



## Die Bedeutung der frühkindlichen Darmgesundheit



Hubert Kogler



Maximilian Karla



Andreas Vécsei

Korrespondenzadresse:

**Priv.-Doz. Dr. Andreas VÉCSEI**

Ambulanz für Gastroenterologie,  
Hepatology und Ernährung  
St. Anna Kinderspital  
Kinderspitalgasse 6, 1090 Wien  
andreas.vecsei@stanna.at  
Tel.: 43 1 40170-2015  
Fax: 43 1 40170-7110

### Einleitung

*Der menschliche Darm verwertet im Laufe des Lebens etwa 30 Tonnen Nahrung und 50.000 Liter Flüssigkeit. Neben dieser enormen Leistung an Verdauung und Absorption von Nährstoffen und Flüssigkeiten erfüllt der Darm noch eine Vielzahl anderer Funktionen. So nimmt er unter anderem eine Schlüsselrolle in der Regulation des Immunsystems ein, beeinflusst wichtige metabolische Prozesse, nimmt Einfluss auf unser tägliches Wohlbefinden und kann bei Störungen an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sein.*

*Viele dieser Funktionen müssen sich allerdings erst entwickeln, da Neugeborene mit einem relativ unreifen Verdauungstrakt zur Welt kommen. Die Entwicklung des Gastrointestinaltraktes ermöglicht unter anderem auch anderen Organsystemen, in den ersten Lebensjahren eine einzigartige und faszinierende Phase des Wachstums und der Entwicklung zu durchlaufen. Insbesondere diese ersten Lebensjahre werden als das entscheidende Zeitfenster angesehen, in der Ernährung und Darmentwicklung weitreichende Auswirkungen auf Immunsystem, Stoffwechsel und Nervensystem haben. Auf diese Bedeutung der frühkindlichen Darmgesundheit möchten wir in diesem Artikel eingehen.*

*Da die Funktionen des Gastrointestinaltraktes bzw. die Darmgesundheit eng mit dessen mikrobieller Besiedelung verbunden sind und nicht unabhängig davon betrachtet werden können, möchten wir zu Beginn auf die Darmmikrobiota eingehen. Anschließend befassen wir uns mit folgenden Fragestellungen: Wie muss die Entwicklung des Darms und dessen Besiedelung mit Mikroben ablaufen, damit eine stabile Grundlage für all seine Aufgaben gelegt wird? Welche Faktoren beeinflussen die Darmgesundheit im Kindesalter? Welche Funktionen erfüllt ein gesunder Darm bzw. welche Folgen haben Störungen in der Darmmikrobiota? Wie kann Darmgesundheit erhalten, gefördert bzw. wiederhergestellt werden?*

### Definition „Darmgesundheit“

Vom medizinischen Standpunkt ist es schwierig, eine gute Beschreibung für „Darmgesundheit“ zu finden und diese zu messen. Eine Definition könnte wie folgt lauten: „Der Zustand physischen und mentalen Wohlbefindens in Abwesenheit von gastrointestinalen Beschwerden, die eine Konsultation eines Arztes erfordern, in der Abwesenheit von Anzeichen oder Risiken einer Darmerkrankung, in Abwesenheit einer gesicherten Darmerkrankung.“ Eine andere mögliche Definition widmet sich den Aufgaben des Darms: „Die wirksame Verdauung und Absorption von Nährstoffen, die optimale Darm-Barriere-Funktion, eine normale und stabile Zusammensetzung des Darmmikrobioms, ein effektiver Immunstatus mit Abwehr von Krankheitserregern und der Zustand des allgemeinen Wohlbefindens.“ [1]

### Die Darmmikrobiota – Die Besiedelung des Darms

Der menschliche Körper beherbergt ein vielfältiges, dynamisches Ökosystem an Mikroorganismen, deren Anzahl jene der menschlichen Zellen um den Faktor 10 übertrifft. Diese Mikroben besiedeln alle Oberflächen des Körpers, die der Außenwelt zugewandt sind, einschließlich Haut, Mund, Nasenhöhlen sowie Urogenital- und Gastrointestinaltrakt. Auch lange Zeit als steril angesehene Organe, wie Lunge und Plazenta, beherbergen Mikroorganismen. Von all diesen Organen ist der Darm mit 100 Billionen ( $10^{14}$ ) Mikroben, [2] entsprechend einem Gewicht von 0,5–1 kg, am dichtesten besiedelt. Diese früher als „Darmflora“ bekannte Ansammlung mutualer Mikroorganismen im Darm wird als Darmmikrobiota zusammengefasst. Der Begriff „Mikrobiom“ bezeichnet hingegen die Gesamtheit aller mikrobiellen Gene

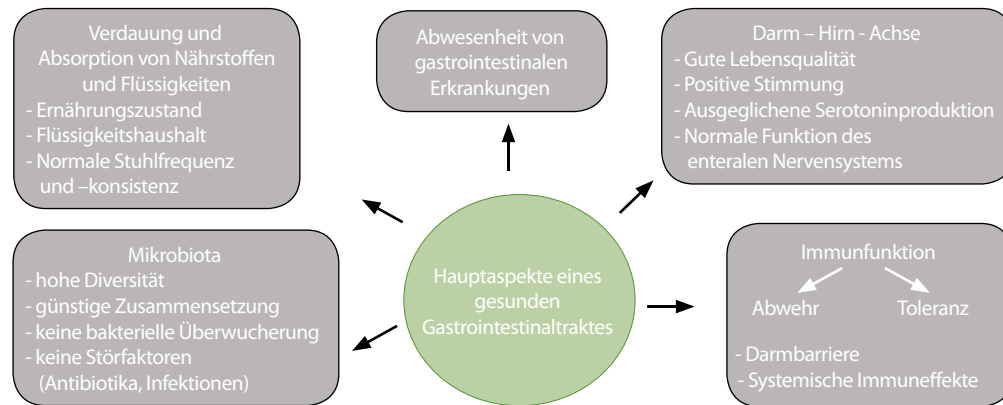


Abb.: Hauptaspekte der Darmgesundheit [5]

