



Abb. 1 Bei Kindern ist Kuhmilchprotein eines der häufigsten Allergene (Szene nachgestellt). Foto: © Fotolia / pix4u

Abwehr außer Rand und Band

Welche Rolle spielen Störungen der kindlichen **DARMMIKROBIOTA** bei **ALLERGIEN**?

Michaela Eckert, Maria Ermisch, Kathrin Garreis, Ronnie Gueta, Katja Lurz, Martina Niebling, Andreas Schwarzkopf, Adrienn Teibert, Andreas Ruffer

DIE ZAHLEN sind alarmierend: Über 22% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland leiden an Asthma, Heuschnupfen und /oder Neurodermitis. Das zeigt die aktuelle Studie des Robert Koch-Instituts zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen [1]. Und vermutlich wird die Zahl der Betroffenen in Zukunft noch steigen. Was ist der Hintergrund dieser Entwicklung? Welche Auslöser spielen eine Rolle? Und: Welche präventiven und kurativen Gegenstrategien gibt es?

Heuschnupfen zählt zu den häufigsten allergischen Erkrankungen. Auch Asthma und Neurodermitis gehören zum allergi-

schen Formenkreis. Hinter Allergien verbirgt sich eine komplexe, multifaktorielle Genese. Basis ist eine genetische Prädisposition. Hat mindestens eines der beiden Elternteile eine Allergie, steigt auch das entsprechende Risiko für die Nachkommen. Doch das alleine reicht nicht aus. Hinzu kommen insbesondere Umwelteinflüsse, beispielsweise Nikotinabusus der Eltern sowie mikrobielle Faktoren. Prägend sind offensichtlich vor allem die ersten Lebensmonate.

Häufige Ursache: Störungen der frühkindlichen Darmbesiedlung

Für die Entwicklung der kindlichen Immunabwehr (s. Kasten) ist die Darmmikrobiota entscheidend. Doch nicht immer verläuft die frühkindliche Darmbesiedlung selbst in geordneten Bahnen. Potenzielle Störfaktoren sind:

- Störungen der mütterlichen Vaginalflora
- Kaiserschnitt
- Flaschen- statt Muttermilch
- Antibiotika
- Infektionen
- exzessive Hygiene

Gestörte Vaginalflora fördert kindliches Asthma

Etwa ein Drittel der Schwangeren leidet an Vaginalmykosen, ca. 20% haben eine bakterielle Vaginose. Gerade letztere bleibt allerdings in der Hälfte der Fälle klinisch unauffällig. Als Grundlage für die Mikrobiota des Neugeborenen sind solche Zustände nicht ideal. So konnte man beispielsweise einen Zusammenhang aufzeigen zwischen einer gestörten mütterlichen Vaginalflora während der Schwangerschaft und dem vermehrten Auftreten asthmatischer Beschwerden bei Kindern [4].

Kaiserschnittkinder sind öfter krank

Mittlerweile erfolgt ein Drittel der Geburten in Deutschland per Kaiserschnitt. Auch dies ist kein guter Start für die Entwicklung der kindlichen Darmmikrobiota. Denn sie wird in dem Fall mehr durch die Umgebung als durch die Mutter bestimmt (s. Kasten). Entsprechend unterscheidet sich auch die frühe Darmmikrobiota der Kaiserschnittkinder von der natürlich geborener Kin-

der [5, 6, 7, 8]. Dies ist vermutlich mit ein Grund für das erhöhte Risiko der Kaiserschnittkinder, an Asthma, Heuschnupfen oder Zöliakie zu erkranken [9].

Prävention durch Stillen fehlt

Stillen hilft offensichtlich, Allergien beim Kind vorzubeugen. Das hat sicherlich unterschiedliche Gründe. So enthält die Muttermilch viele protektive Substanzen, etwa sekretorisches Immunglobulin A, Lactoferrin, PMN-Elastase und Lysozym. Auch fördert sie die Entwicklung der frühkindlichen Darmmikrobiota durch den hohen Gehalt an Oligosacchariden, sogenannten „Bifidusfaktoren“. Damit unterstützt Stillen letztlich auch den Aufbau einer gesunden Darmbarriere sowie eines effektiven Immunsystems [10]. Füttert man Säuglinge mit Flaschenmilch statt Muttermilch, fehlt dieser präventive Effekt.

