



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Die Bedeutung der Oligosaccharide in Säuglingsanfangsnahrung

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe: **28.02.2015**

Vorgelegt von: Angelina Gossow

Matrikelnummer: 2035975

Gutachter/in: Prof. Dr. Behr-Völtzer

Zweite Gutachter/in: Diplom-Ökotrophologin Anja Boerner

Inhaltsverzeichnis

I.	Tabellenverzeichnis	2
II.	Abkürzungsverzeichnis	3
	Zusammenfassung	4
	Abstract	5
1.	Einleitung.....	6
2.	Theoretischer Hintergrund	8
2.1	Muttermilch.....	8
2.2	Darmflora des Säuglings	10
2.3	Industriell hergestellte Säuglingsnahrungen	13
2.4	Oligosaccharide.....	15
3.	Literaturrecherche.....	17
3.1	Methoden für die Recherche	17
3.2	Kriterien für die Studienauswahl	18
4.	Ausgewählte Studien	18
4.1	Kriterien für die Bewertung der Studienergebnisse	30
4.2	Schlussfolgerungen.....	30
5.	Diskussion und Fazit.....	37
III.	Literaturverzeichnis	39
IV.	Eidesstattliche Erklärung.....	44

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersichtsdarstellung. Vergleich der Studien unter den Aspekten: Autor, Jahr; Dosis, Präbiotika, Vergleichs-Substanz; Gruppen; Ergebnisse.	S.32 f.
Tabelle 2:	Bewertung der Studien durch Evidenzklassen und Härtegrade mit der resultierenden Einzelempfehlung.	S. 33 f.
Tabelle 3:	Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Bifidogener Effekt. Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“	S. 35
Tabelle 4:	Tabellenabbildung einer Metaanalyse:Laktogener Effekt. Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“	S. 36
Tabelle 5:	Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Atemwegsinfektionen. Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“	S. 36
Tabelle 6:	Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Gastrointestinaltraktinfektionen. Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“	S. 37

II. Abkürzungsverzeichnis

bacteria spp.	Bakterien-Spezies
BMOS	bovine milk oligosacchrides
B. animalis, B-12	bifidobacterium animalis
CF	Kontroll-Formelnahrung
E. coli	Escherichia coli
FOS	Fruktooligosaccharide
lcFOS	long chain Fruktooligosaccharide,
scFOS	short chain Fruktooligosaccharide
GOS	Galaktooligosaccharide
scGOS	short chain
HM	Human milk
HMO	human milk oligosaccharide
IgA	Immunglobulin A
sIgA	sekretorisches Immunglobulin A
LAB	lactic acid bacteria
SF	Standard-Formelnahrung
OSF	Oligosaccharid-Formelnahrung
SCFA	short-chain fatty acids

Zusammenfassung

Muttermilch bietet dem Kind Schutz vor Krankheiten, denn sie wirkt sich positiv auf das Immunsystem und eine gesunde Darmflora aus. Einiges weist darauf hin, dass die Oligosaccharide der menschlichen Milch einen Faktor für diese positive Wirkung darstellen. Die industrielle Säuglingsnahrung dient als Muttermilchersatz und soll der Muttermilch ähneln, so weit wie es möglich ist. Es wird daher seit einigen Jahren versucht, durch das Hinzufügen von Oligosacchariden, die Formelnahrung der Muttermilch noch ähnlicher zu machen. Dadurch verspricht man sich zudem eine ähnlich positive Wirkung auf das Immunsystem und die Darmflora von Säuglingen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, eine systematische Zusammenstellung der Fachliteratur und Studienlage, welche eine Bewertung und eine Empfehlung ermöglicht. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen anerkannter Fachkreise, soll folgende Frage auf Basis der aktuellen Studienlage beantwortet werden:

Ist es empfehlenswert bestimmte Oligosaccharide der industriellen Säuglingsanfangsnahrung hinzuzufügen, unter dem Aspekt der positiven Wirkung auf das Immunsystem und die Darmflora?

Um diese Frage zu beantworten, wird mit Hilfe einer Literaturrecherche Primärliteratur zusammengestellt, ausgewertet und zusammengefasst, um daraus eine generelle Erkenntnis zu gewinnen. Im Vorfeld werden theoretische Hintergründe zur Muttermilch, der Darmflora des Säuglings, relevantes zu industriell hergestellter Säuglingsnahrung und den Oligosacchariden dargestellt.

Bei der Zusammenstellung von geeigneter Primärliteratur werden insgesamt 10 Studien und zwei Metaanalysen berücksichtigt, die sich auf verschiedene Oligosaccharide in Säuglingsanfangsnahrung für gesunde, reifgeborene Säuglinge beziehen.

Die Ergebnisse der Studien bestätigen eine Modifikation der Darmflora von Säuglingen, durch verschiedene Oligosaccharide. Ein konkreter Effekt auf die Verminderung von Krankheitsrisiken konnte allerdings noch nicht ausreichend belegt werden. Langzeit-Studien mit einem möglichst großen Stichprobenumfang eignen sich besser, um immunologische Effekte beobachten und bewerten zu können. In Bezug auf die Sicherheit einer Säuglingsnahrung mit Oligosacchariden, ist es ebenfalls vorteilhaft eventuelle Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum zu beobachten, um spätere Folgeschäden ausschließen zu können. Für die Dauer der Interventionen haben sich die untersuchten Säuglingsnahrungen mit Oligosacchariden als sicher gezeigt. Trotzdem ist eine Empfehlung der Säuglingsnahrung Oligosaccharide hinzuzufügen, unter dem Aspekt der fehlenden Langzeit-Studien noch nicht vorbehaltlos vertretbar.

Abstract

Breast milk protects children against diseases, because it has positive effects on the immune system and the intestinal flora. There are some references that suggest that the oligosaccharides of human milk are responsible for these positive effects. The industrial infant formula serves as breastmilk substitution and therefore it should be similar to breast milk, as much as possible. For this reason, oligosaccharides are added to the industrial infant formula. There is an expectation to get similar positive effects on the immune system and the intestinal flora of infants.

The aim of this work is a systematic compilation of the literature and studies, which allows an evaluation and a recommendation. Taking into account the recommendations of recognized professionals, the following question will be answered on the basis of the current study situation:

Is it advisable to add certain oligosaccharides to the industrial infant formula, in terms of the positive effect on the immune system and the intestinal flora?

To answer this question, primary literature is compiled by the meaning of a literature review, analysed and summarized to gain a general knowledge of it. Previous, theoretical backgrounds are introduced to breastmilk, the intestinal flora of the infant, the industrially infant formula and the oligosaccharides. In the compilation of suitable primary literature a total of 10 studies and two metaanalysis are considered which refer to different oligosaccharides in infant formula for healthy term infants.

The results of the studies confirm a modification of the intestinal flora of infants, through various oligosaccharides. However, a specific effect on the reduction of disease risk has not been adequately documented. Long-term studies, with a larger random, are better suited to monitor and assess immunological effects. With regard to the safety of infant formula with oligosaccharides, it is also advantageous to observe any side effects over a longer period of time, in order to exclude harmful late effects. For the duration of the interventions, infant formulas have shown to be safe, when adding oligosaccharides. Nevertheless, a recommendation to add oligosaccharides to the infant formula is not feasible without reservation, because of the absence of long-term studies.

1. Einleitung

Die wissenschaftliche Literatur ist sich darüber einig, dass Muttermilch die ideale Nahrung für Säuglinge in den ersten Monaten darstellt. Die menschliche Muttermilch, auch Humanmilch, hat, wie auch jene von anderen Säugetieren, eine artenspezifische Zusammensetzung. Sie ist auf den Bedarf und die Entwicklungsförderung des menschlichen Säuglings abgestimmt. Dass die Muttermilch dem Kind Schutz vor Krankheiten bietet, wird bis zur heutigen Zeit als unnachahmlich angesehen. „Jeder Versuch, diese Ernährung durch die Milch einer anderen Spezies oder künstliche Milchnahrungen zu ersetzen, ist ein Kompromiss, der Unzulänglichkeiten bei der Nährstoffzusammensetzung und bei der Bereitstellung von immunologischen und die Entwicklung fördernden Substanzen in Kauf nimmt.“ (Krawinkel, Hilbig, Alexy, 2013, S. 124).

Bei der Bedeutung der Schutzmechanismen der Muttermilch für das Kind, geht es um das Immunsystem und eine gesunde Darmflora.

Die exklusive Zusammensetzung der Muttermilch kann dies bezüglich bis jetzt nicht durch industriell hergestellte Säuglingsnahrung imitiert werden. Jenen zahlreichen Substanzen der Muttermilch, die in industriell hergestellter Säuglingsanfangs- und Folgenahrung nicht enthalten sind, wird die positive Eigenschaft der Verminderung von Krankheitsrisiken zugeordnet. Trotzdem wird industriell hergestellte Säuglingsnahrung, auch Formelnahrung, als die einzige Alternative zur Muttermilch empfohlen, wenn das Stillen nicht realisiert werden kann. Diese gilt als sicher, weil sie sich in der Nährstoffzusammensetzung an den Ernährungsbedürfnissen von gesunden Säuglingen orientieren muss. In der Diätverordnung sind dementsprechende Vorschriften für Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate sowie Vitamine und Mineralstoffe festgehalten worden, an die sich die Hersteller halten müssen (BfR, 2012, S. 1 f.).

Seit Längerem ist bekannt, dass bezüglich der Kohlenhydrate eine größere Vielfalt an verschiedenen Verbindungen in der Humanmilch vorhanden ist, als sie die Formelnahrung bis vor einiger Zeit noch angeboten hat.

Die Gruppe der Kohlenhydrate, die in der Muttermilch in vielen verschiedenen Ausprägungen vorhanden ist, heißt Oligosaccharide. Brand Miller und McVeagh vermuteten schon in ihrer Veröffentlichung 1999, dass die von ihnen identifizierten (130 verschiedenen) menschlichen Milch-Oligosaccharide bei Resistenzen gegen Infektionen von Bedeutung sein könnten (Brand Miller, McVeagh, 1999).

Seitdem hat sich einiges getan, sowohl in der Forschung als auch bezüglich der Zusammensetzung der industriell hergestellten Säuglingsnahrung. Es wurden nun fast 200 verschiedene Strukturen von Oligosacchariden identifiziert (German et al, 2008).

Ein passender Artikel erschien 2010 mit dem Titel: „Erste Säuglingsnahrung mit Prae- und Probiotika (...).“ Mit den Präbiotika in dem Artikel, sind die Galactooligosaccharide, kurz GOS, gemeint. López-Huertas hat Studien zu diesen Zusätzen in Formelnahrung betrieben und wird in dem Artikel als ein Entdecker eines positiven Effekts der Formelnahrung mit Prä- und Probiotika, auf die Gesundheit von Säuglingen, zitiert. Der Fokus dieser Forschungen lag allerdings auf eine Kombinationswirkung von Prä- und Probiotika (Springer-Verlag GmbH, 2010, S.48 f.).

Andere Fachwissenschaftler, die sich bei einigen ihrer Studien auf die Oligosaccharide im Zusammenhang mit der Säuglingsgesundheit fokussiert haben, erachten schon die Oligosaccharide allein als einen wichtigen immunologischen Bestandteil (unter anderem: Brand Miller, McVeagh, 1999; Heavey, Rowland, 1999; Vandenplas, 2002).

Hersteller von Säuglingsnahrung werben bereits mit den Oligosacchariden als präbiotischen Inhaltsstoff.

Schon seit 2002 werden auch in Hipp Säuglingsmilchnahrungen präbiotische Ballaststoffe eingesetzt. Hier sind unter anderem die Galaktooligosaccharide (GOS) gemeint. Auf der Hipp-Internetseite wird für die GOS mit dem Werbeslogan, „nach dem Vorbild der Natur“, geworben. Durch diese und vergleichbare Werbeaussagen stehen Hipp und andere Hersteller von Säuglingsnahrung immer wieder in der Kritik. Denn, „Hinweise auf die Nähe zum Vorbild Muttermilch, auf wertvolle Zusätze u.ä. verstärken den Eindruck, hier eine dem Stillen nahezu gleichwertige, wenn nicht gar überlegene Ernährungsform vor sich zu haben.“ (Pressemeldung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, kurz DGKJ, 2014).

Auf institutioneller Ebene bezieht das Bundesinstitut für Risikobewertung Position. In einer Stellungnahme der Nationalen Stillkommission vom 16. Juli 2012 heißt es: Es sei nicht zu erwarten, dass die industriell hergestellte Säuglingsnahrung mit der Muttermilch vergleichbar sein wird. Schon aufgrund der individuellen immunologischen Stoffe wäre dies nicht möglich (BfR, 2012, S. 3).

