

Diplomarbeit

**Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom des
Säuglings**

eingereicht von

Christina Isabella Knapp

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr.med. univ. Gallistl Siegfried

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.04.2020

Christina Isabella Knapp eh

Danksagungen

Zu allererst möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr.med. univ. Gallistl Siegfried, für seine nette und geduldige Unterstützung sowie die unkomplizierte Betreuung meiner Diplomarbeit danken.

Ebenso gilt einem besonderen Dank meinen Eltern Andrea und Johannes sowie meiner Oma Elfriede, die mich in all meinen Studienjahren kräftig unterstützt und motiviert haben.

Meiner Schwester Elisabeth möchte ich Danke sagen, weil sie immer an mich geglaubt hat und immer an meiner Seite war. Ohne dich wäre die Studienzeit nur halb so schön gewesen.

Vielen Dank auch an meine lieben Studienkollegen, die immer für mich da waren und meine Studienzeit mit wundervollen Erinnerungen gefüllt haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract.....	9
1 Das Mikrobiom.....	10
1.1 Darmgesundheit	10
1.1.1 Das Darmmikrobiom	11
1.2 Entwicklung der Darmflora	14
1.2.1 Besiedelung bereits während der Schwangerschaft?.....	14
1.2.2 Besiedelung post partum	18
1.2.3 Zusammensetzung der physiologischen Darmflora	18
1.3 Einflussfaktoren auf die Zusammensetzung des Mikrobioms	19
1.3.1 Geburtsvorgang	19
1.3.2 Gestationsalter & Antibiotika	21
1.3.3 Umwelt und Lifestyle	22
1.3.4 Säuglingsernährung	22
2 Material und Methoden	23
3 Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom	24
3.1 Optimale Säuglingsernährung.....	24
3.1.1 Muttermilch	24
3.1.2 Alternativen zur Muttermilch	36
3.1.3 Muttermilch vs. Formulanahrung	40
3.1.4 Beikost.....	42
4 Folgen eines gestörten Mikrobioms	47
4.1 Antibiotika	47
4.2 Krankheitsbilder.....	49
4.2.1 Erkrankungen des Darms.....	49
4.2.2 Allergische Erkrankungen	50
4.2.3 Stoffwechselerkrankungen	52
4.2.4 Neuropsychiatrische Krankheitsbilder	53

5	Schlussfolgerung	54
6	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

GERD	Gastroösophagealer Reflux
IBD	Inflammatory bowel disease
IgA	Immunglobulin A
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns
SCFAs	Short chain fatty acids
ENS	Enterales Nervensystem
ZNS	Zentrales Nervensystem
HPA- Achse	Hypothalamus-Hypophyse- Nebennierenrinden Achse
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care Unit
HMOs	Humane Milch Oligosaccharide
HMGs	Humane Milch Glykane
AA	Arachidonsäure
EPA	Eicosapentaensäure
DHA	Docosahexaensäure
SIDS	Sudden infant death syndrom
MOM	Mother's own milk
DM	Donor milk
GOS	Galactooligosaccharide
FOS	Fruktooligosaccharide
GBS	Gruppe B Streptokokken
LOS	Late onset sepsis
TLRs	Toll like receptors
LPS	Lipopolysaccharide
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kommunikation von Darmmikroben mit unserem Körper (4).....	12
Abbildung 2 Interaktionen zwischen Darmmikrobiom und physiologischen Mechanismen (3).....	14
Abbildung 3 Mögliche Wege des maternalen Transfers von Bakterien zum Fetus (11)	16
Abbildung 4 Mikrobiom Veränderungen während der Schwangerschaft (10)	17
Abbildung 5 Bakterielle Zusammensetzung entlang des Gastrointestinaltraktes (12).....	19
Abbildung 6 Veränderungen des infantilen Mikrobioms (10)	21
Abbildung 7 Faktoren, die das Mikrobiom beeinflussen (9).....	22
Abbildung 8 Zusammensetzung der Muttermilch	25
Abbildung 9 Potentielle Herkunft der Bakterien in der Muttermilch (20).....	26
Abbildung 10 Durchschnittliche bakterielle Zusammensetzung von Muttermilch, kindlichen Mundhöhle und Stuhl (21).....	27
Abbildung 11 Bifidobakterienanzahl in Abhängigkeit vom Sekretorstatus (24)	31
Abbildung 12	33
Abbildung 13	33
Abbildung 14 mögliche Ernährung für Frühgeborene (31).....	37
Abbildung 15 Muttermilch vs Formulanahrung.....	41
Abbildung 16 Benötigte Energie (altersabhängig) und Energiezufuhr durch Muttermilch (40).....	42
Abbildung 17 Veränderung der intestinalen Bakterienkomposition in den ersten 2 Lebensjahren (41).....	43
Abbildung 18 Benötigte Nährstoffe für den Säugling (40)	44
Abbildung 19 Effekt von Eisen auf das Mikrobiom (42).....	45
Abbildung 20 Faktoren, die zur Dysbiose führen (44).....	47
Abbildung 21 Auswirkungen der mikrobiellen Dysbiose auf den Körper (46)	48
Abbildung 22 Dysbiose und Asthma (49)	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Darmgesundheit und gastrointestinale Gesundheit (1).....	11
Tabelle 2 Wirkmechanismen von HMOs (23)	30
Tabelle 3 Voraussetzungen von Probiotika (26)	32
Tabelle 4 Vorteile von aufgenommenen Bifidobakterien und Lactobazillen (28).....	35
Tabelle 5 Unterschiede von Muttermilch, Tiermilch und Formulanahrung (34).....	39

Zusammenfassung

Das Mikrobiom des Darms bezeichnet eine riesige Gruppe von Mikroorganismen, die sich hauptsächlich aus Bakterien sowie aus Pilzen, Viren und Parasiten zusammensetzt. Viele Studien der letzten Jahre konnten bereits belegen, dass unsere Mikrobiota weitaus mehr Funktionen als nur die Verdauung und Absorption von Nährstoffen besitzt. Im Gegenteil, die Darmflora verhält sich wie ein eigenes Organ, das unser Immunsystem und Nervensystem sowie etliche metabolische Prozesse im Körper beeinflusst. Eine sogenannte Dysbiose kann in weiterer Folge zur Entstehung verschiedenster Krankheitsbilder beitragen.

Da die Mikrobiota Auswirkungen auf den gesamten Körper zu haben scheint, ist es von großer Bedeutung, ein stabiles und gesundes Mikrobiom zu erreichen und zu erhalten. Die Anlage und die Entstehung dürften schon sehr früh intrauterin stattfinden. Weitere Faktoren wie der Geburtsmodus, bestimmte Umweltfaktoren oder der Gebrauch von Antibiotika bestimmen die spätere bakterielle Diversität im Darm.

Einen besonderen Stellenwert nimmt die frühe Säuglingsernährung ein, da sich dadurch erst wichtige Bakterien ansiedeln und positiv auf die Entwicklung des Kindes auswirken können. Während Muttermilch als optimale Ernährung empfohlen wird, gibt es auch Alternativen wie Spendermilch oder Formulanahrungen. Untersuchungen der Mikrobiota zeigen allerdings grundlegende Unterschiede in ihrer bakteriellen Vielfalt und ein damit einhergehendes Risiko im späteren Leben bestimmte metabolische sowie immunologische Krankheiten zu erleiden.

Ab dem 6. Lebensmonat wird das Einführen von Beikost empfohlen, da Muttermilch allein den Nährstoffgebrauch nicht mehr decken kann. Ab diesem Zeitpunkt vergrößert sich die Diversität der Darmbakterien und das Mikrobiom gleicht immer mehr dem des erwachsenen Darms.

Abstract

The gut microbiota describes the microorganism at large which consists of a numerous group of germs, fungi, viruses and parasites. Lots of studies show that the microbial function is far beyond nutritional digestion and absorption. In particular, the intestinal flora behaves like a separate organ that affects our immune and neural system as well as lots of metabolic pathways in our organism. Therefore, a dysbiosis may contribute to the pathogenesis of many diseases.

Due to the influence the intestinal microbiota has on our whole body, it is from great importance to accomplish and maintain a well-balanced and healthy microbiome. In fact, the development of the microbiome is likely to start already intrauterine. Additionally, the bacterial composition and activity is influenced by factors such as birth mode, environmental factors as well as an early use of antibiotic agents.

Furthermore, infant nutrition makes a significant contribution to a healthy microbiota due to the significant effect certain bacteria, which are able to enrich the gut, have now on a positive child development.

While mother's milk is highly recommended, there are also alternatives such as donor milk or formula feeds. However, studies of microbiota analysis from formula fed infants show fundamental differences in the bacterial diversity and an increased risk of developing certain metabolic and immunological diseases later in life.

From the age of six month on, breast milk by itself can no longer cover the nutrient requirements, thus, introducing supplementary food becomes necessary. Thereafter, the diversity of the intestinal bacteria increases and the microbiome becomes more and more similar to the one of the adult intestine.

1 Das Mikrobiom

1.1 Darmgesundheit

Funktionelle und organische gastrointestinale Erkrankungen sind in den letzten Jahren in den westlichen Ländern in ihrer Prävalenz und somit in ihrer Bedeutung stark angestiegen. Das dürfte der Grund dafür sein, dass der Begriff „Darmgesundheit“ immer mehr an Popularität gewonnen hat und vermehrt in der medizinischen Literatur sowie in der Ernährungsindustrie verwendet wird (1).

Wegen einer mangelnden eindeutigen Definition entwarf eine Studiengruppe fünf Hauptkriterien, die die Darmgesundheit in positiven und objektiven Aspekten, wie in Tabelle 1, beschreibt. Demnach umfasst die Begriffserklärung eine effektive Verdauung und Absorption von Nährstoffen, die Abwesenheit von gastrointestinalen Erkrankungen, eine normale und stabile Darmmikrobiota, einen effektiven Immunstatus und ein allgemeines Wohlbefinden (1).

Hauptkriterien	Eigenschaften
Effektive Verdauung und Aufnahme von Nährstoffen	Normaler Ernährungszustand, effektive Absorption von Nährstoffen, Wasser und Mineralien Reguläre Darmmotilität/ Verdauungszeit, keine abdominellen Schmerzen Normale Stuhlkonsistenz, selten Nausea, Emesis, Diarrhoe, Obstipation, Flatulenzen
Abwesenheit von GI Erkrankungen	Keine Gastritis, GERD oder andere entzündliche Magenenerkrankungen Keine Enzymdefekte/ Unverträglichkeiten Keine IBD, Zöliakie oder Entzündungen Kein kolorektaler/ gastrointestinaler Tumor
Normales und stabiles Darmmikrobiom	Keine bakterielle Überbesiedelung Normale Zusammensetzung und Lebensfähigkeit der Mikroben Keine GI Infektionen oder Antikörper-assoziiierter Diarrhoe
Effektiver Immunstatus	Effektive GI Barriere Funktion, normale

	Mucus- Produktion sowie keine gesteigerte bakterielle Übersiedelung Normale IgA Levels, normale Anzahl und Aktivität der Immunzellen, Immuntoleranz Keine Allergie oder mukosale Hypersensitivität
Allgemeines Wohlbefinden	Normale Lebensqualität Gutes „Darmgefühl“ Ausgeglichene Serotoninproduktion und normal funktionierendes enterisches Nervensystem

Tabelle 1 Darmgesundheit und gastrointestinale Gesundheit (1)

Viele Untersuchungen belegen, dass das gastrointestinale Mikrobiom sowie die gastrointestinale Barriere die Schlüsselrollen spielen, um Darmgesundheit zu erreichen und zu erhalten. Diese kommunizieren miteinander und haben weitaus mehr Funktionen als die mechanische Trennung von Darminhalt und Wirt (1).

1.1.1 Das Darmmikrobiom

Die Haut und Schleimhaut des Menschen werden von einer riesigen Gruppe von Mikroorganismen, die sich aus Pilzen, Viren, Parasiten und Bakterien zusammensetzt, besiedelt. Da sich der größte Anteil im Gastrointestinaltrakt befinden, spricht man vom sogenannten Darmmikrobiom. Aus einem komplexen Ökosystem bestehend, besitzt es über 1000 Spezies mit ungefähr 7000 Stämmen und 150-mal mehr Genen als das menschliche Erbgut (2).

Wie in Tabelle 1 (1) gezeigt, spielt nun eine stabile und gesunde Darmmikrobiota eine wesentliche Rolle für unsere Darmgesundheit.

Die Interaktion zwischen Wirt und dem Mikrobiom repräsentiert eine Symbiose, die sich im Laufe der Evolution etabliert hat und ist ursächlich für lebenslange Effekte auf die Gesundheit (3). Das Darmmilieu bestimmt sowohl die Zusammensetzung als auch die funktionelle Produktivität der adulten Darmmikrobiota. Jene dürfte mit dem Wirt über verschiedene Liganden wie sogenannte pathogenassoziierte Moleküle (PAMPs) oder über die Produktion von Metaboliten, wie zum Beispiel kurzkettige Fettsäuren (SCFA), kommunizieren. Diese Moleküle modulieren durch deren Eintritt in den Kreislauf die

Immunhomöostase des Gastrointestinaltrakts, der Schleimhautoberflächen und der Organe (4).

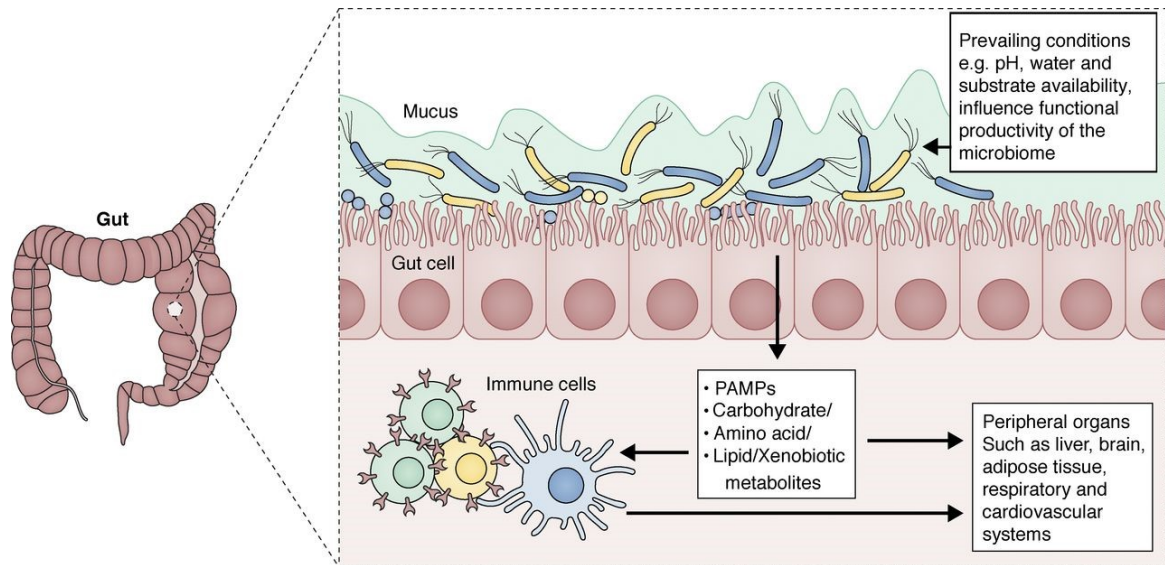


Abbildung 1 Kommunikation von Darmmikroben mit unserem Körper (4)

1.1.1.1 Funktion und Bedeutung des Mikrobioms

Die Darmmikrobiota hat weitaus mehr Funktionen, als nur die Verdauung und Absorption im Gastrointestinaltrakt. Sie verhält sich wie ein eigenes Organ, das auch das Immun- und das Nervensystem sowie metabolische Prozesse im Körper beeinflusst. Die Darm-Hirn-Achse und die Darm-Leber-Achse stellen hier die zwei wichtigsten Organinteraktionen dar. Einen groben Überblick liefert Abbildung 2 (3).

Durch eine Vielzahl an Faktoren kann es zu Veränderungen der Zusammensetzung und somit auch zur veränderten Aktivität der Darmbakterien kommen. Vor allem Störungen in frühen Jahren, in der sogenannten „kritischen Phase“, sind nahe vergesellschaftet mit Erkrankungen, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (3). Dazu gehören unter anderem Darmerkrankungen, Asthma, Diabetes Mellitus Typ 1 und Adipositas (5). Deshalb ist hier eine gesunde Entwicklung von umso größerer Bedeutung (3).

1.1.1.1.1 Darm-Hirn Achse

Neben der riesigen Vielfalt an Bakterien, stellt der Darm mit über 100 Millionen Neuronen die größte Untergruppe des autonomen Nervensystems dar und bildet das sogenannte enterische Nervensystem (ENS) (6).

Über fünf mögliche Kommunikationswege, die von Wang HX et al beschrieben werden, können sich nun das Mikrobiom und unser zentrales Nervensystem (ZNS) gegenseitig beeinflussen und bilden die sogenannte „Darm-Hirn-Achse“ (7). Dazu gehört das Nervensystem von Darm und Hirn, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), das Immunsystem des Darms, Neurotransmitter und neuronale Regulatoren, die von Darmbakterien synthetisiert werden und die intestinale Mukosa-Schranke sowie die Blut-Hirn-Schranke.