KURZ GEFASST

- 1** Die erworbene Fähigkeit des Immunsystems, harmlose Substanzen wie Pollen oder Nahrungsmittel zu tolerieren, nennt man orale Toleranz. Damit sie sich entwickeln kann, ist unter anderem eine physiologische frühkindliche Darmmikrobiota wichtig.
- 2** Verschiedenste Faktoren, zum Beispiel Kaiserschnitt oder fehlendes Stillen, können die physiologische Darmbesiedlung beim Säugling stören. Als negative Folge für das Immunsystem können sich unter anderem Allergien entwickeln.
- 3** Präventive Maßnahmen wie ausreichendes Stillen und der Verzicht auf exzessive Hygiene unterstützen die kindliche Abwehrkraft. Für eine ursächliche probiotische Allergietherapie empfiehlt sich zunächst ein Stuhlbefund.

INFORMATION

Kindliches Abwehrtraining

Das Neugeborene ist zunächst immunologisch absolut naiv. Das kindliche Immunsystem muss nach der Geburt erst einmal sein Handwerk von Grund auf lernen. Anfänglich sind die Babys zwar noch durch diverse Abwehrfaktoren in der Muttermilch geschützt, man spricht dabei vom sogenannten „Nestschutz“. Aber spätestens mit dem Abstillen ist die eigene Defensive gefragt. Damit die funktioniert, sind zwar auch mikrobielle Stimuli von außen nötig. Entscheidend ist jedoch zunächst die frühkindliche Darmmikrobiota.

Darmmikrobiota als Immuntrainer

Die lebenswichtigen mikrobiellen Begleiter bekommt das Kind von der Mutter. Eine erste Weitergabe erfolgt offensichtlich schon im Mutterleib. Die größte Ladung mütterlicher Mikroorganismen empfängt das Neugeborene aber bei der Geburt über die maternale Vaginal- und Darmflora. Die Bakterien gelangen in den kindlichen Darm und fungieren als Immuntrainer. Als Vermittler zwischen der Darmmikrobiota und dem Immunsystem agieren spezi-

alisierte Zellen und Rezeptoren auf den Schleimhäuten. Sie registrieren die mikrobiellen Reize und geben die Information an Abwehrzellen weiter. Diese werden dadurch geschult. Dass der Darm dabei als „Haupttrainingscamp“ fungiert, ist naheliegend. Im Darm ist nicht nur der Großteil des Immunsystems ansässig. Dort ist auch die umfangreichste und komplexeste Mikroflora zu finden [2].

Orale Toleranz

Beim kindlichen Abwehrtraining geht es nicht nur um Stimulation, sondern auch um Regulation. Schließlich ist es nicht nur wichtig, dass das Immunsystem „Böses“ wie Krankheitserreger erkennt und auf sie reagiert. Es muss auch lernen, „Gutes“, also den eigenen Körper sowie harmlose Substanzen wie Nahrungsmittel, zu tolerieren. Man spricht dann von oraler Toleranz. Auch wenn der genaue Ablauf noch nicht vollständig geklärt ist – eines ist klar: An dieser lebenswichtigen Programmierung ist die Darmmikrobiota maßgeblich beteiligt [3].

Antibiotika stören die Darmökologie

Besonders kritisch für die frühkindliche Darmmikrobiota ist der Einsatz von Antibiotika. Natürlich gibt es vitale Indikationen für antimikrobielle Interventionen. Allerdings treffen diese auch immer die sehr empfindliche, weil noch im Aufbau befindliche Darmökologie. Zusätzlich steigt die Gefahr, dass sich opportunistische Keime im Darm vermehren können. Besonders hervorzuheben sind hier Hefen der Gattung *Candida*. Diese können nicht nur klinisch offensichtliche Veränderungen wie Mund- und Windelsoor verursachen. *Candida sp.* können auch als Triggerfaktor bei Allergien fungieren, zum Beispiel über die Produktion prostaglandinähnlicher Oxylipine, die das Th1-/Th2-Gleichgewicht stören [11]. Auch bestimmte bakterielle Superantigene, zum Beispiel von *Staphylococcus aureus*, sind Allergietrigger.

Exzessive Hygiene: Gefahr immunologischer Langeweile

Doch nicht alle Mikroorganismen außerhalb der körpereigenen Mikroflora sind per se problematisch. Denn auch mikrobielle Reize aus unserer direkten Umgebung und in der Nahrung sorgen für das nötige Immuntraining. Was passiert, wenn dem Immunsystem in einer reizarmen Umgebung die Arbeit ausgeht? Es steigt die Gefahr, dass es sich andere abzuwehrende Ziele sucht. Das können dann beispielsweise Nahrungsmittel oder Gräserpollen sein.