Doch auch in der Fachwissenschaft gibt es seit einiger Zeit Befürworter von einer Säuglingsanfangsnahrung mit Oligosacchariden (unter anderem: Fanaro et al. 2005; Oozeer et al., 2013).

Da man die Muttermilch aber nicht industriell nachstellen kann, ist die Frage, ob die Oligosaccharide, die in den handelsüblichen Produkten der Formelnahrung zugesetzt

werden, eine positive Wirkung auf die Darm-Mikroflora und das Immunsystem nicht gestillter Säuglinge haben. Und ob dadurch auch der Schutz vor bestimmten Krankheiten, bewirkt werden kann.

Die Fragen, die sich stellen und denen im Verlauf dieser Arbeit nachgegangen werden sollen, sind:

Welche Oligosaccharide werden der Formelnahrung beigelegt?

Und:

Warum wurden die ausgewählten Oligosaccharide anderen vorgezogen?

Die Arbeit ist in fünf Teile gegliedert. Nach dem ersten Teil, der Einleitung, folgen theoretische Hintergründe zu den Hauptthemengebieten.

Anschließend folgt der Teil der Recherche von Primärliteratur. Darin werden sowohl Methoden für die Recherche, als auch Kriterien für die Studienauswahl festgelegt. Die ausgewählten Studien werden kurz erläutert und deren Ergebnisse bewertet.

Danach folgen eine kurze Zusammenfassung und die daraus hervorgehenden Schlussfolgerungen. Die Arbeit endet mit einer Diskussion und dem Fazit.

2. Theoretischer Hintergrund

Dieser Teil soll wissenswerte Hintergrundinformationen darstellen, um mit einem besseren Vorwissen die Auswahl und Bewertung der Studienlage angehen zu können. Dabei ist es von Vorteil über folgende Themenbereiche Bescheid zu wissen: Die Zusammensetzung der Muttermilch sowie der handelsüblichen Formelnahrung; die Oligosaccharide der Humanmilch und jene Oligosaccharide, die der Formelnahrung zugesetzt werden. Relevant ist außerdem einiges Grundwissen über die Darmflora des Säuglings, welches ebenfalls im Folgenden dargestellt wird.

Die nachfolgenden theoretischen Inhalte geben einen Einblick in die Thematiken der Studienlage, die es anschließend auszuwerten gilt.

2.1 Muttermilch

Für gesunde, normalgewichtige Säuglinge werden die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, aus der Nährstoffzufuhr über die Muttermilch abgeleitet. Es gilt als gesichert, dass die Muttermilch den Nährstoffbedarf des gesunden Säuglings bezüglich

Energie, Proteinen und Fetten während der ersten 4. Lebensmonate optimal deckt. (Koletzko, et al., 2010, S. 333)

Wenn die Mutter sich ausgewogen ernährt, sollte ihre Milch in der Lage sein, alle von dem Säugling benötigten Nährstoffe, zur Verfügung zu stellen, außer Vitamin K und D. Wenn die Mutter in einem Jodmangelgebiet lebt, wird zusätzlich eine Supplementierung von Jod empfohlen (Kersting, 2013, S. 599).

Dass ein vermindertes Risiko von verschiedenen Krankheiten für das Kind, durch das Stillen entsteht, ist seit längeren bekannt und vielfach publiziert. Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., kann das Risiko für Durchfall, Mittelohrentzündung und späteres Übergewicht beim Kind durch Stillen gesenkt werden. Zudem wird das Stillen mit einem geringeren Risiko für SIDS „sudden infant death syndrome“, plötzlicher Kindstod assoziiert (DGE, 2011).

Des Weiteren, ist das Risiko von Diabetes Mellitus Typ 2, Morbus Crohn, und atopische Erkrankungen wie Asthma und Neurodermitis niedriger bei Personen, die gestillt wurden (Rodriguez-Palmero et al, 1999).

Die Zusammensetzung der Muttermilch variiert besonders in den ersten Wochen sehr stark. Wie auch die Konzentration von Makronährstoffen, ändern sich auch Mengen von Bestandteilen, wie die Oligosaccharide der menschlichen Milch, auch Human-Milch-Oligosaccharide, kurz HMO. In dem Teilabschnitt Oligosaccharide wird noch näheres dazu berichtet.

Die Milch der ersten Woche, das Kolostrum, ist fettarm und reich an Immunglobulinen. Die transitorische Milch der zweiten Woche ist im Übergang zur reifen Muttermilch. In der dritten Woche ist die reife Muttermilch fett- und kohlenhydratreich (Kersting, 2013, S. 599).

Die dynamische Zusammensetzung der Muttermilch variiert mit der Zeit direkt nach der Geburt, während des Stillens und mit der Ernährung der Mutter sowie bestimmten Krankheiten (Kunz et al, 1999).

Eine Artenspezifität der Humanmilch ist, dass diese, im Vergleich zu den meisten anderen Säugetieren, einen niedrigen Eiweißanteil und einen hohen Gehalt an Kohlenhydraten in Form von Laktose und Oligosacchariden hat (Krawinkel, Hilbig, Alexy, 2013, S. 124).

Die komplexe Mischung von Oligosacchariden in der Humanmilch, ist nur in geringen Mengen in der Milch anderer Säugetiere vorhanden (Kunz et al, 1999).

Neben einer ausgewogenen Nährstoffzusammensetzung und einer Anzahl von nicht essentiellen Nährstoffen, enthält menschliche Milch verschiedene Typen und Klassen von biologisch aktiven Faktoren, wie Enzyme, Hormone und Wachstumsfaktoren. Von denen

scheinen viele eine Rolle bei der Entwicklung des infantilen Wachstums zu spielen. Darunter fallen antimikrobielle Faktoren wie sekretorische IgA und Oligosaccharide; entzündungshemmende Wirkstoffe; Transporter wie Lactoferrin; und Verdauungsenzyme. Außerdem mehrere Nichtpeptidhormonen wie Schilddrüsenhormone, Cortisol, Progesteron, Pregnandiol, Östrogene und Verhütungshormone sowie Peptidhormone und Wachstumsfaktoren wie z.B. Insulin als epidermaler Wachstumsfaktor, Magen-Darm-regulatorische Peptide und Nebenschilddrüsenhormone. Diese wurden in der Muttermilch isoliert und deren Anzahl bestimmt (Rodriguez-Palmero et al., 1999).

Zudem enthält die Muttermilch Bakterien, die auch im Darm des Säuglings zu finden sind. So enthält Muttermilch unter anderem lebensfähigen Lactobazillen und Bifidobakterien, die zu der Gründung der Mikrobiota des Neugeborenen beitragen könnten (Solís et al., 2010). In diesem Zusammenhang wird behauptet, dass es durch das Stillen einen Efflux von lactic acid bacteria (LAB), Milchsäurebakterien, auf den Darm des Neugeborenen gibt, so dass Muttermilch eine beständige Quelle der kommensalen Bakterien für den Darm des Neugeborenen darstellt. Daher sei es nicht seltsam, dass die bakterielle Zusammensetzung des Säuglingsstuhls, die bakterielle Zusammensetzung der Muttermilch widerspiegelt (Martin et al., 2004).

Wegen der präbiotischen Ballaststoffe, wie den Oligosacchariden als Inhaltsstoff und den Bakterien als probiotische Inhaltsstoffe, könnte die Muttermilch auch als ein symbiotisches Nahrungsmittel bezeichnet werden (Martín et al., 2005).

2.2 Darmflora des Säuglings

Der Gastrointestinaltrakt des Menschen ist mit zahlreichen Mikroorganismen besiedelt, von denen sich die meisten im Darm befinden und die so genannte Darmmikroflora, kurz Darmflora oder Mikroflora, bilden.

Bei Menschen besteht die überwiegende Mehrheit der Mikroorganismen aus Bakterien, die vermehrt den Dickdarm bewohnen (G. T. Macfarlane, S. Macfarlane, 2011).

Die Interaktion mit den Bakterien der Darmflora ist unverzichtbar für die Entwicklung und Funktion des Darmimmunsystems. Es gibt keinen Zweifel, dass die Darmflora und die Ernährung in enger Wechselwirkung mit dem Darmimmunsystem stehen (Bischoff, 2010, S. 294).

Etwa 10^2 bis 10^4 der Darmbakterien pro mL Darminhalt befinden sich im Dünndarm. Die Anzahl der Bakterien steigt mit der Nähe zum Dickdarm und erreicht beim Übergang vom Dünndarm zum Dickdarm 10^5 bis 10^8 Bakterien pro mL (Adlerberth, Wold, 2008).

Es wird außerdem geschätzt, dass die Bakteriendichte im Dickdarm auf 10^{11} bis 10^{12} Bakterien pro Gramm Darminhalt steigt, was 60% der fäkalen Masse beiträgt. Diese Bakterienanzahl kann schätzungsweise auch schon im distalen Dünndarm erreicht werden (O'Hara, Shanahan, 2006).

Durch den Sauerstoff im Dünndarm, dominieren dort sauerstofftolerante Bakterien wie Lactobazillen und Streptokokken (Adlerberth, Wold, 2008).

Im Dickdarm ist die Artenvielfalt der Mikroflora größer. Häufige Bakterienspezies des Dickdarms sind verschiedene Spezies der Gattung Bacteroides, verschiedene Spezies der Gattung Clostridium, Bifidobakterien, Eubakterien, Lactobacillus, Enterobacteriaceae, Fusobakterien, Streptokokken, Enterokokken und Staphylokokken (Bär, 2012, S. 29).

Es wird angenommen, dass der Magen-Darm-Trakt eines menschlichen Fötus unter normalen Bedingungen steril ist. Sodass dieser erst während und nach der Geburt von Mikroben der Mutter und der Umgebung besiedelt wird (Mackie, Sghir, Gaskins, 1999).

Martin et al. stellt die These auf, dass bereits im Mutterbauch ein Efflux von Milchsäurebakterien aus dem Darm von gesunden Frauen, auf ihre Föten existieren könnte. Es wäre ein geringer Durchfluss ausgewählter Bakterienarten über die Plazentabariere, welcher zu deren Übertragung auf den pränatalen Darm führen könnte (Martin et al., 2004).

Die Entwicklung der Darmflora wird durch verschiedene äußere Faktoren beeinflusst, wie der Art der Entbindung, die Umweltkontamination, die hygienischen Bedingungen und das geografische Vorkommen der Bakterienarten (Coppa et al, 2011).

Krankheiten, welche Umwelt und Antibiotika-Therapie Aspekte miteinschließen und eine zu frühe Geburt, haben einen signifikanten Einfluss auf den prozentualen Anteil und Gründung der nützlichen Bakterien beim Neugeborenen (Moore, Hanson, Anderson-Berry, 2011).

Die Gründung der Darmflora nach der Geburt geht in einer sequentiellen Weise voran. Die komplette Mikroflora ist erst nach mehreren Jahren vollständig entwickelt. Eine Reihe von weiteren Faktoren kann den Aufbau der Mikroflora während dessen beeinflussen. Dazu gehören, die Ernährungsmethode, also ob Muttermilch oder Formelnahrung zugeführt wird, sozialen Kontakte und der Grad der Umwelthygiene (Adlerberth, 1999).

Die Ernährungsmethode stellt den Faktor dar, der einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Darmflora und zudem auf die Entwicklung des Immunsystems hat, wobei sich diese beiden gegenseitig beeinflussen.

Die Darmflora der gestillten Säuglinge besteht bis zu 90% aus Bifidobakterien und Lactobazillen (Coppa et al, 2011). Bär ist sogar der Meinung, dass bis zu 99% anaerob wachsende, grampositive Stäbchen der Gattung Bifidobacterium die Darmflora gestillter Säuglinge ausmachen können (Bär, 2012, S. 29).

Wohingegen die Flora der mit Formelnahrung gefütterten Kleinkinder vielfältiger und weniger stabil ist. Sie enthält oft mehr Bacteroides, Clostridium und Enterobacteriaceae. Bifidobakterien kommen zwar auch in relevanter Anzahl vor, aber meist im weniger großen Umfang als bei gestillten Säuglingen des gleichen Alters (Knol et al, 2005).

Äußere Faktoren, welche die Entwicklung der menschlichen Darmflora beeinflussen, haben zum Teil einen Einfluss auf die inneren Vorgänge der Darmflora.

Prinzipiell sind die Hauptfaktoren bei der Regulation einer gesunden Mikroflora Substratverfügbarkeit und Kolon-Transitzeit. Weitere wichtige Determinanten sind der Wettbewerb um Nährstoffe und Raum. Kooperative Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bakteriengruppen, wie der Abbau von komplexen polymeren Substanzen sind auch wichtige Faktoren, die eine Gemeinschaftsstruktur der Darmmikroflora definieren (G. T. Macfarlane, S. Macfarlane, 2011).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Dickdarmflora gestillter Säuglinge allgemein durch Bifidobakterien und Milchsäurebakterien dominiert ist (Knol et al, 2005).

