

Das Mikrobiom und die Immunentwicklung der Neugeborenen

H. Jäger

Medizinisches Coaching, Rotenburg
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,
Hamburg
Heidekreis Klinikum GmbH, Walsrode

*Mikrobiom – Infektionsrisiko – Neugeborene –
Immunsystem*

gynäkologische praxis 43, 138–145 (2018)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Menschen bestehen aus Milliarden von Zellen... und zehnmal so vielen humanspezifischen Bakterien. Die genetische Information für die Erstellung der menschlichen Eiweißbausteine befindet sich sowohl im Zellinneren (im Genom), als auch in den »humanen« Bakterien, dem sogenannten Mikrobiom [1]. Die für unser Menschsein typischen Kleinlebewesen haben sich über Jahrtausende mit den menschlichen Zellen gemeinsam entwickelt und sie werden während und kurz nach der Geburt über die Mutter auf das Kind vererbt [2]. Im Laufe des Lebens entsteht durch die Prägung der Umweltpassung ein einzigartiges, relativ stabiles Ökosystem aus Bakterien und Viren, das einen einzelnen Menschen wesentlich genauer kennzeichnet als sein Fingerabdruck [3, 4].

Ein Großteil der intrazellulären Gene stammt aus viraler Erbmaterie. Viren wurden nach Infektionen über Jahrtausende in den Informationssträngen unserer Chromosomen integriert. Diese sogenannten »endogenen Retroviren« erfüllen wichtige Funktionen innerhalb der Zellen, u. a. im Zusammenhang mit dem Interferon-Stoffwechsel unseres Immunsystems [5, 6]. Menschentypisch sind auch bestimmte Viren, sogenannte Phagen, die Darm-Bakterien infizieren können. Sie erfüllen im Rahmen eines ungestörten Gleichgewichtes wichtige Kontrollaufgaben, z. B. indem sie, im Schleim auf Zelloberflächen eingelassen, Bakterieninvasionen verhindern [7].

Humane Zellen beherbergen zusätzliche »Haus-tiere«, die Mitochondrien, die über ihr eigenes Genom verfügen und nur über die Mutter vererbt werden. Sie sind an zentraler Stelle in den Zucker- und Fettstoffwechsel der Zellen eingebaut und sorgen neben der Energiegewinnung dafür, dass nicht zu viele gefährliche Sauerstoffperoxid-O₂-Moleküle entstehen. Sie können sich teilen und erneuern, bleiben aber als hochgezüchtete Nutztierchen sehr empfindlich für Störungen. Als »Fremdkörper« werden sie von den Wächtermolekülen innerhalb der Zellen (den sog. Inflammasomen) toleriert, bei krankhafter Veränderung aber als Schrott einge-

stuft und abgebaut [8]. Zuviel Zellgifte, Zucker, Stress (Überlastung, Aufgeregtheit, Unterforderung), Antibiotika oder zu wenig Sauerstoffsättigung machen sie krank. Schwächeln sie dann, können sich in der Folge viele unterschiedliche Störungen des Zucker-Fett-Stoffwechsels (u. a. Insulinresistenz) und der Herz-Kreislauf-Funktion und eine Übererregbarkeit des Immunsystems bemerkbar machen.

Wenn die Mitochondrien mit der Zeit immer mehr ihre Funktion einstellen, beginnen die Alterungsprozesse, die schließlich zum Zelltod führen [9]. Mitochondrien erkranken leicht, wenn das Immunsystem übererregt reagiert (und sich gegen sie richtet), wenn ihre Kommunikation mit den anderen Partnern des Mikrobioms gestört ist [10] oder sie durch Fastfood, Fett, Nikotin, Genussgifte, Medikamente (insbesondere Antibiotika), Stress oder zu wenig Luftzufuhr, Bewegung oder auch zu wenig Nahrung (z. B. Magersucht), geschädigt werden.

Die lebenden Bestandteile auf unseren Körperoberflächen und in den Zellen sind durch vielfältige Feedback-Schleifen untereinander, mit Darm, Gehirn, Nerven-, Stoffwechsel- und Immunsystem sowie dem Bewegungsapparat verbunden [11]. Damit sich ein Organismus gesund und flexibel an äußere Belastungen anpassen kann, ist ein harmonisches Zusammenwirken dieser komplexen Ökosysteme und der von ihnen abhängigen Systemfunktionen nötig [12–15].

