

Die Entwicklung des Ökosystems Mensch

Menschen bestehen nicht nur aus Zellen, sondern unter anderem auch aus Bakterien und Viren. Diese sind untereinander und mit Darm, Gehirn, Nerven-, Stoffwechsel- und Immunsystem und Bewegungsapparat in vielfältigen Feedbackschleifen verwoben. Die frühe Interaktion zwischen Bakterien, Immunfunktion und Nervensystem beeinflusst so auch die kognitive, immunologische und motorische Entwicklung des Kindes.

H. Jäger

Medizinisches Coaching, Rotenburg

■ Krieg und Frieden

Vor 170 Jahren vermutete Rudolf Virchow, Krankheiten seien die Folge intrazellulärer Störungen. Kurz darauf beschrieb Antoine Béchamp Mini-lebewesen auf den Oberflächen kranker Pflanzen [1]. Er hielt diese »Mikrozyten« für natürliche Bestandteile lebender Organismen, die im Falle eines inneren Ungleichgewichtes nach außen gelangten, und sich dort weiter vermehrten. Ein Jahrzehnt später übernahm auch Louis Pasteur Béchamp's Theorie. Allerdings hielten Pasteur, Ferdinand Cohn und Robert Koch die Bazillen oder »kleinen Stäbchen« (griech. baktēion) für Feinde gesunder Lebensformen [2]. Ihre kämpferische Sicht bestimmt die Infektiologie bis heute, zumal immer wirksamere Waffen entwickelt wurden. Zuerst entdeckte Paul Ehrlich chemische Substanzen, die Bakterien abtöteten, aber Zellen relativ wenig schädigten. Er nannte sie »Zauber-Kugeln« (»magic bullets«). Sein erstes Medikament »Salvarsan« (von lat. salvare=retten, sanus=gesund), eine organische Arsenverbindung, setzte er zur Syphilisbehandlung ein. Es erwies sich aber als sehr nebenwirkungsreich [3]. Der endgültige Durchbruch antimikrobieller Therapie gelang erst Alexander Fleming, der 1928 die wachstumshemmende Wirkung von Pilzen der Gattung *Penicillium* bei Staphylokokkenkulturen beobachtete. Mit seinem Penicillin begann der Siegeszug der Antibiotika, der jetzt 100 Jahre später, angesichts weltweit zunehmender Antibiotikaresistenz,

*Mikrobiom – Ökosystem Mensch –
Superorganismus – Darm-Hirn-Achse –
Neugeborenes – Stillen*

pädiatrische praxis 99, 193–204 (2023)
mgo fachverlage GmbH & Co. KG

allerdings ins Stocken gerät. Denn Antibiotika selektieren resistente Infektionserreger, denen sich durch die Therapien neue evolutionäre Nischen eröffnen [4, 5].

Die moderne, ökologische Sicht auf die Keime, die um den Menschen und in ihm leben, eröffnete sich mit dem Biologen John Whipps [6], der 1988 den Begriff Mikrobiom prägte, für »eine mikrobielle Gemeinschaft, die eine einigermaßen gut definierte Fläche einnimmt und über bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften verfügt«. Der Nobelpreisträger Joshua Lederberg verstand darunter das Zusammenleben kommensaler, symbiotischer und pathogener Mikroorganismen, die sich unseren Körperraum teilen [7, 8]. Er beschrieb die intra- oder extrakorporalen Mitbewohner als unendlich vielgestaltig und variabel. Sie interagierten untereinander und mit anderen in einem breiten Spektrum von unverzichtbarem Nutzen bis hin zu großer Gefährlichkeit. Manche Keime seien parasitär oder pathologisch, und andere kommensal oder nützlich oder sogar unverzichtbar.