Die resultierende Darm-Ökophysiologie wird durch hohe Konzentrationen von Lactat, einem leicht sauren pH-Wert, und spezifischen, kurzkettigen Fettsäuren gekennzeichnet, welche einen hohen Acetatanteil und einen niedrigen Butyrat- und Propionatanteil haben (Oozeer et al, 2013).

Die Ernährungsfunktion des Dickdarms ergibt sich aus der Stoffwechselaktivität der komplexen, stark bevölkerten Mikroflora (Mountzouris, McCartney, Gibson, 2002).

Eine wichtige Aktivität der bakteriellen Mikroflora ist die Fermentation der unverdaulichen Kohlenhydrate im Dickdarm. Die Fermentation führt zur Herstellung von kurzkettigen Fettsäuren (SCFA), Lactat, und den Gasen Wasserstoff, Kohlendioxid und Methan (Knol et al, 2005).

Viele der physiologischen Eigenschaften der Mikroflora können auf die Fermentation und die Produktion der kurzkettigen Fettsäuren, insbesondere Vinylacetat, Vinylpropionat, und Vinylbutyrat, zurückgeführt werden (G. T. Macfarlane, S. Macfarlane, 2011).

SCFAs werden schnell durch den Dickdarm aufgenommen und bringen Energie, die sonst durch den Kot verloren gegangen wäre. Zudem haben die SCFAs eine Reihe von anderen wichtigen funktionellen Eigenschaften im Darm des Menschen: Die Prävention von Durchfall, Senkung des pH-Werts im Darm, Prävention vor Bevölkerung von

potenziell pathogenen Mikroorganismen und Schutz gegen Colonkrebs, durch Verringerung der Bioverfügbarkeit von toxischen Aminen (Knol et al, 2005).

Es gibt Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmflora und Häufigkeit von Infektionen zwischen gestillten und nicht gestillten Säuglingen. Die Forschung hat gezeigt, dass gestillte Säuglinge besser vor Infektionen des Darms geschützt sind, als nicht gestillte Säuglinge (Mountzouris, McCartney, Gibson, 2002).

Der hohe Anteil von komplexen Oligosacchariden in der Muttermilch von ca. 10-12 g/L, die als natürliche Präbiotika wirken, fördern das Wachstum von Bifidobakterien (Knol et al, 2005).

Bifidobakterienarten sind die wichtigsten Verwerter von HMOs im Magen-Darm-Trakt. Sie könnten zudem eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der allgemeinen Gesundheit des Neugeborenen spielen (Musilova et al, 2014).

Verschiedene funktionelle Lebensmittelzusätze, wie zum Beispiel die Oligosaccharide, könnten eine vorteilhafte Änderung in der Zusammensetzung und Aktivität der Darmflora von Säuglingen bewirken (Mountzouris, McCartney, Gibson, 2002).

2.3 Industriell hergestellte Säuglingsnahrungen

Bei der Frage, was die Alternative zur Muttermilch darstellt, gibt es eindeutige Empfehlungen: „Von einer Selbsterstellung aus Milch (Kuh-, Ziegen-, Schafs-, Stutenmilch) oder anderen Rohstoffen als Ersatz für Muttermilch wird eindeutig abgeraten.“ (DGE, 2011). Wenn es ohne Muttermilch gehen muss, ist die Alternative daher industriell hergestellte Säuglingsnahrung.

Diese Säuglingsnahrungen orientieren sich in der Nährstoffzusammensetzung an den Ernährungsbedürfnissen von gesunden Säuglingen. Diese werden von der Muttermilch abgeleitet, da diese die Ernährungsbedürfnisse von gesunden Säuglingen erfüllt.

Immer, wenn das Stillen nicht möglich ist oder nicht in ausreichenden Mengen, kann Säuglingsnahrung eine sichere, nahrhafte und gesunde Nahrung für Wachstum und Entwicklung bieten. Jedoch können solche Formeln die bioaktiven und immunmodulatorischen Eigenschaften der Muttermilch nicht replizieren. Der Grund sind komplexe quantitative und qualitative Unterschiede der Humanmilch-Komponenten (Mountzouris, McCartney, Gibson, 2002).

Es gibt mehrere verschiedene Anbieter von industriell hergestellter Säuglingsnahrung. Die Zusammensetzung beziehungsweise die Formeln der Säuglingsnahrung können

zwischen den einzelnen Anbietern variieren, müssen aber alle den gesetzlichen Mindestanforderungen entsprechen.

Säuglingsnahrung hat unterschiedliche Zielgruppen und dementsprechend angepasste Formeln und kategorisierte Bezeichnungen wie, Säuglingsanfangsnahrung, Folgenahrung und Spezialnahrung. Jene Säuglingsnahrung, die als Ersatz für Muttermilch fungiert sind klassischer Weise die Säuglingsanfangsnahrungen, auch Pre- oder 1-Nahrung genannt. Auch auf den Verpackungen der verschiedenen Spezialnahrungen, kann zu lesen sein, dass diese ebenso wie Säuglingsanfangsnahrung von Geburt an gefüttert werden kann. Diese ist aber im Gegensatz zu der Säuglingsanfangsnahrung nicht auf die Bedürfnisse von gesunden Säuglingen ausgelegt, sondern auf Babies, die die klassische Milchnahrung nicht vertragen und bei denen diese klassische Milchnahrung beispielsweise Unverträglichkeiten, Allergien oder Verdauungsbeschwerden auslöst.

Hersteller und Markennamen von Babynahrung sind teilweise weltweit bekannt und erhältlich. In Deutschland sind die bekanntesten Herstellernamen Hipp, Humana, Milupa und Nestlé.

Hipp gibt die Zusammensetzung seiner Säuglingsnahrung auf dessen Internetseite wie folgt an: Die Nährstoffzusammensetzung wie laut Gesetz vorgeschrieben: eine Eiweißzusammensetzung, die, durch Zugabe von Molkeneiweiß, jener der Muttermilch ähneln soll; mit Omega-3 und 6 Fettsäuren; seit 2002 mit natürliche Milchsäurekulturen als Probiotika und mit Galactooligosacchariden (GOS) als Präbiotika, welche aus Laktose gewonnen werden.

Humana gibt die Zusammensetzung seiner Säuglingsnahrung auf dessen Internetseite ähnlich wie Hipp an. Auch Humana verwendet GOS als präbiotischen Zusatz.

Milupa bietet Säuglingsnahrung unter dem Namen milupa und Aptamil an. In beiden Produktreihen verwendet Milupa eine andere Oligosaccharidmischung als Hipp und Humana. Statt sich auf die GOS zu beschränken, verwendet Milupa eine Galacto- und Fructo-Oligosaccharid-Mischung und ließ diese patentieren.

Der Hersteller Nestlé verkauft unter den Markennamen BEBA und Alete Babynahrung, aber nur BEBA bietet Säuglingsnahrung als Muttermilchersatz. Nestlé setzt der BEBA Säuglingsnahrung bis jetzt noch keine Oligosaccharide zu, weist aber auf dessen Internetseite (Nestlé-Marktplatz, unter den detaillierten Produktinformationen, bei den Zutaten) darauf hin, dass die Rezepturen der Produkte sich jederzeit ändern können und die Informationen sich auf das aktuell gültige deutsche Sortiment beziehen.

Wie zu erkennen ist, werden von den verschiedenen Anbietern nicht immer die gleichen Oligosaccharide in der Säuglingsnahrung verwendet. Einige Anbieter haben ihre Formel

bezüglich der Oligosaccharidmischung sogar patentieren lassen, so dass kein anderer Anbieter dieselbe Zusammensetzung verkaufen darf.

2.4 Oligosaccharide

Oligosaccharide sind in der Gruppe der Kohlenhydrate unter den präbiotischen Ballaststoffen kategorisiert. Allgemein bestehen Oligosaccharide aus drei Monomeren und mehr. Zudem sind sie gut wasserlöslich. Der Begriff Präbiotika verrät, dass sie durch die Darmbakterien fermentiert werden können (Meier, 2010, S.75 ff.).

Mit der Hilfe von neuartigen Kombinationsmethoden, wie die Kombination von Flüssig-Chromatographie mit hochauflösender Massenspektrometrie wurden etwa 200 einzelne Oligosaccharid-Strukturen mit 3 bis 22 unterschiedlichen Zuckern identifiziert (German et al. 2008).

Schon in den Achtzigern und Neunzigern wurden die chemischen Strukturen von Muttermilch-Oligosacchariden mit Kernspinresonanzspektroskopie und Massenspektrometrie untersucht. So wurde herausgefunden, dass jedes Oligosaccharid auf einer variablen Kombination basiert, welche aus Glukose, Galaktose, Sialinsäure ebenfalls bekannt als N-Acetylneuraminsäure, Fucose und/oder N-Acetylglucosamin besteht, mit vielfältigen Verbindungen zwischen ihnen. So kommt die enorme Anzahl von verschiedenen Oligosacchariden in der Muttermilch (mindestens 130, mit steigender Tendenz) zustande. Fast alle der Verbindungen haben eine Lactose-Einheit an ihrem reduzierenden Ende, während Fucose und Sialinsäure, wenn vorhanden, am nicht-reduzierenden Ende auftreten (Brand Miller, McVeagh, 1999).

Es ist bereits erwähnt worden, dass die Oligosaccharide durch die Darmbakterien fermentiert werden können. Um diese präbiotische Wirkung erreichen zu können, müssen die Oligosaccharide allerdings erst der Verdauung im Dünndarm widerstehen und in den Dickdarm gelangen. Für die Humanmilcholigosaccharide (HMO) hat unter anderem Engfer et al. so etwas im Jahr 2000 feststellen können.

HMO werden nicht durch Enzyme im oberen Dünndarm hydrolysiert. Obwohl intakte HMO aufgenommen werden können, erreicht die Mehrheit der HMO den Dickdarm, wo sie als Substrate für den bakteriellen Stoffwechsel dienen. Deshalb könnte man die HMO als die lösliche Ballaststofffraktion menschlicher Milch beschreiben (Engfer et al., 2000).

Merkmale dieser menschlichen Milch-Oligosaccharide bestimmen die Funktionalität. Die HMO wirken als Inhibitoren der bakteriellen Adhäsion an den Oberflächenepithelien der

Darmlumen. Damit haben sie eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Infektionskrankheiten bei Neugeborenen (Kunz et al, 1999). Zudem fördern die HMO auch die Entwicklung einer Bifidusflora (Knol et al, 2005), wie bereits 1999 von Kunz et al. vermutet wurde.

Es gibt erhebliche Unterschiede in den Strukturen der HMO zwischen verschiedenen menschlichen Müttern. Die Milch von zufällig ausgewählten Müttern enthielt eine Variation von 23 bis 130 verschiedenen Oligosacchariden (German et al. 2008).

Eine Studie von Coppa et al. zeigt, dass eine Menge an Oligosacchariden im Bereich von 10 bis 15 g/L gemeinsam eine im wesentlichen identische Zusammensetzung der Darmflora bei gestillten Säuglingen erzeugt und zwar trotz quali- und quantitativen Unterschieden der Oligosaccharide (Coppa et al. 2011).

Wegen dieser Unterschiede stellt sich die Frage nach etwas wie einem gemeinsamen Wirkmechanismus, welcher die immer gleiche Wirkung auf die Darmflora von gestillten Säuglingen erklärt. Dieser ist zwar noch nicht im Detail herausgefunden worden, dafür gibt es aber deutliche Hinweise darauf, dass es bei den HMO und die Erzeugung der typischen Darmflora von gestillten Säuglingen auf die Gesamtmenge ankommt.

Neugeborene, die Milch mit nur 5 g/L Oligosacchariden trinken, haben eine andere Darmflora (Coppa et al. 2011).

Es werden bestimmte Oligosaccharide der Formelnahrung zugesetzt und damit anderen vorgezogen.

Zwei nennenswerte Oligosaccharide sind Fructooligosaccharide (FOS) und Galactooligosaccharide (GOS). Die Fructooligosaccharide sind Fructosepolymere, die in Lebensmitteln wie Chikoée, Artischocken, Porree, Knoblauch, Weizen, Roggen und Bananen vorkommen. Zum großen Teil werden sie enzymatisch aus Saccharose und Fruktose gewonnen und einigen verarbeiteten Lebensmitteln zugesetzt. Den FOS wird nachgesagt, die Vermehrung von Bifidobakterien in vitro, in Tiermodellen und in klinischen Studien gefördert zu haben. Galactooligosaccharide gehören zu den Oligosacchariden, die natürlicher Weise in Humanmilch vorkommen und damit zu der Gruppe der HMO. Sie sind eine Mischung aus Glucose und Galactose und können enzymatisch aus Lactose mit Hilfe von β -Galactosidasen hergestellt werden. Es wird ihnen nachgesagt, dass sie im Darm des Säuglings das Wachstum der Bifidobakterien und Lactobazillen fördern (Meier, 2010, S.77).

