

Escherichia coli und Prävention atopischer Erkrankungen

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe:

31.08.2010

Vorgelegt von:

Swantje Hoffmann

Betreuung:

Prof. Dr. Christine Behr-Völtze

Korreferat:

Dr. rer. biol. hum. Silya Ottens

Inhaltsverzeichnis

I. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	4
2. GRUNDLAGEN DER ALLERGIE	5
2.1 DEFINITIONEN	5
2.2 VERLAUF ATOPISCHER ERKRANKUNGEN	8
2.3 EPIDEMIOLOGIE UND PRÄVALENZ ATOPISCHER ERKRANKUNGEN.....	10
2.4 URSACHEN UND PRÄVENTIVE MAßNAHMEN	11
2.5 HYGIENEHYPOTHESE	14
3. DAS ABWEHRSYSTEM DES GASTROINTESTINALTRAKTES	16
3.1 DIE DARMFLORA	16
3.1.1 DARMBESIEDLUNG	17
3.1.2 FUNKTION UND BEDEUTUNG DER DARMFLORA.....	18
3.1.3 ENTWICKLUNG DER DARMFLORA.....	21
3.2 DAS DARMASOZIIERTE IMMUNSYSTEM	22
3.2.1 SPEZIFISCHE IMMUN-ZELLEN UND STRUKTUREN	23
3.2.2 ABWEHRMECHANISMEN IM GALT.....	25
3.2.3 GALT UND ALLERGIEN.....	27
4. PROBIOTIKA.....	29
4.1 ÜBERLEBENSFÄHIGKEIT VON LEBENDBAKTERIEN	29
4.2 SICHERHEIT DER PROBIOTIKAPRÄPARATE	30
4.3 WIRKUNGSMECHANISMEN DER PROBIOTIKA	31
4.4 KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON PROBIOTIKA	31
4.5 ESCHERICHIA COLI	33
5. STUDIENBEWERTUNG	34
5.1 EVIDENZ-BASIERTE MEDIZIN.....	34
5.2 METHODIK.....	36
5.3 STUDIENAUSWERTUNG	37
5.3.1 ORAL ADMINISTRATION OF PROBIOTIC ESCHERICHIA COLI AFTER BIRTH REDUCES FREQUENCY OF ALLERGIES AND REPEATED INFECTIONS LATER IN LIFE (AFTER 10 AND 20 YEARS)	38
5.3.2 "EFFECT OF ORAL APPLICATION OF A PROBIOTIC E. COLI STRAIN ON THE INTESTINAL MICROFLORA OF CHILDREN OF ALLERGIC MOTHERS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE".....	40
5.3.3 "PREVENTION OF ALLERGY IN INFANTS OF ALLERGIC MOTHERS BY PROBIOTIC ESCHERICHIA COLI" 42	
5.3.4 „PRIMARY PREVENTION OF ATOPIC DISEASES IN HIGH RISK INFANTS –THE PAPS-STUDY“	45
5.4 DISKUSSION	47
6. AUSBLICK	54
7. ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY	55
II. GLOSSAR / ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	57
III. LITERATURVERZEICHNIS	62
IV. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	71
V. ANHANG	72

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb.1 Periodenprävalenz atopischer Erkrankungen	9
Abb.2 Bakterielle Besiedlung der Darmschleimhaut	18
Abb. 3 Entwicklung der bakteriellen Besiedlung im Darm	22
Abb. 4 Aufbau des GALT	24
Abb.5 T-Zellen und Zytokinreaktion	28
TAB. 1: ÜBERBLICK AWMF ALLERGIEPRÄVENTIONSLEITLINIEN	14
TAB.2: HERSTELLER VON KOLIBAKTERIEN ALS TROPFEN ODER KAPSELN; MONOPRÄPARATE IN DEUTSCHLAND.....	34
TAB. 3: HIERARCHIE DER EVIDENZ.....	35
TAB. 4: HÄUFIGKEIT VON ALLERGIEN UND INFekten 10 &20 JAHRE NACH ESCHERICHIA COLI GABE	40
TAB. 5: INZIDENZ VON ALLERGIEN IN DER FOLLOW UP PHASE	42
TAB. 6: INZIDENZ VON PATHOGENEN STUHL ERGEBNISSEN IN DER FOLLOW UP PHASE	42
TAB. 7: BESCHREIBUNG DER TESTGRUPPEN	43
TAB. 8: INZIDENZ VON ALLERGIEN IN DER FOLLOW UP PERIODE	44
TAB.9 ÜBERSICHT DER AUSGEWERTETEN STUDIEN	47

1. Einleitung

Mikroorganismen gehören zu den ersten Lebewesen, die die Evolution hervorgebracht hat. Sie sind in der Umwelt allgegenwärtig. Der Kontakt zwischen Mikroorganismen und anderen Lebewesen ist daher unumgänglich. Im Laufe der Evolution hat sich zwischen Säugetieren und Mikroorganismen eine Symbiose entwickelt. So ist z.B. allein im Darm die Zahl der siedelnden Mikroorganismen um ein Vielfaches höher, als der Wirt Körperzellen besitzt. Dabei haben die Mikroorganismen wichtige Aufgaben für den Wirt übernommen. Diese betreffen besonders die Stimulierung des Darms und dessen Immunsystem sowie den direkten Schutz vor pathogenen Keimen im Darm.

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wurde von Metchnikoff (1907) und in den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Nissle (1916) die Wirkung und Gabe von Mikroorganismen untersucht. Hieraus ergaben sich Annahmen, wonach die Gabe dieser in Symbiose lebenden Bakterien gesundheitsfördernde Effekte für den Wirt hat. Diese Theorie muss jedoch zunächst durch klinische Studien nachgewiesen werden. Hierzu sind evidenzbasierte Studien nötig, denn nur diese sind in ihrer Aussagekraft eindeutig.

Mit Einführung der antibiotischen Therapie geriet das wissenschaftliche Interesse am therapeutischen Nutzen von Probiotika zunächst in den Hintergrund. Mittlerweile gibt es aber eine große Anzahl von Studien, die die Wirksamkeit verschiedener Probiotika-Stämme bei unterschiedlichen, besonders den Magen-Darm-Trakt betreffenden Krankheitsbildern untersuchen. Aber auch extraintestinale Wirkungen wurden in den letzten Jahren untersucht, so auch die Wirkung auf Allergien.

Die Zahl der an Allergien erkrankten Personen hat in den letzten Jahren, besonders in den Industrieländern stark zugenommen. Daher besteht ein großes Interesse an der Entwicklung therapeutischer Konzepte. Der häufigste Behandlungsansatz bei einer Allergie besteht in der Gabe von immunsuppressiven Substanzen wie Kortison oder die Entzündungsreaktion unterdrückender Medikamente wie Antihistaminika. Ein therapeutischer Ansatz, bei dem versucht wird, eine Allergie ursächlich zu behandeln, ist die Gabe von Probiotika. Es wird davon ausgegangen, dass eine Entgleisung des Immunsystems hin zu einer allergischen Reaktion durch Probiotika reguliert werden kann. Besonders viele Studien wurden dazu in den letzten Jahren mit Milchsäurebakterien durchgeführt. Nachdem die Studienergebnisse zunächst sehr vielversprechend

erschienen, waren nachfolgende Studien eher enttäuschend. Daher soll sich diese Arbeit mit dem Probiotikum *Escherichia coli* beschäftigen und prüfen, ob es eine evidente Studienlage gibt, die nachweisen kann, dass *Escherichia coli* eine präventive Wirkung bei atopischen Erkrankungen hat.

Escherichia coli übernimmt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der kindlichen Darmflora und übt zudem durch dessen Oberflächenmolekül LPS einen sehr starken Reiz auf das Immunsystem aus, wodurch es das Immunsystem effektiv stimulieren kann. Um die Wirksamkeit von *Escherichia coli* bei der Prävention von Allergien abschließend bewerten zu können, werden die in den letzten zehn Jahren durchgeführten Interventionsstudien ausgewertet und auf ihre Aussagekraft hin untersucht. Da diese Studien alle an Kindern, beziehungsweise Säuglingen durchgeführt wurden, wird im Theorieteil besonders auf die Aspekte verwiesen, die im Zusammenhang mit der Entwicklung von Allergien im Säuglings- und Kindesalter zu sehen sind. Es wird zunächst kurz auf die Grundlagen der Allergie eingegangen. Um den Wirkmechanismus der Probiotika verständlich zu machen, wird das darmassoziierte Immunsystem genauer erläutert und beschrieben, welche Rolle die Darmbakterien dabei übernehmen. Nach diesem Theorieteil wird die Auswertung der Studien dargestellt.

2. Grundlagen der Allergie

In den folgenden Teilkapiteln soll auf die verschiedenen Aspekte der Allergie eingegangen werden, um in der Auswertung auf dieses Wissen Bezug nehmen zu können. Es werden die Begrifflichkeiten definiert und um die Relevanz dieses Themas zu verdeutlichen, wird auf die Häufigkeit der Erkrankungen eingegangen. Auf Ursachen und damit eventuell verbundene Präventionsmaßnahmen, wird eingegangen, da sie sich gegenseitig ergänzen und es daher wichtig ist sie als Einflussfaktor bei der Durchführung von Studien zu beachten. Zudem wird die Hygienehypothese dargestellt, da sie den Zusammenhang von Allergien und Probiotika erklärt.

2.1 Definitionen

In diesem Kapitel soll zum besseren Verständnis der verwendeten Begriffe zunächst kurz die Nomenklatur definiert werden. Hierbei soll aber nicht tiefer auf die einzelnen

Pathomechanismen der Erkrankungen eingegangen werden, da sie für das Verständnis des behandelten Themas nicht von Nöten sind.

Allergene sind im Regelfall harmlose Umweltstoffe (meist Proteine), die als Ausdruck einer fehlerhaften Immunregulation bei sensibilisierten Personen zu einer allergischen Reaktion führen können (Ring et al, 2004, S.57). Allergene können u.a. Substanzen aus Pflanzen, Tieren und Nahrung sein oder Substanzen die mit der Luft transportiert werden (Borowski & Schäfer, 2005, S.11). Klassische Allergene sind Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilze und Pollen (Renz–Polster, Krautzig, Braun, 2004, S.450).

Der Begriff *Allergie* (griech.: allos = Veränderung des ursprünglichen Zustands) wird erstmals 1906 von Clemens von Pirquet beschrieben (von Pirquet, 1906, S.1457). Er erkannte, dass das Immunsystem, nach dem Kontakt mit einer Fremdschubstanz sowohl eine Erkrankung unterdrücken, als auch provozieren kann. Der Begriff Allergie wird heute von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) als eine Überempfindlichkeitsreaktion der betroffenen Schleimhäute auf Allergene definiert, welche meist durch Immunglobulin E (IgE), aber auch durch IgG vermittelte, immunologische Prozesse hervorgerufen wird (Johansson et al, 2001, S.817). Sie wird klinisch unterschieden in eine Sensibilisierungsphase und eine Effektorphase. In der Sensibilisierungsphase lernt das Immunsystem zunächst eine meist harmlose Substanz (wie Pollen oder Nahrungsmittel) als fremd zu erkennen. Erst durch den wiederholten Kontakt mit dieser Substanz kommt es durch das Reagieren der Antikörper mit dem Allergen zu einer allergischen Reaktion, der Effektorphase (Moll, 2005, S. 110). Man unterteilt nach Gell und Coombs, die allergischen Reaktionsweisen in 4 Typen: IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I), zytotoxische Reaktion (Typ II), Immunkomplexreaktion (Typ III) und zellvermittelte Spättypreaktion (Typ IV) (Coombs, & Gell, 1963, S. 320-323).

Der Begriff *Atopie* (griech.: atopos=andersartig reagieren) wurde in den frühen 20ern von Coca und Cooke geprägt (Dworetzky & Cohen, 2003, S.208). Er bezeichnete zunächst allerdings nur die allergische Rhinitis und das Asthma bronchiale. Erst 1933 wurde durch Wise & Sulzberger die atopische Dermatitis als Manifestation der Atopie hinzugefügt (Wise, Sulzberger, 1933, S.38). Laut EAACI bezeichnet die Atopie heute eine persönliche oder familiäre Überempfindlichkeitsreaktion, bei der das Immunsystem schon auf eine

normale Konzentration von Allergenen mit einer übermäßigen Bildung von IgE-Antikörpern reagiert (Johansson et al., 2001, S.816). Atopische Erkrankungen werden daher überwiegend der Typ-I Allergie zugeordnet (v. Mutius, 2005, S.253). Die daraus resultierenden atopischen Erkrankungen sind klassischerweise das Asthma bronchiale, die allergische Rhinokonjunktivitis und das atopische Ekzem (Johansson et al, 2001, S.816). Die erhöhte IgE Produktion kann auch ohne klinische Symptome einhergehen (Wahn, 2005, S. 267). Diese erhöhten Werte können dann ein Hinweis auf den Ausbruch einer atopischen Erkrankung bis zum 10. Lebensjahr geben (Hattevig et al, 1984, S.557; Nickel et al, 1997, S.615).

Die Wahrscheinlichkeit, eine atopische Erkrankung zu entwickeln, steigt in Korrelation mit Betroffenheit der Familienangehörigen an¹ (Kjellman, 1977, S.465) .

Unter der Nomenklatur atopischer Erkrankungen werden -wie bereits erwähnt- verschiedene Erkrankungen unterschieden. Das *atopische Ekzem*² beschreibt eine entzündliche, nicht ansteckende Hauterkrankung, die chronisch rezidivierend und bevorzugt im Kindesalter auftritt (Moll, 2005, S.158). Sie zeigt sich durch trockene Haut und starkem, v.a. nächtlichem, Juckreiz (Moll, 2005, S.161).

Die *Rhinokonjunktivitis*, auch Heuschnupfen oder allergische Rhinitis genannt (Moll, 2005, S.166), wird klinisch definiert als Überempfindlichkeitsreaktion der Nase. Dies äußert sich durch rezidivierendes Niesen, nasale Obstruktion, Juckreiz und wässrigen Schnupfen, häufig mit Konjunktivitis (James & Baraniuk, 1997, S.767). Sie ist die häufigste atopische Erkrankung, mittlerweile ist jeder 4. Erwachsene betroffen (siehe Kapitel 2.3). Bis zu 40% dieser Rhinokonjunktivitis-PatientInnen entwickelt ein allergisches Asthma (Ring et al, 2004, S.68).

Allergiker leiden häufig an Kreuzreaktionen zwischen dem Allergen und den sogenannten pollenassoziierten Nahrungsmitteln.³ Die Ursache liegt in der Ähnlichkeit der

¹ Die Wahrscheinlichkeit, eine atopische Erkrankung zu entwickeln, liegt bei 15%, wenn kein Elternteil eine atopische Erkrankung hat. Bei 21% wenn ein Elternteil betroffen ist, bei 30% wenn ein Geschwisterkind Atopiker ist. Wenn beide Eltern betroffen sind, liegt die Wahrscheinlichkeit bereits bei 43%, und wenn beide Eltern dieselbe atopische Erkrankung aufweisen, liegt die Wahrscheinlichkeit bei 73% (Kjellman, 1977, S.465).

² Synonyme für das atopische Ekzem sind u.a: Neurodermitis, atopische Dermatitis, endogenes Ekzem und Prurigo Besnier (Moll, 2005, S.158).

³ Beifußallergiker können u.a. eine Sellerie- und Gewürzunverträglichkeit aufweisen (Dietschi, Wüthrich, Johannsson, 1987, S. 524). Birkenpollenallergiker zeigen u.a. Kreuzallergien zu Nüssen, Kern- oder

Proteinstruktur beider Substanzen (Jäger, 2002, S.101).

Beim *Asthma bronchiale* handelt es sich um eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung, die auf eine Übererregbarkeit der Bronchien zurück zu führen ist (Renz-Polster, Krautzig, Braun, 2004, S.449). Charakteristisch sind anfallartige Obstruktionen der Bronchien mit dadurch entstehenden Symptomen wie Atemnot, Engegefühl der Brust, Husten, und typischen Atemgeräuschen (Giemen) (Johansson et al., 2001, S.818). Es wird unterschieden zwischen dem exogen-allergischen Asthma und dem nicht-allergischen Asthma (Renz-Polster, Krautzig, Braun, 2004, S.450). Über 80% aller Asthmaerkrankungen gehen auf eine allergische Ursache zurück (Romanet-Manent et al, 2002, S. 610).

Die Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma werden unter dem Überbegriff Respirationsallergie zusammengefasst (Moll, 2005, S.166).

2.2 Verlauf atopischer Erkrankungen

Typischerweise entwickeln Patienten mit einer Atopie einen bestimmten Krankheitsverlauf, auch als atopischer Marsch (Wahn, 2005, S.257) oder Etagenwechsel (Moll, 2005, S.166) bezeichnet. Er ist gekennzeichnet durch verschiedene Krankheitsmanifestationen in unterschiedlichen Altersabschnitten. In den ersten Lebensjahren steht das atopische Ekzem im Vordergrund (Johansson et al, 2001, S.814). Die Symptomatik tritt bei 60% aller Patienten mit einem atopischen Ekzem bereits im 1. Lebensjahr auf (Fritsch, 2004, S.190). Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen des Kindesalters (Ring et al, 2004, S.92), dabei leiden die meisten Kinder mit einem atopischen Ekzem gleichzeitig an einer Nahrungsmittelallergie⁴ (Niggemann, 1999, S.93). Eine ausgeprägte IgE-Antwort auf Nahrungsmittel im 1. Lebensjahr erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine sich später entwickelnde Respirationsallergie (Wahn, 2005, S.268).

Mit zunehmendem Alter des Kindes entwickelt sich in über 80% aller Fälle eine klinische Toleranz gegenüber den Nahrungsmitteln (Wahn, 2005, S.269). Gleichzeitig bildet sich

Steinobst, Gräserpollenallergiker reagieren gehäuft auf Roggenmehl, Tomaten und Kartoffeln (Jäger, 2002, S.109).

⁴ Die Nahrungsmittelallergien richten sich im Kindesalter hauptsächlich gegen das Hühnereiweiß (Bock & Atkins, 1990, S. 565 und Niggemann et al, 1999, S. 93), sowie gegen Kuhmilch, Nüsse, Soja, Erdnüsse, Fisch und Weizen (Sampson, 1992, S.36).

die atopische Dermatitis zunehmend zurück. Im Vordergrund stehen im Kleinkind- und Schulalter das durch eine Sensibilisierung auf inhalative Allergene ausgelöste Asthma bronchiale und die atopische Rhinokonjunktivitis (Robert, Zeiger, Heller, 1995, S. 1181-3). (siehe auch Abbildung 1) Nahrungsmittel assoziierte allergische Symptome bestehen in diesem Alter meist nur noch in Form einer Kreuzreaktion auf pollenassoziierte Nahrungsmittel³ (Niggemann, 2002, S. 216).

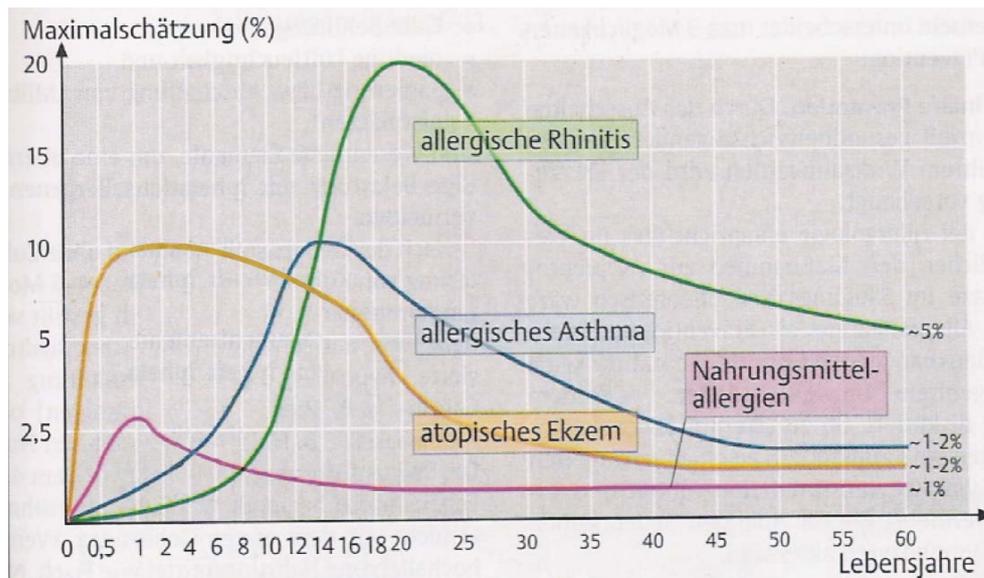


Abb.1 Periodenprävalenz atopischer Erkrankungen

Quelle: mod. nach <http://www.uniklinikumgiessen.de/pneumologie/h%E4u%20allerg%20kh%20.jpg>, 19.08.2010

Bei der multiresistenten Allergiestudie (MAS), für die deutschlandweit 7609 Neugeborene des Jahres 1990 beobachtet wurden, bestätigte sich, dass die atopischen Erkrankungen eine typische Periodenprävalenz aufweisen. Die Prävalenz für das atopische Ekzem ist demnach im dritten Lebensjahr am höchsten. Sie lag hier bei 14% der untersuchten Gruppe. Danach steigt die Prävalenz für Asthma und erreicht im fünften Lebensjahr mit etwa 10% ihren Höhepunkt. Die allergische Rhinokonjunktivitis spielt in den ersten Lebensjahren praktisch keine Rolle. Die Häufigkeit stieg aber mit dem Alter kontinuierlich an, mit zehn Jahren lag sie bereits bei fast 17% (Grüber et al, 2002, S.6). Der Höhepunkt der Prävalenz für die Rhinokonjunktivitis liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr (Ring et al, 2004, S.182).

2.3 Epidemiologie und Prävalenz atopischer Erkrankungen

In den letzten Jahrzehnten gab es eine deutliche Zunahme von Allergien. Isolauri spricht sogar von der Epidemie des 21. Jahrhunderts (Isolauri et al, 2004, S.1009). So kam es in der Schweiz von 1926 bis 1991 zu einem Anstieg der Rhinokonjunktivitis von 0,8% auf 11% (Ring et al, 2004 S. 19). Eine Studie, die Einschulungskinder in Brandenburg untersuchte, bestätigt diesen Trend. Danach hat sich die Prävalenz der Arzt diagnose einer allergischen Rhinitis seit 1994 von 0,66% auf 1,3% im Jahr 2000 verdoppelt. Im Gegensatz dazu ist die Prävalenz von Asthma und dem atopischen Ekzem nahezu gleich geblieben (vgl. <http://www.lasv.brandenburg.de/sixcms/media.php/4055/daeatop.15342429.pdf>, 05.08.2010). Allerdings stieg die Zahl der am allergischem Asthma erkrankten Personen laut Europäischem Allergie-Weißbuch bereits in den 80er Jahren um nahezu das Doppelte (UCB: <http://www.theucbinstituteofallergy.ucb.be/WhitePaper/ExecutiveSummery.htm>, 05.08.2010).