■ Mikrobiom und Schwangerschaft

Die Zusammensetzung der für jeden Menschen typischen Keimbesiedlung verändert sich im Laufe der Schwangerschaft derart, dass das Neugeborene über die Scheide, die Muttermilch, die Haut und die Rachenschleimhaut mit sehr spezifischen Keimen besiedelt wird. In der Schwangerschaft werden Keime des Darmmikrobioms in Monozyten der weiblichen Brust eingelagert [16, 17]. Und auch die Art des Mikrobioms der Scheide und des Rachens verändert sich vor der Geburt in typischer Weise [18].

Möglicherweise wird auch die gesunde Plazenta mit Keimen der Mutter »infiziert« [19]. Dafür spricht der Nachweis von Bakterien bei Amnionentzündungen, die im oralen Bereich der Mutter vorkommen, nicht aber in ihrer Vagina [20, 21]. In der Scheide schwangerer Frauen wird eine »Verimpfung« oder »Transplantation« der für das Kind wesentlichen Bakterien vorbereitet [18, 22]. Eine weitere Übertragung natürlicher Keime, überwiegend aus dem Darm, erfolgt nach der Geburt über die Muttermilch, die mehr als 700 Bakterien-Spezies enthält [23, 24]. Die Bakterien werden über Makrophagen transportiert, zuerst in der Lymphe und dann im Blut.

Offenbar verfügt nahezu jedes Körperorgan, das Gehirn vielleicht ausgenommen, über eine charakteristische Keimbesiedlung. Die Anwesenheit bestimmter Bakterien im Körper scheint also physiologisch zu sein. Veränderungen der Immunreaktion, beispielsweise durch Stress, können, z. B. etwa bei der Besiedlung der laktierenden Brust, zu Störungen führen. Gesundheit kann also eine dynamisch-elastische Balance zwischen regulierenden und aktivierenden Immunzellen beschreiben – in einem ausgewogenen Ökosystem von Bakterien, Viren und nicht-lebenden Umweltfaktoren [2, 25, 26]. Tauchen zu viele Feinde auf, die Aktivität herausfordern, oder verschwinden zu viele mikrobielle Freunde, werden wir krank [27].

■ Dysbiosen: Störungen des Gleichgewichtes

Die Bandbreite von sicher-bösen, halb-bösen, halb-guten und guten Keimen scheint grenzenlos zu sein, und alle bisher gezogenen Trennlinien in der Welt der Zellen und Mikroben zerfließen. Deshalb ist es für ein reifendes Immunsystem wichtig zu lernen, effektiv zu reagieren: Ruhig, gedämpft und intelligent und nicht überzogen, sinnlos-aggressiv, panisch oder »verrückt« [27, 28].

Störungen der Zwiesprache zwischen Genom, Mikrobiom und Virom werden Dysbiosen genannt. Sie sind wichtige Krankheitsursachen. Bei vielen

chronischen Leiden mehrten sich die Hinweise, dass Dysbiosen im Darm, dem Mund und der Vagina als ein Trigger zu Immun-Fehlregulationen führen können. Dabei können die Keime, die Immunzellen oder die Kontrollzentren des Gehirns gestört sein, oder alle zusammen.

Die Ursachen von Infektionen des Amnions oder der weiblichen Brust müssen also nicht unbedingt von aszendierendem Keimwachstum herühren. Sie können auch die Folge einer Dysbiose sein, das heißt einer gestörten Kommunikation zwischen eingelagerten Bakterien und dem sie supprimierend-kontrollierenden Immunsystem [16, 22, 29, 30]. Störungen der Mikrobiom-Immun-Kommunikation sind insbesondere dann gefährlich, wenn sie in den sensiblen Phasen der frühkindlichen Nerven- und Immunentwicklung auftreten. Denn die letzten Monate der intrauterinen Entwicklung und die ersten drei Jahre nach der Geburt sind extrem wichtig für die Entwicklung des Zusammenspiels von Neuronen, Zellen und Bakterien: Sie prägen den ganzen Rest des menschlichen Lebens [31]. Um die Lebensprozesse so zu stabilisieren, dass ein neuer Organismus in einer Welt voller Gefahren wachsen und gedeihen kann, ist das Stillen im Rahmen einer engen und geschützten Mutter-Kind-Bindung so wichtig. Andernfalls wird die gesunde Entwicklung insbesondere der Darm-, Stammhirn- und Immunfunktionen gestört [32, 33].