Die Beeinflussung der ZNS Funktionen durch die Mikrobiota manifestiert sich in physiologisch gesunden, aber auch pathologischen Mechanismen, die zu Krankheiten führen können. Assoziationen zu immunmedierten, beispielsweise Multiple Sklerose, und nicht immunmedierten zentralnervösen Erkrankungen wie Autismus, Depression, Angst und Stress werden beschrieben (8).

1.1.1.1.2 Darm-Leber Achse

Die Mikrobiota hat ebenfalls einen starken Einfluss auf die Leber und trägt auch zu deren Gesundheit bei. Veränderungen dieser Darm-Leber Achse wirken unter anderem an der Pathogenese von Adipositas und der nicht alkoholischer Fettleber mit (3).

1.1.1.1.3 Immunsystem

Der Gastrointestinaltrakt ist das größte immunologische Organ unseres Körpers und frühere Annahmen, dass das Darmepithel eine statische Barriere bildet, konnten bereits widerlegt werden. Im Gegenteil, das Darmepithel interagiert stark mit dem Mikrobiom und den Zellen des Immunsystems.

Anhand von Experimenten an keimfreien Mäusen konnte gezeigt werden, dass die korrekte Entwicklung des Immunsystems von der Bakterienbesiedlung im Darm abhängt. Mäuse ohne Mikrobiom zeigten demnach ein unterentwickeltes intestinales Immunsystem mit kleineren mesenterialen Lymphknoten, einer reduzierten Zahl an Immunzellen, wie zum Beispiel IgA produzierenden Plasma Zellen und daraus resultierend eine geschwächte Immunantwort auf Pathogene.

Erklärend für diesen Mechanismus könnten die Abbauprodukte sein, die durch den anaeroben Gärungsprozess von Ballaststoffen durch Mikroben entstehen. Kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) spielen hier eine wichtige Rolle, da sie durch das Darmepithel wandern, mit den Immunzellen interagieren können und antiinflammatorische Eigenschaften besitzen. Daraus ergibt sich, dass die Bakterienzusammensetzung sowie das

Angebot an Ballaststoffen die Konzentration der SCFAs und somit auch die intestinale Immunantwort beeinflussen (2).

1.1.1.1.4 Metabolische Prozesse

Das Darmmikrobiom produziert zahlreiche Metaboliten, die autokrin oder parakrin wirken und über keinen anderen Mechanismus vom Körper aufgenommen werden können. Viele dieser mikrobiellen Stoffwechselprodukte sind für die Gesundheit essentiell und haben für die Regulation des normalen Wachstums im Säuglings- und Kindesalter eine große Bedeutung. Sie werden weitgehend durch die Nahrungszusammensetzung und Essensgewohnheiten bestimmt. Dazu zählen beispielsweise SCFAs, Vitamine, Gallensäure, Choline und Neurotransmitter wie Serotonin oder Dopamin (3).

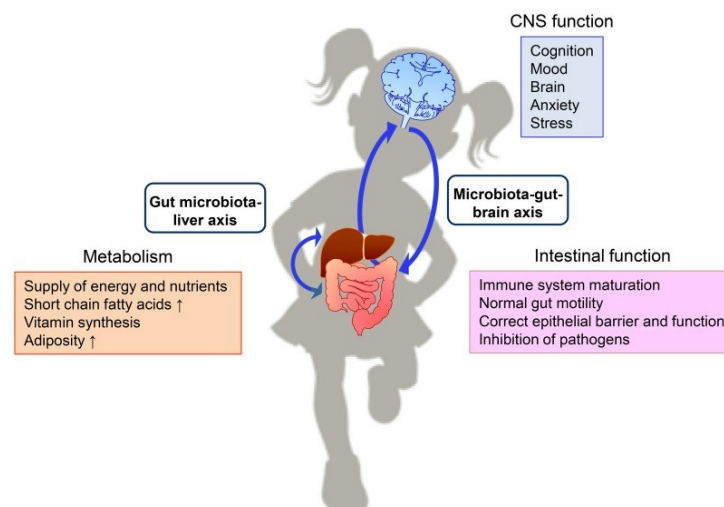


Abbildung 2 Interaktionen zwischen Darmmikrobiom und physiologischen Mechanismen (3)

1.2 Entwicklung der Darmflora

Die Entwicklung des Mikrobioms könnte laut neuesten Studien bereits im Mutterleib beginnen und setzt sich bis zum Ende des 3.-5. Lebensjahres fort. Zu diesem Zeitpunkt erst ähnelt es in Bezug auf seine bakterielle Vielfalt dem vom Erwachsenen (9).

1.2.1 Besiedelung bereits während der Schwangerschaft?

Die Annahme, dass der Fetus steril im Uterus heranwächst und somit vor Infektionen geschützt ist, konnte durch einige Nachweise von Bakterien in Plazentagewebe, in der Nabelschnur, im Fruchtwasser und in der Amnionhülle von gesunden Neugeborenen, die keine Hinweise auf Entzündung oder Infektion zeigten, in Frage gestellt werden (9).

Schon 1982 wurde erstmals das Vorhandensein von aeroben Bakterien in Plazenten beschrieben und seitdem gibt es einige Studien, die auf ähnliche Ergebnisse kommen. Charakterisiert ist die mikrobielle Zusammensetzung der Plazenta durch den Hauptstamm Proteobacteria und im Vergleich zu anderen Organen, gleicht es am ehesten der oralen Bakterienkomposition. Diese bakterielle Ähnlichkeit lässt vermuten, dass Bakterien von der Mundhöhle zur Plazenta wandern und könnte erklären, wieso Schwangere mit parodontalen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft haben (10).

Andere Möglichkeiten wie Bakterien ins Plazentagewebe gelangen könnten, werden in Abbildung 3 (11) dargestellt. Normalerweise wird das Darmlumen von einer zellulären und mukosalen Barriere ausgekleidet. So wird verhindert, dass Bakterien in Lymph- oder Blutgefäße eindringen können. Verschiedene Faktoren wie Stress oder Schwangerschaft können zu einer Lückenbildung dieser Barriere führen, die es Bakterien nun erlaubt, in den Körper aufgenommen zu werden. Außerdem könnten bereits präsente Bakterien des Endometriums oder des Urogenitalsystems in die sich entwickelnde Plazenta integriert sein und so ihren Weg zum Fetus finden (11).

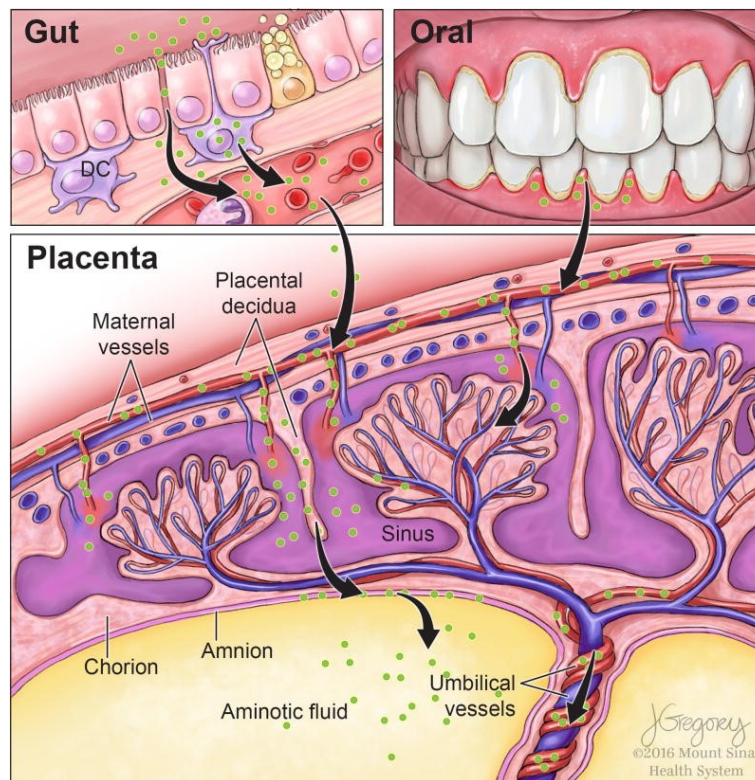


Abbildung 3 Mögliche Wege des maternalen Transfers von Bakterien zum Fetus (11)

Weitere Hinweise auf pränatale Effekte bezüglich der Mikrobiomzusammensetzung bieten Ergebnisse von Studien, die in Mekoniumproben, dem sogenannten ersten Stuhl von Neugeborenen, bakterielle Veränderungen detektieren konnten, nachdem die Schwangeren mit Probiotika behandelt wurden (10). Jedoch sind direkte Beweise für eine mikrobielle Kolonisierung der Feten noch ausständig und die genauen Mechanismen, bei denen Bakterien von der Mutter auf das Ungeborene übertragen werden, werden noch nicht gänzlich verstanden (10).

Walker RW et al (11) gibt allgemein zu bedenken, dass jene intrauterinen Proben sehr sensitiv für Kontaminationen sind und zukünftige Studien das berücksichtigen und strenge Kontrollen durchführen müssen. Mit den momentan verwendeten Techniken können zwischen lebender und toter bzw. inaktiver bakterieller DNA nicht effizient unterschieden werden und vor allem bei wenig Probenmaterial muss diese Möglichkeit in Betracht gezogen werden (11).

Weiters ist zu erwähnen, dass sich, abhängig voneinander, sowohl das intestinale als auch das vaginale Mikrobiom der Mutter im Laufe der Schwangerschaft verändert und ebenfalls einen Einfluss auf die bakterielle Besiedelung des Feten hat.

Die vaginale Mikrobiota ist durch ein zunehmendes Vorkommen von Lactobazillen Spezies im Laufe der Gestationswochen charakterisiert. Aufgrund dieser Milchsäure produzierenden Bakterien kann ein niedriger pH-Wert aufrechterhalten, aufsteigende Bakterien abgetötet und somit Infektionen vermieden werden (5). Weiters werden Metabolite sezerniert, die eine wichtige Rolle im Verhindern von bakteriellen und viralen Infektionen im Urogenitaltrakt spielen (10).

Vom ersten bis zum dritten Trimester findet ebenfalls eine große Veränderung der maternalen Darmbakterienkomposition statt. Charakteristisch sind hier ein vermehrtes Vorkommen von Actinobakterien und Proteobakterien Stämme, während Faecalibakterien, die unter anderem bei Patienten mit metabolischem Syndrom reduziert vorzufinden sind, in ihrer Anzahl zurückgehen. Einen groben Überblick bietet hier Abbildung 4 (10).

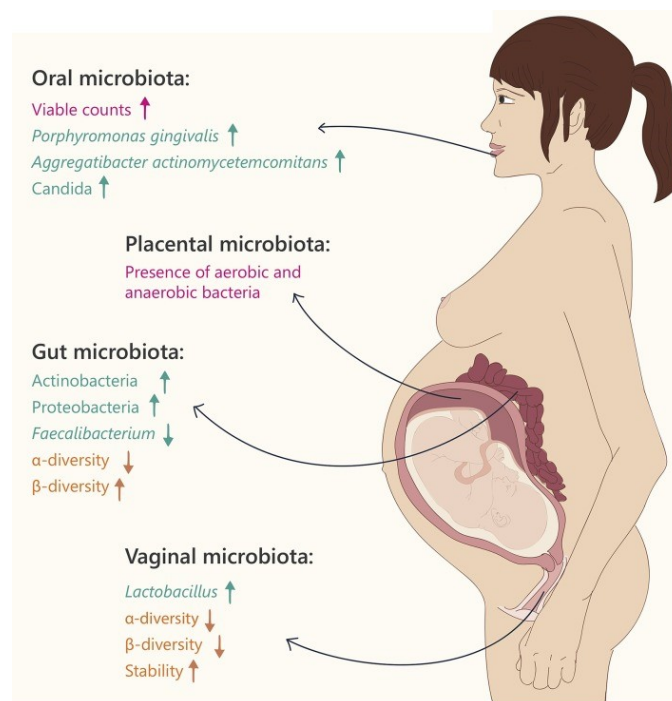


Abbildung 4 Mikrobiomveränderungen während der Schwangerschaft (10)

Die Auswirkungen der maternalen Mikrobiom Veränderungen sind weiterhin unklar, doch kann angenommen werden, dass aufgrund dieses Mechanismus der Fetus geschützt, seine Gesundheit gefördert wird und somit auf die Außenwelt vorbereitet werden kann (5).

Sollte die Übertragung von maternalen Mikroben auf den Fetus beim Menschen tatsächlich stattfinden, könnte das Mikrobiom während der Schwangerschaft ein Angriffspunkt werden, um nützliche Mikroben zu transferieren und gleichzeitig pathogene Bakterien bei ihrem Übertritt zu stoppen. Somit könnten personalisierte Therapien stattfinden, bei denen das Mikrobiom verwendet wird, um eine frühe kindliche Darmgesundheit zu erreichen (11).

1.2.2 Besiedelung post partum

Sofort nach der Geburt wird der Darm des Säuglings rapide von unzähligen Mikroben besiedelt. Bestimmte Faktoren wie Gestationsalter, Geburtsmodus, Ernährung, Hygiene und die Behandlung mit Antibiotika haben hier einen großen Einfluss auf die Kolonisierung. Fakultative Anaerobier wie zum Beispiel Lactobazillen sind die ersten, die im infantilen Darm anzufinden sind. Sie schaffen ein Milieu, das es Anaerobien wie Bacteroides, Clostridien und Bifidobakterien ermöglicht, sich anzusiedeln.

Die Neugeborenenmikrobiota charakterisiert sich durch eine niedrige Vielfalt mit einer relativen Dominanz der Stämme Proteobacteria und Actinobacteria. Erst mit dem Auftreten von Firmicutes und Bacteroidetes gewinnt das Mikrobiom an Diversität und ähnelt nun immer mehr dem Mikrobiom des erwachsenen Darms.

Diese Zeit des Kolonisierens repräsentiert eine kritische Periode für diätische Interventionen, um die Entwicklung des Kindes zu verbessern. Veränderungen der Mikrobiota können somit auch einen negativen Effekt auf die Gesundheit und somit auf das Wachstum haben (9).

1.2.3 Zusammensetzung der physiologischen Darmflora

Das Mikrobiom des erwachsenen Darms umfasst vor allem zwei dominierende Bakterienstammarten, die Bacteroidetes und Firmicutes. Zusätzlich lassen sich die Stämme Proteobakterien, Actinobakterien, Fusobakterien und Verrukomicrobia, die jedoch in relativ niedriger Häufigkeit vorliegen, detektieren.

Bacteroidetes sind gramnegative, anaerobe und nicht sporenbildende Bakterien, die reichlich Enzyme besitzen, um Kohlenhydrate abzubauen zu können. Firmicutes hingegen sind grampositive, anaerobe und sporenbildende Bakterien, die einfache Zucker zu SCFAs vergären können.

Die Verteilung dieser Mikroben und somit die Diversität und Dichte nimmt sowohl von den proximalen zu den distalen Darmabschnitten als auch entlang der Gewebs-Lumen-

Achse zu (3). Eine Übersicht zur bakteriellen Diversität im gesamten Gastrointestinaltrakt zeigt Abbildung 5 (12).

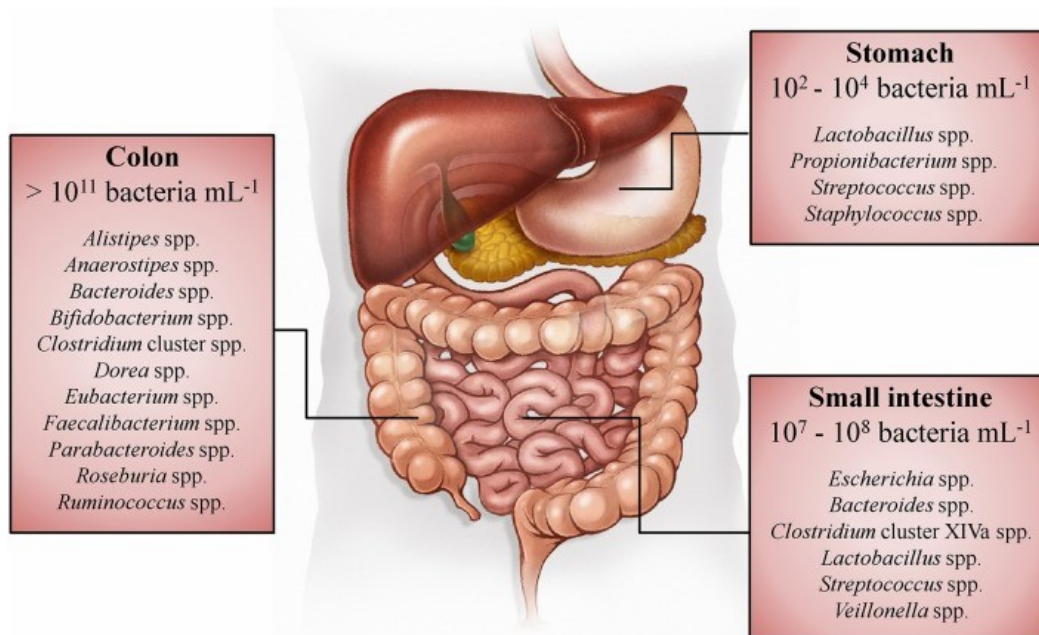


Abbildung 5 Bakterielle Zusammensetzung entlang des Gastrointestinaltraktes (12)

1.3 Einflussfaktoren auf die Zusammensetzung des Mikrobioms

Wie in Abbildung 7 dargestellt, gibt es viele Faktoren, die die Zusammensetzung und somit die Funktion des Mikrobioms beeinflussen.