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Humanmilchforschung wurde eine spezifische Mischung von unverdaulichen Oligosacchariden entwickelt, mit dem Ziel, die Darmflora in den frühen Lebensjahren zu verbessern (Oozeer et al, 2013).

Eine präbiotische Mischung aus 90% GOS und 10% FOS, wurde ausgewählt, um die Molekulargrößenverteilung der HMO nachzuahmen. Obwohl strukturell nicht mit den HMO identisch, erscheint die GOS/FOS-Mischung auch eine bifidogene Wirkung zu haben (Knol et al, 2005).

3. Literaturrecherche

Für die Recherche von Primärliteratur werden sowohl Methoden für die Recherche, als auch Kriterien für die Studienausswahl festgelegt.

Um einen Einblick in die Forschung und einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu geben, werden im Folgenden einige wissenschaftliche Studien zu der physiologischen Wirkung von Oligosacchariden in der Säuglingsanfangsnahrung, auf den Säugling, dargestellt und bewertet.

3.1 Methoden für die Recherche

Die ausgewählten Studien sind zu einem großen Teil in der wissenschaftlichen Datenbank Pubmed zu finden. Weniger habe ich mit dem Springer Link und Google Scholar nach Fachliteratur gesucht. Nicht alle von mir gefundenen Studien sind frei im Netz verfügbar. Den Zugang zu einigen Studien habe ich über den Server der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg erhalten. Leider habe ich nicht bei allen Studien Zugang zu dem vollen Text erhalten und kann mich bei einigen Studien somit nur auf das Abstract beziehen.

Bei meiner Recherche in Pubmed, habe ich „oligosaccharides“ mit etwas wie z. B. „infant formula“ und „gut flora“ kombiniert. Weite Suchwörter und Synonyme die ich verwendet habe sind:

- prebiotics, oligosaccharides, galactooligosaccharide, fructooligosaccharide
- human milk
- humanmilkoligosaccharide
- infant formula, infant nutrition
- gastrointestinal flora, gut flora, intestinal microbiota, bifidusbacteria

Zudem habe ich auch in den geeigneten Publikationen die Quellen nach weiteren, infrage kommenden Studien und thematisch passender Fachliteratur durchsucht. Den Zeitraum für die Studiensuche habe ich folgendermaßen eingegrenzt: Alle Studien ab einem Datum der Veröffentlichung im Jahr 2000.

3.2 Kriterien für die Studienauswahl

Das erste und wichtigste Kriterium bei der Suche und der Auswahl der Studien ist, dass der Forschungsgegenstand der jeweiligen Studie von ausreichender Relevanz für das Thema dieser Arbeit ist.

Die Studien sollen folgenden Forschungsfragen nachgehen:

1. Wird die Darmflora, von einer untersuchten Gruppe von Säuglingen, durch die Zugabe von bestimmten Oligosacchariden in der Formelnahrung positiv beeinflusst?
Und genauer: Fördert die Zugabe von diesen Oligosacchariden in der Formelnahrung die Entwicklung einer Bifidobakterien dominierten Darmflora, welche jener der gestillten Säuglinge ähnelt?
2. Hat die Zugabe von Oligosacchariden in die Säuglingsnahrung Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems und die Reduzierung von Krankheitsrisiken?
3. Ist Säuglingsnahrung mit Oligosacchariden frei von unerwünschten Nebenwirkungen.

Außerdem ist wichtig, dass die Studien sich auf handelsübliche Säuglingsanfangsnahrung für gesunde Säuglinge beziehen.

Hier nicht mit einbezogen werden Studien, die sich auf folgendes beziehen: Frühgeborene Säuglinge, Säuglinge mit erhöhtem Krankheitsrisiko, eine Kombinationswirkung von Oligosacchariden mit bestimmten anderen Nährstoffen z.B. teilweise hydrolysierte Proteine oder β -Palmitinsäure - also eine Formelnahrung, bei der mehrere Komponenten nicht der standardisierten Kontroll-Formelnahrung entsprechen.

4. Ausgewählte Studien

Die ausgewählten Studien werden im nachfolgenden Abschnitt erläutert und deren Ergebnisse bewertet.

Die Studien werden dazu schematisch dargestellt. Betrachtet werden sie nach dem Thema, der in der Studie vorgenommenen Intervention, dem Studiendesign, den untersuchten Messgrößen beziehungsweise Outcomevariable/n sowie den Ergebnissen der Studie inklusive einer Ergebnisdiskussion und einer möglichen Kritik.

Insgesamt 10 Studien und eine Metaanalyse, die mit den angegebenen Recherche-Methoden gefunden wurden, erfüllen die festgelegten Kriterien. Als letztes wird die Metaanalyse mit ihrem Thema, ihren Ergebnissen und der Ergebnisdiskussion dargestellt.

Moro et al. (2002): „*Dosage-Related Bifidogenic Effects of Galacto- and Fructooligosaccharides in Formula-Fed Term Infants.*”

Thema:

In dieser Studie geht es um die Förderung einer Bifidobakterien-dominierten Darmflora des Säuglings durch Oligosaccharide in industriell hergestellter Säuglingsnahrung.

Intervention:

Die Studie testet dazu eine experimentelle Mischung von Oligosacchariden in Säuglingsnahrung. Die Mischung besteht aus Galactooligosacchariden und Fructooligosacchariden. Es soll getestet werden, ob die Oligosaccharidmischung eine Bifidobakterien dominierte Bakterienflora im Darm von Säuglingen mehr fördert, als Säuglingsnahrung ohne Oligosaccharide. Zudem soll getestet werden, ob eine unterschiedliche Menge an Oligosacchariden eine Auswirkung hat.

Studiendesign:

In einem randomisierten, Placebo-kontrollierten Studiendesign wurden 90 Säuglinge in drei Gruppen aufgeteilt. Als Ausschlusskriterien sind ein Stillen von mehr als 14 Tagen und die Behandlung mit Antibiotika angegeben. Die beiden Studiengruppen bekamen eine Oligosaccharidmischung von jeweils 0.4 g/dL und 0.8 g/dL der Formelnahrung zugesetzt. Die Placebogruppe bekam eine Formelnahrung mit Maltodextrin.

Outcomevariable/n:

Am ersten und am 28. Tag der Studie wurden der pH-Wert, fäkale Arten von Mikroorganismen und Kolonien bildende Einheiten gemessen sowie Nebenwirkungen, andere Stuhl-Charakteristika und das Wachstum der Säuglinge aufgezeichnet.

Ergebnisse:

Am 28. Studientag waren die Messwerte der Bifidobakterien in den beiden Oligosaccharid-Gruppen signifikant höher, als in der Placebogruppe. Die Zahl der Lactobazillen war bei den Oligosaccharid-Gruppen ebenfalls höher, als bei der Placebogruppe. Für die höhere Dosierung der Oligosaccharidmischung konnte eine höhere Anzahl Bifidobakterien beobachtet werden. Bei der Anzahl der Lactobazillen konnten dies bezüglich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Der fäkale pH-Wert wurde mit der höchsten Dosierung der Oligosaccharide signifikant niedriger gemessen. Des Weiteren wurden geringe Unterschiede bei Stuhlfrequenz und Konsistenz beobachtet. Unterschiedliche Nebenwirkungen (Schreien, Aufstoßen, Erbrechen) oder Wachstum konnten nicht festgestellt werden.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass eine Formelnahrung für reifgeborene Säuglinge, mit Galacto- und Fructooligosacchariden eine dosisabhängige, stimulierende

Wirkung auf das Wachstum von Bifidobakterien und Lactobazillen im Darm hat und einen weicherer Stuhl mit steigender Dosierung ergibt.

Kritik:

Das in dieser Studie keine gestillten Säuglinge als Referenzgruppe mit einbezogen wurde, kann ein methodischer Mangel sein.

Bakker-Zierikzee et al. (2005): „*Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructooligosaccharides or viable Bifidobacterium animalis on the intestinal microflora during the first 4 months of life.*”

Thema:

In dieser Studie geht es um das Hinzufügen von Präbiotika oder Probiotika zur Säuglingsnahrung, mit dem Ziel die Darmflora der nicht gestillten Säuglinge zu verbessern.

Intervention:

Die Studie testet, welche Wirkung eine Säuglingsnahrung auf die Darm-Mikroflora während der ersten 4 Monate des Lebens hat, die eine Mischung von Galacto- und Fructooligosacchariden oder das Probiotikum Bifidobacterium animalis enthält.

Studiendesign:

Vor der Geburt wurden 57 Säuglinge randomisiert und doppelt blind zu einer der drei Formelnahrungen zugeordnet. Die GOS/FOS Gruppe (n=19) hat Säuglingsnahrung erhalten, die mit einer 6 g/L GOS/FOS-Mischung ergänzt worden ist. Die Probiotikum B-12 Gruppe (n=19) erhielt die gleiche Formelnahrung ergänzt mit $6,0 \times 10^{10}$ lebensfähigen Zellen von B. animalis pro Liter. Die Standardgruppe (n=19) erhielt eine nicht ergänzte Formelnahrung. Eine Gruppe von 63 gestillten Säuglingen wurde als Referenzgruppe miteinbezogen. Kotproben wurden am postnatalen Tag 5 und 10 und Woche 4, 8, 12 und 16 entnommen.

Outcomevariable/n:

Die Proben sind auf die SCFA-Konzentration, die Laktat-Konzentration, den pH-Wert und dem Prozentsatz von Bifidobakterien untersucht worden.

Ergebnisse:

Nach 10 Tagen, hatten Säuglinge der GOS/FOS Gruppe höhere Prozentsätze von Acetat und niedrigere Prozentsätze von Propionat, Butyrat und anderen SCFAs im Vergleich zu Säuglingen der Standard oder der B-12 Gruppe. Es gab keine Unterschiede von SCFA im Stuhl der B-12-Gruppe im Vergleich zur Standardgruppe.

Ab Tag 5, hatten die GOS/FOS- und die Muttermilch Gruppe höhere Mengen an fäkalen Laktat als die Standard- und B-12 Gruppe.

Der niedrigste pH-Wert wurde bei gestillten Säuglingen gemessen. Der fäkale pH-Wert vom Säuglingen der GOS/FOS Gruppe war außer am Tag 5 niedriger als in der Standard und der B-12 Gruppen. An Tag 10, war der fäkale pH-Wert von Säuglingen der B-12 Gruppe signifikant niedriger als der in der Standardformel Gruppe.

In der B-12 Gruppe war der Anteil der Bifidobakterien bereits nach Tag 5 bei 65%, sank aber in den ersten 16 Wochen auf 53%. Obwohl nicht statistisch signifikant, gab es eine Tendenz eines höheren Prozentsatzes an Bifidobakterien der GOS/FOS Gruppe, im Vergleich zur Standard- und B-12 Gruppe.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass Säuglingsernahrung, die GOS und FOS enthält zu einer ähnlichen Stoffwechselaktivität der Darmflora führt, wie von gestillten Säuglingen.

Kritik:

In dieser Studie ist die Stichprobe vergleichsweise klein.

Knol et al. (2005): „*Colon Microflora in Infants Fed Formula with Galacto- and Fructo-Oligosaccharides: More Like Breast-Fed Infants.*”

Thema:

Diese Studie soll bestätigen, dass die Dickdarm-Mikroflora von Säuglingen, die mit einer Formelnahrung mit Galactooligosacchariden und Fructooligosacchariden ernährt werden einer Dickdarm-Mikroflora von gestillten Säuglingen ähnelt.

Intervention:

Die Studie untersucht dazu, eine Säuglingsanfangsnahrung, die mit Galactooligosacchariden und Fructooligosacchariden ergänzt ist. Die Hypothese ist, dass die GOS/FOS-Formelnahrung in der Lage ist, ein Bifidobakterien dominierte Mikroflora und eine entsprechende Stoffwechselaktivität im Dickdarm zu schaffen.

Studiendesign:

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Interventionsstudie wurden Säuglinge randomisiert zwei Gruppen zugeordnet. Die Säuglinge der OSF-Gruppe wurden mit einer Säuglingsnahrung mit 0,8 g/100 ml GOS/FOS-Mischung in einem Verhältnis von 9:1 ernährt. Die SF-Gruppe wurde mit einer Kontroll-Formelnahrung ernährt. Eine gestillte Gruppe wurde parallel dazu untersucht.