Wenig später wurde entdeckt, dass auch das Vorhandensein bestimmter pathogener Keime nicht zwangsläufig zu negativen Auswirkungen für den Wirtsorganismus führen muss. Denn sie trainieren die Immunabwehr und hemmen so indirekt die Vermehrung anderer Infektionserreger [9]. So selektiert das Mikrobiom bestimmte Varianten potenziell pathologischer Bakterien (wie Staphylo- oder Streptokokken), die dann Epithelzellen hinsichtlich Toleranz und Immunität kalibrieren, pathologische Varianten wachsend verdrängen und sogar bei Reparaturprozessen von Gewebdefekten heilungsfördernd mitwirken [10].

Heute ist gesichert, dass sich alle lebenden Zellen in einer symbiotischen Koevolution mit den sie umgebenden Mikroorganismen entwickeln. Umwelt, Mikrobiom, Zellen und Organfunktionen müssen daher in ihren Zusammenhängen, Rückkopplungen, Wechselwirkungen und Dynamiken verstanden werden [11]. Das wesentliche Merkmal der Gesundheit solcher Ökosysteme ist ihre Vielgestaltigkeit. Beim Menschen wird aber zunehmend eine Verarmung des Mikrobioms be-

obachtet, was zu unterschiedlichen Störungen führen kann [12].

■ Superorganismus Mensch

In die ersten Sequenzierungsstudien mit dem humanen Mikrobiom um 2005 flossen nur die Daten weniger Personen ein. 2008 begann das »Human Microbiome Project« des amerikanischen »National Institute of Health«, Mikrobiome zu katalogisieren, die aus fünf verschiedenen Körperstellen von wenigen hundert Personen gewonnen wurden. Heute (nach zehntausenden weiterer Studien) beschreibt die Biologie Lebewesen als »Holobionten« oder »Superorganismen« [13]. Sie bestehen aus Kolonien sehr unterschiedlicher Unter- oder Teillebewesen, die zusammen große übergeordnete Organismen formen. Menschen bestehen neben Zellen überwiegend aus arttypischen Bakterien und Viren. 93% der gesamten DNA des Mikrobioms der inneren und äußeren Körperoberflächen stammt von Bakterien (meist Firmicutes und Bacteroides), 0,2% von Protozoen, 0,1% von Pilzen, 0,8% von Archebakterien und etwa 5,8% von Viren. Manche schätzen den viralen Anteil an der Gesamt-DNA des Mikrobioms sogar auf über 20% [14–17].

■ Sind Mitochondrien ein Teil des Mikrobioms?

Die Zellorganellen der Mitochondrien sollen von rickettsienartigen Lebensformen abstammen [18]. Sie werden ausschließlich von der Mutter vererbt. Die Mitochondrien des Spermiums werden nach der Vereinigung aktiv beseitigt.

Mitochondrien versorgen die Zelle mit Energie und sorgen mit der ATP-Synthase als Entgifter für den oxidativen Abbau; sie sind unverzichtbar an Orten mit hohem Energieverbrauch, wie z. B. den Synapsen [19, 20]. Reife Eizellen weisen die höchste Mitochondrienkonzentration aller Körperzellen auf (2×10^5). Vor der Befruchtung befinden sie sich in einem Ruhestadium und decken unmittelbar nach der Befruchtung den hohen Energiebedarf der schnell wachsenden

Zellen [21]. Während die Zellkerngene zwei oder mehr Prozent Erbinformation anderer Frühmenschentypen enthalten [22, 23], ist die zirkuläre DNA der Mitochondrien 100% für Homo sapiens typisch. Einige Forscher vermuten, dass die genetischen Erinnerungen an spezieübergreifende Begegnungen zwischen anderen Frühmenschen und Homo sapiens zu einem eher aggressiv eingestellten Immunsystem geführt haben könnten, was im Zusammenspiel zwischen Darmbakterien und Gehirn auch ein Risiko für das Auftreten von Depressionen bewirkt haben kann [24, 25].

