



## **Danksagung**

Das Thema für meine Bachelorarbeit entwickelte sich während meines Praktikums bei der Nestlé Nutrition GmbH in Frankfurt am Main. Durch meine Arbeit in dieser Abteilung der Nestlé S.A. wuchs mein Interesse an der Säuglingsernährung und ihren Auswirkungen auf die Gesundheit im späteren Leben.

Die Themenfindung fand gemeinsam mit meiner betrieblichen Praktikumsbetreuerin, Frau Dr. Dagmar Kreft, statt, die mir nicht nur bei der Themenfindung geholfen hat, sondern die mich auch im Vorwege der Erstellung meiner Arbeit durch Denkanstöße unterstützt hat.

Ihr danke ich im Besonderen. Mein Dank gilt auch Frau Beate Grum, durch die ich während meines Praktikums viel gelernt habe, was mir die Bearbeitung meines gewählten Themas erleichtert hat.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Jürgen Lorenz, der mich als mein betreuender Prüfer bei der Erstellung meiner Arbeit unterstützt hat. Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer, die sich bereit erklärt hat, meine Arbeit als Zweitkorrektorin zu betreuen.

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	2
Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	5
2 Die Darmflora des Menschen.....	8
2.1 Die postnatale Entwicklung der Darmflora .....	10
2.2 Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf die Immunreaktion des Menschen .....	12
2.2.1 Das Immunsystem des Menschen.....	12
2.2.2 Die Allergische Reaktion.....	14
2.2.3 Das Darm-assoziierte Immunsystem .....	16
2.2.4 Die mikrobielle Besiedlung des Darms und die Entwicklung atopischer Erkrankungen .....	19
3 Kaiserschnitt – der besondere Weg ins Leben .....	22
3.1 Sectio caesarea – Durchführung, Indikationen und Entwicklungen.....	22
3.2 Einfluss des Geburtsmodus auf die Entwicklung der Darmflora des Säuglings ..	24
4 Asthma bronchiale.....	26
4.1 Pathophysiologie, Symptomatik und Therapiemöglichkeiten des Asthma bronchiale.....	26
4.2 Asthma bronchiale innerhalb der allergischen Erkrankungen .....	27
4.3 Einfluss der Sectio caesarea auf die Entwicklung von allergischen Erkrankungen insbesondere auf die Entstehung von Asthma bronchiale .....	29
5 Einfluss der frühkindlichen Ernährung auf die Entwicklung der Darmflora und die Manifestation atopischer Erkrankungen .....	30
5.1 Besonderheiten der Ernährung im frühen Säuglingsalter .....	30
5.2 Goldstandard Muttermilch .....	31
5.3 Muttermilchersatzprodukte .....	33
5.4 Pro- und Prebiotika in der frühen Säuglingsernährung zur Allergieprävention ...	35
5.4.1 Probiotika .....	35
5.4.2 Prebiotika.....	41
6 Die präventive Wirkung von Pro- und Prebiotika in der frühen Säuglingsernährung auf die Entwicklung von Asthma bronchiale bei Kaiserschnittgeborenen .....	43
Zusammenfassung .....	49
Abstract.....	49
Literaturverzeichnis .....	49

Eidesstattliche Erklärung .....	60
---------------------------------	----

## **Abbildungsverzeichnis**

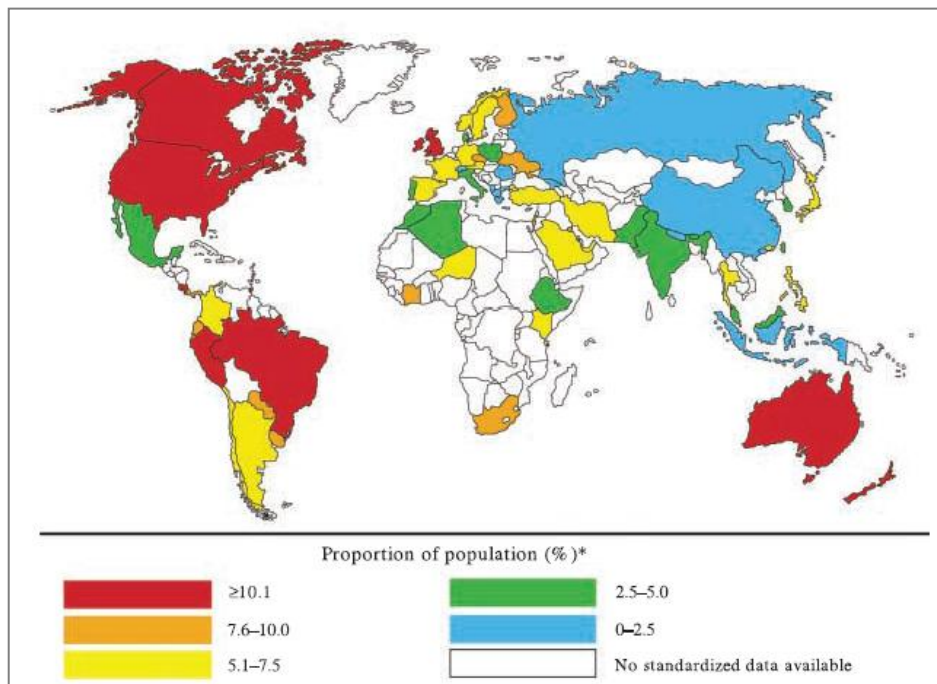
Abbildung 1 Asthmaprävalenz weltweit (Masoli et al, 2004, S. 472) .....	5
Abbildung 2 Zusammensetzung der Darmflora im Laufe des Lebens (Quelle: INTERCELL Pharma GmbH, o.J.) .....	8
Abbildung 3 Bakterienzahl und dominante Gattungen im menschlichen Gastrointestinaltrakt (Holzapfel et al, 1998, S. 87) .....	10
Abbildung 4 Übersicht über die Komponenten der Immunabwehr (nach Königshoff und Brandenburger, 2004, S. 323 und Schütt und Bröker, 2009, S.2ff) .....	12
Abbildung 5 Vereinfachte Darstellung der immunologischen Abwehrmechanismen am Darmepithel (Schütt und Bröker, 2009, S. 108) .....	17
Abbildung 6 Übersicht über die Eigenschaften der dominierenden Darmbakteriengruppen (Gibson und Roberfroid, 1995, S. 1403) .....	19
Abbildung 7 Allergischer Marsch (Mayatepek, 2007, S. 472).....	28
Abbildung 8 Vergleich bestimmter Nährstoffe der Milch unterschiedlicher Tierarten mit Muttermilch (nach Elmadfa et al., 2011, S.30-31) .....	34
Abbildung 9 Übersicht über in Lebensmitteln verwendete probiotische Keime (Holzapfel et al, 1998, S. 90).....	36
Abbildung 10 Risikofaktoren und Interventionsmöglichkeiten für die Entstehung allergischer Erkrankungen (Prescott und Nowak-Wegrzyn, 2011, S. 30).....	45

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Atopierisiko bei Neugeborenen basierend auf der Familienanamnese (nach Mayatepek, 2007, S.471).....	29
---	----

## 1 Einleitung

Weltweit leiden etwa 300 Millionen Menschen unter Asthma bronchiale, einer chronischen Entzündung der Bronchien, welche zumeist durch allergische Reaktion verursacht wird (Masoli et al 2004; Siegenthaler und Blum, 2006, S. 769f). In Entwicklungsländern bestehen signifikant niedrigere Asthmaprävalenzen im Vergleich zu Industriestaaten (vgl. Abb. 1), was auf eine Verbindung zwischen Asthma und dem westlichen Lebensstil hindeutet. Vermutet wird ein Zusammenhang des Asthma bronchiale zu den in westlichen Ländern höheren Hygienestandards, dem vermehrten Einsatz von Antibiotika und einer geringeren Keimbesiedlung in der Nahrung aufgrund moderner Konservierungsmethoden (Masoli et al, 2004; Hauer, 2002). Die hohen Asthmaraten in Südamerika sind nur schwierig nachzuziehen, da vorliegende Daten uneinheitlich und zum Teil mangelhaft sind (Fischer et al, 2005; Cooper et al, 2009).



**Abbildung 1 Asthmaprävalenz weltweit (Masoli et al, 2004, S. 472)**

Die Prävalenz von allergischen Erkrankungen und Asthma bronchiale nahm in den vergangenen Jahrzehnten weltweit zu und steigt weiter an. Wegen der hohen Erkrankungszahlen, den immensen Kosten für das Gesundheitssystem, sowie den finanziellen und psychischen Belastungen der Betroffenen ist Asthma bronchiale ein ernst zu nehmendes Public Health-Problem, dessen weitere Verbreitung durch präventive Maßnahmen eingedämmt werden muss (Masoli et al, 2004; Hauer, 2002).

Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass die frühe intestinale Besiedlung des Säuglings einen Einfluss auf die spätere Entwicklung von allergischen Erkrankungen und Asthma bronchiale hat. Möglicherweise führt eine abnorme Darmbesiedlung in früher Kindheit zu einer insuffizienten Stimulation des Immunsystems, was fehlerhafte Immunreaktionen begünstigt (Kalliomäki et al, 2001b; Jenmalm, 2011). Untersuchungen zeigen, dass der Geburtsmodus und die Ernährung in der frühen Säuglingszeit die Zusammensetzung der Darmflora und das Allergie- und Asthmarisiko beeinflussen. Für die physiologische Entwicklung der Darmflora ist eine Kaiserschnittentbindung nachteilig, wohingegen Stillen deren Aufbau begünstigt. Nicht-gestillte und per Sectio geborene Säuglinge zeigen eine veränderte Darmmikrobiota im Vergleich zu gestillten und vaginal geborenen Säuglingen und haben gleichzeitig ein höheres Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen, weshalb eine Modulation der Darmflora insbesondere bei diesen Säuglingen zur Allergieprävention sinnvoll erscheint (Salam et al, 2006; Penders et al, 2006; Koletzko, 2004). Viel versprechend ist der Einsatz von Pro- und Prebiotika, da beide Stoffgruppen in Muttermilch vorkommen und sich durch diese Stoffe die mikrobielle Besiedlung des Darms beeinflussen lässt (Boehm et al, 2005; Noverr und Huffnagle, 2005).

Die Literaturrecherche begann in der ärztlichen Zentralbibliothek am Universitätsklinikum Eppendorf. Mithilfe der dort vorhandenen Literatur konnte ein Überblick über die möglichen Zusammenhänge zwischen der Darmflora, dem Immunsystem und der Entstehung von atopischen Erkrankungen erreicht werden. Zudem wurde zum Thema Geburt per Kaiserschnitt recherchiert.

In Folge wurde gezielt bei Pubmed nach aktuellen Studien und Review-Artikeln zu obiger Aufgabenstellung gesucht.

Die Suche nach „Cesarean Section“ ergab mehr als 46.000 Ergebnisse. Die Suche nach „Cesarean Section AND Asthma“ ergab noch 185 Ergebnisse. Bei der Suche nach „Cesarean Section AND Allergic Asthma“ wurden noch 25 Ergebnisse gefunden. Diese wurden individuell durchsucht. Selektionsfaktoren waren die Aussagekraft der einzelnen Arbeiten aufgrund von Studiendesign, sowie die jeweiligen Inhalte in Hinblick auf die Fragestellung.

Die Suche nach „Microbiota“ lieferte mehr als 10.000 Ergebnisse. Die Einschränkung „Intestinal Microbiota“ lieferte mehr als 4.000 Ergebnisse. Die Differenzierung „Gut Microbiota“ ergab mehr als 3.000 Ergebnisse. Die Suche nach „Gut Microbiota OR Intes-

tinal Microbiota AND Cesarean Section“ lieferte noch 36 Artikel, die individuell nach oben genannten Kriterien durchsucht wurden.

In Pubmed wurde des Weiteren nach „Infant Nutrition“ gesucht. Dies ergab mehr als 67.000 Ergebnisse. „Infant Nutrition AND Gut Microbiota“ lieferte 131 Ergebnisse. „Infant Nutrition AND Gut Microbiota OR Intestinal Microbiota“ ergab mehr als 4.000 Ergebnisse. Bei der Einschränkung auf „Infant Nutrition AND Gut Microbiota OR Intestinal Microbiota AND Cesarean Section“ lieferte die Suche 30 Ergebnisse, die ebenfalls individuell begutachtet wurden.

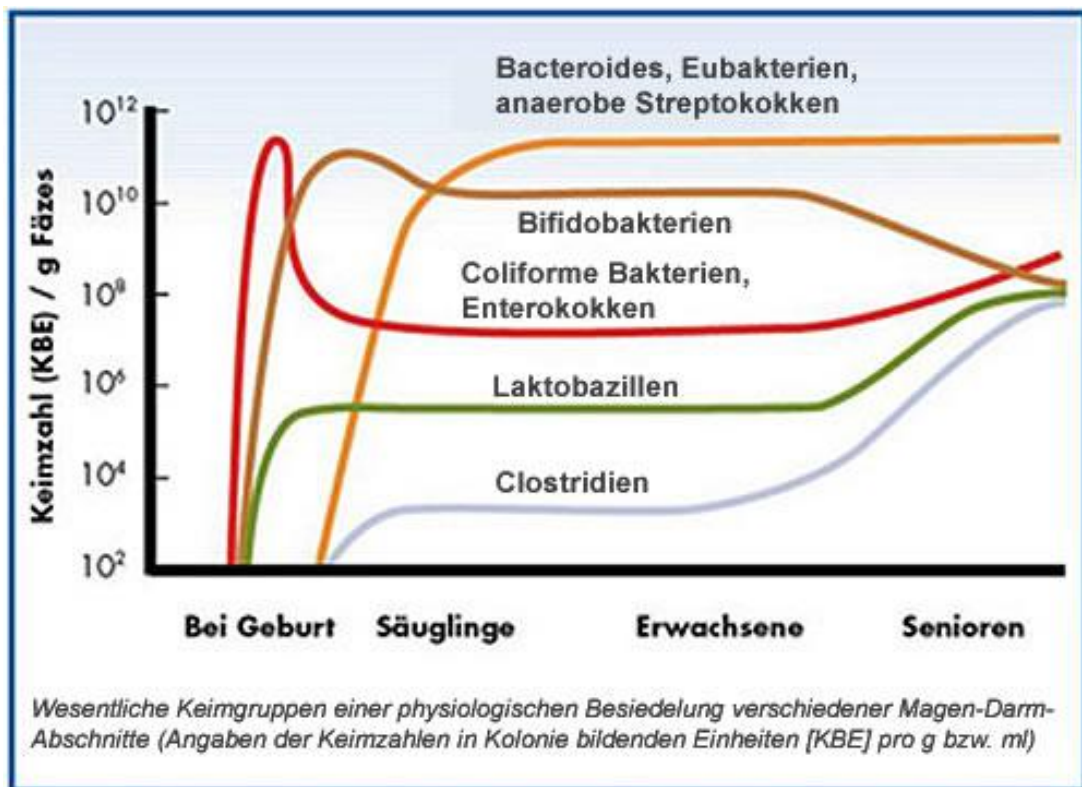
Im weiteren Verlauf der Recherche wurde gezielt nach „Lactobacillus AND Asthma“ (84 Ergebnisse), sowie „Bifidobacterium AND Asthma“ (32 Ergebnisse) gesucht. „Prebiotics AND Asthma“ lieferte 22 Ergebnisse.

In der zitierten Literatur der gefundenen Artikel wurde nach weiteren auf die zentrale Fragestellung passenden Arbeiten gesucht um eine möglichst breite Literaturlbasis zu erhalten.

Zu Beginn der Arbeit wird die Darmflora des Menschen erläutert. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den Veränderungen in der Neo- und Postnatalzeit, sowie den Auswirkungen der Intestinalflora des Säuglings auf die Reifung des Immunsystems und auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen im späteren Leben. Für das bessere Verständnis wird dabei auch auf die Komponenten des Immunsystems, die Entstehung allergischer Erkrankungen, sowie das darmassoziierte Immunsystem eingegangen. Anschließend werden die Schnittentbindung sowie ihre Auswirkungen auf die Entwicklung der Darmflora erläutert. Im Anschluss wird auf das Asthma bronchiale eingegangen, wobei die Rolle der Sectio als Risikofaktor beleuchtet wird. Es folgen Erläuterungen zur Säuglingsernährung. Dabei werden Vor- und Nachteile von Muttermilchernährung und der Ernährung mit einer industriell gefertigten Säuglingsmilch aufgezeigt, und ihre unterschiedlichen Auswirkungen auf Darmflora und Allergieentwicklung erläutert. Abschließend wird der Einsatz von Pro- und Prebiotika in der frühen Säuglingsernährung beleuchtet und diskutiert, ob ihr Einsatz in Säuglingsmilch für die Prävention des Asthma bronchiale sinnvoll ist.

## 2 Die Darmflora des Menschen

In den letzten Jahren ist die Bedeutsamkeit der Intestinalflora für die Gesunderhaltung des menschlichen Organismus in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Die Darmbakterien haben unterschiedliche Aufgaben, die sie für den Wirt unverzichtbar machen. Neben ihrer Fähigkeit der Nährstoffbereitstellung, z.B. von kurzkettigen Fettsäuren (Short Chain Fatty Acids, SCFA) und B-Vitaminen, sowie der Verstoffwechslung von unverdaulichen Nahrungsbestandteilen, schützen sie den Darm vor einer Besiedlung durch pathogene Mikroorganismen und sind essentiell für die Entwicklung der physiologischen Darmarchitektur. Da sie außerdem eine wichtige Rolle in der postnatalen Reifung des Immunsystems spielen, wächst das Interesse an den Zusammenhängen zwischen Darmmikrobiota und immunologischen Erkrankungen (Gill et al, 2010; Holzapfel et al, 1998).



**Abbildung 2 Zusammensetzung der Darmflora im Laufe des Lebens (Quelle: INTERCELL Pharma GmbH, o.J.)**

Die Besiedlung des Gastrointestinaltraktes beginnt unmittelbar nach der Geburt und die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota variiert im Laufe des Lebens eines Menschen (vgl. Abb. 2).

Während des Säuglingsalters unterliegt die Darmflora umfangreichen und rapide ablaufenden Veränderungen (Bezirtzoglou, 1997, zit. n. Penders et al, 2006) (siehe Kap. 2.1). Die

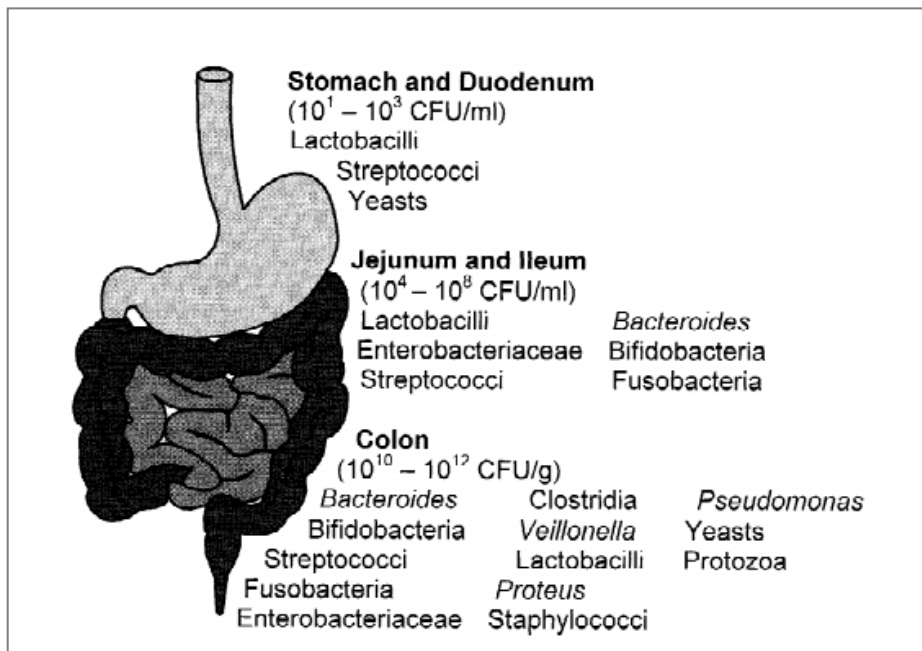


relativ stabile Darmflora eines Erwachsenen etabliert sich erst nach dem vollständigen Abstillen. Die Erwachsenenmikrobiota zeichnet sich durch eine Dominanz der Bacteroides-Gruppe aus. Weitere häufig zu findende Bakteriengruppen sind Bifidobakterien, Eubakterien, verschiedene Kokken, sowie Laktobazillen. Diverse weitere Bakterienarten sind in geringerer Anzahl im Magen-Darm-Trakt des Erwachsenen vorhanden (Gibson und Roberfroid, 1995).