Allergien sind heute die häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter (Ring et al, 2004, S.179). So wurden bei dem im Robert-Koch-Institut veröffentlichten „Kinder und Jugendsurvey“ (KiGGS), 17.641 Kindern und Jugendlichen in Deutschland zur Lebenszeitprävalenz atopischen Erkrankungen befragt. Als Ergebnis lässt sich herausstellen, dass die Lebenszeitprävalenz atopischer Erkrankungen in Deutschland insgesamt bei 22,9% liegt. Die Lebenszeitprävalenz von Asthma bei 4,7%, die der Rhinokonjunktivitis bei 10,7% und die des atopischen Ekzems sogar bei 13,2%. Kinder mit Migrationshintergrund oder niedrigem Sozialstatus sind signifikant seltener von atopischen Erkrankungen betroffen. Jungen sind deutlich häufiger betroffen als Mädchen. Ein auffälliger Ost- West Unterschied ist 15 Jahre nach der Wiedervereinigung nicht mehr deutlich (vgl. Schlaud, Atzpodien, Thierfelder, 2007, S.701-710).

Wie die Ergebnisse einiger internationaler Querschnittstudien zeigen, treten Allergien in Deutschland im europäischen Vergleich tendentiell in mittlerer Stärke auf. Hierauf wird im Folgenden näher eingegangen.

Die International Study of Asthma an Allergy in Childhood (ISAAC) beschäftigt sich mit der Frage der Prävalenz atopischer Erkrankungen. Weltweit wurden hierbei knapp 770.000 Kinder und Jugendliche befragt. Die Ergebnisse variieren sehr stark. Die Prävalenz für Asthma liegt bei 2% bis 30%. So zeigen Kinder und Jugendlichen in Großbritannien und

Australien/Neuseeland die höchste Prävalenz, die niedrigsten Prävalenzen haben Kinder und Jugendliche in Osteuropa, China und Indonesien. Ähnlich große Variationen gibt es bei der Rhinokonjunktivitis und dem atopischen Ekzem. Die Spannweite der Prävalenz beträgt 4% bis 37% beziehungsweise 2% bis 20%. Deutsche Kinder und Jugendliche liegen bei Asthma im weltweiten Vergleich im oberen Drittel, bei der Rhinokonjunktivitis und dem atopischen Ekzem liegen sie im Mittelfeld. In Deutschland zeigt sich demnach eine Lebenszeitprävalenz von 10% bei Asthma, 13% bei der Rhinokonjunktivitis und 7% bei dem atopischen Ekzem (Vgl. Beasley et al, 1998, S.1225-32).

Auch die Prävalenz von Erwachsenen ist je nach Land unterschiedlich hoch. Im European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS) wurden weltweit aus 37 Regionen je 3000 Erwachsene befragt, um das Ausmaß von allergischem Asthma und allergischer Rhinitis zu erfassen. Die Prävalenz der allergischen Rhinitis reichte von 9,5% in Algerien bis zu 41% in Australien und Neuseeland. Bei Asthma variiert die Prävalenz weltweit zwischen 2% und 12%. Am häufigsten waren auch hier Australien und Neuseeland betroffen. Verglichen mit den anderen europäischen Ländern liegt Deutschland bei Asthma mit 2% bis 4% und 13-24% bei der Rhinokonjunktivitis im mittleren Bereich (Vgl. Burney et al, 1994 S.954-60).

Festzuhalten bleibt, dass die Zahl der an Allergien erkrankten Personen in den letzten Jahren stark zugenommen hat und ein großer Teil der Bevölkerung an Allergien leidet. Auch wenn im internationalen Vergleich die Häufigkeit von Allergien in Deutschland im mittleren Bereich liegt.

2.4 Ursachen und präventive Maßnahmen

Bei der Entstehung und Manifestation atopischer Erkrankungen spielen neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle. Da die Umweltfaktoren, im Gegensatz zur genetischen Prädisposition, direkt beeinflussbar sind, ist es wichtig, belegbare Einflussfaktoren in ein Therapiekonzept mit einzubeziehen und sie bei Studien als Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Zur Erläuterung wird auf diese Faktoren im Folgenden näher eingegangen.

Einflussnahme über die Ernährung

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass das *Stillen* einen protektiven Effekt auf die Entstehung frühkindlicher Atopien bis zum 3. Lebensjahr hat. Dies fasst eine

Metaanalyse zusammen, in der Studien der Jahre 1966-2000 untersucht wurden (Gdalevich et al, 2001, S.526). Sie verdeutlicht, dass sich das Stillen, besonders bei Kindern mit atopischer Diathese bei mindestens 3-monatiger Stillphase, protektiv auf die Entstehung eines atopischen Ekzems auswirkt.

Protektive Effekte zeigten sich auch in der deutschen Kinderernährungsinterventionsstudie (GINI) durch die Gabe von *hypoallergener Säuglingsnahrung* (Hydrolysate) bei Säuglingen, die nicht gestillt werden können (von Berg et al, 2003, S.539).

Atopiker weisen einen Mangel an ω -3-Fettsäuren auf (Yu, Duchsen, Björksen, 1998, S.733), was vermuten lässt, dass ω -3-Fettsäuren im Zusammenhang mit den immunologischen Prozessen einer Allergie stehen und die Gabe von ω -3-Fettsäuren oder der Verzehr von Fisch sinnvoll ist. Eine umfangreiche Metaanalyse konnte dies allerdings nicht bestätigen (van Gool, Zeegers, Thijs, 2004, S.737).

Diätetische Maßnahmen zur Allergieprävention (Meidung potentieller Nahrungsmittelallergene) werden kontrovers diskutiert. In einigen Studien (Zeiger et al, 1989, S.86; Chandra, Puri, Hamed, 1989, S.230) konnte eine allergenarme Ernährung (z.B. der Verzicht von Kuhmilch, Eiern oder Fisch) während des letzten Schwangerschaftsdrittels und der Stillperiode das Risiko einer atopischen Dermatitis senken. Neuere Studien stellen ein Risiko durch eine mögliche Mangelernährung in Folge einer Diät der Mutter fest und empfehlen daher keine diätetischen Maßnahmen (Kramer & Kakuma, 2004, S.450; Greer, Sicherer, Burks, 2008, S.188).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein wichtiger Einflussfaktor eine mindestens 3-monatige Stillphase ist und eine hypoallergene Säuglingsnahrung genutzt werden sollte, wenn das Stillen nicht möglich ist. Weitere Einflussfaktoren über die Ernährung konnten nicht eindeutig bestätigt werden.

Der Einfluss von Innenraumallergenen

Die Wirksamkeit der Expositionsvermeidung von durch Hausstaub oder Haustiere transportierten inhalativen Allergenen als Präventionsmaßnahme ist nicht eindeutig bewiesen. Zwar wurde der Einfluss in vielen Studien bestätigt (Munir, Kjellman, Björkstén, 1997, S.179; Wahn, 1997, S.767; Gold et al, 1999, S.233), andere Studien widerlegen diesen Zusammenhang jedoch. So weisen einige Studien nach, dass eine hohe Allergenexposition mit Tierhaaren zu einer Toleranzbildung führen kann (Platts-Mills

et al, 2001 S.755; Takkouche et al, 2008, S.861; Hesselmar et al, 1999, S.616). Einige Studien konnten den Zusammenhang zwischen der Exposition von Hausstaubmilben und Asthma nicht belegen (Lau et al, 2000, S.1395; Torrent et al, 2006, S.747). Zudem ist die Prävalenz von Asthma in Gebieten mit einer hohen Hausstaubmilbenbelastung genauso hoch wie in Gebieten mit geringer Belastung (Lau et al, 2000, S.1396).

Der Einfluss von Luftschadstoffen

Verschiedene Studien bestätigen, dass eine Rauchexposition im direkten Zusammenhang mit der Entstehung und Verstärkung eines Asthmas steht (Jaakkola, Nafstad, Magnus, 2001, S.581; Cook & Strachan, 1997, S.1092). Auch in der MAS-Studie wurde dieser Zusammenhang bestätigt. Kinder, deren Mütter rauchten, wiesen ein erhöhtes Risiko für eine allergische Sensibilisierung gegen nutritive Allergene auf (Grüber et al, 2002, S.8).

Expositionsstudien und epideminologische Studien lassen vermuten, dass toxische Stoffgemische an sich kein Kausalfaktor für die Entstehung einer Allergie sind, aber die Intensität einer Allergie verstärken können. Hierzu gehören Schwefeldioxid, Ozon, Schwebstäube und Dieselrußpartikel (v. Mutius, 2005, S. 264).

Daher lässt sich zusammenfassen, dass das Rauchen einen eindeutigen Einflussfaktor darstellt und eine hohe Exposition gegenüber den genannten Stoffgemischen zu vermeiden ist.

Die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWFM) hat klinische Leitlinien zur Allergieprävention entwickelt. Die Leitlinie zu Allergieprävention ist eine Leitlinie der Stufe 3,⁵ sie sieht im Überblick folgende Maßnahmen vor:

⁵ Klinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen zu Diagnose, Behandlung bzw. Prävention. Diese Empfehlungen sollten mit Hilfe von Evidenz basierten Studien entwickelt werden. In Deutschland werden die Leitlinien von der AWMF entwickelt. Allerdings sind nur Leitlinien der Stufe 3 evidenzbasiert (<http://www.cochrane.de/de/guidelines.htm> 15.07.2010).

TAB. 1 ÜBERBLICK AWMF ALLERGIEPRÄVENTIONSLEITLINIEN

Einflussnahme über die Ernährung	Einflussnahme auf Innenraumallergene	Der Einfluss von Luftschadstoffen
Stillen über 4 Monate	Ein Innenraumklima, das Schimmelpilzwachstum vermeiden	Exposition gegenüber Tabakrauch ist besonders während der Schwangerschaft zu vermeiden
Verwendung von hydrolysiertes Säuglingsnahrung bis zum 4. Lebensmonat bei Risikokindern, wenn Stillen nicht möglich ist	Keine Expositionsreduktion von Hausstaubmilben nötig	Die Exposition gegenüber Innenraumlufschadstoffen (z.B. Formaldehyd) und Kraftfahrzeug bedingten Emissionen gering halten
Ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung in der Schwangerschaft und Stillzeit, keine Diät zur Allergieprävention	Frühe Hundehaltung ist nicht mit einem höheren Allergierisiko verbunden	
Fischkonsum während der Schwangerschaft oder Stillzeit und bereits im 1. Lebensjahr des Kindes	Bei Risikokindern sollte die Katzenhaltung vermieden werden	
Keine sojabasierte Säuglingsnahrungen zur Allergieprävention		
Beikost aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht vor dem 4. Lebensmonat		
Verhinderung von Übergewicht, auch aus Gründen der Allergieprävention.		

Quelle: vgl. AWMF-Leitlinien-<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/061-016.pdf>
13.07.2010

Bei der Entstehung von atopischen Erkrankungen wird ein Zusammenhang zwischen der Stimulation des Immunsystems und dem Kontakt zu Bakterien gesehen. Darauf soll im nächsten Kapitel eingegangen werden.

2.5 Hygienehypothese

Die Hygienehypothese besagt, dass eine Ausreifung des Immunsystems nicht im ausreichenden Maße erfolgen kann, da die hohen Hygienestandards in den westlichen Industriestaaten eine zu geringe Konfrontation des Immunsystems mit Bakterien zulässt (Schaub, Lauener, von Mutius, 2006, S.973; Vercelli, 2006, S.735). Bestätigt wird diese Hypothese durch die Feststellung, dass eine erhöhte Endotoxin Konzentration, wie durch den Kontakt zu *Escherichia coli*, die Sensibilisierungen gegen Allergene reduziert (Braun-Fahländer et al, 2002, S.875; Gereda et al, 2000, S.168; Eder & Mutius, 2004, S.116).

Es gibt verschiedene Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer frühkindlichen Immunstimulation durch den Kontakt mit Bakterien und dem Verhindern von atopischen Erkrankungen sehen. So scheint ein regelmäßiger Kontakt mit Endotoxinen von Bakterien wie *Escherichia coli* im Kuhstall das Immunsystem zu stimulieren. Dies konnte bei einer Schweizer Studie aufgezeigt werden. Bauernkinder litten demnach signifikant seltener an einer Allergie als Nicht-Bauernkinder (Braun-Fahrländer et al, 1999, S.32; von Mutius et al, 2000, S.923). Dasselbe bestätigte sich in Studien in Österreich (Riedler et al, 2001, S.1132; Horak et al, 2002, S.1157), Finnland (Kilpeläinen et al, 2002, S.1134; Pekkanen, Xu, Järvelin, 2001, S.99) und Deutschland (von Ehrenstein et al, 2000, S.190).

In diesem Zusammenhang zu sehen ist auch, dass sich der frühe Kontakt mit anderen Kindern durch einen Kindergartenbesuch vor dem 2. Lebensjahr protektiv auf die Entstehung von Allergien auswirkt (Haby et al, 2000, S.381 und Kramer et al, 1999, S.453). Die Vermutung liegt nahe, dass diese protektive Wirkung durch einen frühzeitigen Kontakt mit Bakterien, die das Immunsystem trainieren, hervorgerufen wird.

Interessant ist, dass die Prävalenz von Allergien in Westdeutschland vor der Wende bei 9-11 jährigen Kindern signifikant höher war als in Ostdeutschland (von Mutius et al, 1994, S.362). Nach der Vereinigung kam es allerdings in den neuen Bundesländern zu einem Anstieg der Prävalenz (von Mutius et al, 1998, S.864). Daher weist vieles darauf hin, dass die Veränderung von Lebensgewohnheiten mit der Zunahme von atopischen Erkrankungen korrelieren (Nicolai et al, 1997, S.890; Krämer, Möllemann, Behrendt, 2001, S.637). So kann der frühzeitige Besuch einer Krippe, wie es im Osten üblich war, Ursache für die protektive Wirkung sein (Ring et al, 1999, S.203).

Wie bereits im Kapitel 2.3 erwähnt, haben Kinder aus niedrigeren sozialen Schichten ebenfalls seltener Allergien als Kinder aus wohlhabenden Familien. Dies mag an den höheren Hygienestandards wohlhabender Familien liegen oder auch daran, dass Kinder aus niedrigeren Schichten häufig mehr Geschwisterkinder haben. Denn laut Studienlage scheint sich auch der Kontakt zu Geschwisterkindern protektiv auf die Entstehung von Allergien zu wirken. So haben Kinder, die mit vielen Geschwistern aufwachsen, ein deutlich geringeres Allergierisiko als Einzelkinder (Ball et al, 2000, S.540 und Strachan et al, 1997, S.9). Auch hierbei bestätigt sich die Annahme, dass ein vermehrter Kontakt mit Bakterien das Immunsystem stimuliert.

Die AWMF Leitlinien geben hierzu folgende Empfehlung: „Es gibt Hinweise darauf, dass eine frühzeitige unspezifische Immunstimulation vor der Entwicklung atopischer Erkrankungen schützen kann. Zur unspezifischen Immunstimulation werden u. a. das Aufwachsen auf einem Bauernhof, der Besuch einer Kindertagesstätte in den ersten 2 Lebensjahren und eine höhere Anzahl älterer Geschwister gerechnet“ (AWMF-Leitlinien-Register <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/061-016.htm>, 13.07.2010).

3. Das Abwehrsystem des Gastrointestinaltraktes

Nachdem der Zusammenhang zwischen der Allergie und dem Kontakt mit Bakterien, beziehungsweise einer damit verbundenen Regulation des Immunsystems beschrieben wurde, soll folgend die Funktionsweise des gastrointestinalen Immunsystems und der Aufgabe, die die Bakterien dabei übernehmen, erklärt werden.

Die Darmoberfläche ist mit über 400m² die größte Kontaktfläche des Menschen zur Außenwelt (Frick & Autenrieth, 2009 S.33). Hierdurch ist der Darm mit einer Vielzahl von Substanzen aus der Außenwelt konfrontiert. Daher besteht die Notwendigkeit eines gut funktionierenden und komplexen Abwehrsystems gegen pathogene Mikroorganismen, Antigene und Toxine bei gleichzeitiger Toleranz gegenüber Nahrungsbestandteilen und Darmflora (Frick u. Autenrieth, 2009, S.33). In diesem System gibt es zwei wichtige Komponenten. Die „physiologische“-wandständige (autochthone) **Darmflora** und das eigentliche **darmassoziierte Immunsystem**, die in enger funktioneller Beziehung zueinander stehen, indem sie ein komplexes interaktives Abwehrnetz, die Kolonisationsresistenz, bilden (Van der Waaij, Berghuis-Devries, Lekkerkerk-van de Wees, 1971, S.405). Pathogene Mikroorganismen sind in der Regel nicht in der Lage, diesen Komplex zu überwinden. In den folgenden Teilkapiteln werden diese beiden Komponenten in ihrer Funktion beschrieben.

3.1 Die Darmflora

Um Effekte von Probiotika auf die Mikroökologie des Darms und damit auf den Wirt einordnen und die Erkenntnisse zu Wirkungsmechanismen bewerten zu können, soll zunächst kurz auf die physiologischen Mikroorganismen des Darms und ihre Bedeutung für den Wirt eingegangen werden.

3.1.1 Darmbesiedlung

Insgesamt 10^{14} Bakterien sind bei einem Erwachsenen im Gastrointestinaltrakt zu finden (Savage, 1977, S.107). Das sind 10-100-mal mehr Bakterien, als der Mensch Körperzellen besitzt (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S.2). Auch viele andere Körperteile sind mit Bakterien besiedelt, u.a. Haut, Vagina, Nase und Mund (Schulze et al, 2008, S.3). Die mikrobielle Besiedlung des menschlichen Körpers (Wirt) ist ein natürlicher Vorgang und für verschiedene Funktionen im Darm von herausragender Bedeutung. Im Normalzustand leben der Wirt und die Mikroorganismen in einer Symbiose miteinander (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S.17). Ungefähr 400-500 Bakterienspezies werden im Darm vermutet (Moore & Holdmann, 1974, S.966). Sie bilden eine Gesamtmasse von ca. 1- 1,5 Kg (Parlesak, 2009, S.63). Hierbei scheint es eine Art Kerngemeinschaft von Bakterien zu geben, die bei allen Menschen gleich ist; daneben gibt es Gruppierungen von einzelnen individuellen Bakterien (Moore & Holdeman, 1974, S.966).

Zu über 95 Prozent besteht die Darmflora aus (fakultativen) Anaerobiern (= Bakterien, für die Sauerstoff ein Zellgift darstellt) (Savage, 1977, S.111). Die Keimverteilung korreliert daher mit dem Sauerstoffgehalt. Je weniger Sauerstoff in den einzelnen Darmabschnitten vorhanden ist, desto größer ist die Anzahl der autochtonen Bakterien (Mc Cracken, Lorenz, 2001, S.3).

Im oberen Teil des Dünndarms (Duodenum) und im Magen ist die bakterielle Besiedlung deshalb eher niedrig. Sie liegt bei 10^1 - 10^3 KBE/ml (Simon & Gorbach, 1984, S.175). Ein anderer Grund für diese niedrige Besiedlung liegt in dem ungünstigen Milieu für die Mikroorganismen (siehe auch Kapitel 3.2.1), das zum einen durch die Sezenerierung von mehreren Litern Verdauungssekrete täglich entsteht und zum anderen durch die kontinuierliche Motilität des Darms und die Sezenerierung von Schleim (Mukos), wodurch die Anheftung der Mikroorganismen erschwert wird (Parlesak, 2009, S.66). Im Verlauf des Dünndarms nimmt die Besiedlung mit Darmbakterien bis 10^8 KBE/ml im terminalen Ileum zu (Simon & Gorbach, 1984, S.175). Sowohl Magen als auch proximaler Bereich des Dünndarms enthalten Laktobazillien, Streptokokken, Staphylokokken und Enterobakterien. Zusätzlich befinden sich im Dünndarm Bifidobakterien, die im Verlauf zunehmen und im terminalen Ileum zur dominanten Bakterienart werden. Zudem finden sich hier Bacteroide und Clostridien (Blaut & Loh, 2009, S.6). Im Dickdarm ist die

Keimdichte am höchsten, sie liegt bei 10^{10} - 10^{12} KBE/g Fäzes (Simon & Gorbach, 1984, S.175). Hier herrscht eine große Keimvielfalt. Es dominieren die Anaerobier wie Eubakterien, Clostridien, Streptokokken, Bifidobakterien, Fusobakterien, Lactobacillen, Enterobakterien und Staphylokokken (Blaut & Loh, 2009, S.6) Aus der Abbildung 2 wird deutlich, dass der größte Anteil der gesamten Mikroflora aus Bifidobakterien und Bacteroides besteht.

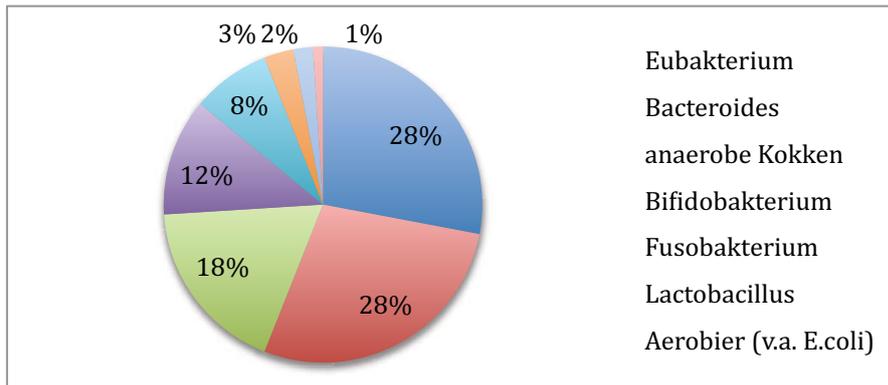


Abb.2 Bakterielle Besiedlung der Darmschleimhaut

Quelle: mod. nach Moore & Holdman, 1974, S.967 (eigene Darstellung)

3.1.2 Funktion und Bedeutung der Darmflora

Die Darmflora hat zwei wichtige Funktionen. Sie tritt in Wechselwirkung mit pathogenen Keimen, da sie einerseits ein natürlicher Konkurrent dieser Keime bei der Besetzung der Darmschleimhaut ist und andererseits durch die Erzeugung antimikrobieller Substanzen und die Milieuregulation eine für pathogene Keime ungünstige Entwicklungsbedingung schafft. Die andere Funktion der Darmflora besteht darin, den Wirt direkt zu unterstützen, indem sie die Darmwand mit Nährstoffen versorgt, die Darmperistaltik stimuliert, toxische Substanzen neutralisiert und das darmassoziierte Immunsystems trainiert. Auf diese Aufgaben soll im Folgenden näher eingegangen werden, da sie für das Verständnis der Funktion von Probiotika wichtig sind.

Mikrobielle Barriere gegen pathogene Keime & Erzeugung antimikrobieller Substanzen

Die Darmflora bildet durch eine sehr enge Besiedlung des Gastrointestinaltraktes eine Barriere vor der Schleimhaut, wodurch pathogene Keime keine Anheftungspunkte finden. So entsteht eine Schutzbarriere vor dem Eindringenden pathogener Keime (Guarner, Malagelada, 2003, S.514).

Daneben ist die Mikroflora in der Lage, antimikrobiell wirksame Substanzen – so genannte Defensine – auszuschütten. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um Mikrozine, Colizine oder Lantibiotika (Baba & Schneewind, 1998, S.67). Des Weiteren produziert die Darmflora Substanzen mit bakteriostatischer Wirkung wie dekonjugierte Gallensäuren, Peroxidase, Schwefelwasserstoff und kurzkettige Fettsäuren (Freter et al, 1983, S.677). So üben Bakterien neben der reinen Raumbeanspruchung auch eine aktive Abwehr gegen pathogene Keime aus.

Die Unterstützung des Wirts erfolgt durch folgende Vorgänge:

Versorgung der Darmwand mit Nährstoffen

Die erwähnten fermentierten kurzkettigen Fettsäuren⁶ werden zum großen Teil von der Kolonmukosa resorbiert und zur Energieversorgung dieser herangezogen. Mehr als 70% des Energiebedarfs der Mukosa werden so gedeckt (Roediger, 1980, S.796).