Während der Schwangerschaft spielt die maternale Mikrobiota, der Lebensstil und der Gesundheitsstatus der Mutter eine Rolle. Gefolgt von der Geburt, bei der es entscheidend ist, ob das Kind auf natürlichem Weg oder via Sectio auf die Welt kommt. Ebenso ist es von Bedeutung ob eine Frühgeburt mit eventueller Antibiotikabehandlung oder eine termingerechte Geburt stattfindet. Die Umwelt, genetische Faktoren und vor allem die Ernährung üben in den ersten Lebensjahren einen großen Einfluss auf die bakterielle Diversität aus. Insgesamt haben alle Faktoren kurzzeitige und lebenslange Effekte auf die Gesundheit (9).

1.3.1 Geburtsvorgang

Während und kurz nach der Geburt wird das Neugeborene einer Vielzahl an Mikroben ausgesetzt. Hier macht es allerdings einen großen Unterschied, ob das Kind vaginal oder per Kaiserschnitt geboren wird.

Natürlich Geborene kommen mit mütterlichen vaginalen und fäkalen Bakterien wie Lactobazillen und Bifidobakterien in Kontakt und werden von jenen sofort kolonisiert. Der fakultative Anaerobier Enterobacteriaceae wird sehr wahrscheinlich über die maternalen Fäzes auf das Kind übertragen.

Jene hingegen, die via Sectio auf die Welt kommen, haben zuerst Kontakt mit auf der Haut und im Krankenhaus lebenden Mikroben. Trotz Veränderungen und Verbesserungen der Methoden im Kreissaal, findet eine Kolonisierung mit Bacteroides nach wie vor verzögert statt und verglichen mit vaginal geborenen Kindern besitzt das Mikrobiom eine niedrigere Diversität. Es wird vermutet, dass die Mikrobiota Zusammensetzung der Kaiserschnitt-Kinder für Monate oder sogar Jahre gestört bleibt (9).

Ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen im späteren Leben, wie beispielsweise Darmerkrankungen, Asthma, Diabetes Mellitus Typ 1 oder Übergewicht wird in diesen Fällen beschrieben (5). Abbildung 6A (10) stellt einen groben Überblick des mikrobiellen Unterschieds nach natürlichen Geburten und Kaiserschnittgeburten dar.

Eine Studiengruppe führte hierzu eine Pilotstudie durch, bei der Neugeborene, die via Kaiserschnitt geboren wurden, sofort nach der Geburt mit der Vaginalflüssigkeit der Mutter mittels eines Tampons am gesamten Körper abgewischt wurden. Daraus resultierend fanden sich bei diesen Kindern ein größeres Angebot an Bakterien und glich mehr dem Mikrobiom der vaginal geborenen Säuglinge (13).

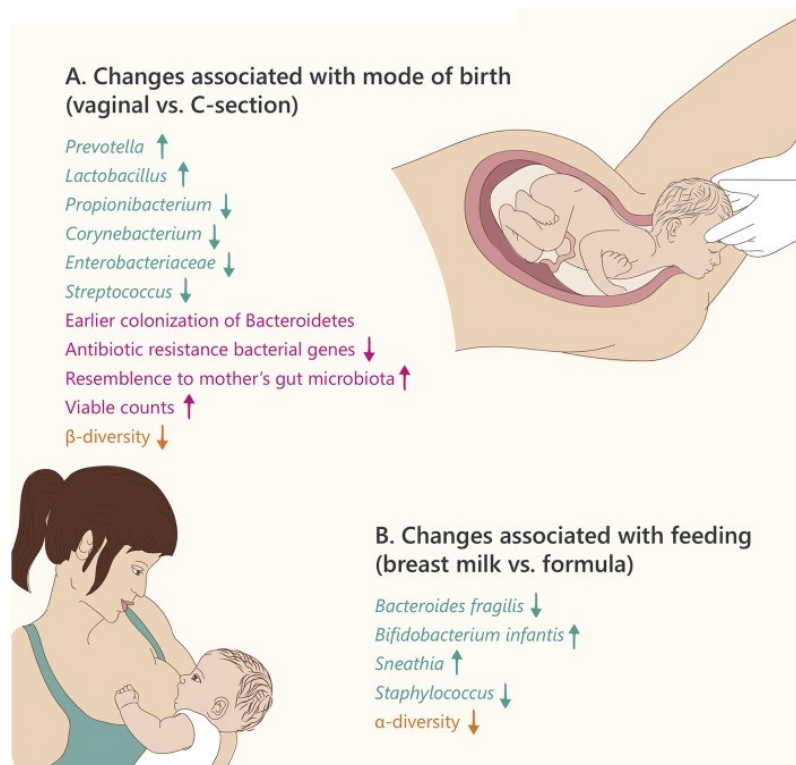


Abbildung 6 Veränderungen des infantilen Mikrobioms (10)

1.3.2 Gestationsalter & Antibiotika

Durch Vergleiche der Mikrobiota von frühgeborenen und termingerechten Neugeborenen, konnte gezeigt werden, dass das Mikrobiom von Frühgeborenen durch eine reduzierte Diversität, ein häufigeres Vorkommen von potentiell pathogenen Bakterien sowie verminderter Zahl an Bifidobakterien und Bacteroidetes charakterisiert ist. Enterokokken und Proteobakterien, welche prädisponierend für die neonatale nekrotisierende Enterokolitis (NEC) sind, wurden ebenfalls vermehrt detektiert (9).

Den Einfluss auf das Mikrobiom durch die Gabe von Antibiotika konnte eine andere Studiengruppe zeigen, indem sie Proben von Frühgeborenen mit und ohne Antibiotika Behandlung mittels 16S rRNA Amplication Sequencing verglichen. Es konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei die mit Antibiotika behandelten Kinder eine reduzierte Anzahl an Bacteroidetes und Bifidobakterien zeigte. Die Zusammensetzung des Mikrobioms war ähnlich den resistenten Bakterien auf der neonatologische Intensivbehandlungsstation (NICU) (14).

1.3.3 Umwelt und Lifestyle

Weiters wird beschrieben, dass Familienmitglieder die Kolonisierung des infantilen Darmmikrobioms beeinflussen. So konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass Geschwister von mehr Bifidobakterien besiedelt werden als Einzelkinder.

Auch die geographische Lokalisation findet hier Bedeutung. In Europa wird von einem sogenannten „geographischen Gradienten“ gesprochen. Erklärend hierfür ist, dass in verschiedenen Ländern auch Unterschiedliches gegessen wird, resultierend in einem verschiedenartigen Mikrobiom. Demnach werden Kindern in nordischen Ländern vermehrt von Bifidobakterien, Clostridien und Atopobium-Bakterien besiedelt, während in südländischen Gebieten Eubakterien, Laktobazillen und Bacteroides dominieren (9).

1.3.4 Säuglingsernährung

Der „Fütterungsmodus“ des Neugeborenen stellt einen wichtigen Faktor für die Entwicklung eines gesunden Mikrobioms dar.

Muttermilch, die insgesamt 700 Bakterienspezies beinhaltet, spielt sowohl für die bakterielle Kolonisierung als auch für die Gesundheit des Kindes eine Hauptrolle. Komplexe Oligosaccharide mit prebiotischer Aktivität, die also das Wachstum von spezifischen Bakteriengruppen, wie Staphylokokken und Bifidobakterien, fördern, sind ebenfalls in der Muttermilch zu finden. Im Gegensatz hierzu steht die Ernährung mit Flaschennahrung, bei der sich das Mikrobiom wiederum mit einer anderen Bakterienkomposition präsentiert. Die Diversität vergrößert sich im Laufe der ersten Lebensmonate mit dem Abstillen und der Einführung von Beikost (9).

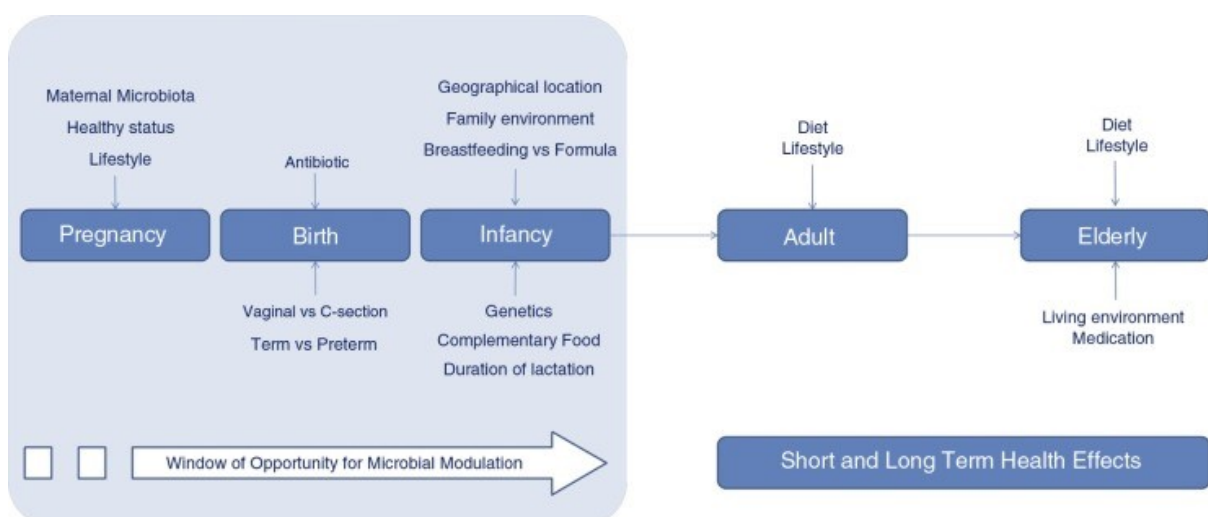


Abbildung 7 Faktoren, die das Mikrobiom beeinflussen (9)

2 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit stellt eine Übersichtsarbeit über das Thema „Das Mikrobiom des Neugeborenen“ dar, wobei das Augenmerk auf den Einfluss der Ernährung gelegt ist. Basierend auf einer reinen Literaturrecherche wurden sowohl elektronische Datenbanken wie „PubMed“ und „Google Scholar“ als auch Websites sowie Fachartikel für den Informationsgewinnung herangezogen.

Aufgrund der enorm großen Datenmenge wurde darauf geachtet, hauptsächlich rezente Studien zur Veranschaulichung des Themas zu benutzen um somit auch einen aktuellen sowie umfangreichen Überblick zu gestalten.

Die Anfertigung dieser Diplomarbeit geschah im Zeitraum von Februar 2019 bis März 2020.

Aufgrund der leichteren Verständlichkeit wird in dieser Diplomarbeit die männliche Sprachform gewählt und gilt, wenn nicht explizit ein Geschlecht im Besonderen gemeint ist, in gleicher Maße für beide Geschlechter.

3 Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom

3.1 Optimale Säuglingsernährung

Laut WHO und UNICEF Leitlinien sollten Neugeborene schon in den ersten Stunden nach der Geburt gestillt werden. Innerhalb der ersten sechs Monate sollte ausschließlich die Brust gegeben werden und mit Einführen der Beikost kann auf Verlangen des Kindes zusätzlich Muttermilch bis zum zweiten Lebensjahr verabreicht werden. Beginnend mit kleinen Mengen, soll man die Konsistenz und Vielfalt allmählich steigern. Wird ab dem zweiten Lebensjahr nicht mit Beikost begonnen, besteht die Gefahr, dass sich das Wachstum des Kindes verlangsamt.

Laut WHO ist vor allem eine optimale Ernährung in den ersten zwei Lebensjahren entscheidend, da dadurch Morbidität und Mortalität sowie das Risiko für chronische Erkrankungen sinken (15).

Insgesamt zeigen Kinder, die gestillt wurden, im späteren Leben ein niedrigeres Risiko an Fettleibigkeit zu erkranken, einen höheren IQ und infolge ein höheres Einkommen im Erwachsenenleben (15).

3.1.1 Muttermilch

Muttermilch wird als die optimale Ernährung für Säuglinge angesehen, da sie eine wichtige Quelle für Energie und Nährstoffe in den ersten Lebensmonaten darstellt (15).

Untersuchungen zeigen, dass Muttermilch viele bioaktive Stoffe beinhaltet, die die gastrointestinale und immunologische Funktion sowie die neurologische Entwicklung beeinflussen. Außerdem ist Stillen kostenlos und stärkt die Bindung zwischen Mutter und Kind (16). So finden sich nicht nur für Säuglinge, sondern auch für die Mütter viele Vorteile, wie zum Beispiel ein reduziertes Risiko an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken (15). Laut einer Studie werden aber weltweit gesehen nur 38% der Kinder ausschließlich gestillt (16).

3.1.1.1 Zusammensetzung

Muttermilch besteht aus vielen bioaktiven Inhaltsstoffen wie Kohlenhydrate, Proteine, Vitamine, Fette, Mineralien, Enzyme, Hormone und Immunzellen (16). Die drei

Hauptkomponenten bilden dabei Bakterien, Fettsäuren und HMOs (Humane Milch Oligosaccharide).

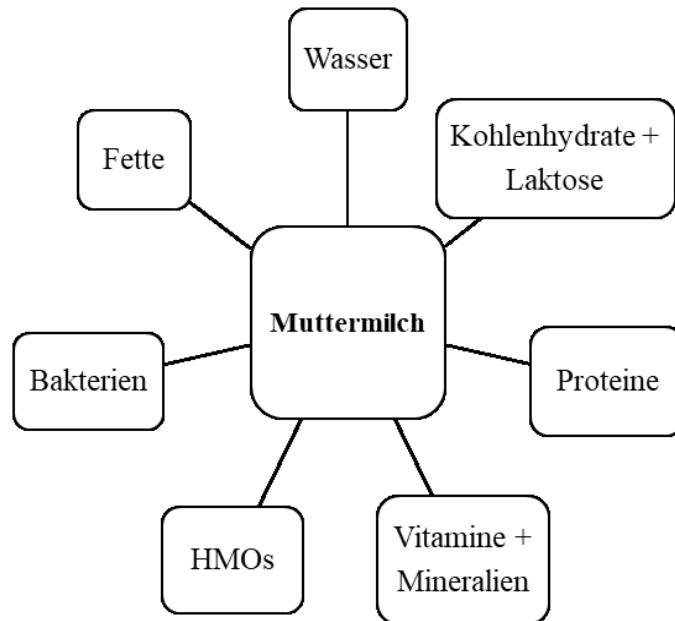


Abbildung 8 Zusammensetzung der Muttermilch

Ein Zusammenspielen und gegenseitiges Beeinflussen dieser Bestandteile sind laut vorliegenden Untersuchungsergebnissen sehr wahrscheinlich. Individuelle HMOs fördern oder hemmen das Wachstum spezifischer Bakterien in der Muttermilch und Fettsäuren beeinflussen ebenfalls die Zusammensetzung des Milchmikrobioms, das wiederum das Darmmikrobiom des Säuglings prägt (17).

Während des Stillvorganges verändert sich die Komposition in der Muttermilch und passt sich den Bedürfnissen des heranwachsenden Säuglings an. Ebenso spielen die Ernährung und Gesundheit der Mutter und andere Faktoren eine Rolle (16).

3.1.1.1.1 Das Muttermilch Mikrobiom

In früheren Zeiten wurde behauptet, dass Muttermilch steril sei. Anhand von vielen Analysen, bei denen bis zu 10^3 koloniebildende Einheiten pro Milliliter in der Milch von gesunden Frauen detektiert wurden, konnte diese Aussage jedoch widerlegt werden (18).

Diese Bakterien stellen die ersten Darmbewohner des Säuglings dar und sind entscheidend für eine gesunde Entwicklung des infantilen Darmmikrobioms. 27,7% der Darmbakterien gewinnt das gestillte Neugeborene im ersten Lebensmonat allein aus der Muttermilch (19).

Die Annahme, dass maternale Bakterien über die Muttermilch und den Hautkontakt in den kindlichen Darm gelangen und jenen besiedeln, konnte von Pannaraj PS et al verifiziert werden, indem sie Bakterienkonstellationen in der Muttermilch, der areolären Haut und kindliche Stuhlproben von gesunden Mutter-Kind Paaren untersuchten (19).