Aufgrund von physiologischen Veränderungen und Änderungen der Ernährungsgewohnheiten im fortgeschrittenen Alter tritt ein erneuter Wandel der Darmmikrobiota ein. Zwar bleibt die absolute Anzahl an Mikroorganismen stabil, die Anteile der unterschiedlichen Bakterienspezies verschieben sich hingegen. Betroffen sind besonders die unterschiedlichen Spezies der Bacteroides und Bifidobakterien. Sie nehmen in ihrer Anzahl ab und auch die Artendiversität ist im Alter reduziert. Die Darmflora von älteren Personen enthält eine höhere Anzahl an Eubakterien und an fakultativ anaeroben Bakterien, wie z.B. Fusobakterien und Clostridien. In Folge nimmt die Proteolyseaktivität zu und es entstehen vermehrt unerwünschte Stoffwechselprodukte, z.B. Ammoniak und Indol. Die Veränderungen in der Darmflora und die damit einhergehende höhere Zersetzungsaktivität im Kolon führen zu einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit (Woodmansey, 2007).

Nicht nur das Alter eines Organismus und der damit verbundene Reifezustand des Intestinaltraktes haben einen Einfluss auf die mikrobielle Besiedlung. Auch Umgebungsfaktoren, wie z.B. die mikrobielle Belastung des Umfeldes, sowie die Einnahme von Antibiotika und die Ernährung bewirken Änderungen der Darmflora (Fallani et al., 2010). Es wird vermutet, dass genetische Faktoren des Wirtes ebenfalls von Bedeutung sind, da jeder Mensch ein individuelles mikrobielles Profil aufweist. Diese These wird durch die Erkenntnis bekräftigt, dass sich die Darmflora von Zwillingen stärker ähnelt als diejenige zusammenlebender Personen mit vergleichbarem Umfeld und ähnlichen Ernährungsgewohnheiten (Guarner et al, 2006).

Intraindividuelle qualitative und quantitative Unterschiede der mikrobiellen Besiedlung des Intestinaltraktes bestehen aufgrund der heterogenen Umgebungsverhältnisse in den einzelnen Darmabschnitten. Grundsätzlich nimmt die Bakterienkonzentration vom Magen nach distal hin zu. Die unterschiedlichen Bereiche werden außerdem von verschiedenen Bakterienspezies besiedelt (vgl. Abb. 3).



**Abbildung 3 Bakterienzahl und dominante Gattungen im menschlichen Gastrointestinaltrakt (Holzapfel et al, 1998, S. 87)**

Gründe hierfür sind beispielsweise der unterschiedliche pH-Wert in den einzelnen Bereichen, das Vorhandensein von bestimmten Enzymen, die Zusammensetzung des Mukus, die vorhandenen Nährstoffe, sowie die Passagezeit (Penders et al, 2007a). So dominieren beim Erwachsenen im oberen Dünndarm säure- und sauerstofftolerante Spezies der Gattungen Lactobacillus und Streptococcus, wohingegen im unteren Dünndarm sowie im Kolon strikt anaerobe Arten der Gattungen Bacteroides, Bifidobacterium und Eubacterium vorherrschen (Holzapfel et al, 1998).

## 2.1 Die postnatale Entwicklung der Darmflora

In utero ist der Fetus steril. Erst unter der Geburt beginnt die bakterielle Besiedlung von Haut und Schleimhäuten (McLoughlin und Mills, 2011). Aufgrund der neonatal noch unzureichenden Säurebarriere des Magens wird die Keimpassage durch den Gastrointestinaltrakt erleichtert. Dies ist wünschenswert für die Etablierung der physiologischen Intestinalflora des Säuglings, allerdings erleichtert dieser Zustand ebenso pathogenen Keimen die Ansiedlung im Darm (Heine et al, 1998).

Die Entwicklung der Intestinalflora kann in vier Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase, welche etwa die ersten beiden Lebenswochen des Neugeborenen umfasst, verändert sich die Zusammensetzung der Darmflora umfassend und rapide. Der Darm wird neonatal

zunächst hauptsächlich durch Streptokokken und coliforme Bakterien, insbesondere *Escherichia (E.) coli*, und weiteren fakultativ anaeroben Mikroorganismen besiedelt, die den noch im Darm vorhandenen Sauerstoff tolerieren können und ihn in Folge ihrer Stoffwechselprozesse verbrauchen. Die Besiedlung durch obligat anaerobe Bakterienarten erfolgt einige Tage später. Vorherrschend sind Arten der Gattungen *Bifidobacterium* und *Bacteroides*. Laktobazillen und Clostridien sind ebenfalls häufige frühe Besiedler der neonatalen Darmflora (Penders et al, 2007a; Mackie et al, 1999).

Die zweite Phase schließt sich der ersten an und dauert bis zur Einführung von Beikost. Während der zweiten Phase hängt die Zusammensetzung der Darmflora maßgeblich von der Ernährung des Säuglings ab. Die Mikrobiota von gestillten Kindern unterscheidet sich deutlich von derjenigen nicht-gestillter Säuglinge. Bei voll gestillten Säuglingen besteht eine deutliche Dominanz der Bifidobakterien. Andere Bakterienarten, wie z.B. *E. coli*, *Clostridium (C.) difficile*, und *Bacteroides fragiles*, werden seltener in den Fäces gestillter Säuglinge gefunden im Vergleich zu Formula-ernährten Kindern (Penders et al, 2006; Penders et al, 2007a). Die Dominanz der Bifidobakterien entsteht durch die bifidogene Wirkung der Muttermilch, welche das Wachstum der Bifidobakterien fördert und gleichzeitig die Kolonisation durch andere Bakterienarten hemmt (vgl. Kap. 5.2) (Lemberger und Widhalm, 2003). Bei nicht-gestillten Säuglingen ist die Darmflora, im Gegensatz zu derjenigen gestillter Säuglinge, komplexer zusammengesetzt. Neben den auch hier, wenn auch weniger stark, dominierenden Bifidobakterien finden sich vermehrt Arten der Gattungen *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *E. coli* und *Clostridia* (Harmsen et al, 2000). Bereits relativ kleine Mengen an Säuglingsmilch als Ergänzung zur Muttermilch können das Bakterienprofil des Säuglings hin zu der komplexeren Zusammensetzung Formula-ernährter Säuglinge verändern (Mackie et al, 1999).

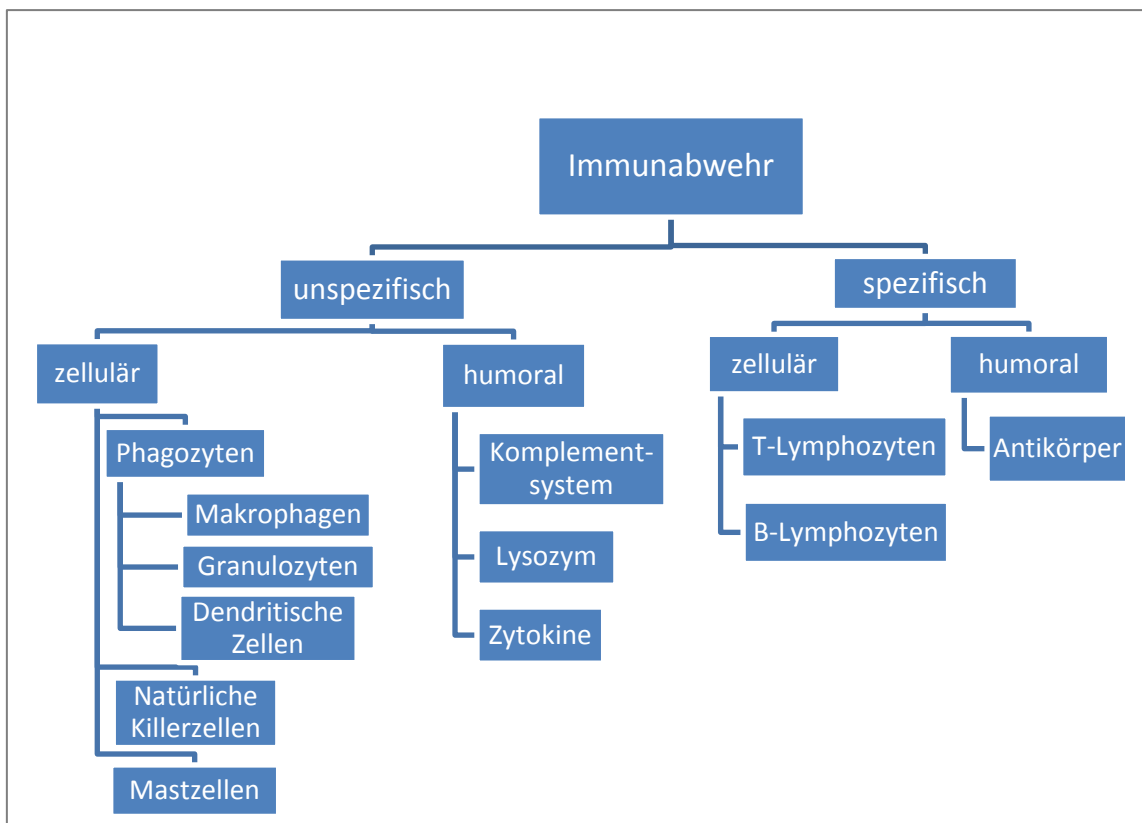
Phase 3 beginnt mit der Einführung von Beikost (Penders et al, 2007a). Der Beginn der Beikostfütterung ist abhängig von der Entwicklung des Säuglings. Er sollte zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat erfolgen (Koletzko, 2004, S.129). Zu diesem Zeitpunkt verschwinden die Unterschiede zwischen der Darmflora gestillter und nicht-gestillter Säuglinge. Die Dominanz der Bifidobakterien geht zurück und die Zusammensetzung der Mikrobiota nimmt in ihrer Diversität zu.

Die vierte Phase beginnt nach dem vollständigen Abstillen. Dann entwickelt der Säugling die relativ stabile Darmflora eines Erwachsenen (Penders et al, 2007a; Gibson und Roberfroid, 1995).

## 2.2 Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf die Immunreaktion des Menschen

### 2.2.1 Das Immunsystem des Menschen

Das Immunsystem des Menschen beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, welche die Aufgabe haben, durch verschiedene Mechanismen den Organismus vor schädlichen Außeneinflüssen zu schützen (Bezirtzoglou und Stavropoulou, 2011). Es ist zusammengesetzt aus dem unspezifischen (natürlichen) und dem spezifischen (adaptiven) Immunsystem (vgl. Abb. 4), die sich gegenseitig ergänzen, verstärken und regulieren. Eine Regulation ist wichtig, um überschießende Immunreaktionen und Autoimmunität, also den gezielten immunologischen Angriff auf körpereigene Gewebe, zu verhindern. Sowohl die unspezifische als auch die spezifische Immunabwehr lässt sich in zelluläre und humorale Komponenten differenzieren (Siegenthaler und Blum, 2006, S. 480; Königshoff und Brandenburger, 2004).



**Abbildung 4 Übersicht über die Komponenten der Immunabwehr (nach Königshoff und Brandenburger, 2004, S. 323 und Schütt und Bröker, 2009, S.2ff)**

Das unspezifische Immunsystem ist bereits bei der Geburt vorhanden. Es steht bei einer Infektion unmittelbar zur Verfügung und ermöglicht so eine schnelle Bekämpfung von unterschiedlichen eindringenden Krankheitserregern. Im Gegensatz zum spezifischen Im-

munsystem unterscheidet es nur sehr eingeschränkt zwischen eindringenden Erregern. Es erkennt sogenannte Pathogen-assoziierte molekulare Muster (*Pathogen-associated-molecular-patterns*, PAMP), wodurch eine schnelle Immunantwort ermöglicht wird. Durch die Unspezifität der PAMP bezogen auf die pathogenen Organismen sind jedoch Spezifität und damit Effizienz der Immunreaktion eingeschränkt (Schmidt et al, 2010, S. 504; Schütt und Bröker, 2009, S. 22). Unspezifische Abwehrzellen sind die zu den Phygozyten zählenden Makrophagen, Granulozyten und dendritischen Zellen (*dendritic cells*, DC), sowie Mastzellen und natürliche Killerzellen (Schütt und Bröker, 2009, S.2-3; Lüllmann-Rauch, 2009). Zu den humoralen Abwehrmechanismen der unspezifischen Abwehr zählen das Komplementsystem, Zytokine, sowie das Lysozym (Königshoff und Brandenburger, 2004, S.338-342). Zytokine wirken als Botenstoffe zwischen verschiedenen Zellen. Sie dienen als Übermittler zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem. Ihre wichtigste Funktion ist die Regulation der Immunantwort (Bezirtzoglou und Stavropoulou, 2011; Müller, 2006, S.6).

Das spezifische Immunsystem erkennt, anders als das angeborene Immunsystem, spezifische Strukturen der einzelnen Krankheitserreger, die Antigene. Erst in Folge eines Antigenkontaktes wird die Immunantwort aktiviert, weshalb die spezifischen Abwehrmechanismen zeitlich verzögert einsetzen (Schmidt et al, 2010, S.507). Auch das spezifische Immunsystem kann in zelluläre und humorale Komponenten unterteilt werden. Zum zellulären Teil gehören T- und B-Lymphozyten, welche in den primären lymphatischen Organen, Thymus und Knochenmark, gebildet werden und sich in den sekundären lymphatischen Organen ausdifferenzieren.

B-Lymphozyten sind für die Produktion der humoralen Komponente des spezifischen Immunsystems verantwortlich. Nach Aktivierung durch Antigenkontakt und Stimulation durch T-Helferzellen produzieren die aus den B-Lymphozyten entstandenen Plasmazellen Antikörper (Königshoff und Brandenburger, 2004, S.323f, 329). Es gibt 5 Antikörperklassen, wobei jede Klasse ein spezifisches Aufgabenfeld in der Immunantwort abdeckt. Immunglobulin (Ig) A dominiert durch seine Resistenz gegenüber Eiweiß spaltenden Enzymen den Schleimhautschutz. IgM bildet die primäre und IgG die sekundäre Immunantwort. IgG macht den größten Teil der Immunglobuline im Serum aus und bekämpft insbesondere bakterielle Infektionen. IgD befindet sich zumeist auf der Oberfläche der B-Lymphozyten und fungieren dort als Antigenrezeptor. IgE dient physiologisch der Abwehr von Parasiten und liegt für gewöhnlich im Serum nur in geringer Konzentration vor. Bei einer atopischen

Erkrankung, wie beispielsweise dem allergischen Asthma bronchiale, ist das Serum-IgE erhöht, da spezifische IgE gegen harmlose Substanzen gebildet werden (Müller, 2006, S.9).

Eine wichtige Aufgabe des Immunsystems ist die Unterscheidung zwischen gefährlichen und ungefährlichen Stoffen und in Folge die Generierung einer angemessenen Immunreaktion auf einen Fremdstoff. Allergische Erkrankungen sind ein Beispiel für eine nicht angemessene Immunantwort, da hierbei auf einen harmlosen Stoff mit einer überschießenden Immunantwort reagiert wird (siehe Kap. 2.2.2) (Siegenthaler und Blum, 2006, S. 480).

Humorale und zelluläre Abwehrmechanismen werden durch physikalische und chemische Faktoren, sowie durch natürliche Barrieren, die das Eindringen pathogener Mikroorganismen in den Körper verhindern bzw. erschweren, ergänzt. Relevante physikalische Faktoren sind die Spülwirkung von Körperflüssigkeiten, sowie Husten und Niesen. Zu den chemischen Faktoren zählen bakterizide Substanzen, wie z.B. die im Magen vorhandene Salzsäure, und der niedrige pH-Wert der Haut. Natürliche Barrieren sind eine intakte Haut, sowie die Bakterienflora von Haut und Schleimhaut (Siegenthaler und Blum, 2006, S. 481f).

### **2.2.2 Die Allergische Reaktion**

Eine allergische Reaktion beruht auf einer Hypersensibilität des spezifischen Immunsystems (Krams et al, 2013, S.50). Bei sämtlichen Überempfindlichkeitsreaktionen kommt es bei Zweitkontakt mit einem Antigen zu einer übermäßig starken Immunantwort, welche durch freigesetzte Substanzen oder aktivierte Immunzellen zu einer Schädigung des Organismus führt (Königshoff und Brandenburger, 2004, S.346). Antigene, die durch Sensibilisierung zu einer Überempfindlichkeitsreaktion führen können, werden Allergene genannt. Es handelt sich zumeist um wasserlösliche Proteine (Mayatepek, 2007, S.470).

Die Neugeborenenperiode ist für die Sensibilisierung gegenüber aufgenommenen Allergenen eine besonders kritische Phase. Aufgrund der Unreife des Gastrointestinaltraktes besteht eine erhöhte Permeabilität der Mukosa, was zu einer erhöhten Allergenpräsentation im Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (*mucosal-associated lymphoid tissue*, MALT) führt und somit das Risiko für eine Sensibilisierung erhöht (vgl. Kap. 2.2.3) (Koletzko, 2004, S. 126). Bei Frühgeborenen ist die intestinale Permeabilität im Vergleich weiter erhöht (Salminen et al, 1996).

Hinzu kommt, dass das Immunsystem des Neugeborenen hauptsächlich mit Th2-Zellproduzierten Zytokinen auf eindringende Antigene reagiert, während die Produktion von Th1-Zytokinen noch nicht ausgereift ist. Grund für die neonatale Dominanz der Th2-

zellvermittelten Immunantwort ist das Vorherrschen von Th2-Zytokinen an den mütterlich-fetalen Verbindungen. Diese sind vermutlich notwendig, um eine Abstoßungsreaktion des Fetus zu verhindern. Ein Th2-dominierter Organismus ist aufgrund der assoziierten Immunreaktionen anfällig für die Entstehung von allergischen Erkrankungen (vgl. Kap. 2.2.3) (Weinberg, 1984 und Jones et al, 1997, zit. n. Azad und Kozyrskyj, 2012).

Die Hypersensitivitätsreaktionen des Immunsystems werden nach Gell und Coombs in vier Typen eingeteilt. Dabei werden die ersten drei Hypersensitivitätsreaktionen humoral und die vierte durch Aktivierung von T-Zellen vermittelt (Krams et al, 2013, S. 50).

Als Allergie wird üblicherweise die Hypersensitivitätsreaktion des Typ I (Soforttyp) bezeichnet (Schütt und Bröker, 2009, S.154f).