im menschlichen Körper, wobei deren kollektive genetische Information 150 x mehr Gene als das menschliche Genom zählt. [3] Der Großteil der physiologisch im Darm vorkommenden Spezies ist obligat anaerob und es wird angenommen, dass etwa 99% jener Keime mit traditionellen Methoden nicht kultiviert werden können. Erst die Entwicklung kultur-unabhängiger Methoden, die auf Genotypisierung anstelle von traditioneller Kultivierung und Phenotypisierung beruhen, ermöglichte es, das volle Ausmaß dieser mikrobiellen Vielfalt zu erfassen [3]

### Zusammensetzung der Mikrobiota

Von den bisher ca. 1.000 unterschiedlichen im Darm von Menschen nachgewiesenen Spezies, kommen etwa 160 bei jedem einzelnen von uns vor. [4] Es gibt große Unterschiede in der individuellen Zusammensetzung der Darmmikrobiota, wobei eine hohe Diversität als günstig für den Wirt angesehen wird. Jede Mikrobiota ist einzigartig und stellt eine „Signatur“ dar, ähnlich einem Fingerabdruck. Die Hauptcharakteristika dieser individuellen Mikrobiota festigen sich schon früh im Leben eines Menschen. Nach starken Schwankungen in den ersten Lebensjahren entwickelt sich etwa ab dem 2. Lebensjahr eine über unser Leben weitgehend stabile Mikrobiota. Diese wird von 4 Stämmen dominiert, den grampositiven Firmicutes und Actinobacteria sowie den gramnegativen Proteobacteria und Bacteroidetes. [5]

Dabei variiert deren Dichte und Zusammensetzung in den einzelnen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes – beeinflusst durch pH-Wert, gastrointestinale Sekrete (Säure, Enzyme, Schleim), Nahrung und gastrointestinaler Motilität – erheblich. Vom Magen bis

zum Dickdarm nimmt die bakterielle Besiedlungsdichte bei steigendem pH-Wert und entsprechend den Verdauungsfunktionen stets zu. Im Kolon beispielsweise findet sich eine hohe Dichte und Diversität an Bakterien, um unverdaute Nahrung zu fermentieren.

### Mikrobielle Besiedelung des Darms – Einfluss zahlreicher Faktoren

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass der Prozess der mikrobiellen Besiedelung und die Entwicklung einer optimalen Wirt-Mikroben-Symbiose während der frühen Kindheit einen starken Einfluss auf physiologische Prozesse, Stoffwechselfunktionen und die Entwicklung des Immunsystems haben und somit von entscheidender Bedeutung für Gesundheit und Krankheit im weiteren Leben sind. Neben dem Wirt-Genotyp kommt Umweltafaktoren eine wesentliche Bedeutung zu, was dadurch verdeutlicht wird, dass sich die Spezies bei eineiigen Zwillingen nur in 50-80 % gleichen. [6]

### Pränatale Einflüsse auf die Darmmikrobiota

Lange Zeit wurde der intrauterine Bereich samt Fetus als steril angesehen. Dieser Ansicht widersprechen die Ergebnisse einiger Studien, die diverse kommensale Bakterien in Nabelschnurblut, Amnionflüssigkeit, Plazenta und Mekonium nachweisen konnten. [7] Neben dieser „pränatalen Flora“, deren genaue Bedeutung noch zu klären ist, dürften bei der mikrobiellen Darm-Besiedelung von Neugeborenen auch verschiedene externe Faktoren eine Rolle spielen. So haben z.B. Nachkommen von Affenmüttern, die wäh-

rend der Schwangerschaft Stressoren ausgesetzt waren, signifikant niedrigere Konzentrationen an Bifidobakterien und Laktobazillen im Stuhl. [8] Auch die perinatale Gabe von Antibiotika führt zu einer verspäteten Kolonisierung mit diesen Mikroben, denen günstige Eigenschaften zugeschrieben werden. [9] Eine deutliche Zunahme an Bifidobakterien beim Neugeborenen konnte hingegen durch die Gabe eines Probiotikums (*Lactobacillus rhamnosus*) in der späten Schwangerschaft erreicht werden. [10] Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft rauchten, haben ein erhöhtes Risiko ein Reizdarmsyndrom zu entwickeln. Dies wird unter anderem mit einer nikotinbedingten Änderung der Mikrobiota beim Neugeborenen in Zusammenhang gebracht. [11] Auch die Schwangerschaftsdauer dürfte einen Einfluss auf die mikrobielle Besiedelung beim Neugeborenen haben. Es konnte gezeigt werden, dass diese bei Frühgeborenen langsamer abläuft und eine geringere Diversität als bei Reifgeborenen aufweist. Zusätzlich führen auch eine verzögerte enterale Ernährung, die aseptische Umgebung sowie häufige Antibiotika-Gaben zu einer verzögerten oder gestörten bakteriellen Besiedelung bei Frühgeborenen. Veränderte Diversität, Unreife des Immunsystems und eine instabile Darmbarriere begünstigen die Invasion von pathogenen Keimen, weshalb eine anormale Mikrobiota unter anderem mit dem Auftreten einer Neugeborenen-sepsis und gastrointestinalen Störungen, einschließlich einer Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), in Zusammenhang gebracht wird. [12]

Die Beobachtung, dass die Anzahl an Proteobakterien im Zeitraum von 1 bis 2 Wochen vor dem Auftreten einer NEC bzw. einer Late-onset Sepsis im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt ist, eröffnet ein Fenster für mögliche therapeutische Intervention. [13]