Outcomevariable/n:

Bei Studienbeginn und nach 4 und 6 Wochen wurden Kotproben für die Zahl der Bifidobakterien, pH-Wert, kurzkettigen Fettsäuren und Lactat untersucht.

Ergebnisse:

Nach 6 Wochen war die mittlere Anteil von Bifidobakterien in der OSF-Gruppe 59,6% und in der SF-Gruppe 49,5%. Verglichen mit den Kontrollgruppen, hatten Säuglinge in der OSF-Gruppe einen niedrigeren Stuhl pH-Wert und einen erhöhten Anteil an Vinylacetat und einen verringerten Anteil Propionat. Der mittlere pH-Wert in der OSF-Gruppe lag bei 5,7 und in der SF-Gruppen 6,3.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass die Zugabe der präbiotischen GOS/FOS Mischung zu einer Säuglingsnahrung eine stimulierende Wirkung auf das Wachstum von Bifidobakterien sowie die Stoffwechselaktivität der gesamten Darmflora hat. Die Veränderungen der kurzkettigen Fettsäuren, Laktat und pH-Wert in der präbiotischen Gruppe stellen eine Stoffwechselaktivität des Darms dar, die ähnlich wie bei gestillten Säuglingen sei.

Kritik:

Auch in dieser Studie ist die Stichprobe vergleichsweise klein.

Costalos et al. (2008): „*The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants.*”

Thema:

Das Thema dieser Studie ist die Wirkung einer präbiotisch ergänzten Formelnahrung auf das Wachstum und die Stuhl Mikrobiologie reifgeborener Säuglinge.

Intervention:

Dazu vergleicht die Studie das Wachstum, die Akzeptanz und den Anteil der Bifidobakterien und Clostridien im Stuhl von Säuglingen, die entweder mit einer ergänzten oder mit einer nicht ergänzten Formelnahrung ernährt werden.

Studiendesign:

In einer prospektiven, doppelblinden Studie wurden gesunde, Flaschen gefütterte Säuglinge randomisiert, um entweder eine präbiotische Formelnahrung oder eine Standardformelnahrung zu erhalten. Die präbiotische Formelnahrung ist mit einer Mischung von 0,4 g/100 mL Galactooligosacchariden und langkettigen Fructooligosacchariden ergänzt. Die Standardformelnahrung hat die gleiche Zusammensetzung aber ohne Zusatz von Präbiotika.

Outcomevariable/n:

Es wurden anthropometrische Messungen im Alter von 6 und 12 Wochen durchgeführt. Stuhlproben wurden bei Aufnahme und im Alter von 6 Wochen genommen. Die Zahl der Bifidobakterien und Clostridien wurde bestimmt.

Ergebnisse:

Es gab eine gute Verträglichkeit der präbiotischen Formel. Das somatische Wachstum war ähnlich in den beiden Gruppen. Stuhlhäufigkeit war in der präbiotischen-Gruppe signifikant höher. Säuglinge in der präbiotischen Gruppe hatten auch weicheren Stuhlgang, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Der Anteil der fäkalen Clostridien war bei Beendigung der Studie in der präbiotischen Gruppe signifikant niedriger, während der Anteil der fäkalen Bifidobakterien in der präbiotischen Gruppe höher im Vergleich zu der Kontrollgruppe war. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Der Anteil der E. coli war niedriger in der präbiotischen Gruppe. Aber auch dies hat keine statistische Signifikanz erreicht.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass eine Säuglingsanfangsnahrung, mit präbiotischen Oligosacchariden gut verträglich ist. Sie führt zu normalen, somatischen Wachstum und unterdrückt die Anzahl von fäkalen Clostridien mit einem Trend zur höheren Anzahl von Stuhl Bifidobakterien und niedrigerem Anteil von E. coli.

Kritik:

Das in dieser Studie keine gestillten Säuglinge als Referenzgruppe mit einbezogen wurde, kann ein methodischer Mangel sein.

Scholtens et al. (2008): „*Fecal Secretory Immunoglobulin A Is Increased in Healthy Infants Who Receive a Formula with Short-Chain Galacto-Oligosaccharides and Long-Chain Fructo-Oligosaccharides.*”

Thema:

Das Thema dieser Studie ist die Wirkung einer Säuglings-Formelnahrung mit Galacto- und Fructooligosacchariden auf die Entwicklung des fäkalen, sekretorischen Immunglobulin A (sIgA) und die Zusammensetzung der Darmflora.

Intervention:

Die Studie testet, ob sich das fäkale, sekretorische Immunglobulin A bei gesunden Säuglingen erhöht, die eine Formelnahrung mit kurzkettigen Galactooligosacchariden und langkettigen Fructooligosacchariden erhalten.

Studiendesign:

In dieser doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden 215 gesunde Säuglingen während der ersten 26 Wochen des Lebens mit einer Säuglingsmilch Formel mit 6 g/L kurzkettigen Galacto- und langkettigen Fructooligosacchariden (scGOS/lcFOS im Verhältnis 9:1) ernährt. Die Säuglinge sind entweder gestillt worden oder wurden randomisiert, um eine Säuglingsmilch Formel mit oder ohne scGOS/lcFOS zu erhalten.

Nach 8 und nach 26 Wochen der Intervention sind Stuhlproben gesammelt worden, um die Entwicklung des fäkalen, sekretorischen Immunglobulin A (sIgA) und die Zusammensetzung der Darmflora zu ermitteln.

Outcomevariable/n:

Es wurde die Konzentration des Stuhl-sIgA ermittelt und die Zusammensetzung der Darmflora bestimmt.

Ergebnisse:

Nach 26 Wochen der Intervention, war die Konzentration von sIgA in der scGOS/lcFOS Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus war die Verteilung von Bifidobakterien in der scGOS/lcFOS Gruppe (60,4%) höher als in der Kontrollgruppe (52,6%). Die Prozentsätze von Clostridium spp. waren 0,0 und 3,27%.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass eine Säuglingsmilchnahrung mit 6 g/L scGOS/lcFOS zu einer höheren Konzentration von fäkalem sIgA führt, was eine positive Wirkung auf die Schleimhautimmunität im Säuglingsdarm hat.

Kritik:

Zur Bewertung der Wirkung auf die Schleimhautimmunität im Säuglingsdarm sind weitere Studien notwendig.

Giovannini et al. (2014): „*Prebiotic Effect of an Infant Formula Supplemented with Galacto-Oligosaccharides: Randomized Multicenter Trial.*“

Thema:

Das Thema dieser Studie ist die präbiotische Wirkung einer Formelnahrung mit Galactooligosacchariden bei gesunden Reifgeborenen.

Intervention:

Das Ziel der Studie war es, die Auswirkungen einer mit Galacto-Oligosacchariden ergänzten Formelnahrung auf die Darmflora, bei gesunden Reifgeborenen zu untersuchen. Dabei lag eine besondere Aufmerksamkeit auf gastrointestinale Symptome wie Stuhlfrequenz und Konsistenz, Koliken und Aufstoßen.

Studiendesign:

Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallel-Gruppen-Studie von 6 Zentren, untersuchte 199 gestillte und 163 nicht gestillte Säuglinge. Drei Gruppen wurden betrachtet. Nicht gestillte Säuglinge wurden randomisiert, um entweder die Kontroll- oder die mit (0,4 g/100 mL) GOS-ergänzte Formelnahrung zu erhalten.

Outcomevariable/n:

Um die Wirksamkeit von der GOS-ergänzten Formelnahrung auf Säuglinge zu beurteilen, wurden vier verschiedene Arten von Bakterien beobachtet: Bifidobakterien, Lactobazillen,

Clostridien und Escherichia coli. Zudem sind Unterschiede von Stuhlfrequenz und Konsistenz überwacht worden.

Ergebnisse:

Normale und weiche Stühle repräsentierten die meisten Episoden (89%) in der Studiengruppe. Zudem war das Auftreten von Koliken niedriger in der Studiengruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Eine deutlich geringere Anzahl der Clostridien und eine höhere Anzahl der Bifidobakterien, im Vergleich zur Kontrollgruppe, ist bei Säuglingen der Studiengruppe mit Koliken beobachtet worden. Bei Säuglingen mit Koliken war das Verhältnis zwischen der Anzahl der Clostridien, Bifidobakterien und Lactobazillen zugunsten der beiden letzteren in der Studiengruppe.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass die präbiotisch ergänzte Formelnahrung die Wirkung der menschlichen Milch dahingehend imitiert, dass diese im Darm das Wachstum von Bifidobakterien und Lactobazillen fördert und das Wachstums von Clostridien hemmt, was zu deutlich weniger Koliken führt.

Kritik:

Bei kritischer Betrachtung fällt auf, dass der bifidogene Effekt, den die untersuchte GOS-Formelnahrung bewirkt hat, sich vor allem bei Säuglingen mit Koliken gezeigt hat. Der Effekt auf gesunde bzw. beschwerdefreie Säuglinge, wird nicht als signifikant erwähnt.

Meli et al. (2014): „*Growth and safety evaluation of infant formulae containing oligosaccharides derived from bovine milk: a randomized, double-blind, noninferiority trial.*“

Thema:

Das Thema dieser Studie ist eine Säuglingsanfangsnahrung mit Oligosacchariden aus Kuhmilch. Es geht darum zu beweisen, dass das Wachstum bei Säuglingen, die BMOS-ergänzte Formelnahrung erhalten, im Vergleich zu Säuglingen, die mit einer Standardformelnahrung ernährt werden nicht unterlegen ist.

Intervention:

Die Studie testet, die Sicherheit einer Formelnahrung mit Oligosacchariden aus Kuhmilch (BMOS) und das Wachstum von Säuglingen, die mit dieser Formelnahrung ernährt werden. Die BMOS-Mischung enthält unter anderem Galaktooligosacchariden, 3'-Sialyllactose und 6'-Sialyllactose.

Studiendesign:

In einer doppelblinden, Nichtunterlegenheits-Studie wurden gesunde Reifgeborene randomisiert einer Formelnahrung zugeordnet: Kontrollformel (Kontrolle, n = 84); Standardformel mit BMOS (BMOS; n = 99); oder Standardformel mit BMOS und

Probiotika (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*) (BMOS+Pro; n = 98). Ein gestillte Referenzgruppe wurde ebenfalls einbezogen (n = 30).

Outcomevariable/n:

Von der Einschreibung bis zum Alter von 4 Monaten wurde die mittlere Gewichtszunahme pro Tag beobachtet sowie Stuhl-Frequenz und Konsistenz, Blähungen, Erbrechen, Spucken, Weinen, Unwohlsein, und Koliken, sowie Anteile von Bakterien der Fäkalflora.

Ergebnisse:

Unterschiede in der Gewichtszunahme zwischen den Formelnahrungs-Gruppen waren <1 g pro Tag. Verglichen mit der Kontrollgruppe hatten die BMOS Gruppen eine höhere Stuhl-Frequenz und eine weichere Stuhl-Konsistenz. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den BMOS Gruppen bei Blähungen, Erbrechen, Spucken, Weinen, Unwohlsein, und Koliken. In der BMOS Gruppe war die Inzidenz von Koliken höher als in der Kontrollgruppe, aber nicht signifikant unterschiedlich in Kontroll- und BMOS+Pro Gruppe. Stuhlanteile von Bifidobakterien und Laktobazillen waren höher mit BMOS+Pro im Vergleich zur Kontrolle, während die fäkalen Clostridienanteile in beiden BMOS Gruppen niedriger waren als in der Kontrollgruppe.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass Säuglingsnahrung, die BMOS enthält, eine angemessene Ernährung für das normale Wachstum bei gesunden Reifgeborenen bietet. Weitere Studien sind erforderlich, um den Verdauungstoleranz von Formelnahrung mit BMOS vollständig zu erforschen.

Kritik:

Die These, dass Säuglingsnahrung, die BMOS enthält, eine angemessene Ernährung für das normale Wachstum bei gesunden Reifgeborenen bietet, ist nur unter der Bedingung richtig, dass das Stillen nicht möglich ist.

Paineau et al. (2014): „*Effects of Short-Chain Fructooligosaccharides on Fecal Bifidobacteria and Specific Immune Response in Formula-Fed Term Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.*”

Thema:

Das Thema dieser Studie ist eine Säuglingsnahrung, die kurzkettige Fruktooligosaccharide enthält.

Intervention:

Die Studie bewertet den Effekt einer Säuglingsnahrung mit kurzkettigen Fruktooligosacchariden auf den fäkalen Anteil von Bifidobakterien und der spezifischen Reaktion des Immunsystems auf eine Polioimpfung, im Vergleich mit einer nicht supplementierten Standard-Formelnahrung.