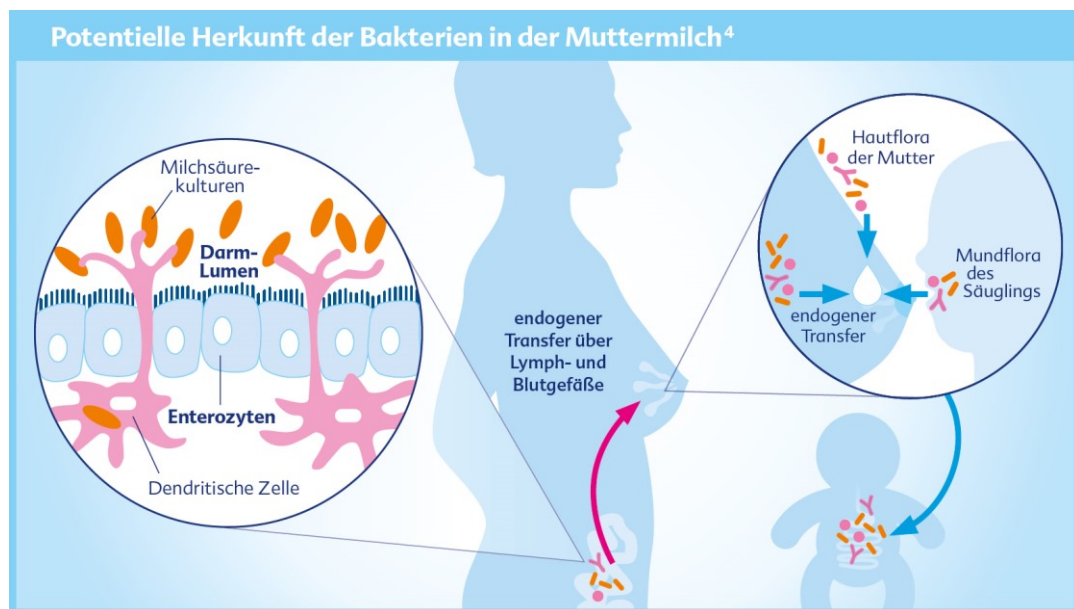


Abbildung 9 Potenzielle Herkunft der Bakterien in der Muttermilch (20)

So wie in Abbildung 9 gezeigt, ist anzunehmen, dass Bakterien über dendritische Zellen vom Darm der Mutter über Immunzellen in die Milchdrüsengänge, somit in die Muttermilch und in Folge in den Gastrointestinaltrakt des Säuglings gelangen (18).

Jene Bakterien, die über die Muttermilch und den Hautkontakt ausgetauscht werden, dominieren im ersten Lebensmonat und deren Auswirkungen auf die Mikrobiomzusammensetzung können sogar noch im Erwachsenenalter nachgewiesen werden. Mit zunehmendem Alter des Kindes nimmt der bakterielle Austausch zwischen Mutter und Kind ab und die Zusammensetzung des Mikrobioms verändert sich (19).

Eine Studiengruppe charakterisierte und verglich das bakterielle Ökosystem von Mund, Darm und Muttermilch von gesunden Mutter-Kind Paaren anhand von 16S rRNA Next-Generation Sequenzierung, wie in Abbildung 10 dargestellt (21).

Alle in die Studie miteinbezogenen Neugeborenen wurden auf natürlichem Weg zur Welt gebracht und ausschließlich mit Muttermilch gestillt. Weder Kinder noch Mütter erhielten Antibiotika oder Probiotika.

Als Ergebnis zeigte sich, dass das orale Mikrobiom hauptsächlich von Streptokokken besiedelt wurde. Bifidobakterien dominierten hingegen in den Stuhlproben, gemeinsam mit Enterobacteriaceae, Streptokokken, Bacteriacea, Staphylokokken und Laktobazillen.

Die Mikrobiota der Muttermilch jedoch war vielfältiger und zeigte eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Proben im Gegensatz zu dem fäkalen oder oralen Ökosystem. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Milchgänge als Umweltfilter agieren, die für das Überleben und die Proliferation derselben Bakterienspezies sorgen. Es zeigte sich eine geringe Dominanz von Streptokokken, Staphylokokken, Bifidobakterien und Laktobazillen (21).

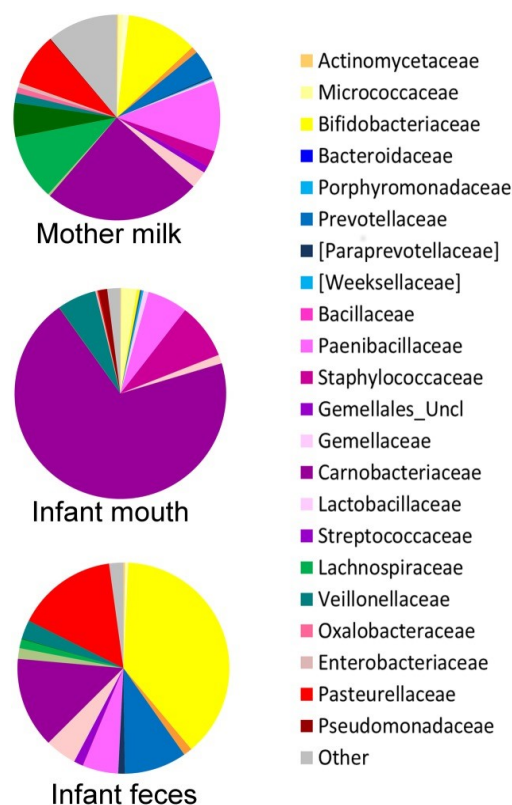


Abbildung 10 Durchschnittliche bakterielle Zusammensetzung von Muttermilch, kindlicher Mundhöhle und Stuhl (21)

In einer anderen Studie wurden Milchproben von gesunden Müttern speziell auf Laktobazillen und Bifidobakterienarten analysiert. In über zwei Drittel der Proben wurden

Lactobazillen und in einem Viertel Bifidobakterien detektiert. Über 50 verschiedene Konstellationen der einzelnen Gattungen konnte analysiert werden, was wiederum auf die mikrobielle Komplexität der Muttermilch hinweisen lässt (20).

3.1.1.1.1 Beeinflussende Faktoren

Verschiedenste Faktoren sind nun dafür verantwortlich, wie die Bakterienkonstellation der Muttermilch aufgestellt ist. Allgemein verändert sich die mikrobielle Zusammensetzung im Laufe der Laktationsperiode. Im Kolostrum, die in der späten Schwangerschaft produzierte Milch, dominieren beispielsweise Weisella, Leuconostoc, Staphylococcus, Streptococcus und Lactococcus, während die Muttermilch 1-6 Monate nach der Geburt hauptsächlich Veillonella, Leptotrichia und Prevotella beinhaltet. Letzteres ist möglicherweise auf die frequente Interaktion der Brust mit der oralen Mikrobiota des Kindes zurückzuführen (10).

Weiters spielen die geographische Lage, die Ernährung der Mutter und diverse perinatale Faktoren eine wichtige Rolle. Beispielsweise ist kalorienreiche Ernährung mit mehr Firmicutes Bakterien vergesellschaftet, während bei kalorienarmer Ernährung häufiger Bacteroides Bakterien zu finden sind.

Drei Möglichkeiten, wie die Nahrungszufuhr die Bakterienzusammensetzung der Muttermilch prägt, fasst eine Studiengruppe zusammen. Über die Nahrung aufgenommene Bakterien gelangen über den Darm in die Muttermilch, bestimmte Mikronährstoffe hemmen oder fördern dabei die Vermehrung der Bakterien im Darm und Nährstoffe, die über das Blut in die Brustdrüsen gelangen, haben wiederum einen Einfluss auf bestimmte Bakterien (18).

Die Gesundheit und Gewichtszunahme der Mutter haben einen großen Einfluss auf die Mikroben (22).

Bei übergewichtigen schwangeren Frauen oder Frauen, die während der Schwangerschaft viel Gewicht zugenommen haben, fanden sich in deren Darmmikrobiom eine größere Anzahl an Bacteroides und Staphylokokken, während Bifidobakterien weniger oft detektiert werden konnten. Dieser Unterschied spiegelt sich auch im Mikrobiom der Muttermilch wider. Kinder, die von an Allergien leidenden Müttern gestillt wurden, hatten ebenfalls eine niedrigere Anzahl von Bifidobakterien im Mikrobiom (22).

Weiters hat der Geburtsmodus Einfluss auf das Mikrobiom der Muttermilch. Dabei lassen sich Unterschiede zwischen vaginaler Geburt und Kaiserschnitt sowie geplantem Kaiserschnitt und Notfall Kaiserschnitt feststellen. Ursächlich dafür verantwortlich dürften hierbei Stress und Hormone sein. Mütter, die ihr Kind auf natürlichem Weg zur Welt gebracht haben, besitzen eine größere bakterielle Diversität mit einer Häufigkeit von Bifidobakterien und Laktobazillen in der Muttermilch (22).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine ungenügende Besiedelung mit Bifidobakterien im kindlichen Darm mit einem hohen BMI Wert der Mutter, einer übermäßigen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sowie einer Kaiserschnittgeburt zusammenhängen kann (22).

3.1.1.1.2 Humane Milch Oligosaccharide

Über 200 prebiotische Zuckerkomplexe, sogenannte Oligosaccharidisomere, kommen in der Muttermilch vor und bilden die optimalen Wachstumsfaktoren für die Mikrobiota (22).

Sie passieren den kindlichen Magen typischerweise unverdaut und stellen die Hauptnährstoffe für die Mikroben des Darms dar. Jene Darmbakterien spalten die HMOs und dadurch entstehen kleine Zuckermoleküle, die als Energielieferant agieren. Jene Zucker können von glykolytischen Mikroben weiter metabolisiert werden. Aufgrund dieser Metabolismen kann eine Versorgung des jungen Darms gewährleistet werden (10). Als sogenannte Präbiotika fördern sie wichtige Bakteriengruppen wie Staphylokokken und Bifidobakterien in ihrem Wachstum (22).

Zusätzlich spielen HMOs eine wichtige Rolle in der Pathogenabwehr (22), da sie antiinflammatorische Eigenschaften besitzen. Indem sie den Darm mit Lockmittel überschwemmen, werden Pathogene dadurch gebunden und können somit nicht in die Darmwand eindringen (16). Durch diese Mechanismen wird auch die Immunbalance aufrecht erhalten (23).

Viele dieser Oligosaccharide sind an Laktose gebunden. Besitzt das Neugeborene in seltenen Fällen nicht genug Laktase zur Verdauung, kann es zu Laktosemalabsorption und Intoleranz Syndromen kommen (16).

Fördern Wachstum „guter“ Bakterien
Stärken die Darmbarriere-Funktion
Beseitigen Pathogene im Darm
Fördern Immungleichgewicht

Tabelle 2 Wirkmechanismen von HMOs (23)

HMOs können als Glykokonjugate in der Muttermilch auch an andere Komponente (α 1,2-Fukosylverbindungen) gebunden sein und weisen ähnliche Charakteristiken auf wie HMOs. Zusammen werden sie als HMGs (Humane Milch Glykane) bezeichnet. Ein wichtiges Gen in den Milchdrüsen, um diese HMGs aufzubauen, ist das Fucosyltransferase-2 Gen, auch „Sekretor“-Gen genannt. Dieser Name ist auf seine Funktion in der Expression der AB0- Blutgruppen in verschiedenen Körpersekreten zurückzuführen. Bei einem Großteil der Menschen ist dieses Gen jedoch mutiert und somit inaktiv (24).

Demnach unterscheidet man nicht sekretierende und sekretierende Mütter, wobei sich die Menge an fukosylierten HMOs während der Laktationsperiode stetig ändert. Dadurch bieten sich dem Säugling verschiedene Vor- und Nachteile.

Eine Studie fand beispielsweise heraus, dass Kinder, die von sekretierenden Müttern gestillt wurden, einen stärkeren Widerstand gegen Durchfallerkrankungen aufweisen. Weiters wurden Unterschiede im Überleben von Frühgeborenen abhängig vom Sekretorstatus beschrieben (24).

HMOs, die nun diese α 1,2-Fukosylverbindungen besitzen, fördern durch präbiotische Aktivität das Bifidobakterienwachstum im infantilen Darm. Wie in Abbildung 11 dargestellt, wurde bei „Sekretor-gestillten“ Kindern eine frühere und vermehrte Ansammlung von Bifidobakterien festgestellt. Kinder, die von „nicht-sekretierenden“ Müttern gestillt wurden, zeigten hingegen eine verzögerte Kolonisierung und in Folge eine verringerte Menge an Bifidobakterien (24).

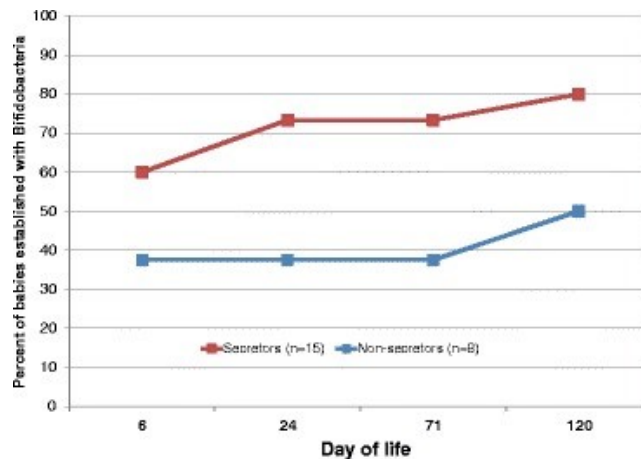


Abbildung 11 Bifidobakterienanzahl in Abhängigkeit vom Sekretorstatus (24)

3.1.1.1.3 Fettsäuren

Fette, hauptsächlich Triglyceride, sind eine der wichtigsten Komponenten in der Muttermilch. Sie sind nicht nur Träger von Geschmack und Aroma, sondern liefern Energie und sind an der ZNS-Entwicklung beteiligt (16).

Während der Laktationsperiode verändert sich der Fettgehalt durchschnittlich von 3,5% zu 4,5%. Die Muttermilch beinhaltet außerdem zwei essenzielle Fettsäuren, Linolsäure und α -Linolensäure, die wiederum in Arachidonsäure (AA), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) umgewandelt werden. AA, EPA und DHA spielen eine wichtige Rolle in Bezug auf Wachstum, Entzündungsreaktion, Immunfunktion, Sehvermögen, kognitive Entwicklung und Bewegungssystem beim Neugeborenen (16).

3.1.1.1.4 Proteine

Kasein und Molke sind die zwei Proteinklassen, die in der Muttermilch vorzufinden sind und besitzen bioaktive sowie nicht nutritive Funktionen. Nach der Nahrungsaufnahme kommt es zum sofortigen Abbau und es werden Aminosäuren für die Absorption und den Verbrauch freigesetzt. Alpha-Laktalbumin, Laktoferrin und sekretorisches IgA bilden dabei die wichtigsten Molkeproteine (16).

Kasein wirkt unterstützend, um Verbindungen mit Kalzium und Phosphor zu bilden. Alpha-Laktalbumin spielt bei der Laktosesynthese eine essenzielle Rolle und bindet sowohl Kalzium als auch Eisenionen. Laktoferrin und Lysozyme verhindern die Ausbreitung von potenziell pathogenen Bakterien und somit Erkrankungen. IgA Antikörper zerstören ebenfalls pathogene Bakterien und sorgen zusätzlich für einen Schutz der Darmschleimhaut (16).

3.1.1.2 Bedeutung für infantiles Darmmikrobiom

Muttermilch und deren einzigartige Bestandteile, die von bestimmten Faktoren abhängig sind und variieren können, haben eine Auswirkung auf die Zusammensetzung der infantilen Mikrobiota und daraus resultierend einen großen Einfluss auf die Gesundheit des Kindes (22).

Anhand neuer Detektionsmöglichkeiten konnte gezeigt werden, dass eigentlich das Abstillen und weniger der Beginn von fester Nahrung hauptverantwortlich für die kompositionelle und funktionelle Reifung des Darmmikrobioms ist (25).

Bei Untersuchungen wurden vermehrt Bifidobakterien und Lactobazillen Spezies im Darm von gestillten Kindern detektiert (25). Diese Bakterien haben einen besonderen Stellenwert und Bedeutung für den Säugling (20).

3.1.1.2.1 Probiotika

Als Probiotika werden lebende Mikroorganismen bezeichnet, die dem Wirt viele Vorteile bringen, wenn sie im Darm reichlich vorhanden sind. Bifidobakterien sowie Lactobazillen gehören zu dieser Gruppe und können als probiotisch bezeichnet werden, wenn sie gewisse Voraussetzungen erfüllen, wie in Tabelle 3 zusammengefasst (26).

Nachweis der gesundheitsfördernden Wirkung
Produktion von Milchsäure und weiterer Substanzen mit bakteriostatischer oder bakterizider Wirkung
Überleben der Magenpassage und Vermehrungsfähigkeit im Darm
Nachweis von genetischer Stabilität, um krankmachende Mutationen ausschließen zu können

Tabelle 3 Voraussetzungen von Probiotika (26)

Während des ersten Lebensmonats finden sich weltweit am häufigsten die Bifidobakterienspezies im Darm von Säuglingen. Dazu gehören unter anderem *B.infantis*, *B.breve* und *B.bifidum*. Deren Häufigkeit variiert wiederum stark in Abhängigkeit von der Umwelt und genetischen Faktoren.