Milieu, Stabilität und Regulation

Die kurzkettigen Fettsäuren sorgen lokal für eine Absenkung des Ph-Werts (Freter et al, 1983, S.679). Dieses saure Milieu ist besonders im Dickdarm wichtig für die Stabilität der autochtonen Darmflora (Schulze et al, 2008, S.26). Wichtig für die Regulation des Milieus ist außerdem ein sehr niedriges Redoxpotenzial, da – wie bereits erwähnt – der größte Teil der Darmflora anaerobe Bakterien sind. Dies wird erreicht, durch den Verbrauch von Sauerstoff, mittels fakultativ aerobe Bakterien, wie Escherichia coli (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S.69).

Anregung der Darmperistaltik

Kurzkettige Fettsäuren wirken stimulierend auf die glatte Muskulatur und unterstützen hiermit die Peristaltik, wodurch der Abtransport der Nahrung bzw. des Stuhls gefördert wird. Gleichzeitig regen die Fettsäuren die Durchblutung der Darmschleimhaut an (Schulze et al, 2008, S.26).

Neutralisierung toxischer Substanzen

Die Darmflora leistet einen wichtigen Beitrag zum Schutz des Darms vor Toxinen. Einige Darmbakterien haben die Fähigkeit Toxine abzubauen oder sie zu inaktivieren, wie es bei

⁶ Die Ernährung spielt bei der Zusammensetzung der Darmflora eine wichtige Rolle. Dies gilt besonders für Ballaststoffe, da diese zu den wichtigen Fettsäuren fermentiert werden. Sie entstehen als Stoffwechselprodukt bei der Fermentation, dies sind vor allem Essigsäure, Propionsäure und Butyrat (Kasper, 2009, S.97).

Nitrosaminen, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Hydroxyacetylaminofluoren und Azoverbindungen der Fall ist (Chatwick, George, Claxton, 1992, S.444). Einige Keime sind außerdem in der Lage Stickstoff, bei einer kohlenhydratreichen Kost, zu fixieren und damit die Stickstoffbilanz im Körper mit zu regulieren (Bently, 1984, S.654).

Stimulation des darmassoziierten Immunsystems

Die Darmflora ist maßgeblich an der Entwicklung des Immunsystems beteiligt. Dies lässt sich aus den zuvor beschriebenen Vorgängen folgern. Hinzu kommt, dass ein Überwinden der Darmschleimhaut einzelner Bakterien bei einer normal funktionierenden Darmschleimhautbarriere, in einem kontrollierten Maß stattfindet. Dieser Prozess wird Translokation genannt (Neutra, Mantis, Kraehenbuhl, 2001, S.1007). Hierbei werden die Bakterien ganz gezielt über die M-Zellen eingeschleust (siehe auch Kapitel 3.2.2), was für einen Trainingseffekt der Immunabwehr von Bedeutung ist (Schulze et al, 2008, S. 89). Gleichzeitig wird die Darmschleimhautbarriere maßgeblich durch die Darmflora geschützt. Eine erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut führt zu einem unkontrollierten Übertritt von großmolekularen Antigenen aus dem Darmlumen in das Lymphsystem und in den Blutkreislauf, was wiederum zu infektiösen und allergischen Reaktionen führen kann (Bjarnason, MacPherson, Hollander, 1995, S.1576). An keimfrei aufgezogenen Tieren wurde gezeigt, dass diese in der normalen Umwelt kaum eine Überlebenschance haben und schon nach kurzer Zeit an einfachen Infektionen sterben. Bekommen diese Tiere hingegen die darmspezifischen Bakterien überleben sie (Haralambie, 1992, S.12; Thompson & Trexler, 1971, S.233). Dies verdeutlicht, wie wichtig die Darmflora für das Immunsystem von Säugetiere ist.

Eine weitere Fähigkeit der Darmflora ist die Kommunikation der Darmflora. Die Mikroorganismengemeinde ist in der Lage, die Bakteriendichte zu analysieren und kann so erkennen, wann die Populationsdichte groß genug ist, um bestimmte Aktivitäten wie Ausschwärmen oder Zellteilung ausführen zu können (Quorum sensing) (Reading & Sperandio 2006, S.1). Durch Signalmoleküle können die Mikroorganismen aber nicht nur untereinander, sondern auch mit den Darmepithelzellen und dem darmassoziierten Immunsystem kommunizieren. Diese Fähigkeit wird Crosstalk genannt (Clavel & Haller, 2007, S.31).

Damit die beschriebenen Vorgänge einwandfrei funktionieren, ist es wichtig, dass sich die Darmflora schon in den ersten Lebenstagen eines Säuglings gesund entwickeln. Dazu im folgenden Teil-Kapitel mehr.

3.1.3 Entwicklung der Darmflora

Vor der Geburt ist der Verdauungstrakt weitgehend steril. Bereits während des Geburtsvorgangs kommt das Neugeborene in Kontakt mit Bakterien und die Erstbesiedlung des Darms beginnt (Fanaro, Chierici, Guerinni, 2003, S.49). Bei einem natürlichen Geburtsvorgang werden im besonderen Maße die Mikroorganismen der Mutter aus Vagina und Darm übertragen (Maändar & Milkelaar, 1996, S.33). Die Erstbesiedlung ist ansonsten stark abhängig von den in der direkten Umgebung vorkommenden Keimen (Tannock et al, 1990 S.1227). Kinder, die per Kaiserschnitt geboren wurden und dadurch nicht den diversen Keimen während der vaginalen Entbindung ausgesetzt sind, weisen interessanterweise im Alter von 2 Jahren häufiger atopische Erkrankungen auf (Negele et al, 2004, S.50).

Die Besiedlung des Darms eines auf natürliche Weise zur Welt gekommenen Neugeborenen verläuft nach einer bestimmten Reihenfolge (siehe auch Abbildung 3). Im Darm eines Neugeborenen befindet sich noch eine relativ große Masse an Sauerstoff. In den ersten 24-48 Stunden nach der Geburt siedeln sich daher zunächst aerobe Keime an, darunter vor allem *Escherichia coli* Bakterien, aber auch Enterokokken und Laktobazillen diese verbrauchen den vorhandenen Sauerstoff zu einem großen Teil (Blaut & Loh, 2009, S.5). Nachdem ein bis zwei Tage später der Sauerstoffgehalt stark gesenkt wurde, herrscht ein hohes Redoxpotenzial und es können sich auch Anaerobier wie *Bacteroides* und *Bifidobacterium* ansiedeln (Mitsuoka, 1992, S.439). Die Aerobier sind somit wichtig, um das richtige Milieu für die spätere Besiedlung mit Anaerobiern zu schaffen, die später einen Großteil der Bakterienflora ausmachen (Schulze et al, 2008, S.13).

Mit Einführung der Nahrung beginnt die Entwicklung hin zu einer für Erwachsene typischen Darmflora (Kasper, 2009, S.98). Bis zum dritten bis fünften Lebensjahr entwickelt sich die Darmflora weiter, bleibt dann aber das ganze Leben über mehr oder weniger konstant (Mitsuoka, 1992, S.439).

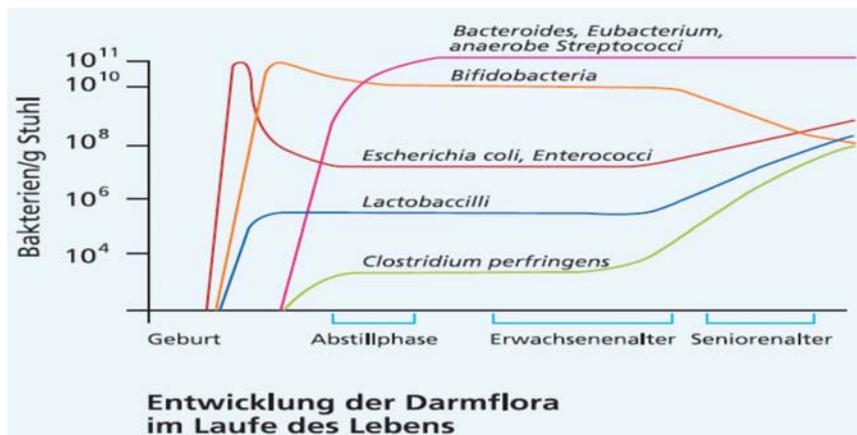


Abb.3 Entwicklung der bakteriellen Besiedlung im Darm Quelle: vgl. Mitsuoka, 1992, 438-46 aus: http://probiotika.gesundheit.com/images/probiotik/prob2_17/09_veraenderung_darmflora_th.gif, 20.08.2010

In den Industrieländern scheint sich mit Verbesserung der Hygienestandards eine Veränderung in der Erstbesiedlung durchzusetzen (Adlerberth et al, 2007, S.347). Die Besiedlung mit *E. coli* läuft verzögert ab, während sich Staphylokokken ausbreiten (Adlerberth et al, 2006 S.99-100). Es wird vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen der Veränderung in der Erstbesiedlung und der epidemiologischen Entwicklung von Allergien besteht. Daher soll die Behandlung mit Probiotika die Darmflora bereits in dieser wichtigen Entwicklungsphase regulieren und damit gleichzeitig eine Entgleisung des Immunsystems im Sinne einer Allergie verhindern.

Der Zusammenhang zwischen Darm und Immunsystem soll im folgenden Kapitel beschrieben werden.

3.2 Das darmassoziierte Immunsystem

Die Gesamtheit der Immunzellen und Strukturen werden als GALT (= Gut associated Lymphoid Tissue) bezeichnet. Das GALT ist die längste Anhäufung von lymphatischem Gewebe im Körper (Shi & Walker, 2004, S.494). Etwa 70% aller Immunzellen des Körpers befinden sich im darmassoziierten Immunsystem, weswegen das GALT eine herausragende Bedeutung für das Immunsystem des Körpers hat (Diderlaurent et al, 2002, S.65). Da das Darmsystem – wie zuvor erwähnt – die größte Kontaktfläche des Körpers zur Außenwelt bildet, entscheidet sich auch im besonderen Maß an dieser Stelle, wie und ob das Immunsystem auf eine Substanz reagiert. Entgleisungen dieses System können z.B. zu Allergien führen. Zum Verständnis dieses Vorgangs ist es wichtig,

einzelne lymphatische Strukturen des GALT, deren Immunzellen und die Funktionsabläufe sowie den Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion zu beachten.

3.2.1 Spezifische Immun-Zellen und Strukturen

Um den Eintritt fremder Substanzen in das Körperinnere zu verhindern, sind Keime zunächst nicht immunologischen Abwehrkomponenten ausgesetzt. Dazu gehören die beschriebene wandständige Darmflora mit ihren antibakteriellen Substanzen, die Verdauungssekrete und die Peristaltik, durch die bereits ein Großteil der oral aufgenommenen Keime abgetötet wird (Walker, 1976, S.901). Außerdem bilden die Darmschleimhautzellen mit den so genannten *Tight junction* (Verknüpfungsstellen zwischen den einzelnen Zellen) eine mechanische Barriere. Sie trennt das Darmlumen vom Körperinneren. Durch die von Darmschleimhautzellen produzierten antimikrobiellen Substanzen und Darmschleim (Mukos) besteht ein zusätzlicher Abwehrschutz (McCracken, 2001, S.3). Die Darmschleimhautzellen lassen sich in unterschiedliche Zellpopulationen unterteilen: die Panethzellen (Produktion antimikrobieller Substanzen), Becherzellen (Schleimproduktion), enteroendokrine Zellen (Hormonproduktion), M-Zellen des Follikel-assoziierten Epithel (Antigenaufnahme) und Enterozyten (Nahrungsaufnahme und Immunfunktion) (Falk et al, 1998, S.1160). Für eine spezifische Immunabwehr ist es wichtig, dass das darmassoziierte Immunsystem zwischen pathogenen und apathogenen Bakterien und Nahrungsbestandteilen unterscheiden kann. Auf apathogene Keime und Nahrungsbestandteile reagiert der Körper mit der so genannten „oralen Toleranz“ (Frick & Autenrieth, 2009, S.40). Würde das Immunsystem nicht differenziert auf diese Bestandteile reagieren, bestände ständig eine Immunantwort mit der Folge einer chronischen Entzündung (Schütt & Bröker, 2009, S.77).

Es gibt Immunzellen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems. Zu dem angeborenen Immunsystem gehören die Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen und Epithelzellen. Die Immunzellen des spezifischen Immunsystems sind B-Zellen, T-Zellen und dendritische Zellen (Renz-Polster, Krautzig, Braun, 2004, S.345). Wichtige lymphatische Strukturen des GALT sind das *Follikel assoziierte Epithel (FAE)*, die *Peyerschen Plaques* und die *mesenterialen Lymphknoten (mLN)*.

Joseph Hans Conrad Peyer hat 1677 das makroskopisch sichtbare lymphatische Aggregat, die *Peyerschen Plaques* beschrieben. Es sind mehrere Lymphfollikel –

bestehend aus Keimzentren, umschlossen von der Korona oder Mantelzone. (Papst & Rothkötter, 2006, S.6), in der naive B-Zellen zur Bildung von IgA aktiviert werden (Cebra, Logan, Weinstein, 1991, S.394). In der interfollikulären Region befindet sich außerdem das T-Zell Areal (Papst & Rothkötter, 2006, S.6).

Die *mLN* liegen im Mesenterium und gehören im engeren Sinne nicht mehr zum GALT. Sie sind aber dennoch von zentraler Bedeutung für das Immunsystem. Es sind Lymphknoten, die durch efferente Lymphgänge mit dem GALT verbunden sind (Papst & Rothkötter, 2006, S.6).

Das *FAE* ist ein Teilbereich der Darmwand, in dem sich viele M-Zellen, jedoch an dieser Stelle keine Zotten und Krypten befinden. Der subepitheliale Dom ist der unter den M-Zellen befindliche Bereich und dehnt sich in das Darmlumen hinein (Wershil & Furuta, 2008, S.381). Über den Dom sind die M-Zellen und die Peyerschen Plagues miteinander verbunden (Tlaskalová-Hogenova et al, 2004, S.101).

Unter der Darmschleimhaut liegt die *Lamina propia*, der Wirkungsort für immunologische Reaktionen. In ihm befindet sich ein Netzwerk von dendritischen und anderen Immunzellen (Papst & Rothkötter, 2006, S.3).

Weitere Strukturen des GALT sind *isolated lymphoid follicle (ILF)*; hierunter versteht man Aggregationen von Immunzellen, die vor allem zwischen den Epithelzellen der Darmwand liegen. Es wird vermutet, dass diese Strukturen ähnlich wie die Peyerschen Plagues agieren können (siehe hierzu auch Abb. 4).

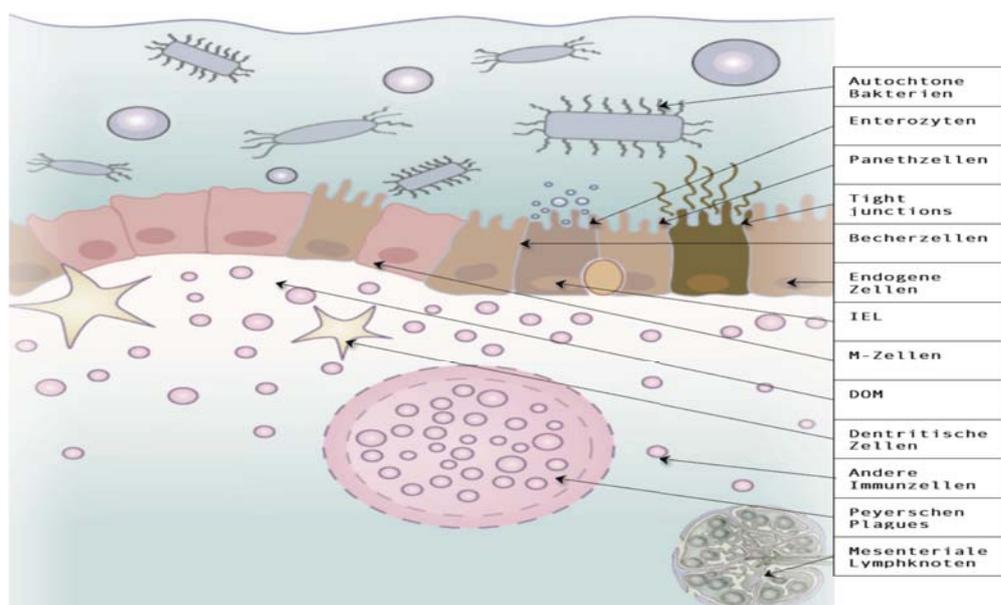


Abb. 4 Aufbau des GALT Quelle: eigene Darstellung

3.2.2 Abwehrmechanismen im GALT

Keime werden von den *Pattern Recognition Receptors (PRR)* erkannt. PRR sind Proteinrezeptoren auf Immunzellen. Zu den PRR gehören z.B. die *Toll like Rezeptoren (TLR)* (Frick & Autenrieth, 2009, S.34-35), die die gemeinsamen Erkennungsmuster der Bakterien, die "pathogen associates molecular pattern" (PAMP) identifizieren. Auch Pilze, Viren und Parasiten verfügen über ähnliche Strukturen. Ein Beispiel für diese Erkennungsmuster sind die Lipopolysacharide (LPS), auch Endotoxine genannt, welche 75% der Oberfläche von gramnegativen Bakterien ausmachen (Parlesak, 2009, S.63). Da die nicht-pathogenen, autochtonen Bakterien die gleichen Erkennungsmarker haben, schlägt Didierlaurent vor, diese Marker allgemein als *microbe-associated molecular patterns (MAMPs)* zu bezeichnen (Didierlaurent et al, 2002, S.62). Wenn die Rezeptoren durch die Erkennungsmuster auf Keimen aktiviert sind, werden die Zellen zu einer Ausschüttung von Entzündungs- und Abwehrmediatoren wie Zytokinen angeregt und versetzen das Immunsystem damit in Alarmbereitschaft (Takeda & Akira 2001, S.209). So können Entzündungsreaktionen ausgelöst werden. Dieser Reaktionsablauf ermöglicht eine sehr schnelle, allerdings unspezifische Immunantwort.

Im Gegensatz dazu wird durch das erworbene Immunsystem mit Hilfe von Antigenrezeptoren eine spezifische Immunantwort auf Antigene ausgelöst. Dies erfolgt im GALT zu 80% in Form einer IgA Reaktion (Brandtzaeg, Farstad, Haraldsen, 1999, S.271). Diese Immunantwort ist sehr effektiv, wenn auch etwas langsamer, bildet dafür aber eine Gedächtnisfunktion, welche beim zweiten Kontakt eine schnellere Reaktion ermöglicht (Schütt & Bröker, 2009, S.64).

Das Besondere der spezifischen Immunreaktion aller Schleimhäute ist die Fähigkeit IgA zu produzieren (Bode & Papst, 2009 S.24). Das IgA des Darms hat zudem die Eigenschaft, durch einen besonderen Aufbau sehr resistent gegenüber endogenen und mikrobiellen Proteasen zu sein (= sIgA), (Didierlaurent et al., 2002, S.64). Damit diese spezifische Immunantwort im Darm stattfinden kann, müssen Antigene aus dem Darmlumen aufgenommen und in das subepitheliale lymphatische Gewebe transportiert werden, um es dort den Immunzellen zu präsentieren. Drei Zelltypen sind in der Lage, Antigene durch die Darmwand zu transportieren, die Epithelzellen, M-Zellen und dendritische Zellen (Didierlaurent et al, 2002, S.65). Hauptverantwortlich für diesen

Transport sind die M-Zellen (M=microfold). Durch die M-Zellen werden nicht nur Antigene, sondern auch Proteine, Bakterien, Viren und nichtinfektiöse Partikel aufgenommen, sowie Proteinteilchen und lösliche Proteine wie Blütenpollen und andere Allergene (Gebert, 1997, S.460). Dies könnte eine Rolle beim Auslösen von Allergien spielen (Neutra, Mantis, Kraehenbuhl, 2001, S.1008). Die Antigene werden dann von den sich im Dom befindlichen dendritischen Zellen aufgenommen, phagozytiert und präsentiert (Foti, Ricciardi-Castagnoli, 2005, S.394). Die dendritischen Zellen können ihre Dendriten auch direkt in das Lumen strecken, die Umgebung nach Antigenen abtasten und diese aufnehmen (Foti, Ricciardi-Castagnoli, 2005 S.394). Die dendritischen Zellen wandern nach Antigenaufnahme in das interfollikuläre T-Zellareal der Peyerschen Plaques oder direkt in die mLN und prozessieren die Antigeninformation dort den T-Zellen, wodurch diese aktiviert werden (Wershil & Furuta, 2008, S.381). Die aktivierten T-Zellen wandern in das B-Zell-Areal, um diese zur Bildung von Immunglobulinen anzuregen (Schütt & Bröker, 2009, S.68). Zunächst werden die so aktivierten, naiven B-Zellen zu Lymphoblasten und wandern als solche über die Lymphgefäßen in den Blutkreislauf. Dort zirkulieren sie und durchqueren auf diese Weise auch andere Schleimhäute des Körpers, beziehungsweise deren lymphatisches Gewebe (Beckmann & Rüdler, 2000, S.70). Über diesen Weg steht das GALT mit anderen Schleimhäuten des Körpers in Verbindung. Die Gesamtheit dieser lymphatischen Gewebe der Schleimhäute wird MALT genannt (mucosa associates lymphoid tissue) (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S.8). Rund 10% dieser Lymphoblasten verbleibt in den MALT-Strukturen der Bronchialschleimhaut, der Konjunktiven, der Milchdrüsen, der Mundschleimhaut, der Nasenschleimhaut, der Vagina und/oder der Blase (Brandzaeg, Farstad, Haraldsen 1999, S.268). Der größere Teil der Lymphoblasten (90%) kehrt, mit Hilfe von speziellen Rezeptoren (Agace, 2010 S.23), zur terminalen Differenzierung zur IgA produzierenden Plasmazellen wieder in die Lamina propia des Darms zurück. Dieser Vorgang wird als Homing bezeichnet (Brandzaeg Farstad, Haraldsen 1999, S.269). Auf diese Weise sind die Schleimhäute des Körpers immunologisch miteinander verbunden, was therapeutisch interessant ist, um extraintestinale Schleimhäute über die Verabreichung von Bakterien (Probiotika) zu stimulieren. So wird davon ausgegangen, dass über die Darmschleimhaut andere Schleimhäute, wie die Haut beim atopischen Ekzem, die Nasenschleimhaut bei der

allergischen Rhinokonjunktivitis oder die Bronchialschleimhaut beim allergischen Asthma therapierbar sind (Beckmann & Ruffler, 2000, S.72).

Das von den Plasmazellen produzierte sIgA wird in das Darmlumen transportiert, es kann dort mit Antigenen einen Komplex bilden (Antigen-Antikörper-Komplex) (Mac Pherson et al, 2008, S.15). Dieser Komplex wird durch M-Zellen in das Darmepithel transportiert, dort den dendritischen Zellen präsentiert und fördert in den Peyerschen Plaques eine orale Toleranz (Corthesy, 2007, S.28). Dies ist die herausragende Bedeutung des sIgA, für die Erhaltung einer funktionierenden Epithelzellbarriere, die durch eine dauerhafte Entzündung gefährdet wäre (Schütt & Bröker, 2009, S.109).