Studiendesign:

In einer doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 61 gesunde, reifgeborene Säuglinge entweder mit einer präbiotisch ergänzten (4 g/L scFOS) oder mit einer Placebo ergänzten (4 g/L Maltodextrin) Formelnahrung ernährt. Die Säuglinge sind randomisiert einer der beiden Formelnahrungen zugeordnet worden.

Outcomevariable/n:

Im Alter von 2 und 3 Monaten wurden Stuhlproben genommen, um die fäkale Bifidobakterien Konzentration zu bestimmen. Im Alter von 4 Monaten wurden Stuhlproben auf Poliovirus Antikörper analysiert. Zudem haben die Eltern Fragebögen zur verdaulichen Verträglichkeit ausgefüllt.

Ergebnisse:

Nach 2 Monaten ist eine größere Veränderung hinsichtlich einer höheren Anzahl der Bifidobakterien in der Studiengruppe gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten. Nach 4 Monaten ist eine Tendenz der Studiengruppe hinsichtlich einer höheren Anzahl der Poliovirus Antikörper gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten. Die Verträglichkeit der beiden Formelnahrungen war ähnlich.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass mit scFOS supplementierte Formelnahrung die fäkale Anzahl der Bifidobakterien bei Säuglingen erhöhen kann und dabei gut verträglich ist.

Kritik:

Das in dieser Studie keine gestillten Säuglinge als Referenzgruppe mit einbezogen wurde, kann ein methodischer Mangel sein. Durch eine hohe Drop-out Rate ist die Stichprobe vergleichsweise klein.

Williams et al. (2014): „*Tolerance of Formulas Containing Prebiotics in Healthy, Term Infants.*”

Thema:

Das Ziel der Studie war es, die gastrointestinale Verträglichkeit von Säuglings-Formelnahrung ergänzt mit 2 verschiedenen Dosierungen der Galacto-Oligosaccharide gegenüber einer Kontrolle Formel (CF) oder Humanmilch zu vergleichen.

Intervention und Studiendesign:

In der kontrollierten, doppelblinden Multicenter Studie wurden gesunde, voll ausgetragene Säuglinge (n = 180) mit einer der Formelnahrungen ernährt. Parallel wurde eine nicht randomisierte gestillte Gruppe (HM) beobachtet und verglichen. Säuglinge wurden randomisiert, um in 3 Gruppen entweder die Formelnahrung mit 4 g oder 8 g GOS/L oder einer CF zu erhalten.

Outcomevariable/n:

Es wurden jeden Tag, 24-Stunden detaillierte Informationen über Aufnahme, Toleranz, Stuhlmuster und Konsistenz aufgezeichnet.

Ergebnisse:

Die mittlere Stuhlkonsistenz war während der gesamten Studie in der CF-Gruppe fester im Vergleich zu den GOS-Gruppen und zur gestillten Gruppe. Es gab einen signifikant höheren Anteil an wässrigen Stühlen bei 8 g GOS/L gegenüber der CF-Gruppe von Tag 1 bis zum 14. Lebenstag. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Stuhlfrequenz. Spucken und/oder Erbrechen innerhalb von 1 Stunde nach der Fütterung war signifikant weniger bei gestillten Säuglingen gegen 8 g GOS/L und CF bis zum Lebenstag 14.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass Säuglingsnahrung mit 4 g GOS/L im Hinblick auf die Stuhlkonsistenz und zusätzliche Messvariablen der gastrointestinalen Verträglichkeit von Neugeborenen, innerhalb der ersten 4 Monate des Lebens gut vertragen wird.

Sierra et al. (2015): *„Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial.“*

Thema:

Das Thema dieser Studie ist die präbiotische Wirkung von Formelnahrung mit GOS während des ersten Lebensjahres bei gesunden Säuglingen.

Intervention:

Die Studie untersucht, ob die Ernährung mit einer Säuglingsanfangsnahrung, die 0,44 g/dL Galactooligosaccharide enthält und einer 0,50 g/dL GOS-Folgenahrung eine präbiotische Wirkung auf Darmflora hat und hilft Symptome von Infektionen und Allergien bei gesunden Säuglingen im ersten Lebensjahr zu verringern.

Studiendesign:

In dieser doppelblinden und Placebo-kontrollierten Multicenter Studie wurden 365 gesunde Reifgeborene randomisiert einer Formelnahrung mit oder ohne GOS zugeordnet.

Outcomevariable/n:

Die Häufigkeit von Infektionen und Allergiemaniestationen und fäkale Eigenschaften wurden bis zum Alter von 12 Monaten aufgezeichnet. Währenddessen wurden Stuhlproben für die Messung des sekretorischen Immunglobulin A, kurzkettigen Fettsäuren und Mikrobioten gesammelt.

Ergebnisse:

Eine präbiotische Wirkung wurde ab dem 4. Lebensmonat beobachtet. Die GOS-Gruppe zeigte niedrigeren fäkalen pH-Wert, einen niedrigeren, rückläufigen Trend des sekretorischen Immunglobulin A, niedrigere Buttersäurekonzentration und eine Erhöhung der Stuhl anteiligen Bifidobakterien. Änderungen der Stuhl Eigenschaften, beinhalteten häufigere und weichere Konsistenz. Die Häufigkeit von Infektionen oder allergischen Manifestationen während des ersten Lebensjahres war in beiden Gruppen ähnlich.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Studie, dass GOS enthaltende Säuglingsnahrung eine bestimmte präbiotische Wirkung erzeugt, die aus Änderungen der fäkalen Mikroflora, Stuhlkonsistenz und die Häufigkeit der Darmentleerung besteht. Allerdings konnten keine Veränderungen der Häufigkeit von Infektionen oder allergischen Manifestationen, während des ersten Lebensjahres, beobachtet werden.

Kritik:

Das in dieser Studie keine gestillten Säuglinge als Referenzgruppe mit einbezogen wurde, kann ein methodischer Mangel sein.

Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“

Thema:

Mit Präbiotika in Säuglingsnahrung wird bezweckt die Ähnlichkeit zur Muttermilch zu verstärken und das Wachstum und die Entwicklung von nützlichen Darmbakterien zu fördern. Dieses Review hat die Daten über die möglichen positiven Wirkungen von Präbiotika in Säuglingsnahrung auf die intestinale Mikroflora, das Wachstum von Säuglingen, Infektionen und Allergien zusammengestellt.

Ergebnisse:

In 24 relevanten Studien wurde festgestellt, dass Präbiotika eine bifidogene und laktogene Wirkung hervorzurufen können. 14 Studien untersuchten die Wirkung von Säuglingsnahrung mit Präbiotika auf das Wachstum von Säuglingen und fanden keinen Unterschied zu nicht ergänzter Säuglingsnahrung. Die Daten haben nicht ausgereicht, um einen Zusammenhang zwischen dem verminderten Risiko von Allergien und Infektionen und Präbiotika in Säuglingsnahrung zu belegen.

Ergebnisdiskussion:

Die Autoren schlussfolgern aus dieser Metaanalyse, dass es zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichend starken Beweise gibt, um eine Routine-Supplementierung von Säuglingsanfangsnahrung mit Präbiotika zu empfehlen. Weitere gut gestaltete, klinische Studien mit Langzeit-Follow-up seien nötig.

4.1 Kriterien für die Bewertung der Studienergebnisse

Für die Bewertung werden die Studien kritisch betrachtet. Dabei wird zum einen darauf Wert gelegt, dass die Studien wissenschaftlich korrekt durchgeführt wurden, im Hinblick auf: Das Studiendesign, die Methodeneignung (Operationale Definition von Begriffen, Wiederholbarkeit des Versuchs), die Stichprobe, Signifikanz der Ergebnisse, Validität der Ergebnisse und die Objektivität der Autoren.

Zudem ziehe ich zur Bewertung das anerkannte Evidenzklassen-Systems der Agency for Health Care Policy and Research 1992 heran (Deutsches Cochrane Zentrum, 2014).

Die Bewertung der Evidenz, erfolgt durch eine Einteilung in Evidenzklassen und Härtegrade um daraus eine Empfehlung abzuleiten. Die Aufteilung erfolgt nach den üblichen Evidenzklassen Ia, Ib, IIa, IIb, III und IV und Härtegraden A, B und C. Dabei beziehen sich die Evidenzklassen wie üblich vor allem auf das Studiendesign (siehe Tabelle 2).

4.2 Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren haben viele Studien das Thema Oligosaccharide in Säuglingsnahrung aufgegriffen. Die hier aufgeführten 10 Studien zusammen mit der einen Metaanalyse, sollen helfen zu überprüfen, ob es empfehlenswert ist Oligosaccharide der Säuglingsnahrung hinzuzufügen. Die Interventionen in den Studien verfolgen deshalb ein hoch gestecktes Ziel.

Ziel der Interventionen in den Studien ist es, „(...) die Darmmikrobiota nicht gestillter Babies jener der gestillten Säuglinge anzugleichen, u. a. in der Hoffnung, damit die Entwicklung des kindlichen Immunsystems zu unterstützen.“ (Höhl, 2011, S. 20)

Die Studien sind trotz des gemeinsamen Themas sehr heterogen in ihrem Aufbau. Um zu testen, ob die ausgewählten Oligosaccharide einen Effekt erzielen, wurden in den Studien unterschiedliche Methoden angewendet:

- unterschiedlichen Studiendesigns
- unterschiedliche Dauer der Studien
- verschieden große Stichproben
- variierende Anzahl der Interventionsgruppen
- verschiedene Messgrößen als Indikatoren
- verschiedene Substanzen bzw. Oligosaccharide

Um die Unterschiede sowie die Gemeinsamkeiten der 10 Studien besser vergleichen zu können, geben die nachfolgenden Tabellen einen strukturierten Überblick.

Einige Studien weisen die gleichen methodischen Mängel auf: Für die wissenschaftliche Bewertung wird ein Vergleich von Säuglingsnahrungen mit Muttermilch als Goldstandard für das Studiendesign angesehen (BfR, 2012, S. 8).

Wie in Tabelle 1 (und in Tabelle 3 und 4), unter Ergebnisse zu sehen ist, beziehen sich die erfolgreichen Nachweise durch die Studien, weitestgehend auf die Modifizierung der Darmflora und Stuhl-Charakteristika wie Frequenz, Konsistenz und pH-Wert. Diese Ergebnisse weisen also darauf hin, dass die Ergänzung von Säuglingsanfangsnahrung mit bestimmten Oligosacchariden sich positiv auf die Darmflora und Stuhl-Charakteristika auswirken kann. Die zusammengefasste Bewertung der Evidenz hierfür ist Ia (auf Grund der Ergebnisse der Metaanalyse von Močić Pavić, A., Hojsak, I. 2014, siehe Tabelle 3) und den Härtegrad A (siehe Tabelle 2). Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, lassen die Studien keine eindeutige Empfehlung zu. Die Einträge lauten überwiegend tendenziell ja. Die Einschränkung „tendenziell“ ist gleichbedeutend mit einem „nicht ausreichend überzeugend“.

Eine Verminderung von Krankheitsrisiken konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Dies geht auch aus den Tabellen 5 und 6, der Metaanalysen hervor.

Allerdings ist dazu anzumerken, dass es grundsätzlich schwierig ist einen Effekt von einer Verminderung von Krankheitsrisiken bei gesunden Probanden nachzuweisen. Um einen die Effektstärke genauer messen zu können, wäre es eigentlich notwendig einen genaueren Vergleichswert für die Variable der Krankheitsrisiken zu haben. Es sind zu viele Störfaktoren vorhanden um einen stabilen, allgemein gültigen Vergleichswert zu ermitteln.

Tabelle 1: Übersichtsdarstellung. Vergleich der Studien unter den Aspekten: Autor, Jahr; Dosis, Präbiotika, Vergleichs-Substanz; Gruppen; Ergebnisse.