Bei der späteren Entstehung von Erkrankungen wie Asthma sind Interaktionen tausender Gene beteiligt, deren Funktion in den frühesten Lebensphasen durch eine Vielzahl von Faktoren und die Interaktionen zwischen ihnen beeinflusst und gestört werden kann [34]. Die Ursache für den Anstieg solcher Erkrankungen könnte unter anderem darin liegen, dass die biologische Vielfalt der natürlichen mikrobiellen Umwelt abnimmt [35]. Wenn Neugeborene ein geschwächtes Mikrobiom erben, und gleichzeitig hygienebedingt weniger Belastungen durchmachen, die sie bewältigen können, reift ihr Immunsystem ggf. nur ungenügend aus, sodass im späteren Leben Belastungen zu Krankheiten führen können [35–37]: Z. B. zu Stoffwechselerkrankungen (wie Diabetes u. a.), zu Autoimmun-

erkrankungen und Immunanpassungsstörungen (wie Asthma, Neurodermitis u. a.) [12, 38, 39]. Auch bei der Entwicklung von vielen weiteren Erkrankungen scheinen diese Zusammenhänge von Bedeutung zu sein [40]: Rheumatoide Arthritis [41] oder Störungen der Hirnfunktion [42, 43]. Das wiederum kann die Herzsteuerung [44] oder die psychische Gesundheit [42, 43] negativ beeinflussen, oder die Entwicklung von Multipler Sklerose begünstigen [45, 46]. Darüber hinaus wird zunehmend deutlich, wie die mikrobielle Zusammensetzung unserer inneren und äußeren Körperoberflächen mit dem Gehirn zusammenwirken.

Die Entwicklung des Mikrobioms ist nicht nur für die Ausreifung der intestinalen und immunologischen, sondern auch für die neuronalen Funktionen von großer Bedeutung. Gehirn und Darm stehen bei Erwachsenen in einer stetigen Wechselwirkung, deren Feedbackschleifen u. a. über die Vagus-Funktion und die Konzentration der Zytokine reguliert werden – diese Regulationschleifen müssen sich bei Neugeborenen jedoch erst entwickeln. Zusammenhänge zwischen gestörter Funktion des Mikrobioms und Hirnfunktionen bestehen nicht nur bei klassischen psychosomatischen Erkrankungen (irritables Kolon), sondern auch bei psychiatrischen Störungen, insbesondere bei Depression [47].

Viele chronische Entzündungen der Haut, des Darms, der Harnröhre oder der Scheide können als Dysfunktionen oder Dysbiosen und damit als psychosomatische Konflikte beschrieben werden. Der nachgewiesene pathologische Keim bei einer Dysbiose ist vielmehr Folge als Ursache der Störung. Die Lösung des Problems ergibt sich dann eher aus der Harmonisierung gestörter Funktionen als aus der Bekämpfung pathologischer Erreger [48, 49].

■ Antibiotikagaben vor oder kurz nach der Geburt

Antibiotika unterscheiden sich von allen anderen Medikamenten, weil sie nicht nur auf den Organismus wirken, in den sie eingegeben werden,

sondern auf die Gemeinschaft von Lebewesen, die ihn umgeben. Sie beseitigen Infektionserreger, verändern die Immunfunktion, selektieren resistente Erreger und beeinträchtigen oder beseitigen die normale mikrobielle Flora. Im Prinzip gleicht die Gabe von Antibiotika dem Abwerfen eines Bombenteppichs, bei dem nicht nur vermutete Feinde, sondern auch in großem Umfang die Zivilbevölkerung betroffen sind. Die Kollateralschäden nach Antibiotika-Anwendung können bei Erwachsenen mit reifem Mikrobiom in der Regel gut kompensiert werden. Bei Neugeborenen ist das dagegen nicht der Fall, da sich ihr Mikrobiom und Immunsystem erst entwickeln müssen.