Natürlich wäre es zu einfach, Allergien nur auf eine angeblich zu saubere Umgebung in der Kindheit zurückzuführen. Das passt auch nicht in allen Fällen. Aber solche Faktoren werden mittlerweile wissenschaftlich ernsthaft diskutiert – und das nicht nur im Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen. Auch bei Autoimmunerkrankungen wie etwa Typ-1-Diabetes vermutet man zumindest eine entsprechende Beteiligung [12].

Insgesamt haben wir in den Industrienationen mit steigender Hygiene einen zunehmenden Verlust an mikrobiellen Begleitern zu beklagen, den „good old friends“. Gleichzeitig steigt die Zahl der Allergiker sowie der Autoimmunerkrankungen. Da scheint durchaus ein Zusammenhang zu bestehen. Auch wenn selbstverständlich noch viele weitere Faktoren dazukommen, beispielsweise immer einseitiger werdende Ernährung, diverse Lebensmittelzusatzstoffe, breiter Einsatz von Antibiotika und zunehmende Umweltbelastungen.

Belegt wird der präventive Effekt gewisser mikrobieller Reize auch durch Vergleiche zwischen Land- und Stadtkindern. Kinder, die auf einem Bauernhof aufgewachsen sind, haben ein wesentlich niedrigeres Allergierisiko als Stadtkinder. Dies scheint nicht primär an der geringeren Schadstoffbelastung zu liegen, sondern an der belebteren, „reizvolleren“ Umwelt. Das belegt auch eine Studie, in der Kinder, die in einer bakterienreicheren Umgebung aufwuchsen, ein nachweisbar geringeres Allergierisiko aufwiesen [13].

In diesem Zusammenhang sind auch zwei auf den ersten Blick etwas kuriose Studien erwähnenswert. Die eine konnte ein vermindertes Allergierisiko bei Kindern aufzeigen, deren Eltern heruntergefallene Schnuller einfach ableckten. Als Ver-

gleich dienten Eltern, die den Schnuller abwuschen oder sogar abkochten [14]. Die zweite Studie zeigte bei Kindern, die Daumen lutschen und Nägel kauen eine deutliche niedriger allergische Sensibilisierung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [15].

Wie zeigen sich Allergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten?

Die klinischen Symptome allergischer Erkrankungen sind vielfältig. Bei Säuglingen und Kleinkindern dominieren vor allem Hauterscheinungen wie Urtikaria oder Ekzeme. Ansonsten können Magen-Darm-Beschwerden wie Koliken und Durchfälle auftreten. Bei Reaktionen auf Nahrungsmittel sind teilweise auch Sofortreaktionen an der Mundschleimhaut mit Schwellungen zu beobachten. Ansonsten reicht die klinische Palette von Atemwegsproblemen wie Asthma und Heuschnupfen bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock.

Wie lassen sich Erkrankungen differenzieren?

Bei der Reaktion auf Nahrungsmittel muss man zwischen Allergien und den nicht-immunologisch vermittelten Intoleranzen unterscheiden. Allergien laufen nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip ab, das heißt schon geringste Mengen des Allergens genügen als Auslöser. Intoleranzen sind dagegen mengenabhängig. Dazu zählen als häufigste Formen die Laktoseintoleranz, die Fruktosemalabsorption sowie die Histaminintoleranz. Letztere ist klinisch kaum von einer klassischen Allergie zu unterschei-

Ablauf und Formen der Allergie

Bei einer Allergie reagiert das Immunsystem auf an sich harmlose Substanzen. Das sind in der Regel bestimmte Eiweiße (Allergene), bei Kindern vor allem Nahrungsmittel und dort insbesondere Kuhmilcheiweiß und Hühnerei. Seltener Auslöser sind Früchte, Nüsse, Fisch, Soja und Getreide. Dabei handelt es sich laut Fachliteratur meist um IgE-vermittelte Reaktionen, also eine sogenannte Typ-I-Allergie vom Soforttyp. Hierbei erfolgt nach einem ersten Allergenkontakt eine spezifische Sensibilisierung. Diese wird im immunologischen Gedächtnis gespeichert. Ein zweiter Kontakt mit selbst kleinsten Mengen des Allergens führt dann zu prompten und starken Abwehrreaktionen. Neben der Typ-I-Allergie unterscheidet man noch drei weitere Allergieformen (Typ II–IV), die unter anderem bei Kontaktallergien und Reaktionen auf Arzneimittel sowie Metalle eine Rolle spielen. Gemäß Definition der Europäischen Akademie für Allergologie sind auch alle immunologisch vermittelten Reaktionen bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten, also IgG-vermittelte Reaktionen, als Allergien zu bezeichnen. In Deutschland verwendet man den Begriff „Allergie“ im klinischen Alltag aber meist nur für IgE-vermittelte Reaktionen.