Mitochondrien sind also ebenso menschentypisch wie Zellorganellen, deren Proteine vom Genom des Zellkerns kodiert wurden. Zwischen der Genaktivierung des Zellkerns und der zirkulären mitochondrialen DNA besteht eine intensive bidirektionale Kommunikation [26]. Andere zelluläre Organellen, wie u. a. das Endoplasmatische Retikulum, bilden mit ihnen sehr enge Verbindungen. In einer dynamischen Kommunikation verformen sich diese Organellen mehrdimensional miteinander interagierend, insbesondere bei der Lipidsynthese und bei Teilungsprozessen [27–29].

Mitochondriale Defekte führen zu einem erhöhten Level an freien Sauerstoffradikalen, O₂-Peroxid, erhöhtem, intrazytoplasmatischem Kalziumspiegel und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Die resultierende immunologische Erregbarkeit begünstigt Störungen wie Arteriosklerose, Typ-2-Diabetes, entzündliches Darmsyndrom, metabolisches Syndrom u. v. a.

Wachstum und Gedeihen der Mitochondrien wird in den Zellen aufmerksam kontrolliert und, wie bei einer Schafherde, werden dysfunktionale, geschädigte oder ältere Exemplare aussortiert. Dieses regulative Spiel zwischen Toleranz der Mitochondrien und ihrem geordneten Abbau gehört zu den grundlegenden Elementen zellulärer Gesundheit [30, 31].

Bei einem gesunden Immunsystem besteht, im Rahmen der Anpassung des Organismus an unterschiedliche Anforderungen, eine Homöostase des Abbaus und der Vermehrung der Mitochondrien

[32]. Ein übersteigter Abbau (Mitophagie) verursacht unterschiedliche Autoimmunstörungen oder ein Zugrundegehen (manchmal essenzieller) Zellen, wie bei Parkinson oder neurodegenerativen Erkrankungen [33, 34].

Signale der Darmmikrobiota scheinen via Schleimhaut- und Epithelzellen den mitochondrialen Stoffwechsel u. a. in den Immunzellen zu verändern und so z. B. Entzündungsprozesse zu begünstigen [35, 36]. Toxische Nebenwirkungen vieler Medikamente, wie Schmerzmittel, Antiepileptika, Antibiotika, Tuberkulostatika, aber auch Strahlung, Hitze, Umwelttoxine u. v. a. können Mitochondrien schädigen und zu einer zellulären Hypoxie führen [37, 38].

Auf ihrer äußeren Membran besitzen Mitochondrien $\alpha 7$ -nikotinähnliche Acetylcholinrezeptoren (nAChR), die eine zentrale Rolle bei der Dämpfung einer Immunreaktion spielen (sogenannter antiinflammatorischer Reflex) [39–41]. Möglicherweise sind diese nACh-Rezeptoren auch Teil eines Verteidigungssystems, um die Organellen vor Mitophagie zu schützen. Ihre Blockade durch Nikotin, oder eine Herunterregulierung der Funktion des N. vagus im Zusammenhang mit Stress könnte zu vermehrter Mitophagie führen, und so Alterungsprozesse der Zelle begünstigen [42].

Mitochondrien sind im Darm an der komplexen diätetischen Aufbereitung von Polysacchariden zu »short chain fatty acids« (SCF) beteiligt, die als Energiequellen in Leber- und Muskelzellen genutzt werden können. SCF verbessern die Ausdauerleistung, weil sie die Glykämie aufrechterhalten. Mitochondrien und Darmmikrobiom tragen damit zum Gelingen körperlicher Bewegung bei. Umgekehrt werden sie durch regelmäßige entspannte Bewegung stimuliert. SCFs scheinen auch die Funktion der neutrophilen Leukozyten und deren Migration zu beeinflussen, die Permeabilität der Darmschleimhaut zu reduzieren, entzündliche Zytokine zu hemmen und die Redoxumgebung in der Zelle zu kontrollieren, was dazu beitragen könnte, beim Ausdauersportler die Ermüdungserscheinungen zu verzögern [43].