Um zwischen Feind und Freund zu unterscheiden, benötigt das Kind die Besiedlung durch mütterliche Bakterien, die im Wesentlichen bei der vaginalen Passage und aktiv durch das Stillen übertragen werden. Die Reifung des menschlichen Immunsystems muss deshalb als ein Prozess der Ko-Evolution begriffen werden, der sich aus einer stetigen Kommunikation zwischen Immunzellen und umgebendem natürlichem Mikrobiom ergibt. Für diese wichtige und lebenslang prägende Phase der Entwicklung besteht nur ein zeitlich eng begrenztes »Fenster der Möglichkeiten« (»window of opportunity«), z. B. für die Steuerung des IgE-Spiegels oder spätere Funktion der natürlichen Killerzellen. Eine spätere Übertragung kann das Risiko der Entwicklung von Autoimmunstörungen nicht mehr senken [50, 51]. Antibiotikagaben während der Schwangerschaft verändern die Zusammensetzung des Mikrobioms, u. a. in der Vagina [52]. Die Besiedlung mit potenziell krankheitsauslösenden Streptokokken nimmt dabei zu [53].

Klinische und epidemiologische Studien bei jungen Kindern zeigen einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Antibiotikaaanwendung mit zunehmenden Risiken für verschiedene Krankheiten wie Diabetes, Adipositas, Wachstumsstörungen, Allergien, Asthma, irritables Kolon und weitere Darmerkrankungen [54–57]. In Studien zur Ausreifung des Immunsystems bei Neugeborenen wurde gefunden, dass Antibiotikagaben um den Geburtszeitpunkt lebens-

lang bleibende Folgen nach sich ziehen können [39, 50, 54]. Antibiotische Therapien um den Geburtstermin können zu einer Störung der Besiedlung des Neugeborenen mit natürlichen Keimen in seinen ersten Lebensstunden führen und so von erheblicher Bedeutung für die spätere Ausreifung des Immunsystems sein [29].

Antibiotikagaben können umgekehrt Dysbiosen auslösen und so bei Frühgeborenen das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) erhöhen [28]. Auch niedrigdosierte Antibiotikagaben, die die Übertragung des frühen Mikrobioms bei Neugeborenen beeinträchtigen, können zu Störungen des Stoffwechsels, des Wachstums und der Immunentwicklung führen [51, 57].

Die Beeinträchtigung des mütterlichen Mikrobioms durch Antibiotikagaben senkt aber nicht nur die Übertragungswahrscheinlichkeit der für das Kind notwendigen Bakterien, sondern erhöht zugleich das Infektionsrisiko für pathologische Keime, die durch das Antibiotikum selektioniert worden sind. Denn das Risiko für eine generalisierte Infektion ergibt sich nicht nur durch invasive pathologische Keime, sondern ebenso durch einen Rückgang der schützenden Funktion, der normalen, schützenden mikrobiellen Besiedlung. Die Gesundheit und Vitalität des frühen Mikrobioms ist daher ein wesentlicher Faktor, um indirekte und direkte Bedrohungen abzuwehren [58].

■ Early Onset Neonatal Sepsis (EONS)

Neugeborene sind besonders infektionsgefährdet. Ihr Immunsystem ist unreif und reagiert überschießend und wenig effektiv. Gefährliche Infektionen, u. a. mit Streptokokken der Gruppe B (GBS) und *E. coli* können sehr plötzlich einsetzen. Krankheitssymptome zeigen sich bei über 90% der Kinder, die eine Sepsis entwickeln, innerhalb von 24 bis 48 Stunden. Deshalb ist es – unabhängig von Voruntersuchungen und Screening-Ergebnissen – wichtig, in den ersten Stunden und Tagen nach der Geburt besonders genau auf das Neugeborene zu achten [59, 60]. Bei Sepsis handelt es sich um ein multifakto-

rielles Geschehen mit einer Überreaktion des Immunsystems auf die Vermehrung eines auslösenden Erregers [61–64] oder auf das Fehlen einer schützenden normalen Flora [58].

Wenn es gelingt, das Immunsystem soweit zu beruhigen, dass es die körpereigenen Zellen nicht schädigt, steigen die Überlebensraten [65, 66]. Die Dämpfung übererregter Darm- und Immunfunktionen eines Neugeborenen erfolgt im Wesentlichen, neben der antibiotischen Therapie, durch die Übertragung des mütterlichen Mikrobioms (Vagina und Stillen) [67, 68] und die Vagus-Stimulation im Rahmen der Mutter-Kind-Bindung (Bonding) [25].