Bifidobakterien verbleiben die gesamte Kindheit im Darmlumen und bei einem großen Prozentsatz der Menschen findet man sie dort noch im hohen Alter. Sie werden allgemein als die wichtigsten Mikrobiom Bakterien für Kinder angesehen (27).

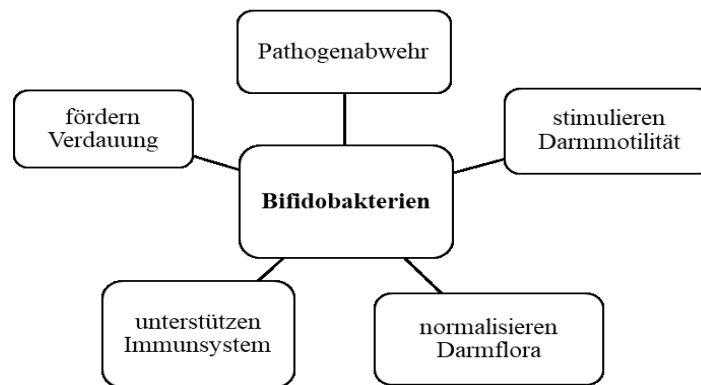


Abbildung 12

Ebenso lassen sich Laktobazillenspezies wie zum Beispiel *L.acidophilus* oder *L.casei* im Darm von gestillten Kindern detektieren. Sie übernehmen ebenfalls eine wichtige Rolle für die Gesundheit des Neugeborenen (28).

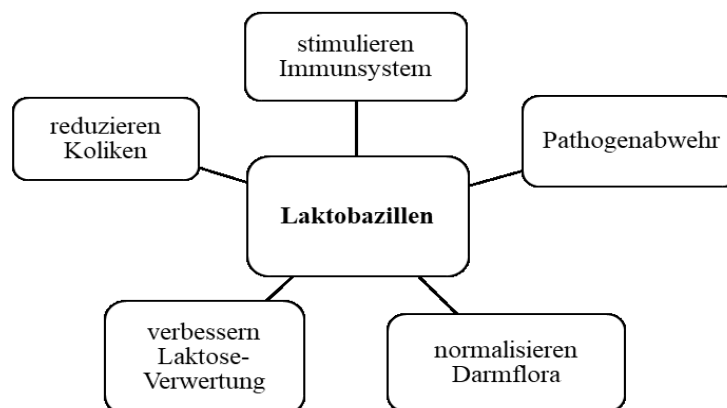


Abbildung 13

3.1.1.2.1 Bifidobakterien und Laktobazillen

Bifidobakterien und Laktobazillen spielen vor allem für die Pathogenabwehr im Darm eine große Rolle (26). Indem sie Kohlenhydrate fermentieren, produzieren sie Säure sowie spezielle antimikrobielle Substanzen (28) und schaffen dadurch ein saures Darmmilieu. Pathogenen Organismen ist es in Folge nicht möglich sich dort anzusiedeln (26). Bifidobakterien erhalten außerdem die immunologische und protektive Funktion in den Epithelzellen und stärken damit zusätzlich die Barrierefunktion des Darms (27).

Diese Annahmen bestätigen sich in Studien, die zeigen konnten, dass Darminfektionen sowie der Schweregrad von akuter Diarrhoe (27) durch den Zusatz von Bifidobakterien und Laktulose in Formulanahrungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe reduziert werden konnte (28).

In einer Studie wurde die Auswirkung von der Verabreichung von *Laktobazillus reuteri* auf den Krankheitsverlauf von Säuglingen mit Darmkoliken beobachtet. Der darauffolgende Abfall von Calprotectin im Stuhl und der Rückgang von gramnegativen Organismen wie Klebsiellen, Veillonella und Proteusbakterien waren mit einem Sistieren der Koliken und somit der Beschwerden assoziiert (29).

Weiters stärken jene probioetischen Bakterien das Immunsystem. Beispielsweise konnten nach dreiwöchiger Gabe von fermentierter Milch, die mit *L. acidophilus* versetzt wurde, im Blut eine gesteigerte phagozytische Leukozytenaktivität sowie eine erhöhte Anzahl von IgA nachgewiesen werden (28).

Probiotika dürften laut einiger Studien bei der Prävention und Behandlung von allergischen Erkrankungen eine Rolle spielen (27). Es gibt Hinweise dafür, dass durch die Zugabe von Probiotika Ekzeme und in weiterer Folge Allergien verhindert werden können. Jedoch werden die genauen Mechanismen noch nicht verstanden und zukünftige Untersuchungen zu diesem Thema sind notwendig (30).

Darmbakterien beeinflussen ebenso den Lipidstoffwechsel und dürften bei der Prävention von Hypercholesterinämien von Nutzen sein. Diesbezüglich zeigten Blutuntersuchungen von Säuglingen, die Formulamilch mit *L. acidophilus* zu trinken bekamen, niedrigere Cholesterinwerte verglichen mit den Kindern, die keine Bakterien erhielten (28).

Ein weiterer gesundheitlicher Vorteil von Laktobazillenspezies wie *L. acidophilus* und *L. casei* ist die Produktion von Milchsäure, die die Verdauung von Laktose gewährleistet. Dadurch kommt es insgesamt zu einer verbesserten Laktose Verwertung (28).

Eine mögliche antikanzerogene Aktivität von Bifidobakterien und Laktobazillen wurde ebenfalls in mehreren Studien beschrieben. Bei Versuchen mit Mäusen wurde ein Rückgang von Tumorzellen beobachtet, nachdem jenen Mäusen *Azidophilus* Milch verabreicht wurden. Möglicherweise spielen hier Makrophagen eine Rolle, die das

Wachsen von Tumorzellen beeinflussen. Insgesamt dürften aber viele weitere Mechanismen zu diesem antikanzerogenen Effekt beitragen (28).

Weiters konnte bei Untersuchungen von keimfreien Mäusen aufgrund deren IgE Antwort herausgefunden werden, dass die mikrobielle intestinale Besiedelung mit Bifidobakterien eine Voraussetzung für das Entstehen und die Aufrechterhaltung einer oralen Toleranz ist. Zusätzlich dürften die Bakterien die postnatale Entwicklung der HPA-Stress Antwort im frühen Entwicklungsstadium von Mäusen beeinflussen. Durch das Zuführen von B.infantis konnte eine zuvor erzeugte Stressreaktion wieder rückgängig gemacht werden (27).

1. Modifizierung der Darmflora von Säuglingen
2. Prophylaktische und therapeutische Funktion
3. Immunsystemstimulierung
4. Serum Cholesterol Kontrolle
5. Verbesserte Laktoseverwertung (Lactobazillen)
6. Mögliche antikanzerogene Aktivität

Tabelle 4 Vorteile von aufgenommenen Bifidobakterien und Lactobazillen (28)

Früher Kontakt mit probiotischen Muttermilchbakterien hat also einen großen Einfluss auf viele Stoffwechselvorgänge im Körper sowie auf die Entwicklung des Immunsystems (18).

Insgesamt zeigen gestillte Kinder einen Schutz gegen Infektionen sowie ein geringeres Risiko später an Adipositas, Asthma, atopischer Dermatitis, NEC, Gastroenteritis oder SIDS (sudden infant death syndrom) zu erkranken (18).

3.1.2 Alternativen zur Muttermilch

3.1.2.1 Spendermilch

Frühgeburten, Krankheit, Stress, Medikamenteneinnahme, wenig soziale Unterstützung oder Unfähigkeit das Kind zur Brust zu führen, resultieren in einer verminderten Milchproduktion und somit in einem ungenügenden Milchangebot für den Säugling (31). Wenn die eigene Muttermilch (MOM) somit nicht verfügbar ist, empfiehlt die WHO und die American Academy of Pediatrics pasteurisierte Spendermilch (DM) (16).

Aufgrund des Pasteurisierungsvorganges werden jedoch die üblicherweise in der Muttermilch vorkommenden Mikroben zu einem großen Teil zerstört. Ebenso kommt es zu einer signifikanten Abnahme von lebenden Immunzellen, bioaktiven Proteinen und Enzymen, die normalerweise Vorteile für die lebenslange Gesundheit des Kindes mit sich bringen (16).

Eine Studiengruppe forschte zu diesem Thema und mittels 16S rRNA Sequenzierung wurden Stuhlproben von „MOM“ und „DM“-Kindern analysiert. Die bakterielle Diversität im Darm war bei „MOM“-Kindern gesteigert und charakterisierte sich durch eine Häufigkeit von Bifidobakterien und Bacteroides, während Staphylokokken bei den „DM“-Kindern dominierten. Außerdem wurde bei den Säuglingen, die Muttermilch erhielten eine bessere Fütterungstoleranz sowie ein höheres Gewicht beobachtet (32).

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob durch eine Transferierung von eigenen Muttermilchmikroben in eine Spendermilch eine ähnliche Bakterienkomposition hervorgerufen werden kann. Obwohl verschiedene Bakteriengattungen vorhanden waren, glich sich die Diversität beider Proben. 40% der Bakterienfamilien konnten in der Spendermilch nach vierstündiger Inkubationszeit wachsen. Dieses Ergebnis beweist, dass eine Übertragung von Bakterien und somit eine „Personalisierung“ der Spendermilch möglich ist. Durch diese Methode könnte somit trotz fehlender eigener Muttermilch eine stabile und gesunde Darmmikrobiota für das Kind aufgebaut werden (33).

In Abbildung 14 werden nun überblicksmäßig die möglichen Ernährungsarten für Frühgeborene dargestellt. Die erste Wahl ist die eigene Muttermilch, gefolgt von

pasteurisierter Spendermilch und Formulanahrung auf Kuhmilchbasis. Die Zusammensetzung der einzelnen Milchtypen ist dabei jeweils unterschiedlich (31).

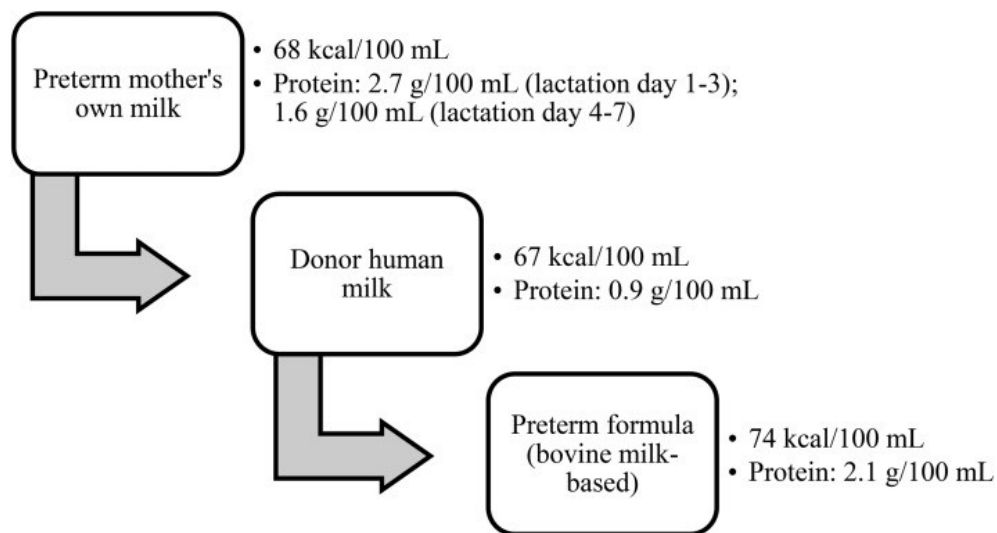


Abbildung 14 mögliche Ernährung für Frühgeborene (31)

Die Komposition der Muttermilch verändert sich im Laufe der Laktationsperiode, um die Bedürfnisse des Kindes während unterschiedlichen Entwicklungsstadien zu stillen. In der frühzeitigen Muttermilch beispielsweise finden sich in den ersten Wochen mehr Proteine als in der termingerechten Muttermilch. Proteine sind vor allem für Frühgeborene wichtig um das Wachstum, den Stoffaufbau und die Gehirnentwicklung zu fördern. Jedoch reicht das Angebot an Mikro- und Makronährstoffen der frühzeitigen Muttermilch nicht aus, weswegen Zusatzstoffe hinzugefügt werden oder auf eine andere Ernährung, wie etwa DM oder Formulanahrung, umgestiegen werden muss (31).

3.1.2.2 Formulanahrung

Weiters gibt es als Alternative zum Stillen die sogenannte Formulanahrung, die als Basis entweder Kuhmilch oder Sojamilch beinhaltet. Generell ist die Komposition der Milchnahrung strikt geregelt und muss aus genügend Wasser, Kohlenhydraten, Proteinen, Fetten, Vitaminen und Mineralien bestehen (16).

3.1.2.2.1 Kuhmilch als Basis

Die meisten Formulanahrungen werden aus Kuhmilch hergestellt. Weil jene Milch allerdings einen höheren Fettanteil sowie größere Mengen an Mineralien und Proteinen beinhaltet, muss die Milch entrahmt und verdünnt werden, um so der Brustmilch mehr zu ähneln (16). Ansonsten können die Kinder die Nährstoffe nicht verwerten und sie

bekommen zu wenig Vitamin E, Eisen oder essenzielle Fettsäuren. Hohe Proteinmengen in Formulanahrungen sind laut neuesten Studien mit einer übermäßigen Gewichtszunahme assoziiert, die im späteren Leben zu einem 20%igen Risiko, an Adipositas zu erkranken, führen kann (16).

Nach Empfehlungen der American Academy of Pediatrics sollten Kinder unter einem Jahr deshalb keine unpasteurisierte Kuhmilch anstelle von Muttermilch oder Formula Nahrung zu trinken bekommen (16).

3.1.2.2 Beimengung von Pre- und Probiotika

Herkömmliche Säuglingsfertiernahrungen beinhalten weitaus weniger bioaktive Moleküle, die sonst so zahlreich in der Muttermilch zu finden sind. Zwar beinhalten sie Oligosaccharide, diese jedoch in niedriger Konzentration sowie weniger komplex und vielfältig im Vergleich zu HMOs. Beispielsweise kommen fukosylierte Zucker, wie 2'-Fucosyllactose, die unter anderem das Bifidobakterienwachstum beeinflussen (22), seltener vor (3).

Schon in den 1970er Jahren war bekannt, dass Formulanahrung zu einer anderen Komposition des Darmmikrobioms führt und mittels neuer Technologien wurden prebiotische Oligosaccharide beigemischt (3).

Prebiotika sind nicht verdaubare Kohlenhydrate, die das Wachsen und die Aktivität von bestimmten Bakterien im Gastrointestinaltrakt stimulieren und zur Darmgesundheit beitragen (34).

Heutzutage ist es schon möglich synthetisierte Oligosaccharide, die chemisch ident wie HMOs aufgebaut sind, zu supplementieren (16).

Es gibt nun genügend Hinweise dafür, dass Prebiotika wie Galactooligosaccharide (GOS), Fruktooligosaccharide (FOS), Polydextrose oder eine Mischung das Wachstum von bestimmten Bakterien stimulieren (3) und so eine ähnliche Mikrobiomkonstellation wie bei gestillten Kindern entstehen kann (25).

Studien konnten ebenso zeigen, dass eine Kombination von Laktobazillen und/oder Bifidobakterien mit Prebiotika eine günstige Interaktion mit sich bringt.

Säuglingsfertiernahrungen, die jene Prebiotika enthalten, sollten schon früh verabreicht werden, um das Mikrobiom günstig beeinflussen zu können (34).

Ebenso konnten bei Frühgeborenen vorteilhafte Effekte beobachtet werden. Bei einem Vergleich von Neugeborenen, die mit Probiotika versetzte Formula Nahrung erhielten und Neugeborenen, die mit einer Standard Formula Mischung gefüttert wurden, konnten in der ersten Gruppe deutlich höhere Zahlen an Bifidobakterien entdeckt werden, während E. coli und Enterokokken reduziert vorkamen (34).

Zusammenfassend haben Säuglinge, die diese supplementierte Säuglingsfertigmilch erhalten, insgesamt einen niedrigeren PH-Wert im Stuhl, bessere Stuhlkonsistenz und Stuhlfrequenz sowie vermehrt Bifidobakterien im Darm als jene, die nicht supplementierte Formula Nahrung erhalten (34).

In Tabelle 5 werden die jeweiligen Mengen der Inhaltsstoffe von Muttermilch, Tiermilch und Formulanahrungen nochmals zusammengefasst und gegenübergestellt.

	Muttermilch	Tiermilch	Formulanahrung
Proteine	richtige Menge, gut verdaubar	zu viel, schwer zu verdauen	teilweise verbessert
Fett	genügend essenzielle Fettsäuren, Lipase zur Verdauung	nicht genügend essenzielle Fettsäuren, keine Lipase	keine Lipase
Wasser	genug	erforderlich	eventuell erforderlich
immunologische Eigenschaften	vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden

Tabelle 5 Unterschiede von Muttermilch, Tiermilch und Formulanahrung (35)

3.1.2.2.3 Sojamilch als Basis

Für Säuglinge mit Galaktosämie, kongenitalen Laktasemangel, Koliken oder Milchallergien, bieten auf Sojamilch basierende Formulanahrungen eine effektive Alternative (36).

