kontakt mit Bakterien im Geburtskanal und den mütterlichen Darmbakterien während der Entbindung.⁶ Verglichen mit ausschließlich gestillten Säuglingen ist die Darmflora von mit Säuglingsnahrung ernährten Kindern durch weniger vielfältige Bifidusbakterien - Populationen gekennzeichnet.¹⁷

Nach der ersten bakteriellen Inokulation und Besiedlung – wenn der Säugling eine größere Vielzahl an mikrobiellen Spezies aus seinem Umfeld aufnimmt – kommt es zu schnellen und bedeutenden Veränderungen in der Mikrobenmenge und -vielfalt, was schließlich zu einem einzigartigen und stabilen mikrobiellen Ökosystem im Darm führt^{1,18} (siehe **Kapitel 4**).

Der nächste größere Schritt in der Entwicklung der Darmmikrobiota eines Säuglings ist die Einführung von Beikost.¹¹ Gewöhnlich wird Beikost in den industrialisierten Ländern nach 4 bis 6 Monaten ausschließlicher Milchernährung stufenweise in die Ernährung des Säuglings eingeführt.⁶ Sie beinhaltet Früchte, Gemüse und Getreide, die alle *unlösliche* unverdauliche Kohlenhydrate enthalten. Die Einführung dieser komplexeren Nahrungsmittel fördert die Besiedlung des Säuglingsdarms mit einer zunehmenden Anzahl und Vielfalt von Bakterien.⁶

4. Kleinkindalter: 1-3 Jahre

Im Kleinkindalter setzt sich die Etablierung der Darmmikrobiota als Folge einer abwechslungsreichen Beikost weiter fort.¹⁹ Im Alter von ungefähr 3 Jahren haben sich Vielfalt und Komplexität der Darmmikrobiota stabilisiert und ähneln dann mehr der eines Erwachsenen.^{4,6,9,20,21} Danach kann es immer noch zu vorübergehenden Störungen der Darmmikrobiota kommen - beispielsweise beeinflusst durch Ernährung, Krankheit oder Medikamente.¹⁹

Allgemeine Faktoren, die die frühe Besiedlung beeinflussen

Im Laufe der oben beschriebenen Entwicklungsphasen gibt es eine Reihe anderer physiologischer, umweltbedingter und kultureller Faktoren, die mit der frühen Darmbesiedlung und Entwicklung der Darmmikrobiota in Verbindung gebracht worden sind (**Abbildung 8**).^{1,18} Zu diesen gehören genetische Veranlagung, Größe der Familie (weitere Geschwister), Kultur, geographische Region (Industrieländer gegenüber Entwicklungsländern; Leben in der Stadt gegenüber Leben auf dem Land), früher Kontakt mit Tieren, Hygienestandard, Infektionen, Antibiotikaanwendung sowie Gestationsalter.^{2,6,7,11,19,22}

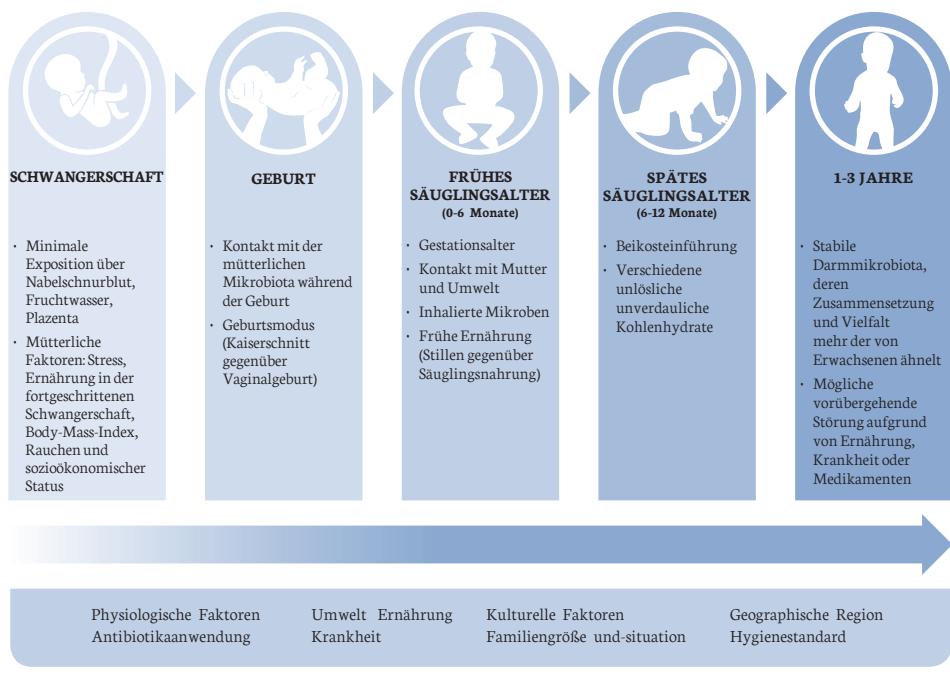


Abbildung 8: Quellen der mikrobiellen Besiedlung und Faktoren, die die Entwicklung der Darmmikrobiota im frühen Kindesalter beeinflussen

Auswirkung der Schwangerschaft auf die mütterliche Darmmikrobiota

Während der Schwangerschaft kommt es im Körper der Mutter zu bedeutenden hormonellen, immunologischen und metabolischen Veränderungen. Man geht davon aus, dass eine Zunahme des mütterlichen Körperfetts, die im ersten Trimester beobachtet wird, dabei hilft, die Mutter auf den erhöhten Energiebedarf in der Schwangerschaft und beim Stillen vorzubereiten. Zusätzlich wird in den späteren Phasen der Schwangerschaft eine verringerte Insulinsensitivität beobachtet, die mit Veränderungen des Immunstatus verbunden sein könnte.²³ Parallel dazu nimmt die Bakterienzahl im Darm der Mutter zwischen dem ersten und dritten Trimester zu, und es kommt zu einer drastischen Umgestaltung der mikrobiellen Darmzusammensetzung, die zu einer Verringerung der mikrobiellen Vielfalt führt. Im dritten Trimester werden große

Unterschiede zwischen schwangeren Frauen hinsichtlich der Zusammensetzung ihrer Darmmikrobiota gefunden.²³

Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass Störungen der Darmmikrobiota bei nicht schwangeren Frauen bei der Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen, einschließlich Entzündungen, Gewichtszunahme und verringelter Insulinsensitivität, eine Schlüsselrolle spielen. Für die Schwangerschaft gibt es ebenfalls einige präklinische Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der mütterlichen Darmmikrobiota und der Stoffwechselleage sowie dem Immunstatus nahelegen. Die exakten Zusammenhänge und Mechanismen sind hier allerdings noch wenig geklärt.²³

Auswirkungen von Antibiotika auf die Darmmikrobiota des Säuglings

Die Anwendung von Antibiotika bei Säuglingen wird eng mit Störungen der Darmmikrobiota assoziiert.^{26,24} Unterschiede bei der Spezifität, Dosierung, Behandlungsdauer und Art der Anwendung des Antibiotikums machen es jedoch schwierig, solche Veränderungen vorherzusagen oder zu interpretieren.⁶

Studien haben gezeigt, dass ungefähr ein Drittel der Bakterienspezies der Mikrobiota durch eine Behandlung mit bestimmten Antibiotika gestört werden kann und dass diese tiefgreifenden Veränderungen bei Säuglingen über Wochen oder Monate fortbestehen können.^{24,25} Generell scheint die Behandlung mit Antibiotika eine normale frühe Besiedlung mit Bifidusbakterien und Laktobazillen zu verzögern oder zu stören und führt dadurch zu einer Überbesiedlung durch andere Spezies wie *Proteobacteria*.^{26,26} Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass es innerhalb von 4 Wochen zu keiner und innerhalb von 8 Wochen nur zu einer teilweisen Erholung der mikrobiellen Zusammensetzung kommt, wobei die Langzeitauswirkungen unbekannt sind.²⁶