Die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) empfiehlt in der Schwangerschaft einen Scheidenabstrich und – bei positivem Nachweis von GBS – vor der Geburt prophylaktisch ein Antibiotikum zu verabreichen [69]. Diese Leitlinie soll bis 2021 gültig sein. Die Publikationen, auf die sich die Leitlinie bezieht, umfassen den Zeitraum der Jahre 2000 bis 2014. Die Inzidenz der GBS-Infektionen bei Neugeborenen wird in Deutschland auf 0,4 pro 1.000 Lebendgeburten geschätzt, 60 % davon erlitten einen EONS, die Sterblichkeitsrate betrug 4,3 % [70]. Bei der großen Vielfalt der GBS-Stämme kommen die invasiven Stämme, die eher mit EONS assoziiert sind, deutlich seltener vor als die nicht-invasiven [71].

Das Risiko der durch GBS verursachten EONS kann durch Antibiotika-Gaben offenbar um etwa 80 % gesenkt werden [72]. Allerdings sind manche Frauen, bei denen eine GBS-Besiedlung in der Schwangerschaft nachgewiesen wurde, bei einem erneuten Test vor der Geburt wieder negativ, sodass sie die empfohlenen Antibiotika unnötig erhalten [73]. In den USA führte die Einführung einer Antibiotikaphylaxe zu einem Rückgang GBS-assoziiierter Neugeborenenensepsis. Zeitgleich stiegen in den USA die Fallzahlen mit EONS an, die u. a. durch *E. coli* ausgelöst wurden [63].

Die genannte AWMF-Leitlinie [69] unterscheidet sich von der des Royal College of Obstetricians

and Gynaecologists [74]. Dort werden die Indikation für Screening und prophylaktische Antibiotikagaben deutlich restriktiver gesehen. Eine Überarbeitung dieser Leitlinien auf der Basis exakter »Evidenz-Level« wurde inzwischen vom RCOG vorgenommen.

■ Sachgerechte Aufklärung

Für die Beratung schwangerer Frauen und junger Mütter sind vor Screening-Maßnahmen und therapeutischen Eingriffen, die eine gesunde Entwicklung des Mikrobioms beeinträchtigen könnten, dokumentierte Aufklärungsgespräche erforderlich. Dazu gehören:

- Der Verweis auf die geltende AWMF-Leitlinie in Deutschland und der Hinweis, dass sich Leitlinien in anderen Ländern davon unterscheiden. Durch vorgeburtliche Antibiotikagaben an GBS-positive Schwangere kann das Risiko für GBS-assoziierte EONS gesenkt werden, für *E. coli* ausgelöste EONS eher nicht.
- Bei Antibiotikagaben unter der Geburt kann das Risiko für Darmfunktionsstörungen (u. a. auch Nekrotisierende Enterokolitis) zunehmen [28]. Möglich sind auch langfristige Auswirkungen für die Entwicklung des Immunsystems, die sich durch Störung des »window of opportunity« für das Zusammenspiel von mikrobiellen, immunologischen und neuronalen Funktionen ergeben [50, 68, 75, 76].

■ Zusammenfassung

Die Zusammensetzung der für jeden Menschen typischen Keimbildung verändert sich im Laufe der Schwangerschaft derart, dass das Neugeborene über die Scheide, die Muttermilch, die Haut und die Rachenschleimhaut mit sehr spezifischen Keimen besiedelt wird. In der Scheide schwangerer Frauen wird eine Übertragung der für das Kind wesentlichen Bakterien während der Geburt vorbereitet, eine weitere Übertragung natürlicher Keime, überwiegend aus dem Darm, erfolgt nach der Geburt über die Muttermilch.

Die Beeinträchtigung des mütterlichen Mikrobioms, z. B. durch Antibiotikagaben, senkt nicht nur die Übertragungs-Wahrscheinlichkeit der für das Kind notwendigen Bakterien, sondern erhöht zugleich das Infektionsrisiko für pathologische Keime, die durch das Antibiotikum selektioniert worden sind. Für die Beratung schwangerer Frauen und junger Mütter sind vor Screening-Maßnahmen und therapeutischen Eingriffen, die eine gesunde Entwicklung des Mikrobioms des Neugeborenen beeinträchtigen könnten, dokumentierte Aufklärungsgespräche erforderlich.