Die Mechanismen der allergischen Reaktion sind physiologisch wichtig für die Parasitenabwehr, bei pathologischen Bedingungen führen sie jedoch zu einer Schädigung des Körpers. Hierbei kommt es nach Aufnahme und Präsentation eines Allergens durch die DC unter Ausdifferenzierung der T-Lymphozyten zu T-Helfer (Th)-2-Zellen und Aktivierung der B-Lymphozyten zur Produktion von Allergen-spezifischen IgE. In Folge dieser Sensibilisierung besitzt das betroffene Individuum ohne aktuelle Antigen-Antikörper-Reaktion allergenspezifische IgE, welche bei Zweitkontakt zu einer allergischen Reaktion führen (Vollmar, Dingermann, 2005, S.116-119). Die für eine Sensibilisierung notwendige Allergenmenge ist sehr gering. Der Körper kommt in den meisten Fällen inhalativ oder über orale Aufnahme mit Allergenen in Kontakt. Ausnahme hiervon ist beispielsweise eine Sensibilisierung gegenüber Bienengift, die parenteral erfolgt (Mayatepek, 2007, S.470).

IgE-Moleküle sind zumeist an Mastzellen gebunden, den zentralen Effektorzellen einer allergischen Reaktion. Sie enthalten zytoplasmatische Granula, in denen Enzyme und toxische Mediatoren gespeichert sind, welche bei Freisetzung das klinische Bild einer allergischen Reaktion hervorrufen. Die Freisetzung der in den Mastzellen gespeicherten Stoffe erfolgt nach dem Zweitkontakt mit einem Allergen. Das Allergen führt durch Bindung an die spezifischen IgE auf den Mastzellen zu einer Quervernetzung der IgE. Die Mastzelle setzt daraufhin zunächst primäre Mediatoren, insbesondere Histamin frei. In Folge kommt es zu einer Erhöhung der lokalen Durchblutung und einer erhöhten Gefäßdurchlässigkeit. Gleichzeitig werden unterschiedliche Proteasen von den Mastzellen sezerniert, welche Bindegewebe abbauen und dadurch zu Zellschäden führen (Vollmar, Dingermann, 2005, S.119-122).

Die zugrunde liegende pathologische Reaktion ist bei allen allergischen Erkrankungen

identisch. Das klinische Bild ist abhängig vom Ort der Mastzelldegranulation (Schütt und Bröker, 2009, S.154f). Häufige Manifestationen der allergischen Reaktion sind das atopische Ekzem, die allergische Rhinitis, Asthma bronchiale, sowie gastrointestinale Symptome (Sitzmann, 2007, S. 548).

In Folge der Mastzellaktivierung und Degranulation kommt es als Spätreaktion zur Synthese und Sekretion von sekundären Mediatoren, z.B. Leukotrienen und Prostaglandinen. Diese verursachen Kontraktionen der glatten Muskulatur, eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit, die Anlockung von Leukozyten, sowie eine vermehrte Schleimbildung. Durch gleichzeitig erhöhte Sezernierung von Interleukin (IL) 4 und IL13 wird die Aktivierung der Th2-Zellen aufrecht erhalten, was zur weiteren Synthese von IgE und damit einer Aufrechterhaltung der allergischen Immunantwort führt. Die aktivierten Th2-Zellen fördern die Aktivierung von eosinophilen Granulozyten, welche Zellschäden und Entzündungsreaktionen hervorrufen und damit einen chronischen Verlauf der allergischen Erkrankung bewirken können. Beim Asthma bronchiale ist die Verhinderung einer Chronifizierung wichtig, da beim chronischen Verlauf die asthmatischen Beschwerden auch allergenunabhängig auftreten (Vollmar, Dingermann, 2005, S.119-122).

Da atopische Patienten sowohl eine gesteigerte IgE-Produktion als auch eine erhöhte Phagozytoseaktivität aufweisen, bietet eine Downregulation beider Mechanismen einen Ansatz für Prävention und Therapie allergischer Erkrankungen (Hauer, 2002).

### **2.2.3 Das Darm-assoziierte Immunsystem**

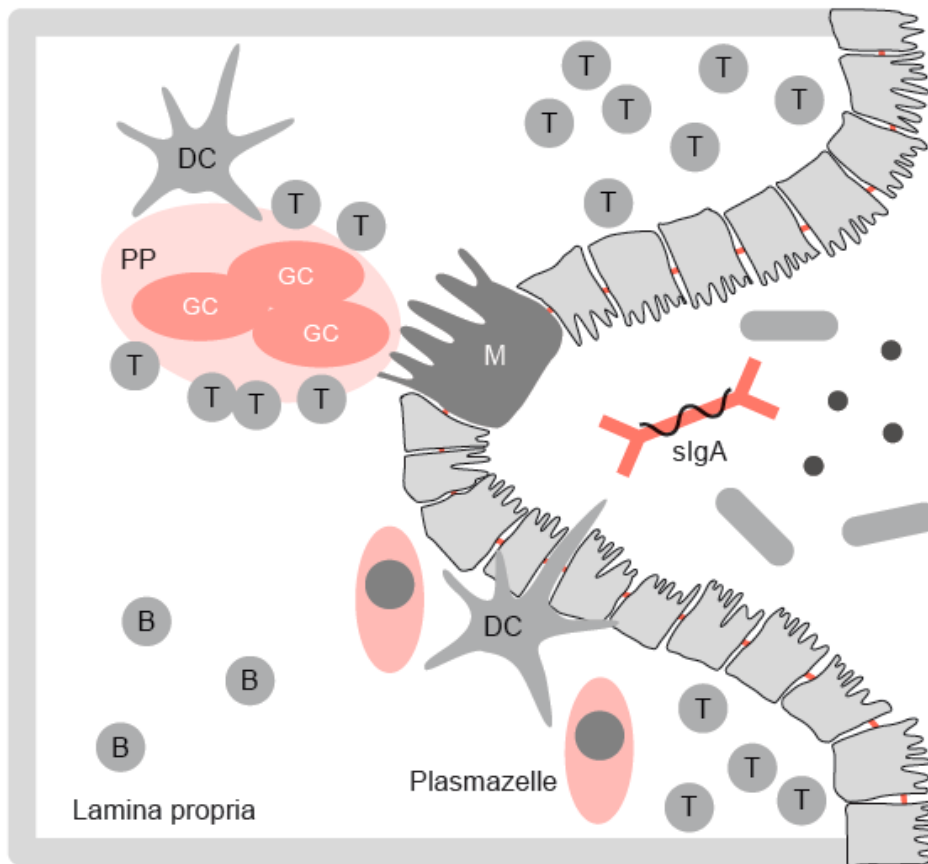
Mukosale Oberflächen sind lebensnotwendig für den Stoffaustausch zwischen Organismus und Umwelt, bergen jedoch, bedingt durch ihre Permeabilität, gleichzeitig die Gefahr des Eindringens von pathogenen Keimen und unerwünschten Stoffen. Aufgrund dessen besitzt jede mukosale Oberfläche ein assoziiertes lymphatisches Gewebe, welches die jeweilige Schleimhaut vor Schädigungen schützt (Schütt und Bröker, 2009, S.107).

Der Darm ist mit seiner Gesamtoberfläche von ca. 200m<sup>2</sup> die größte Grenzfläche zwischen Organismus und Außenwelt. Sie kommt laufend mit unterschiedlichen potentiell pathogenen Stoffen aus der Umwelt in Kontakt, deren Eindringen in den Körper verhindert werden muss (Schmidt et al, 2010, S. 831).

Die Darmmukosa besteht aus Epithelzellen, welche die Resorption von Nährstoffen sicherstellt, Mukus-produzierenden Becherzellen, sowie zur Transzytose fähigen M-Zellen. Letz-



tere dienen vielen enteralen Erregern als Eintrittspforte in den Organismus (Schütt und Bröker, 2009, S.107).



**Abbildung 5 Vereinfachte Darstellung der immunologischen Abwehrmechanismen am Darmepithel (Schütt und Bröker, 2009, S. 108)**

Das Darm-assoziierte Immunsystem (*gut-associated lymphoid tissue, GALT*) ist sowohl quantitativ als auch funktionell ein bedeutender Teil des menschlichen Immunsystems. Es setzt sich aus Peyer'schen Plaques und Lymphfollikeln in der Mukosa, sowie Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen zusammen (vgl. Abb. 5) (Schmidt et al, 2010, S. 832). Die Peyer'schen Plaques zählen zu den sekundären lymphatischen Organen und befinden sich zumeist unterhalb der M-Zellen (Behrends et al, 2012, S.194; Schütt und Bröker, 2009, S.107f). In ihnen sind unreife B- und T-Lymphozyten konzentriert, die sich nach Aktivierung in Folge eines Antigenkontaktes ausdifferenzieren und ihre Aufgaben in der Immunabwehr übernehmen. 75% der antikörperproduzierenden B-Lymphozyten befinden sich in der Darmmukosa, was die Bedeutsamkeit des GALT für die Immunabwehr des Organismus verdeutlicht (Speckmann et al, 2013, S. 565f).

Für die Generierung einer Immunantwort sind die dendritischen Zellen (*dendritic cells*, DC) verantwortlich. DC sind antigenpräsentierende Zellen, die sich in Haut, Schleimhaut und Gewebe befinden und dort mit Antigenen in Kontakt kommen. In der Darmmukosa nehmen die DC sowohl Antigene aus den Peyer'schen Plaques, als auch direkt aus dem Lumen auf und initiieren daraufhin eine Immunantwort.

Nach der Aufnahme eines Antigens durch die DC wird dieses den T-Lymphozyten präsentiert. Gleichzeitig kommt es zu Veränderungen in der Genexpression der DC, in Folge dessen unterschiedliche Zytokine durch die DC produziert werden. Zytokine sind wichtige Botenstoffe, die die lokal vorhandenen Zellen in ihrer Funktion beeinflussen. Sie entscheiden mit über die Ausdifferenzierung der naiven T-Lymphozyten und sind essenziell für die Generierung einer angemessenen Immunantwort. Je nach Antigenpräsentation und gleichzeitiger Zytokinproduktion durch die DC kommt es zu einer Differenzierung der T-Lymphozyten zu Th-1-Zellen, Th2-Zellen oder regulatorischen T-Zellen. Th1- und Th2-Zellen spielen bei der Aktivierung von B-Lymphozyten eine wichtige Rolle und bestimmen die Art der Immunantwort.

Die Ausdifferenzierung zu Th1-Zellen, welche insbesondere durch Sekretion von IL12 ausgelöst wird, führt zu einer starken proinflammatorischen, zellulären Immunantwort und der vermehrten Produktion von Antikörpern der Klasse IgG. Th1-Zellen entstehen insbesondere bei bakteriellen Infektionen.

In Folge der Ausdifferenzierung zu Th2-Zellen, die durch Sekretion von IL4 ausgelöst wird, kommt es zu einer vermehrt humoralen Abwehrreaktion mit einem Klassenswitch von IgM zu IgE. Des Weiteren erfolgt eine verstärkte Anhäufung und Aktivierung von Mastzellen, eosinophilen Granulozyten und ihrer Produkte, welche eine Entzündungsreaktion einleiten. IgE, sowie eosinophile Granulozyten haben eine wichtige Funktion im Kampf gegen Würmer und Protozoen, sie sind jedoch ebenfalls verantwortlich für Sensibilisierung und allergische Reaktion (vgl. Kap. 2.2.2).

Regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ ) wirken immunsuppressiv. Sie entstehen unter Einwirkung von IL10 und dem Wachstumsfaktor TGF $\beta$  und initiieren die Produktion von IgA, dem dominierenden Immunglobulin der Schleimhäute. Seine Wirkung beschränkt sich auf die Neutralisation von Antigenen und erzeugt somit keine Entzündungsreaktion an der Mukosa (Schütt und Bröker, 2009, S.71f, 74f, 108f; Königshoff und Brandenburger, 2004, S. 327 und 343). Eine Besonderheit des GALT ist die Produktion von sekretorischem IgA (sIgA). Dieser Komplex, der aus mehreren Molekülen besteht, kann mittels Transzytose in das

Darmlumen sezerniert werden und ist nicht membranständig. Es ermöglicht das Neutralisieren von Antikörpern vor Schleimhautkontakt (Speckmann et al, 2013, S.565).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die Darmflora für die Entwicklung und Reifung des GALT, sowie für die Induktion oraler Toleranz essentiell ist (Hauer, 2002; Sudo et al, 1997). Insbesondere die Stimulation einer Th1-dominierten Immunreaktion und damit die Kompensation der neonatalen Neigung zur Th2-dominierten Immunantwort durch bestimmte Mikroorganismen sind für die Allergieprävention von Interesse (Lara-Villoslada et al, 2007). Eine Modulation der Darmflora könnte so das Risiko für allergische Erkrankungen im späteren Leben senken (Ouwehand, 2007).

### 2.2.4 Die mikrobielle Besiedlung des Darms und die Entwicklung atopischer Erkrankungen

Die Intestinalflora besitzt eine hohe Artendiversität. Bei einigen der Besiedler des menschlichen Darms wurden bereits schädliche, potentiell schädliche oder nützliche Eigenschaften nachgewiesen (vgl. Abb. 6) Unterschiedliche Gattungen zeigen eine immunstimulatorische Wirksamkeit und sind daher für die Erforschung von Ätiologie und präventiven Maßnahmen allergischer Erkrankungen von besonderem Interesse (Gibson und Roberfroid, 1995).

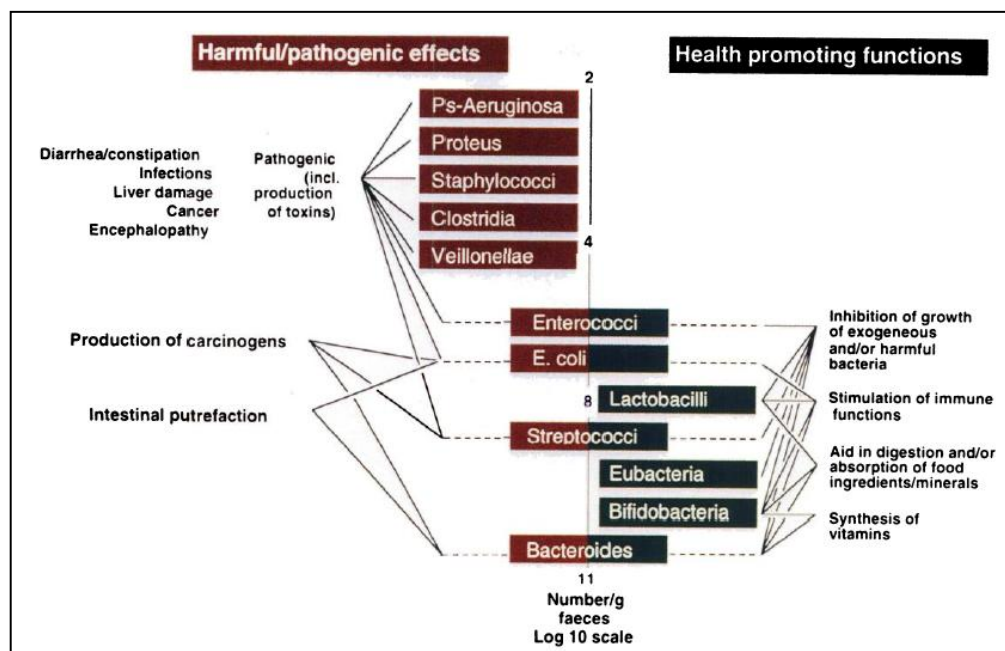


Abbildung 6 Übersicht über die Eigenschaften der dominierenden Darmbakteriengruppen (Gibson und Roberfroid, 1995, S. 1403)

Insbesondere durch an Tieren durchgeführte Studien wurde die Bedeutsamkeit der neonatalen Intestinalflora für die Entwicklung und Regulation des Immunsystems nachgewiesen. Bei einer Untersuchung an keimfreien Mäusen zeigte sich, dass eine orale Toleranzentwicklung erst in Folge der oralen Gabe von *Bifidobacterium infantis* in der Neonatalperiode erreicht werden konnte. Wurde die Verabreichung der Bakterienkulturen und somit die Implementierung einer Intestinalflora erst im Alter von 5 Wochen durchgeführt, so zeigte sich keine Toleranzentwicklung (Sudo et al, 1997). Bestimmte Mikroorganismen können zudem allergene Substanzen im Lumen abbauen bzw. so modifizieren, dass ihr allergenes Potential herabgesetzt wird. Dies fördert eine orale Toleranzentwicklung (Kalliomäki et al, 2001b).

Bestimmte Bakterientoxine, u.a. ein durch *E. coli* produziertes Toxin, können hingegen die Entwicklung oraler Toleranz hemmen und so die Allergieentwicklung fördern (Bezirtoglou und Stavropoulou, 2011).

Intestinale Bakterien produzieren zudem verschiedene Metabolite, u.a. kurzkettige Fettsäuren. Diese spielen möglicherweise in der Entwicklung von Asthma eine besondere Rolle, wobei die Datenlage noch unzureichend ist (Azad und Kozyrskyj, 2012).

Interaktionen zwischen der intestinalen Mikrobiota und den Zellen des Immunsystems beeinflussen sowohl die Entwicklung, als auch die Reifung von angeborenem und adaptivem Immunsystem. Dies geschieht insbesondere durch die Fähigkeit zur Korrektur der neonatalen Th1/Th2-Imbalance und der Potenz zur Induktion einer antiinflammatorischen Immunantwort über die vermehrte Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (Kaplan et al, 2011; Grönlund et al, 2000).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Kinder, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre eine allergische Erkrankung entwickelten, signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung ihrer Darmmikrobiota aufweisen im Vergleich zu Kindern, die keine atopische Manifestation zeigten. Besonders stark waren die Unterschiede im ersten Lebensmonat, was darauf hindeutet, dass dieser Zeitraum für die Programmierung allergischer Erkrankungen besonders bedeutsam ist. Säuglinge, die eine atopische Manifestation entwickelten wiesen eine niedrigere Prävalenz von Enterococcen, Bifidobakterien und *Bacteroides* auf, wohingegen die Prävalenz von Clostridien und *Staphylococcus aureus* erhöht war (Björkstén et al, 2001; Abrahamsson et al, 2012; Kalliomäki et al, 2001a).

*Van Nimwegen et al* fanden einen Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit *C. difficile* im Alter von 1 Monat und der im späteren Leben auftretenden Entwicklung eines atopischen Ekzems, der Entstehung von Asthma, sowie von pfeifenden Atemgeräuschen, einem Symptom von Asthma und anderen pulmonalen Erkrankungen. Zusätzlich fand sich ein Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit *C. difficile* und einer Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen. Mit Ausnahme der Entwicklung von pfeifenden Atemgeräuschen, fand sich eine Assoziation zwischen der Besiedlung mit *C. difficile* und allergischen Manifestationen nur bei Kindern atopischer Eltern (*van Nimwegen, 2011*). Auch *Penders et al* fanden in ihrer Untersuchung einen Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *C. difficile* im Alter von 1 Monat und der Entwicklung von atopischer Dermatitis, Asthma, pfeifenden Atemgeräuschen und einer atopischen Sensibilisierung (*Penders et al, 2007b*). Säuglinge, die eine hohe Anzahl an Clostridien aufwiesen, besaßen spezifische Serum-IgE, was einen Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit Clostridien und der Entwicklung allergischer Erkrankungen im späteren Kindesalter aufzeigt. Möglicherweise unterdrücken Clostridien die Induktion einer Th1-dominierten Immunantwort und fördern so die Entwicklung einer Allergie. Denkbar ist außerdem, dass Clostridien eine Entzündung der Mukosa verursachen, wodurch die Darmbarriere geschwächt wird und vermehrt Antigene in den Körper gelangen können, was die Entwicklung oraler Toleranz negativ beeinflusst (*Sepp et al, 2005*).