Verzögerungen bei der Darmbesiedlung und eine Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung sind auch bei Säuglingen beobachtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft

und/oder während des Stillens mit Antibiotika behandelt wurden,^{2,6} obgleich diese Veränderungen im Allgemeinen nach der Einführung von Beikost nicht fortzubestehen scheinen.⁶

Obwohl, wie in **Kapitel 2** besprochen, Antibiotika-induzierte Veränderungen der Mikrobiota dazu neigen, vorübergehend zu sein, gibt es dennoch Hinweise darauf, dass sogar diese vorübergehenden Veränderungen langfristig mit der Entwicklung von immunologischen und anderen Krankheiten verbunden sind.⁶

Frühgeborene und Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht

Im Vergleich zu reifgeborenen Säuglingen scheint eine kürzere Schwangerschaft mit einer verzögerten Darmbesiedlung und niedrigerer mikrobiellen Vielfalt nach der Geburt - insbesondere mit einem niedrigeren Anteil an Bifidusbakterien - verbunden zu sein. Dies kann allerdings entweder Ursache oder Folge der Frühgeburt sein.^{2,6,11,27,28}

Zusammen mit der Unreife der Darmstruktur und Immunfunktion der Schleimhaut²⁷ gibt es weitere Faktoren, die zu einer verzögerten oder gestörten bakteriellen Besiedlung bei Frühgeborenen führen können. Dazu gehören die häufige Anwendung einer rein parenteralen Ernährung,²⁷ eine verzögerte enterale Ernährung,²⁹ eine aseptische Umgebung auf der Neugeborenenintensivstation,^{6,27,30} eine häufige postnatale Verabreichung von Antibiotika^{6,29,30} und andere Faktoren wie fortduernde Beschädigung der Darmmembran und der Kontakt mit Krankheitserregern in der Umgebung.²⁹ Zusätzlich dazu werden bei Müttern von Frühgeborenen während Geburt bzw. Kaiserschnitt häufiger Antibiotika eingesetzt, wodurch es zu einer Beeinflussung der während der Geburt stattfindenden Besiedlung kommen kann.^{3,31} Es konnte gezeigt werden, dass die Störung der mikrobiellen Darmbesiedlung des Säuglings durch eine einzige Antibiotikagabe, die einer Mutter während des Geburtsvorgangs verabreicht wird, mindestens genauso schädlich ist wie mehrere Antibiotikagaben, die dem Säugling nach der Geburt verabreicht werden.^{3,31}

Eine anormale Darmmikrobiota ist mit dem Auftreten von Neugeborenensepsis und einer Reihe von gastrointestinalen Störungen beim Säugling, einschließlich NEC, in Verbindung gebracht worden.^{6,32-38} Zu den Schlüsselfaktoren, die dies unterstützen, gehören insbesondere die frühe empirische Anwendung von Antibiotika, die zu einer anhaltenden Unterdrückung der mikrobiellen Vielfalt und einem erhöhten Risiko einer schlagartigen Ausbreitung von Pathogenen führt, die von einer übertriebenen und unkontrollierten Reaktion des unreifen Immunsystems gezeichnet ist (Rebound-Phänomen).^{27,33,34} Darüber hinaus ist eine längere Dauer der postnatalen Antibiotikabehandlung bei Frühgeborenen mit einem erhöhten Risiko von NEC in Zusammenhang gebracht worden.³⁹ Bestimmte Pathogene scheinen bei Frühgeborenen eine hohe Prävalenz für Sepsis oder NEC zu haben.^{27,34,37,38}

Eine Verzögerung des Aufbaus der Darmmikrobiota kann, genauso wie sie zur Morbidität und Sterblichkeit bei Frühgeborenen beiträgt,³⁶ mit längerfristigen Auswirkungen wie Störungen des Immunsystems und Allergien sowie einer verzögerten Entwicklung des Nervensystems verbunden sein.²¹ Zusätzlich können Säuglinge mit einem niedrigen Geburtsgewicht im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für Adipositas und Stoffwechselstörungen haben, was auch mit der Darmmikrobiota des Säuglings zusammenhängen scheint.²¹

Eine großangelegte Metaanalyse von Studien mit Frühgeborenen zeigte, dass die Unterstützung des Aufbaus der Darmmikrobiota durch Probiotika das Risiko von Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, NEC, längerem Krankenhausaufenthalt und Gesamt mortalität verringert.²⁹ Studien haben einen positiven Zusammenhang zwischen der Vielfalt der Darmmikrobiota und der Gewichtszunahme bei gesunden Säuglingen gezeigt und nahegelegt, dass eine Unterstützung der Entwicklung der Darmmikrobiota das Aufholwachstum Frühgeborener unterstützt, wobei dies aber noch endgültig demonstriert werden muss.⁶

Kernpunkte des Kapitels

1. Die Art und Weise, in der sich die Darmmikrobiota in der frühen Kindheit entwickelt, kann einen bedeutenden Einfluss auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des Kindes haben. Dysbiose im Säuglingsalter ist mit einer Reihe kurzfristiger Erkrankungen, einschließlich gastrointestinaler Infektionen, Kolik, Verstopfung und allgemeiner Verdauungsbeschwerden, in Zusammenhang gebracht worden.
2. Es gibt Hinweise darauf, dass es vor der Geburt zu einer geringen bakteriellen Exposition durch Fruchtwasser und Plazenta kommen kann, der Besiedlungsprozess aber größtenteils während und nach der Geburt durch den Kontakt mit der Mutter und der Umwelt stattfindet.
3. Das Stillen spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Darmmikrobiota.
4. Bifidusbakterien sind eine der Hauptspezies bei gestillten Säuglingen. In den meisten Fällen sind Abweichungen von einer normalen, stabilen Darmmikrobiota bei Säuglingen mit einer Abnahme der Konzentrationen von Bifidusbakterien verbunden.
5. Die Einführung von Beikost mit ca. 4 bis 6 Monaten ist der zweite wichtige Meilenstein in der Entwicklung der Darmmikrobiota und führt zu einer Zunahme der Anzahl und Vielfalt unterschiedlicher Mikrobenarten.
6. Viele Faktoren beeinflussen die Entwicklung der Darmmikrobiota eines Säuglings: pränatale Faktoren wie der Body-Mass-Index der Mutter und die Dauer der Schwangerschaft, Faktoren während der Geburt wie der Geburtsmodus und postnatale Faktoren wie die Art der Ernährung, die Verabreichung von Antibiotika und das familiäre Umfeld des Kindes.

Quellenmaterial und weiterführende Literatur

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25:428–438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515–517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921–1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367–382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435–454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica*. 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome*. 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80-87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811-5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41–S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362–370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205–213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361–368.
31. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538–44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr.* 2014;165:23–29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456–F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.