Das sIgA ist auch verantwortlich für die Kontrolle der Darmflora. Durch Bindung an die Darmflora wird verhindert, dass sich die Bakterien an das Darmepithel anheften können und so unkontrolliert in das Körperinnere eindringen (Mac Pherson et al, 2008, S.19). Wenn dies doch geschieht, werden diese im Regelfall vom sIgA erkannt und entweder in das Darmlumen zurück befördert (clearance-Funktion) oder von Makrophagen (Freßzellen) aufgenommen und phagozytiert (Mac Pherson et al, 2008, S.18).

3.2.3 GALT und Allergien

Die T-Zellen sind durch die Bildung von Zytokinen mit verantwortlich für eine immunologische Entzündungsreaktion oder eine orale Toleranz. An diesem Geschehen sind auch Antigen-präsentierende Zellen wie B-Zellen, Monozyten und dendritische Zellen beteiligt. Da diese Beteiligung zum Verständnis der allergischen Reaktion nicht grundlegend wichtig ist, soll auf sie weiter eingegangen werden. T-Zellen werden anhand ihrer Zytokin-Sekretion in verschiedene Untergruppen TH1, TH2 und T-reg unterteilt (Schütt & Bröker, 2009, S. 74) (siehe auch Abbildung 5.). Allergische Reaktionen werden assoziiert mit einem Ungleichgewicht der TH1/ TH2 Untergruppe (Magnan et al, 2000, S.286; Holt et al, 2004 S.695). Regulatorische T-Zellen sind durch die Produktion der Zytokine TGF- β und IL10 in der Lage, sowohl die TH1 als auch die TH2 Entzündungsreaktion zu unterdrücken (Schütt & Bröker, 2009, S.75). Diese Zytokine fördern die Synthese von sIgA und wirken somit antiinflammatorisch (Schütt & Bröker, 2009, S.76). Es konnte nachgewiesen werden, dass es bei einem Mangel dieser Zytokine zu einer spontanen Entzündung des Darms kommt (Roers et al, 2004, S.1295). Die autochtone Darmflora scheint eine Immunreaktion zu unterdrücken, indem sie die

Ausschüttung von IL-10 und TGF- β erhöht und dadurch auch die orale Toleranz fördert (Guarner, 2006, S.8).

TH2 assoziierte Zytokine sind u.a. IL4, IL5, IL9 und IL13 (Baranuik, 1997, S.764), sie spielen eine entscheidende Rolle bei der im Rahmen einer antiparasitären Abwehrreaktion oder einer allergischen Reaktion stattfindenden Stimulation der Mastzellen und eosinophilen Granulozyten durch IgE und einer damit verbundenen Entzündungsreaktion durch die Ausschüttung von Histamin (Ring (b), 2004, S.34-35).

Neugeborene kommen natürlicherweise mit einem TH2 Überangebot zur Welt (Holt, Sly, Björkstén, 1997, S.55), wobei dieses Überangebot auf natürliche Weise nach kurzer Zeit ausgeglichen wird. Studien zeigen, dass dieser Ausgleich bei Atopiker-Kindern nicht stattfindet (Tang, Coleman, Kemp. 1995 S.519; Hoekstra et al, 1997, S.1258).

TH1 ist verantwortlich für die Ausschüttung der Zytokine Interferon- γ (IFN), Tumornekrosefaktor- α (TNF) und Interleukin-1 (IL), IL-2, IL-6 und IL-12 (Baranuik, 1997, S.764). Unter einer bakteriellen Belastung werden diese proinflammatorische Zytokine der TH1 Linie ausgeschüttet (Schütt & Bröker, 2009, S.74). Die TH1-dominierte Reaktionslage steht in Konkurrenz zu dem TH2 Weg und verhindert somit eine allergische Reaktion (Martinez, 1999, S114). Eine besonders starke Immunstimulation haben gramnegative Bakterien wie Escherichia coli durch die LPS Membran (Rietschel et al, 1996, S.39).

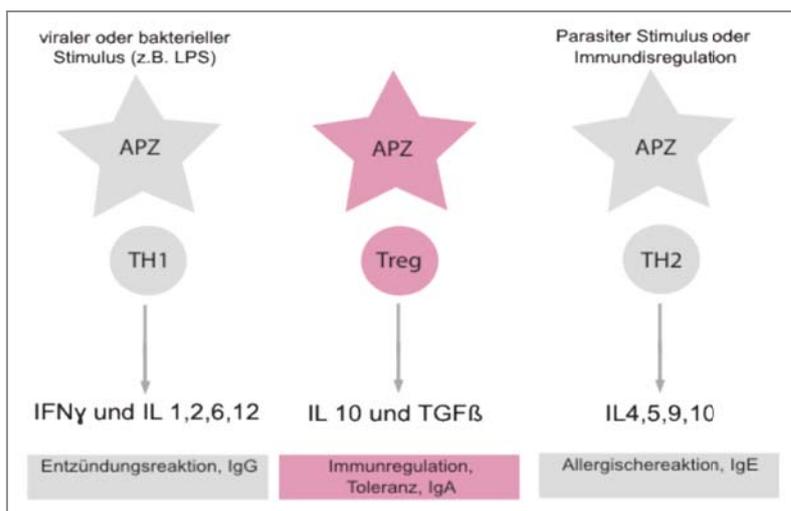


Abb.5 T-Zellen und Zytokinreaktion

Quelle mod. nach Schütt & Bröker, 2009, S. 74 eigene Darstellung

4. Probiotika

Der Begriff "Probiotika" kommt aus dem griechischem und bedeutet „für das Leben“ (Van der Aa, 2010, S.e355). Probiotika werden für die Herstellung von Lebensmitteln, als Futterzusatzstoff in der Nutztierhaltung und als Arzneimittel eingesetzt. In der Lebensmittelherstellung werden Milchsäurebakterien wie Laktobazillen oder Bifidobakterien verwendet. Probiotische E. coli werden hingegen nur im medizinischen Bereich bei Tieren und Menschen genutzt (Schulze et al, 2008, S.102-103). Angewendet werden Escherichia coli in der Veterinärmedizin und der Humanmedizin bei gastrointestinalen Infektionen. Beim Menschen werden probiotische Escherichia coli zusätzlich bei extraintestinalen Erkrankungen eingesetzt (siehe Tabelle 2). Definiert werden Probiotika von der WHO als lebende Mikroorganismen, die in ausreichend zugeführter Menge eine gesundheitsfördernde Wirkung auf den Menschen haben. Diese Definition bezieht sich allerdings ausschließlich auf Lebensmittel (Araya et al, 2001, S.5). In den nachstehenden Teil-Kapiteln sollen Probiotika unter den folgenden Aspekten näher betrachtet werden:

- Überlebensfähigkeit im Produkt und im Gastrointestinaltrakt
- Sicherheit des Probiotikapräparats (z.B. Apathogenität)
- Nachweisbarkeit des Wirkmechanismus (z.B. Optimierung des Milieus)
- Nachweisbarkeit des gesundheitlichen Nutzens (bei bestimmten Erkrankungen)

4.1 Überlebensfähigkeit von Lebendbakterien

Die Überlebensfähigkeit eines Probiotikums ist von der Art des Bakteriums und von der Art der Aufbewahrung abhängig. Anerobe Mikroorganismen (z.B. Bifidobakterien) haben eine geringere Überlebenschance, wenn bei der Verarbeitung nicht auf eine Sauerstoffschutzatmosphäre geachtet wird. Grampositive Bakterien (wie Laktobazillen) sind durch ihre Zellwandmehrschichtigkeit stabiler als gramnegative Bakterien (wie Escherichia coli). Probiotika werden häufig als gefriergetrocknetes Produkt produziert. Daher sollten Probiotikapräparate zur Erhaltung der Lebenskeimzahl bei Kühlschranktemperatur gelagert werden (Schulze et al, 2008, S. 54-55).

Grundvoraussetzung für die Wirkung im Darm ist die Überlebensfähigkeit oral aufgenommener Mikroorganismen durch die nicht immunologischen

Abwehrmechanismen (siehe Kapitel 3.2.2). Auf diese Substanzen sensibel reagierende Mikroorganismen wie es bei *Escherichia coli* der Fall ist müssen geschützt werden. Dies geschieht im Allgemeinen durch eine Hartgelatine-Kapsel mit einer zusätzlichen Lack-Ummantelung (Schulze et al, 2008, S. 55).

Ob sich Probiotika an der Darmschleimhaut ansiedeln können, ist nicht gesichert. Zur Adhäsion müssen freie Andockstellen an der Darmschleimhaut vorhanden sein. Im Regelfall stellt die Mikroflora ein relativ stabiles Ökosystem dar, dass nur nach drastischer Störung wie nach einer antibiotischen Behandlung über einen längeren Zeitraum Nischen freigibt, in denen sich Bakterien ansiedeln können (Mayer, 1991, S.13-14). Wahrscheinlicher ist es, dass Mikroorganismen im Normalfall nur temporär anwesend sind (=persistieren). Diese Annahme wird durch Studien gestützt, die nahelegen, dass die Probiotika nach Unterbrechung der oralen Einnahme wieder verdrängt werden (Alander et al, 1999, S.353; Donnet-Hughes et al, 1999, S.869). Die bereits bestätigten positiven Wirkungen von Probiotika lassen jedoch vermuten, dass diese Persistenz ausreicht, um eine Wirkung auf die Darmschleimhaut und das Immunsystem zu erzielen (Saarela et al, 2000, S.199; Kasper, 2009, S.134).

4.2 Sicherheit der Probiotikapräparate

Probiotische Präparate müssen klinisch untersucht werden um unkalkulierbare Nebenwirkungen zu verhindern. In vivo Experimente an Tieren zur Prüfung der Toxizität von Probiotika ist bei Arzneimitteln vorgeschrieben (Pavan, Desreumaux, Mercenier, 2003, S.696). Sie sind nicht bei allen Probiotikastämmen gleich streng. So sind die Anforderungen an Untersuchungen von Bakterien aus pathogenen Gattungen wie Streptokokken und *Escherichia coli* höher als beispielsweise bei Laktobazillen (Schulze, 2008, S.64). Da es sich bei Probiotika laut Definition um Lebendbakterien handelt und die Reaktionsweise damit artspezifisch sein kann, ist die Risikoabschätzung für den Menschen selbst nach Tierversuchen mit positiven Ergebnissen nur bedingt aussagekräftig (Salminen et al, 1998, S.96). Prüfungen am Menschen sind daher entscheidend, um eine Aussage über die Sicherheit des Probiotikums machen zu können. In diesem Sinne durchgeführte Untersuchungen liegen bei vielen Laktobazillen, einigen Bifidobakterien, *Enterococcus faecium*, *Sacharomyces boulgardii* und *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 vor (Schulze et al, 2008, S.68).

4.3 Wirkungsmechanismen der Probiotika

Bereits zu Beginn des vorigen Jahrhunderts war bekannt, dass fermentierte Milchprodukte Durchfallerkrankungen positiv beeinflussen können. Metschnikoff erkannte, dass die Ursache dafür in den in fermentierten Milchprodukten enthaltenen Milchsäurebakterien lag. Er erhielt 1908 für seine Forschung den Nobelpreis (Kaufmann, 2008, S.706). 1916 publizierte Alfred Nissle seine Beobachtungen zur antagonistischen Wirkung von Kolibakterien gegenüber pathogenen Keimen (Loew, 2000, S.15). In den letzten Jahren wurde vermehrt die Wirksamkeit der Probiotika untersucht, wobei die Zahl der Studien sehr schnell anstieg. Die Wirkmechanismen vieler probiotischer Mikroorganismen sind dennoch weitgehend unbekannt, so dass hier noch ein großer Forschungsbedarf besteht. Beispiele für hinreichend untersuchte Wirkmechanismen sind einerseits die Unterstützung der Barrierefunktion der Darmschleimhaut durch apathogene *Escherichia coli* Bakterien, Laktobazillen und Bifidobakterien (Ukena et al, 2007, S.e1308; Zyrek et al, 2007, S.812) und andererseits die immunmodulierende Wirkung durch die Ausschüttung von Zytokinen, auch hier durch Laktobazillen, Bifidobakterien und apathogenen *Escherichia coli* (Haller et al, 2000 S.85 und Helwig et al, 2006, S. 5984). (siehe dazu auch Kapitel 4.5)

4.4 Klinische Wirksamkeit von Probiotika

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der klinischen Wirksamkeit von Probiotika beschäftigen. Eine Metaanalyse mit Studien die von Januar 1978 bis März 2007 veröffentlicht wurden, fassen Zuccotti et al 2008 zusammen. Die Liste der Erkrankungen, die möglicherweise mit Probiotika behandelt oder verhindert werden können, ist sehr lang. Die Studienlage bezüglich der einzelnen Erkrankungen ist dabei sehr unterschiedlich. Für einige Erkrankungen liegen Studien mit einer hohen Evidenzklasse vor. Hierbei ist aber zu bemerken, dass die Wirkung von Probiotika zur Behandlung bestimmter Krankheiten nur für ausgewählte Bakterienstämme untersucht wurde. Die meisten Studien wurden mit *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *E. coli* Stamm Nissle 1917 (EcN), VSL#3 (einem Gemisch aus vier *Lactobacillus*-Stämmen, drei *Bifidobacterien*-Stämmen und *Streptococcus thermophilus*) sowie mit dem Hefestamm *Saccharomyces boulardii* gemacht. Dabei fällt auf, dass in den Studien sehr unterschiedliche Dosierungen verwendet wurden und es keine Untersuchung dazu gibt, welche Dosis und Dauer einer Therapie zu empfehlen ist. Eindeutige Hinweise auf eine positive Wirkung von Probiotika

(mit der Evidenzklasse A bewertet) konnten bei Diarrhöen sowohl der infektiösen, als auch der antibiotikaassoziierten Diarrhöe bestätigt werden. Bei der infektiösen Diarrhöe sind es vor allem Lactobazillen, die untersucht wurden bei der antibiotikaassoziierten Diarrhöe erzielt besonders der Hefestamm *Saccharomyces boulgardii* vielversprechende Ergebnisse (Zuccotti et al, 2008, S.4A-12A). Auch die Behandlung der Colitis Ulzerosa und Pouchitis wurden mit der Evidenzklasse A bewertet. Einen eindeutigen Effekt bei der Remissionserhaltung hatte *Escherichia Coli* , im Vergleich zu dem Pharmapräparat Mesalazin (Zuccotti et al, 2008, S. 13A-15A). Bei der Pouchitis wirkt das Kombipräparat VSL#3 am besten (Zuccotti et al, 2008 S.16A-17A).

Seit 2001 gibt es erste Erfolge bei der Behandlung von Urogenitaltraktinfektionen (wie Vaginalmykosen und Harnwegsinfekte). Hierzu wurden erfolgreich sechs Studien mit Laktobazillen durchgeführt (Zuccotti et al, 2008, S.33A). Weitere Hinweise auf positive Ergebnisse zeigten Laktobazillen bei der Behandlung von Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom (Evidenzklasse B) (Zuccotti et al, 2008, S.42A). Auch die Studienlage zur Allergieprävention wird von Zucotti mit der Evidenzklasse B beurteilt, wobei 21 Studien ausgewertet wurden (Zuccotti et al, 2008, S.42A, S.28A-32A). Schaut man sich diese Studien genauer an und bewertet lediglich die Studien mit mindestens 100 TeilnehmerInnen, um eine repräsentative Aussage machen zu können, dann ergibt sich eine andere Bewertung: Lediglich sechs Studien wurden mit mindestens 100 TeilnehmerInnen durchgeführt, von denen eine eine Follow up Studie ist. Die einzige vielversprechende Studie stammt von Kallimaki 2001, bei der sowohl bei der ersten Untersuchung als auch bei der Follow up Studie 2003 eindeutig positive Ergebnisse erzielt wurden. Drei der sechs Studien erlauben lediglich einen Hinweis auf einen positiven Effekt (Vitjaren, 2005, Pohlavori, 2004 und Abrahamson, 2007). Eine Studie von Kukkonen et al mit einer Teilnehmerzahl von 1223 konnte keine Effekte erzielen. Taylor et al haben 2007 sogar negative Ergebnisse festgestellt. Auch bei der in Deutschland durchgeführten Freiburger Allergie Präventionsstudie (eine in dieser Metaanalyse nicht erwähnte Studie) konnte keine positive Wirkung auf die Entwicklung von Allergien nachgewiesen werden (Kopp et al, 2006). Alle erwähnten Studien wurden mit Lactobazillen, meist mit LGG-Kapseln durchgeführt. Es bleibt festzuhalten, dass keine

Studie, die mit einem Escherichia coli Präparat durchgeführt wurden, in die Metaanalyse mit einbezogen wurde.

4.5 Escherichia coli

Die Gattung Escherichia gehört zur Familie der Enterobakterien (Beckmann & Rüdler, 2000, S.27). Escherichia coli sind gramnegative, sporenlose, sehr bewegliche Stäbchenbakterien (Hof & Dörries, 2005, S.393). Es gibt verschiedene Subtypen: Pathogene Kolibakterien sind Enteropathogene e.coli (EPEC), Enteroinvasive e.coli (EIEC) Enterotoxinbildende e.coli (ETEC) und Enterohämorrhagische e.coli (EHEC) die verantwortlich für Intestinaleinfektionen mit massiven Diarrhöen sind. Extraintestinale Infektionen mit Ec betreffen vorwiegend den Urogenitaltrakt, wobei der Auslöser meist eine Schmierinfektion aus dem Analbereich ist (Hof & Dörries, 2005, S.393) Der apathogene Escherichia Coli Stamm gehört zur autochtonen Darmflora. Aufgrund einer Punktmutation und damit verbundenen Verkürzung der Lipopolysacharidkette ist dieser Stamm nicht pathogen (o.A: A.-Nissle- Gesellschaft e.V., 2000, 220).

Alfred August Julius Nissle leistete nach seinem Medizinstudium von 1899 bis 1900 in Berlin den Militärdienst ab. Dort isolierte er bei einem verletzten Frontsoldaten, der im Gegensatz zu seinen Kameraden nicht an Durchfall erkrankte, den E.coli-Stamm. Dieser wurde 1917 vom Reichspatentamt eingetragen und ist bis heute als Bestandteil des Medikaments Mutaflor erhältlich (Loew, 2000, S. 12,16). Auch andere Firmen vertreiben inzwischen Präparate mit Escherichia coli Bakterien, wobei die meisten keine Lebendbakterien sind (vgl. Tab.2). Die Eigenschaften des Escherichia coli ergeben sich aus der bereits erwähnten besonderen Stellung bei der Erstbesiedlung des kindliche Darms und der damit verbundenen Milieubereitung durch das Redoxpotential (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S. 69-70), zum anderen aus der Bildung kurzkettiger Fettsäuren (v.a. Essigsäure) durch die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten und dadurch bedingter Unterstützung bei der Versorgung und Durchblutungsförderung der Darmschleimhaut (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S.71). Eine weitere Eigenschaft ist die Bildung von mikrobiziden Peptiden, sogenannter Colicinen, welche besonders auf stammähnliche Bakterien wie andere Kolibakterien, Salmonellen, und Shigellen wirken (Sonnenborn & Greinwald, 1991, S.59-62; Patzer et al, 2003, S.2567). (weitere Wirkmechanismen siehe Kapitel 4.3)

Eine besondere Aufgabe übernimmt die bereits beschriebene Lipopolysaccharid-Zellwand des Escherichia coli, die zur Stimulierung der TH1-Reaktion beiträgt und so eine Unterdrückung der IgE stimulierenden, allergischen TH2-Antwort vermittelt (siehe auch Kapitel 3.2.3). Daher wird vermutet, dass Escherichia coli zur therapeutischen Anwendung in der Prävention von Allergien geeignet sind.

TAB.2 HERSTELLER VON KOLIBAKTERIEN ALS TROPFEN ODER KAPSELN; MONOPRÄPARATE IN DEUTSCHLAND

Präparat	Hersteller	Mikroorganismus	Keimzahl	Darreichung	Indikation
Mutaflor/ mite 50Kpl 55€	Ardey pharm	E. coli Nissle 1917	10⁹	Kapsel	Colitis ulcerosa in der Remissionsphase. Chron. Obstipation.
Mutaflor Susp. 50ml 194€	Ardey pharm	E. coli Nissle 1917	10⁸	Suspension	Diarrhö bei Sgl., Kleinkdrn. u. Kdrn.; Kolonisationsprophylaxe bei Früh- u. Reifgeb.; Steig. der postnatalen Immunkompetenz bei Früh- u. Reifgeb..
Symbioflor 2 50ml 12€	Symbio Pharm	E.coli (ganz u. lysiert)	10⁷	Tropfen	Regulierung körpereigener Abwehrkräfte, gastrointest. Störungen.
Colibiogen oral 50ml 24€	Laves	E.coli Stamm Laves (lysiert)	10 ⁸	Tropfen	z.B. gastrointest. Störungen, zur Rehabilitation nach Antibiotika-, Chemo- und Strahlentherapie; Hautallergien, Heuschnupfen; rheumatische Erkrankungen
Colibiogen Kinder 50ml 24€	Laves	E.coli Stamm Laves (lysiert)	10 ⁸	Tropfen	gastrointest. Störungen
Colibiogen inject 5 Amp. 40€	Laves	E.coli Stamm Laves (lysiert)	10 ⁸	Tropfen	z.B. gastrointest. Störungen, zur Rehabilitation nach Antibiotika, Strahlentherapie; Hautallergien, Heuschnupfen
Synerga 50ml 24€	Laves	E.coli Stamm Laves (lysiert)	10 ⁸	Tropfen	u.a allergisch bedingtes Asthma, nutritiv bedingtes Asthma; endogenes Ekzem; intestinal bedingte Stoffwechsel- u. Resorptionsstörung
Subreum 50Kpl 109€	Nycomed	Inaktivierte E. coli Stämme	k.A.	Kapsel	Chronische Polyarthrit.
Uro-Vaxom 50 Kpl 51€	Sanofi-Aventis	E.coli Stämme (lysiert)	k.A.	Kapsel	Rezidivierende u. chron. Harnwegsinfektionen.

(Fettgedruckt= lebend Bakterien, Preisangaben stand: 25.07.2010 jew. durchschnittlich für 50ml bzw 50Kpl.)

Quelle: Rote Liste: <http://www.rote-liste.de/Online/search-e.coli> 25.07.2010

5. Studienbewertung

In diesem Kapitel wird die evidenzbasierte Medizin beschrieben und die Methodik bei der Studienbewertung dargestellt. Sie bilden die Grundlage für die folgende Studienbewertung und Diskussion.

5.1 Evidenz-basierte Medizin

Das Ziel der Evidenz basierten Medizin ist es, einen gewissenhaften Gebrauch der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz aus der systematischen Forschung zu gewährleisten, der für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung und Therapie des Patienten genutzt wird (Cochrane, 1972, S.20). Sie sieht für die klinische Praxis in der

Beratung mit einem Patienten vor, diese bestmögliche externe Evidenz anzuwenden und legt dennoch Wert auf die Integration individueller Bedürfnisse und klinischer Fachkenntnis (Sackett et al., 1996, S. 71).