Autor, Jahr	Dosis, Präbiotika, Vergleichs-Substanz	Stichprobe in Gruppen	Ergebnisse
Moro et al. 2002	0.4 g/dL GOS/lcFOS	n = 30	höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien, höherer fäkaler Anteil Laktobazillen, niedrigerer Stuhl-pH-Wert, noch höherer Anteil Bifidobakterien, höherer Anteil Laktobazillen, höhere Stuhl-Frequenz, weichere Stuhl-Konsistenz höherer Stuhl-pH-Wert, festere Stuhl-Konsistenz
	0.8 g/dL GOS/lcFOS	n = 27	
	Placebo	n = 33	
Bakker-Zierikzee et al. 2005	6 g/L GOS/FOS	n = 19	modifizierte SCFA-Konzentration, erhöhte Laktat-Konzentration, niedrigerer Stuhl-pH-Wert, Tendenz eines höheren fäkaler Anteil Bifidobakterien, höhere Mengen an fäkalen Laktat ähnlich wie bei der Standardformel, Anfangs erhöhter fäkaler Anteil Bifidobakterien Formelnahrung typische Darmflora Muttermilch typische Darmflora
	Probiotika	n = 19	
	Standardformel	n = 19	
	Muttermilch	n = 63	
Knol et al. 2005	0,8 g/100 ml GOS/FOS	n = 24	höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien, niedrigerer Stuhl-pH-Wert Formelnahrung typische Darmflora Muttermilch typische Darmflora
	Standardformel	n = 23	
	Muttermilch	n = 21	
Costalos et al. 2008	0,4 g/100 mL GOS/lcFOS	n = 70	höhere Stuhl-Frequenz, weichere Stuhl-Konsistenz, größere Anteilsänderung hin zu mehr Bifidobakterien Formelnahrung typische Darmflora
	Standardformel	n = 70	
Scholtens et al. 2008	6 g/L scGOS/lcFOS	n = 22	erhöhte Konzentration von slgA im Kot, höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien, niedrigerer fäkaler Anteil Clostridium spp., niedrigerer Stuhl-pH-Wert Formelnahrung typische Darmflora, weniger slgA im Kot Muttermilch typische Darmflora
	Standardformel	n = 24	
	Muttermilch	n = 31	
Giovannini et al. 2014	0,4 g/100 mL GOS	n + n = 163	weichere Stuhl-Konsistenz, niedrigerer fäkaler Anteil Clostridien sowie höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien und Lactibazillen bei Säuglingen mit Koliken Formelnahrung typische Darmflora Muttermilch typische Darmflora
	Standardformel Muttermilch	n = 199	
Meli et al. 2014	BMOS	n = 99	kein größerer Gewichtsverlust, weichere Stuhl-Konsistenz, höhere Stuhl-Frequenz, keine unterschiedlichen Nebenwirkungen, niedrigerer fäkaler Anteil Clostridien Formelnahrung typische Darmflora kein größerer Gewichtsverlust, weichere Stuhl-Konsistenz, höhere Stuhl-Frequenz, keine unterschiedlichen Nebenwirkungen, niedrigerer fäkaler Anteil Clostridien, höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien und Lactibazillen Muttermilch typische Darmflora
	Standardformel	n = 84	
	BMOS + Probiotika	n = 98	
	Muttermilch	n = 30	

Paineau et al. 2014	4 g/L scFOS 4 g/L Placebo	n = 18 n = 15	höhere Anzahl der Poliovirus Antikörper im Stuhl, höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien Formelnahrung typische Darmflora
Williams et al. 2014	8 g GOS/L 4 g GOS/L Kontrollformel Muttermilch	n + n + n + n = 180	höherer Anteil wässriger Stühle festere Stuhlkonsistenz
Sierra et al. 2015	0.44 – 0,50 g/dl GOS Kontrollformel	n = 188 n = 177	niedrigerer Stuhl-pH-Wert, niedrigerer, rückläufige Trend von slgA, niedrigerer Laktat Spiegel, höherer fäkaler Anteil Bifidobakterien, höhere Stuhl- Frequenz, weichere Stuhl-Konsistenz, keine Unterschiede in der Häufigkeit von Infektionen oder allergischen Manifestationen

Tabelle 2: Bewertung der Studien durch Evidenzklassen und Härtegrade mit der resultierenden Einzelempfehlung.

Autor, Jahr	Studiendesign	Evidenz	Härtegrad	Empfehlung
Moro et al. 2002	kontrollierte Studie ohne Randomisierung	Ia (oder niedriger wegen methodischer Mängel)	B (oder weniger)	tendenziell ja
Bakker-Zierikzee et al. 2005	randomisierte, doppelblind, Placebo- kontrollierte Interventionsstudie	Ia (oder niedriger, wegen des geringen Stichproben- umfangs)	A (oder weniger)	tendenziell ja
Knol et al. 2005	randomisierte, doppelblind, Placebo- kontrollierte Interventions-studie	Ia (oder niedriger, wegen des geringen Stichproben- umfangs)	A (oder weniger)	tendenziell ja
Costalos et al. 2008	randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen- Studie	Ia (oder niedriger wegen methodischer Mängel)	A (oder weniger)	tendenziell ja
Scholten et al. 2008	randomisierte, doppelblind, Placebo- kontrollierte Interventionsstudie	Ia (oder niedriger, wegen des geringen Stichproben- umfangs)	A (oder weniger)	tendenziell ja
Giovannini et al. 2014	randomisierte, doppelblind, Placebo- kontrollierte Multicenter-Studie	Ia	A	tendenziell ja

Meli et al. 2014	randomisierte, doppelblind, Placebo-kontrollierte Nichtunterlegenheits-Studie	la	A	tendenziell ja
Paineau et al. 2014	doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie	weniger als la (wegen des geringen Stichprobenumfanges und methodischer Mängel)	weniger als A	tendenziell ja
Williams et al. 2014	randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Multicenter-Studie	la	A	tendenziell nein
Sierra et al. 2015	randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie	la (oder niedriger wegen methodischer Mängel)	A (oder weniger)	tendenziell ja

Tabelle 3: Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“

Prebiotic-supplemented infant formula and bifidogenic effect					
Author	N/age	Duration of intervention	Setting	Prebiotic	Effect
Bakker-Zierikzee et al 2005 ¹⁵	34/at birth	4 months	Healthy term infants	GOS/FOS 0.6 g/100 mL	Trend toward higher counts in prebiotic group
Costalos et al 2008 ¹⁶	160/14 days	15 days	Healthy term infants, enrolled #14 days	GOS/FOS 0.4 g/100 mL	Trend toward higher counts in prebiotic group
Decsi et al 2005 ¹⁰	69/at birth	12 weeks	Healthy term infants	GOS/FOS 0.4 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Fanaro et al 2005 ¹¹	31/at birth	6 weeks	Healthy term infants	1. GOS/FOS 0.6 g + AOS 0.2 g/100 mL 2. AOS 0.2 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Fanaro et al 2009 ¹³	159/4–6 months	12 weeks	Healthy infants	GOS 0.5 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Moro et al 2003 ⁶	90/at birth	4 weeks	Healthy term infants	GOS/FOS 0.4 and 0.8 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Moro et al 2006 ¹²	206/at birth	6 months	Term infants at high risk for atopy	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Ben et al 2004 ⁸	147/at birth	6 months	Healthy term infants	GOS 0.24 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Ben et al 2008 ⁹	164/at birth	3 months	Term infants; formula feeding within 4 weeks after birth	GOS 0.24 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Salvini et al 2011 ¹⁷	20/at birth	6 months	Healthy term infants of HCV-positive mothers	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	Long-lasting bifidogenic effect
Scalabrin et al 2012 ¹⁴	230/21–30 days	60 days	Healthy term infants	GOS + PDX 0.4 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Veerman-Wauters et al 2011 ¹⁸	110/5 days	28 days	Healthy term infants	SYN1 0.4 g/100 mL SYN1 0.8 g/100 mL GOS/FOS 0.8 g/100 mL	SYN1 0.8 and GOS/FOS – comparable to breast-fed infants

Abbreviations: GOS, short-chain galacto-oligosaccharides; FOS, long-chain fructo-oligosaccharides; HCV, hepatitis C virus; PDX, polydextrose; AOS, acidic oligosaccharides; SYN1, Synergy1 (consists of 50:50 oligofructose and long-chain inulin).

Tabelle 4: Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.”

Prebiotic-supplemented infant formula and lactogenic effect					
Author	N/age	Duration of intervention	Setting	Prebiotic	Effect
Fanaro et al 2005 ¹¹	31/at birth	6 weeks	Healthy term infants	1. GOS/FOS 0.6 g + AOS 0.2 g/100 mL 2. AOS 0.2 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Moro et al 2006 ¹²	206/at birth	6 months	Term infants at high risk for atopy	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	NS
Ben et al 2008 ⁹	164/at birth	3 months	Term infants; formula feeding within 4 weeks after birth	GOS 0.24 g/100 mL	Increased in prebiotic group
Salvini et al 2011 ¹⁷	20/at birth	6 months	Healthy term infants of HCV-positive mothers	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	Long-lasting lactogenic effect

Abbreviations: GOS, short-chain galacto-oligosaccharides; FOS, long-chain fructo-oligosaccharides; AOS, acidic oligosaccharides; NS, not significant; HCV, hepatitis C virus.

Tabelle 5: Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.”

Prebiotic-supplemented infant formula and respiratory tract infections					
Author	N/age	Setting	Prebiotic	Effect	
Arslanoglu et al 2007 ²⁴	259/6 months	Term infants with a parental history of atopy	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	No significant difference in the incidence of respiratory tract infections Lower incidence of recurrent upper respiratory infections No difference in prescribed antibiotics	
Arslanoglu et al 2008 ²²	259/6 months	Term infants with a parental history of atopy	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	Two years follow-up (134 children finished follow-up): lower number of upper respiratory tract infections Lower number of prescribed antibiotics	
Bruzzese et al 2009 ²⁵	342/15–120 days	Healthy term infants	GOS/FOS 0.4 g/100 mL	No significant difference in the incidence	
van Stuijvenberg et al 2011 ²⁶	830/8 weeks	Healthy term infants	GOS/FOS 0.68 g + AOS 0.12 g/100 mL	No significant difference in the incidence No difference in prescribed antibiotics	
Ribeiro et al 2012 ³⁰	133/9–48 months	Healthy term infants	PDX/GOS 0.5 g/100 mL	No significant difference in the incidence Lower number of prescribed antibiotics	

Abbreviations: GOS, short-chain galacto-oligosaccharides; FOS, long-chain fructo-oligosaccharides; PDX, polydextrose; AOS, acidic oligosaccharides.

Tabelle 6: Tabellenabbildung einer Metaanalyse: Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014): „Supplementation of prebiotics in infant formula.“

Prebiotic-supplemented formula and gastrointestinal infection					
Author	N/age	Duration of intervention or follow-up	Setting	Prebiotic	Effect
Arslanoglu et al 2007 ²⁴	259/6 months	6 months	Term infants with a parental history of atopy	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	NS
Arslanoglu et al 2008 ²²	259/6 months	6 months	Term infants with a parental history of atopy	GOS/FOS 0.8 g/100 mL	2 years follow-up (134 children finished follow-up): NS
Ribeiro et al 2012 ³⁰	133/9–48 months	108 days	Healthy term infants	PDX/GOS 0.5 g/100 mL	NS
Bruzzesse et al 2009 ²⁵	342/15–120 days	1 year	Healthy term infants	GOS/FOS 0.4 g/100 mL	Lower number of gastrointestinal infections
van Stuijvenberg et al 2011 ²⁶	830/8 weeks	1 year	Healthy term infants	GOS/FOS 0.68 g + AOS 0.12 g/100 mL	NS

Abbreviations: GOS, short-chain galacto-oligosaccharides; FOS, long-chain fructo-oligosaccharides; PDX, polydextrose; AOS, acidic oligosaccharides; NS, not significant.

5. Diskussion und Fazit

Die Ergebnisse der Studien bestätigen eine Modifikation der Darmflora von Säuglingen, durch verschiedene Oligosaccharide.

Aber können durch das Hinzufügen von Oligosacchariden zu Säuglingsnahrungen, der Schutz vor bestimmten Krankheiten, bewirkt werden?

Dazu heißt es 2012: Es bestünden Kenntnislücken darüber, welche Substanzen in der industriell hergestellten Säuglingsnahrung die Verminderung von Krankheitsrisiken hervorrufen könnten. Weiterhin werden aber Vermutungen angestellt, für die Wirkung einzelner Substanzen und/oder Kombinationswirkungen. Dies bezüglich sind unter anderem präbiotisch wirksame Oligosaccharide in der Diskussion (BfR, 2012, S. 2).

In der wissenschaftlichen Forschung dazu wurden bereits einige Fakten dazu gesammelt. Oozeer et al. schreibt: Bei einer spezifischen Mischung von kurzkettigen Galactooligosacchariden und langkettigen Fructooligosacchariden wurde ein Einfluss auf die Entwicklung der frühen Mikrobiota und eine Vermehrung der Bifidobakterien beobachtet, in ähnlichen Mengen, wie bei gestillten Säuglingen. Die Mischung sei zudem untersucht worden und habe sich als sicher erwiesen (Oozeer et al., 2013).