Kapitel 4

Frühkindliche Ernährung
und Darmgesundheit

Wie in **Kapitel 3** beschrieben, ist das erste Jahr nach der Geburt eine entscheidende Phase für die Programmierung des Immunsystems und den Aufbau der Darmmikrobiota – bestimmt für den Rest des Lebens. Die Art der Ernährung und andere Faktoren, denen der Säugling ausgesetzt ist, beispielsweise Krankheit oder Antibiotika, können einen direkten Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota und die Integrität des Darmepithels haben.¹

Die Zusammensetzung der Muttermilch

Muttermilch ist die optimale Nahrung für das Wachstum und die gesunde Entwicklung eines Säuglings, da sie eine große Bandbreite an Nährstoffen und schützenden Substanzen enthält, die speziell auf die Bedürfnisse des Säuglings abgestimmt sind.¹⁻³ Stillen ist einer der Faktoren, die eng mit einer geringeren Infektions- und Allergierate im Säuglingsalter und in der Kindheit assoziiert werden, weil sie einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung eines gesunden Darms und ihn besiedelnde Mikroben sowie zur Entwicklung des Immunsystems leistet.⁴⁻⁸ Stillen wird auch mit einer optimalen Gehirn- und Augenentwicklung assoziiert.⁶⁻⁸

Langfristig hat das Stillen auch eine große Bedeutung für das Gesundheitswesen. Durch seine vorteilhafte Wirkung auf die Nährstoffabsorption und den Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Stillen mit einem niedrigeren Risiko für Stoffwechselstörungen wie Adipositas, Bluthochdruck und Hypercholesterinämie im späteren Leben verbunden ist.⁶⁻⁸

Die Zusammensetzung der Muttermilch verändert sich im Laufe der Stillzeit und passt sich dynamisch an den sich verändernden Nährstoffbedarf des wachsenden Säuglings an.⁹ Weiterhin variiert die Zusammensetzung der Muttermilch je nach Ernährung der Mutter, was wiederum die Bedeutung einer optimalen mütterlichen Ernährung hervorhebt.³ Die Bestandteile, die in der Muttermilch am meisten vorkommen, sind Kohlenhydrate (überwiegend

Laktose) und Fettsäuren, was die vorrangig ernährende Funktion der Muttermilch widerspiegelt (**Abbildung 9**). Andere Bestandteile sind Muttermilch-Oligosaccharide (*human milk oligosaccharides*, HMOS), Mikroben, Nukleotide, Immunglobuline, Immunzellen, Zytokine, Lysozym, Lactoferrin und andere immunmodulierende Faktoren.^{1,3}

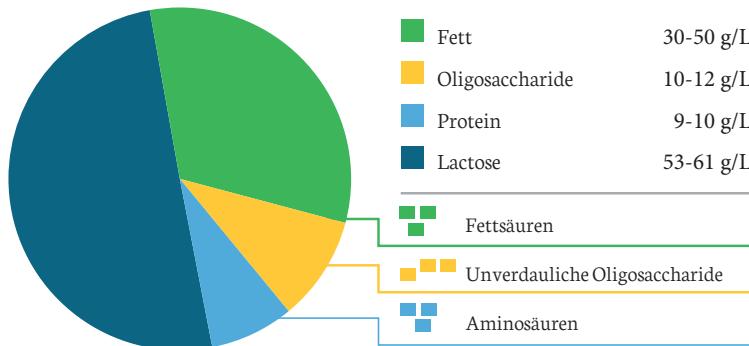


Abbildung 9: Die Zusammensetzung der Muttermilch

nach Newburg DS, Neubauer SH. In: Jensen RG (Herausgeber): *Zusammensetzung der menschlichen Muttermilch (Human milk composition)*, Academic Press 1995;273-349.

Bei Lactoferrin handelt es sich um ein Glykoprotein, das Eisen in der Milch und innerhalb des Darms bindet und damit die Eisenverfügbarkeit für Pathogene einschränkt sowie die Adhäsion von Pathogenen an der Darmbarriere verhindern kann.¹⁰ Zytokine, Antikörper und Lysozym sind Bestandteile des reifen Immunsystems. Wie Lactoferrin verhindern die Antikörper in der Muttermilch eine Adhäsion der Pathogene an der Darmbarriere. Lysozym greift direkt die Zellwände der Bakterien an, und Zytokine können Entzündungen im Darm verringern (**Tabelle 1**). Weil das adaptive Immunsystem Zeit braucht, um sich zu entwickeln, sind Neugeborene zuerst auf das angeborene Immunsystem des Darms angewiesen, zu dem diese bioaktiven Substanzen in der Muttermilch teilweise beitragen.¹⁰

Tabelle 1: Substanzen in der Muttermilch mit immunologischen Eigenschaften¹¹

Antimikrobielle Substanzen		
Immunoglobulins: sIgA, sIgG, sIgM	Haptocorrin	Mütterliche Leukozyten und Zytokine
Lactoferrin, Lactoferricin B und H	Muzine	sCD14
Lysozyme	Lactadherin	Komplement und Komplementrezeptoren
Lactoperoxydase	Free secretory component	ß-Defensin-1
Nukleotid-hydrolysierende Antikörper	OS und Prebiotika	Toll-ähnliche (Toll-like) Rezeptoren
K-Casein und α -Lactalbumin	Fettsäuren	Bifidusfaktor
Substanzen für Toleranz/Sensibilisierung (Priming)		
Zytokine: IL-10 und TGF- β	Anti-idiotypische Antikörper	
Substanzen für die Entwicklung des Immunsystems		
Makrophagen	Wachstumsfaktoren	Nukleotide
Neutrophile	Hormone	Adhäsionsmoleküle
Lymphozyten	Milchpeptide	
Zytokinew	Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren	
Antiinflammatorische Substanzen		
Zytokine: IL-10 und TGF- β	Adhäsionsmoleküle	Lactoferrin
IL-10-Rezeptor-Antagonist	Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren	sCD14
TGF- α und IL-6-Rezeptoren	Hormone und Wachstums	Osteoprotegerin

IL, Interleukin; OS, Oligosaccharide; Glycoprotein CD14, löslich (sCD14, soluble) Cluster of Differentiation 14; sIg, Serumimmunglobulin; TGF, Tumorwachstumsfaktor (tumor growth factor)

Muttermilch enthält auch Immunzellen wie Makrophagen.¹⁰ Zusammen mit den anderen Immunsubstanzen sind Immunzellen besonders reichlich in der Milch vorhanden, die kurz vor und nach der Geburt produziert wird. Diese Milch wird als Kolostrum bezeichnet.¹⁰ Zusätzlich zur Versorgung des Säuglings mit wichtigen kommensalen Bakterien und dem Schutz vor Pathogenen stimulieren bestimmte Substanzen in der Muttermilch auch direkt die Entwicklung des Immunsystems des Säuglings.¹

Muttermilch-Oligosaccharide (HMOS)

Es liegen zahlreiche wissenschaftliche Daten über die nützliche Rolle von HMOS für die Säuglingsgesundheit vor.² HMOS in der Muttermilch sind ein Beispiel für natürlich vorkommende Prebiotika - unverdauliche Nahrungsbestandteile, die aktiv das Wachstum der nützlichen Mikroorganismen im Darm fördern. HMOS sind eine Gruppe von über 1.000 strukturell unterschiedlichen Kohlenhydratmolekülen, die das Wachstum von spezifischen Bakterien fördern, insbesondere Bifidusbakterien.⁵ Wie in **Kapitel 2** beschrieben, können diese Bakterien HMOS als Energiequelle verwenden. Bei der Fermentierung von HMOS im Dickdarm durch kommensale Bakterien werden nützliche Nebenprodukte für den Wirt, einschließlich SCFAs, produziert.¹²⁻¹⁵ Dieser prebiotische Effekt gilt als großer Nutzen für den Säugling, weil er dabei hilft, eine gesunde Darmmikrobiota aufzubauen und um die Entwicklung des Immunsystems sowie des Stoffwechsels anzuregen.¹⁶ Darüber hinaus binden HMOS Pathogene und verhindern so ihre Adhäsion an der Schleimhautoberfläche.^{1,4,12}

Die HMOS-Zusammensetzung der Muttermilch ist durch spezifische Enzyme, die durch eine geringe Anzahl bekannter Gene kodiert werden, von Mutter zu Mutter unterschiedlich.¹⁷ Es gibt vier bekannte HMOS-Gruppen, die mit der genetischen Grundlage des Lewis-Blutgruppensystems korrelieren.¹⁷ Weiterhin verändern sich die HMOS-Muster bei einer Mutter im Verlauf der Laktation.^{17,18}

Folglich wird der Grad des mit HMOS verbundenen Schutzes vor Pathogenen durch ein komplexes Wechselspiel von Faktoren wie Genotyp der Mutter, Genotyp des Säuglings sowie Kontakt des Säuglings mit Pathogenen beeinflusst.¹⁹