Zur Beurteilung klinischer Studien nach der EbM wird nach folgenden fünf Schritten vorgegangen:

1. Fragestellung - das klinische Problem in eine beantwortbare Frage transformieren
2. Literaturrecherche - Suche nach relevanter und zuverlässiger externer Evidenz
3. Evidenzbewertung – kritische Beurteilung der relevanten Literatur
4. Umsetzung - der Erkenntnis in Abwägung der konkreten klinischen Situation
5. Evaluation – Selbstkritik und ggf. Anpassung der bisherigen Vorgehensweise
(<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>, 15.07.2010)

Zur Bewertung wissenschaftlicher Relevanz der Literatur dient ein Klassifikationssystem, das von der U.S. Agency of Health care Policy and Research (AHCPR) entwickelt wurde. Die Einteilung erfolgt nach Eignung des Studiendesigns. Die höchste Evidenz erhalten systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen randomisierter Studien, die schlechteste Evidenzstufe bezieht sich auf Expertenmeinungen (siehe Tabelle 3). Dennoch sollte bei der Bewertung der Studien die Qualität der Durchführung nicht außer Acht gelassen werden. Eine gut durchgeführte Fall-Kontrollstudie ist aussagekräftiger, als eine fehlerhaft randomisiert kontrollierte Studie (Müller, 2005 S. 220).

TAB. 3: HIERARCHIE DER EVIDENZ

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Fall-Kontrollstudien oder Kohortenstudie)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg

Quelle: AHCPR Publication 1992, aus: <http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm>, 15.07.2010

5.2 Methodik

Zur wissenschaftlichen Auswertung der Studienlage des vorliegenden Themas wurde nach den bereits erwähnten fünf Stufen der evidenzbasierten Leitlinien vorgegangen:

1. Formulierung der wissenschaftlichen Frage

Die Frage wurde wie folgt formuliert: Kann durch die Gabe von apathogenen Escherichia coli Bakterien eine präventive Wirkung gegen die Entstehung von atopischen Erkrankungen erzielt werden?

2. Suche nach relevanter und zuverlässiger externer Evidenz

Zur Suche nach relevanten Studien wurden folgende Suchbegriffe in unterschiedlichen Kombinationen festgelegt:

- Escherichia coli, E. coli, Nissle
- endotoxin, LPS, lipopolysaccharides
- atopic, allergy, hypersensitivity
- newborn, child, infant
- probiotics

Gesucht wurde dabei ausschließlich nach klinischen Studien, die zum Thema Allergie durchgeführt wurden. Weitere Kriterien waren, dass die Studien nicht älter als 10 Jahre alt sein durften und mit einem apathogenen Escherichia coli Stamm durchgeführt wurden unabhängig vom untersuchten Serotyp.

Die Placebokontrolle konnten nicht als Auswahlkriterium hinzugenommen werden, da keine der Studien dieses Kriterium erfüllte. Zudem konnten ausschließlich Studien an Säuglingen und Kleinkindern bewertet werden, da es keine klinischen Studien gibt, die an Erwachsenen oder Jugendlichen durchgeführt wurden.

Die Literaturrecherche erfolgte in den bekannten Datenbanken: Medline über Pubmed (auch unter Verwendung von MeSH Terms), Embase über DIMDI, die Datenbank der deutschen und internationalen Cochrane Library. Über den Hochschulinformations- und Bibliotheksservice der HAW Hamburg wurde in der elektronischen Zeitschriftenbank und über die Links zu Science direkt und Springerlink gesucht. Die Erhältlichkeit der Originalversionen der gefundenen Studien wurden über die ZDB (Zentrale Datenbanken) geprüft, die meisten Studien konnten durch die Zentralbibliothek der Universität Hamburg

beschafft werden, dies gilt auch für die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Quellen.

3. Evidenzbewertung – kritische Beurteilung der relevanten Literatur

Die Studien wurden nach den AHCPR Klassen bewertet. Geprüft wurde, ob die Studien verblindet, randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden. Da wie bereits erwähnt ein guter Studienaufbau im Zweifelsfall aussagekräftiger ist als das Studiendesign, wurden die Studien, angelehnt an M. Müller zur Qualitätsbewertung zudem in Hinblick auf weitere Kriterien des Studienaufbaus überprüft (Müller, 2005, S.225-226). Hierzu gehörten die TeilnehmerInnenzahl und die Dauer bzw. der Beobachtungszeitraum der Studie, um bewerten zu können, wie repräsentativ die Studie ist. Außerdem wurde geprüft, ob Studienausfälle (drop outs) mit eventuellen Komplikationen angegeben und ausreichend beschrieben wurden. Die Berücksichtigung von Einflussfaktoren wurde ebenfalls kontrolliert. Dazu gehören, wie auch in den Kapiteln 2.4 und 2.5 beschrieben, Einflussfaktoren wie die Ernährungsgewohnheiten (z.B. Moment der Beikosteinführung oder Verzehr von Fisch), die Stilldauer, die familiäre Disposition, das Rauchen in der Familie, die Haltung von Haustieren, die Anzahl der (älteren) Geschwister, der Wohnort (Bauernhof, Straßennähe) und durchgemachte Infektionen.

4. Umsetzung der Erkenntnis in Abwägung der konkreten klinischen Situation

Auf Grund der gewonnenen Information wird im Rahmen der Diskussion geprüft, inwieweit aus den Erkenntnissen Empfehlungen für die präventive Therapie atopischer Erkrankungen entwickelt werden können.

5. Kritische Evaluation und ggf. Anpassung der bisherigen Vorgehensweise

Dieser Schritt wird im Rahmen der Bachelorarbeit nicht beantwortet werden können. Sollten sich zu einem späteren Zeitpunkt konkrete Empfehlungen aus den Ergebnissen entwickeln, müssten diese auf ihre praktische Umsetzbarkeit hin kritisch hinterfragt werden.

5.3 Studienauswertung

Die anhand der festgelegten Kriterien gefundenen Studien sollen nun folgend beschrieben und ausgewertet werden.

5.3.1 Oral Administration of Probiotic Escherichia coli after Birth Reduces Frequency of Allergies and Repeated Infections Later in Life (after 10 and 20 Years)

Ziel der Studie

Ziel dieser Studie von Lodinova-Zadnikova et al 2003 war es, den langfristigen Effekt von Escherichia coli hinsichtlich der Entstehung von Allergien und wiederholten Infektionen zu beobachten.

Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Langzeitstudie, die kontrolliert, jedoch allem Anschein nach weder randomisiert noch verblindet durchgeführt wurde. Inwieweit bei diesem Studiendesign eine Verblindung überhaupt nötig gewesen wäre (siehe Studiendurchführung), lässt sich diskutieren. Dennoch wird diese Studie auf Grund des angegebenen Designs nach AHCPR mit einer Evidenz der Klasse IIb bewertet.

Probandenzahl und Auswahl der Probanden

Es gab bei dieser Studie zwei Beobachtungszeiträume mit unterschiedlichen Teilnehmern. In der ersten Gruppe (A) wurden die Teilnehmer 20 Jahre nach Gabe des Probiotikums mit einer Kontrollgruppe verglichen. Bei der zweiten Gruppe (B) war es derselbe Aufbau, allerdings wurden die Teilnehmer hier bereits nach 10 Jahren befragt.

In der Gruppe A wurden 20 Jahre zuvor 640 Säuglinge (allen in einer Periode von 4 Monaten geborenen Säuglingen eines Krankenhauses) mit dem E. coli Präparat des Serotyp 083:K24:H31 behandelt (Gruppe A1). Dazu wurde den Säuglingen in ihrer ersten Lebenswoche dreimal eine 1ml Dosis mit 5×10^8 E. coli verabreicht. Die Kontrollgruppe (A2) bestand ebenfalls aus 640 Kindern (alle Kinder, die in den folgenden 4 Monaten geboren wurden). Es gab keine Auswahl der Säuglinge nach vorgegebenen Kriterien. Es wurden auch nicht explizit Säuglinge mit einer allergischen Disposition einbezogen. Allerdings handelte es sich ausschließlich um reif geborene Säuglinge.

In Gruppe B wurden 10 Jahre zuvor 230 Säuglinge, die in einem Zeitraum von 6 Monaten geboren wurden, mit dem E. coli Probiotikum behandelt (B1). Diese Säuglinge erhielten wie die Studiengruppe A nach Geburt dreimal wöchentlich eine 1ml Dosis mit 5×10^8 E.coli, diese dreimal wöchentlichen Gaben wurde dann in den folgenden drei Wochen wiederholt. Die Säuglinge durften nicht mit Antibiotika behandelt sein. Die Kontrollgruppe

bestand aus 204 Teilnehmern (B2).

Studiendurchführung und Dauer

Den Studienteilnehmern wurde 10 (Gruppe B) beziehungsweise 20 Jahre (Gruppe A) nach Verabreichung des E.coli Präparates ein von Experten (Immunologen, Kinderärzten, Mikrobiologen und Allergologen) entwickelter Fragebogen zugeschickt.

Die Anzahl der auswertbaren Fragebögen belief sich bei der Studiengruppe A, die nach 20 Jahren befragt wurde, auf 150 der behandelten Gruppe und 120 der Kontrollgruppe. In der nach 10 Jahren befragten Studiengruppe B waren es 40 bei der behandelten Gruppe und 55 bei der Kontrollgruppe, so dass sich eine Gesamtteilnehmer Zahl von 365 ergibt.

Es gab Fragen bezüglich der familiären Disposition, der Geburtsparameter, der Stilldauer, der Impfungen, des gesundheitlichem Zustandes und der Häufigkeit wiederholter Infektionen.

Zur Bestätigung einer angegebenen Allergie wurde eine medizinische Kontrolle durchgeführt. Sie beinhaltete einen IgE Test auf die häufigsten Allergene, einen Hauttest und die Feststellung klinischer Symptome.

Ergebnisse

Sowohl in der Studiengruppe A als auch in der Studiengruppe B konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) in der Häufigkeit von Allergien zwischen der behandelten und der Kontrollgruppe festgestellt werden (siehe Tabelle 4). Nach 10 Jahren litten 12% der behandelten Gruppe an einer Allergie und 33% der nicht behandelten Kontrollgruppe. Bei der zweiten Studie die die Teilnehmer nach 20 Jahren befragte, erkrankten 16% der mit dem Probiotikum behandelten Gruppe an einer Allergie. In der nicht behandelten Kontrollgruppe waren es 32%, die erkrankten.

Bei der Häufigkeit der Infektionen zeigte sich zwischen den Gruppen der Studie B, die nach 10 Jahren befragt wurden mit 23% der behandelten zu 58% der nicht behandelten Teilnehmer ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Dies konnte aber bei der Studiengruppe A nach 20 Jahren nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich in der Häufigkeit von Infektionen kein Unterschied (siehe Tabelle 8).

TAB. 4: HÄUFIGKEIT VON ALLERGIEN UND INFEKTEN 10 UND 20 JAHREN NACH ESCHERICHIA COLI GABE (LODINOVA –ZADNIKOVA, CUKROWSKA, TLASKALOVÁ-HOGENOVA, 2003, S. 210)

Groups of infants	Allergy (clinical symptoms)	Repeated infections
<i>After 10 years</i>		
B1 (colonized infants, n = 77)	12 (9)*	23 (18)*
B2 (control infants, n = 55)	33 (18)	58 (32)
<i>After 20 years</i>		
A1 (colonized infants, n = 150)	16 (24)*	59 (89)
A2 (control infants, n = 144)	32 (46)	60 (86)
Figures represent percentage with the number of patients. * p < 0.01.		

5.3.2 “Effect of Oral Application of a Probiotic E. coli Strain on the Intestinal Microflora of Children of Allergic Mothers during the First Year of Life”

Ziel der Studie

Ziel der Studie von L. Prokesová Kocourková et al war es, den Einfluss der Kolonisierung mit einem Escherichia coli Stamm auf die Entwicklung von pathogenen Bakterien im Stuhl und der Häufigkeit allergischer Symptome im ersten Lebensjahr zu beobachten.

Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine kontrollierte Studie. Es ist nicht erwähnt, ob die Teilnehmer randomisiert wurden und ob es sich um eine verblindete Studie handelt. Daher ist davon auszugehen, dass es eine nicht randomisierte, offene Studie ist. Auch wenn die Möglichkeit besteht, dass der das Follow up begleitende Allergologe keine Kenntnis von der Zuordnung der Gruppen hatte.

Nach AHCPR-Hierarchie handelt es sich um eine Evidenz der Stufe IIb, da die Studie zwar kontrolliert, aber weder randomisiert noch verblindet angelegt und zudem nicht placebokontrolliert wurde. Außerdem wurden nicht genügend Einflussfaktoren untersucht.

Probandenzahl und Auswahl der Probanden

Die Studie wurde mit 144 Säuglingen durchgeführt. Sie hatten bei der Geburt ein durchschnittliches Körpergewicht von 3,050g bei 50cm Länge, alle Säuglinge wurden vaginal und reif geboren. Die Mütter mussten folgende Kriterien erfüllen: sie mussten eine von einem Allergologen bestätigte klinische Manifestation einer Allergie über mindestens 24 Monate, einen positiven Hauttest und/oder einen positiven IgE Wert und eine positive

Reaktion auf eine antiallergische Behandlung aufweisen. Dieser Allergologe dokumentierte auch die Durchführung des Follow-up. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Stillzeit, Anzahl von Infektionen oder Antibiotika Therapie auf.

Studiendurchführung und Dauer

Die an der Studie teilnehmenden Säuglinge wurden nach demselben Prinzip wie bei der zuvor beschriebenen Studie in drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe mit 52 Säuglingen allergischer Mütter, die mit dem Escherichia coli Probiotikum behandelt wurden (AC), einer Gruppe mit 50 Säuglingen, die allergische Mütter hatten, aber nicht behandelt wurden (AN) und einer Kontrollgruppe mit 42 Säuglingen nicht allergischer Mütter (NC).

Den Säuglingen der AC Gruppe wurde innerhalb 48 Stunden nach Geburt eine 1ml Dosis mit 8×10^8 Escherichia coli Präparates verabreicht. Dies wurde danach über einen Zeitraum von vier Wochen dreimal wöchentlich wiederholt. Bei dem Probiotikum handelte es sich wieder um den Escherichia coli Stamm des Serotyps 083:K24:H31.

Nach 3, 6 und 12 Monaten wurde ein von dem behandelnden Allergologen durchgeführtes Follow up durchgeführt. Er untersuchte die Säuglinge und nahm Stuhlproben.

Ergebnisse

Die Säuglinge der nicht behandelten allergischen Mütter wiesen bei dem Follow up einen signifikanten Anstieg von Allergien auf. Dies zeigt sich bereits im ersten Follow up, hier wurde ein Unterschied von 12% zu je 2% ($p < 0.05$) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen festgestellt (siehe Tabelle 5). Ab dem 6. Monat sind es bereits 20% der nicht behandelten Allergikergruppe ($p < 0,01$), die Zahl der Allergiemanifestierungen in der Kontrollgruppe steigt ab dem sechsten Monat auch leicht auf 7%. Hingegen bleibt die Zahl der an Allergie erkrankten Säuglinge in der mit E.coli behandelten Allergikergruppe konstant bei 2%. Auch nach einem Jahr bestätigt sich dieses Bild; 26% ($p < 0,01$) der nicht behandelten Allergikergruppe haben zu diesem Zeitpunkt bereits eine Allergie entwickelt, auch bei der Kontrollgruppe hat sich die Zahl der Säuglinge mit einer Allergie auf 10% erhöht. Der Anteil der Säuglinge aus der behandelten Allergikergruppe, die eine Allergie entwickelt haben, liegt hingegen lediglich bei 3%.

TAB. 5 INZIDENZ VON ALLERGIEN IN DER FOLLOW UP PHASE (KOCOURKOVA ET AL, 2007, S.191)

Group ^b	3 months		6 months		1 year	
	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>
NC	2	42	7	42	10	42
AN	12*	50	20**	50	26**	38
AC	2	52	2	51	3	33

^a* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. ^bSee footnote of Table II.

Bei den Stuhlproben konnte folgendes festgestellt werden: Die Gesamtbesiedlung mit pathogenen Stämmen (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus epidermis* und *Klebsiella spp.*) ist bei den Follow up Untersuchungen nach drei Tagen und nach 3 Monaten in der nicht behandelten Allergikergruppe mit 61% bzw. 53% und bei der Kontrollgruppe mit 61% bzw. 38% signifikant höher ($p < 0,001$) als in der mit *E.coli* behandelten Allergikergruppe, bei der es bei diesen zwei ersten Follow up Untersuchungen zu einer Besiedlung mit pathogenen Keimen von je 15% kam.

Bei den folgenden Follow up Untersuchungen nach einem halben und einem Jahr waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 6-Ausschnitt aus Original).

TAB. 6 INZIDENZ VON PATHOGENEN STUHL ERGEBNISSEN IN DER FOLLOW UP PHASE (KOCOURKOVA ET AL, 2007, S.192)

Pathogen ^b	Group ^c	3 days			3 months			6 months			1 year		
		<i>n</i>	<i>n_p</i>	%	<i>n</i>	<i>n_p</i>	%	<i>n</i>	<i>n_p</i>	%	<i>n</i>	<i>n_p</i>	%
All	NC	32	20	63***	38	20	53***	41	15	37	33	7	21
	AN	50	31	61***	50	19	38**	49	14	29	34	16	47
	AC	52	8	15	52	8	15	51	11	22	33	9	28

^a*n* – total number of children in followed group, *n_p* – number of children with detected pathogenic bacterial strain; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

5.3.3 "Prevention of Allergy in Infants of Allergic Mothers by Probiotic *Escherichia coli*"

Ziel der Studie

Ziel der Studien von R. Lodinová-Zadniková et al. war es, den Effekt eines nach der Geburt oral verabreichten, probiotischen *Escherichia coli* Stammes bei Kindern von allergischen Müttern zu untersuchen. Dabei sollte festgestellt werden, ob diese

Verabreichung die Entwicklung einer Allergie im Laufe des Lebens bzw. dem beobachteten Zeitraum von fünf Jahren verhindern kann.

Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine offene, kontrollierte und randomisierte Studie. Es handelt sich nach AHCPR Hierarchie um eine Evidenz der Stufe IIa, da die Studie zwar kontrolliert und randomisiert wurde, sie aber nicht verblindet angelegt und zudem nicht placebokontrolliert wurde. Außerdem werden nicht genügend Einflussfaktoren untersucht bzw. kontrolliert.

Probandenzahl und Auswahl der Probanden

In die Studien einbezogen wurden 158 Neugeborene (durchschnittliches Körpergewicht 3,050g und 50cm Länge). Alle waren vaginal und reif geboren und sind durchschnittlich in der 39. Gestationswoche geboren worden. Alle Säuglinge wurden gestillt. Die Stillzeitdauer betrug in den einzelnen Gruppen durchschnittlich 6 - 6¹/₂ Monate. Diese Parameter waren in den Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Festgehalten wurden weitere Risikofaktoren für eine Allergie, eine positive Familienanamnese des Vaters und der Geschwister, der Anteil der rauchenden Mütter und der Anteil der Haushalte mit einem Haustier (siehe Tabelle 7). Das durchschnittliche Alter der Mütter lag zwischen 30 und 33 Jahren (Gruppenunterschiede). Die allergischen Mütter wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt: sie durften keine andere Krankheit haben, sie mussten eine klinische Manifestation einer Allergie über mindestens 24 Monate, einen positiven Hauttest, einen positiven IgE Wert und eine positive Reaktion auf eine antiallergische Behandlung aufweisen. Dies musste durch einen schriftlichen Bericht eines Allergologen nachgewiesen werden.

TAB. 7 BESCHREIBUNG DER TESTGRUPPEN (LODINOVA-ZADNIKOVA ET AL., 2010, S.202)

Group (n)	Weeks of gestation	Birth length cm	Birth weight, g	Breastfeeding, weeks		Allergic fathers	Allergic siblings	Smoking mothers	Pets
				range	median				
H (45)	39 (38–42)	50 (48–53)	3,200 (2,800–3,900)	3–72	29	6 (15%)	5 (12%)	10%	38%
A (57)	38 (37–42)	51 (47–53)	3,300 (2,990–4,000)	2–80	28	21 (46%)	35 (62%)	12%	46%
AC (56)	39 (38–42)	50 (48–52)	3,100 (2,880–3,900)	6–88	31	28 (50%)	15 (27%)	8%	42%

Studiendurchführung und Dauer

Die Kinder wurden nach Randomisierung in drei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe AC (allergic colonized) mit 56 Kindern allergischer Mütter, die mit dem Probiotikum kolonisiert wurden, die Gruppe A (allergic) mit 57 Kindern allergischer Mütter, die kein Probiotikum bekamen und der dritten Gruppe H (healthy), die Kontrollgruppe mit Kindern, deren Mütter nicht an einer Allergie litten. Den Kindern der Gruppe AC wurde innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt eine 1ml Dosis mit 8×10^8 gefriergetrocknetem Escherichia coli Stamm Serotyp 083:K24:H31 verabreicht. Die Gabe dieser Dosis wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen dreimal wöchentlich wiederholt. Untersucht wurden das Blut und die Milch bzw. das Kolostrum der Mütter, das Blut der Bauchnabelschnur, zudem wurde das Blut und der Stuhl des Kindes nach 3-4 Tagen, 3 und 6 Monaten 1,2,3 und 5 Jahren untersucht. Folgende Laborparameter wurden erhoben: Die Zytokine, die IgE Reaktion auf die meist verbreiteten Nahrungsmittelallergene oder häufigsten Atemallergene, das IgA aus Kolostrum, Milch, Stuhl und die bakterielle Besiedelung durch den Stuhl der Säuglinge.

Ergebnisse

Bereits nach einem Jahr hatten 21% der Kinder aus der nicht behandelten Allergikergruppe eine Allergie entwickelt und 11% der Kontrollgruppe, hingegen zeigten nur 2% der mit E.coli behandelten Allergikergruppe eine Allergie. Nach 2 Jahren Beobachtungszeit ergab sich aus dieser Differenz ein signifikanter Unterschied. Auch am Ende der Beobachtungszeit nach 5 Jahren zeigte sich dieser sehr signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen mit allergischer Prädisposition ($p < 0,001$). Nur 4% der behandelten Allergikergruppe hatten zu diesem Zeitpunkt eine Allergie entwickelt, hingegen hatten 31% der nicht behandelten Allergikergruppe eine Allergie. Sogar die Kontrollgruppe hielt mit 16% eine höhere Rate als die behandelte Gruppe (siehe Tabelle 8).

TAB. 8 INZIDENZ VON ALLERGIEN IN DER FOLLOW UP PERIODE (LODINOVA-ZADNIKOVA ET AL., 2010, S.203)

Group (n)	3 months	6 months	1 year	2 years	3 years	5 years
H (45)	4% (2/45)	11% (5/45)	15% (7/45)	16% (7/42)	15% (7/44)	16% (7/42)
A (57)	9% (5/57)	14% (8/57)	21% (12/57)	28% (14/50)*	28% (14/49)*	31% (14/45)*
AC (56)	2% (1/56)	2% (1/56)	2% (1/56)	2% (1/50)	2% (1/48)	4% (2/46)

* Significant differences relative to group AC are expressed as $p < 0.05$.

Bei der Laboruntersuchung der allergischen Mütter gab es keinen signifikanten Unterschied bei dem Gesamtwert des IgA zwischen den Allergikergruppen. Das IgE im Serum war sowohl in der nicht behandelten (92%) als auch in der mit E.coli behandelten Gruppe (88%) stark erhöht. Auch der IgE Werte in den Milchproben war bei den Müttern beider Allergikergruppen erhöht (behandelt= 18%; nicht behandelt= 22%). Allerdings wurde bei den Kindern der behandelten Allergikergruppe nach einem Jahr ein IgE Unterschied von 7% zu 20% der nicht behandelten Allergikergruppe festgestellt. Der IgA Wert war in der behandelten Allergikergruppe vom 3. Lebensmonat bis zum 1. Lebensjahr signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der IgM Wert war bei der behandelten Gruppe im 3. Lebensmonat signifikant höher. Bei dem Zytokin Level konnte kein eindeutig quantitativer Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Ein weiteres Studienergebnis wurde festgehalten: Die Darmbesiedlung mit pathogenen Keimen (Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus epidermidis) war bei der mit E.coli behandelten Gruppe in den ersten drei Lebensmonaten signifikant niedriger als in den beiden anderen Gruppen.