Jäger H:
Microbiome and immune development of the newborn

Summary: The composition of the individual bacterial colonisation changes during pregnancy in such a way that the newborn is colonized with very specific germs via the vagina, the mother's milk, the skin and the pharyngeal mucosa. In the vagina of pregnant women a transfer of the essential bacteria for the child during birth is prepared, a further transmission of natural germs, mainly from the intestine, takes place after birth via the mother's milk. The impairment of the maternal microbiome, for example by antibiotic agents, not only reduces the transmission probability of the essential bacteria for the child but also increases the risk of infection with pathological microorganisms which have been selected by the antibiotic. For the consultation of pregnant women and young mothers, documented informative conversations are necessary before screening and therapeutic interventions, which could impair a healthy development of the newborn's microbiome.

Keywords: microbiom – infection risk – newborn – immune system

Literatur

1. ASM 2014: American Society of Microbiology: FAQ Microbiome 2014. (<http://academy.asm.org/index.php/faq-series/5122-humanmicrobiome>). Zugegriffen: 11.04.2017.
2. Jones ML et al. Emerging science of the human microbiome. *Gut Microbes* 2014; 5.
3. Rajjilić-Stojanović M et al. Long-term monitoring of the intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2013; 15: 1146–1159.
4. Meadow J et al. Humans differ in their personal microbial cloud. *Peer J* 2015; 3: e1258.
5. Chuong et al. 2016
6. Scarpellini E et al. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 1007–12.
7. Ogilvie L, Jones BV. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol* 2015; 6: 918.
8. van der Burgh R et al. Mitochondria in autoinflammation: cause, mediator or bystander? *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 263–271.
9. Wang CH et al. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. *Exp Biol Med* 2013; 238: 450–60.
10. Saint-Georges-Chaumet Y et al. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathog Dis* 2016; 74: pii:ftv096.
11. Carabotti M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology* 2015; 28: 203–9.
12. Belkaid Y et al. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* 2014; 157: 121–141.
13. Kernbauer E et al. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014; 516: 94–8.
14. Coyte KZ. The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science* 2015; 350: 663–66.
15. Relman DA. The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine. *JAMA* 2015; 314: 1127–28.
16. Fernández L et al. The human milk microbiota: origin and potential role in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69: 1–10.
17. Chu D, Aagaard KM. Microbiome: Eating for trillions. *Nature* 2016; 532: 316–7.
18. Aagaard K et al. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLOS One* 2012; 7: e36466.
19. Kaiser J. Gearing up for a closer look at the human placenta. *Science* 2014; 344: 1073.