Menschliche Muttermilch enthält 20-23 g/l freie HMOS im Kolostrum und 12-13 g/l freie HMOS in reifer Milch.²⁰ Dies ist 10-100-mal so viel wie die Oligosaccharidkonzentration in Kuhmilch. Außerdem ist die strukturelle Vielfalt innerhalb der OS-Fraktion in menschlicher Muttermilch höher als in Kuhmilch. HMOS existieren durch verschiedene Kernstrukturen und mehrere Verbindungsstellen je Kern in verschiedenen isomeren Formen. Diese kombinatorischen Möglichkeiten könnten theoretisch 1.000 unterschiedliche HMOS hervorbringen.¹⁹

Nutzen von kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs)

SCFAs haben einige nützliche Eigenschaften für den kindlichen Wirt. Dazu gehören:

- Absorbierbare Energiequelle¹³⁻¹⁵
- Senkung des pH-Wertes im Darm, wodurch das Wachstum einiger kommensaler Bakterien, die saure Bedingungen bevorzugen, gefördert und die Besiedlung und das Wachstum bestimmter Pathogene gehemmt werden¹³
- Aktive Reduzierung von Entzündungen im Darm²¹
- Direkte Interaktion mit Immunzellen und Regulierung ihrer Aktivität⁴
- Anregung der Darmmotilität,²¹ wodurch sie helfen, Verstopfung und Verdauungsbeschwerden zu verhindern
- Anregung des Wachstums und der Differenzierung von Epithelzellen des Darms²¹
- Unterstützung des Körpers bei der Absorption von Nährstoffen wie Kalzium und Eisen²¹

Mikroben in Muttermilch

Insgesamt sind bisher über 200 unterschiedliche Bakterienspezies aus Muttermilch isoliert worden, obgleich die Zahl bei einzelnen Muttermilchproben mit 2-18 kultivierbaren Spezies viel niedriger ist.² Die Mikrobiota der menschlichen Milch scheint eine ‚Kern‘-Population von Mikroben zu enthalten, die allen Frauen gemein ist und die um eine variable Population ergänzt wird, die sich von Individuum zu Individuum unterscheidet. Zu den häufigen Bakteriengattungen gehören Bifidusbakterien, Laktobazillen, Staphylokokken, Streptokokken und Laktokokken.² Ähnlich wie bei einer reifen Darmmikrobiota bleibt die Mikrobengemeinschaft, die in der Milch einer Mutter zu finden ist, im Laufe der Zeit relativ stabil.² Die genaue Zusammensetzung der Mikrobiota der Muttermilch kann durch eine Reihe von Umweltfaktoren beeinflusst werden, einschließlich sozioökonomischer, kultureller, genetischer, mit der Ernährung zusammenhängender und Antibiotika-assozierter Faktoren.²

Wie genau diese Bakterien in die Muttermilch kommen, ist noch weitgehend unklar. Traditionsgemäß wurde davon ausgegangen, dass einfache Kontaminierung von der Haut der Mutter und der Mundhöhle des Kindes während des Stillens zu einer Migration der Bakterien über die Brustwarze führt.^{2,16} Studien, die verschiedene Bakterienstämme auf der Haut und in der Mundhöhle des Kindes mit denjenigen in der Muttermilch vergleichen, legen jedoch nahe, dass an der Besiedlung der Muttermilch noch andere Mechanismen beteiligt sein müssen.² Anscheinend migrieren zumindest einige Bakterien des Darms der Mutter über systemische Wege zu den Milchdrüsen (**Abbildung 10**), obgleich die exakten Mechanismen der selektiven Aufnahme und Migration noch vollständig geklärt werden müssen.²

Man nimmt an, dass physiologische und hormonelle Veränderungen während und nach der Schwangerschaft die Darmpermeabilität beeinflussen können, was die Aufnahme bestimmter Bakterien

durch verschiedene Immunzellen zulässt, die dann während und nach der Schwangerschaft per Massenmigration von den Immunzellen über das Lymphsystem oder Blut zu den Milchdrüsen transportiert werden.²



Abbildung 10: Mögliche Mechanismen der Besiedlung der Muttermilch mit Mikroben²

Klar ist jedoch, dass Muttermilch eine wichtige Quelle für nützliche Bakterien ist, die helfen, den Säuglingsdarm zu besiedeln und die zur Zusammensetzung einer gesunden Darmmikrobiota beitragen.²

Ernährungsintervention mit Prebiotika, Probiotika und Synbiotika

Es gibt zunehmende wissenschaftliche und medizinische Belege für Ernährungsinterventionen, die helfen können, die Zusammensetzung der Mikrobiota zu modulieren.²²⁻²⁵ Diese können sinnvoll werden, wenn der Prozess der Darmbesiedlung aufgrund der unterschiedlichen Faktoren, die in **Kapitel 3** besprochen wurden, einschließlich Frühgeburt, Kaiserschnitt, aseptischer Bedingungen bei der postnatalen Versorgung, Verabreichung von Antibiotika oder Verwendung von Säuglingsnahrung, wenn Stillen nicht möglich ist, verzögert oder gestört wird.

Zu diesen Ernährungskonzepten gehören die Verabreichung von Prebiotika, Probiotika und Synbiotika.⁵

1. Prebiotika

Prebiotika sind unverdauliche, mit der Nahrung zugeführte Kohlenhydrate, hauptsächlich Oligosaccharide (OS), die intakt in den Dickdarm gelangen und selektiv das Wachstum und die Aktivität von nützlichen commensalen Bakterien im Dickdarm anregen können.¹ Der internationale wissenschaftliche Verband für Probiotika und Prebiotika (*International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics*, ISAPP) definiert Prebiotika als einen selektiv fermentierbaren Bestandteil, der spezifische Veränderungen der Zusammensetzung und/oder Aktivität der Darmmikrobiota bewirkt und so der Gesundheit des Wirts nützt. Aufgrund ihrer Komplexität und Varietät sind prebiotische OS, die als Zutaten in Säuglingsnahrung eingesetzt werden, nicht mit HMOS identisch. Deshalb suchen Forscher weiterhin verschiedene Arten von OS, die in der Säuglingsernährung als wirkungsvolle Prebiotika eingesetzt werden können.⁴

Bis heute sind die meisten Informationen zur Wirkung von Prebiotika mit Lebensmittelzusätzen oder Nahrungsergänzungsmitteln (entweder Fruktane des Inulintyps oder Galakto-Oligosaccharide [GOS]) erhoben worden.²⁶ Zurzeit erlaubt Richtlinie 2006/141/EG zu Säuglingsanfangsnahrung und Säuglingsfolgenahrung ausdrücklich die Supplementierung mit GOS-FOS in einem Verhältnis von 9:1 und in einer Konzentration von 0,8 g/100 ml des zubereiteten Produkts.²⁷ Die Richtlinie gibt auch an, dass andere Kombinationen von GOS-FOS erwogen werden können, wenn diese durch allgemein anerkannte wissenschaftliche Daten zeigen kann, dass sie dem Ernährungsbedarf gesunder Kinder gerecht werden. Die Wirkung hängt allerdings stark von der konkreten Struktur, Menge der prebiotischen Substanz und der vorgesehenen Zielgruppe ab. Ergebnisse für eine spezielle Art von prebiotischen Substanzen – oder Mischungen von diesen –

können nicht einfach auf andere Arten von prebiotischen Substanzen übertragen werden.²⁸