Seit 2016 werden »Drei-Eltern-Babies« geboren. Bei ihnen stammen Zellkern und Mitochondrien von unterschiedlichen Spenderinnen. Daher müssen diese Neugeborenen erst ein tolerantes »interorganelles Kommunikationsnetzwerk« entwickeln. Ob ihnen das gelingen wird, wissen wir noch nicht [44].

»I had no idea everything was so integrated and beautiful ... each organelle could be shown in a dynamic dance of parts that continuously embrace« [29].

■ Virom

Die Summe aller menschentypischen zellgebundenen (eukaryotischen) und bakteriengebundenen (prokaryotischen) Viren wird als Virom bezeichnet. Die Einteilung in günstige, belanglose und gefährliche Viren innerhalb des Mikrobioms steht am Anfang seiner Erforschung. Endogene Retroviren machen etwa 8% des menschlichen Genoms aus [45]. Sie wurden nach Infektionen über Jahrmillionen in die Informationsstränge unserer Chromosomen integriert, und erfüllen wichtige Funktionen innerhalb der Zellen, u. a. im Zusammenhang mit dem Interferonstoffwechsel des Immunsystems [46]. Ein anderer wesentlicher Bestandteil sind Viren, die Bakterien zerstören (Bakteriophagen). Sie spielen eine bedeutende Rolle bei der Steuerung und Kontrolle der bakteriellen Populationen, insbesondere im distalen Kolon [14]. Damit erfüllen sie Kontrollaufgaben, z. B. indem sie, im Schleim auf Zelloberflächen eingelassen, Bakterieninvasionen verhindern [47].

■ Das Mikrobiom der Körperoberflächen

Die Zahl der Zellen entspricht etwa der Zahl der Bakterien im Körper. In und um den Menschen herum leben in unmittelbarer Umgebung aber etwa zehnmal so viele Bakterien wie Körperzellen [48]. Dieses ausgereifte Mikrobiom hat eine Körpergewichtsmasse von mehr als einem Kilo. Es enthält etwa einhundertmal mehr Gene als die menschlichen Zellkerne.

Das Mikrobiom der Körperoberflächen ist ein Teil eines komplexen Wirkungsgeschehens, bei dem der Darm, das endokrine und das Nervensystem, der Bewegungsapparat und die Immunfunktion miteinander wechselwirken. Es wird in der ersten Lebensphase und durch Umwelтанpassung geprägt und ist für jeden einzelnen Menschen typischer als sein Fingerabdruck. Menschen können sogar in Räumen durch die Wolke der Bakterien erkannt werden, die in der Luft um sie herumwirbeln [49].

Das bakterielle Mikrobiom gleicht einer funktionellen Einheit, und nicht etwa einem zusammenhanglosen Sammelsurium von Keimen. Seine Gesamtheit, Diversität, Dynamik und Vielgestaltigkeit ist mit Gesundheit assoziiert, seine Degradierung mit Krankheit [50].

Das komplexe Fließgleichgewicht des Mikrobiomsystems ist einerseits geprägt durch die Erinnerung an die phylogenetische Entwicklung und andererseits durch das Erleben (und die Epigenetik) in der Schwangerschaft, bei der Geburt und in der ersten Lebenszeit. Die Kolonisation mit menschentypischen Bakterien schützt gegen pathogene Keime, stellt biochemische Bausteine her und fördert die Entwicklung des Immunsystems zwischen Toleranz, Beruhigung und Training. Die Gemeinschaft insgesamt selektiert die Sorte von Mikroben, die für den Funktionszusammenhang am günstigsten sind. Die Bakterien konkurrieren untereinander und kontrollieren sich dadurch. Je größer die Diversität, desto besser [17].