### Peri- bzw. postnatale Einflüsse auf die Darmmikrobiota

Während und unmittelbar nach der Geburt wird der Organismus des Kindes mit Mikroben von Mutter und Umwelt konfrontiert und ein neues komplexes mikrobielles Ökosystem beginnt sich im Darm zu entwickeln. Bereits vier Stunden nach der Geburt können Bakterien im Mekonium nachgewiesen werden. [3] Diese initiale Besiedelung des Darms des Neugeborenen resultiert aus dem direkten Kontakt mit umgebenden Mikroben und wird

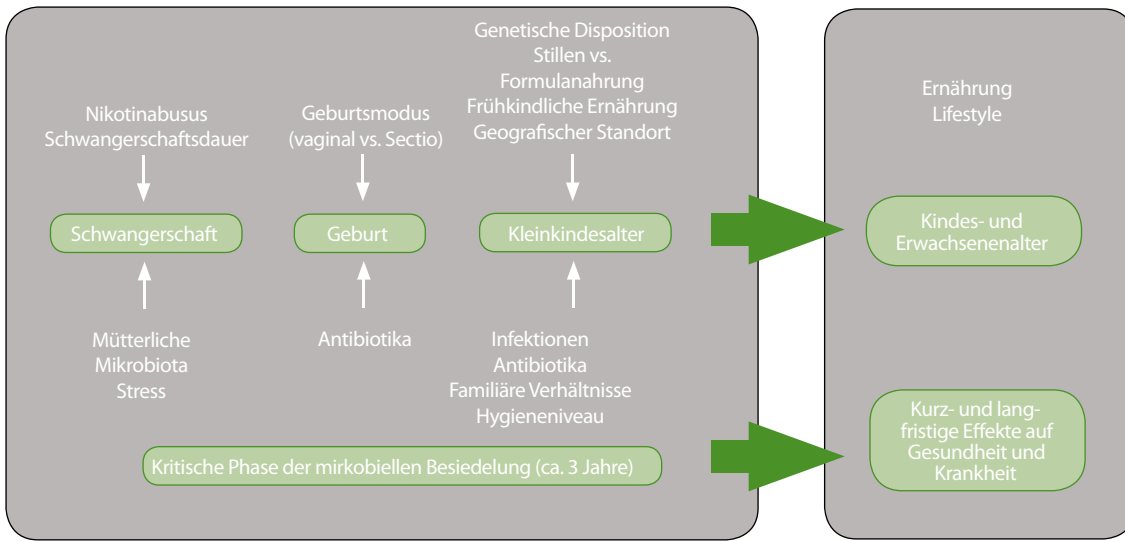


Abb.: Einflussfaktoren in der kritischen Phase der Entwicklung einer stabilen Mikrobiota [4]

daher entscheidend vom Geburtsmodus beeinflusst. Studien konnten zeigen, dass die anfängliche Mikrobiota bei vaginal entbundenen Kindern der mikrobiellen Besiedelung des Geburtskanals ähnelt, während bei durch Kaiserschnitt entbundenen Kindern die mikrobielle Komposition mehr jener der mütterlichen Haut und der Krankenhaus-Umgebung (Kontakt mit Personal und anderen Neonaten) entspricht. So wird die Mikrobiota von mittels Sectio entbundenen Kindern von Hautkeimen, wie Staphylokokken, Corynebakterien und Propionibakterien dominiert, wobei die Gesamtzahl an Mikroben im Darm als auch deren Diversität im Vergleich zu Spontangeborenen vermindert ist. [2] Diese Unterschiede können meist ab dem 1. Tag postpartum und über einige Jahre hinweg nachgewiesen werden. [14] So bestehen sie während einer kritischen Phase der Reifung des Immunsystems und der Entwicklung des Stoffwechsels und können somit möglicherweise langfristige Auswirkungen haben. Studien deuten einen Zusammenhang zwischen den Mikrobiom-Abweichungen bei mittels Sectio geborenen Kindern und einem erhöhten Risiko für Asthma, Ekzeme, Allergien, Übergewicht und Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 1 an. [5]

## Alimentäre Einflüsse

Es existiert eine dynamische Balance zwischen der gastrointestinalen Mikrobiota, dem Wirt und dessen Ernährung, die einen direkten Einfluss auf die initiale Besiedelung, die weitere Zusammensetzung und schließlich die Stabilität der Mikrobiota hat.

Muttermilch als optimale Nahrung für Wachstum und Entwicklung des Säuglings leistet einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung eines gesunden Darms und dessen mikrobieller Besiedelung. Humane Muttermilch enthält durchschnittlich 2–18 Spezies an kultivierbaren Bakterien von insgesamt mehr als 700 verschiedenen Spezies, die in Muttermilch vorkommen können. [15] Bifidobakterien, Laktobazillen, Staphylokokken und Streptokokken scheinen dabei eine Gruppe an „Kern-Spezies“ zu bilden, die in der Milch der meisten Mütter zu finden sind. Studien zeigen, dass diese Muttermilch-Mikrobiota nicht nur von Bakterien der maternalen Haut bzw. der oralen Flora des Kindes bestimmt wird. Es wird postuliert, dass gewisse Bakterien vom maternalen Darm über systemische Routen zu den Milchdrüsen („bacterial entero-mammary pathway“) gelangen. Physiologische und hormonelle Veränderungen während und nach der Schwangerschaft dürften über eine Erhöhung von Darmpermeabilität und Modulation der Immunantwort diesen Transport von Mikroben ermöglichen. Das Wachstum dieser günstigen Bakterien im Darm des Säuglings wird selektiv durch in der Muttermilch enthaltene, prebiotisch wirkende Oligosaccharide (HMOS – human milk oligosaccharides) gefördert. Pathogene hingegen werden von in der Muttermilch enthaltenen Komponenten des angeborenen und adaptiven Immunsystems an einer Kolonisierung gehindert. Dazu zählen unter anderem die bakteriostatisch und bakterizid wirkenden Peptide Lactoferrin und Lysozym, Zytokine, Rezeptoren, Immunglobuline aber auch Immunzellen, wie Makrophagen. Insofern ist die Mikrobiota von gestillten Kindern durch eine höhere Anzahl an günstigen