TABELLE 1

Stuhluntersuchung bei Kindern

Parameter	Aussage	Untersuchung möglich ab dem Alter von
Stuhlflora	Zustand der mikrobiellen Barriere im Darm	2 Wochen
Alpha 1-Antitrypsin	Zustand der Darmschleimhaut-Barriere (Leaky-Gut-Syndrom?)	2 Wochen
sekretorisches Immunglobulin A	Zustand der immunologischen Darmbarriere	9 Monaten

den. Dabei treten die Beschwerden nach dem Konsum histaminreicher Nahrungsmittel auf. Dazu zählen vor allem Fisch, älterer Käse und Rohwurstwaren. Laktose- und Fruktoseunverträglichkeit äußern sich nur über Magen-Darm-Symptome, typischerweise Blähungen und Durchfall.

Welche Diagnostik ist sinnvoll?

Nach potenziellen Auslösern für allergische Reaktionen fahndet man in der Regel mittels spezifischer IgE- beziehungsweise Hauttests. Damit sind die schulmedizinischen Maßnahmen allerdings meist auch schon abgeschlossen. Nur selten wird ein wesentlicher Faktor berücksichtigt: die Darmökologie. Deren Zustand lässt sich relativ einfach über eine Stuhluntersuchung abklären. Dabei sind bei Kindern bestimmte Untersuchungsparameter relevant (s. Tabelle 1).

Der richtige Zeitpunkt der Diagnostik

Voraussetzung für eine Bewertung der frühkindlichen Stuhlflora sind altersgerechte Normbereiche (zum Beispiel Enterosan® Junior). Dann ist eine Untersuchung schon ab der zweiten Lebenswoche möglich. Ab dieser Zeit ist auch das Alpha 1-Antitrypsin im Stuhl interpretierbar. Erhöhte Werte weisen auf eine vermehrte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut (Leaky-Gut-Syndrom) hin. Damit steigt auch die Gefahr eines unkontrollierten Übertritts potenzieller Allergene aus dem Darm. Das sekretorische Immunglobulin A (sIgA) spiegelt die immunologische Schlagkraft des darmassoziierten Immunsystems wider. Diesen Parameter kann man erst bei Kindern ab 9 Monaten beurteilen. Werden Kinder in diesem Alter allerdings noch gestillt, sollte man von einer entsprechenden Messung absehen, da die Muttermilch sehr reich an sIgA ist und damit das Ergebnis stark verfälschen kann.

Man kann die Stuhluntersuchung präventiv bei Säuglingen mit hohem Allergierisiko vornehmen. Schon einen Schritt früher setzt die Analyse der mütterlichen Vaginalmikrobiota (zum Beispiel Vagichex®) beziehungsweise Stuhlflora an. Hier geht es darum, die potenzielle Starterflora des Neugeborenen zu eruieren und – soweit notwendig – rechtzeitig zu modulieren.

Therapeutische Optionen schon für Kinder

Die klassische Allergologie hat bislang der Zunahme allergischer Erkrankungen wenig entgegenzusetzen. Üblicherweise beschränken sich die Bemühungen auf die Allergenkarenz beziehungsweise die Unterdrückung von Symptomen. Eine der erfolgversprechendsten therapeutischen Ansatzpunkte liegt bei Kindern allerdings im Darm. Die Stuhluntersuchung kann hier spezifische Hinweise für probiotische Therapien liefern. Mittlerweile stehen dafür diverse schon bei Babys und Kleinkindern einsetzbare Präparate zur Verfügung (s. Tab. 2).