Die Eignung der industriell hergestellten Säuglingsnahrung in Bezug auf die beigetzten Oligosaccharide kann noch nicht abschließend bewertet werden. Trotz zahlreicher Studien auf diesem Gebiet, reicht die Datenlage noch nicht aus um eindeutig belegen zu können, dass Oligosaccharide in Säuglingsanfangsnahrung sich durch die Modifikation der Darmflora positiv auf das Immunsystem auswirkt und dadurch eine Verminderung von Krankheitsrisiken mit sich bringt, in einer ähnlichen Weise, wie es durch die Muttermilch verursacht wird. Allerdings ist es grundsätzlich schwierig einen Effekt von einer Verminderung von Krankheitsrisiken bei gesunden Probanden nachzuweisen, wenn kein stabiler, allgemein gültiger Vergleichswert für das Risiko einer Krankheit festgelegt wurde. Um immunologische Effekte beobachten und bewerten zu können, fehlen Langzeit-Studien, mit einem möglichst großen Stichprobenumfang. In Bezug auf die Sicherheit einer Säuglingsnahrung mit Oligosacchariden, ist es ebenfalls vorteilhaft eventuelle Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum zu beobachten, um spätere Folgeschäden ausschließen zu können. Für die Dauer der Interventionen haben sich die untersuchten Säuglingsnahrungen mit Oligosacchariden als sicher gezeigt. Trotzdem ist eine Empfehlung der Säuglingsnahrung Oligosaccharide hinzuzufügen, unter dem Aspekt der fehlenden Langzeit-Studien noch nicht vorbehaltlos vertretbar. Wenn, für eine sensible Zielgruppe, wie Säuglinge eine Empfehlung gemacht werden soll, die sich direkt auf die Gesundheit auswirken kann, ist die Sicherheit als oberstes Kriterium zu berücksichtigen.

III. Literaturverzeichnis

- Adlerberth, I. (2000). THE NEONATAL INTESTINAL MICROFLORA AND THE IMMUNE SYSTEM. Göteborg, Sweden: Department of Clinical Immunology, Göteborg University, S. 47–65.
- Adlerberth, I., Wold, A. E. (2008). Establishment of the gut microbiota in Western infants, in: *Acta Pædiatrica* 2009, 98: S. 229–238.
- Arslanoglu, S., Moro, G. E., Boehm G. (2007). Early Supplementation of Prebiotic Oligosaccharides Protects Formula-Fed Infants against Infections during the First 6 Months of Life, in: *The Journal of Nutrition*, 137: S. 2420–2424.
- Bakker-Zierikzee, A. M., Alles, M. S., Knol, J., Kok, F. J., Tolboom, J. J. M., Bindels, J. B. (2005). Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructooligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life, in: *British Journal of Nutrition*, 94: S. 783–790.
- Bär, W. (2012). Physiologische Bakterienflora: Regulation und Wirkungen, iatrogene Störungen und Probiotika, in: Suerbaum, S. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, S. 26-32.
- 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. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/unterschiede-in-der-zusammensetzung-von-muttermilch-und-industriell-hergestellter-saeuglingsanfangs-und-folgenahrung.pdf>. Zugriff 21.09.2014
- Bischoff, S. C. (2010). Probiotika, in: Biesalski, H. K. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin*. Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 4. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 293-303.
- Boehm, G. and Moro, G. (2008). Structural and Functional Aspects of Prebiotics Used in Infant Nutrition, in: *Journal of Nutrition*, 138: S. 1818–1828.
- Brand Miller, J. C., McVeagh, P. (1999). Invited commentary. Human milk oligosaccharides: 130 reasons to breast-feed, in: *British Journal of Nutrition*, 82: S. 333–335.
- Coppa, G. V., Gabrielli, O., Zampini, L., Galeazzi, T., Ficcadenti, A., Padella, L., Santoro, L., Soldi, S., Carlucci, A., Bertino, E., Morelli, L. (2011). Oligosaccharides in 4 Different Milk Groups, *Bifidobacteria*, and *Ruminococcus obeum*, in: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53 (1): S. 80–87.
- Costalos, C., Kapiki, A., Apostolou, M., Papathoma E. (2008). The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants, in: *Early Human Development*, 84: S. 45–49.

Deutsches Cochrane Zentrum (o.J.). Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme)
URL: <http://www.cochrane.de/evidenz-empfehlung>. Zugriff 23.02.2015

DGE - Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2011). Aus dem Bereich: Ernährung, Update Säuglingsernährung, 16.05.2011, Handlungsempfehlungen liefern. klare Antworten für Eltern. DGEinfo 05/2011 – Beratungspraxis.
URL: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=1135>.
Zugriff 20.09.2014

DGKJ - Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2014). Presseinfo: Welche Milch für´s Baby? Experten fordern Werbebeschränkungen für Flaschennahrung.
URL: http://www.dgkj.de/presse/meldung/meldungsdetail/presseinfo_welche_milch_fuers_baby_experten_fordern_werbebeschraenkungen_fuer_flaschennahrung/.
Zugriff 20.09.2014

Engfer, M. B., Stahl, B., Finke, B., Sawatzki, G., Daniel, H. (2000). Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract, in: *Am J Clin Nutr*, 71(15): S. 89–96.

Fanaro, S., Boehm, G., Garssen, J., Knol, J., Mosca, F., Stahl, B., Vigi, V. (2005). Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: A review, in: *Acta Pædiatrica*, 94 (Suppl 449): S. 22–26.

German, J. B., Freeman, S. L., Lebrilla, C. B., Mills, D. A. (2008). Human Milk Oligosaccharides: Evolution, Structures and Bioselectivity as Substrates for Intestinal Bacteria, in: *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 62: S. 205–222.

Giovannini, M., Verduci, E., Gregori, D., Ballali, S., Soldi, S., Ghisleni, D., Riva, E. (2014). Prebiotic Effect of an Infant Formula Supplemented with Galacto-Oligosaccharides: Randomized Multicenter Trial, in: *Journal of the American College of Nutrition*, 33(5): S. 385-393.

Heavey, P. M., Rowland, I. R. (1999). The Gut Microflora of the Developing Infant: Microbiology and Metabolism, in: *Microbial Ecology in Health and Disease*, 11: S. 75–83.

HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG (o.J.). Milchnahrung: Produkte: HiPP BIO Combiotik Anfangsmilch.
URL: <http://www.hipp.de/index.php?id=1086>. Zugriff 20.09.2014

HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG (o.J.). Milchnahrung: Qualität: Meilensteine der Fortentwicklung von Milchnahrungen. 2002: Präbiotika.
URL: <http://www.hipp.de/milchnahrung/qualitaet/geschichte-der-milchnahrung/>.
Zugriff 20.09.2014

Höhl, R. (2011). Gastroenterologie und Ernährung: Was gibt es Neues? In: *pädiatrie & pädiologie* 6/2011, S. 18-21.

Kersting, M. (2013). Altersentsprechende Ernährung, in: B. Rodeck, K.-P. Zimmer (Hrsg.), Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, S. 597-604.

Knol, J., Scholtens, P., Kafka, C., Steenbakkens, J., Groß, S., Helm, K., Klarczyk, M., Schöpfer, H., Böckler, H.-M., Wells, J. (2005). Colon Microflora in Infants Fed Formula with Galacto- and Fructo-Oligosaccharides: More Like Breast-Fed Infants, in: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40: S. 36–42.

Koletzko, B., Heine, W. (2010). Ernährung vom Säuglings- bis zum Jugendalter, in: Biesalski, H. K. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin. Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. 4. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 333-346.

Krawinkel, M., Hilbig, A., Alexy, U. (2013). Enterale Säuglingsernährung, in: F. Jochum (Hrsg.), *Ernährungsmedizin Pädiatrie*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2013, S. 123-139.

Kunz, C., Rodriguez-Palmero, M., Koletzko, B., Jensen, R. (1999). Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates, in: *Clinics in Perinatology*, 26(2): S. 307-333.

Macfarlane, G. T., Macfarlane, S. (2011). Fermentation in the Human Large Intestine Its Physiologic Consequences and the Potential Contribution of Prebiotics, in: *Journal of Clinical Gastroenterology*, 45: S. 120–127.

Mackie, R. I., Sghir, A., Gaskins, H. R. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract, in: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69: S.1035–1045.

Martín, R., Langa, S., Reviriego, C., Jiménez, E., Marín, M. L., Olivares, M., Boza, J., Jiménez, J., Fernández, L., Xaus, J., Rodríguez, J. M. (2004). The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics, in: *Trends in Food Science & Technology*, 15: S. 121–127.

Martín, R., Olivares, M., Marín, M. L., Fernández, L., Xaus, J., Rodríguez, J. M. (2005). Probiotic Potential of 3 Lactobacilli Strains Isolated From Breast Milk, in: *Journal of Human Lactation*, 21(1): S. 8-17.

Meier, R. F. (2010). Ballaststoffe, in: Biesalski, H. K. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin. Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. 4. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S.74-84.

Meli, F., Puccio, G., Cajozzo, C., Ricottone, G. L., Pecquet, S., Sprenger, N., Steenhout, P. (2014). Growth and safety evaluation of infant formulae containing oligosaccharides derived from bovine milk: a randomized, double-blind, noninferiority trial, in: *BMC Pediatrics*, 14:306.

Močić Pavić, A., Hojsak, I. (2014). Supplementation of prebiotics in infant formula, in: *Nutrition and Dietary Supplements*, 6: S. 69-74.

Moore, T. A., Hanson, C. K., Anderson-Berry, A. (2011). Colonization of the Gastrointestinal Tract in Neonates, in: *Infant, Child, & Adolescent Nutrition (ICAN)*, 3(5): S. 291–295.

Moro, G., Minoli, I., Mosca, M., Fanaro, S., Jelinek, J., Stahl, B., Boehm G. (2002). Dosage-Related Bifidogenic Effects of Galacto- and Fructooligosaccharides in Formula-Fed Term Infants, in: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 34: S. 291–295.

Mountzouris, K. C., McCartney, A. L., Gibson, G. R. (2002). Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation, in: *British Journal of Nutrition*, 87: S. 405–420.

Musilova, S., Rada, V., Vlkova, E., Bunesova, V. (2014). Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota, in: *Beneficial Microbes*, 5(3): S. 273-283.

o. V., Springer-Verlag GmbH (2010). Erste Säuglingsnahrung mit Prae- und Probiotika nach dem Vorbild der Muttermilch. Positive Effekte auf Darmflora und Immunsystem sind zu erwarten, in: *pädiatrie & pädologie* 4/2010. Springer-Verlag, S. 48-49.

O'Hara, A. M., Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ, in: *EMBO reports*, 7: S. 688–693.

Oozeer, R., van Limpt, K., Ludwig, T., Amor, K. B., Martin, R., Wind, R. D., Boehm, G., Knol, J. (2013). Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides, in: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(suppl): S. 561–571.

Paineau, D., Respondek, F., Menet, V., Sauvage, R., Bornet, F., Wagner, A. (2014). Effects of Short-Chain Fructooligosaccharides on Fecal Bifidobacteria and Specific Immune Response in Formula-Fed Term Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, in: *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 60(3): S. 167-175.

Rodriguez-Palmero, M., Koletzko, B., Kunz, C., Jensen, R. (1999). Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors, in: *Clinics in Perinatology*, 26(2): S. 335-59.

Scholtens P. A. M. J., Alliet, P., Raes, M., Alles, M. S., Kroes, H., Boehm, G., Knippels, L. M. J., Knol, J., Vandenplas, Y. (2008). Fecal Secretory Immunoglobulin A Is Increased in Healthy Infants Who Receive a Formula with Short-Chain Galacto-Oligosaccharides and Long-Chain Fructo-Oligosaccharides, in: *The Journal of Nutrition*, 138: S. 1141–1147.

Sierra, C., Bernal, M.-J., Blasco, J., Martínez, R., Dalmau, J., Ortuño, I., Espín, B., Vasallo, M.-I., Gil, D., Vidal, M.-L., Infante, D., Leis, R., Maldonado, J., Moreno, J.-M., Román, E. (2015). Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial, in: *European Journal of Nutrition*, 54: S. 89–99.

Solís, G., Reyes-Gavilan, C.G. de los, Fernández, N., Margolles, A., Gueimonde, M. (2010). Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria Microbiota in breast-milk and the infant gut, in: *Anaerobe*, 16: S. 307-310.

Vandenplas, Y. (2002). Oligosaccharides in infant formula, in: *British Journal of Nutrition*, 87 (Suppl. 2): S. 293-296.

Williams, T., Choe, Y., Price, P., Katz, G., Suarez, F., Paule, C., Mackey, A. (2014). Tolerance of Formulas Containing Prebiotics in Healthy, Term Infants, in: *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 59(5): S. 653–658.

IV. 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.

Hamburg, 27.02.2015

Ort, Datum

Angelina Gossow