Bakterien, wie Bifidobakterien und Laktobazillen und eine geringere Anzahl an Bacteroides, Clostridien, Enterobakterien und Staphylokokken als bei nicht-gestillten Kindern gekennzeichnet. Stillen hat eine protektive Wirkung gegen eine Vielzahl von Erkrankungen, wie zum Beispiel infektiöser Diarrhoe oder Otitis media. [16] Eine Meta-Analyse zeigt ein reduziertes Langzeitrisko bei gestillten Kindern für die Entwicklung von Bluthochdruck, erhöhten Cholesterinwerten, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und Lernschwierigkeiten. [17]

Inwieweit die Unterschiede in der Darmmikrobiota dabei eine Rolle spielen ist noch nicht genau geklärt.

Mit der Einführung von Beikost im Alter von 4–6 Monaten nimmt die Anzahl und Vielfalt der Mikroben deutlich zu. Faktoren, wie genetische Disposition, Familiengröße (Geschwisteranzahl), Kultur, geographischer Standort (Entwicklungsländer vs. Industriestaaten, Stadt vs. Land), früher Kontakt mit Tieren, Hygiene-Niveau, Infektionen und antibiotische Therapien haben dabei einen Einfluss. In einer Studie wurden Ernährung und Mikrobiota von Kindern aus einer ländlichen Gegend in Burkina Faso mit jener von Kindern aus Italien verglichen. Die Ernährung der Kinder aus Italien war dabei reicher an Kalorien, Fett, tierischem Eiweiß und ärmer an Ballaststoffen, was sich in einer Mikrobiota mit geringerer Diversität und einem Überwiegen von Firmicutes im Vergleich zu Bacteroidetes widerspiegelte. Mikrobiota mit einem höheren Anteil an Firmicutes, zu denen unter anderem Clostridien, Staphylokokken und Enterokokken zählen, sind mit Erkrankungen wie Adipositas assoziiert. [18] In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde die infantile Mikrobiota von übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern verglichen. Der im Säuglingsalter gewonnene Stuhl von Kindern, die mit 7 Jahren übergewichtig/adipös waren, hatte weniger Bifidobakterien und signifikant höhere Konzentrationen an Staphylococcus aureus als der Stuhl von normalgewichtigen Kindern. [19] Unterschiede in der Zusammensetzung der Stuhl-Mikrobiota könnten ein Indiz für späteres Übergewicht sein. Die Frage nach Kausalität oder Korrelation des Zusammenhangs zwischen Mikrobiota und Adipositas muss erst in weiteren Studien geklärt werden.

Mit ungefähr drei Jahren hat sich die Darm-

mikrobiota in ihrer Komplexität und Diversität gefestigt und ähnelt beinahe der des Erwachsenen. [4] Auch wenn nach diesem Zeitpunkt Faktoren, wie Diät, Krankheit oder Medikamente zwischenzeitliche Änderungen mit sich bringen können, bleibt diese adulte Mikrobiota nach der frühkindlichen Entwicklung überwiegend stabil, was die Bedeutung dieses Zeitraums unterstreicht.

## Folgen von Antibiotika-Therapien

So gut wie alle Antibiotika haben einen Einfluss auf die Zusammensetzung und Funktionalität der Mikrobiota. Das Ausmaß ist vom Antibiotikum und dessen antimikrobiellem Wirkspektrum, Dosierung, Dauer der Therapie und Art der Verabreichung abhängig. Ampicillin oder Penicillin beispielsweise unterdrücken die normale aerobe und anaerobe Flora, inklusive Bifidobakterien, Streptokokken und Laktobazillen und verursachen eine Überwucherung mit Klebsiellen, Proteus und Candida. Cefaclor, ein orales Cephalosporin, hat hingegen bis auf eine Reduktion von Enterobakterien nur geringfügige Auswirkungen auf die Mikrobiota. [3] Je nach Resilienz des Ökosystems bessert sich dieses Ungleichgewicht 3 bis 6 Tage nach Beendigung der Antibiotikatherapie wieder. Allerdings dürfte es auch Langzeit-Effekte geben, da Änderungen in der mikrobiellen Zusammensetzung auch 2 Jahre nach einer 1-wöchigen antibiotischen Therapie beschrieben sind. [20] Neben der antibiotika-assoziierten Diarrhoe durch Überwucherung mit Clostridium difficile, gibt es zunehmend Daten über die Folgen von antibiotika-bedingten Veränderungen der Mikrobiota. Eine in Großbritannien durchgeführte Kohortenstudie an über 1 Million Kindern zeigte einen Zusammenhang zwischen Antibiotika und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Je häufiger diese Kinder mit Antibiotika behandelt wurden und je jünger die Kinder bei der antibiotischen Therapie waren, desto höher war deren Risiko eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln. [21] Eine andere multizentrische Kohortenstudie zeigte, dass jeder Tag einer empirischen antibiotischen Therapie bei Frühgeborenen das Risiko an einer NEC zu erkranken erhöht. [22] In einer rezenten Studie konnte in Mäusen auch ein Zusammenhang zwischen frühen Antibiotikagaben und langanhaltenden Effekten auf Immunsystem und Metabolismus über eine Veränderung der Mikrobiota

nachgewiesen werden. Dabei leistete die Therapie mit Penicillin einen Beitrag zur Entwicklung von Fettleibigkeit und reduzierten Expression von Genen, die für das Immunsystem von Bedeutung sind. Die Effekte waren umso ausgeprägter, je jünger die Mäuse bei der antibiotischen Therapie waren. Nach Transplantation der durch Antibiotika veränderten Mikrobiota auf keimfreie Mäuse konnten selbige Effekte beobachtet werden. [23] Diese Studien liefern weitere Evidenz für die Bedeutung einer vielfältigen Darmbesiedelung auf Gesundheit und Krankheit.