*Penders et al* ermittelten einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Besiedlung durch *E. coli* im Alter von 1 Monat und der Entwicklung eines atopischen Ekzems, jedoch keiner anderen atopischen Erkrankung. Die Zahl von Bifidobakterien, Laktobazillen, sowie Spezies der Gattung *B. fragiles* zeigte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer atopischen Manifestation oder Sensibilisierung (*Penders et al, 2007b*). *Van Nimwegen et al* fanden in ihrer Untersuchung hingegen keinen Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit *E. coli* und der Entwicklung atopischer Manifestationen (*van Nimwegen et al, 2011*).

Auch im späteren Säuglings- und Kindesalter bestehen signifikante Unterschiede zwischen allergischen und nicht allergischen Individuen. *He et al* fanden in ihrer Untersuchung Unterschiede in der Artendiversität der Bifidobakterien zwischen Nahrungsmittel-allergischen Säuglingen im Alter von 2 bis 7 Monaten und solchen ohne Allergie. Bei gesunden Kindern dominierten Bifidobakterien der Spezies *B. bifidum* und es fanden sich zudem hohe Zahlen der Spezies *B. breve* und *B. infantis*. Bei allergischen Kindern dominierte die Spezies *B. adolescentis*. Die einzige Spezies, welche sowohl bei allergischen, als auch bei

nichtallergischen Kindern gefunden wurde, war *B. infantis*.

Auffällig ist, dass die Spezies, welche bei gesunden Kindern vorkamen, eine höhere Adhäsion an die Mukosa zeigten im Vergleich zu den Spezies, die bei allergischen Kindern gefunden wurden. Eine geringere Adhäsion steht im Zusammenhang mit einer geringeren Modulation des Immunsystems und das Beharbergen von Spezies mit einem geringeren Adhäsionspotential kann so die Entstehung allergischer Erkrankungen negativ beeinflussen (He et al, 2001).

In Entwicklungsländern, wo Allergien im Vergleich signifikant seltener auftreten, sind Säuglinge häufiger mit Laktobazillen und Bifidobakterien besiedelt als Säuglinge aus Industrienationen. Dort wird die Intestinalflora postnatal immer häufiger durch Mikroorganismen aus dem Krankenhausmilieu charakterisiert. Insbesondere coliforme Bakterien sind in den Fäzes von Säuglingen in Industrienationen häufig zu finden. Der Anteil dieser Keime steigt nach Kaiserschnitt sowie in Folge einer Intensivtherapie (Simhon et al, 1982; Hauer, 2002).

*Johansson et al* konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der elterlichen Atopiebelastung und der Intestinalmikrobiota der Kinder besteht. So wiesen Säuglinge nicht-allergischer Eltern signifikant häufiger Spezies der Gattung *Lactobacillus* auf im Vergleich zu Kindern allergischer Eltern. Außerdem war die Anzahl an Laktobazillen und der Spezies *B. bifidum* bei Kindern nicht-allergischer Eltern im Vergleich erhöht. Diese Unterschiede könnten ein Grund für die familiäre Häufung atopischer Erkrankungen sein (Johansson et al, 2011).

Die Untersuchungen deuten daraufhin, dass die mikrobielle Besiedlung des Darms einen Einfluss auf die Immunreaktionen und die Entwicklung einer Allergie ausübt. Da sich Unterschiede insbesondere im frühen Säuglingsalter bemerkbar machen, ist die Neonatalzeit vielversprechend für eine Modulation von Darmflora und Immunsystem und somit für die Prävention des allergischen Asthma bronchiale.

### **3 Kaiserschnitt – der besondere Weg ins Leben**

#### **3.1 Sectio caesarea – Durchführung, Indikationen und Entwicklungen**

Bei einem Kaiserschnitt (*cesarean section*, CS) wird der Säugling nicht auf natürlichem Wege, vaginal, geboren, sondern operativ mittels Bauchschnitt auf die Welt geholt. Bei der

primären CS wird die Entbindung vor Beginn der muttermundwirksamen Wehentätigkeit durchgeführt. Die sekundäre CS erfolgt nach Einsetzen der Wehen (Bühling und Friedmann, 2009, S. 284)

Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts war die Durchführung einer CS eine Notmaßnahme, die in erster Linie der Rettung der Mutter dienen sollte. Bis zu dieser Zeit galten niedrige Kaiserschnittraten als ein Maß für die geburtshilflichen Leistungsstandards einer Klinik. Erst ab circa 1950 setzte aufgrund der verbesserten Operationsbedingungen ein Wandel in der Geburtshilfe ein. Das mütterliche Letalitätsrisiko ging zurück, weshalb ab dieser Zeit auch die Rettung des gefährdeten Fetus an Bedeutung erlangte (Schneider et al, 2004, S.766-767).

Mittlerweile liegt die Mortalität einer Sectio bei 0,004% und ist damit beinahe vergleichbar mit dem Risiko einer Vaginalgeburt (0,0017%). Aufgrund von sinkender Morbidität und Mortalität wird die Indikation zur Sectio in den letzten Jahren immer weiter gestellt und die Sectiorate steigt (Kiechle, 2007, S.437; 440). In Deutschland lag die Kaiserschnitttrate im Jahr 2010 bei 31,9%. Im Gegensatz dazu wurden im Jahre 1991 nur 15,3% der Kinder per Kaiserschnitt entbunden (Statistisches Bundesamt, 2012).

Es gibt heute vielfältige Gründe für die Durchführung einer Schnittentbindung. Dazu zählen bestimmte Erkrankungen der Mutter, z.B. eine Präeklampsie, ein Missverhältnis zwischen Kindsgröße und dem Becken der Mutter, Lageanomalien, sowie eine vorzeitige Plazentalösung (Bühling und Friedmann, 2009, S. 284). Absolute Indikationen zur Sectio (z.B. Verschluss des Muttermundes durch die Plazenta) sind selten. Meist kommt es zu einer Abwägung von Risiken und dieselbe Indikation kann bei unterschiedlichen Schwangeren zu einer unterschiedlichen Entscheidung pro bzw. contra Kaiserschnitt führen. Normalerweise wird eine Sectio dann durchgeführt wenn ihr Risiko für Mutter und Kind geringer ist als das einer Spontangeburt (Kiechle, 2007, S.438).

In den letzten Jahren äußern immer mehr Frauen den Wunsch nach einem Kaiserschnitt. Gründe sind häufig die Angst vor den Geburtsschmerzen sowie die Befürchtung einer postpartalen Harn- und Stuhlinkontinenz, die bei einer Vaginalgeburt auftreten können (Stauber und Weyerstahl, 2007, S. 683). Vor der Durchführung einer Wunschsectio muss die Patientin über mögliche Gefährdungen, welche ein Kaiserschnitt mit sich bringt ausführlich aufgeklärt werden (Schneider et al, 2004, S. 769). Für die Mutter besteht die Gefahr von Blutergüssen und Infektionen, sowie Wundheilungsstörungen. Auch Verletzungen von Harnblase und Harnleitern sind in seltenen Fällen möglich. Wie bei jeder Operation

besteht die Gefahr von Thrombose und Embolie.

Für das Kind besteht das Risiko einer „nassen Lunge“, welche aufgrund der fehlenden Thoraxkompression bei der Sectio auftreten kann. In Folge dessen besteht bei Kaiserschnittgeborenen eine erhöhte respiratorische Morbidität. Langfristige negative Auswirkungen einer Schnittentbindung für das Kind sind wenig erforscht (Stauber und Weyerstahl, 2007, S. 682f).

### 3.2 Einfluss des Geburtsmodus auf die Entwicklung der Darmflora des Säuglings

Der Geburtsmodus ist der erste und einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die Zusammensetzung der Darmflora. Vaginal geborene Säuglinge kommen unter der Geburt in Kontakt mit den Bakterien der mütterlichen Vaginal- und Rektalflora, welche die Starterkultur für die Darmflora des Säuglings bilden (McLoughlin und Mills, 2011). Bei kaiserschnittgeborenen Säuglingen fehlt der Kontakt zur mütterlichen Bakterienflora. Ihr erster mikrobieller Kontakt sind zumeist Keime aus dem Krankenhausumfeld. In Folge bestehen signifikante qualitative und quantitative Unterschiede in der intestinalen Besiedlung (Yuniaty et al, 2013).

Nach Sectio wurden eine spätere Besiedlung des Darms und eine über mehrere Wochen abweichende Zusammensetzung der Mikrobiota bei kaiserschnittgeborenen im Vergleich zu vaginal entbundenen Säuglingen beobachtet. So zeigen Säuglinge nach Sectio eine niedrigere Gesamtbakterienzahl, sowie geringere Prävalenzen von Bifidobakterien, Laktobazillen und *Bacteroides fragiles*. Vergleichbare Besiedlungsraten zwischen Vaginalgeburt und Kaiserschnitt bestehen bei Bifidobakterien nach einem Monat und bei Lactobacillen nach 10 Tagen. Nach Kaiserschnitt erfolgt häufiger eine Kolonisierung mit Clostridien, Enterobakterien mit Ausnahme von *E. coli*, sowie Spezies der Gattung *Klebsiella* im Vergleich zur Vaginalgeburt (Grönlund et al, 1999; Adlerberth et al, 2007; Adlerberth et al, 2006).

*Huurre et al* fanden niedrigere Anzahlen von Bifidobakterien bei Kaiserschnittgeborenen (Huurre et al, 2008). *Biasucci et al* beobachteten bei gestillten Säuglingen nach Sectio eine geringere Artendiversität der Gattung Bifidobacterium im Vergleich zu vaginal geborenen Säuglingen (Biasucci et al, 2010). *Jakobsson et al* fanden hingegen in den ersten 12 Lebensmonaten keine signifikanten Unterschiede in der Besiedlung mit Bifidobakterien, wohingegen eine geringere Anzahl an Spezies der Gattung *Bacteroides* bei Kaiserschnittgeborenen gefunden wurde. Zudem war die absolute Artendiversität bis zum Alter von 2 Jahren bei Kaiserschnittgeborenen verringert (Jakobsson et al, 2013).



Kaiserschnittgeborene weisen ein stark verringertes Verhältnis zwischen fakultativ anaeroben und obligat anaeroben Bakterienspezies bis zum Alter von 12 Monaten auf. Dies lässt auf eine langsamere Reifung der Darmmikrobiota schließen (Adlerberth et al, 2007).

*Jakobsson et al* konnten zeigen, dass Kaiserschnittgeborene moderat niedrigere Konzentrationen von unterschiedlichen Th1-assoziierten Zytokinen aufweisen. Dies stützt die Hypothese, dass Unterschiede in der frühen Mikroflora die physiologische Reifung der Immunantwort behindert. In Folge wird das Immunsystem verstärkt von Th2-Zytokinen beeinflusst und ist dadurch anfälliger für atopische Erkrankungen (Jakobsson et al, 2013).

Nicht nur der Geburtsmodus beeinflusst die Zusammensetzung der Darmflora und damit das Risiko einer atopischen Erkrankung. Auch der Ort der Geburt hat Einfluss auf die intestinale Besiedlung. Insbesondere die Kolonisierung mit *C. difficile* ist abhängig vom Geburtsort. So zeigen Säuglinge, die mittels vaginaler Hausgeburt auf die Welt kamen, eine deutlich geringere Kolonisierungsrate im Vergleich zu Klinikentbindungen. Eine Sectio erhöht die Kolonisierungsprävalenz weiter (van Nimwegen et al, 2011). Vergleicht man die Darmflora von Säuglingen, die per vaginaler Hausgeburt auf die Welt kamen, mit der von Kaiserschnittgeborenen, so zeigen Kaiserschnittgeborene seltener eine Besiedlung mit Bifidobakterien und Spezies der Gattung *Bacteroides*, insbesondere *B. fragiles* (Penders et al, 2006; Adlerberth et al, 2006).

Schnittentbindungen führen häufig zu einer länger dauernden stationären Behandlung, einer verringerten Gestationsdauer sowie zu maternaler oder kindlicher Antibiotikagabe (Renz-Polster, 2005; Risnes et al, 2011; Pyrhönen et al, 2013). Längere Klinikaufenthalte, sowie Frühgeburtlichkeit stehen im Zusammenhang mit einer häufigeren Kolonialisierung mit *C. difficile* (Penders et al, 2006; Bezirtzoglou und Stavropoulou, 2011). Eine neonatale Antibiotikagabe beim Säugling führt zu einer Reduktion der Artendiversität in der Darmmikrobiota. Insbesondere betroffen sind die Gattungen *Bifidobacterium* und *B. fragiles*. Erst einen Monat nach der Geburt ist die Artendiversität der Darmmikrobiota von mit Antibiotika behandelten mit derer nicht behandelte Säuglinge vergleichbar (Penders et al, 2006; Tanaka et al, 2009). Ein Kaiserschnitt erhöht so durch unterschiedliche Einflussfaktoren das Risiko für eine aberrante Darmflora.

## 4 Asthma bronchiale

### 4.1 Pathophysiologie, Symptomatik und Therapiemöglichkeiten des Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. In Deutschland leiden etwa 5% der Kinder und Jugendlichen unter Asthma, wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen. Die Asthmaprävalenz steigt, je städtischer eine Region strukturiert ist (Kurth, 2006).

Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung der Bronchialschleimhaut, welche zu einer Überempfindlichkeit der Atemwege, einer Verkrampfung der Bronchialmuskulatur und einer übermäßigen Sekretproduktion in den Atemwegen führt. In Folge verengen sich die Bronchien und die Atmung wird erschwert. Typische Symptome des Asthma bronchiale sind ständiger Hustenreiz, pfeifende Atmung, ein Engegefühl in der Brust, zäher Schleim, sowie anfallartig auftretende Atemnot (Siegenthaler und Blum, 2006, S. 769f).

Es gibt zwei unterschiedliche Formen des Asthma bronchiale: das allergische (extrinsische) Asthma und das nicht-allergische (intrinsische) Asthma. Bei beiden Formen kommt es zu dem gleichen klinischen Beschwerdebild, jedoch sind Ursache, Prognose und Therapie unterschiedlich (Müller, 2006, S. 48). Das Auftreten eines rein allergischen bzw. nicht-allergischen Asthma ist selten. Etwa 10% der Asthmatiker leiden an einer rein allergischen Form und bei weniger als 5% handelt es sich um ein rein nichtallergisches Asthma bronchiale. Bei 85% der Betroffenen finden sich allergische und nichtallergische Auslöser, weshalb eine differenzierte Betrachtung schwierig ist (Mayatepek, 2007, S.497).

Hausstaubmilben, Pollen und Schimmelpilze sind besonders häufige Auslöser des allergischen Asthmas. Nahrungsmittelallergene sind nur selten Auslöser. Bei der allergischen Form des Asthma bronchiale gibt es eine familiäre Häufung. Auffällig ist eine genetische Veranlagung zur überschießenden Bildung von IgE, jedoch sind die genauen genetischen Ursachen bisher unbekannt (Müller, 2006, S. 48). Ein extrinsisches Asthma manifestiert sich in den meisten Fällen zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr und tritt meist in Folge einer Neurodermitis oder einer allergischen Rhinitis auf (Koletzko, 2004, S. 285; Siegenthaler und Blum, 2006, S. 770).

Das intrinsische Asthma wird nicht durch Allergene vermittelt. Die Asthmapatienten weisen negative Allergietests auf und es befinden sich zumeist keine allergenspezifischen IgE-Antikörper im Serum. Im Gegensatz zum extrinsischen Asthma manifestiert sich das in-

trinsische Asthma erst im Erwachsenenalter und entsteht oftmals in Folge eines bronchialen Infektes. Die Entstehung des intrinsischen Asthma bronchiale ist weiterhin unklar, weshalb eine Therapie schwierig ist (Siegenthaler und Blum, 2006, S.770). Ausgelöst werden Asthmaanfälle beim intrinsischen Asthma durch mikrobielle Infekte, chemische oder physikalische Reize oder Anstrengung (Krams et al, 2013, S. 192). Neben den genannten Auslösern können auch psychische Faktoren an der Entstehung einer Asthmasymptomatik beteiligt sein. Insbesondere durch Stress können asthmatische Beschwerden ausgelöst werden (Müller, 2006, S.16).

Das primäre Ziel einer Asthmathherapie ist es, dem Betroffenen eine normale Lebensqualität mit aktiver Teilnahme an Spiel und Sport zu ermöglichen. Des Weiteren soll akuten Asthmaanfällen, stationären Aufenthalten und der Entwicklung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung im späteren Leben vorgebeugt werden. Hierbei ist das wichtigste Therapieprinzip die Vermeidung von Allergenen und anderen Auslösern (Mayatepek, 2007, S.497).

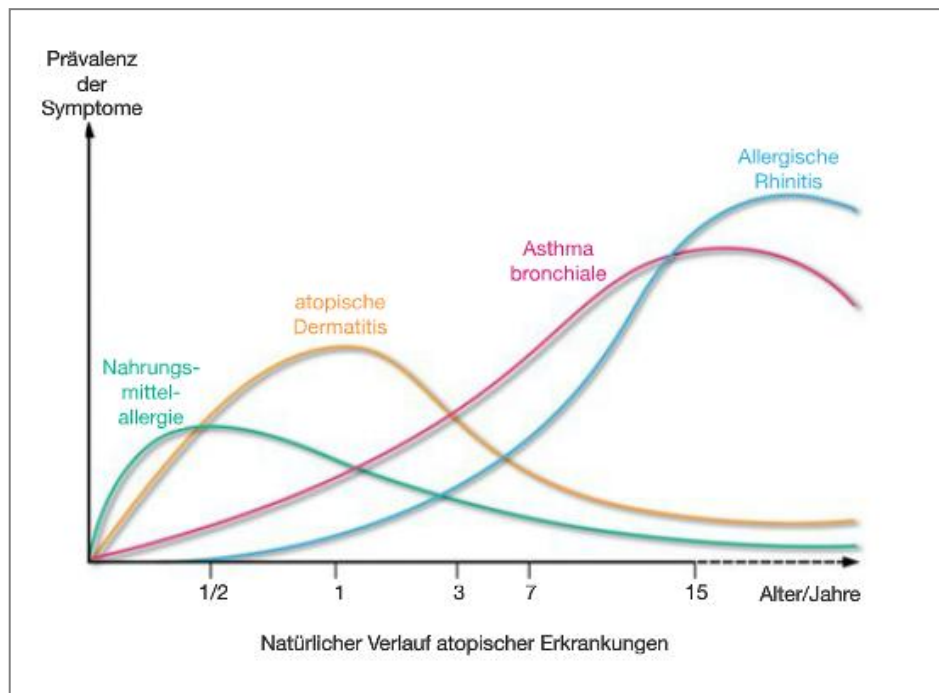
Pharmakologische Therapiemöglichkeiten bestehen in der Gabe bronchodilatatorisch und antiinflammatorisch wirksamer Medikamente (Koletzko, 2004, S.429).

Eine asthmatische Erkrankung begleitet den Betroffenen nicht zwangsweise lebenslang. Etwa 40-50% der kindlichen Asthmatiker verlieren ihre Erkrankung im Jugend- oder Erwachsenenalter (Koletzko, 2004, S.426).

#### **4.2 Asthma bronchiale innerhalb der allergischen Erkrankungen**

Laut Ergebnissen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) leiden 16,7% aller Kinder und Jugendlichen unter einer allergischen Erkrankung. Jungen sind hierbei wie beim Asthma bronchiale häufiger betroffen als Mädchen (Kurth, 2006).

In Abhängigkeit vom Lebensalter des Kindes zeigen sich unterschiedliche Manifestationen in verschiedenen Organen bzw. Organsystemen (vgl. Abb. 7), weshalb die allergischen Erkrankungen nicht isoliert betrachtet werden können (Mayatepek, 2007, S.469; 471f).