Laut Empfehlungen sollten Sojaprodukte aber nicht für Kinder unter 6 Monaten mit Nahrungsalergien verwendet werden. Aufgrund des Phytoöstrogengehalts und die dadurch mögliche Gefährdung des Kindes, sollten jene Nahrungsmittel mit Vorsicht verwendet werden (16).

Laut Studien unterscheidet sich das Mikrobiom jener Säuglinge grundsätzlich von den „MOM“-Kindern. Charakterisiert ist es durch eine geringe Anzahl an Bifidobakterien. Reichlich genetisches Werkzeug ist jedoch vorhanden, um SCFAs zu produzieren (37).

3.1.3 Muttermilch vs. Formulanahrung

Zusammenfassend gibt es grundlegende Unterschiede der infantilen Darmmikrobiota und in Folge auch verschiedene Vor- und Nachteile für die lebenslange Gesundheit, abhängig davon ob die Kinder gestillt oder mit Formula Nahrung ernährt wurden (10).

Untersuchungen konnten zeigen, dass Bifidobakterien die am häufigsten vorkommenden Organismen im Darm von gestillten Kindern darstellen, während Enterokokken und Clostridien bei Kindern, die mit Formulanahrung ernährt wurden, dominieren (10).

Außerdem ähnelt das Mikrobiom von Formula-Kindern schneller dem vom erwachsenen Darm und besitzt früher eine größere bakterielle Diversität (36).

Auch das orale Mikrobiom unterscheidet sich je nach Stillmethode. Bei gestillten Kindern wurden orale Laktobazillen mit antimikrobiellen Eigenschaften gefunden, im Gegensatz zu Formula Ernährten (10).

Muttermilch bietet dem Säugling durch seine vielfältigen bioaktiven Substanzen einen Schutz gegen pathogene Keime und vermindert somit das Risiko Infektionskrankheiten zu erwerben. Weiters wirkt es unterstützend auf das Immunsystem und beugt allergischen Erkrankungen vor (18).

Gestillte Kinder zeigen außerdem ein niedrigeres Risiko im späteren Leben an Adipositas zu erkranken (18). Im Vergleich zu Formula ernährten Kindern, weisen sie in den ersten Lebensmonaten eine geringere Wachstumskurve auf. Schnelleres Wachstum und höhere Gewichtszunahme könnten später zu einem höheren Adipositasrisiko führen (38).

Formulanahrung kann weiters zum Entstehen einer späteren Insulinresistenz und Diabetes Mellitus 2 beitragen. Bei formulaernährten Säuglingen wurden höhere C-Peptid Konzentrationen sowie höhere Glukosewerte festgestellt. Im Gegensatz dazu besitzen gestillte Kinder 3% niedrigere Insulinwerte im späteren Leben (38).

Weiters hat die frühe Ernährung Einfluss auf kardiovaskuläre Faktoren. Laut Studien könnte es einen Zusammenhang zwischen Formulanahrung und Hypertonie sowie einem höheren Risiko für Arteriosklerose geben (38).

Muttermilch	• verbessertes Immunsystem • reduziertes Allergierisiko • normale Gewichtszunahme • niedrigeres Adipositasrisiko
Formulanahrung	• höheres Allergierisiko • schnellere Gewichtszunahme • höheres Adipositasrisiko • höheres DM Typ 2 Risiko

Abbildung 15 Muttermilch vs Formulanahrung

Demnach wird versucht, sowohl Nährstoffe als auch Mikroben, die in der Muttermilch zu finden sind, in der Formulanahrung nachzuahmen. Laut neuesten Studien mögen jene Bakterien zwar gleich aussehen, aber sie unterscheiden sich grundlegend in ihrem Metabolismus.

Dazu wurde das Darmmikrobiom von 60 Säuglingen über einen längeren Zeitraum analysiert. Muttermilch besitzt direkt nach der Geburt einen hohen Proteinanteil, der aber im Laufe der Zeit wieder abnimmt. Dieser Mangel an Proteinen wurde im Mikrobiom der „MOM“- Säuglinge kompensiert, indem sich Bakterien vermehrten, die jene Aminosäuren wie Methionin, Isoleucin, Cystein, Serin, Threonin und Arginin synthetisieren konnten. Im Gegensatz dazu synthetisierten Bakterien im Darm von Formula ernährten Säuglingen ganz andere Aminosäuren. Methionin und Cystein, Aminosäuren die eigentlich häufiger in Säuglingsfertiernahrung als in Muttermilch vorkommen, wurden vermindert detektiert. Histidin und Tryptophan, die kaum in Formulanahrung vorkommen, waren hingegen vermehrt vorhanden. Weiters konnte gezeigt werden, dass durch den Zusatz von Zuckermolekülen, die die HMOs nachahmen, zwar vermehrt Bifidobakterien im Darm gefunden werden konnten, sich jedoch deren metabolische Endprodukte von „MOM“-Kindern stark unterscheiden (37).

3.1.4 Beikost

3.1.4.1 Optimaler Beginn

Der Wechsel vom alleinigen Stillen zur festen Nahrung startet typischerweise im Alter von 4 bis 6 Monaten und zieht sich bis zum 2 Lebensjahr hin. Die WHO empfiehlt dabei ein stufenweises Heranführen der ergänzenden Nahrung, wobei das Kind währenddessen noch immer mit Muttermilch oder Formulanahrung gestillt werden soll. Wenn die benötigten Nährstoffe durch das Stillen nicht länger geliefert werden können, wird das Abstillen notwendig. Mit 6 Monaten zeigen Säuglinge dann typischerweise, dass sie das Interesse am Stillen verlieren (36). Zeichen dafür sind alleiniges Sitzen sowie eine gute Kopfkontrolle und das Öffnen des Mundes, wenn ihnen feste Nahrung angeboten wird (39).

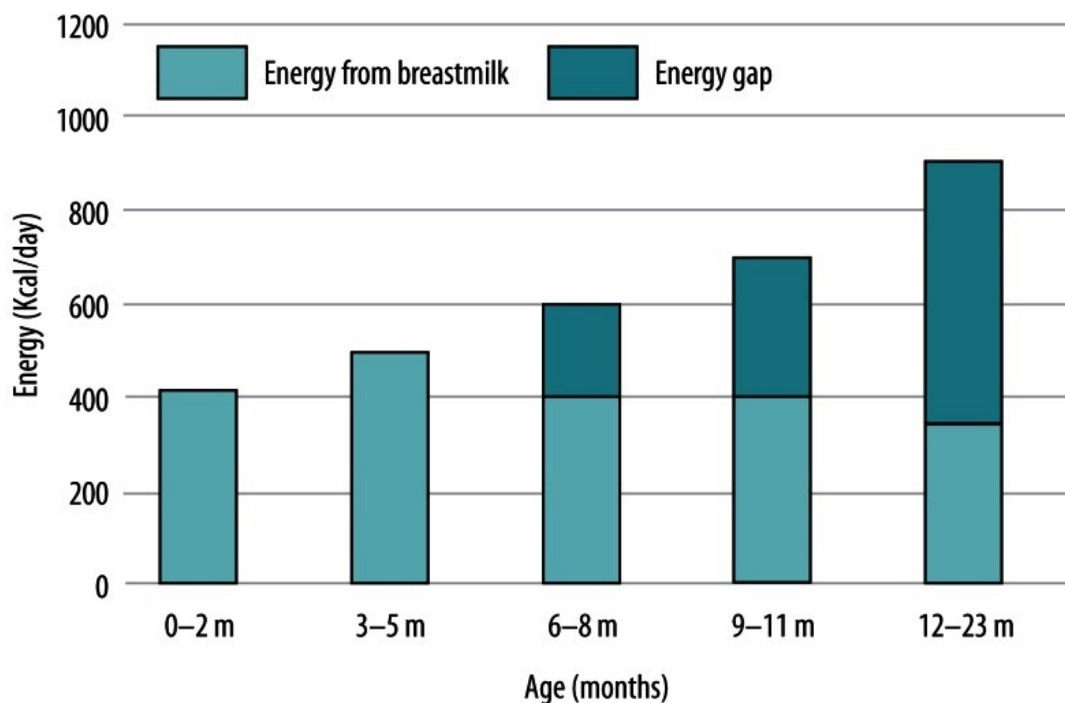


Abbildung 16 Benötigte Energie (altersabhängig) und Energiezufuhr durch Muttermilch (40)

Abbildung 16 zeigt wieviel Energie Kinder bis 2 Jahren benötigen und wie viel davon durch Muttermilch gedeckt werden kann. Die Grafik veranschaulicht, dass der Energiebedarf bis zum 6 Lebensmonat durch die Milch allein gestillt werden kann, danach herrscht vermehrter Energiebedarf, der durch ergänzende Nahrung gedeckt werden muss.

Je älter die Kinder werden und je weniger Muttermilch sie bekommen, umso mehr Essen wird benötigt, um diese Energielücke zu füllen (40).

3.1.4.2 Auswirkung auf das Mikrobiom

Es ist nun von großer Bedeutung, dass das Abstillen rechtzeitig geschieht, damit sich das Verdauungssystem richtig entwickeln kann. Denn zu diesem Zeitpunkt sind die Pankreasfunktion, die Dünndarmabsorption und die Fermentationsleistung noch unterentwickelt und somit kann noch keine richtige Verdauung stattfinden. Währenddessen werden durch die Beikost eine gewaltige Anzahl an nicht verdaubaren Kohlenhydraten vom Dickdarm aufgenommen und erlauben somit das Wachsen von vorteilhaften Bakterien, die allein durch die Muttermilch nicht proliferieren können (36). Bakterien wie Bacteroidetes und Firmicutes, die vor allem beim Erwachsenen vorkommen, reichern sich im Darm an und daraus resultierend finden sich höhere Levels von fäkale SCFAs (10).

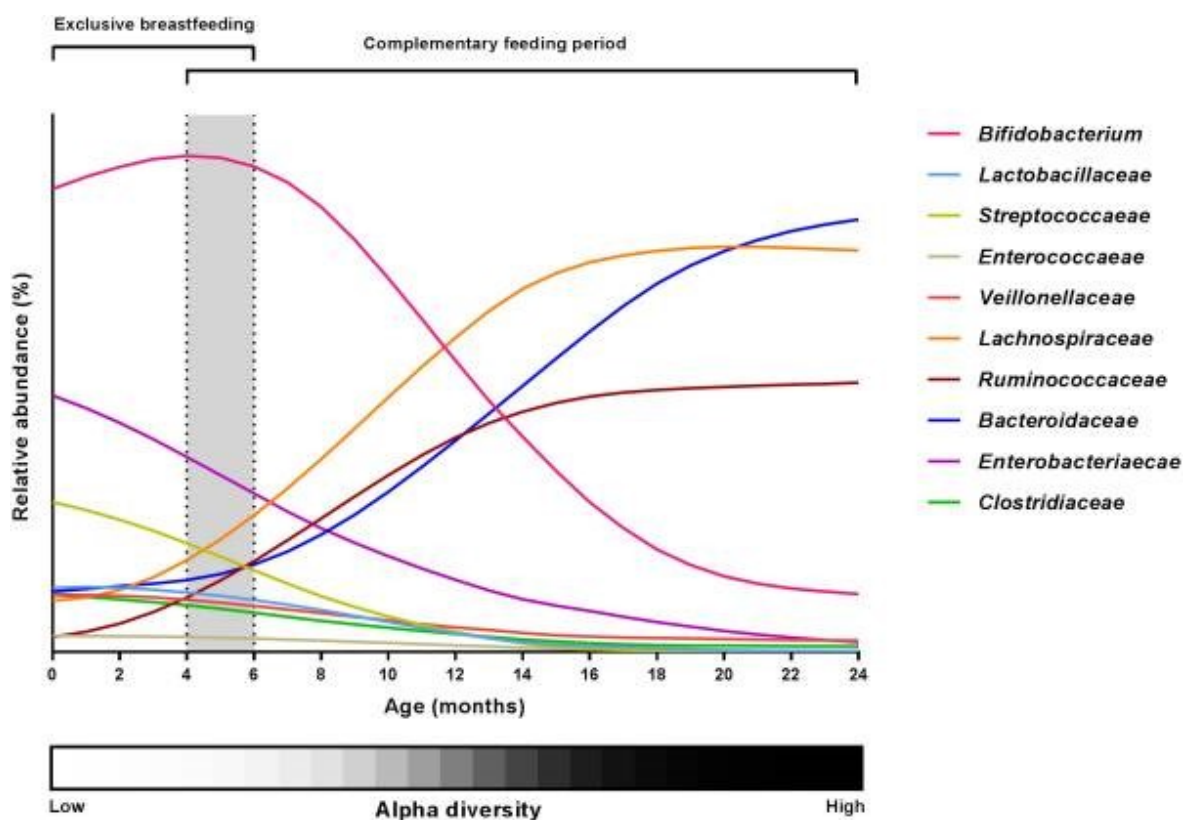


Abbildung 17 Veränderung der intestinalen Bakterienkomposition in den ersten 2 Lebensjahren (41)

In Abbildung 17 wird die bakterielle Veränderung im kindlichen Darm vor und nach der Einführung von Beikost dargestellt. Demnach charakterisiert sich das Mikrobiom in der Periode, in der das Kind ausschließlich mit Muttermilch gestillt wird, durch eine relativ

große Anzahl an Bifidobakterien und einer kleineren Menge von muttermilchassoziierten Bakterien wie Lactobazillen, Veillonellaceae oder Enterobacteriaceae. Insgesamt herrscht eine niedrige Diversität. Solange das Kind allerdings noch gestillt wird, wird diese Komposition nur bis zu einem bestimmten Grad durch Mischfütterung und dem Einführen von fester Nahrung beeinflusst (41).

Die Diversität nimmt zu, wenn dem Kind immer mehr Beikost zugeführt wird. Bakterien, die zuvor noch in der Darmflora dominierten, nehmen nun ab und vielfältige Bakteriengruppen wie Lachnospiraceae oder Ruminococcaceae nehmen zu, möglicherweise aufgrund der nun im Darm vorkommenden Ballaststoffe und Proteine (41). Spezies, die also Kohlenhydrate verwerten können und in metabolische Prozesse involviert sind, kommen nun häufiger vor (10).

Laut Studien beeinflusst hauptsächlich das Abstillen und nicht das Einführen von fester Nahrung das Mikrobiom in seiner Komposition und funktionellen Reifung (25).

3.1.4.3 Empfohlene Nährstoffe

Laut „Center for Disease Control and Prevention“ (CDC) sollte dem Kind festes Essen schrittweise zugeführt werden, um sicherzugehen, dass keine häufigen Lebensmittelallergien vorhanden sind (36).

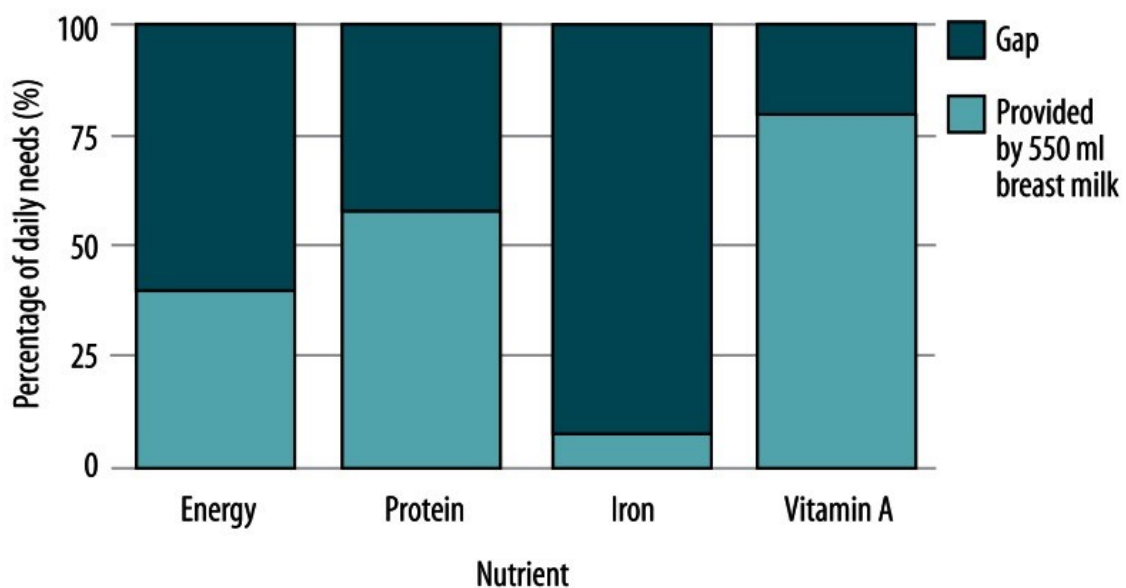


Abbildung 18 Benötigte Nährstoffe für den Säugling (40)

Durch die Beikost muss, wie in Abbildung 18 dargestellt, der tägliche Bedarf an Energie, Proteinen, Eisen und Vitamin A gedeckt werden, was allein durch Muttermilch nicht

möglich ist, wie der hellblaue Balken zeigt. Zu sehen ist auch, dass Eisen den größten Zuführungsbedarf hat (40).