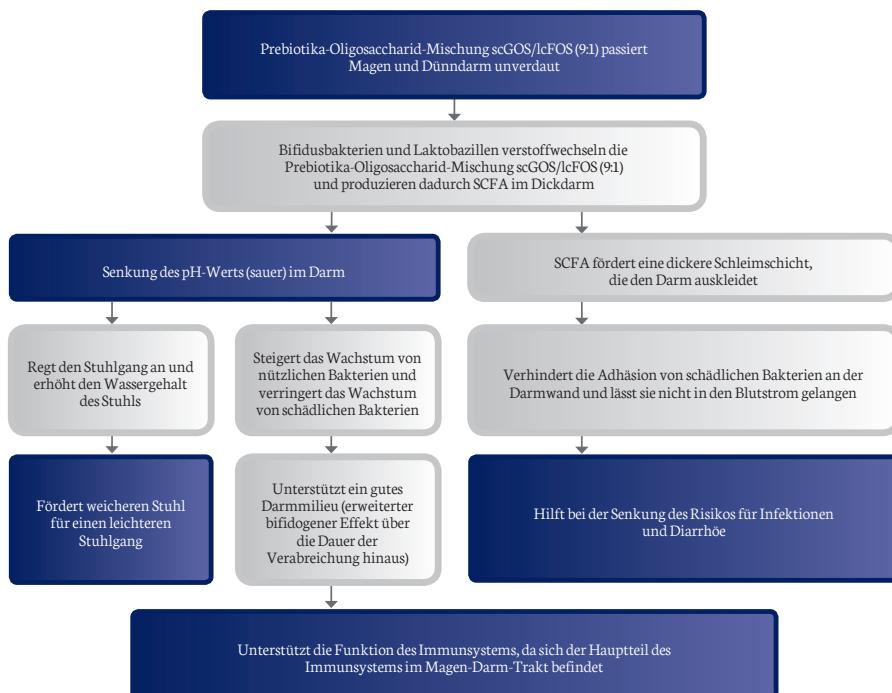
Verschiedene Studien haben gezeigt, dass, wenn Stillen nicht möglich ist, der Zusatz von bestimmten OS-Mischungen zur Säuglingsnahrung die kindliche Darmmikrobiota moduliert.³ Dazu gehören die Stimulation des Wachstums nützlicher Bakterien und Reduzierung der Konzentration an potenziellen Pathogenen. Weiterhin können bestimmte OS-Mischungen zu einem Darmmilieu mit niedrigerem pH-Wert und einem SCFA-Profil führen, in dem Azetat die hauptsächliche SCFA (> 80 %) ist und Propionat an zweiter Stelle folgt.¹⁶

Es wurde gezeigt, dass die prebiotische Supplementierung von Säuglingsnahrung mit kurzkettigen GOS (*short-chain galacto-oligosaccharides*, scGOS) und langkettigen FOS (*long-chain fructo-oligosaccharides*, lcFOS) die Konzentrationen von Bifidusbakterien im Stuhl von Säuglingen in einer dosisabhängigen Weise erhöht und dadurch eine ähnliche Vielfalt sowie eine vergleichbare Zusammensetzung der fäkalen SCFAs wie bei gestillten Kindern bewirkt.^{13,29-31} Im Gegensatz dazu führt eine Standardnahrung ohne Prebiotika zu einer Bifidusbakterien-Zusammensetzung, die mehr der typischen Verteilung bei Erwachsenen ähnelt.^{29,30} Eine prebiotische Supplementierung scheint auch einen positiven Einfluss auf die Stoffwechseltätigkeit der gesamten Darmflora zu haben.³⁰

Prebiotika erhöhen auch die Bakterienmenge und die osmotische Wasserbindungs Kapazität im Darmlumen. Diese Aktivitäten erhöhen Stuhlgewicht und -frequenz, machen den Stuhl weicher und tragen indirekt zu einer kürzeren Transitzeit und Verringerung des Risikos für Verstopfung bei.¹³

In einigen Studien haben bestimmte Prebiotika einen klinischen Nutzen für Säuglinge über immunmodulierende Wirkungen bei Erkrankungen wie atopischer Dermatitis, Infektion und Entzündung gezeigt.^{3,20}

Die Rolle der Prebiotika-Oligosaccharid-Mischung scGOS/lcFOS (9:1)



lcFOS, langketige Frukto-Oligosaccharide; scGOS, kurzketige Galakto-Oligosaccharide; SCFA, kurzketige Fettsäuren

Abbildung 11. Die Supplementierung mit der Prebiotika-OS-Mischung aus kurzkettenigen GOS/ langkettenigen FOS (9:1) hält klinisch erwiesen ein günstiges Darmmilieu aufrecht und unterstützt die Funktion des Verdauungs- und Immunsystems.^{31,32,33,34}

In anderen Studien wurde weiterhin berichtet, dass die Dauer der Schreiphasen bei infantiler Kolik durch Säuglingsnahrung mit prebiotischen OS verringert wurde.³⁶

Der Zusammenhang zwischen einer gesunden Darmmikrobiota und der gesunden Entwicklung des Immunsystems erklärt wahrscheinlich viele der beobachteten positiven Gesundheitseffekte von Prebiotika auf das Immunsystem.³⁷ Die Fähigkeit von OS, mit dem Immunsystem direkt zu interagieren und es zu modulieren, kann ebenfalls eine Rolle spielen.¹

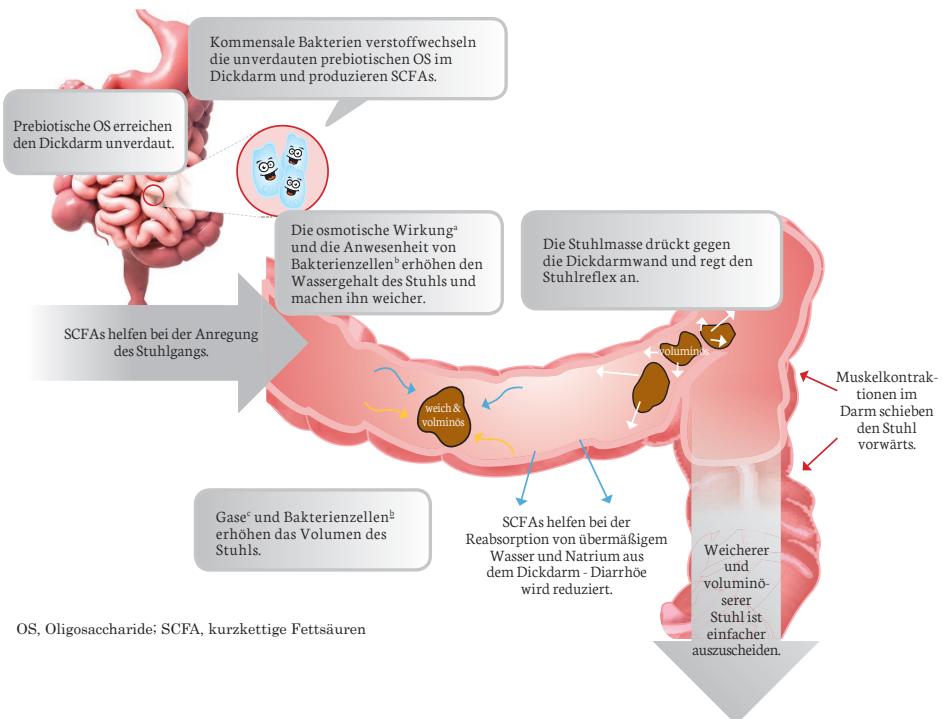


Abbildung 12. Prebiotische Oligosaccharide fördern Stuhlkonsistenz und -passage.

^a Osmotische Wirkung durch den Abbau von Oligosacchariden in kleinere Moleküle.

^b Der Wassergehalt von Bakterien ist hoch. Die Bakterien erhöhen die fäkale Biomasse.

^c Durch die Fermentierung entstehendes Gas erhöht die fäkale Masse dadurch, dass es im Stuhl eingeschlossen ist und die fäkale Masse weitertransportiert, indem es wie eine Antiebpumpe wirkt.

Das von der Ernährungskommission der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (*Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN*) veröffentlichte Positionspapier zu Pre- und Probiotika³⁸ kommt zu dem Schluss, dass die verfügbaren Informationen zur Supplementierung von Säuglingsnahrungen mit scGOS/lcFOS (9:1) eine Erhöhung der im Stuhl vorhandenen Anzahl an Bifidusbakterien ermöglicht und zu einer Verbesserung der Stuhlkonsistenz und -häufigkeit führt. Die klinische Bedeutung dieser Befunde sei jedoch noch nicht bekannt.