Prävention ist wichtig

Frei nach dem Motto „das Kind gar nicht erst in den Brunnen fallen lassen“ sollte man bei hohem familiären Allergierisiko diverse vorbeugende Maßnahmen ergreifen. Ideal ist das Stillen in den ersten Lebensmonaten. Zur Stilldauer und der Einführung von Beikost gibt es allerdings unterschiedliche Empfehlungen. In der S3-Leitlinie „Allergieprävention“ [16] wird eine Beikostfütterung spätestens mit dem vollendeten 4. Lebensmonat propagiert. Dem widerspricht jedoch die Nationale Stillkommission am BfR [17]. Diese empfiehlt:

- Säuglinge sollte man mindestens bis zum Beginn des 5. Monats ausschließlich stillen.
- Auch nach der Einführung von Beikost – frühestens mit Beginn des 5. Monats, spätestens mit Beginn des 7. Monats – sollte man Säuglinge weiter stillen.
- Ab wann ein Säugling innerhalb des genannten Zeitfensters zusätzlich Beikost benötigt, ergibt sich individuell abhängig vom Gedeihen und der Essfähigkeit des Kindes.
- Die Stilldauer insgesamt bestimmen Mutter und Kind.

Kann die Mutter das Kind aus diversen Gründen nicht stillen, ist hypoallergene Babynahrung eine Alternative. Außerdem sind für Schwangere, Stillende und Kinder allergiepräventive Maßnahmen zu nennen:

- Schimmelpilzbelastung in Innenräumen vermeiden
- Kontakt mit Tabakrauch vermeiden
- Kontakt mit Schadstoffen vermeiden (zum Beispiel Formaldehyd und organische Lösungsmittel)

TABELLE 2

Bei Babys und Kleinkindern einsetzbare Probiotika (Beispiele)

Name des Präparats (Fa.)	Formulierung	Inhalt	Keimzahl	Dosierung
Arktibiotic® Start (Fa. Arktis BioPharma)	Pulver	Lactobacillus sp., Bifidobacterium sp., Streptococcus thermophilus	2 × 10 ⁸ / 2 g	1 × tgl. 2 g
Colibiogen® Kinder (Fa. Laves)	Suspension	Stoffwechselprodukte von E. coli	1,3 × 10 ⁸ / ml	1- bis 3-mal tgl. 5 ml
Lactobact® Baby (Fa. HLH)	Pulver	Lactobacillus sp., Bifidobacterium sp.	10 ⁸ / g	1 × tgl. 2 g
Mutaflor® Suspension (Fa. Ardeypharm)	Suspension	E. coli	10 ⁸ / ml	1 × tgl. 1–5 ml

„Dreck“ ist durchaus wichtig

Unser Immunsystem braucht in der Kindheit ausreichend verschiedene Reize, um sich optimal zu entwickeln. Dazu zählt auch eine gesunde Menge an „Dreck“. Das soll natürlich keinesfalls eine Verwahrlosung empfehlen. Aber eine zu saubere und reine Umgebung ist eher hinderlich für die Entwicklung des Immunsystems. Das gilt beispielsweise für Haushalte, in denen exzessiv gereinigt und desinfiziert wird. Dabei kommen dann oft auch noch Haushaltsreiniger zum Einsatz, die starke antimikrobielle Wirkungen haben. In hochbelasteten Bereichen wie der Toilette ist das durchaus sinnvoll. Aber man sollte nicht den gesamten Wohnraum ständig desinfizieren.

Immunologisches Training im Kindergarten

Übrigens festigen auch die immer mal wieder auftretenden Infekte im Kindesalter das Immunsystem. Bei Kleinkindern gelten bis zu acht leichte Infekte im Jahr durchaus als normal. Einen wichtigen mikrobiellen Austausch bieten hierfür die Kindergärten und -tagesstätten. Das sind – rein mikrobiologisch betrachtet – hervorragende „immunologische Fitnesscenter“.

Bewährt hat sich zudem der präventive Einsatz von Probiotika, speziell Lactobacillus sp., während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen. Auch wenn die allergologischen und pädiatrischen Fachgesellschaften sich noch nicht zu einer offiziellen Empfehlung durchringen konnten. Diverse Studien sprechen für einen allergiepräventiven Effekt [8, 19, 20].

Am besten erfolgt die probiotische Therapie allerdings gezielt auf Basis von Stuhl- beziehungsweise vaginalen Untersuchungen – für einen optimalen Start ins Leben. ■

Dieser Artikel ist online zu finden:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597700>

Die verwendete Literatur finden Sie online.

HP Michaela Eckert

Labor L+S AG/Enterosan®
Mangelsfeld 4, 5, 6
97708 Bad Bocklet-Großenbrach
Tel.: 0800/9 77 08 98
Fax: 09 708/91 00–50
E-Mail: info@enterosan.de
Internet: www.enterosan.de

Michaela Eckert ist Heilpraktikerin und arbeitet seit über 16 Jahren in der telefonischen Beratung im Bereich „Klinische Untersuchungen/Enterosan“ bei der Labor L+S AG.