3.1.4.3.1 Eisen und Vitamin D

Säuglinge werden zwar mit einem Eisenvorrat, der von der Mutter stammt, geboren, jedoch ist dieser mit dem 6. Lebensmonat aufgebraucht (36). Eisen ist essenziell um Hämoglobin, das den Sauerstoff bindet und damit die Organe versorgt, zu synthetisieren (36). Tierische Produkte wie Fleisch, Innereien, Geflügel oder Fisch stellen somit wichtige Nahrungsmittel dar (40).

Herrscht ein Eisenmangel, wirkt sich das auch auf das intestinale Mikrobiom aus. Während die meisten Bakterien für ihr Überleben, Wachstum und Proliferation Eisen benötigen, haben Bifidobakterien und Laktobazillen wenig bis gar kein Bedürfnis nach Eisen und kommen somit auch häufiger in der Darmflora von Säuglingen mit Eisenmangel vor (36). Ebenso wurde eine verminderte Produktion an SCFAs beobachtet (42).

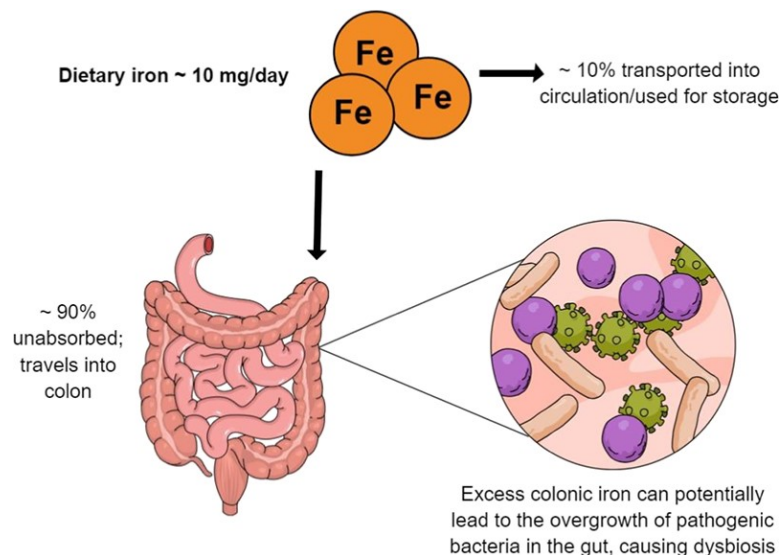


Abbildung 19 Effekt von Eisen auf das Mikrobiom (42)

Neueste Studien haben herausgefunden, dass durch einen Überschuss an Eisen das Wachstum von potenziell pathogenen Bakterien gefördert und somit eine Dysbiose entstehen könnte. Da nur ein geringer Anteil des Eisens ins Blut aufgenommen wird, gelangt der Großteil in den Dickdarm und dient dort dem Wachstum von bestimmten Mikroben, wie in Abbildung 19 dargestellt (42).

Einerseits benötigen wir also Eisen für lebensnotwendige Metabolismen in unserem Körper, andererseits kann ein Überschuss durch Eisensubstitution pathogene Bakterien in ihrem Wachstum fördern und so beispielsweise zu entzündlichen Prozessen führen (42).

Ebenso spielt Vitamin D eine wichtige Rolle in der Reifung der fetalen Darmmikrobiota und deshalb sollten dem Kind während der Abstillperiode Vitamin D reiche Milch, Joghurt und Cerealien verabreicht werden (36).

Insgesamt können dem Säugling Getreide, Früchte, Gemüse, Körner, Joghurt, Käse und viele andere Lebensmittel gegeben werden (39). Zu viel Zucker und Fett sollte jedoch vermieden werden (43).

Eine Studiengruppe untersuchte das Fütterungsverhalten in den ersten Lebensmonaten und fand heraus, dass trotz Empfehlungen fast die Hälfte der Säuglinge schon mit 4 Monaten festes Essen bekamen. Dieser Umstand war assoziiert mit später ungesundem Fütterungsverhalten (43).

4 Folgen eines gestörten Mikrobioms

Viele Faktoren, die in Abbildung 20 überblicksmäßig dargestellt werden, wie beispielsweise der Geburtsmodus, das Gestationsalter, die Art der Säuglingsernährung und diverse Umweltfaktoren führen zu nachgewiesenen abweichenden Mikrobiomzusammensetzungen (3).

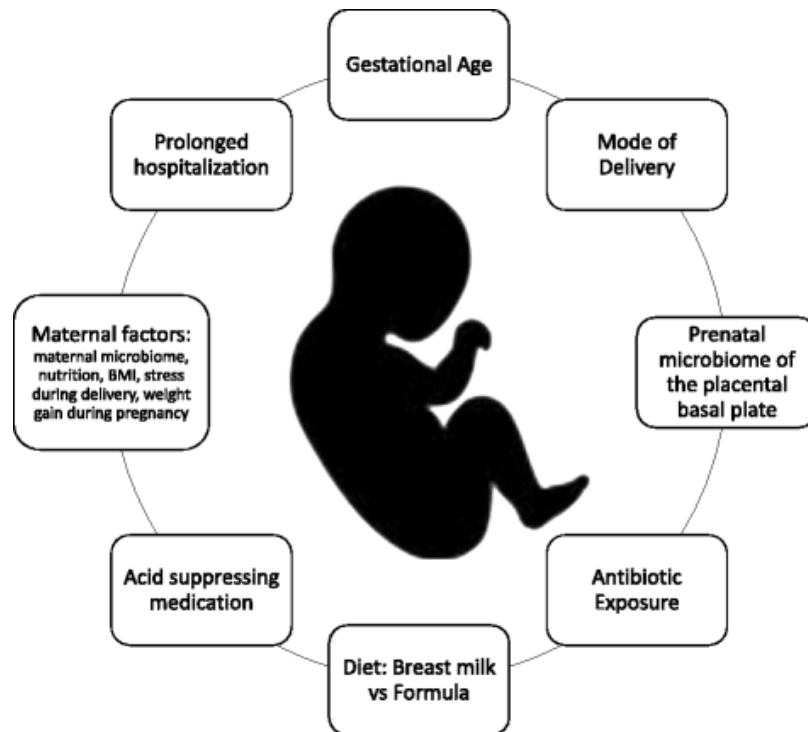


Abbildung 20 Faktoren, die zur Dysbiose führen (44)

4.1 Antibiotika

Eine wichtige Rolle spielt hier auch der frühe und immer häufigere Antibiotikagebrauch, vor allem von Breitbandantibiotika. Dadurch kommt es bereits in frühen Jahren zur teilweisen Zerstörung der Mikroben, wobei sich der Darm nach Absetzen der Therapie nicht wieder vollständig erholen kann. Antibiotika führen somit zu einer veränderten Komposition des Mikrobioms sowie zur verminderten Darmbakterienaktivität, was sich auf die Gesundheit des Kindes auswirkt (45).

Bei Kindern kommen Antibiotika häufig bei Erkrankungen des Respirationstraktes, wie Otitis media, Sinusitis, Pharyngitis oder Bronchitis zum Einsatz. Immer häufiger werden

Säuglinge und Neugeborene auf der NICU mit Antibiotika gegen Sepsis, Pneumonie und Infektionen der unteren Atemwege behandelt.

Eine weitere Indikation findet sich während der Geburt, beispielsweise als Prophylaxe einer früh einsetzenden Streptokokkeninfektion der Gruppe B (GBS) oder einer Wundinfektion nach dem Kaiserschnitt. Der Fetus kann demnach sogar schon intrauterin mit Antibiotika in Kontakt kommen (45).

Die dadurch entstehende Dysbiose des Mikrobioms scheint unerwünschte immunologische und metabolische Konsequenzen mit sich zu bringen (22). Dieser Umstand wirkt sich auf den gesamten Körper aus und kann später zur Entstehung verschiedener Krankheitsbilder führen. Dazu gehören Erkrankungen des Darms, allergische Erkrankungen, Stoffwechselstörungen sowie neuropsychiatrische Krankheitsbilder (46).

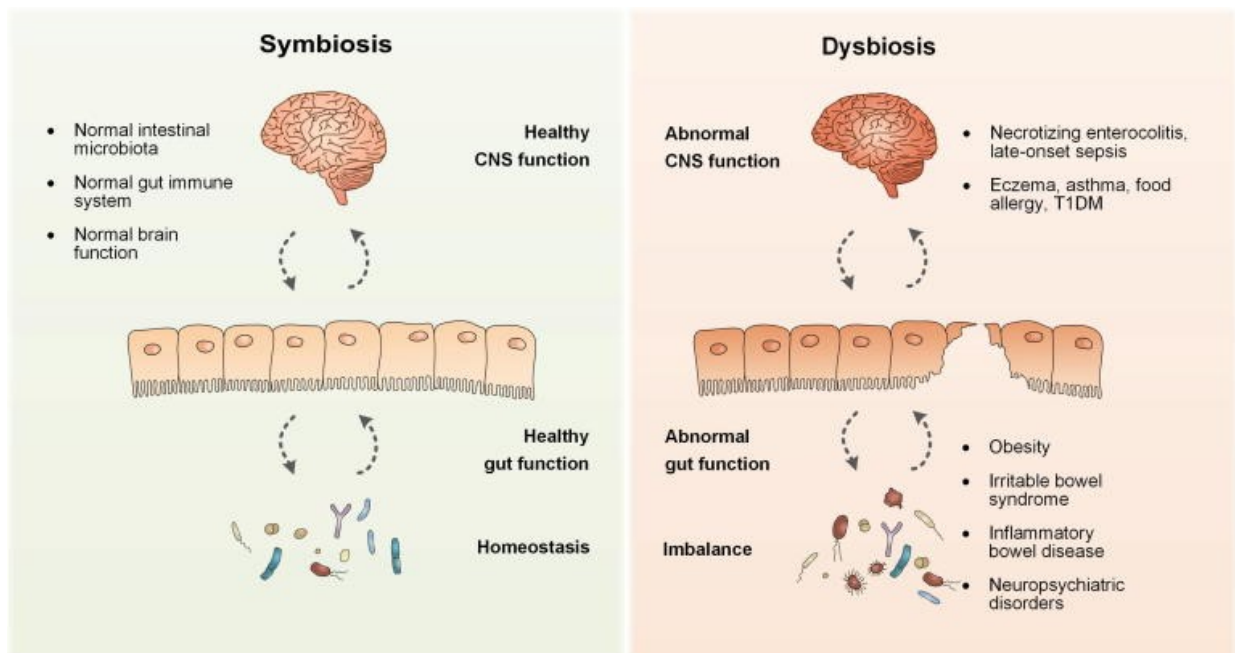


Abbildung 21 Auswirkungen der mikrobiellen Dysbiose auf den Körper (46)

4.2 Krankheitsbilder

4.2.1 Erkrankungen des Darms

4.2.1.1 NEC und LOS

Vor allem die NEC (nekrotisierende Enterokolitis) und LOS (Late Onset Sepsis) sind zwei gefürchtete Krankheitsbilder bei Neugeborenen, wobei Frühgeborene ein noch höheres Risiko besitzen (46). Auf der NICU ist NEC die Hauptursache für Mortalität und Morbidität (47).

Verglichen mit Erkrankten unterscheidet sich das Mikrobiom grundlegend dem von gesunden Kindern. Charakterisiert wird es durch eine niedrige Diversität, wenig Bacteroides sowie Bifidobakterien und einer Vielzahl an Enterobakterien (46) und Proteobakterien (47).

Neueste Studien beschreiben nun eine Pathogenese, die in Verbindung mit dem Darmmikrobiom stehen könnte. Entzündungsmediatoren wie Lipopolysaccharide (LPS), die in der Zellwand von bestimmten Mikroben wie Proteobakterien zu finden sind, greifen den vaskularendothelialen Wachstumsfaktor, der wiederum die Mikrovaskulatur beeinflusst, an. Jene Bakterien werden von vielen Zellrezeptoren (TLRs) erkannt, was wiederum zu einer Cytokinproduktion und in Folge zu einer Aktivierung der phagozytischen Neutrophilen führt. Diese Mechanismen in Kombination mit einer Unreife des Magen-Darm-Traktes resultieren in Gewebsschäden, Entzündungsreaktionen, mikrovaskuläre Verengungen und Ischämien (47).

4.2.1.1.1 Prävention durch Muttermilch?

In der LOVE MOM Studie wurden die Auswirkungen von Muttermilch auf Frühgeborene bezogen auf NEC, Sepsis und bronchopulmonale Dysplasie (BPD) auf der NICU beobachtet. Die Daten zeigten eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen größeren Mengen an MOM, die die Säuglinge während kritischen Perioden erhielten und einer Verringerung des Risikos jene Krankheiten zu entwickeln. Mit Spendermilch oder Formulanahrung hingegen konnten diese Ergebnisse nicht erzielt werden (48).

Der Grund dafür sind einerseits die vielen bioaktiven Komponente der frühen Muttermilch, die den Darm positiv beeinflussen. Andererseits spielt ebenso das Vermeiden von Kuhmilchproteinen eine Rolle. Jene Proteine fördern die lokalen Entzündungsprozesse und

gefährden die Darmintegrität, sodass eine Translokation von pathogenen Mikroben in die Schleimhaut ermöglicht wird (48).

Trotzdem gibt es auch Studien, die keine positiven Auswirkungen beobachten, weswegen zukünftige Forschungen diesbezüglich von besonderer Bedeutung sind (44).

4.2.1.2 Reizdarmsyndrom

Generell ist das Reizdarmsyndrom eine multifaktorielle Erkrankung, die durch die Interaktion von Organismus und Umweltfaktoren entsteht. Vor allem der Gebrauch von Antibiotika wird mit der Entstehung dieses Krankheitsbildes assoziiert. Es gibt genügend Beweise, dass die intestinale Mikrobiota jener Patienten verändert ist. Alles in allem bleibt die genaue Ursache jedoch weiterhin ungeklärt, da sich aktuelle Studien nicht einig sind (46).

4.2.1.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sind die zwei Hauptkrankheitsbilder der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Obwohl die genaue Pathogenese noch unklar ist, weisen aktuelle Studien darauf hin, dass die eigene genetische Empfindlichkeit, Umweltfaktoren, Immunantwort und das Darmmikrobiom für die Entstehung jener Krankheiten verantwortlich sind. Das Mikrobiom ist dabei verändert und ist charakterisiert durch einen Verlust an Bacteroidetes und Firmicutes sowie einem vermehrten Vorkommen von Proteobakterien (46).

4.2.2 Allergische Erkrankungen

4.2.2.1 Ekzeme

Ekzeme sind häufig vorkommende entzündliche Hauterkrankungen, die sich physiologisch und psychisch auf den Patienten auswirken und ein guter Prädiktor für allergische Erkrankungen sind.

Charakteristisch ist hier wiederum eine niedrige Diversität des Mikrobioms, das von pathogene Bakteriengattungen wie Enterokokken und Shigellen dominiert wird. Weitere Arten wie *Ruminococcus gnavus* und *Faecalibacterium prausnitzii*, unter anderem verantwortlich für Inflammation und Atopien, sind ebenso stark angereichert. Daraus kann man schließen, dass eine fehlerhafte Komposition der Darmbakterien in Kombination mit vielen anderen Mechanismen, die zum Teil noch nicht geklärt sind, zu allergischen Erkrankungen führen können (46).

4.2.2.2 Asthma

Eine Veränderung der intestinalen Mikrobiota während der kritischen Phase, in der die mikrobiologische und immunologische Entwicklung stattfindet, könnte mit dem Auftreten von Asthma assoziiert sein. Asthma zählt zu der weltweit häufigsten chronischen Erkrankung (46), die in ihrem Erscheinungsbild sehr komplex, heterogen (49) und klassischerweise mit einer Hyperaktivität der T-Helferzellen assoziiert ist (46).

Bekannte Risikofaktoren sind vor allem der Antibiotikagebrauch in frühen Lebensjahren oder bereits während der Schwangerschaft, wenig Kontakt der Schwangeren zu Tieren sowie Formulanahrung als Ernährung beim Säugling (46).

Eine Studie in den USA konnte beispielsweise zeigen, dass die dadurch entstehende Dysbiose der Darmbakterien zu fehlfunktionierenden CD4 T-Zellen, die mit allergischen Erkrankungen assoziiert sind, führt. Weiters haben intestinale Mikroben direkten Einfluss auf die Mikrobiota der Atemwege selbst. Eine fehlerhafte Komposition führt zur reduzierten Diversität der Atemwegsmikroben, was in direktem Zusammenhang mit dem Schweregrad und dem inflammatorischen Erscheinungsbild von Asthma steht (46).