5.3.4 „Primary Prevention of Atopic Diseases in High Risk Infants –The PAPS-Study“

Zurzeit läuft eine Studie an der Charité Berlin, bei der das Probiotikum Pro-Symbioflor, eine Lysat-Kombination aus dem Escherichia coli und dem Enterococcus faecalis, verabreicht wurde. Durchgeführt wird diese Studie von der Pädiatrischen Klinik der Charité, Leiter der Studie sind Prof. Dr. Ulrich Wahn, PD Dr. Susanne Lau und Prof. Dr. Eckard Hamelmann.

Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es zu klären, ob die Gabe eines Probiotikum mit Escherichia coli und Enterococcus faecalis zu einer Senkung des Atopierisikos führen kann.

Studiendesign

Es handelt sich um eine doppelblind, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Sie entspricht nach AHCPR einem idealen Studiendesign. Obwohl nach vorläufigen Angaben viele Einflussfaktoren kontrolliert werden, kann eine Studie dennoch nicht alle Faktoren berücksichtigen. Die Studie ist daher mit einer Evidenzklasse von Ib zu bewerten.

Probandenzahl und Auswahl der Probanden

632 gesunde, reif geborene Säuglinge wurden bis zur fünften Lebenswoche in die Studie aufgenommen. Voraussetzung war, dass mindestens ein Elternteil an einer atopischen Erkrankung litt oder gelitten hat. Stillen wurde empfohlen, war aber keine Voraussetzung.

Studiendurchführung und Dauer

Die Studiengruppe wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Hälfte erhielt ab der fünften Lebenswoche bis zum siebten Lebensmonat dreimal täglich 10 Tropfen des Pro-Symbioflor mit einer Dosierung von $1,5-4,5 \times 10^7$ Bakterien. Die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Die Studie läuft über 3 Jahre. In diesem Zeitraum finden 7 Untersuchungstermine im 1, 3, 5, 7, 12, 24 und 36 Lebensmonat statt. Dabei werden die Risikofaktoren für eine Allergieentstehung abgefragt, eine körperliche Untersuchung zum Gesundheitszustand des Kindes durchgeführt, Stuhl, Muttermilch, Hausstaub und Blut werden untersucht. Zurzeit befindet sich die Studie in der Follow-up Phase. Die Studie soll im Herbst dieses Jahres entblindet und erste offizielle Ergebnisse vorgelegt werden.

Ergebnisse

Nach einer ersten Vorauswertung im Oktober 2009 (noch verblindet), zeigte sich ein Gruppenunterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines atopischen Ekzems im 7. Lebensmonat. Die Gruppe B hatte in 25,4% der Fälle eine Atopie entwickelt. Bei der Gruppe A waren es hingegen nur 5,7% der teilnehmenden Kinder. Dieser Unterschied bestätigte sich in den folgenden Monaten, war aber nicht mehr signifikant.

5.4 Diskussion

Um zunächst einen Überblick zu erhalten, gibt die folgende Tabelle eine Zusammenfassung der ausgewerteten Studien.

TAB.9 ÜBERSICHT DER AUSGEWERTETEN STUDIEN (EIGENE DARSTELLUNG)

Titel	Autoren	Jahr	Studien- design	TN-Zahl	Studie- dauer	Präparat	Gabe
Oral Administration of Probiotic Escherichia coli after Birth Reduces Frequency of Allergies and Repeated Infections Later in Life (after 10 and 20 Years)	<ul style="list-style-type: none"> • R. Lodinova-Zadnikova • B. Cukrowska • H. Tlaskalova-Hogenova 	2003	Langzeitstudie kontrolliert, offen	365 (150/120 & 55/40)	10 bzw. 20 Jahre	Colinfant®	- 5x10 ⁸ Gruppe A: 3x 1ml in der ersten LW Gruppe B: 4 Wochen lang 3x wtl.
Effect of Oral Application of a Probiotic E. coli Strain on the Intestinal Microflora of Children of Allergic Mothers during the First Year of Life	<ul style="list-style-type: none"> • I. Kocourkova • R. Lodinova-Zadnikova • J. Žizka, • V. Rosova 	2007	kontrolliert, offen	144 (52/50/42)	1 Jahr	Colinfant®	- 8x10 ⁸ - 1x1ml innerhalb 48 nach Geburt, dann 4 Wochen lang 3x wtl.
Prevention of Allergy in Infants of Allergic Mothers by Probiotic Escherichia coli	<ul style="list-style-type: none"> • R. Lodinova-Zadnikova • L. Prokesova • I. Kocourkova • J. Hrdyb • J. Žizka 	2010	kontrolliert, randomisiert, offen	158 (56/57/45)	5 Jahre	Colinfant®	- 8x10 ⁸ - 1x1ml innerhalb 24 nach Geburt, dann 4 Wochen lang 3x wtl.
Primary Prevention of Atopic Diseases in High Risk Infants – The PAPS-Study	<ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. U. Wahn • PD Dr. S. Lau • Prof. Dr. E. Hamelmann 	2010 läuft noch	Placebo-kontrolliert, verblindet randomisiert	632	3 Jahre	Pro-Symbio-flor®	- 1,5-4,5x10 ⁷ - 3x tgl 10 Tr. 5. LW bis 7. LM,

LW=Lebenswoche LM= Lebensmonat Tr.=Tropfen tgl= täglich wtl.= wöchentlich

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass alle drei bereits veröffentlichten Studien bezüglich der Allergieentwicklung bei Kindern mit Escherichia coli Behandlung gegenüber den Kontrollgruppen zu signifikant positiven Ergebnissen kommen. Auch die in den Studien Kocourkova et al, 2007 und Lodinova-Zadnikova et al, 2010 dokumentierte Fehlbesiedlung im Darm konnte nach Studienergebnissen durch die Gabe von Escherichia coli signifikant verringert werden. Laut Lodiniva-Zadnikova et al 2010 fördert diese gesunde Zusammensetzung der Darmflora die Ausreifung des Immunsystems und verhindert dadurch die Entstehung von Allergien, was sich mit den im Kapitel 3.2.2 beschriebenen Wirkmechanismen deckt. Allerdings konnte dieser signifikante Unterschied

in den Studien nur bis zum dritten Lebensmonat festgestellt werden. Hinweise, die bestätigen, dass diese ersten Lebensmonate besonders wichtig für die Ausreifung der Darmflora und des Immunsystems sind, geben die im Kapitel 3.2.3 beschriebene Dominanz der TH2-Zellen, die bei Allergiker-Säuglingen nicht natürlicherweise reguliert wird, sowie die Beobachtung, dass in den Industrieländern parallel zum Anstieg der Allergien eine Veränderung in der Erstbesiedelung der Säuglinge aufgetreten ist (siehe Kapitel 3.1.3). Es ist aber auch möglich, dass der Hauptwirkmechanismus der E.coli zur Prävention von Allergien in der Immunstimulierung durch die LPS Membran liegt, und daher das Alter der Probanden und die Zusammensetzung der Darmflora unerheblich ist. Ein wissenschaftlicher Beweis steht allerdings noch aus.

In der Studie von Lodinova-Zadnikova et al, 2010 wurden zudem die IgG Werte untersucht. Diese waren ab dem 3. Lebensmonat signifikant erhöht, zum selben Zeitpunkt, an dem die erwähnte Darmbesiedlung signifikant unterschiedlich war. Dies könnte einen Zusammenhang zwischen der Ausschüttung von IgG und der Immunstimulierung durch die LPS der Escherichia coli aufzeigen, was dem TH1 Weg und einem dadurch ausgleichenden Effekt auf ein allergisches Geschehen entspräche. Allerdings bestätigten die in der Studie veröffentlichten Werte der Zytokine dies nicht. Bei dieser Studie wurde ebenfalls der IgE Wert untersucht. Obwohl die Mütter beider Allergikergruppen erhöhte IgE Werte aufwiesen (88% in der behandelten und 92% in der nicht behandelten Gruppe), zeigte sich ein Unterschied der IgE Werte zwischen den Säuglingen der Allergikergruppen (7% bei der behandelten und 20% bei der nicht behandelten Allergikergruppe). Wie im Kapitel 2.1 beschrieben, ist das IgE ein Indikator und Auslöser für die allergische Reaktion. Dies könnte ein Hinweis auf die protektive Wirkung des Escherichia coli bei der Entwicklung einer Allergie sein.

Bei der Langzeitstudie Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003 zeigte sich bei den Studienteilnehmern, die nach 10 Jahren befragt wurden ein signifikanter Unterschied zwischen der behandelten und der nicht behandelten Gruppe hinsichtlich wiederholter Infektionen. Bei der Gruppe, die nach 20 Jahren befragt wurde, zeigte sich dieser Unterschied nicht. Dies kann möglicherweise auf das zu Beginn der Studie B ausgewählte Ausschlusskriterium einer Antibiotikabehandlung zurückgeführt werden. Es ist möglich, dass die Kombination einer Behandlung mit dem Probiotikum in

Ausschluss einer Antibiotikabehandlung die Häufigkeit von wiederholten Infektionen reduzieren kann. Es ist aber auch möglich, dass sich dieser Unterschied allein durch die nicht erfolgte Gabe von Antibiotika entwickelt. Oder, dass es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt, der aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl in der Gruppe B nicht repräsentativ ist oder auch auf die Tatsache zurück zu führen ist, dass die Dosierung in dieser Gruppe eine andere war, was ein Hinweis darauf wäre, dass diese Art der Dosierung wirkungsvoller ist.

Eine Begründung für die jeweilige Dosierung der Probiotika leistet keine Studie. Bei Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003 bekamen die Säuglinge in der ersten Lebenswoche dreimal eine 1ml Dosis mit 5×10^8 , diese Art der Gabe wurde in der Gruppe B in den folgenden drei Wochen fortgeführt. In den folgenden zwei Studien bei Kocourkova et al, 2007 und Lodinova-Zadnikova et al, 2010 erhielten die Teilnehmer eine 1ml Dosis mit 8×10^8 . Die erste Gabe erfolgte bei Kocourkova et al, 2007 innerhalb von 48 Stunden und bei Lodinova-Zadnikova et al, 2010 innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt. Auch diese Gabe wurde dann vier Wochen lang dreimal wöchentlich wiederholt.

Es ist wahrscheinlich, dass die Herstellerfirma die Dosierung von 5×10^8 auf 8×10^8 leicht erhöht hat und es daher zu einem Unterschied in der Dosierung kommt. Dass die Häufigkeit der Gabe verändert wurde, beruht eventuell auf dem Erfahrungswert aus der Studie Lodinova –Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003, dass die Gruppe B leicht bessere Ergebnisse erzielte. Die Tatsache, dass die Gabe in den Studien Kocourkova et al, 2007 und Lodinova-Zadnikova et al, 2010 nur wenige Stunden nach der Geburt verabreicht wurde, berücksichtigt möglicherweise die im Kapitel 3.1.3 beschriebene Bedeutung des Escherichia coli als Bereiter einer gesunden Darmflora in den ersten Stunden nach der Geburt. Eine spätere Verabreichung, wie die in der Studie der Charité in der 5. Lebenswoche, ist dann kritisch zu bewerten. Hier wurden ab der fünften Lebenswoche bis zum siebten Lebensmonat dreimal täglich 10 Tropfen des Pro-Symbioflor mit einer Dosierung von $1,5-4,5 \times 10^7$ verabreicht. Zudem müsste hier geprüft werden, ob die erhöhten Kosten durch die wiederholten Gaben in einem positiven Verhältnis zum Nutzen stehen.

Bei dem Studiendesign der drei bereits abgeschlossenen Studien handelt es sich nicht um verblindete Studien und lediglich die Studie Lodinova-Zadnikova et al, 2010 ist randomisiert. Daher haben diese Studien lediglich einen Evidenzgrad von IIa-b und die Ergebnisse der Studien damit eine geringe Aussagekraft. Lediglich die zur Zeit in der Charité durchgeführte Studie hat durch ihren randomisierten, placebokontrollierten Aufbau einen Evidenzgrad von Ib. Auch wenn die drei bereits abgeschlossenen Studien nicht placebokontrolliert sind, kann dennoch positiv erwähnt werden, dass es bei Kocourkova et al, 2007 und Lodinova-Zadnikova et al, 2010 je zwei Kontrollgruppen gab; die Gruppe die zwar mit einer Familienanamnese belastet war, aber nicht behandelt wurde und die, die keine familiäre Disposition aufwies und ebenfalls nicht behandelt wurde. Dies erlaubt einen breiteren Vergleich und einen präziseren Nachweis der Wirksamkeit. So konnte bei beiden Studien nachgewiesen werden, dass die Anzahl der an Allergie erkrankten Kinder in der behandelten Gruppe nicht nur niedriger war, als die nicht behandelte Vergleichsgruppe mit allergischer Disposition, sondern auch niedriger, als die nicht behandelte Kontrollgruppe ohne allergische Disposition. Da bei Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003 nicht explizit Säuglinge mit einer allergischen Disposition einbezogen wurden, gab es hier nur zwei Gruppen.

Bei der Teilnehmerzahl kann bei allen vier Studien mit 158, 144, 365 beziehungsweise 632 Teilnehmern von einer repräsentativen Größe gesprochen werden.

Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei der Studie von Kocourkova et al, 2007 ist sehr kurz. Wie bereits im Kapitel 2.2 erwähnt, gibt es typische Periodenprävalenzen der einzelnen atopischen Erkrankungen. Diese liegt bei der Entwicklung des atopischen Ekzems im zweiten Lebensjahr. Bei Asthma liegt sie im fünften Lebensjahr und bei Heuschnupfen liegt die höchste Betroffenheit im Jugendlichen- bzw. Erwachsenenalter. Die Ergebnisse dieser Studie können demnach lediglich eine Tendenz aufzeigen, Interessant wäre es gewesen mindestens das 2. Lebensjahr zu beobachten, um wenigstens die Periodenprävalenz des atopischen Ekzems bewerten zu können und so eine Tendenz zu erkennen. Die Beobachtungszeiträume bei Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003; Lodinova-Zadnikova et al, 2010 und die der Studie der Charité sind mit 10/20 Jahren, beziehungsweise fünf Jahren und auch noch nach drei Jahren repräsentativer. Es kann davon ausgegangen werden, dass es

besonders bei der Studie von Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003, die über 10/20 Jahre ging, zu keinem nennenswerten Anstieg von Allergien mehr kommt.

Alle vier Studien behandelten und untersuchten Säuglinge, die aus einer Atopikerfamilie kamen (meist durch die Mütter). Dabei berücksichtigte keine der drei bereits abgeschlossenen Studien ausreichend die im Kapitel 5.2 erwähnten möglichen Einflussfaktoren. Es wurden zwar Geburtsparameter erhoben, die aufzeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezüglich des Körpergewichts, der Körperlänge, der Art der Geburt (alle Studienteilnehmer waren reif und vaginal geboren) und der Stilldauer gab. Weitere Einflussfaktoren wurden aber kaum berücksichtigt. Berücksichtigt wurde bei Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003 lediglich die Häufigkeit von Allergien in der Familie und von Impfung der Probanden und bei Kocourkova et al, 2007 die Häufigkeit von Infektionen und Antibiotikagaben bei den Probanden. Lediglich bei Lodinova-Zadnikova et al, 2010 wurden familiäre Dispositionen durch Väter und Geschwister bezüglich Allergien, der Anteil der rauchenden Mütter, Haushalte mit Haustieren und das durchschnittliche Alter der Mütter veröffentlicht. Die Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich, bis auf einen relativ großen Unterschied zwischen den Allergikergruppen bezüglich der Anzahl der Geschwister, die an einer Allergie litten. Bei der mit dem *Escherichia coli* behandelten Allergikergruppe waren es nur 27% bei der nicht behandelten Allergikergruppe hingegen 62%. Wie im Kapitel 2.2 erwähnt, ist nach Kjellman das Atopierisiko um 35 % erhöht, wenn ein Geschwisterkind an einer Allergie erkrankt ist. Dies würde bedeuten, dass statistisch 12 Kinder der nicht behandelten Allergikergruppe und fünf Kinder der behandelten Allergikergruppe durch diese positive Familienanamnese an einer Atopie erkranken. Tatsächlich sind in der nicht behandelten Allergiker-Gruppe 14 Kinder erkrankt in der behandelten Allergikergruppe hingegen lediglich zwei. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied zu einem großen Teil durch die familiäre Disposition verursacht wurde. Da weitere Einflussfaktoren bei den Studien der Jahre Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003 und Kocourkova et al, 2007 nicht untersucht bzw. veröffentlicht wurden, ist es möglich, dass es zu ähnlichen signifikanten und das Ergebnis relativierenden Ergebnissen gekommen wäre. Bei der von

Wahn et al in der Charité Berlin durchgeführten Studie wurden, soweit beurteilbar, viele verschiedene Einflussfaktoren berücksichtigt. Ob diese Daten auch veröffentlicht werden und ob sich signifikante Unterschiede finden werden, wird sich erst nach Veröffentlichung der Studie feststellen lassen.

In keiner Studie findet die Anzahl und Ursache der Studienausfälle (drop outs) der Teilnehmer eine Erwähnung. Die Zahl der Teilnehmer sank in der Studie von Lodinova-Zadnikova et al, 2010 bis zum Ende der Studie von 158 auf 133 Teilnehmer, damit fehlten 25 Teilnehmer. Davon war die Hälfte Teil der behandelten Gruppe. Bei der Studie von Kocourkova et al, 2007 reduzierte sich die Zahl der Teilnehmer von 144 auf 113, es fehlten also 31 Teilnehmer, davon allein 19 Teilnehmer aus der behandelten Gruppe. Allgemein betraf die drop out Quote im besonderen Maß die beiden Allergikergruppen, sowohl die nicht behandelte als auch die behandelte Gruppe. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass es Komplikationen durch die Behandlung gab, die dazu führten, dass die Teilnahme abgebrochen wurde. Bei der Studie von Lodinova-Zadnikova, Cukrowska, Tlaskalová-Hogenova, 2003 beantworteten nur 270 beziehungsweise 95 Teilnehmer von anfänglich 1280 beziehungsweise 434 die Fragebögen. Dies kann aber nach einem so spät durchgeführten Follow up (nach 10 bzw 20 Jahren) auf Faktoren wie Umzug o.a. zurück zu führen sein. Außerdem ist hier die Teilnahme bei der behandelten Gruppe größer, als die in der nicht behandelten.

Sehr kritisch zu bewerten ist das Fehlen von Auswertungstabellen bei allen drei bereits veröffentlichten Studien. Aussagen bezüglich Laborparameter können zum Teil nur aus dem Text gewonnen werden. Eine differenzierte Betrachtung ist dadurch oft nicht möglich. Zusammenfassend ist festzustellen, dass alle drei vorliegenden Studien zwar klinisch eindrucksvolle Ergebnisse vorweisen, da aber die Datenlagen aufgrund der geringen Studienanzahl, das Studiendesign bezüglich fehlender Placebokontrolle oder Verblindung nicht evidenzbasiert und die Einflussfaktoren ungenau sind, müssen diese Ergebnisse kritisch bewertet und relativiert werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann daher auf Grund der unzureichenden Studienlage hinsichtlich der Wirksamkeit von Escherichia coli zur Prävention bei Allergien keine abschließende Aussage gemacht werden.

Ein Problem bei der Studienbewertung ist, dass die vorliegenden Studien nur von einer Autorengruppe durchgeführt wurden. An allen Studien nahm R. Lodinova-Zadnikova teil, die Namen L. Prokesová I. J. Zizka und I. Kocourková fallen zweimal. In weiteren, älteren Studien wiederholen sich neben den bereits erwähnten Autoren auch die Namen H. Tlaskalova-Hogenova, und B. Cukrowska. Daraus ergibt sich einerseits das Problem, dass alle Studien mit demselben *Escherichia coli* Präparat Serotyp 083 durchgeführt wurden, welches in Deutschland nicht erhältlich ist, und damit keine Aussage über die Wirksamkeit der deutschen Präparate gemacht werden kann. Mit den deutschen Präparaten Mutaflor und Symbioflor 2 wurden noch keine Studien zur Allergieprävention durchgeführt. Die zurzeit in der Charité durchgeführte Studie wird auch nur eingeschränkt eine Aussagekraft über *Escherichia coli* haben, da es sich bei dem verwendeten Präparat, wie erwähnt, um ein Mischpräparat aus zwei verschiedenen Bakterien handelt (Pro-Symbioflor). Ein weiteres Problem besteht in einem möglichen Interessenkonflikt zwischen der Herstellerfirma Dyntec des verwendeten Probiotikum Colinfant in Tschechien und den Autoren. Allerdings konnte dies nach eingehender Internetrecherche nicht belegt werden.

Da die Studienlage unzureichend ist, ist es verwunderlich, dass die im Kapitel 4.5 in der Tabelle 1 aufgelisteten Präparate Synerga und Colibiogen injekt von der Firma Laves mit der Indikation für atopische Erkrankungen verkauft werden.

Allgemein ist fraglich, inwieweit die Lebendbakterien bei den für Säuglinge angewendeten flüssigen Präparaten überhaupt den Magendarmtrakt überleben. Auch wenn dieser noch nicht ausgereift ist, sind die Bakterien dennoch den bereits im Kapitel 3.2 erwähnten Verdauungseinflüssen ausgesetzt. Wie im Kapitel 4.1 erwähnt, reagieren besonders *E.coli* Bakterien sehr empfindlich auf diese Einflüsse und müssten deshalb in der beschriebenen Hartgelkapsel verabreicht werden. Dies ist beim Säugling auf Grund des nicht beeinflussbaren Schluckreflexes noch nicht möglich. Demnach ist fraglich, ob die Bakterien lebend im Dickdarm ankommen. Es lässt sich vermuten, dass auch die nicht lebenden Bakterien durch ihre LPS-Strukturen das Immunsystem stimulieren können. Den positiven Effekt, den die Darmflora aber direkt auf die Darmwand und gegen pathogene Keime hat, könnten solche Bakterienteile aber nicht mehr haben. Damit hätten diese *Escherichia coli* Präparate auch keinen milieubereitenden Effekt. In den Studien wurde

zwar mehrfach erwähnt, dass die Kolonisierung durch Stuhlproben nachgewiesen werden konnte. Durch die erwähnte unzureichende Evidenz der Studien ist dies aber nicht abschließend geklärt.

6. Ausblick

Angesichts der drastisch steigenden Zahl von Allergikern ist es notwendig präventive Therapiemaßnahmen zu entwickeln und eingehend zu untersuchen. Es ist verwunderlich, dass es bis zum derzeitigen Moment keine veröffentlichte klinische Studie mit einem auf dem deutschen Markt erhältlichen Präparat gibt und alle klinischen Studien lediglich von einer Studiengruppe durchgeführt wurden.

Die Forschung über die Wirksamkeit von *Escherichia coli* zur Prävention bei Allergien steckt anscheinend noch in den Anfängen, daher kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf Grund der Studienlage die untersuchte Hypothese dieser Arbeit weder bestätigt noch widerlegt werden. Es bleibt zunächst abzuwarten, zu welchen Ergebnissen die an der Charité durchgeführte Studie kommt. Es ist die erste Studie, die mit einem deutschen *Escherichia coli* Präparat durchgeführt wird. Da diese Studie aber nicht allein das *Escherichia coli* untersucht, sondern ebenfalls das *Enterococcus faecalis* kann nicht eindeutig differenziert werden, welche der beiden Bakterienarten welche klinische Wirkung hat. Erfolgreiche Ergebnisse dieser Studie wären daher lediglich ein erster Hinweis auf die Wirksamkeit von *Escherichia coli* zur Prävention von Allergien. Damit eine Empfehlung ausgesprochen werden kann, sind weitere klinische Studien mit einem Evidenzgrad von Ia/ Ib notwendig.