**Abbildung 7 Allergischer Marsch (Mayatepek, 2007, S. 472)**

In den ersten sechs Lebensmonaten manifestiert sich als erste allergische Erkrankung die atopische Dermatitis (AD) (Mayatepek, 2007, S.469; 472). Sie wird häufig durch Nahrungsmittelallergene mit beeinflusst. Die Hautsymptomatik bildet sich meist mit zunehmendem Alter zurück. Häufig werden dann auch die Allergie-mit auslösenden Nahrungsmittel wieder vertragen (Lauener und Eigenmann, 2001).

Ab dem 3. Lebensjahr treten allergische Manifestationen in den oberen und unteren Atemwegen in den Vordergrund (Mayatepek, 2007, S.472). Die Reihenfolge des Auftretens von allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale ist unterschiedlich. Eine allergische Rhinitis kann sich erst im Anschluss an das Auftreten eines Asthma bronchiale entwickeln, das Asthma bronchiale kann jedoch ebenso in Folge einer allergischen Rhinitis entstehen. Die Symptomverschiebung von den oberen auf die unteren Atemwege wird als Etagenwechsel bezeichnet. Die typische Entwicklung von einer allergischen Manifestation zur nächsten wird als allergischer Marsch bezeichnet (Lauener und Eigenmann, 2001). *Arshad et al* fanden heraus, dass allergische Manifestationen im Alter von 1 Jahr, 2 Jahren und 4 Jahren, sowie eine atopische Sensibilisierung im Alter von 4 Jahren das Risiko für die Entstehung eines Asthma bronchiale im Alter von 10 Jahren signifikant erhöht, weshalb die Reduktion anderer allergischer Manifestationen das Risiko für Asthma bronchiale verringern könnte (Arshad et al, 2005).

Die Entstehung allergischer Erkrankungen ist multifaktoriell bedingt und weiterhin nicht vollständig verstanden. Da eine familiäre Häufung auftritt, wird von einer genetischen Grundlage ausgegangen. Das Atopierisiko eines Neugeborenen kann aufgrund einer Familienanamnese geschätzt werden und steigt, je nachdem, ob ein Elternteil oder beide von einer atopischen Erkrankung betroffen sind (vgl. Tab. 1). Die genauen Zusammenhänge und Ursachen sind noch nicht bekannt (Mayatepek, 2007, S.469; 471f).

Atopieanamnese	Risiko (%)
Keine Atopie	10-15
Ein Elternteil atopisch	Ca. 20
Beide Elternteile atopisch	Ca. 50
Beide Elternteile identische allergische Erkrankung	Ca. 70

**Tabelle 1 Atopierisiko bei Neugeborenen basierend auf der Familienanamnese (nach Mayatepek, 2007, S.471)**

Veränderungen in Ernährungs- und Lebensgewohnheiten können die Entstehung allergischer Erkrankungen mit beeinflussen (Zuercher et al, 2006). Zugehörigkeit zu höheren sozialen Schichten gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Allergie, wohingegen Migrationshintergrund, sowie das Vorhandensein von Geschwistern oder der frühe Kontakt zu anderen Kindern, z.B. in einer Betreuungseinrichtung, das Risiko mindert (Kurth, 2006).

#### **4.3 Einfluss der Sectio caesarea auf die Entwicklung von allergischen Erkrankungen insbesondere auf die Entstehung von Asthma bronchiale**

Kinder, die per Vaginalgeburt zur Welt kamen haben ein geringeres Risiko für eine atopische Sensibilisierung im Vergleich zu Sectio-Kindern (Huurre et al, 2007; Kolokotroni et al, 2012). Kaiserschnittgeborene zeigen außerdem in den ersten 12 Lebensmonaten eine stärkere humorale Immunantwort, was auf eine Atopieneigung hindeutet (Huurre et al, 2007).

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Schnittentbindung das Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis im späteren Kindesalter erhöht (Salam et al, 2006; Renz-Polster et al, 2005; Bager et al, 2008; Kolokotroni et al, 2012). *Thavagnanam et al* fanden in ihrer Meta-Analyse ein 20% erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma in der Kindheit nach Kaiserschnitt (Thavagnanam et al, 2007). Eine Schnittentbindung erhöht außerdem das Risiko für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie (Eggesbo et al, 2003; Bager et al, 2008; Laubereau et al, 2004).

Die Abhängigkeit des Zusammenhangs zwischen Kaiserschnitt und allergischen Erkrankungen von einer familiären Vorbelastung wird kontrovers diskutiert. Einige Studien finden einen Zusammenhang ausschließlich bei Säuglingen mit allergischen Eltern, andere finden einen unabhängigen Zusammenhang zwischen Kaiserschnitt und allergischen Erkrankungen inklusive Asthma bronchiale (Kolokotroni et al, 2012; Salam et al, 2006).

Bei Untersuchungen des Zusammenhangs von Kaiserschnittgeburt und der späteren Entwicklung von Asthma bronchiale müssen unterschiedliche Confounder beachtet werden. So steht die Schnittenbindung im Zusammenhang mit dem Auftreten einer vorübergehenden Tachypnoe nach der Geburt, welche mit einem erhöhten Risiko für Asthma assoziiert ist (Smith et al, 2004). Schnittenbindungen sind zudem assoziiert mit der Entwicklung von infektiösen Atemwegserkrankungen, z.B. Pneumonie oder Bronchitis, welche die Entstehung von Asthma unterstützen (Salam et al, 2006).

Neonatale Antibiotikagabe, sowie Frühgeburtlichkeit erhöhen das Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen. Da Kaiserschnittgeborene häufiger mit Antibiotika behandelt werden und eine Sectio in den meisten Fällen vor dem errechneten Termin durchgeführt wird können Antibiotikagabe und Frühgeburtlichkeit das Asthmarisiko unabhängig vom Geburtsmodus beeinflussen (Renz-Polster, 2005; Risnes et al, 2011; Pyrhönen et al, 2013).

Aufgrund der uneinheitlichen Studienergebnissen bei Untersuchungen des Zusammenhangs von Kaiserschnitt und allergischen Manifestationen und der zahlreichen Confounder kann eine Relation zwischen Sectio und Allergie nicht sicher festgestellt werden, obwohl viele Studien auf einen positiven Zusammenhang hindeuten (Pyrhönen et al, 2013).

## **5 Einfluss der frühkindlichen Ernährung auf die Entwicklung der Darmflora und die Manifestation atopischer Erkrankungen**

### **5.1 Besonderheiten der Ernährung im frühen Säuglingsalter**

Im ersten Lebenshalbjahr wird der Säugling ausschließlich oder hauptsächlich mit Milch ernährt. Diese muss dem Säugling alle benötigten Nährstoffe für Wachstum und Entwicklung bereitstellen. Durch die hohe Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zum Erwachsenen hat ein Säugling einen deutlich höheren Energie- und Nährstoffbedarf pro Kilogramm Körpergewicht. Eine zu geringe oder unausgewogene Nährstoffzufuhr hat bei einem wachsenden und sich entwickelnden Organismus schwerwiegendere Auswirkungen

als bei ausgewachsenen Individuen, weshalb die Sicherstellung einer adäquaten Versorgung im Säuglingsalter von großer Bedeutung ist. Da Säuglinge zusätzlich eine geringere Nährstoffspeicherkapazität aufweisen und ihr Gastrointestinaltrakt mit all seinen Funktionen nach der Geburt noch nicht voll ausgereift ist, kann eine Über- und Unterversorgung mit Nährstoffen im Säuglingsalter schnell zu einem kritischen Gesundheitszustand führen. Die Qualität der Ernährung in der Säuglingsperiode hat jedoch nicht nur kurzfristige, sondern auch langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit. Durch Beeinflussung von Wachstum, Differenzierung und Funktionen diverser Organsysteme kann die frühkindliche Ernährung auf die Entstehung von Erkrankungen im Erwachsenenalter einwirken. Man spricht hierbei von metabolischer Programmierung (Koletzko, 2004, S.119).

## 5.2 Goldstandard Muttermilch

Muttermilch ist in den ersten Lebensmonaten die optimale Ernährung für den gesunden und reifgeborenen Säugling. Sie ist in ihrer Nährstoffzusammensetzung ideal auf die Bedürfnisse des Säuglings abgestimmt und schützt ihn zusätzlich durch verschiedene immunologisch wirksame Substanzen vor Infektionen (Koletzko, 2004, S. 119; Sitzmann, 2007, S. 37). Durch die Veränderung ihrer Zusammensetzung im Laufe der Laktation passt sich die Muttermilch an die physiologischen Bedürfnisse des Säuglings an und unterstützt so bestmöglich Wachstum und Entwicklung.

Muttermilch enthält alle vom Säugling benötigten Nährstoffe in ausreichender Menge. Geringe Konzentrationen werden hierbei durch eine hohe Bioverfügbarkeit ausgeglichen, wodurch der Säugling optimal versorgt wird und gleichzeitig das noch unreife Verdauungssystem so wenig wie möglich belastet wird (Sitzmann, 2007, S. 38, 41). Je nach Nährstoffversorgung der Stillenden kann es notwendig sein, während der Stillzeit bestimmte Nährstoffe, z.B. Jod, zu supplementieren, um eine ausreichende Versorgung des Säuglings sicher zu stellen. Die Vitamine D und K werden bei allen in Deutschland geborenen Säuglingen prophylaktisch supplementiert. (Koletzko, 2004, S.124).

Neben ihrer optimalen Nährstoffzusammensetzung beeinflusst Muttermilch die Zusammensetzung der Intestinalflora des Säuglings positiv. Sie wirkt bifidogen, d.h. sie unterstützt den Aufbau einer durch Bifidusbakterien dominierten Intestinalflora beim gestillten Säugling (Lemberger, Widhalm, 2003, S. 4). Die bifidogene Wirkung beruht dabei nicht auf einem speziellen Inhaltsstoff der Muttermilch, sondern vielmehr auf der Kombination der verschiedenen enthaltenen Substanzen. Dazu gehören spezifische prebiotisch wirksame Oligosaccharide (Human Milk Oligosaccharides, HMO), ein niedriger Eiweiß-, Eisen- und

Phosphorgehalt und ein hoher Anteil an Molkenprotein. Zusätzlich nimmt der Säugling durch den Stillvorgang lebende Bifidobakterien auf, die sich in seinem Darm ansiedeln (Lemberger, Widhalm, 2003, S. 4). *Gueimonde et al* identifizierten in Muttermilch am häufigsten die Spezies *B. longum*, gefolgt von den Spezies *B. animalis*, *B. bifidum* und *B. catenulatum*. Nur in wenigen Fällen wurden die Spezies *B. breve* und *B. adolescentis* analysiert (Gueimonde et al, 2007).

Durch die Dominanz der Bifidobakterien entstehen vermehrt Lactat und Acetat als Fermentationsprodukte, wodurch der pH-Wert im Kolon sinkt und so das Wachstum potentiell pathogener Keime, wie z.B. von *E. coli* und *C. perfringens*, reduziert wird. Der saure pH-Wert bietet den Bifidobakterien einen weiteren Selektionsvorteil gegenüber anderen Bakteriengattungen (Lønnerdal, 2003; Bakker-Zierikzee, 2005).

Eine durch Bifidobakterien dominierte Intestinalflora beim Säugling zeigt eine protektive Wirkung gegen enterale und systemische Erkrankungen und ist daher wünschenswert (Sakata et al, 2005). Neben Bifidobakterien enthält Muttermilch außerdem Bakterien der Gattungen *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, sowie *Staphylococcus*, welche die Zusammensetzung der Darmflora beeinflussen (Bezirtzoglou und Stavropoulou, 2011).

Neben Nährstoffen, sowie pre- und probiotisch wirksamen Substanzen enthält Muttermilch immunologisch wirksame Komponenten, die den jungen Säugling vor Infektionen schützen, da das noch unreife Immunsystem die Infektabwehr noch nicht vollständig übernehmen kann.

Intestinale Infektionen können die mukosale Barrierefunktion negativ beeinflussen, weshalb Muttermilch durch ihre anti-infektiösen Effekte den vermehrten Übertritt von potentiellen Allergenen und somit das Risiko einer Sensibilisierung reduzieren kann (Sitzmann, 2007, S.39; Koletzko, 2004; Salminen et al, 1996).

Da Muttermilch zudem zum größten Teil arteigenes Protein enthält, welches durch die kindliche Immunabwehr toleriert wird, kann sie das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Allergenen verringern. Jedoch können intakte Proteine aus der mütterlichen Ernährung in die Muttermilch übergehen und bei besonders empfindlichen Säuglingen eine Sensibilisierung mit nachfolgender allergischer Reaktion auslösen (Sitzmann, 2007, S.39-40).

Neben den zahlreichen Vorteilen des Stillens für Mutter und Kind bietet die Ernährung mit Muttermilch auch einige potentielle Risiken für den Säugling, die jedoch zumeist durch mütterliches Fehlverhalten während der Stillzeit oder durch maternale Erkrankungen verursacht werden. So können über die Muttermilch mütterliche Infektionen, z.B. HIV oder

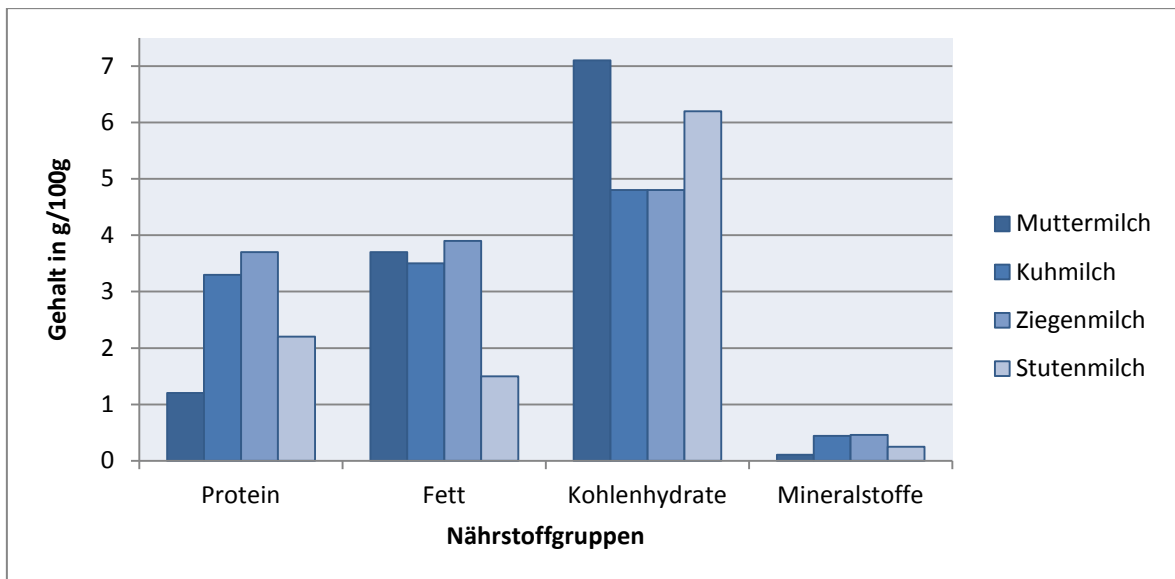


Tuberkulose, auf den Säugling übertragen werden. Muttermilch kann außerdem mit Fremdstoffen belastet sein, z.B. Nikotin, Medikamenten, Alkohol, sowie Umweltschadstoffen, wie z.B. polychlorierte Biphenyle (PCB). Je nach mütterlicher Versorgung mit bestimmten Nährstoffen kann die Zusammensetzung der Muttermilch negativ beeinflusst werden und es besteht daraufhin das Risiko einer marginalen Nährstoffversorgung des Kindes (Koletzko, 2004, S.123).

Im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Asthma bronchiale wird das Stillen kontrovers diskutiert. Einige Untersuchungen zeigen, dass bei längerem ausschließlichem Stillen asthmatischer Mütter das kindliche Asthmarisiko steigt, wohingegen andere Studien keinen Zusammenhang belegen oder zeigen, dass das Stillen eine protektive Wirkung auf die Entwicklung von Asthma ausübt, unabhängig vom mütterlichen Allergiestatus (Azad und Kozyrskyj, 2012; Snijders et al, 2007). *Duchen et al* fanden in der Milch asthmatischer Mütter im Vergleich zu nicht-asthmatischen Müttern eine höhere Konzentration bestimmter Zytokine und anderer immunologisch wirksamer Stoffe, die im Verdacht stehen, eine Sensibilisierung des Säuglings zu fördern, wohingegen allergiepräventiv wirksame Substanzen in geringerer Konzentration gefunden wurden, was das gesteigerte Allergierisiko von Säuglingen allergischer Mütter erklären könnte (Duchen et al, 2000 zit. n. Friedman und Zeiger, 2005).

### 5.3 Muttermilchersatzprodukte

Wenn das Stillen nicht möglich ist, die Muttermilchmengen nicht ausreichend sind oder die Mutter nicht stillen möchte, kann der Säugling mit einer Säuglingsmilchnahrung ernährt werden. Diese wird für gewöhnlich auf Kuhmilchbasis hergestellt, nur in seltenen Fällen wird die Verwendung einer Säuglingsmilchnahrung auf Sojabasis empfohlen. Die Verwendung von Kuhmilch oder der Milch anderer Tiere in ihrer natürlichen Form, sowie die Selbstherstellung von Säuglingsmilch aus Kuhmilch oder der Milch anderer Tierarten ist weder aus ernährungsphysiologischer noch aus hygienischer Sicht empfehlenswert (Sitzmann, 2007, S. 42). Die Milch der Kuh und die anderer Tierarten unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung deutlich von der Muttermilch und können so keine adäquate Nährstoffzufuhr sicherstellen (vgl. Abb. 8). Insbesondere der hohe Protein- und Mineralstoffgehalt in tierischer Milch sind für den kindlichen Organismus belastend, da der menschliche Organismus deutlich weniger Eiweiß, sowie Mineralstoffe für das Wachstum benötigt im Vergleich zu tierischen Organismen (Sitzmann, 2007, S.38-39; Elmadfa et al, 2011, S.30-31).



**Abbildung 8 Vergleich bestimmter Nährstoffe der Milch unterschiedlicher Tierarten mit Muttermilch (nach Elmadfa et al., 2011, S.30-31)**

Bei Säuglingsmilchnahrungen wird in Anfangs- und Folgenahrung unterschieden. Säuglingsanfangsnahrungen dienen der Ernährung in den ersten Lebensmonaten bis zur Einführung angemessener Beikost und müssen daher für sich allein den Ernährungserfordernissen von Säuglingen in diesem Zeitraum entsprechen. Folgenahrung ergänzt die Säuglingsernährung ab der Einführung einer angemessenen Beikost und stellt den größten flüssigen Anteil der nach und nach abwechslungsreicheren Ernährung dar (§1 Abs. 6 DiätV). Die Diätverordnung liefert den rechtlichen Rahmen für die Zusammensetzung von Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen. Sie zählen damit nicht zu den Lebensmitteln des allgemeinen Verzehr und müssen gesonderte Anforderungen erfüllen (§1 Abs. 2 DiätV).

Säuglingsanfangsnahrungen sind in ihrer Zusammensetzung der Muttermilch so gut wie derzeit technologisch möglich angepasst. Es findet eine Unterscheidung in Pre- und 1er-Nahrung statt. Diese beiden unterscheiden sich vorwiegend aufgrund ihrer Kohlenhydratzusammensetzung. Während Pre-Nahrung, wie Muttermilch, ausschließlich Laktose enthält, enthalten 1-er-Nahrungen zusätzlich Stärke zur besseren Sättigung.