■ Darm, Immunsystem und Gehirn

Die wesentlichen Funktionen des Darmes sind die Nahrungsaufnahme und die Vermittlung eines Gleichgewichtes zwischen Toleranz und Immunität, zwischen dem Selbst und den Antigenen des Nichtselbst. Aus der »Sicht« des Darmes hat der Bewegungsapparat für einen Rhythmus von Aktivität und Ruhephasen und für die regelmäßige Zufuhr von Wasser und Nahrungsmitteln zu sorgen. Das zentrale Nervensystem (inklusive neuroendokriner, neuro-immunologischer und autonomer Funktionen), das Darmnervenge-

flecht und die auf den inneren und äußeren Körperoberflächen lebenden Mikroorganismen bilden in mehrere Richtungen wirkende Feedback-Kreise. Dieses regulative Zusammenspiel wirkt u. a. über die Gefäßpermeabilität, Immunmodulation und die Produktion von Zytokinen und Neurotransmittern. Einer der wichtigsten Nerven in diesem Zusammenhang ist der N. vagus, dessen motorische Anteile aus zwei unterschiedlichen Hirnregionen entspringen (dem dorsalen Motor-nukleus und dem ventralen Nucleus ambiguus) und dessen sensible Fasern in den Nucleus tractus solitarius aufsteigen. Das Mikrobiom ist an der Bildung vieler Messenger-Peptide beteiligt, die antiinflammatorisch wirken, die Produktion von ACTH beeinflussen oder über Tryptophan die Voraussetzungen bilden für die Serotoninverfügbarkeit im Gehirn. Ferner produzieren bestimmte Bakterien Neurotransmitter, wie u. a. GABA, das im Gehirn inhibitorisch wirkt [51].

Der Darm ist ein sensorisches Organ mit etwa 200–600 Mio. Neuronen. Die neuronale Verbindung zum Gehirn über motorische und sensorische Fasern des N. vagus wirkt beruhigend auf Gehirnfunktion, Verhalten, Immunfunktion und den Stoffwechsel [16]. Die vagale Funktion scheint eine protektive und Reparaturfunktion für das intestinale Epithel zu haben und zu einer erhöhten Verbindung zwischen den Epithelzellen zu führen. Bei ruhiger körperlicher Bewegung scheint das Darmepithel besser zu funktionieren, während Stressreaktionen zelluläre Bindungen erschweren (z. B. »leaky gut syndrome«) und so chronische Inflammationen fördern [41, 52].

Die Basis der Erhaltung von Homöostase bilden komplex interagierende neuroimmune Zelleinheiten (NICU), in denen afferente und efferente Nervenfasern (Sympathikus, N. vagus) mit Makrophagen, Bindegewebszellen und Bakterien einen komplexen Wirkungszusammenhang bilden. Bakterien und Zellen können offenbar miteinander kommunizieren, u. a. über einen gesonderten Transportmechanismus (Norephedrine, Dopamin, Histamin, Tyramin, Tryptophan u. a.) [53]. Störungen dieser Zwiesprache zwischen Genom, Mikrobiom und Virom (Dysbiosen) sind wichtige Krankheitsursachen [54, 55]. Bei vielen

chronischen Leiden mehren sich die Hinweise, dass Dysbiosen im Darm, dem Mund und der Vagina als ein »Trigger« zu Immunfehlfregulationen führen können. Störungen der mikrobiellen Besiedlung (z. B. nach Antibiotikatherapien), der zentralen Immunmodulation im Stammhirn (z. B. bei Stress) oder Fehlfunktionen der Immunzellen (z. B. Autoimmunreaktionen) können sich gegenseitig verstärken und so allmählich zu schweren Fehlfregulationen auswachsen [56, 57].