Wenn zukünftige Studien zu einem erfolgreichen Abschluss kommen, sollten weitere Studien durchgeführt werden, die klären, welche Verabreichung und welche Dosierung zur Prävention von Allergien, in Bezug auf die Kosten-Nutzen-Abwägung am sinnvollsten sind.

Auch sollte genau festgehalten werden, welche Ausfallquoten es bei den Studienteilnehmern gibt und ob diese mit möglichen Nebenwirkungen des Probiotikums begründet werden können.

Weiterhin wäre es sinnvoll in nachfolgenden Studien zu untersuchen, ob *Escherichia coli* in flüssiger Form tatsächlich die gastrointestinalen nicht immunologischen Abwehrmechanismen überleben, um den Wirkmechanismus besser zu verstehen.

Angesichts der ebenfalls hohen Prävalenz von Allergien bei Jugendlichen und Erwachsenen wäre es wichtig Studien durchzuführen, die untersuchen, ob *Escherichia coli* in der Lage ist, bereits manifestierte Allergien zu reduzieren.

7. Zusammenfassung

Die Darmflora spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Immunsystems. Eine Stimulation durch Darmbakterien scheint eine allergische Entgleisung regulieren zu können. Auf Grund des starken Anstiegs von Allergien, besteht daher ein dringender Forschungsbedarf hinsichtlich möglicher präventiver Maßnahmen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Wirksamkeit von probiotischen *Escherichia coli* bei der Prävention von Allergien mit Hilfe von klinischen Studien zu überprüfen. Dazu werden klinische Studien, die dieses Thema untersuchen nach evidenzbasierten Kriterien auf ihre Aussagekraft hin ausgewertet.

Die Studiengruppe um Raja Lodinová-Zádníková hat von 2003-2010 drei Studien zu diesem Thema mit sehr vielversprechenden Ergebnissen durchgeführt. Der Aufbau der Studien ist in Hinblick auf das Studiendesign und die Einbeziehung von Einflussfaktoren aber nicht evidenzbasiert weswegen diese Studien nicht aussagekräftig genug sind.

Aussagekräftiger ist die laufende Studie an der Charité Berlin, nach deren Abschluss weitere Aussagen gemacht werden können.

Die derzeitige Studienlage erlaubt keine abschließende Empfehlung für die Anwendung von *Escherichia coli* zur Prävention von Allergien.

Summary

The intestinal flora plays an important role in the development of the immune system. Intestinal bacteria even appear to be able to mitigate severe allergic disturbances of the digestive system. Given the sharp increase in the prevalence of allergies, there is an urgent need for research on possible preventive measures. The aim of this study is to

evaluate evidence-based clinical studies of the efficacy of probiotic *Escherichia coli* in the prevention of allergic reactions.

A research group led by Raja Lodinová-Zádníková conducted three studies on this subject between 2003 and 2010 which yielded very promising results. However, due to the structure of these studies and their inclusion of influences that were not evidence-based, their meaningfulness is not conclusive. Fortunately, a promising study currently ongoing at the Charité Berlin may soon offer new insights. However, given the existing body of studies, at this moment, no final recommendations for the use of *Escherichia coli* for the prevention of allergies can be made.

Glossar

Aerobier	Mikroorganismen, die zum Leben Sauerstoff benötigen
Afferent	Von der Peripherie wegführend
Anaerobier	Mikroorganismen, die in Sauerstoff-freiem Milieu leben
Apathogen	Nicht krankmachend
Autochton	Einheimisch, bodenständig hier: wandständig
Crosstalk	Kommunikation zwischen Bakterien
Darmepithel	Zellschicht der Darmschleimhaut
Darmlumen	Das Innere des Darms
Diarrhöe	Durchfall
Efferent	In die Peripherie hinführend
Endotoxin	Bestandteile der Lipopolysaccharide der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien
Enterozyten	Darmepithelzellen
Extraintestinal	Außerhalb des Darms
Epidemiologie	Wissenschaft von den Erkrankungen in Bezug auf die Bevölkerung
Fakultativ	Wahlweise
Familiäre Disposition	Veranlagung der Mitglieder einer Familie bestimmte Erkrankungen zu entwickeln
Fermentierte Milchprodukte	Sauermilchprodukte, da sie durch den von Milchsäurebakterien verstoffwechselten Zucker Milchsäure enthalten
Genotyp	Genetische Ausstattung eines Organismus

Gram negativ/positiv	Mit/ohne spezieller Zellwand
Immunglobulin	Dtsch: Antikörper; Eiweiße, die als Reaktion auf bestimmte Stoffe, so genannte Antigene, von Plasmazellen gebildet werden und eine Immunreaktion auslösen
Immunmodulation	Beeinflussung der Immunantwort
Intestinal	Zum Darm gehörend
Klinische Studie	Studie, die an Probanden durchgeführt wird, um medizinische Interventionen auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu überprüfen
Konjunktiven	Bindehaut
Konjunktivitis	Bindehautentzündung
Lebenszeitprävalenz	Häufigkeit des jemaligen Vorkommens einer Erkrankung
Lysat	Teile eines enzymatisch aufgespalteten Bakteriums
Milieu	Charakteristische Stoffumgebung, in der sich eine Reaktion abspielt
Motilität	Bewegungsfähigkeit
Mukosa	Schleimhaut
Mukos	Schleim
Obstruktion	Teilweiser oder kompletter Verschluss des Lumens
Orale Toleranz	Identifikation von Nahrungseiweißen ohne Immunologische Reaktion
Parasiten	Organismus, der sich von anderen Lebewesen (Wirt) ernährt oder diesen zu Fortpflanzungszwecken befällt
Pathogen	Krankmachend

Peristaltik	Wellenförmiges Bewegungsmuster des Darms
Permeabilität	Durchlässigkeit
Persistenz	Beibehaltung des Zustandes über einen längeren Zeitraum
Periodenprävalenz	Anzahl der Fälle, die während einer bestimmten Zeitperiode in einer bestimmten Population vorgekommen sind
Phagozytieren	Aufnahme und Vernichtung von Krankheitserregern
Prävalenz	Anzahl vorhandener Erkrankungen in einer bestimmten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt
Prävention	Jede Maßnahme, die Krankheit verhindern, verzögern oder weniger wahrscheinlich zu machen vermag
Quorum sensing	Fähigkeit der Kommunikation zwischen Mikroorganismen und dem Wirt
Redoxpotential	(hier) Fähigkeit einer Sauerstoff-verbrauchenden Reaktion
Rezidivierend	Wiederkehrend
Remission	Vorübergehende oder dauernde Abschwächung der Symptome bei chronischen Erkrankungen, ohne dass eine Heilung erreicht wird.
Sezernieren	Ein Sekret absondernd
Symbiose	Zusammenleben von Organismen unterschiedlicher Arten welches für einen bzw. beide Partner von Nutzen ist
Toxisch	Giftig
Wirt	Lebewesen, dass außer sich selber auch noch andere Organismen mit Nährstoffen versorgt (hier: Mensch)

Abkürzungsverzeichnis

AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
APZ	Allergen-Präsentierende Zelle
EACCI	Academy of Allergy and Clinical Immunology
E.coli	Escherichia coli
EcN	Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor®)
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey in Adults
EHEC	Enterohämorrhagische E. coli
EIEC	Enteroinvasive E. coli
EPEC	Enteropathogene E. coli
ETEC	Enterotoxinbildende E. coli
FAE	Follikel-assoziiertes Epithel
GALT	Gut-associated lymphoid tissues
IG	Immunglobulin (dtsch. Antikörper)
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma an Allergy in Childhood
LJ	Lebensjahr
LGG	Lactobacillus GG
LM	Lebensmonat
LPS	Lipopolysaccharid

KBE	Koloniebildende Einheit
KIGGS	Kinder und Jugend Gesundheitssurvey
KG	Kilogramm
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MAS	Multiresistente Studie
PAMPs	Pathogen-specific molecular patterns
slgA	secretory Immunglobulin A
TGF	Transforming growth factor
Tgl	Täglich
TH1/2	T-Helfer Zelle 1 und 2
TLRs	Toll-like-Rezeptoren
TN	Teilnehmer
TNF	Tumor necrosis factor
Tr	Tropfen
Treg	Regulatorische T-Zellen
WHO	World Health Organisation
Wtl	Wöchentlich

Literaturverzeichnis

Journal/Fachzeitschrift:

- Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, Wold AE. (2006) Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization-an effect of hygienic lifestyle? *Pediatr Res*; 59: 96-101
- Adlerberth I, . Strachan DP , Matricardi PM , Siv Ahrne, Orfei L , A°berg N, Perkin MR , Tripodi S. , Hesselmar B, Saalman, R, Coates AR , MD, Bonanno CL, Panetta V, Wold AE Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts, *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:343-50.
- Agace W (2010) Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa. *Immunol Lett.* 18;128(1):21-3.
- Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A (1999) Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol.*;65(1):351-4.
- Araya M, Gopal P, Lindgren SE, Lodi R, Oliver G, Saxelin M, Servin AL, Stanton C: (2001) Evaluation of health and nutrition properties of probiotics in food, including powder milk with live lactic acid bacteria.. Edited by: Nations FAOU and Organization WH. WHO/FAO:1-34.
- Artis D (2008) Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol.* Jun;8(6):411-20
- Baba T, Schneewind O. (1998) Instruments of microbial warfare: bacteriocin synthesis, toxicity and immunity. *Trends Microbiol.* Feb;6(2):66-71.
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. (2000) Siblings, day-care attendance, and the risk of Asthma and wheezing during childhood in New England *Journal of Medicine*, Nr 343, 538-543.
- Baraniuk JN (1997) Pathogenesis of allergic rhinitis, *J Allergy Clin Immunol.* Feb;99(2):S763-72.
- Beasley, R. (1998) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee : "Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC" . *Lancet*; 351 :9111;1225-32 .
- Bently, B. L. (1984) Nitrogen fixation in termites: fate of newly fixed nitrogen. *J. Insect. Physiol.* 30: 653-655.
- Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. (1995) Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*; 108:1566–1581
- Bock SA, Atkins FM (1990) Pattern of food hypersensitivity during sixteen years of double- blind, placebo controlled food challenges. *J Pediatr* 117:561-567
- Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. (1999) Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today.* Jun;20(6):267-77.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wüthrich B. (1999) Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* ;29(1):28-34
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Maisch S, Carr D, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E (2002) Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children *NEJM*, 347(12):869-77
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. (1994) The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* May;7(5):954-60.
- Chandra, R.K., S. Puri, A. Hamed (1989): Influence of maternal diet during lactation und use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *Brit. Med. J.* 299; (6693) 228-230

- Chatwick RW, S.E. George, L.P. Claxton (1992) Role of the gastrointestinal mucosa and microflora in the bioactivation of dietary and environmental mutagens or carcinogens, *Drug. Metabol. Rev.* 24 425–492
- Clavel T & Haller D (2007) Molecular interactions between bacteria, the epithelium, and the mucosal immune system in the intestinal tract: implications for chronic inflammation. *Curr Issues Intest Microbiol.*;8(2):25-43
- Cook DG, Strachan DP. (1997) Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax.*; 52: 1081-1094.
- Corthesy B. (2007) Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol*; 178:27–32.
- Didierlaurent A, Sirard J-C, Kraehenbuhl J-P, Neutra MR. (2002) How the gut senses its content. *Cellular Microbiology* 4(2), 61–72
- Dietschi R, Wüthrich B., Johannsson SGO (1987) "Sellerie-Karotten-Beifuss-Gewürz-Syndrom": RAST-Resultate mit neuen Gewürzdiscs. *Z Hautkr.* 62:524-531
- Donnet-Hughes, F. Rochat, P. Serrant, J.M. Aeschlimann, E.J. Schiffrin (1999) Modulation of Nonspecific Mechanisms of Defense by Lactic Acid Bacteria: Effective Dose A. *Journal of Dairy Science* May Vol. 82, Issue 5, Pages 863-869
- Dworetzky M & Cohen S, (2003) Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jan;111(1):205-10.
- Eder, W., and Mutius, E. v. (2004). Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4, 113-117.
- Fagarasan S, Honjo T. (2003) Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol* ;3:63-72
- Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. (1998) Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Dec;62(4):1157-70.
- Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. (2003) Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl.* 2003 Sep;91(441):48-55.
- Freter R., Brickner H., Botney ., Cleven D., Aranki A. (1983) Mechanisms that contrl bacterial populations in continuous-flow culture models of mouse large intestinal flora. *Infect Immun*: 39:676-85
- Gdalevich M., Mimouni D., David M., Mimouni M. (2001) Breast-feeding and onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*; 45: 520-527
- Gebert A (1997) The role of M cells in the protection of mucosal membranes. *Histochem Cell Biol.*;108(6):455-70
- Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, Liu AH. Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, Liu AH. (2000) Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet.* ;355:1680-1683.
- Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. (1999) Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med.*; 160:227–236
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW (2008) Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* Jan;121(1):183-91.
- Grüber C, Lau S, Nickel R, Kulig M, Bergmann R, Forster J, Bauer CP, Illi S, Mutius von E, Wahn V, Bergamnn KE, Wahn U. (2002) Zehn Jahre Multizentrische Allergiestudie MAS-90. *Pädiatrische Allergologie* ;3:6-11.
- Guarner F, Malagelada J-P (2003) Gut flora in health and disease, *Lancet*; 361: 512–19

- Foti M and Castagnoli PR (2005) Antigen sampling by mucosal dendritic cells Vol.11 No.9 394-396
- Haby MM, Marks GB, Peat JK, Leeder SR (2000) Daycare attendance before the age of two protects against atopy in preschool age children. *Pediatr Pulmonol* 30:377–384
- Haller D, Bode C, Hammes WP, Pfeifer AM, Schiffrin EJ, Blum S. (2000) Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. *Gut*. 2000 Jul;47(1):79-87.
- Hattevig G, Kjellman B, Johansson SGO, Björkstén B. (1984) Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy*; 14:551–559.
- Helwig U, Lammers KM, Rizzello F, Brigidi P, Rohleder V, Caramelli E, Gionchetti P, Schrezenmeier J, Foelsch UR, Schreiber S, Campieri M.(2006) Lactobacilli, bifidobacteria and *E. coli* nissle induce pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells. *World J Gastroenterol*. 7;12(37):5978-86.
- Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B.(1999) Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin. Exp. Allergy*. ;29:611–617
- Hoekstra MO, Hoekstra Y, De Reus D, Rutgers B, Gerritsen J, Kauffman HF. (1997) Interleukin-4, interferon-gamma and interleukin-5 in peripheral blood of children with moderate atopic asthma. *Clin Exp Allergy*.Nov;27(11):1254-60.
- Holt PG, Sly PD, Björkstén B. (1997) Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol*. May;8(2):53-8.
- Holt PG, Sly PD, Martinez FD, Weiss ST, Björkstén B, von Mutius E, Wahn U. (2004) Drug development strategies for asthma: in search of a new paradigm. *Nat Immunol*. Jul;5(7):695-8.
- Horak F, Jr, Studnicka M, Gartner C, Veiter A, Tauber E, Urbanek R, Frischer T.(2002) Parental farming protects children against atopy: longitudinal evidence involving skin prick tests. *Clin Exp Allergy*. 32; (8)1155–1159
- Isolauri E, Huurre A, Salminen S, Impivaara O.(2004) The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy*. Jul;34(7):1007-10.
- Jaakkola JJK, Nafstad P, Magnus P. (2001) Environmental tobacco smoke, parental atopy, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* ;109:579–582.
- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A (2001) revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*; 56: 813-824
- Kaufmann SHE (2008) Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff *nature immunology* Vol 9 Nr.7 705-712
- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. (2002) Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy*. Dec;57(12):1130–1135)
- Kjellman NI. (1977) Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand*. Jul;66(4):465–471 (Abstract)
- Kocourkova I, Lodinova-Zadnikova R, Zizka J, Rosova V. (2007)Effect of Oral Application of a Probiotic *E. coli* Strain on the Intestinal Microflora of Children of Allergic Mothers during the First Year of Life *Folia Microbiol*. 52 (2), 189.–193
- Kopp M, Goldstein M, Ditschek A, Arends H, Sofke J, Dulz A, Ngoumou G. (2006) Freiburger-Allergy-Prevention-Study (FAPS): Effect of Lactobacillus GG on the proliferative response and cytokine levels in isolated mononuclear cells of mothers and their neonates. *Allergy* 2006; Suppl.1:53
- Koch K (1998) *Weltatlas der Allergien*. Dtsch Ärztebl 95:1032–1034
- Kocourkova I, Lodinova-Zadnikova R, Zizka J, Rosova V. (2007) Effect of Oral Application of a Probiotic *E. coli* Strain on the Intestinal Microflora of Children of Allergic Mothers during the First Year of Life *Folia Microbiol*. 52 (2), 189–193

- Lodinova-Zadnikova R, Cukrowska B, Tlaskalová-Hogenová H. (2003) Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol.*;131:209–11.
- Lodinova -Zadnikova R, Prokesova L, Kocourkova I, Hrdy J, Zizka J. (2010) Prevention of Allergy in Infants of Allergic Mothers by Probiotic *Escherichia coli* *Int Arch Allergy Immunol* ;153:201–206
- Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE (1999) Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 353:450–454
- Kramer MS, Kakuma R.(2004) Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. (2000) Multicentre Allergy Study Group. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet*; 356 (9239):1392-7
- Mac Cracken VJ & Lorenz RG (2001) The gastrointestinal ecosystem: a precarious Alliance among epithelium, immunity and microbiota, *Cell microbiol*; 3 (1) 1-11
- Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. (2008) The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.* Jan;1(1):11-22
- Mändar R, Milkelsaar M.(1996) Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69: 30–5.
- Magnan A, Mély L, Prato S, Vervloet D, Romagné F, Camilla C, Necker A, Casano B, Montero-Jullian F, Fert V, Malissen B, Bongrand P (2000) Relationships between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. *Allergy*.;55(3):286-90.
- Martinez FD, Holt PG.(1999) Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354 (Suppl):S112–S115.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. (2000) Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ*;320(7232):412-7.
- Mitsuoka T. (1992) Intestinal flora and aging. *Nutr Rev.*;50(12):438-46.
- Moore WEC, Holdman LV (1974) Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol* 27: 961-979
- Munir AK, Kjellman NI, Bjorksten B. (1997) Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*;100:177–181
- Negele K, Heinrich J, Borte M von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, Wichmann HE, Bolte G LISA Study Group (2004) Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 15: 48–54
- Neutra MR. (1998) Current concepts in mucosal immunity. V: Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immunesystem. *Am J Physiol* ; 274:G785–G791.
- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I and Wahn U (1997) Sensitisation to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitisation to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*;99:613–617.
- Nicolai, T., Bellach, B., Mutius, E. von, Thefeld, W., Hoffmeister, H. (1997) Increased Prevalence of Sensitization against Aeroallergens in Adults in West Compared with East Germany. *Clinical and Experimental Allergy* 27 , S. 886- 892
- Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. (1999) Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*; 29: 91–6
- Patzer SI, Baquero MR, Bravo D, Moreno F, Hantke K. (2003) The colicin G, H and X determinants encode microcins M and H47, which might utilize the catechol siderophore receptors FepA, Cir, Fiu and IroN. *Microbiology.*;149(Pt 9):2557-70.
- Pavan S, Desreumaux P, Mercenier A. (2003) Use of mouse models to evaluate the persistence,

safety, and immune modulation capacities of lactic acid bacteria. *Clin Diagn Lab Immunol.* Jul;10(4):696-701

- Pekkanen J, Xu B, Järvelin MR. (2001) Gestational age and occurrence of atopy at age 31--a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy.* Jan;31(1):95–102
- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. (2001) Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.*;357:752–756.
- Reading NC, Sperandio V. (2006) Quorum sensing: the many languages of bacteria. *FEMS Microbiol Lett.* Jan;254(1):1-11.
- Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, Mutius E von (2001) Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *The Lancet* 358, 1129-1133
- Rietschel ET, Brade H, Holst O, Brade L, Müller-Loennies S, Mamat U, Zähringer U, Beckmann F, Seydel U, Brandenburg K, Ulmer AJ, Mattern T, Heine H, Schletter J, Loppnow H, Schönbeck U, Flad HD, Hauschildt S, Schade UF, Di Padova F, Kusumoto S, Schumann RR. *Curr Top Microbiol Immunol.*(1996) Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr Top Microbiol Immunol.* ;216:39-81.
- Ring J, Kramer U, Schafer T, Abeck D, Vieluf D, Behrendt H. (1999) "Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany." *IntArchAllergyImmunol* 118(2-4):403-7:
- Robert S., Zeiger RS, Heller S (1995) The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance, *J Allergy Clin Immunol* 95; 1179-90
- Roediger WE(1980) Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut.* ; 21(9): 793–798.
- Roers A, Siewe L, Strittmatter E, Deckert M, Schlüter D, Stenzel W, Gruber AD, Krieg T, Rajewsky K, Müller W. (2004) T cell-specific inactivation of the interleukin 10 gene in mice results in enhanced T cell responses but normal innate responses to lipopolysaccharide or skin irritation. *J Exp Med.*15; 200(10):1289-97.
- Romanet-Maenent S., Charpin D., Magnan A., Lanteaume A., Verclot D. EGEA Cooperative Group (2002). Allergic vs non allergic asthma: what makes the difference? *Allergy*; 57: 607-613
- Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. (2000) Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol.* Dec 28;84(3):197-215.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71–2 (3)
- Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, Fondén R, Saxelin M, Collins K, Mogensen G, Birkeland SE, Mattila-Sandholm T. (1998) Demonstration of safety of probiotics -- a review. *Int J Food Microbiol.* 20;44(1-2):93-106.
- Sampson HA (1992) The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis, *Acta Derm Venereol* 176,55 S. 34-37
- Savage DC (1977) Microbial ecology of the gastrointestinal tract A.. *Rev Microbiol*; 31 107-133
- Schaub B, Lauener R, von Mutius E. (2006) The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* ; 117: 969-977; quiz 978,
- Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. (2007) Allergische Erkrankungen - Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl*; 50: 701-710.
- Shi HN, Walker A. (2004) Bacterial colonization and the development of intestinal defence, , *Can J Gastroenterol* 18 (8) 493-500
- Simon GL, Gorbach SL (1984) Intestinal Flora in Health and Disease: *Gastroenterology* 86:174-193
- Stavnezer J. (1995) Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *J Immunol*;155:1647-51.