## Funktionen des gesunden Gastrointestinaltraktes – Dysbiose und ihre Folgen

Die vielfältigen Funktionen des Gastrointestinaltraktes sind eng mit dessen mikrobieller Besiedelung verknüpft. So beruht die Darmgesundheit auf einem vielfältigen und ausgeglichenen, stabilen, gut funktionierenden mikrobiellem Ökosystem. Eine Störung oder ein Ungleichgewicht in diesem Ökosystem, als Dysbiose bezeichnet, wird mit zahlreichen metabolischen, immunologischen sowie psychologischen Beeinträchtigungen und diversen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Bedeutung der Mikrobiota wird unter anderem durch deren Fehlen und somit aus Untersuchungen am keimfreien Darm ersichtlich.

## Verdauung / Nährstoffaufnahme / Metabolische Funktionen der Mikrobiota

Der gesunde Gastrointestinaltrakt bewerkstelligt eine effektive und effiziente Nahrungsvverdauung und absorbiert Nährstoffe und Flüssigkeit, um die nutritiven Bedürfnisse des Körpers zu erfüllen. Dies wird durch eine Oberflächenvergrößerung mittels Falten, Zotten und Mikrovilli ermöglicht, die den Dünndarm zum Organ mit der größten Oberfläche (ca. 200 m<sup>2</sup>, entspricht beim Erwachsenen der Größe eines Tennisfeldes) machen. Auch die Darmmikrobiota leistet einen Beitrag an der effizienten Verdauung und Regulation der Energiehomöostase. Darmbakterien produzieren eine Vielzahl von Enzymen (z.B. Glykosidhydrolasen), welche komplexe pflanzliche Kohlenhydrate (Glykane) verstoffwechseln können. Dem menschlichen Genom fehlen diese Enzyme. Es herrscht eine symbiotische Wirt-Mikrobiom-Beziehung: Vorwiegend im Dickdarm lokalisierte Bakterien können unverdauliche Nährstoffe als eine leicht

fermentierbare Nahrungsquelle für ihr eigenes Wachstum verwenden und dabei nützliche Nebenprodukte für den Menschen erzeugen. Zu diesen Nebenprodukten zählen kurzkettige Fettsäuren, die in weiterer Folge im Dickdarm resorbiert werden. Ca. 10% der aufgenommenen Kalorien aus einer westlichen Ernährung entstammen diesem Prozess. Entwicklungsgeschichtlich ist eine Mikrobiota mit erhöhter Kapazität zur Utilisation von Energie aus der Nahrung ein großer Vorteil, da Nahrungsmittelknappheit zum Alltag unserer Vorfahren gehörte. Im Gegensatz dazu steht die übermäßige Kalorienzufuhr vieler Menschen in der westlichen Welt. Adipositas mit ihren Begleiterkrankungen stellt ein großes Gesundheitsproblem dar. Eine selektive Manipulation der Mikrobiota könnte ein vielversprechender therapeutischer Ansatz in der Behandlung von Adipositas sein. Neben ihrer Rolle in der Kohlenhydratverdauung stellt die Mikrobiota auch eine Vielzahl an Mikronährstoffen (z.B. Vitamin B12, Vitamin K, Folsäure) bereit, die der Mensch nicht selbst herstellen kann. Manche Bakterien verwerten auch Gallensäuren, was ein wichtiger Schritt in der Homöostase des Gallensäurestoffwechsels ist.

## Regelrechte Motilität

Die Motilität des Gastrointestinaltraktes ist ein wichtiger Aspekt der Darmfunktion. Sie wird durch Nahrung, das autonome Nervensystem des Darms, gastrointestinale Hormone und durch die Zusammensetzung der Darmmikrobiota beeinflusst.

## Barrierefunktion / Immunorgan

Der Darm als größte Schnittstelle zur Umwelt bedarf spezifischer Barriere- und Immunmechanismen, die einerseits den Körper vor Pathogenen schützen und auf der anderen Seite eine selektive Kommunikation des Organismus mit der Umwelt ermöglichen. Diese funktionelle Einheit aus Schleimhaut, Mikrobiota und darmassoziierten Immunsystem wird als Darmbarriere bezeichnet. Die einzellige Epithelschicht ist luminal von einer 2-schichtigen Schutzschicht aus Mukus umgeben. Die kompakte innere Schicht ist für Bakterien im Normalfall undurchdringbar und minimiert den direkten Kontakt des intestinalen Epithels mit luminalen Mikroorganismen. Die aufgelockerte äußere Schicht hingegen bietet einen attraktiven Lebensraum für