Darm, Immunsystem und Mikrobiom beeinflussen das Gehirn und das Verhalten (und umgekehrt) [13, 58–60]. Damit sich ein Organismus flexibel an Anforderungen anpassen kann, müssen diese komplexen Systemfunktionen harmonisch zusammenwirken [61, 62]. Beim »leaky gut syndrom« z. B. sind Epithelzellverbindungen gestört. Die ständige niedrighschwellige Aktivierung des Immunsystems äußert sich hier durch erhöhte Zytokinspiegel, die neben Entzündungen auch zu depressiver Verstimmung führen können [63–65]. Für solche Zusammenhänge spricht auch, dass bei depressiven Patienten oft eine gestörte und verarmte Darmflora gefunden wird [55, 58].

Bei Stoffwechselerkrankungen (Diabetes u. a.) und Immunstörungen (Asthma, Neurodermitis u. a.) sind diese Zusammenhänge zunehmend gut untersucht [62]; ebenso bei Adipositas [66]. Sie scheinen aber auch bei der Entwicklung vieler weiterer Erkrankungen von Bedeutung zu sein [67]: z. B. rheumatoider Arthritis [68] oder Störungen der Ausreifung der Stammhirnfunktion [51, 69] oder bei der Entwicklung von Multipler Sklerose [70, 71].

Frühkindliche Ausdifferenzierung von Immunfunktion und Gehirn

Die Entwicklung des Kindes wird in utero durch epigenetische Prägungen hinsichtlich seiner metabolischen, immunologischen und neuronalen Ausdifferenzierung beeinflusst. Die Gehirnentwicklung des Kindes befindet sich im letzten Trimester in einer besonders kritischen Phase. Mit der Hirnfaltung wird eine qualitative Ver-

änderung des Gehirns eingeleitet. Diese letzten Monate der intrauterinen Entwicklung, die Postpartalperiode und vermutlich 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 [72–74].

Die Plazenta ist nicht steril. Sie beherbergt ein für die Schwangere typisches, rudimentäres Mikrobiom mit zahlreichen Bakterien und Viren [74]. Feten schlucken große Mengen von Amnionflüssigkeit, sodass bei der Geburt der Darm des Feten bereits mit einem rudimentären Mikrobiom ausgestattet ist. Zusätzlich wird im Verlauf der Schwangerschaft die Variabilität des Mikrobioms in der Scheide auf die Kulturen reduziert, die für die Besiedlung des kindlichen Darms wichtig sind [75, 76]. Die Art der Ernährung während der Schwangerschaft hat vermutlich aus diesem Grund einen bleibenden Einfluss auf die Entwicklung des Mikrobioms des Kindes [74].

Die Zeit vor der Geburt und die ersten zwei Wochen des Lebens sind maßgeblich für das Gelingen der physiologischen Umstellungsprozesse, die Anpassungen von Atmung und Kreislauf-funktion und für die Ausbildung wesentlicher Synapsen, die Myelinisierung und die Ausreifung der Diversität des Mikrobioms und der damit verbundenen Entwicklung der Immunfunktion [77, 78].

Muttermilchbakterien beeinflussen den Aufbau und die Entwicklung des Säuglingsmikrobioms nachhaltig [79]. Sie besitzen einen ausgeprägten Kohlenhydrat-, Aminosäure- und Energiestoffwechsel, z. B. die Milchspezialisten (Bifidobakterien), die für eine gesunde Entwicklung des Neugeborenen unerlässlich sind [80]. Stillen schützt auch vor Fettleibigkeit. Und die Übertragung des mütterlichen Mikrobioms beim Stillen stimuliert die Ausreifung des kindlichen Immunsystems, indem den T-Zellen in der Thy-musdrüse Bakterienbestandteile präsentiert werden [81].