Folgenahrungen der Stufen 2 und 3 sind im Gegensatz zu Säuglingsanfangsnahrungen weniger stark an die Zusammensetzung der Muttermilch angepasst. Ein bedeutsamer Unterschied ist der im Vergleich zu Anfangsnahrung und Muttermilch hohe Eisengehalt. Dieser soll den ab dem etwa 6. Monat einsetzenden höheren Eisenbedarf des Säuglings decken. Folgenahrungen enthalten außerdem mehr Stärke als 1er-Nahrungen und sind dadurch sämiger und erzeugen ein länger anhaltendes Sättigungsgefühl. Die Gabe von 1er- und Fol-

genahrung ist ernährungsphysiologisch nicht zwingend notwendig. Der Säugling kann bis zur Umstellung auf die Familienkost ausschließlich mit einer Pre-Nahrung ernährt werden (Sitzmann, 2007, S. 42).

Im Gegensatz zu gestillten Kindern enthält die Intestinalflora von Formula-ernährten Säuglingen eine signifikant niedrigere Anzahl an Bifidobakterien und sie weist zudem eine verringerte Artendiversität der Gattung *Bifidobacterium* auf. Es bestehen außerdem größere intraindividuelle Unterschiede im Verlauf des Säuglingsalters im Vergleich zu gestillten Säuglingen.

Insgesamt weisen Formula-ernährte Säuglinge eine komplexer zusammengesetzte Intestinalflora auf. So sind neben Bifidobakterien ebenfalls höhere Zahlen an *Bacteroides*, Clostridien, sowie Eubakterien in den Fäzes vorhanden (Rinne et al, 2005; Bezirtzoglou et al, 2011).

Zwimilch-ernährte Säuglinge weisen signifikant höhere Anteile an Bifidobakterien auf im Vergleich zu nicht-gestillten Babies, was zeigt, dass auch eine anteilige Muttermilchernährung positive Effekte ausübt (Fallani et al, 2010).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Formula-ernährte Säuglinge im Vergleich zu voll gestillten Säuglingen ein erhöhtes Allergierisiko aufweisen. Grund hierfür könnte die bei Verwendung von Säuglingsmilch beobachtete erhöhte Permeabilität der Darmmukosa sein, welche zu einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko führt. Außerdem enthält Säuglingsmilch höhere Anteile an Fremdeiweißen im Vergleich zu Muttermilch. Durch die Verwendung von hypoallergener Säuglingsmilch auf Basis von Milcheiweißhydrolysaten kann das Risiko einer Sensibilisierung verringert werden. Dies ist insbesondere bei familiär vorbelasteten Säuglingen empfehlenswert (Koletzko, 2004; BfR, 2012). Aufgrund der immunmodulierenden Wirkung der menschlichen Kommensalflora, steigt bei Säuglingsmilchherstellern das Interesse durch den Einsatz von Pro- und Prebiotika in Säuglingsmilch die Entwicklung der Darmflora und so die Gesundheit des Säuglings positiv zu beeinflussen (Lau, 2013).

## **5.4 Pro- und Prebiotika in der frühen Säuglingsernährung zur Allergieprävention**

### **5.4.1 Probiotika**

1965 wurde der Begriff „Probiotika“ erstmalig durch *Lilly und Stillwell* bestimmt. Sie definierten Probiotika als Substanzen, die von einem Mikroorganismus produziert wurden, welche das Wachstum anderer Mikroorganismen fördern. Seit dieser Zeit wurden

Probiotika auf unterschiedliche Weisen definiert (Ouwehand et al, 1999). Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) definiert Probiotika als „(...) definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und hierbei positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“ (BgVV, 1999).

Für die Anerkennung eines Mikroorganismus als probiotischen Keim müssen bestimmte Kriterien erfüllt werden. So muss der Keim menschlichen Ursprungs sein, er muss sowohl magen- als auch gallensäureresistent sein, die Adhäsion an mukosale Oberflächen muss gewährleistet sein, seine Sicherheit sowie seine gesundheitsförderlichen Wirkungen müssen klinisch erwiesen sein und er muss gute technologische Eigenschaften vorweisen (Ouwehand, 1999). Insbesondere Spezies der Gattungen *Lactobacillus* sowie *Bifidobacterium* erfüllen die oben genannten Anforderungen (Klein und Jahreis, 2004).

<i>Lactobacillus</i> species	<i>Bifidobacterium</i> species	Other LAB	Non-lactics
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Ent. faecalis</i> <sup>a</sup>	<i>Bacillus cereus</i> ('toyoi') <sup>a,d</sup>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> ('Nissle 1917') <sup>d</sup>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactoc. lactis</i> <sup>c</sup>	
<i>L. gallinarum</i> <sup>a</sup>	<i>B. breve</i>	<i>Leuc. mesenteroides</i> <sup>c</sup>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> <sup>a,d</sup>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Ped. acidilactici</i> <sup>c</sup>	
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. lactis</i> <sup>b</sup>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i> <sup>a</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ('boulardii') <sup>d</sup>
<i>(L. paracasei)</i>	<i>B. longum</i>	<i>Strept. thermophilus</i>	
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

<sup>a</sup>Mainly used for animals.  
<sup>b</sup>Probably synonymous with *B. animalis*.  
<sup>c</sup>Little known about probiotic properties.  
<sup>d</sup>Mainly as pharmaceutical preparations.

### Abbildung 9 Übersicht über in Lebensmitteln verwendete probiotische Keime (Holzapfel et al, 1998, S. 90)

Spezies der Gattungen *Lactobacillus* werden bereits seit langer Zeit als probiotische Keime verwendet, weshalb sie auch heute noch weit verbreitet sind. Nahezu ebenso häufig werden Spezies der Gattung *Bifidobacterium* eingesetzt. Einige weitere Milchsäurebakterien werden ebenfalls als Probiotika eingesetzt, sind jedoch weniger stark verbreitet als Spezies der Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*. Auch wenige nicht-Milchsäurebakterien kommen als probiotische Keime zum Einsatz, jedoch werden sie nur selten in Milch oder anderen Lebensmitteln eingesetzt (vgl. Abb. 9) (Holzapfel et al, 1998).

Probiotika haben unterschiedliche funktionelle Effekte auf den Wirtsorganismus. Wichtige Aspekte sind Immunmodulation, sowie die Stärkung der mukosalen Barriere. So kommt es unter der Gabe bestimmter Probiotika zu einer Modifikation der Darmmikrobiota, einer Verdrängung von potentiell pathogenen Keimen durch eine stärkere Adhärenz, einer Modifikation der bakteriellen Enzymkapazität sowie zu einer Beeinflussung der Mukosapermeabilität (Salminen et al, 1996 zit. n. Holzapfel et al, 1998). Eine intakte mukosale Barriere ist wichtig, um das massive Eindringen von Fremdstoffen, z.B. potentiell allergenen Stoffen, zu verhindern, und gleichzeitig das Immunsystem durch Konfrontation mit geringen Antigenmengen zu trainieren (Salminen et al, 1996). Es wurden bereits vielfältige Studien zur Wirkung von Probiotika auf Intestinalflora und Immunsystem durchgeführt. Ihre Ergebnisse waren häufig uneinheitlich. Gründe hierfür sind die hohe Variabilität der verwendeten Spezies und Stämme sowie Dosisunterschiede (Gill, 1998).

Sowohl Laktobazillen, als auch Bifidobakterien sind dafür bekannt, dass sie das Wachstum pathogener Mikroorganismen, z.B. von *Staphylococcus aureus* und *Chlostridium* perfringens, hemmen. Neben der Verdrängung pathogener Mikroorganismen stimulieren Bifidobakterien und Laktobazillen das Immunsystem und helfen so bei seiner postnatalen physiologischen Reifung. Aufgrund der oben genannten Wirkungen und ihres Vorkommens in Muttermilch sind beide Bakteriengattungen vielversprechend für den Einsatz als Probiotikum in Säuglingsnahrung zur Allergieprävention (Lara-Villoslada et al, 2007; Gueimonde et al, 2007).

#### **5.4.1.1 Bifidobakterien**

Bifidobakterien haben unterschiedliche positive Wirkungsweisen, die einer Sensibilisierung entgegenwirken können. So produzieren sie größere Mengen Acetat und Lactat, wodurch der pH-Wert im Lumen verringert und das Wachstum pathogener Bakterien gehemmt wird. Zusätzlich sezernieren Bifidobakterien antimikrobielle Substanzen gegen pathogene Mikroorganismen. Aufgrund der Konkurrenz um Nährstoffe und Bindungsstellen verdrängen Bifidobakterien pathogene Keime und stabilisieren so die Darmflora. Durch Bekämpfung und Verdrängung pathogener Mikroorganismen verringern Bifidobakterien das Risiko von Entzündungsreaktionen und unterstützen so die Barrierefunktion der Darmmukosa. Zusätzlich stimulieren Bifidobakterien sowohl das unspezifische als auch das spezifische Immunsystem und tragen so zu seiner postnatalen Reifung bei (Lemberger, Widhalm, 2003). Eine Kolonisierung mit Bifidobakterien fördert die Reifung

der sIgA-produzierenden Drüsen und erhöht zudem die Anzahl von IgA- und IgM-produzierenden Zellen in der Zirkulation (Kaplan et al, 2011). Bifidobakterien helfen außerdem bei der Induktion einer Th1-dominierten Immunantwort und können so die neonatal bestehende Th2-Dominanz des Immunsystems ausgleichen (Björkstén et al, 2001).

Unterschiedliche Forschergruppen fanden bei Kindern, die später eine atopische Erkrankung entwickelten seltener Bifidobakterien im Vergleich zu gesunden Kindern, weshalb Bifidobakterien als Probiotika für die Prävention allergischer Erkrankungen ein interessantes Forschungsfeld darstellen (Björkstén et al, 2001; Abrahamsson et al, 2012; Kalliomäki et al, 2001a).

*Mohan et al* zeigen, dass eine postnatale Supplementation mit *B. lactis* die Zahlen von Enterobakterien und Clostridien im Intestinaltrakt des Neugeborenen senkt im Vergleich zum Placebo. Die Zahl der Bifidobakterien war signifikant erhöht. (Mohan et al, 2006). *Li et al* zeigen, dass ebenso eine frühe Gabe von Bifidobakterium breve die Entwicklung einer durch Bifidusbakterien dominierten Flora unterstützt. So konnte in der Studiengruppe signifikant früher eine Besiedlung durch Bifidobakterien nachgewiesen werden im Vergleich zum Placebo. Zudem war die Zahl der Enterobakterien nach 2 Wochen signifikant geringer im Vergleich zur Placebogruppe (Li et al, 2004). *Yuniaty et al* konnten zeigen, dass die Supplementation einer Säuglingsmilch mit Bifidobacterium lactis die Prävalenz dieser Spezies in den Fäces nach einem Monat signifikant erhöht im Vergleich zu einer Standardsäuglingsmilch ohne Probiotikum. Dieser Unterschied war sowohl bei vaginal geborenen, als auch bei Kaiserschnittentbundenen Säuglingen nachweisbar (Yuniaty et al, 2013).

*Langhendries et al* untersuchten die Auswirkungen einer fermentierten und mit Bifidobakterium bifidus angereicherten Formula auf die Darmflora im Vergleich zu Muttermilch und einer nicht fermentierten und nicht-probiotischer Säuglingsmilch in den ersten zwei Lebensmonaten. Unter Gabe der probiotischen Formula-Nahrung zeigten signifikant mehr Säuglinge eine Besiedlung durch Bifidobakterien im Vergleich zur Standard-Formula. Die Kolonisationsrate war vergleichbar mit derjenigen gestillter Säuglinge. Ebenso glichen sich die fäkalen pH-Werte gestillter und mit probiotischer Formula-ernährter Säuglinge. Die pH-Werte waren signifikant niedriger im Vergleich zur Standardformula-Gruppe (Langhendries et al, 1995).

Es existiert aktuell keine Studie, die nachweist, dass eine ausschließliche Supplementation mit Bifidobakterien in der frühen Säuglingszeit eine präventive Wirkung auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen hat. Studien mit Bifidobakterien in Kombination mit anderen Bakterienspezies, insbesondere mit Laktobazillen, zeigen eine präventive Wirkung des probiotischen Gemisches auf die Entwicklung von AD, allerdings ist es durch die Kombination der Probiotika nicht möglich, die Wirksamkeit auf eine Bakterienspezies zu differenzieren (siehe auch Kap. 5.4.1.2) (Kim et al, 2010; Niers et al, 2009). *Wickens et al* konnten keinen protektiven Effekt einer postnatalen Gabe von *B. animalis lactis* auf die Entwicklung eines atopischen Ekzems feststellen (Wickens et al, 2008). *Soh et al* konnten keinen präventiven Effekt einer Gabe von *B. longum* nachweisen (Soh et al, 2009).

Problematisch bei der Verwendung von Bifidobakterien als Probiotika ist, dass immunologische Effekte vermutlich Spezies-spezifisch sind, weshalb nicht alle Bifidobakterienarten die gleiche immunmodulierende und allergiepräventive Wirkung aufweisen. Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass allergische Kinder andere Bifidusbakterienspezies aufweisen im Vergleich zu gesunden Kindern (Ouwehand et al, 2001 zit. n. Kaplan et al, 2011).

#### 5.4.1.2 Laktobazillen

Laktobazillen gehören, neben Spezies der Gattungen *Staphylococcus*, *Lactococcus* und *Enterococcus*, zu den am häufigsten in Muttermilch nachgewiesenen Keimen. Durch ihre immunstimulatorische Wirksamkeit sind Spezies der Gattung *Lactobacillus* vielversprechend für die Allergieprävention (Lara-Villoslada et al, 2007; Gueimonde et al, 2007).

*Johansson et al* konnten zeigen, dass eine frühe Besiedlung durch Spezies der Gattung *Lactobacillus* das Risiko für die Entwicklung einer allergischen Erkrankung bis zum Alter von 5 Jahren signifikant senkt (Johansson et al, 2011).

*Kalliomäki et al* konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass die postnatale Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* GG bis zum Alter von 6 Monaten die Prävalenz des atopischen Ekzems bis zum Alter von 7 Jahren signifikant verringert. Asthma und allergische Rhinitis traten in der Probiotika-Gruppe hingegen häufiger auf, wobei der Unterschied zur Placebogruppe nicht aussagekräftig war. Die Häufigkeit einer atopischen Sensibilisierung war in Interventions- und Placebogruppe vergleichbar, was darauf hindeutet, dass die Präventionswirkung des Probiotikums in Bezug auf die Ekzementstehung nicht IgE-vermittelt abläuft (Kalliomäki et al, 2007). *Wickens et al* konnten zeigen, dass eine Supplementation mit *L. rhamnosus* in den ersten 6 Lebensmonaten die Prävalenz des atopischen Ekzems im

Alter von 2 Jahren reduziert. Allerdings konnte auch in ihrer Untersuchung kein Einfluss auf die Atopieneigung der Säuglinge nachgewiesen werden (Wickens et al, 2008).

*Rose et al* konnten hingegen zeigen, dass eine Supplementation von *Lactobacillus casei* GG in den ersten 6 Lebensmonaten bei vierjährigen Kindern zu niedrigeren IgE-Leveln im Blut führte im Vergleich zur Placebogruppe, jedoch zeigten sich keine positiven Effekte auf die Entwicklung allergischer Atemwegssymptome (Rose et al, 2011). *Sütas et al* konnten in ihrer Untersuchung nachweisen, dass durch *Lactobacillus casei* GG produzierte Enzyme das allergene Potential von Kuhmilchprotein verringert werden kann und so die orale Toleranzentwicklung gefördert wird. Außerdem konnte durch die Gabe von *L. casei* GG die Sekretion von IL-4, dem wichtigsten Th2-Zytokin, verringert werden, wodurch die Atopieneigung eines Organismus reduziert werden könnte (Sütas et al, 1996 zit. n. Hauer, 2002). *Pelto et al* konnten zeigen, dass *Lactobacillus* GG einen direkten Einfluss auf das unspezifische Immunsystem hat, indem die Phagozytoseaktivität und daraus folgend die immunologische Inflammation nach Gabe von *L. GG* bei vorliegender Nahrungsmittelallergie reduziert werden konnte. Beide Mechanismen können einer Sensibilisierung sowie einer Allergieentwicklung entgegen wirken (Pelto et al, 1998 zit. n. Hauer, 2002).

*Abrahamsson et al* zeigten, dass die prä- und postnatale Gabe von *L. reuteri* ATCC 55730 im ersten Lebensjahr die Prävalenz von IgE-assoziiertem Ekzem und einem positiven Skin Prick Test im Alter von 2 Jahren senkte. Bei Säuglingen von allergischen Müttern war der Effekt signifikant (Abrahamsson et al, 2007). Im Alter von 7 Jahren konnte nicht länger eine präventive Wirkung nachgewiesen werden. Weder die Prävalenz von Asthma, noch von allergischer Rhinitis, dem atopischem Ekzem oder einem positivem Prick-Test unterschieden sich zwischen Interventions- und Placebogruppe (Abrahamsson et al, 2013).

Eine Untersuchung von *Taylor et al* zeigte keinerlei präventive Wirksamkeit von *L. acidophilus* auf die Entwicklung von AD, sondern ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko bei supplementierten Säuglingen (Taylor et al, 2007).

Bestimmte Laktobazillen können die Sekretion von solchen Zytokinen fördern, welche die Ausdifferenzierung naiver Th-Zellen zu Th1-Zellen stimulieren und so den Organismus zu einer Th1-Dominanz ausbalancieren können (Miettinen et al, 1996 zit. n. Hauer, 2002).

*Wickens et al* verdeutlichten durch ihre Studie die Spezies- bzw. Stamm-spezifische Wirksamkeit der Laktobazillen. Sie verglichen unterschiedliche Stämme der Spezies *L. rhamnosus* in ihrer präventiven Wirksamkeit. Die postnatale Gabe von *L. rhamnosus*



HN001 reduzierte signifikant das Risiko für die Entwicklung eines atopischen Ekzems sowie für eine Sensibilisierung bis zum Alter von 6 Jahren, wohingegen *L. rhamnosus* HN019 keine präventive Wirkung zeigte (Wickens et al, 2013).

Einige Untersuchungen arbeiteten mit probiotischen Gemischen. *Kim et al* zeigten, dass die prä- und postnatale Gabe einer probiotischen Mischung aus *B. bifidum*, *B. lactis* und *L. acidophilus* die Prävalenz einer AD im Alter von 6 und 12 Monaten signifikant um 50% verringert im Vergleich zum Placebo. Die kumulative Inzidenz von AD im Alter von 12 Monaten war in der Interventionsgruppe ebenfalls signifikant niedriger (Kim et al, 2010). *Niers et al* wiesen eine präventive Wirksamkeit von einem Gemisch aus *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* und *Lactococcus lactis* auf die Entwicklung von AD bis zum 2. Lebensjahr nach (Niers et al, 2009).

Durch die Verwendung eines probiotischen Gemisches ist es nicht möglich, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der einzelnen Spezies zu ziehen. Hierzu benötigt es differenzierter Studien mit einzelnen Spezies.

Die Verwendung von Probiotika in der frühen Säuglingsernährung zur Asthmaprävention ist kaum erforscht und die Ergebnisse zur Allergieprävention sind uneinheitlich. Der Einsatz von bestimmten Spezies der Gattung *Lactobacillus*, beispielsweise *L. GG*, ist in Hinblick auf die Senkung des Allergierisikos viel versprechend, der Einsatz von Spezies der Gattung *Bifidobacterium* zeigte bisher keine Erfolge für Asthma- und Allergieprävention.

#### 5.4.2 Prebiotika

„Prebiotika sind spezifische unverdauliche Stoffe, die selektiv Bifidobakterien und möglicherweise auch andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum im Darm fördern und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“ (BgVV, 1999). Die meisten prebiotisch wirksamen Stoffe zählen zu den Kohlenhydraten, es gibt jedoch auch prebiotisch wirksame Proteine. Die Definition schließt keine Stoffgruppe aus (Gibson et al, 2004; Lönnerdal, 2003).