zahlreiche kommensale Mikroorganismen, deren dichte Besiedlung die Kolonisierung von Pathogenen einschränkt („colonization resistance“). Dies geschieht über eine Konkurrenz von Nährstoffen, Produktion antimikrobieller Peptide, Unterstützung bei Wachstum und Veränderung der Epitheloberfläche und Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität. Die Bedeutung der Mikrobiota als Schutzfaktor gegenüber pathogenen Mikroorganismen zeigt sich, wenn Bakterien z.B. durch eine antibiotische Therapie reduziert werden und sich pathogene Keime wie *Clostridium difficile* leichter vermehren und eine antibiotika-assoziierte Diarrhoe verursachen. Eine weitere wichtige Komponente stellen Paneth-Zellen dar, die über die Bildung von antimikrobiellen Stoffen (Lactoferrin, Lysozym, Defensine) auch die Vermehrung von Mikroorganismen in unmittelbarer Nähe des Darmepithels einschränken. Neben diesen Barrierefunktionen verfügt der Darm über eine eigene Immunabwehr, das darmassoziierte Immunsystem (GALT, gut associated lymphoid tissue). Dieses stellt mit ca. 70–80% aller immunkompetenten Zellen den größten Pool an Immunzellen in unserem Körper dar. Aufgabe des GALT ist es, pathogene Mikroorganismen abzuwehren und gleichzeitig tolerant gegenüber einer Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen und nützlichen Mikroorganismen unserer Darmmikrobiota zu sein. Eine Fehlfunktion oder Schädigung der Darmbarriere kann einerseits eine erhöhte Infektanfälligkeit gegenüber Pathogenen zur Folge haben. Zum anderen kann es zu einer unkontrolliert hohen Penetration von

Antigenen kommen bzw. die Ausbildung einer immunologischen Toleranz beeinflusst werden, wodurch Krankheiten entstehen können. Die zunehmende Prävalenz von Allergien in westlichen Ländern wird unter anderem mit Veränderungen in der Darmmikrobiota, die eine Schlüsselrolle in Immunregulation und Toleranzinduktion in den ersten Lebensjahren zugeschrieben wird, in Verbindung gebracht. Keimfrei aufgezogene Tiere weisen eine verminderte Dichte an Immunzellen in der Darmschleimhaut, verkleinerte periphere lymphatische Organe und geringere Immunglobulinpiegel auf. [24, 25] In diesen Tieren ohne Darmbesiedelung ist das Erreichen einer oralen Toleranz schwierig. [26]

Die Gabe von Lipopolysacchariden (LPS), die Bestandteil der Membran von gramnegativen Bakterien sind, zusätzlich zu den Nahrungsmittelantigenen verbessert die Toleranzentwicklung. [27] Auch die orale Gabe von lysierten Bakterien (*Enterococcus faecalis* und *E. coli*) an neugeborene Ratten konnte die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien reduzieren. [28] Vergleichbar mit der deutlicheren Zunahme der Prävalenz von Allergien in der westlichen Welt im Vergleich zu Entwicklungsländern, zeigen Studien auch starke geographische Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota. Insbesondere die verminderte Diversität der Mikrobiota, verursacht durch vermehrte Hygiene, Antibiotikagebrauch, kleinere Familien, und Veränderungen in Ernährung und Lebensstil, dürfte eine Bedeutung in der Pathogenese von Allergien haben. [24] So zeigten einige Studien Assoziationen zwischen einer verminderten bakteriellen Diversität und einem erhöhten Risiko für eine atopische Dermatitis, allergische Rhinitis bzw. Sensibilisierung. [29–31] Generell sind die Studienergebnisse zu diesem Thema aber nicht einheitlich und es bedarf weiterer Forschung, um die möglichen Zusammenhänge zwischen Mikrobiota und allergischen Erkrankungen besser zu verstehen.

## „Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse“

Der gesunde, reife Darm beheimatet etwa 100 Millionen Neuronen und somit mehr als das Rückenmark. Das enterische Nervensystem, auch als „Darmhirn“ oder „gut brain“ bezeichnet, kommuniziert über chemische Sensoren mit der Darmmikrobiota, während die Mikroben des Darms wiederum Einflüsse auf das zentrale Nervensystem haben. Diese

bidirektionalen neuralen, humoralen und immunologischen Interaktionen werden unter dem Begriff „Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse“ zusammengefasst. Der Einfluss der Mikrobiota auf unser Verhalten, unser Wohlbefinden als auch auf diverse neurologische und psychiatrische Erkrankungen ist Gegenstand intensiver Forschung. Assoziationen zu Schmerz Wahrnehmung, Angst, Stress, Depression, Autismus, Guillain-Barré-Syndrom und Multipler Sklerose sind beschrieben. [32] Die genauen Zusammenhänge und ob die Dysbiose Ursache oder Wirkung ist, müssen noch geklärt werden.

## Mikrobielle und diätetische Möglichkeiten der Intervention

Bei den vielfältigen Funktionen der Mikrobiota und der Assoziation von Dysbiose mit zahlreichen Erkrankungen drängt sich die Frage auf, ob und wie sich das intestinale Ökosystem des Darms beeinflussen lässt, um gesundheitsfördernde, präventive und therapeutische Effekte zu erzielen.

## Mütterliche Mikrobiota

Da die Zusammensetzung der mütterlichen Mikrobiota die Kolonisierung des kindlichen Darms beeinflusst, stellt sie einen möglichen Angriffspunkt bei der Prävention einer Dysbiose bei Nachkommen dar. So konnten einige Studien zeigen, dass der Kontakt von Schwangeren mit Stalltieren bzw. das Trinken von unbehandelter Kuhmilch zu einem verringerten Risiko für die Entwicklung von Allergien bzw. Asthma beim Kind führen. [33] Für generelle Empfehlungen bzw. Maßnahmen, wie die Inokulation von Sectio-Kindern mit Vaginalsekret, ist die Datenlage derzeit noch nicht ausreichend.