Es herrscht zunehmend Übereinstimmung darüber, dass die Vermeidung einer Dysbiose und der Aufbau einer Darmmikrobiota (und der damit zusammenhängenden Stuhleigenschaften), die so nah wie möglich an diejenige eines gesunden gestillten Säuglings heranreicht, ein zentrales klinisches Ziel ist. Die klinische Bedeutung einer gesunden Darmmikrobiota wird immer deutlicher. So haben zum Beispiel in jüngerer Zeit durchgeführte klinische Studien gezeigt, dass die Verabreichung von scGOS/lcFOS bei Säuglingen wirkungsvoll bei der Reduzierung des Risikos für Infektionen und bestimmte allergische Erkrankungen wie atopische Dermatitis sein kann.^{38,39}

2. Probiotika

Probiotika werden definiert als lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichenden Mengen verabreicht werden, den Darm besiedeln und nützliche biologische Wirkungen für den Wirt mit sich bringen.^{13,40} In den letzten Jahrzehnten wurden große Fortschritte bei der Charakterisierung bestimmter Probiotika und dem Verständnis ihrer Wirkungsweise sowie ihre Auswirkungen auf die Gesundheit gemacht.¹³ Die Anwendung von Probiotika in der Pädiatrie hat sich in den letzten 5 Jahren verdreifacht.³

Probiotika werden einer Vielzahl von Lebensmitteln, hauptsächlich Milchprodukten und Säuglingsnahrung, zugesetzt und sind auch als Nahrungsergänzungsmittel in Kapsel- oder Tablettenform erhältlich.¹⁴ Zu den derzeit am häufigsten in Nahrungsergänzungsmitteln und Lebensmitteln eingesetzten Probiotika gehören Spezies der Gattung der Laktobazillen und Bifidusbakterien.^{3,13}

Probiotische Mikroorganismen können die Mikrobiota beeinflussen, indem sie den Darm besiedeln und die Verbreitung pathogener Bakterien verhindern. Dies kann auf mehrere Wege erreicht werden:^{13,14}

- Konkurrenz um Nährstoffe
- Kompetitive Verdrängung der Adhäsion pathogener Bakterien an Epithelzellen
- Senkung des pH-Wertes im Darm, um das Wachstum bestimmter pathogener Bakterien zu behindern
- Umwandlung von Zucker in Nebenprodukte der Fermentation mit hemmenden Eigenschaften
- Sekretion von antimikrobiellen Substanzen
- Anregung der Produktion antimikrobieller Substanzen im Wirt

Probiotika können auch helfen, Entzündungen im Darm zu verringern, das Immunsystem zu stimulieren, Substrate wie Vitamine für das Wachstums des Wirts zu produzieren und die Funktion der Darmbarriere zu beeinflussen.¹³

Der Nutzen von Probiotika hängt stark von dem Stamm, der Dosis und den Anwendungsbedingungen ab. Aufgrund des Mangels an schlüssigen Beweisen werden Probiotika derzeit für den Routinegebrauch in der Säuglingsnahrung nicht empfohlen. Es gibt mittlerweile jedoch zahlreiche Hinweise, die die Verwendung von Probiotika zur Prävention von NEC bei frühgeborenen Säuglingen⁴¹ und den Gebrauch bestimmter probiotischer Stämme bei Säuglingen und Kindern mit infektiöser oder Antibiotika-assozierter Diarrhöe unterstützen.³ Andere postulierte Vorteile der Verabreichung von Probiotika, einschließlich eines Nutzens für das Immunsystem und gegen Allergien, müssen noch sicher nachgewiesen werden. Vorläufige Hinweise haben aber gezeigt, dass der Einsatz von Probiotika für die primäre Prävention von Krankheiten vielversprechender erscheint als für die Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung.³

3. Synbiotika

Der synbiotische Ansatz besteht aus einer Kombination von Prebiotika und Probiotika.¹⁶ Es wird vermutet, dass dieser Ansatz helfen kann, die Lebensfähigkeit der probiotischen Bakterien zu erhalten und die Besiedlung durch sie sowie ihr Wachstum anzuregen.¹ Einige Studien haben eine nützliche Rolle der Synbiotika bei der Prävention und/oder Behandlung von Infektionen und fieberhaften Erkrankungen, allergischen Erkrankungen wie atopischer Dermatitis und Asthma sowie Diarrhöe und Eisenmangel bei Säuglingen und Kleinkindern gezeigt.^{1,42}

4. Postbiotika (aktive Fermente)

Postbiotika (aktive Fermente) sind von nützlichen Mikroorganismen produzierte oder mit deren Beteiligung hergestellte Produkte (beispielsweise Fermentationsprodukte), die jedoch keine lebenden Bakterien enthalten.^{1,16} Der postbiotische Ansatz gewinnt auch zunehmend an Interesse als eine Methode zur Modifizierung der Zusammensetzung einer gesunden Darmmikrobiota bei Säuglingen,¹⁶ da angenommen wird, dass diese Substanzen immunmodulatorische Eigenschaften besitzen.¹

Wie bereits auf den vorangehenden Seiten beschrieben, gibt es Widersprüche im Hinblick auf den klinischen Nutzen einer Supplementierung mit Prebiotika, Probiotika und Synbiotika. Dies kann teilweise durch die Tatsache erklärt werden, dass Studien unterschiedliche Zusammensetzungen dieser Substanzen in unterschiedlichen Dosierungen und verschiedenen Krankheitsstadien angewandt haben. Dadurch wird es schwieriger, eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen.¹⁴ Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass es Unterschiede in der Wirkung je nach Individuum gibt, wenn man bedenkt, dass jeder Mensch eine einzigartige Mikrobiota aufweist, die von einer Vielzahl genetischer Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst wird. Die Bemühungen gehen weiter um festzustellen, welche Probiotika und Prebiotika

Postbiotika

- Produkte der mikrobiellen Fermentierung (keine lebenden Bakterien).
- Enzymatische Aktivität.
- Besitzen möglicherweise immunmodulatorische Eigenschaften.

Probiotika

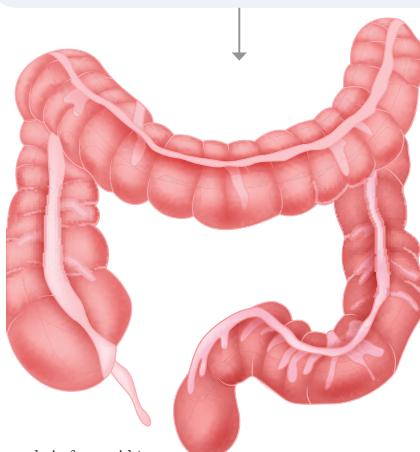
- Verhindern die Überbesiedlung durch pathogene Bakterien.
 - Konkurrieren um Nährstoffe und Prebiotika.
 - Hemmen kompetitiv die Adhäsion von Pathogenen am Epithel.
 - Verringern den pH-Wert und erschweren dadurch das Wachstum von Krankheitserregern.
 - Produzieren antimikrobielle Substanzen.
 - Regen die Produktion antimikrobieller Substanzen beim Wirt an.
- Können helfen, Entzündungen zu reduzieren, das Immunsystem anzuregen und vom Wirt verwertbare Nährstoffe zu produzieren.

Prebiotika

- Regen das Wachstum der nützlichen Mikroorganismen an und unterdrücken das Wachstum möglicher Krankheitserreger.
- Führen im Darm zu SCFA- und pH-Profilen, die denjenigen von gestillten Säuglingen ähneln.
- Haben möglicherweise immunmodulatorische Wirkungen bei Krankheiten wie Ekzemen, Infektionen, Entzündungen und Darmbeschwerden.