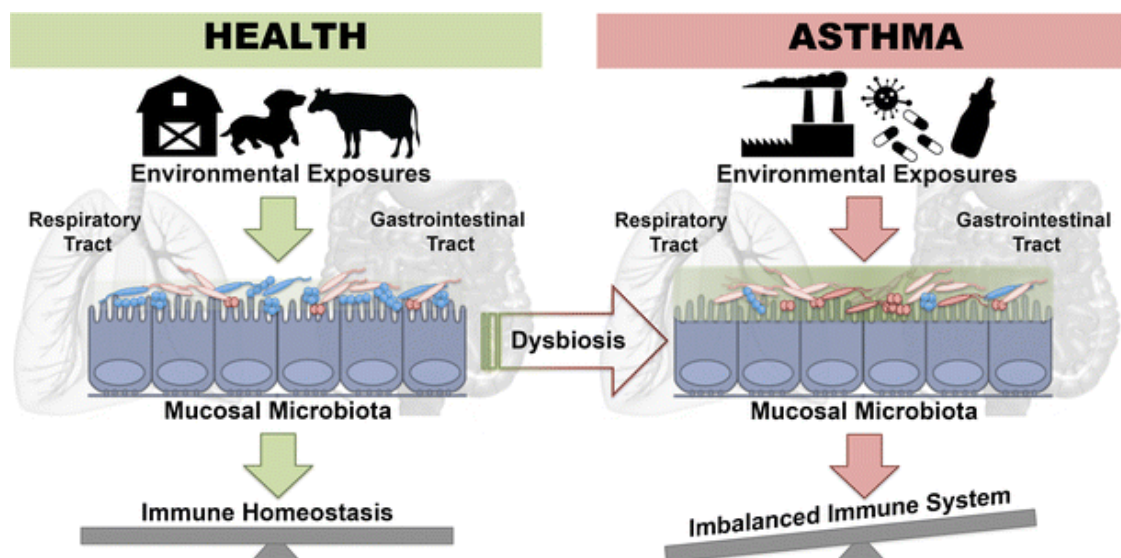


Abbildung 22 Dysbiose und Asthma (49)

4.2.2.2.1 Therapeutische Ansätze

Laut zahlreichen Studienergebnissen gibt es genügend Hinweise, dass die Darm-Lungen-Achse unter anderem an der Entstehung von allergischen Erkrankungen beteiligt ist.

Obwohl die Mechanismen noch nicht genau verstanden werden, könnte sich hier ein Portal für potenzielle therapeutische Interventionen zur Prävention und Behandlung von Asthma öffnen (49).

Zu diesem Thema forschten Studiengruppen und untersuchten ob durch die Unterstützung der Darmbakterien, mittels oraler Supplementierung von probiotischen Bifidobakterienstämmen sowie Präbiotika, Asthma behandelt werden kann (49).

Verheijden et al konnte an Tiermodellen zeigen, dass Eosinophile und Lymphozyten sowie IL6 und IL4 in den Atemwegen reduziert und infolge Atemwegsentzündungen verhindert werden konnten (50). Thorburn et al untersuchte Mäuse, die ballaststoffreich gefüttert wurden, und fand heraus, dass sie ein ausgeprägtes Mikrobiom mit einem darauffolgenden Anstieg der SCFAs entwickelten. Dadurch wurden bei den Mäusen bestimmte asthmaassoziierte Gene gehemmt und allergische Atemwegserkrankungen konnten unterdrückt werden (51).

4.2.2.3 Lebensmittelallergien

Vor allem bei kleinen Kindern ist die Prävalenz von IgE mediierten Lebensmittelallergien drastisch angestiegen. Obwohl die genauen Ursachen nicht bekannt sind, könnte das intestinale Mikrobiom, vor allem in der frühen Lebensphase, eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung spielen (46).

Eine Studiengruppe untersuchte die Darmflora von zwei Gruppen 3-6 Monate alter Kinder mit Milchallergie. Bei der ersten Gruppe verschwand die Allergie im Alter von 8 Jahren, während bei der zweiten Gruppe die Krankheit persistierte. Die Mikrobiota der ersten Gruppe unterschied sich dabei durch einen höheren Anteil von Firmicutes und Clostridien von der Kontrollgruppe. Grund dafür könnte ein verminderter Fettsäurestoffwechsel im Darmmikrobiom sein. Diese Ergebnisse unterstreichen die Aussage, dass die frühe Säuglingszeit den Mikroben eine Möglichkeit bietet die Entstehung von Lebensmittelallergien zu begünstigen (52).

4.2.3 Stoffwechselerkrankungen

4.2.3.1 Diabetes Mellitus Typ 1

Die Art des Geburtsvorganges, Nahrung und der frühe Antibiotikagebrauch sind als Faktoren beschrieben, die unter anderem für eine steigende Inzidenz des DM Typ 1 verantwortlich sind. Ausreichende Hinweise gibt es nun auch dafür, dass die Mikroben im

Darm, die von unzähligen Umweltfaktoren beeinflusst werden, eine Rolle in der Entstehung dieser Autoimmunerkrankung spielen.

Dies geschieht laut neuesten Erkenntnissen in einem zweistufigen Prozess. Der Darm wird von Mikroben besiedelt, die eine gesunde Entstehung des Immunsystems nicht gewährleisten können. Die Diversität ist reduziert, es herrscht eine Dysbiose und das inadäquat funktionierende Immunsystem führt zu einer progressiven β -Zell-Autoimmunität, die in weiterer Folge zum Entstehen eines Diabetes Mellitus Typ 1 führen kann.

Verglichen mit dem Darmmikrobiom von gesunden Kindern, zeigte sich bei DM Typ 1 Patienten eine geringere Diversität und weniger Stabilität sowie ein wechselndes Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes (46).

4.2.3.2 Adipositas

Studien konnten ebenso einen Zusammenhang der Dysbiose und der Entstehung von Adipositas zeigen. Bei übergewichtigen Kindern wurden vermehrt *Styphylococcus aureus*-Bakterien in den Stuhlproben gefunden, im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern, bei denen man vermehrt Bifidobakterien detektieren konnte.

Weitere Faktoren wie zum Beispiel eine erhöhte Nährstoffaufnahme, eine vermehrte Fettablagerung, wenig Bewegung und systemische Entzündungsaktivitäten könnten zur Entstehung von Adipositas führen (46).

4.2.4 Neuropsychiatrische Krankheitsbilder

Über die Darm-Hirn Achse beeinflusst die intestinale Mikrobiota mittels humoraler und neuraler Bahn die Hirnphysiologie und infolge das Verhalten. Viele Studien zeigen, dass die Darmbakterienaktivität das Epigenom verändern kann und somit Einfluss auf die Genexpression, die sowohl mit Lernen, Gedächtnis, Neurogenese als auch mit Erkrankungen wie Schizophrenie, kognitive Dysfunktion und Depression assoziiert ist, hat (46).

Die Darmmikroben sind entscheidend für die Aufrechterhaltung des gesunden Funktionszustandes der Mikroglia, die für die Prävention von oben erwähnten Krankheitsbildern verantwortlich ist. Somit könnte sich durch die Beeinflussung des Mikrobioms ein vielversprechender Ansatz für Prävention und/oder Behandlung von neuropsychiatrischen Erkrankungen ergeben (46).

5 Schlussfolgerung

Da das Mikrobiom etliche metabolische sowie immunologische Prozesse in unserem Körper beeinflusst, ist eine gesunde Entwicklung desselben in frühen Jahren von großer Bedeutung (3). Störungen in der sogenannten kritischen Phase, können im späteren Erwachsenenalter mit Erkrankungen, wie zum Beispiel Darmerkrankungen, Asthma, Diabetes Mellitus Typ 1 und Adipositas (5), assoziiert sein (3).

Um den infantilen Darm optimal zu versorgen, empfehlen WHO- und UNICEF-Leitlinien Muttermilch für die ersten zwei Lebensjahre (15). Wichtige probiotische Bakterien, vor allem Bifidobakterien und Laktobazillen, reichern sich im Darm an und fördern die Gesundheit des Kindes (20). Sie spielen bei der Pathogenabwehr eine bedeutende Rolle (26), stärken die Barrierefunktion des Darms (27) sowie das Immunsystem des Kindes (28). Neben der bakteriellen Komponente beinhaltet Muttermilch HMOs und Fettsäuren (17). Prebiotische Zuckerkomplexe sorgen für eine optimale Versorgung der Mikroben und fördern wiederum das Wachstum von Bifidobakterien (22). Triglyceride sind vor allem an der ZNS Entwicklung beteiligt (16).

Insgesamt zeigen gestillte Kinder einen Schutz gegen gewisse Infektionskrankheiten sowie ein reduziertes Risiko bestimmte metabolische und immunologische Erkrankungen zu erleiden (18).

Ist die eigene Muttermilch nicht verfügbar, stehen als Alternativen Spendermilch und Flaschennahrung zur Verfügung (16). Um der einzigartigen Komposition der Muttermilch gerecht zu werden, werden Pre- und Probiotika beigemischt. So soll bei den Säuglingen ein ähnliches Darmmikrobiom wie bei den mit Muttermilch ernährten Kindern entstehen (16).

Neueste Studien konnten zeigen, dass sich durch die Supplementierung auch tatsächlich mehr Bifidobakterien im infantilen Darm befinden. Diese unterscheiden sich jedoch in ihren metabolischen Endprodukten grundlegend von der Kontrollgruppe (37).

Mit dem Abstillen kommt es schlussendlich zur funktionellen und kompositionellen Reifung des Darms (25). Vorteilhafte Bakterien wie Bacteroidetes und Firmicutes reichern sich mit Einführen der Beikost im Darm an (36), die bakterielle Diversität nimmt zu und ähnelt immer mehr dem erwachsenen Darm (41).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass in der Mikrobiomforschung noch viele weitere Studien notwendig sein werden, um die Mechanismen und das Zusammenspiel der Mikrobiota noch genauer zu verstehen, damit frühzeitig Störungen erkannt und entsprechend gezielt eingegriffen werden kann. Nur so wird es möglich sein durch

Wiederherstellung beziehungsweise Erhalt der frühkindlichen Darmgesundheit präventiv das Auftreten von potenziell vermeidbaren Erkrankungen zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med* 2011 Mar 14;9:24-7015-9-24.
- (2) Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017 Oct 2;5(4):e1373208.
- (3) Castanys-Munoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr* 2016 Mar 15;7(2):323-330.
- (4) Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med* 2019 Jan 7;216(1):20-40.
- (5) Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015 Feb;21(2):109-117.
- (6) Nagy N, Goldstein AM. Enteric nervous system development: A crest cell's journey from neural tube to colon. *Semin Cell Dev Biol* 2017 Jun;66:94-106.
- (7) Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)* 2016 Oct 5;129(19):2373-2380.
- (8) Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014 May;38:1-12.
- (9) Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015 Feb 2;26:26050.
- (10) Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol* 2016 Jul 14;7:1031.
- (11) Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes* 2017 Aug;12 Suppl 1:3-17.
- (12) Riviere A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol* 2016 Jun 28;7:979.
- (13) Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016 Mar;22(3):250-253.
- (14) Zou ZH, Liu D, Li HD, Zhu DP, He Y, Hou T, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018 Mar 19;17(1):9.

- (15) Infant and young child feeding. 2018; Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>. Accessed June, 4, 2019.
- (16) Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* 2016 May 11;8(5):10.3390/nu8050279.
- (17) Moossavi S, Atakora F, Miliku K, Sepehri S, Robertson B, Duan QL, et al. Integrated Analysis of Human Milk Microbiota With Oligosaccharides and Fatty Acids in the CHILD Cohort. *Front Nutr* 2019 May 16;6:58.
- (18) Forschungskreis Muttermilch. Das Mikrobiom der Muttermilch- mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit von Säuglingen. 2017; Available at: https://www.hipp-fachkreise.de/fileadmin/redakteure/Fachkreise/PDF/Literatur/HiPP_Research_Workshop_DE_48267_2017_09.pdf. Accessed June 4, 2019.
- (19) Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr* 2017 Jul 1;171(7):647-654.
- (20) Muttermilch-Mikrobiota-Studie: Neue Studie gibt Auskunft über das Vorkommen von Laktobazillen und Bifidobakterien. 2014; Available at: <https://www.hipp-fachkreise.de/forschung-studien/stillzeit-muttermilch/neue-studie-gibt-auskunft-ueber-das-vorkommen-von-laktobazillen-und-bifidobakterien/>. Accessed 09/02, 2019.
- (21) Biagi E, Quercia S, Aceti A, Beghetti I, Rampelli S, Turroni S, et al. The Bacterial Ecosystem of Mother's Milk and Infant's Mouth and Gut. *Front Microbiol* 2017 Jun 30;8:1214.
- (22) Isolauri E, Rautava S, Salminen S, Collado MC. Early-Life Nutrition and Microbiome Development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2019;90:151-162.
- (23) Radke M. Was macht die Muttermilch mit dem Mikrobiom? *Pädiatrie* 2019;31(1):53-53.
- (24) Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome* 2015 Apr 10;3:13-015-0071-z. eCollection 2015.
- (25) Videhult FK, West CE. Nutrition, gut microbiota and child health outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016 May;19(3):208-213.
- (26) OMNi-BiOTiC. Probiotika und Präbiotika. 2019; Available at: <https://www.omni-biotic.com/at/darmgesundheitsprobiotika-und-praebiotika/>. Accessed June, 10, 2019.
- (27) Mikami K, Kimura M, Takahashi H. Influence of maternal bifidobacteria on the development of gut bifidobacteria in infants. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012 Jun 18;5(6):629-642.
- (28) Bifidobacterium- an overview. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bifidobacterium>. Accessed 09/05, 2019.

- (29) Fatheree NY, Liu Y, Taylor CM, Hoang TK, Cai C, Rahbar MH, et al. Lactobacillus reuteri for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* 2017 Dec;191:170-178.e2.
- (30) Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Mar 28;(3):CD006474. doi(3):CD006474.
- (31) Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products¹². *Adv Nutr* 2017 Jan 11;8(1):80-91.
- (32) Ford SL, Lohmann P, Preidis GA, Gordon PS, O'Donnell A, Hagan J, et al. Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very-low-birth-weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk. *Am J Clin Nutr* 2019 Apr 1;109(4):1088-1097.
- (33) Cacho NT, Harrison NA, Parker LA, Padgett KA, Lemas DJ, Marcial GE, et al. Personalization of the Microbiota of Donor Human Milk with Mother's Own Milk. *Front Microbiol* 2017 Aug 3;8:1470.
- (34) Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G. Prebiotics in infant formula. *Gut Microbes* 2014;5(6):681-687.
- (35) Differences between human breast milk and cow milk. TMR International Hospital. Available at: <http://tmrinternational.org/why-you-should-not-give-your-baby-cow-or-any-animal-milk/>. Accessed 10/11/2019, 2019.
- (36) Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol* 2019 Sep 27;9(9):190128.
- (37) Baumann-Dudenhoeffer AM, D'Souza AW, Tarr PI, Warner BB, Dantas G. Infant diet and maternal gestational weight gain predict early metabolic maturation of gut microbiomes. *Nat Med* 2018 Dec;24(12):1822-1829.
- (38) Lemaire M, Le Huerou-Luron I, Blat S. Effects of infant formula composition on long-term metabolic health. *J Dev Orig Health Dis* 2018 Dec;9(6):573-589.
- (39) When, What, and How to Introduce Solid Foods. 2018; Available at: <https://www.cdc.gov/nutrition/infantandtoddlernutrition/foods-and-drinks/when-to-introduce-solid-foods.html>. Accessed 10/14, 2019.
- (40) World Health Organization. Complementary feeding - Infant and Young Child Feeding - NCBI Bookshelf. 2009; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148957/>. Accessed 10/13/2019, 2019.
- (41) Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol* 2017 Mar 6;8:356.
- (42) Parmanand BA, Kellingray L, Le Gall G, Basit AW, Fairweather-Tait S, Narbad A. A decrease in iron availability to human gut microbiome reduces the growth of potentially

pathogenic gut bacteria; an in vitro colonic fermentation study. *J Nutr Biochem* 2019 May;67:20-27.

(43) Grummer-Strawn LM, Scanlon KS, Fein SB. Infant feeding and feeding transitions during the first year of life. *Pediatrics* 2008 Oct;122 Suppl 2:S36-42.

(44) Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med* 2018 Mar 15;24(1):4-018-0002-0.

(45) Obiakor CV, Tun HM, Bridgman SL, Arrieta MC, Kozyrskyj AL. The association between early life antibiotic use and allergic disease in young children: recent insights and their implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2018 Oct;14(10):841-855.

(46) Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2019 Feb;17(1):13-25.

(47) Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol* 2017 Feb;41(1):29-35.

(48) Meier PP. Human Milk and Clinical Outcomes in Preterm Infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2019;90:163-174.

(49) Durack J, Boushey HA, Lynch SV. Airway Microbiota and the Implications of Dysbiosis in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016 Jul;16(8):52-016-0631-8.

(50) Verheijden KA, Willemsen LE, Braber S, Leusink-Muis T, Jeurink PV, Garssen J, et al. The development of allergic inflammation in a murine house dust mite asthma model is suppressed by synbiotic mixtures of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V. *Eur J Nutr* 2016 Apr;55(3):1141-1151.

(51) Thorburn AN, McKenzie CL, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015 Jun 23;6:7320.

(52) Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Oct;138(4):1122-1130.