## Probiotika

Probiotika wurden aufgrund mehrerer positiver Metaanalysen als mögliche Option für die Behandlung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zum Reizdarmsyndrom aufgenommen. Neben dem Reizdarmsyndrom gelten Durchfallerkrankungen und Antibiotika-assoziierte Diarrhöen als besonders gut

Abb.:

### Effekte der Mikrobiota [3]

#### Positive Effekte der Mikrobiota

- Schutz vor Pathogenen/Beteiligung an der Darmbarriere
- Bildung von kurzkettigen Fettsäuren
- Synthese von Vitaminen und Nährstoffen
- Einfluss auf den enterohepatischen Kreislauf verschiedener Substanzen (Östrogen, Cholesterin, Billirubin, Gallensäure, Morphin, Rifampicin, Digoxin ...)
- Aufbau von Harnstoff
- Metabolismus von Medikamenten
- Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems und das enterische Nervensystem

#### Negative Effekte der Mikrobiota

- Konkurrenz um Kalorien und Nährstoffe
- Produktion von schädlichen Metaboliten (Karzinogene, dekonjugierte Gallensäuren ...)
- Exazerbation von entzündlichen Erkrankungen
- Schleimhautschädigung

dokumentierte Einsatzgebiete. Bei der akuten Gastroenteritis verkürzen Probiotika die Krankheitsdauer und vermindern die Intensität der Symptome, sodass der Einsatz von Probiotika mit den Stämmen *Lactobacillus rhamnosus* GG bzw. *Saccharomyces boulardii* zusammen mit der Rehydratation empfohlen wird. [34]

Darüber hinaus sind positive Effekte von Probiotika bei funktionellen Verdauungsbeschwerden, als begleitende Behandlung bei einer *H. pylori*-Eradikation, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (insbesondere Colitis ulcerosa) und bei der Verbesserung von Beschwerden bei Laktose-Maldigestion beschrieben. [35–37] Auch bei der Prävention und Besserung von allergischen Symptomen liegen positive Daten zu Probiotika vor, die Studienlage ist jedoch diesbezüglich uneinheitlich. [38,39] Dennoch empfiehlt die World Allergy Organization die Gabe von Probiotika bei Frauen, die ein hohes Risiko haben, ein allergisches Kind zu bekommen oder einen Säugling mit einem hohen Allergierisiko stillen. [40]

Auf die Bedeutung der Mikrobiota für die Funktion des Immunsystems weisen auch zahlreiche Probiotika-Studien hin. So lässt sich durch Probiotika beispielsweise die Antikörperantwort auf Impfungen verstärken bzw. die Häufigkeit von akuten Infektionen der oberen Atemwege senken. [41, 42]

## Prebiotika

Prebiotika sind unverdauliche Nahrungsbestandteile, die selektiv das Wachstum und/oder die Aktivität eines Bakteriums oder einer begrenzten Anzahl von Bakterienstämmen fördern und dem Wirt dadurch nützen. Zirka 8 Prozent der in der Muttermilch enthaltenen Kohlenhydrate sind prebiotisch wirkende Oligosaccharide (HMOS), die insbesondere das Wachstum von Bifidobakterien begünstigen. Bei vielen Säuglings-Formulanahrungen versucht man daher, die Zusammensetzung der HMOS zu imitieren. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass kurzkettige Galakto-Oligosaccharide und langkettige Fruktio-Oligosaccharide in einem Verhältnis von 9:1 zu einer ähnlichen Darmflora wie bei gestillten Kindern führen. [43] Das vermehrte Wachstum von Bifidobakterien durch eine prebiotische Supplementation in Formulanahrung geht mit einer verminderten Anzahl an pathogenen Bakterien, wie *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas*

*aeruginosa* einher. [44, 45] Die Häufigkeit von atopischer Dermatitis, Durchfallserkrankungen und rezidivierenden oberen Atemwegsinfektionen waren bei Kindern mit prebiotisch supplementierter Formulanahrung bzw. Beikost niedriger als mit einer Standard-Ernährung ohne Prebiotika. [43, 46, 47] Prebiotika erhöhen auch die Bakterienmenge und die osmotische Wasserbindungskapazität im Darmlumen. Diese Aktivitäten erhöhen Stuhlgewicht und -frequenz, machen den Stuhl weicher und tragen indirekt zu einer kürzeren Transitzeit und Verringerung des Risikos für Verstopfung bei. [5] Für eine routinemäßige prebiotische Supplementierung von Säuglings-Formula sei entsprechend der ESPGHAN die Evidenz noch nicht ausreichend. Von der World Allergy Organization (WAO) hingegen wird mittlerweile eine prebiotische Supplementierung bei nicht-ausschließlich gestillten (flaschenernährten) Säuglingen empfohlen. [48] Auch wenn die Studienergebnisse widersprüchlich sind, wurde noch in keiner über irgendeine Prebiotika-verursachte negative Wirkung berichtet.

## Fäkale Mikrobiota Transplantation (FMT)

Als FMT oder Stuhltransplantation wird die Übertragung von Stuhlmikroorganismen eines gesunden Spenders in den Gastrointestinaltrakt eines erkrankten Patienten bezeichnet, um eine gestörte Mikrobiota zu behandeln. Die Indikation für diese therapeutische Intervention ist in erster Linie die rezidivierende *Clostridium-difficile*-Infektion. Mittlerweile gibt es bei dieser Indikation überzeugende Daten. Andere potenzielle Indikationen für die FMT sind die fulminante *Clostridium-difficile*-Infektion und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. [49] Aufgrund eines noch nicht genau geklärten Wirkmechanismus, ungewisser Langzeiteffekte und potenzieller Sicherheitsrisiken ist eine FMT vorerst nur Fällen vorbehalten, bei denen sich Standardtherapien als unwirksam zeigten.