Ein prebiotischer Inhaltsstoff muss bestimmte Kriterien erfüllen, um als Prebiotikum anerkannt zu werden. So muss ein Prebiotikum die Magensäure überstehen, und darf weder enzymatisch hydrolysiert, noch durch den Magen-Darm-Trakt absorbiert werden. Weiterhin muss ein Prebiotikum durch die Intestinalflora verstoffwechselt werden und selektiv das Wachstum und/oder die Aktivität von nützlichen Darmbakterien fördern (Gibson et al, 2004).

Es gibt drei Haupttypen von prebiotischen Oligosacchariden: Fructo-Oligosaccharide (FOS),  $\beta$ -Galacto-Oligosaccharide (GOS), sowie  $\alpha$ -Galactoside, welche sich von unterschiedlichen Ausgangsstoffen herleiten (Boehm et al, 2005). In Deutschland sind für die Verwendung in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung FOS und GOS erlaubt (§14c DiätV). Der Einsatz von FOS und GOS in Säuglingsmilch ist durch die in Muttermilch enthaltenen Human Milk Oligosaccharides (HMO) begründet. Die biologische Funktion dieser Humanmilch-spezifischen Oligosaccharide ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass sie essenziell für die Bifidogenität der Muttermilch, sowie mitverantwortlich für die anti-infektiöse und allergiepräventive Wirkung sind. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher prebiotisch wirksamer Oligosaccharide in Muttermilch. Gemeinsam ist ihnen ihr hoher Gehalt an Galactose. Die Zusammensetzung der HMO variiert von Frau zu Frau (Boehm et al, 2005).

GOS und FOS sollen die Wertigkeit von industriell gefertigter Säuglingsmilch erhöhen, indem sie wie die HMO in Muttermilch die Zusammensetzung der Darmmikrobiota beeinflussen, wobei sie insbesondere das Vorkommen von Bifidobakterien und Laktobazillen fördern sollen (Boehm et al, 2005). *Rinne et al* konnten zeigen, dass nicht nur die Zahl der Bifidobakterien durch eine mit GOS und FOS angereicherte Formula erhöht werden kann, sondern dass auch die intestinale Artendiversität zunimmt (Rinne et al, 2005).

Eine Studie von *Knol et al* zeigt, dass die Intestinalflora und ihre metabolische Aktivität von Säuglingen, die mit einer mit GOS und FOS angereicherten Formula-Nahrung ernährt wurden, stärker derjenigen voll gestillter Säuglinge ähnelt im Vergleich zu einer Säuglingsnahrung ohne Zusatz von GOS und FOS. In Folge der Fütterung einer mit GOS und FOS angereicherten Säuglingsmilch war der Anteil an Bifidobakterien in den Fäzes nach 6 Wochen signifikant höher im Vergleich zur Standardsäuglingsmilch ohne GOS und FOS. Zudem sank der pH-Wert in den Fäces signifikant und die Zusammensetzung der kurzkettigen Fettsäuren (Short Chain Fatty Acids, SCFA) im Stuhl ähnelte derjenigen gestillter Säuglinge (Knol et al, 2005; Arslanoglu et al, 2008). *Ben et al* zeigen eine signifikante Zunahme der Anzahl von Lactobacillen und Bifidobakterien nach drei Monaten unter der Gabe von GOS. Das Wachstum von *E. coli*-Bakterien wurde durch GOS nicht gefördert. Stuhlfrequenz, fäkaler pH-Wert, sowie die Produktion von SCFA unter GOS waren mit denen gestillter Säuglinge vergleichbar und unterschieden sich signifikant von den Werten der Placebo-Gruppe. Wachstum und Gewichtszunahme waren in allen Gruppen identisch. Unter GOS kam es zu keinen unerwünschten Effekten wie Spucken, Erbrechen

oder vermehrtem Schreien (Ben et al, 2008). *Fanaro et al* fanden eine signifikante Zunahme von Bifidobakterien unter der Gabe von GOS, wohingegen bei der Anzahl von Laktobazillen, Bacteroides, Clostridien und Enterobakterien keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe ohne die Zugabe von GOS bestanden (Fanaro et al, 2009).

*Moro et al* zeigten, dass der Zusatz von GOS und FOS in Säuglingsnahrung die Inzidenz von AD innerhalb der ersten 6 Lebensmonate signifikant verringern kann im Vergleich zu einer nicht-prebiotischen Formula (Moro et al, 2006). *Grüber et al* erwiesen in ihrer Studie ebenfalls die Wirksamkeit von einer Mischung aus GOS und FOS auf die Prävention der AD. In der Interventionsgruppe wurde AD im ersten Lebensjahr signifikant seltener diagnostiziert im Vergleich zur Placebogruppe. Das Risiko war in der Interventionsgruppe um 44% verringert. Die kumulative Inzidenz von AD der Prebiotikagruppe war mit der gestillten Kinder vergleichbar (Grüber et al, 2010). *Arslanoglu et al* fanden nach Gabe einer Formula mit GOS und FOS eine geringere Inzidenz von AD, Atemproblemen und allergischer Urtikaria bis zum Alter von 2 Jahren im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Zudem kam es unter der Gabe von GOS und FOS zu weniger antibiotikabedürftiger Infektionen (Arslanoglu et al, 2008). In einer späteren Studie zeigten *Arslanoglu et al* die präventive Wirksamkeit von GOS und FOS in der frühen Säuglingsernährung auf die Entwicklung von atopischer Dermatitis und allergischer Rhinokonjunktivitis bis zum Alter von 5 Jahren (Arslanoglu et al, 2012).

## **6 Die präventive Wirkung von Pro- und Prebiotika in der frühen Säuglingsernährung auf die Entwicklung von Asthma bronchiale bei Kaiserschnittgeborenen**

Der Einsatz von Pro- und Prebiotika zur Allergieprävention nach Sectio ist ein wissenschaftlich kaum erforschtes Gebiet, weshalb sich diese Übersichtsarbeit hauptsächlich auf Studien zu unterschiedlichen verwandten wissenschaftlichen Fragestellungen stützt und daraufhin Rückschlüsse auf die zentrale Fragestellung gezogen werden. Dies birgt die Gefahr von Interpretationsfehlern.

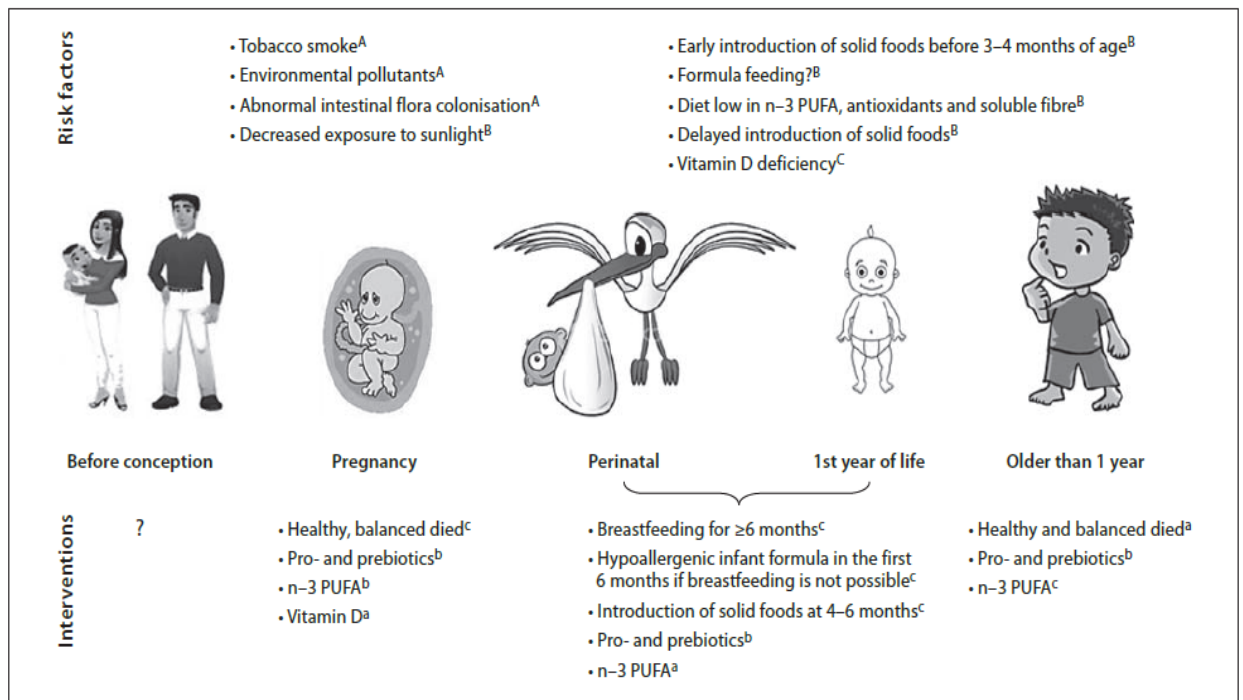
Seit Beginn des 21. Jahrhunderts ist durch die Wissenschaft anerkannt, dass Kinder, die eine allergische Erkrankung entwickeln, eine veränderte Intestinalflora im Vergleich zu nicht-atopischen Kindern aufweisen. Die Kommensalflora des Darms ist essentiell für die physiologische Entwicklung des Immunsystems und spielt so eine Rolle in der Entwick-

lung von atopischen Manifestationen. Der Zusammenhang zu asthmatischen Erkrankungen ist noch nicht eindeutig gezeigt, allerdings gibt es bereits mehrere Untersuchungen, die zeigen, dass bestimmte Profile der intestinalen Mikrobiota in den ersten Lebensmonaten ein Vorbote für die Entwicklung eines Asthma bronchiale sind (Azad und Kozyrskyj, 2012).

Der Grundstein für die intestinale Besiedlung wird während der Geburt und in der Neonatalzeit gelegt. Schnittentbindung, längere Krankenhausaufenthalte, sowie postnatale Antibiotikabehandlungen können die Entwicklung der physiologischen Darmflora beeinflussen (Penders et al, 2006). Unterschiedliche Untersuchungen zeigen, dass nach Kaiserschnitt das Risiko für die Entwicklung atopischer Erkrankungen und insbesondere für Asthma bronchiale erhöht ist, was eine präventive Intervention nach Sectio sinnvoll macht (Huurre et al, 2007; Laubereau et al 2004; Salam et al, 2006; Thavagnanam et al 2007). Nach Kaiserschnitt ist aufgrund fehlender Wehentätigkeit der Milcheinschuss häufig verzögert, weshalb vielfach der Einsatz einer industriell gefertigten Säuglingsmilch notwendig ist. Studien zeigen außerdem eine niedrigere Stillprävalenz und -dauer nach Sectio im Vergleich zur Vaginalgeburt (Poets und Abele, 2012).

Muttermilch ist die optimale Ernährung für Säuglinge und schützt den Säugling durch ihre besondere Zusammensetzung vor Infektionen und allergischen Erkrankungen, wobei der protektive Effekt in Bezug auf Asthma bronchiale weiterhin kontrovers diskutiert wird. Eine Ernährung mit industriell gefertigter Säuglingsmilch gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von allergischen Erkrankungen (Koletzko, 2004, S. 119; Sitzmann, 2007, S. 37; Azad und Kozyrskyj, 2012).

Während unter Muttermilchernährung eine deutliche Dominanz der Bifidobakterien besteht, weisen Kinder, die ausschließlich mit Formula-Nahrung ernährt werden, eine höhere mikrobielle Diversität im Darm auf. Sie sind signifikant häufiger mit *E. coli*, *C. difficile*, sowie *B. fragiles* besiedelt im Vergleich zu voll gestillten Säuglingen. (Penders et al, 2006; Azad und Kozyrskyj, 2012; Harmsen et al, 2000).



**Abbildung 10 Risikofaktoren und Interventionsmöglichkeiten für die Entstehung allergischer Erkrankungen (Prescott und Nowak-Wegrzyn, 2011, S. 30)**

Neben der Ernährung mit Säuglingsmilch erhöhen u.a. eine abnorme Darmmikrobiota, Tabakrauchexposition, der Kontakt zu Schadstoffen, sowie Mangel an Vitamin D, Omega3-Fettsäuren und Antioxidantien das Risiko für die Entwicklung einer Allergie (vgl. Abb. 9). Eindeutige Rückschlüsse auf die Ursache einer allergischen Erkrankung sind aufgrund der multifaktoriell bedingten Ätiologie kaum möglich (Prescott und Nowak-Wegrzyn, 2011).

Da Bifidobakterien in den Fäzes von Kindern, die eine Allergie entwickeln, seltener gefunden werden, als bei gesunden Individuen, wird angenommen, dass eine postnatale Supplementation bei Säuglingen eine protektive Wirkung auf die Entwicklung atopischer Manifestationen ausübt. Untersuchungen konnten jedoch bisher keine präventive Wirkung nachweisen (Wickens et al, 2008; Soh et al, 2009). Forscher gehen davon aus, dass die präventive Wirksamkeit Spezies-spezifisch ist und dass nur die eingesetzten Spezies keine Wirkung erzielen, wohingegen andere Spezies einen Effekt ausüben. Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass die Bifidobakterien-Spektren atopischer Kinder und nichtatopischer Kinder differieren (Ouwehand et al, 2001, zit. n. Kaplan et al, 2011).

Nachgewiesen werden konnte, dass eine Supplementation mit Bifidobakterien, die Zahl der Bifidobakterien im Stuhl signifikant erhöht, wohingegen die Anzahl von Enterobakterien

und Clostridien reduziert wird (Mohan et al, 2006). Eine Besiedlung durch Clostridien steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Asthma bronchiale, weshalb eine Reduktion von Prävalenz und Anzahl für die Prävention hilfreich sein kann (Penders et al, 2007b; van Nimwegen et al, 2011). Aufgrund ihrer zahlreichen positiven Eigenschaften ist eine durch Bifidusbakterien dominierte Intestinalflora beim Säugling wünschenswert. Dies stützt den Einsatz dieser Gattung in Säuglingsnahrung, allerdings fehlen für den Einsatz in der Allergieprävention aussagekräftige Studienergebnisse (Lemberger, Widhalm, 2003; Kaplan et al, 2011; Björkstén et al, 2001).

Durch ihr Vorkommen in Muttermilch sind Laktobazillen ebenfalls mögliche probiotische Keime für den allergiepräventiven Einsatz in Säuglingsmilch. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von bestimmten Stämmen das Risiko einer Entwicklung von AD und anderen atopischen Erkrankungen in der Kindheit senken kann (Johansson et al, 2011; Wickens et al, 2013). Allerdings existieren auch Studien, die keine oder keine dauerhafte Wirksamkeit bis ins spätere Kindesalter nachweisen konnten, weshalb diesbezüglich weiterer Forschungsbedarf besteht (Abrahamsson et al, 2013; Wickens et al, 2013).

Probiotische Mischungen aus Laktobazillen und Bifidobakterien und zum Teil weiteren Bakteriengattungen zeigten ebenfalls Erfolge in der Prävention allergischer Erkrankungen. Bei diesen Studien lassen sich jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einzelner Bakterienspezies ziehen (Kuitunen et al, 2009; Kim et al, 2010; Niers et al, 2009).

Der Einsatz von prebiotischen GOS und FOS fördert nachgewiesen das Wachstum von Bifidobakterien und Laktobazillen und einzelne Studien konnten die präventive Wirksamkeit auf die Entstehung atopischer Manifestationen feststellen, allerdings fehlen auch hier Nachweise für eine langfristige Allergieprävention (Boehm et al, 2005; Arslanoglu et al, 2012).

Möglich ist die Gabe eines Synbiotikums, einer Mischung aus Pre- und Probiotika.

*Kukkonen et al* konnten zeigen, dass eine Kombination aus unterschiedlichen probiotischen Stämmen der Gattungen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, sowie *Propioni-bacterium* und prebiotisch wirksamen GOS die Häufigkeit des atopischen Ekzems senken.

Die Behandlung durch dieses Synbiotikum hatte des Weiteren signifikante Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Darmflora. So war die Anzahl sämtlicher supplementierter Mikroorganismen nach 3 und nach 6 Monaten signifikant erhöht im Vergleich zum Place-

bo. Welcher der eingesetzten Stoffe wirksam ist kann jedoch nicht nachgewiesen werden (Kukkonen et al, 2007).

Weder die Studien zu Probiotika, noch jene zu Prebiotika untersuchten explizit die Wirksamkeit dieser Stoffe in Bezug auf Asthma bronchiale. Dies liegt zumeist an den kurzen Untersuchungszeiträumen, die keine Aussage auf das erst im späteren Kindesalter auftretende Asthma bronchiale zulassen. Eine Prävention früher auftretender atopischer Manifestationen, wie z.B. der AD, ist aufgrund des allergischen Marsches von Interesse. AD, Nahrungsmittelallergien, sowie Heuschnupfen sind bedeutende Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale und durch die Verminderung dieser atopischen Manifestationen könnte auch die Inzidenz des Asthma bronchiale reduziert werden (Lauener und Eigenmann, 2001).

Interessant ist, dass *Kuitunen et al* zeigten, dass die Gabe von *L. GG*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* sowie *Propionibacterium freudenreichii* die Prävalenz IgE-assoziiierter Erkrankungen bei Kaiserschnittgeborenen reduzieren kann, wohingegen bei vaginal entbundenen Säuglingen kein Unterschied zwischen Probiotikum und Placebo gefunden wurde (Kuitunen et al, 2009). Dies könnte darauf hindeuten, dass der Einsatz von Pro- und Prebiotika nach Sectio wirksam für die Allergieprävention ist, wohingegen nach Vaginalgeburt eine präventive Wirksamkeit ausbleibt. Allerdings werden zu dieser Thematik weitere Untersuchungen benötigt.

Durch die in den meisten Untersuchungen kleinen Studiengruppen wird die Aussagekraft der Ergebnisse verringert. Da atopische Manifestationen häufig durch die Eltern berichtet und nicht ärztlich diagnostiziert wurden, kann eine Verfälschung der Ergebnisse auftreten. Die unterschiedlichen Studiendesigns erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Insbesondere im Falle der Probiotika variieren die Studiendesigns stark durch unterschiedliche Bakterienstämme, Dosisunterschiede, sowie unterschiedlich lange Interventionszeiträume. Insbesondere die eingesetzten unterschiedlichen Bakterienspezies und –stämme ermöglichen keine generelle Aussage zur präventiven Wirksamkeit von Probiotika in Bezug auf atopische Manifestationen. In Zukunft sollten einzelne Spezies und Stämme differenziert in ihrer Wirksamkeit betrachtet werden. Besonders vielversprechend sind dabei einige Stämme der Gattung *Lactobacillus* (Elazab et al, 2013). Im Falle der Prebiotika wurden stets GOS und FOS verwendet, jedoch bestehen auch hier Unterschiede in Dosis und Interventionsdauer.

Die Studiennahrung ist ein potentieller Confounder. Zum Teil wurden Pro- und Prebiotika zusätzlich zur Muttermilch verabreicht, oder sie wurden Studiennahrungen zugesetzt. Unterschiede in den Studiennahrungen, beispielsweise die Verwendung hypoallergener Nahrung, können die Untersuchungsergebnisse beeinflussen. Weitere mögliche Confounder sind mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, sowie Passivrauchexposition, welche das kindliche Asthmarisiko erhöhen. Ein niedriges Geburtsgewicht und Übergewicht sind weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Allergien und Asthma bronchiale (Lau, 2013).

Da durch einen Kaiserschnitt die neonatale respiratorische Morbidität erhöht wird, könnte eine Sectio unabhängig von einer aberranten Intestinalflora das Asthmarisiko erhöhen. So fanden *Bager et al* in ihrer Meta-Analyse ausschließlich einen Zusammenhang zwischen Kaiserschnitt und der Entwicklung von allergischen Atemwegssymptomen, wohingegen sie zu atopischer Dermatitis keinen Zusammenhang erkennen konnten (Bager et al, 2008).