20. Douvier S et al. Chorioamnionitis with intact membranes caused by *Capnocytophaga sputigena*. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 1999; 83: 109–12.
21. Bearfield C et al. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002; 109: 527–33.
22. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG* 2015; 122: 213–19.
23. Fernández et al., 2012
24. Jeurink PV et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes* 2013; 4: 17–30.
25. Matteoli G et al. The vagal innervation of the gut and the immune homeostasis. *Gut* 2013; 62: 1214–22.
26. Maynard C et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and the immune system. *Nature Review* 2012; 489: 231–41.
27. Belzer C et al. Dynamics of the Microbiota in Response to Host Infection. *PLoS One* 2014; 9: e95534.
28. Morrow A. Early microbial and metabolic signatures predict later onset of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013; 1: 13.
29. Prince AL et al. The Microbiome and Development: a mothers perspective. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 14–22.
30. LaTunga MS et al. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 68–78.
31. Faa G et al. Fetal programming of the human brain: is there a link with insurgence of neurodegenerative disorders in adulthood? *Curr Med Chem* 2014; 21: 3854–76.
32. Praveen P et al. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome* 2015; 3: 41.
33. Turfkruyer M et al. Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 199–206.
34. Gustavson M et al. Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome medicine* 2014, 6: 82.
35. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 390–96.
36. Abrahamson TR et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma in school age. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 842–50.
37. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *DMJ* 1989; 299: 1259–60.
38. Vieira SM. Diet, Microbiota and Autoimmune Diseases. *Lupus* 2014; 23: 518–26.
39. Ash C et al. Manipulating the microbiota. *Science* 2016; 352: 530–31.
40. O'Mahony SM et al. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience* 2015; pii: S0306-4522(15)00895–7.
41. Rogers G. Germs and joints: the contribution of the human microbiome to rheumatoid arthritis. *Nature Medicine* 2015; 21: 839–41.
42. Foster JA et al. Gut microbiota and brain function: An evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; pii: pyv114.
43. Dinan TG et al. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 552–58.
44. Jäger H. Fetale Herzsteuerung: Reflexhaft und chaotisch. *DHZ* 2014; 11: 38–43; Mütterliche Mikroflora. *DHZ* 2014; 2: 67–71; Das Mikrobiom des Menschen. *DHZ* 2016; 68: 79.
45. Wekerle 2015. Vortrag auf dem 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGM, Düsseldorf); GGN Pressemitteilung. Vorliegende Publikation: Hohlfeld R, Wekerle H. Multiple Sklerose und Mikrobiota. Vom Genom zum Metagenom? *Der Nervenarzt* 2015; 86: 925–33.
46. Haghikia A et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43: 817–29.
47. Eisenstein M. Bacterial Broadband. *Nature* 2016; 533: 104–5.
48. De Palma G et al. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol* 2014; 592: 2989–97.
49. Sherman MP et al. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr Res* 2015 Jan; 77: 127–35.
50. Gensollen T et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539–44.
51. Cox L et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell* 2014; 158: 705–21.
52. Dinsmoor MJ et al. Use of intrapartum antibiotics and the incidence of postnatal maternal and neonatal yeast infections. *Obstetrics and gynecology* 2005; 106: 19–22.
53. Stokholm J et al. Antibiotic use during pregnancy alters commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 629–35.
54. Blaser M. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* 2016; 352: 344–55.
55. Azad MB et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes* 2014; 38: 1290–98.

56. Arrieta MC et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine* 2015; 7: 307ra152.
57. Cho I et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488: 621–26.
58. Pamer E. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 2016; 352: 535–38.
59. Polin R. et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial. *Pediatrics* 2012; 129: 1006.
60. Berger et al. Empfehlungen zur Prävention und Therapie von Termin- und knapp frühgeborenen Kindern (>34 SSW) mit erhöhtem Risiko einer perinatalen bakteriellen Infektion (early-onset Sepsis). Revidierte Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie in Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS). *Pediatrica* 2013; 24: 11–13.
61. Halis H. In the diagnosis of neonatal sepsis importance of gelsolin and relationship with mortality and morbidity. *Medical Hypothesis* 2016; 94: 77–80.
62. Shubin NJ. Anti-Inflammatory Mechanisms of Sepsis. In: Herwald H, Hrsg. *Sepsis – Pro- Inflammatory and Anti-Inflammatory Responses*. *Contrib Microbiol* 2011; 17: 108–24.
63. Shah B et al. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence* 2014; 5: 170–78.
64. Vincent JL et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381: 774–75.
65. Castellheim A. et al. Innate Immune Responses to Danger Signals in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2009; 69: 479–91.
66. Crea P et al. Innate immune inflammatory response to danger: when, how, and why does a friend become a foe? *Eur Heart J* 2012; 33: 1434–37.
67. Trend S et al. Levels of innate immune factors in preterm and term mothers' breast milk during the 1st month postpartum. *British Journal of Nutrition* 2016; 115: 1178–93.
68. Mueller et al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Med* 2015; 21: 109–17.
69. AWMF-Leitlinie: Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. Registernummer 024/020. Stand: 09.03.2016, gültig bis 08.03.2021.
70. Flügge K et al. Incidence and Clinical Presentation of Invasive Neonatal Group B Streptococcal Infections in Germany. *Pediatrics* 2006; 117: e1139–45.
71. Flügge K et al. Genetic Differences Between Invasive and Noninvasive Neonatal Group B Streptococcal Isolates. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30: 1027–31.
72. Ohlsson A et al. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD007467.
73. Young BC et al. Evaluation of a rapid, real-time intrapartum group B streptococcus assay. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 372.
74. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Green-top Guideline No. 36. Stand 18.07.2012 (aktualisiert im September 2017).
75. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 373–379.
76. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7: 5–14.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.



Dr. Helmut Jäger
Medizinisches Coaching
Hinter dem Amtshof 17
27356 Rotenburg

jaeger@medizinisches-coaching.net