- Strachan, D.P., Harkins, L.S., Johnston, E.D.A., Ross-Anderson, H. [1997]: Childhood Antecedents of Allergic Sensitization in Young British Adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99 S. 6 -12
- Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M (2008) Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. ;63:857–864.
- Takeda K, Akira S (2001) Regulation of Innate Immune Responses by Toll-Like Receptors. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 54, 209-219
- Tang ML, Coleman J, Kemp AS. (1995) Interleukin-4 and interferon-gamma production in atopic and non-atopic children with asthma. *Clin Exp Allergy*.;25(6):515-21.
- Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA (1990) Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol* 28:1225–1228
- Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, Tucková L, Cukrowska B, Lodinová-Zádníková R, Kozáková H, Rossmann P, Bártová J, Sokol D, Funda DP, Borovská D, Reháková Z, Sinkora J, Hofman J, Drastich P, Kokesová A. (2004) Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett.*15;93 (2-3):97-108.
- Thompson GR and P. C. Trexier (1971) Gastrointestinal structure and function in germ-free or gnotobiotic animals *Gut*, 12, 230-235
- Torrent M, Sunyer J, Munoz L, Cullinan P, Iturriaga MV, Figueroa C, Vall O., Newman Taylor A., Anto JM (2006) Early-life domestic aeroallergen exposure and IgE sensitization at age 4 years. *J. Allergy Clin. Immunol.*;118:742–748
- Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, Bleich A, Bruder D, Franzke A, Rogler G, Suerbaum S, Buer J, Gunzer F, Westendorf AM. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007 Dec 12;2(12):e1308.
- van der Aa LB, Heymans HSA, van Aalderen WMC, Sprikkelman AB. (2010) Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence *Pediatr Allergy Immunol*: 21: e355–e367
- Van der Waaij, D., J. M. Berghuis, Devies, JEC Lekkerkerk-van der Wees (1971) Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J. Hyg.* 69, 405-411
- van Gool, C.J.A.W., M.P.A. Zeegers, C. Thijs (2004) Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis – a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Brit. J. Dermatol.* 150: 728–740.
- Vercelli D (2006) Mechanisms of the hygiene hypothesis-molecular and otherwise. *Curr Opin Immunol* 18: 733-737
- von Berg A, Koletzko S., Grübel A. Filipiak-Pittroff, B., Wichmann, H.E., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Berdel, D. for the GINI Study Group (2003): The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial *J Allergy Clin Immunol*; 11:533-540
- Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. (2000) Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* ;30:187-93.
- von Mutius, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH (1994) "Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany" . *Am J Respir Crit Care Med* . 1994 ; 149 : 358-64
- von Mutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U (1998) "Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany" . *Lancet* ; 351 :862-66 .
- von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M, Nowak D (2000) Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 30:1230 - 1234
- von Pirquet C (1906) Allergie, *Münch Med Wschr* 30, S. 1457-58

- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. (1997) Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* ;99:763–769
- Walker WA. (1976) Host defense mechanisms in the gastrointestinal tract. *Pediatrics.*;57(6):901-16.
- Wershil BK, Furuta GT. (2008) 4. Gastrointestinal mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol.*;121(2 Suppl):S380-3; quiz S415.
- Yajima T (1985) Contractile effect of short chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *J Physiol* 368:667–678
- Yu, G., K. Duchon, B. Björkstén (1998) Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 month of lactation. *Act. Pädiatr.* 87 729–736.
- Zeiger R.S., S. Heller, M.H. Mellon, A.B. Forsythe, R.D. O'Connor, R.N. Hamburger, M. Schatz (1989) Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol* 84: 72–89.
- Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, Dilillo D, Agostoni C, Riva E, Giovannini M. (2008) Probiotics in Clinical Practice: an Overview *J Int Med Res.*; 36 Suppl 1:1A-53A.
- Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, et al. (2007) Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 9: 804–816

Bücher /Aufsätze aus Büchern:

- Beckmann G , Rüdler A, (2000) *Mikroökologie des Darmes: Grundlagen, Diagnostik, Therapie;* Schlütersche GmbH Hannover
- Blaut M und Loh G (2009) *Aufbau und Funktion der intestinalen Mikrobiota des Menschen in Bischoff SC: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart S. 2-21
- Bode U und Papst R in Bischoff SC (2009) *Aufbau und Funktion des Darmimmunsystems: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart S.24-32
- Borowski C, Schäfer T (2005) *Allergieprävention Evidenzbasierte und konsentiierte Leitlinie.* München Urban & Vogel GmbH 2005
- Cochrane AL.(1972) *Effectiveness and Efficiency : Random Reflections on Health Services.* London: Nuffield Provincial Hospitals Trust (1972) Reprinted in 1989,1999,2003,2004 Nuffield Trust by the Royal Society of Medicine Press, London
- Coombs RRA, Gell PGH (1963) *The Classification of allergic reactions underlying disease in Gell PGH und Coombs RRA. Clinical aspects of Immunology, Blackwell, Oxford and Edinburgh* S. 317-337
- Frick J St. und Autenrieth IB (2009) *Wechselwirkung zwischen Darmflora und intestinalem Immunsystem in Bischoff SC: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart S. 33-42
- Guarner F (2004) *Enteric Flora in Health and Disease, Digestion* 2006;73 (suppl 1):5–12
- Ring J (2004) *Angewandte Allergologie* Urban und Vogel München
- Haralambie, E. *Gnotobiotik (1992) Mikroökologische Techniken in der Humanmedizin* Erlangen PERIMED-spitta, Med. Verl.-Ges.
- Hof, H., Dörries, R. (2009), *Medizinische Mikrobiologie.* Georg Thieme Verlag
- Jäger L (2002): *Nahrungsmittelallergene In: Jäger, L. und Wüthrich, B. (Hrsg.), Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, Urban & Fischer, München-Jena. S.93-176*
- Kasper H (2009) *Ernährungsmedizin und Diätetik.* 11. Auflage. *Urban & Fischer, München*
- Krämer U., Möllemann A., Behrendt H. (2001) *Epidemiologie allergischer Erkrankungen bei Kindern Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 7; 44:633-642, Springer-Verlag
- Loew D.(2000) *Leben und werken von Alfred Nissle in: Hacker J, Kruis W. (Tagungspräsidenten)* 4.

Interdisziplinäres Symposium Darmflora in Symbiose und Pathogenität, Hrsg. A.-Nissle-Gesellschaft e.V., Hagen: Berlin S. 11-19

- Meyer M (1991) Darmflora und Antibiotika, Bibliomed, Bochum
- Moll I (2005), Duale Reihe, Dermatologie, Thieme Verlag, Stuttgart,
- Müller M (2005) Evidenz based medicine Springer-Verlag/Wien
- Niggemann B., Wahn U (2002): Nahrungsmittelallergie im Kindesalter In: Jäger, L. und Wüthrich, B. (Hrsg.), Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen. Immunologie – Diagnostik – Therapie – Prophylaxe. 2., überarbeitete Auflage, Urban & Fischer, München-Jena. S.177–192
- Fritsch P. (2004) Dermatologie und Venerologie: Grundlagen Klinik Atlas, Berlin, Heidelberg (Springer-Verlag)
- Papst und Rothkötter (2006) Structure and function of the gut mucosal immune system in Blumberg RS & Neurath MF Mechanisms inflammatory bowel disease S. 1-14
- Papst O (2009) Der Einfluss der kommensalen Flora auf die intestinale Toleranz in Bischoff SC: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika Georg Thieme Verlag KG Stuttgart S. 55-61
- Parlesak A in Bischoff SC (2009) Bakterielle Erkennungsstrukturen und intestinale Barriere: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika Georg Thieme Verlag KG Stuttgart S. 62-68
- Renz –Polster, Steffen Krautzig, Jörg Braun (2004) Basislehrbuch Innere Medizin München Urban Fischer
- Ring J. Fuchs T, Schultze-Werninghaus G (Hrsg.) (2004) Weißbuch Allergie in Deutschland 2. Auflage DGAI München Urban & Vogel Medien- und Medizin-Verlag
- Ring J (b) (2004) Angewandte Allergologie, München Urban und Vogel
- Schütt C, Bröker B (2009) Grundwissen 2. Immunologie Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg
- Schulze J, Sonnenborn U., Ölschläger T., Kruis W. (2008) Probiotika, Mirkoökologie, Mikrobiologie, Qualität, Sicherheit und gesundheitliche Effekte, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Sonnenborn U, Greinwald R. (1991): Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und Darmflora - unter besonderer Berücksichtigung von Physiologie und Funktion der normalen Escherichia-coli-Flora. 2. Aufl., Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York
- Von Mutius (2005) Epidemiologie allergischer Erkrankungen im Kindesalter In Wahn, U.; Seger, R.; Wahn, V.; Holländer, G.A. (Hrsg.): Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4. Aufl. München: Urban & Fischer S.253-266
- Wahn U, Wichmann HE (2000) Spezialbericht Allergien. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Statistisches Bundesamt (Hrsg). Metzner und Poeschel, Stuttgart
- Wahn U. (2005) Der atopische Marsch in Wahn, U.; Seger, R.; Wahn, V.; Holländer, G.A. (Hrsg.): Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4. Aufl. München: Urban & Fischer S. 267-270
- Wise F, Sulzberger MB (1993): Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification; in Wise F, Sulzberger MB The 1933 Yearbook of Dermatology and Syphilology. Chicago, Year Book 1933, S. 38–39
- O.A. (2000) Stammcharakteristik E. coli Stamm Nissle 1917, in Hacker J, Kruis W. (Tagungspräsidenten) 4. Interdisziplinäres Symposium Darmflora in Symbiose und Pathogenität, Hrsg. A.-Nissle- Gesellschaft e.V., Hagen: Berlin, 10.- 11. November 2000 S. 218- 221

Internetseiten:

- AWMF-Leitlinien-Register Nr. 061/016 (03/2009) Allergieprävention, Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/061-016.htm> stand: 13.07.2010
- Das Deutsche Cochrane Zentrum (o.J.) Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme) Das Deutsche Cochrane Zentrum <http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm> stand 15.07.2010
- Das Deutsche Cochrane Zentrum (o.J.) Evidenzbasierte Medizin, Das Deutsche Cochrane Zentrum, <http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm> stand 15.07.2010
- Das Deutsche Cochrane Zentrum (o.J.) Leitlinien, Das Deutsche Cochrane Zentrum, <http://www.cochrane.de/de/guidelines.htm> 15.07.2010

- Ellsäßer G, Diepgen TL (2001) Atopische Erkrankungen und soziale Lage bei Einschulungskindern im Land Brandenburg - Trendanalyse 1994-2000, LGA Brandenburg <http://www.lasv.brandenburg.de/sixcms/media.php/4055/dae-atop.15342429.pdf> stand: 05.08.2010
- gesundheitcom (o.J.) Positive Wirkungen auf die Gesundheit, gesundheitcom, http://probiotika.gesundheit.com/images/probiotik/prob2_17/09_veraenderung_darmflora_th.gif, stand 20.08.2010
- Rote Liste, (o.J.) Rote Liste online; Herausgeber und Verlag Geschäftsführer: Roman Klein, Marlies Langendorf, Dr. Ulrich Vorderwülbecke, <http://www.rote-liste.de/Online/search-e.coli> stand: 25.07.2010
- The UCB Institute of Allergy (1997) Epideminology, Prevalence of Allergic Diseases. European Allergy White Paper <http://www.theucbinstituteofallergy.ucb.be/WhitePaper/ExecutiveSummary.htm> stand 05.08.2010
- UK Gießen (o.J) Einführung in die Grundlagen der Allergologie, UK Gießen <http://www.uniklinikum-giessen.de/pneumologie/h%E4u%20allerg%20kh%20.jpg>, stand 19.08.2010

Presseinformationen: (siehe Anhang)

- Lau S, Wagner P, Wir sind allergisch wird unser Kind es auch?; Studieninformation- Flyer; Charité Universität Berlin
- Rossberg S, Witt I, Sulser C, Wauer J, Gerhold K, Hamelmann E, Wahn U, Lau S Primary Prevention of Atopic Diseases in High Risk Infants - The PAPS-Study: Prophylaxis of atopic und allergic Manifestations in Infancy by bacterial Lysate Pro-Symbioflor® (2002-2009) Department for Pediatric Pneumology and Immunology (Flyer)

Eidesstattliche Erklärung

Ich Swantje Hoffmann geb. 05.03.1980 versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

____*Hamburg, den 30.08.2010*____

Ort, Datum



Unterschrift

Anhang

- a. Rossberg S, et al - The PAPS-Study (2002-2009) (Pressemitteilung) S. 73
- b. Lau S, Wagner P, Flyer; Charité Universität Berlin (Flyer) S. 74

Primary Prevention of Atopic Diseases in High Risk Infants - The PAPS-Study: „Prophylaxis of atopic und allergic Manifestations in Infancy by bacterial Lysate Pro-Symbioflor®“ (2002-2009)

Siri Rossberg, Imke Witt, Claudia Sulser, Juliane Wauer, Kerstin Gerhold, Eckard Hamelmann, Ulrich Wahn, Susanne Lau

Department for Pediatric Pneumology and Immunology
University Hospital Charité Berlin

Background:

Epidemiologic investigations revealed that children benefit from upbringing in rural areas. One part of the protective "farm effect" is the stimulation with high amounts of bacterial compounds like endotoxin, being associated with development of significantly less atopic diseases later in life. [1][2][3] In mice, prenatal exposure with endotoxin or lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative bacteria inhibited allergen-mediated sensitisation and airway inflammatory responses in the offspring.[4] The LPS induces production of cytokines IL-12 and IL-10 leading to a TH1 deviated immune response.[2] Pro-Symbioflor® contains lysates of *Escherichia coli* (gram-negative) and *Enterococcus faecalis* (gram-positive) possibly presenting a primary prevention strategy for infants at high risk.

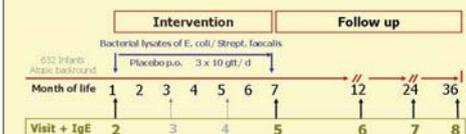


Hypotheses:

Stimulation of innate and adaptive immune mechanisms determines the natural course of allergic sensitisation and atopic diseases !

Study design:

- randomized, placebo-controlled and double-blind trial including 632 healthy infants with at least one atopic parent
- treatment phase included oral application of Pro-Symbioflor® (1.5-4.5 x 10⁷ bacteria/ml) versus placebo three times a day between the 2nd to the 7th months of life.
- visits at 1, 3, 5, 7, 24 and 36 months of life



Inclusion criteria:

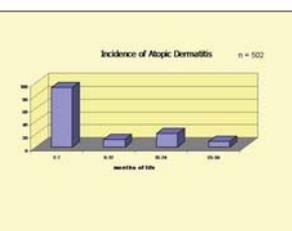
Healthy Newborns with a positive history of atopy of at least one parent

Primary Outcome:

Incidence of atopic dermatitis and sensitisation to food allergens at 7 and 12 months of life

Secondary Outcome:

duration and severity of atopic dermatitis as well as prevalence of food and inhalant sensitization and recurrent wheeze will be investigated up to the age of three years



Discussion:

From May 2002 to October of 2007, 632 infants with at least one atopic parent were included in the study and received treatment. Until October 2009 all participants had completed follow up at the age of 24 months.

In a preliminary blinded analysis, only the subpopulation with single inherited atopy risk showed a significant effect at age 7 months. In group B, atopic dermatitis diagnosis was made in 25.4% and in Group A in only 5.7% of the participating infants. This finding became less significant at age 24 and 36 months. For double positive FH, no significant effect could be shown.

Conclusion

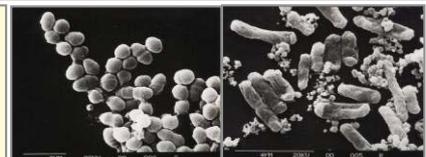
Final Data of primary outcome will be available in October 2010 when the random code will be opened. The present data indicates that the success of a primary prevention by immune modulation may depend on the genetic background..

The PAPS study is an interventional trial with a large number of participants, possibly showing a successful concept of primary prevention, i.e. modulation of the infantile immune system. Furthermore, the development of allergic immune responses can be studied with and without intervention especially for maternal and paternal genetic risk factors.

Literature:

- [1] Riedler J et al, Exposure to farming early life and its development of asthma and allergy, *Lancet* 2001; 358, 1129-1133.
- [2] Braun-Fahrlander C et al, Environmental Exposure to Endotoxin and Its Relation to Asthma in School-Age Children, *N Engl J Med* 2002; 347: 869-877.
- [3] Ege MJ et al, Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 817ff.
- [4] Gerhold K et al, Exposure to endotoxin and allergen in early life and its effects on allergen sensitization in mice, *JACI* 2006; 112, 389-395.

Siri Rossberg
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Mittelallee 8/ Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
siri.rossberg@charite.de



VORAUSSETZUNG FÜR DIE STUDIENTEILNAHME
 In die Studie werden gesunde, reif geborene Babys bis zur 5. Lebenswoche aufgenommen. Mindestens ein Elternteil muss eine bestimmte allergische Erkrankung (insbes. Ekzem, Heuschnupfen u./o. allergisches Asthma) haben oder gehabt haben. Stillen wird empfohlen, ist aber nicht Voraussetzung.

ABLAUF UND DAUER DER STUDIE
 Die Studie beginnt in der 5. Lebenswoche und endet am 3. Geburtstag. In diesem Zeitraum finden insgesamt 7 Untersuchungstermine, davon 4 im ersten Lebenshalbjahr statt. Im Rahmen der Vorstellungstermine erfolgen:

- Ermittlung von Risikofaktoren für die Allergienestehung
- Befragung und körperliche Untersuchungen zur Gesundheit des Kindes
- Untersuchung von Stuhl, Muttermilch, Hausstaub u.a.
- Blutuntersuchung (durch ein Spezialpflaster schmerzlos) zur Überprüfung der Organfunktionen, auf Allergien und zur Entwicklung des Immunsystems.

Das Präparat wird den Kindern von der 5. Woche bis zum 7. Lebensmonat in Form von Tropfen gegeben.

**WIR SIND
ALLERGISCH -
WIRD UNSER
KINDES
AUCH?**

STUDIENINFORMATION
 Charité Campus Virchow - Klinikum
 Klinik für Pädiatrie
 Schwerpunkt Pneumologie/Immunologie
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
 fon: (030) 450 566 823 / -636
 fax: (030) 450 566 943
 eMail: susanne.lau@charite.de
 petra.wagner@charite.de

**NEUE WEGE ZUR
ALLERGIE-VORBEUGUNG**

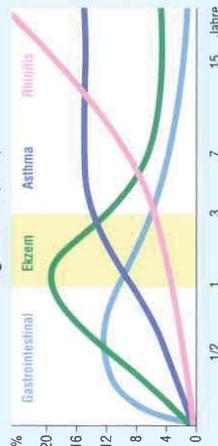
DIE ALLERGIE

ist eine überschießende Antwort des Immunsystems, welche sich durch juckende Hautausschläge (Ekzem/atopische Dermatitis), Nahrungsmittelallergien, Heuschnupfen und Asthma bronchiale äußern kann. Man nennt dieses „Zwiel“ an körperlicher Reaktion auch Atopie, betroffene Personen Atopiker. Bei der Entstehung allergischer Erkrankungen spielen erbliche Faktoren eine wesentliche Rolle, darüber hinaus haben verschiedene Umwelteinflüsse einen maßgeblichen Einfluss.

DIE „ALLERGISCHE KARRIERE“

Erster Ausdruck einer allergischen Erkrankung ist oft das Ekzem, welches vielfach bereits im Säuglingsalter auftritt. Bei ca. 30% der Ekzemplinder besteht zusätzlich eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel wie Ei und Kuhmilch. Ab dem 2. Geburtstag bilden sich die Hauterscheinungen und Nahrungsmittelallergien bei vielen Kindern zurück, während sich nachfolgend ein Heuschnupfen (allergische Rhinitis und Konjunktivitis) oder auch ein Asthma bronchiale entwickeln kann.

Häufigkeit allergischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (in %)



DIE ATOPISCHE DERMATITIS

ist eine Entzündung der Haut, die mit Rötung, Schuppung und z. T. quälendem Juckreiz einhergeht. Sie tritt bei Säuglingen zunächst im Gesicht, dann häufig auch an anderen Körperstellen auf. Der Juckreiz führt zu intensivem Kratzen, offener Haut, Infektionsgefahr und Schlafstörungen. Ekzeme beeinflussen somit stark die Lebensqualität betroffener Kinder und ihrer Familien.

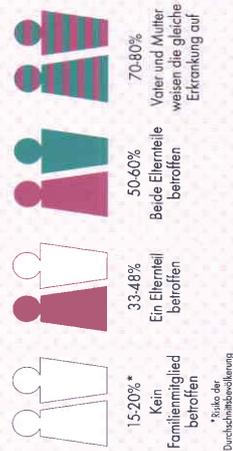
ALLERGIEN – WEIT VERBREITET?

In der westlichen Welt gehören Allergien inzwischen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Zwischen 1946 und 1980 stieg die Häufigkeit der Ekzemerkrankungen bei Kindern im Alter zwischen 5 und 7 Jahren von 5,1% auf 12%. In den letzten Jahren war der Anstieg noch deutlicher. Heute liegt die Häufigkeit bei Kindern bis zu einem Alter von 5 Jahren zwischen 15 und 20%, in einigen Gebieten sogar noch darüber. Auch der Anteil der Kinder mit Asthmasymptomen liegt nunmehr zwischen 5% und 20% der Bevölkerung.

UNTERSCHIEDE – WARUM?

Innerhalb der EU schwankt der Anteil der Allergiker in der Bevölkerung von Land zu Land erheblich. Abgesehen von genetischer Veranlagung wird der „westliche Lebensstil“ für diese Entwicklung verantwortlich gemacht. Dieser Begriff beinhaltet eine Reihe von Faktoren wie höheren sozialen und wirtschaftlichen Standard, kleinere Familien, weniger Infektionen, Urbanisation, Passivrauchen, geänderte Ernährungsgewohnheiten usw. Auf Grund dieser Lebensgewohnheiten wird das Immunsystem unserer Kinder nicht genug „trainiert“, was dazu führt, dass sich eine Fehlregulation im Immunsystem ausbilden kann. Dies wiederum hat zur Folge, dass Zellen, die für die Ausbildung von allergischen Symptomen verantwortlich sind, überwiegen und damit die Entwicklung von allergischen Erkrankungen fördern.

Prädisposition elterlicher Erkrankung und Risiko kindlicher Allergie



WAS KÖNNEN WIR TUN?

Ziel ist, das Auftreten von allergischen Symptomen durch geeignete Maßnahmen von vornherein zu verhindern (primäre Prävention). So stellt z.B. das Vermeiden von Tabakrauch in der Schwangerschaft einen bekannten Faktor zur primären Allergievermeidung dar. Aus aktuellen wissenschaftlichen Studien lässt sich ableiten, dass Allergievorbereitung auch durch die frühzeitige Einnahme von Probiotika erfolgen kann. Probiotika sind Bakterien, die einen günstigen Einfluß auf die mikrobielle Balance im Darm haben; sie können sozusagen eine „gute Infektion“ auslösen.

ALLERGIE-VORBEUGUNG MIT PRO-SYMBIOFLOR®
Pro-Symbioflor® ist ein Medikament, das Bestandteile von Bakterien enthält, die bei Gesunden einen wichtigen Bestandteil der natürlichen Darmflora ausmachen. Durch spezielle Aufbereitung der Bakterien ist der Extrakt selbst für junge Säuglinge unschädlich. Pro-Symbioflor® befindet sich seit 1954 im Handel und wurde bislang zur Regulierung der körpereigenen Abwehr und bei Magen-Darm-Störungen empfohlen. Im Rahmen einer klinischen Studie soll nun überprüft werden, ob die Einnahme von Pro-Symbioflor® die Häufigkeit und den Schweregrad der atopischen Dermatitis und der Nahrungsmittelallergie verringern kann. In die Untersuchung werden insgesamt 632 Säuglinge einbezogen, von denen die Hälfte mit Pro-Symbioflor®, die andere Hälfte mit einer nicht aktiven Substanz (Placebo) behandelt wird. Die Gabe von Pro-Symbioflor® erfolgt ausschließlich vorbeugend. Sollte eine Erkrankung auftreten, dürfen alle Medikamente zum Einsatz gelangen, die auch sonst verwendet worden wären.