Synbiotika

- Dieser Ansatz verwendet eine Kombination von Pre- und Probiotika.
- Die gemeinsame Verabreichung mit Prebiotika kann helfen, die Lebensfähigkeit von Probiotika zu erhalten.
- Haben möglicherweise einen Nutzen bei der Prävention/Behandlung von Infektionen, allergischen Krankheiten und Diarrhöe.



SCFA, kurzketige Fettsäuren (short-chain fatty acids).

Abbildung 13. Vermutete Wirkmechanismen von Prebiotika, Probiotika, Synbiotika und Postbiotika beim Säugling^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

und welche Kombinationen der beiden den größten Nutzen für die Aufrechterhaltung der Gesundheit von Müttern und Kindern sowie für die Prävention und Behandlung verschiedener Krankheitsstadien bei Säuglingen und Erwachsenen haben.

Abschließend erklärt die ESPGHAN, dass die probiotische und prebiotische Supplementierung bei Säuglingen die Darmmikrobiota positiv moduliert und sicher zu sein scheint.³⁸ Um die Routineanwendung probiotischer und/oder prebiotischer Säuglingsnahrung zu unterstützen, fordert die ESPGHAN aber noch mehr Studien. Nichtsdestoweniger ist die Welt-Allergie-Organisation (*World Allergy Organization*, WAO) der Meinung, dass die Verwendung von Probiotika im Säuglingsalter insbesondere im Zusammenhang mit der Prävention von Ekzemen mit einem wahrscheinlichen Nutzen verbunden ist. Sie empfiehlt weiterhin den Gebrauch von Probiotika bei Frauen, die ein hohes Risiko haben, ein allergisches Kind zu bekommen oder die einen Säugling mit einem hohen Allergierisiko stillen.⁴⁴

Kernpunkte des Kapitels

1. Muttermilch enthält eine Vielzahl an unterschiedlichen Substanzen, einschließlich Kohlenhydrate (z. B. Laktose, prebiotische Oligosaccharide [HMOS]), Fettsäuren (einschließlich langkettiger mehrfach ungesättigter Fettsäuren), Nukleotide, Proteine (z. B. Antikörper, Zytokine, Lactoferrin), Mikroben, Makrophagen und Stammzellen.
2. Muttermilch enthält mindestens 200 unterschiedliche bereits charakterisierte HMOS. Aufgrund neuer Analysemethoden können jedoch mehr als 1.000 Strukturen angenommen werden. Diese HMOS können das Wachstum und die Ausbreitung kommensaler Bakterien im Säuglingsdarm, insbesondere von Bifidusbakterien, fördern, während sie dabei helfen, das Wachstum und die Ausbreitung von pathogenen Bakterien zu verhindern.
3. Muttermilch enthält auch Bakterien verschiedener Gattungen, einschließlich Laktobazillen und Bifidusbakterien. Diese Bakterien scheinen eine wichtige Rolle bei der Besiedlung des Darms eines Neugeborenen zu spielen.
4. Es wird angenommen, dass Bakterien sowohl über den Kontakt der Brustwarze mit der Mundflora des Säuglings während des Saugens als auch über den Blutkreislauf aus dem Darm in die Muttermilch gelangen.
5. Prebiotika sind unverdauliche Bestandteile von Nahrungsmitteln - hauptsächlich OS - die das Wachstum und die Ausbreitung von nützlichen Bakterien im Darm anregen können.
6. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, von denen bekannt ist, dass sie in einem gesunden Darm vorhanden sind und die bei Verabreichung in ausreichenden Mengen dabei helfen können, den Darm zu besiedeln um nützliche biologische Wirkungen auszuüben. Probiotika sind meist die Art von Bakterien, von denen bekannt ist, dass sie in einem gesunden Darm vorkommen, insbesondere Bifidusbakterien und Laktobazillen.

7. Synbiotika sind Kombinationen von Probiotika und Prebiotika.
8. Indem sie nützliche Bakterien hinzufügen und/oder deren Wachstum fördern, können Prebiotika, Probiotika und Synbiotika dabei helfen, die Darmmikrobiota von Säuglingen zu modulieren.
9. Es gibt einige Hinweise darauf, dass Prebiotika, Probiotika und Synbiotika helfen können, die Darmgesundheit zu verbessern, Verdauungsbeschwerden zu reduzieren und das Auftreten von Infektionen und Allergien zu verhindern.

Quellenmaterial und weiterführende Literatur

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.
10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.

11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14: 795-799.
18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011;128:e1520-e1531.

19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 201;104:Suppl 2: S1-S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Buco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):S61S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8-17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroentrol Hepatol.* 2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672-674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

Kapitel 5

Überblick und Ausblick

Zusammenfassung

Wie in diesem Buch besprochen, sind die gesunde Entwicklung des Darms und seine optimale Funktion äußerst wichtig für die Gesundheit, allgemeines Wachstum und die Gesamtentwicklung des Säuglings. Weiterhin scheinen sie auch ein entscheidender Faktor im Hinblick auf die langfristige Gesundheit zu sein. Es gibt immer mehr Hinweise dafür, dass die optimale Zusammensetzung und Funktion der Darmmikrobiota ein besonders wichtiger Aspekt der Darmgesundheit ist. Denn Darmbakterien spielen eine wichtige Rolle bei der Verdauung von Nährstoffen, der Abwehr gegen Krankheitserreger, der Entwicklung des Immunsystems, der Homöostase, der psychischen Gesundheit und dem allgemeinen Wohlbefinden.

Unser immer größer werdendes Verständnis der Rolle der Darmmikrobiota für Gesundheit und Krankheit liefert ein klares therapeutisches Ziel sowohl bei Säuglingen als auch bei Erwachsenen. Es ist gezeigt worden, dass die aktive Modulation durch Prebiotika, Probiotika und Synbiotika eine gesündere Zusammensetzung der Darmmikrobiota unterstützt. Eine wachsende Anzahl von Studien weist auf einen Zusammenhang zwischen der positiven Modulation der Darmmikrobiota und der Prävention und Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, einschließlich Allergien, Infektionen und funktioneller Magen-Darm-Störungen, hin.^{1,2}

Richtungen zukünftiger Forschung

Weitere Forschung dient unserem Verständnis, was genau eine gesunde, stabile und vielfältige Darmmikrobiota ausmacht. Wir müssen verstehen, welche speziellen Veränderungen durch Umweltfaktoren ausgelöst werden und wie diese Veränderungen die Funktionalität der Mikrobiota und die Interaktion zwischen Wirt und Mikroben beeinflussen, um sich auf Gesundheit und Krankheiten auszuwirken. Deshalb brauchen wir große und langfristig angelegte Längsschnittstudien, um diese wichtigen Themen weiter zu beleuchten.³

Zukünftige klinische Studien stehen vor verschiedenen Herausforderungen. Beispielsweise muss die inter-individuelle Variabilität sowie die Variabilität zwischen Ländern bei der Zusammensetzung der Darmmikrobiota berücksichtigt werden. Weiterhin ist die Tatsache von Bedeutung, dass Stuhlproben zwar eine verhältnismäßig einfach erhältliche Quelle zum Analysieren der Mikrobiotazusammensetzung sind, diese Methode aber möglicherweise nicht die tatsächlichen Veränderungen im Darm widerspiegelt.⁴ Der Schwerpunkt der zukünftigen Forschung wird deshalb auch auf unterschiedlichen Methoden der Probenentnahme aus dem Darm oder der Verbindung zwischen der Zusammensetzung des Stuhls und der tatsächlichen Zusammensetzung im Darm liegen.⁵

Eine Reihe von Fragen ist noch unbeantwortet und erfordert weitere Forschung:

1. Quellen für wichtige Darmmikroben und die Bedeutung von Zeitfenstern für eine optimale Besiedlung.
2. Biologische Marker (Biomarker): Wie in den meisten Gebieten der Medizin werden Biomarker auch in den Bereichen der mikrobiellen Besiedlung des Darms und der Darmkrankheiten erforscht.³ Biomarker erlauben Forschern, physiologische Zustände zu überwachen und, basierend auf dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Marker, spezifisch Patienten oder Personen für bestimmte Interventionen oder Präventivmaßnahmen auszusuchen. Die weitere Erforschung der Zusammensetzung der Mikrobengemeinschaft, der individuellen Mikrobiota-'Signaturen' und der spezifischen Interaktionen zwischen Mikroben selbst kann dazu führen, dass diese als Biomarker verwendet werden. Mikroben-Stoffwechselprodukte können sich ebenfalls als nützlich erweisen. Das Erstellen genetischer Profile von Organismen kann ebenfalls wichtige Informationen liefern, um in der Zukunft als Marker verwendet werden zu können.³

3. Eine weitere Erforschung der Dysbiose und der Mechanismen der Krankheitsanfälligkeit ist nötig: Führt die Aufnahme unerwünschter Mikroben zu Krankheiten oder ermöglicht ein Verlust der nützlichen karmensalen Mikroben die Besiedlung mit unerwünschten Mikroben? Wie kann eine gesunde Darmmikrobiota wieder hergestellt werden, wenn eine Dysbiose durch Krankheit, Anwendung von Antibiotika oder andere Ereignisse verursacht wurde?
4. Während eine große mikrobielle Vielfalt mit Schutz vor Krankheiten im Erwachsenenalter assoziiert wird, ist ihre Bedeutung in der frühen Kindheit umstritten, da die mikrobielle Vielfalt bei gestillten Säuglingen gering ist. Zukünftige Studien sollten sich damit befassen, wie sich die mikrobielle Vielfalt im Laufe der Zeit entwickelt und wann der exakte Zeitpunkt ist, an dem eine geringe Vielfalt ein Gesundheitsrisiko darstellt.
5. Neue Befunde weisen darauf hin, dass das Darmmikrobiom ein auslösender Faktor bei Kwashiorkor (Proteinmangel bei Kindern) ist.⁶ Forscher müssen jedoch noch die Rolle der Darmmikrobiota bei allen anderen Formen der Unterernährungen sowie ihren Einfluss auf spezifische Formen der Mangelernährung untersuchen.
6. Bisher können nur Zusammenhänge zwischen bestimmten Mikrobensignaturen und dem Gesundheitsstatus hergestellt werden, wie zum Beispiel Adipositas, Allergie oder Stimmungsstörungen. Die jeweiligen Ursache-Wirkungs-Beziehungen müssen hier weiter ermittelt werden.
7. Zukünftige Forschung ist erforderlich, um die Rolle der Darmmikrobiota während der Schwangerschaft besser zu verstehen. Zusätzliche Studien sind auch nötig, um die exakten Mechanismen festzustellen, wie Mikroben aus unterschiedlichen Quellen den Darm besiedeln.⁷ So versuchen Forscher weiterhin, den Prozess herauszufinden, durch den Mikroben der

Darmmikrobiota einer Mutter den Weg in ihre Muttermilch finden.⁸ Solche Studien helfen auch dabei, herauszufinden, wie Mikroben mit dem Immunsystem und dem Zentralnervensystem kommunizieren,⁹ wobei hier die Untersuchung bestimmter mikrobieller Metabolite ein besonders vielversprechender Ansatz zu sein scheint.¹⁰

8. Ein anderer bisher weitgehend unberührter Aspekt der Darmmikrobiota-Forschung beinhaltet die Einbeziehung anderer Komponenten wie Pilze und Viren.¹¹ Neuere Forschungen haben gezeigt, dass bestimmte eukaryotische Viren im Darm ebenfalls eine Rolle bei der Förderung der Gesundheit und der Bekämpfung von Infektionen spielen können.¹² Schließlich untersuchen Forscher weiterhin das Potenzial von Prebiotika, Probiotika und Synbiotika bezüglich der Modulation der Darmmikrobiota. Die Suche nach neuen Probiotika und prebiotischen Mischungen, mit denen Säuglingsnahrungen zur Förderung kurz- und langfristiger Gesundheit supplementiert werden können, geht weiter.
9. Die ESPGHAN legt nahe, dass es einen Bedarf an weiteren Studien gibt, um die optimale Dosierung und Verabreichungsdauer von pro- und prebiotischer Säuglingsnahrung sowie ihre langfristige Sicherheit definieren zu können.¹³

Medizinische Fortschritte verbessern unser Verständnis der frühkindlichen Darmgesundheit und fördern letztendlich einen gesunden Darm und damit das allgemeine Wohlbefinden in den ersten kritischen Jahren der kindlichen Entwicklung und darüber hinaus.

Quellenmaterial und weiterführende Literatur

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367–382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539–1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329–E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548–554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17–30.
9. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54–62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538–548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. Anenteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94–98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–225.

Die Praxis-Leitfäden der *Essential Knowledge Briefings* zum Thema "FRÜHKINDLICHE DARMGESUNDHEIT" behandeln die Darmgesundheit während der ersten 1.000 Tage, eine kritische Phase der menschlichen Entwicklung, die den Grundstein für lebenslange Gesundheit und Wohlbefinden legt. Diese Leitfäden sind speziell für Fachpersonal in medizinischen Berufen gedacht, die mit Säuglingen und Kleinkindern sowie ihren Pflegepersonen arbeiten.

Der erste Titel, "DIE BEDEUTUNG DER DARMMIKROBIOTA UND ERNÄHRUNG FÜR DIE ENTWICKLUNG UND ZUKÜNFTIGE GESUNDHEIT" gibt einen Überblick über die frühe Darmentwicklung, die Rolle der Darmflora und den kurz- und langfristigen Einfluss auf die Gesundheit.

Der Inhalt dieses Werks ist nur zur weiteren allgemeinen wissenschaftlichen Forschung, zum Verständnis und zur Diskussion zu verwenden und ist weder als Empfehlung oder Werbung für eine bestimmte Methode, Diagnose oder Behandlung eines Patienten durch einen Arzt gedacht, noch sollte er dafür herangezogen werden. Die Verleger, die Herausgeber und die Autoren übernehmen keine Haftungen oder Gewährleistungen in Bezug auf die Genauigkeit oder die Vollständigkeit des Inhalts dieses Werks und weisen ausdrücklich jede Garantie zurück, einschließlich und ohne Beschränkung auf alle Gewährleistungen der Eignung zu einem bestimmten Zweck. Angesichts der laufenden Forschung, Gerätemodifizierungen, Änderungen der staatlichen Vorschriften und des konstanten Informationsflusses in Bezug auf die Verwendung von Medikamenten, Geräten und Instrumenten wird der Leser aufgefordert, die in Packungsbeilagen oder Anleitungen zu jedem Medikament, Gerät oder Instrument enthaltenen Informationen zu überprüfen und zu bewerten, unter anderem auf mögliche Veränderungen der Gebrauchsanweisungen oder des Anwendungsspektrums sowie auf mögliche hinzugekommene Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen. Leser sollten gegebenenfalls einen Experten zurate ziehen. Die Tatsache, dass in diesem Werk eine Organisation oder Website zitiert und/oder als mögliche Quelle für weitere Informationen genannt wird, bedeutet nicht, dass die Herausgeber, die Autoren oder der Verleger die Informationen, welche die Organisation oder Website möglicherweise zur Verfügung stellt, oder die von ihr gemachten Empfehlungen gutheißen. Darüber hinaus sollten Leser beachten, dass in diesem Werk genannte Internetseiten sich zwischen dem Zeitpunkt, zu dem dieses Werk geschrieben wurde, und dem Zeitpunkt, an dem es gelesen wird, möglicherweise verändert haben oder nicht mehr existieren. Werbeaussagen in diesem Werk lassen keineswegs die Schaffung oder Ausweitung von Garantien zu. Weder der Verleger noch die Herausgeber oder Autoren haften für eventuell hieraus entstehende Schäden.