## Zusammenfassung und Ausblick

Die gesunde Entwicklung des Darms und dessen Funktionalität sind für die Entwicklung des Säuglings und die langfristige Gesundheit von großer Bedeutung. Eine vielfältige, gut funktionierende Mikrobiota liefert einen essentiellen Beitrag zur Darmgesundheit und hat unter anderem Einflüsse auf Nährstoffaufnahme, Entwicklung und Funktion des Immunsystems, Metabolismus, neuropsychologische Prozesse und allgemeines Wohlbefinden. So ist es nicht verwunderlich, dass eine Dysbiose mit zahlreichen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird und eine Modulation der Mikrobiota für Prophylaxe bzw. Therapie von großem wissenschaftlichem Interesse ist.

Weitere Forschung dient dem Verständnis, was genau eine stabile und vielfältige Darmmikrobiota ausmacht, welche Veränderungen der Mikrobiota durch Umweltfaktoren passieren und wie diese Veränderungen die Interaktion von Wirt und Mikrobiota beeinflussen. Bei vielen Krankheiten ist eine Assoziation zu Veränderungen in der Mikrobiota beschrieben, aber meist ist nicht geklärt, ob diese eine kausale Bedeutung hat oder eine Folge der Erkrankung ist. Weitere Forschungsansätze zielen auch auf bisher vernachlässigte Spezies wie Pilze und Viren ab, denen ebenso wichtige Funktionen zugeschrieben werden. Auch gilt es, bestehende und neue, aussichtsreiche Konzepte im Bereich Säuglingsnahrung (z. B. fermentierte Formula) und deren Effekte auf die frühkindliche Darmgesundheit noch besser zu erforschen.

*[Dieser Beitrag konnte mit Unterstützung der Firma Milupa gedruckt werden. Die inhaltliche Verantwortung liegt ausschließlich bei den Autoren, die keinerlei Remuneration oder sonstige Unterstützung erhalten haben.]*

Ärztlicher Fortbildungsanbieter  
für diesen Fachartikel:

St. Anna Kinderspital  
Kinderspitalgasse 6, 1090 Wien

Lecture Board:

- Ass.-Prof. Dr. Wolf-Dietrich HUBER
- Priv.-Doz. Dr. Karl Martin HOFFMANN

DFP-Punkte online buchen!

Für Informationen zu Medikamenten bitten wir Sie sich an die Redaktion des Verlages zu wenden.

## Literatur:

- [1] Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med* 2011;9:24.
- [2] Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73 Suppl 1:32-40.
- [3] JE T. Indigenous flora. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* 2015:31-42.
- [4] Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26050.
- [5] Shamir R, VER, Knol J, Dupont C. Gut Health in Early Life: Significance of the Gut Microbiota and Nutrition for Development and Future Health. *Essential Knowledge Briefings*, WILEY 2015.
- [6] Zoetendal EG AA, Akkermans-van Vliet WM, De Visser J, De Vos WM. The Host Genotype Affects the Bacterial Community in the Human Gastrointestinal Tract. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2001;13:129-34.
- [7] Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013;11:e1001631.
- [8] Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:414-21.
- [9] Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, van Eyken P, Fanos V. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26 Suppl 2:35-43.
- [10] Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S, et al. Prenatal probiotic administration can influence Bifidobacterium microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:499-501.
- [11] Biedermann L, Zeitz J, Winyi J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One* 2013;8:e59260.
- [12] Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr* 2014;2:109.
- [13] Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One* 2013;8:e52876.
- [14] Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011;38:321-31.
- [15] Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96:544-51.
- [16] Prell C KB. Breastfeeding and complementary feeding - recommendations on infant nutrition. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:435-44.
- [17] Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:30-7.
- [18] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-6.
- [19] Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
- [20] Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56-66.
- [21] Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130:e794-803.
- [22] Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159:720-5.
- [23] Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705-21.
- [24] Penders J, Gerhold K, Thijs C, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota. *Gut Microbes* 2014;5:239-44.
- [25] Butler JE, Sun J, Weber P, Navarro P, Francis D. Antibody repertoire development in fetal and newborn piglets. III. Colonization of the gastrointestinal tract selectively diversifies the preimmune repertoire in mucosal lymphoid tissues. *Immunology* 2000;100:119-30.
- [26] Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1739-45.
- [27] Kim JH, Ohsawa M. Oral tolerance to ovalbumin in mice as a model for detecting modulators of the immunologic tolerance to a specific antigen. *Biol Pharm Bull* 1995;18:854-8.
- [28] Ahrens B, Quarcoo D, Buhner S, Matricardi PM, Hamelmann E. Oral administration of bacterial lysates attenuates experimental food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:196-204.
- [29] Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-40, 40 e1-2.
- [30] Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:129-34.
- [31] Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:674-81.
- [32] Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014;38:1-12.
- [33] von Mutius E. Maternal farm exposure/ingestion of unpasteurized cow's milk and allergic disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:570-6.
- [34] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
- [35] Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-68.
- [36] Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005573.
- [37] Bischoff SC, Meuer S. Darm und Immunsystem. Abwehr aus dem Bauch heraus. *Der Allgemeinarzt* 2012;16:50-5.
- [38] Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
- [39] Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 2007;62:215-20.
- [40] Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8:4.
- [41] Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995;13:310-2.
- [42] Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006895.
- [43] Boehm G, Jelinek J, Stahl B, et al. Probiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:576-9.
- [44] Moro GE, Arslanoglu S. Reproducing the bifidogenic effect of human milk in formula-fed infants: why and how? *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:14-7.
- [45] Boehm G, Jelinek J, Knol J, et al. Probiotics and immune responses. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39 Suppl 3:S772-3.
- [46] Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-7.
- [47] Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:335-41.
- [48] World Allergy Organ J. 2016 Mar 1;9:10. doi: 10.1186/s40413-016-0102-7. eCollection 2016. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics.
- [49] Kump PK KR, Steininger C, Gröchenig HP, Moschen A, Madl C, Novacek G, Allerberger F, Högenauer C. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014;52:1485-92.