Sowohl Pro- als auch Prebiotika können die Darmflora modulieren und sind daraus folgend viel interessant für die Prävention allergischer Erkrankungen. Aufgrund der noch nicht ausreichend sicheren Datenlage besteht bisher keine offizielle Empfehlung für den Einsatz von Pro- und Prebiotika in Säuglingsnahrung zur Allergieprävention (Prescott und Nowak-Wegrzyn, 2011). Es müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um wirksame Bakterienspezies und -stämme, sowie sinnvolle Dosierungen von Pro- und Prebiotika zu identifizieren. Eine Untersuchung an Kaiserschnittgeborenen erscheint sinnvoll, um Zusammenhänge zu atopischen Manifestationen abzusichern, sowie Wirksamkeit von Pro- und Prebiotika im Vergleich zu vaginal geborenen Säuglingen zu erforschen.



## Zusammenfassung

Allergische Erkrankungen und Asthma bronchiale haben in der westlichen Welt in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Wissenschaftler vermuten einen Zusammenhang zwischen der intestinalen Besiedlung und der Entwicklung allergischer Erkrankungen. Höhere Hygienestandards sowie Lebensstiländerungen können zu Veränderungen der Darmmikrobiota führen. Für die Initialbesiedlung ist der Geburtsmodus von großer Bedeutung. Nach einem Kaiserschnitt steigt das kindliche Risiko für Allergien und insbesondere für Asthma bronchiale. Säuglingsmilchhersteller versuchen durch den Einsatz von Pro- und Prebiotika die Darmmikrobiota positiv zu beeinflussen und so das kindliche Risiko für Allergien zu reduzieren. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Studienlage nicht ausreichend, um die Verwendung von Pro- oder Prebiotika in Säuglingsmilch zur Allergieprävention generell zu empfehlen.

## Abstract

The prevalence of allergic diseases and asthma bronchiale have been risen in the past decades in the western world. Scientists assume a relationship between intestinal microbiota and the development of allergic diseases. Improvements in hygiene as well as changes in lifestyle can cause alteration of gut microbiota. For the initial colonization, the birth mode is very important. After caesarean section the risk for developing allergy and especially for asthma bronchiale rises. In order to minimize the risk manufacturer of infant formula try to modulate the gut microbiota by using pro- or prebiotics. Today the findings do not allow recommending the general utilization of pro- und prebiotics in infant formula for the prevention of allergies.

## Literaturverzeichnis

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G (2007) Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: *J Allergy Clin Immunol* 119: 1174-80

Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC (2012) Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema, in: *J Allergy Clin Immunol* 129: 434-440

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC (2013) No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy, in: *Pediatr Allergy Immunol* 24: 556-561

- Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, Wold AE (2006) Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle?, in: *Pediatric Research* 59: 96-101
- Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, Coates AR, Bonanno CL, Panetta V, Wold AE (2007) Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts, in: *J Allergy Clin Immunol* 120: 343-50
- Arshad S, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Mathews S (2005) Early Life Risk Factors for Current Wheeze, Asthma, and Bronchial Hyperresponsiveness at 10 years of Age, in: *CHEST* 127: 502-508
- Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G (2008) Early Dietary Intervention with a Mixture of Prebiotic Oligosaccharides Reduces the Incidence of Allergic Manifestations and Infections during the First Two Years of Life, in: *J Nutr* 138: 1091-1095
- Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E (2012) Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life, in: *J Biol Regul Homeost Agents* 26 (3): 49-59
- Azad MB und Kozyrskyj AL (2012) Perinatal Programming of Asthma: The Role of Gut Microbiota, in: *Clinical and Developmental Immunology*, Article ID: 932072
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T (2008) Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses, in: *Clin Exp Allergy* 38: 634-642
- Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJM, Bindels JG (2005) Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life, in: *British J Nutr* 94: 783-790
- Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (2012) *Physiologie* (2. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Ben XM, Li J, Feng ZT, Shi SY, Lu YD, Chen R, Zhou XY (2008) Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*, in: *World J Gastroenterol* 14 (42): 6564-6568
- Bezirtzoglou E (1997) The intestinal microflora during the first weeks of life, in: *Anaerobe* 1997; 3: 173-177
- Bezirtzoglou E und Stavropoulou E (2011) Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora, in: *Anaerobe* 17: 369-374

Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW (2011) Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH), in: *Anaerobe* 17: 478-482

BfR [Bundesinstitut für Risikobewertung] (2012) Unterschiede in der Zusammensetzung von Muttermilch und industriell hergestellter Säuglingsanfangs- und Folgenahrung und Auswirkungen auf die Gesundheit von Säuglingen. Stellungnahme der Nationalen Stillkommission vom 16. Juli 2012

Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C (2010) Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut, in: *Early Human Development* 86: S13-S15

Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M (2001) Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life, in: *J Allergy Clin Immunol* 108: 516-20

BgVV [Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin] (1999) Abschlussbericht der Arbeitsgruppe „Probiotische Mikroorganismenkulturen in Lebensmitteln“, S. 2

Boehm, Stahl, Jelinek, Knol, Miniello, Moro (2005) Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas, in: *Acta Paediatrica* 94 (Suppl 449): 18-21

Bühling KJ und Friedmann W (2009) *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH

Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML (2009) Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity, in: *Allergy* 64: 5-17

DiätV [Verordnung über diätetische Lebensmittel] (2010)

Duchen K, Casas R, Fageras-Botcher M, Yu G, Bjorksten B (2000) Human milk polyunsaturated longchain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy, in: *Ped Allergy Immunol* 11: 29-39

Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P (2003) Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy?, in: *J Allergy Clin Immunol* 112: 420-426

Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E (2013) Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials, in: *Pediatrics* 132: e666-e676

Elmadfa I, Aign W, Muskat E, Fritzsche D (2011) *Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle*. München: Gräfe und Unzer Verlag GmbH

Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, Aguilera M, Khanna S, Gil A, Edwards CA, Doré J (2010) Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond, Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics, in: *J Ped Gastroenterol Nutr* Vol. 51 No.1, pp. 77-84

- Fanaro S, Marten B, Bagna R, Vigi V, Fabris C, Pena-Quintana L, Arguelles F, Scholz-Ahrens KE, Sawatzki G, Zelenka R, Schrezenmeir J, de Vrese M, Bertino E (2009) Galacto-oligosaccharides Are Bifidogenic and Safe at Weaning: A Double-blind Randomized Multicenter Study, in: *J Ped Gastroenterol Nutr* 48: 82-88
- Fischer GB, Camargos PAM, Mocelin HAT (2005) The burden of asthma in children: a Latin American perspective, in: *Paed Resp Rev* 6: 8-13
- Friedman NJ und Zeiger RS (2005) The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma, in: *J Allergy Clin Immunol* 115 (6): 1238-1248
- Gibson GR und Roberfroid MB (1995) Dietary modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics, in: *J Nutr* 125: pp. 1401-1412
- Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB(2004) Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics, in: *Nutr Res Rev* 17, pp. 259-275
- Gill HS(1998) Stimulation of the Immune System by Lactic Cultures, in: *Int Dairy J* 8: 535-544
- Gill N, Wlodarska M, Finlay BB (2010) The future of mucosal immunology: studying an integrated system-wide organ, in: *Nature Immunol* 11 (7): 558-560
- Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P (1999) Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora After Cesarean Delivery, in: *J Ped Gastroenterol Nutr Vol* 28 No 1: 19-25
- Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E (2000) Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months, in: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83: F186-F192
- Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U (2010) Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants, in: *J Allergy Clin Immunol* 126: 791-7
- Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GAW (2006) Mechanisms of Disease: the hygiene hypothesis revisited, in: *Gastroenterol Hepatol Vol* 3 No 5, pp. 275-284
- Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E (2007) Breast Milk: A Source of Bifidobacteria for Infant Gut Development and Maturation?, in: *Neonatology* 92: 64-66
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW (2000) Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-Fed and Formula-

- Fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods, in: *J Ped Gastroenterol Nutr*, 2000-30-1, S. 61-67
- Hauer AC (2002) Probiotika und Allergien, in: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150: 829-837
- He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S (2001) Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants, in: *Immunol Med Microbiology* 30: 43-47
- Heine W, Uhlemann M, Mohr C (1998) Physiologische Besiedlung des Darmtraktes in der Kindheit, ihre pathologischen Abweichungen und Beeinflussung durch die Nahrung, in: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 146: S7-S12
- Holzappel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JHJ (1998) Overview of gut flora and probiotics, in: *Int J of Food Microbiol* 41: 85-101
- Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E (2008) Mode of Delivery – Effects on Gut Microbiota and Humoral Immunity, in: *Neonatology* 93: 236-240
- INTERCELL Pharma GmbH (o.J.) BactoFlor. Hochwertige Probiotika für das Gleichgewicht der Darmflora. Darm. <http://www.bactoflor.de/index.php?darm>. (09. Jan. 2014)
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF (2013) Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section, in: *Gut* 2013; 0: 1-8
- Jenmalm MC (2011) Childhood Immune Maturation and Allergy Development: Regulation by Maternal Immunity and Microbial Exposure, in: *Am J Reprod Immunol* 66 (1): 75-80
- Johansson MA, Sjörgren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekström E (2011) Early Colonization with a Group of Lactobacilli Decreases the Risk for Allergy at Five Years of Age Despite Allergic Heredity, in: *Plos One* Vol. 6 Iss. 8 e23031
- Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E (2001a) Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing, in: *J Allergy Clin Immunol* 107: 129-34
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E (2001b) Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial, in: *Lancet* 357: 1076-79
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E (2007) Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial, in: *J Allergy Clin Immunol* 119 (4): 1019-1021

Kaplan JL, Shi HN, Walker WA (2011) The role of Microbes in Developmental Immunologic Programming, in: *Ped Res* 69: 465-472

Kiechle M (2007) *Gynäkologie und Geburtshilfe* (1. Auflage). München: Elsevier

Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE (2010) Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: *Ped Allergi Immunol* 21 (2): e386-e393

Klein A und Jahreis G (2004) Probiotika und deren modulierende Wirkungen auf das Immunsystem, in: *Ernährungs-Umschau* 51 (2)

Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, Klarczyk M, Schöpfer H, Böckler HM, Wells J (2005) Colon Microflora in Infants Fed Formula with Galacto- and Fructo-Oligosaccharides: More Like Breast-Fed Infants, in: *J Ped Gastroenterol Nutr* 40: 36-42

Koletzko B (2004) *Kinderheilkunde und Jugendmedizin* (12. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yiallourous PK (2012) Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based cross-sectional study, in: *Pediatrics* 12: 179-188

Königshoff M, Brandenburger T (2004) *Kurzlehrbuch Biochemie* (2. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C (2013) *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E (2009) Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort, in: *J Allergy Clin Immunol* 123: 335-41

Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M (2007) Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in: *J Allergy Clin Immunol* 119: 192-8

Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S (2000) Oligosaccharides in Human Milk: Structural, Functional, and Metabolic Aspects, in: *Ann Rev Nutr* 20: 699-722

Kurth BM (2006) Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, in: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 49: 1050-1058

Langhendries JP, Detry J, Van Hees J, Lamboray M, Darimont J, Mozin MJ, Secretin MC, Senterre J (1995) Effect of a Fermented Infant Formula Containing Viable *Bifidobacteria*

- on the Fecal Flora Composition and pH of Healthy Full-Term Infants, in: *J Ped Gastroenterol Nutr* 21: 177-181
- Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodriguez JM, Boza J, Xaus J (2007) Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk, in: *Brit J Nutr* 98: S96-S100
- Lau S (2013) What is new in the prevention of atopy and asthma?, in: *Current Opin Allergy Immunol* 13: 181-186
- Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Grübl A, Reinhardt D, Wichmann HE, Koletzko S (2004) Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitization during the first year of live, in: *Arch Dis Child* 89: 993-997
- Lauener R, Eigenmann P (2001) Die Allergiekarriere: Grundlage für Frühdiagnostik, Prävention und Frühtherapie allergischer Erkrankungen, in: *Therapeutische Umschau* Band 58 Heft 5, S. 262-265
- Lemberger S, Widhalm K (2003) Probiotika in Säuglingsmilchnahrungen, in: *Journal für Ernährungsmedizin* 2003; 5 (4), S. 4-7
- Li Y, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Ohtsuka Y, Yamashiro Y (2004) Effects of bifidobacterium breve supplementation on intestinal flora of low birth weight infants, in: *Ped International* 46 (5): 509-515
- Lönnerdal B (2003) Nutritional and physiologic significance of human milk proteins, in: *Am J Clin Nutr* 77 (suppl): 1537S-43S
- Lüllmann-Rauch R (2009) Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR (1999) Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract, in: *Am J Clin Nutr* 69: 1035S-1045S
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R (2004) The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report, in: *Allergy* 59: 469-478
- Mayatepek (2007) Pädiatrie. München: Elsevier GmbH
- McLoughlin RM und Mills KHG (2011) Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma, in: *J Allergy Clin Immunol*; 127: 1097-1107
- Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K (1996) Production of human tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria, in: *Infect Immun* 64: 5403-5405
- Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, Radke M, Blaut M (2006) Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 Supplementation on Intestinal Microbiota of

Preterm Infants: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study, in: *J Clin Microbiol* 44 (11): 4025-4031

Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G (2006) A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age, in: *Arch Dis Child* 91: 814-819

Müller A (2006) *Basics Allergologie*. München: Elsevier GmbH

Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmermann H, van Uden N, Smidt H, Kimpen J, Hoekstra M (2009) The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study), in: *Allergy* 64: 1349-1358

Noverr MC und Huffnagle GB (2005) The „microflora hypothesis” of allergic diseases, in: *Clin Exp Allergy* 35: 1511-1520

Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Salminen S (1999) Probiotics: mechanisms and established effects, in: *Int Dairy J* 9: 43-52

Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S (2001) Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants, in: *J Allergy Clin Immunol* 108: 144-145

Ouwehand AC (2007) Antiallergic Effect of Probiotics, in: *J Nutr* 137: 794S-797S

Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S (1998) Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects, in: *Clin Exp Allergy* 28 (12): 1474-9

Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE (2006) Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy, in: *Pediatrics* Vol. 118 No. 2, pp.511-521

Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C (2007a) The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders, in: *Allergy* 2007: 62: 1223-1236

Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE (2007b) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study, in: *Gut* 56: 661-667

Poets CF und Abele H (2012) Geburt per Kaiserschnitt oder Spontangeburt. Was ist sicherer für das Kind?, in: *Monatsschr Kinderheilkd* 160: 1196-1203

Prescott S und Nowak-Wegrzyn A (2011) Strategies to Prevent or Reduce Allergic Disease, in: *Ann Nutr Metab* 59 (suppl 1): 28-42

Pyrhönen K, Nayha S, Huitunen L, Laara E (2013) Caesarean section and allergic manifestations: insufficient evidence of association found in population-based study of children aged 1 to 4 years, in: *Act Paed* 102 (10): 982-989



- Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, Wall MA (2005) Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood, in *Clin Exp Allergy* 35: 1466-1472
- Rinne M, Gueimonde M, Kalliomöki M, Hoppu U, Salminen S, Isolauri E (2005) Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota, in: *Immunol Med Microbiology* 43: 59-65
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB (2011) Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1.401 US children, in: *Am J Epidemiol* Vol. 173, No. 3, pp. 310-318
- Rose MA, Schubert R, Schulze J, Zielen S (2011) Follow-up of probiotic *Lactobacillus GG* effects on allergic sensitization and asthma in infants at risk, in: *Clin Exp Allergy* 41: 1819-21
- Sakata S, Tonooka T, Ishizeki S, Takada M, Sakamoto M, Fukuyama M, Benno Y (2005) Culture-independent analysis of fecal microbiota in infants with special reference to *Bifidobacterium* species, in: *FEMS Microbiology Letters* 243: 417-423
- Salam MT, Margolis HG, McConnell R, McGregor JA, Avol EL, Gilliland FD (2006) Mode of Delivery Ist Associated With Asthma and Allergy Occurences in Children, in: *Ann Epidemiol* 16: 341-346
- Salminen S, Isolauri E, Salminen E (1996) Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: succesfull strains and future challenges, in: *Antonie Van Leeuwenhoek* 70: 347-358
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2010) *Physiologie des Menschen* (31. Auflage). Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg
- Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM (2004) *Die Geburtshilfe* (2. Auflage). Heidelberg: Springer Medizin Verlag
- Schütt C und Bröker B (2009) *Grundwissen Immunologie* (2. Auflage). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, Björkstén B (2005) Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children, in: *Clin Exp Allergy* 35: 1141-1146
- Siegenthaler W und Blum HE (2006) *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Simhon A, Douglas JR, Soothill J (1982) Effect of feeding on infants' faecal flora, in: *Arch Dis Child* 57: 54-58
- Sitzmann FC (2007) *Pädiatrie* (3. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

- Smith GCS, Wood AM, White IR, Cameron AD, Dobbie R (2004) Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma, in: Arch Dis Child 89: 956-960
- Snijders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, Penders J, van Ree R, van den Brandt P (2007) Breast-Feeding Duration and Infant Atopic Manifestations, by Maternal Allergic Status, in the First 2 Years of Life (KOALA Study), in: J Pediatr 151: 347-51
- Soh SE, AW M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YPM, Wong HB, Pai N, Lee BW, Shek LPC (2009) Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants – effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year, in: Clin Exp Allergy 39: 571-578
- Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (2013) Physiologie (6. Auflage). München: Elsevier GmbH
- Statistisches Bundesamt (2012) Pressemitteilung Nr. 098: Fast ein Drittel aller Krankenhausentbindungen per Kaiserschnitt.  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/03/PD12\\_098\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/03/PD12_098_231.html)
- Stauber M und Weyerstahl T (2007) Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y (1997) The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction, in: J Immunol 159: 1739-1745
- Sütas Y, Soppi E, Korhonen H, Syväoja EL, Saxelin M, Rokka T, Isolauri E (1996) Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with Lactobacillus casei GG-derived enzymes, in: J Allergy Clin Immunol 98 (1): 216-224
- Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, Shirakawa T, Sonomoto K, Nakayama J (2009) Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota, in: Immunol Med Microbiology 56: 80-87
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL (2007) Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial, in: J Allergy Clin Immunol 119 (1): 184-191
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR (2007) A meta-analysis of the association between Caesarean Section and childhood asthma, in: Clin Exp Allergy 38: 629-633
- Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C (2011)

Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy, in: *J Allergy Clin Immunol* 128: 948-55

Vollmar A, Dingermann T (2005) *Immunologie – Grundlagen und Wirkstoffe*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Weinberg ED (1984) Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity, in: *Reviews of Infectious Diseases*, Vol. 6, No. 6: 814-831

Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, Purdie G, Crane J (2008) A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, in: *J Allergy Clin Immunol* 122: 788-94

Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, Siebers R, Black PN, Crane J (2013) Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization?, in: *Clin Exp Allergy* 43: 1048-57

Woodmansey EJ (2007) Intestinal bacteria and ageing, in: *J Applied Microbiology* 102: 1178-1186

Yuniaty T, Kadi F, Sukandar H, Novikasari M, Kosuwon P, Rezzonico E, Piyabanditkul P, Lestarina L, Turini M (2013) Impact of *Bifidobacterium lactis* supplementation on fecal microbiota in infants delivered vaginally compared to Caesarean section, in: *Paediatrica Indonesiana* Vol. 53, No. 2: 89-98

Zuercher AW, Fritsché R, Corthésy B, Mercenier A (2006) Food products and allergy development, prevention and treatment, in: *Current Opinion in Biotechnology* 17: 198-203

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich 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.

Larissa Isabel Wilke