Die Entwicklung des Mikrobioms in der Schwangerschaft wird durch das Verhalten der Mutter

beeinflusst, u. a. durch Stress, Rauchen, Haustierhaltung oder Medikamentenkonsum. Negative Ereignisse in dieser sensiblen Frühphase stellen ein besonderes Risiko für die somatische und psychomotorische Entwicklung dar [75]. Störungen der Programmierung der frühkindlichen Nerven- und Immunentwicklung können lebenslange, ggf. irreversible Schäden verursachen, wie u. a. autoimmune Fehlentwicklungen (Diabetes, SLE, MS, Alzheimer), Adipositas, neuropsychiatrische Störungen wie Depression oder Erkrankungen des Autismus-Spektrums. Zu den gut untersuchten Einflussfaktoren gehören insbesondere Stress, Ernährung, Rauchen, Alkohol, Drogen, Medikamente, Bluthochdruck, Stoffwechselerkrankungen, Leberstörungen, Plazentainsuffizienz, Frühgeburt, Immunstimulationen, primäre Kaiserschnitte, Antibiotikagaben, Flaschnahrung und Exposition gegenüber Umweltgiften [69, 72, 82–85].

Prävention von Frühgeburtlichkeit und postnataler Sepsis

Die Gründe für Frühgeburtlichkeit sind unter anderem psychosozialer Stress, hormonelle Schwankungen und uterine Kontraktionsneigung, zervikale Erkrankungen, vaskuläre Störungen oder ein Zusammenbruch der materno-fetalen Einheit. Auslöser sind häufig Entzündungserscheinungen. Sie entstehen durch die Vermehrung von pathogenen Keimen, Verschwinden des natürlichen Mikrobioms oder durch eine erhöhte Agitationsbereitschaft des Immunsystems. Lange Zeit hatte man vermutet, dass die Infektion mit einem bestimmten Bakterium Frühgeburtlichkeit auslöst, mittlerweile wird deutlich, dass es sich eher um das komplexe Geschehen einer Dysbiose des vaginalen und möglicherweise auch plazentaren Mikrobioms handelt, die sich beide im Laufe der Schwangerschaft verändern [86].

Das Neugeborene ist durch zahlreiche endogene und umweltbedingte Faktoren in der postnatalen Periode gefährdet. Bonding dient der allgemeinen Beruhigung des Kindes und damit auch direkt der Darmfunktion und begünstigt die Entwicklung eines funktionierenden Mikro-

bioms. Und natürlich dient es der Hygiene zum Schutz vor nosokomialen Infektionen, gegen die es noch keine Abwehr aufgebaut hat.

Wesentliche Risikofaktoren sind Stress, mangelndes Bonding und auch fehlendes Stillen, da die Diversität der Bakterienflora (u. a. von Bacteroides und Firmicutes) in der Muttermilch vor potenziell pathologischen Spezies schützt [75].

Bei »early-onset neonatal sepsis« (EONS) werden überwiegend β -hämolisierende Streptokokken (Gruppe-B-Streptokokken [GBS]) oder Enterokokken gefunden, aber auch Staphylokokken, Enteroviren oder Pilze. Das Sterblichkeitsrisiko ist bei einer Enterokokkenbesiedlung besonders hoch [87]. Sehr unterschiedliche Serogruppen dieser Mikroorganismen kommen als kommensale Bestandteile des Mikrobioms einer Vielzahl von Schwangeren vor. Störungen des lokalen Mikrobioms ermöglichen ihre pathologische Vermehrung und erhöhen das Risiko für spätere Fehleinstellungen der Immunfunktion [21]. Solche Dysbiosen werden durch prophylaktische Antibiotikagaben verstärkt, denn sie reduzieren, abhängig von der Wirkstoffklasse, den Reichtum und die Diversität des Mikrobioms [88]. Dem Ziel der Verringerung der Besiedlung bei einem Erregernachweis (z. B. GBS) stehen also Risiken gegenüber: die Selektion und Vermehrung anderer Serogruppen des gleichen Keims oder nicht nachgewiesene EONS-Verursacher, wie Enterokokken [87]. Daher ist selbst bei der Besiedlung mit einer pathologischen Serogruppe β -hämolisierender Streptokokken die Gabe von Antibiotika umstritten, und es wird verstärkt nach Alternativen der Prävention zur Verhütung von GBS-Infektionen gesucht [89, 90].

Die in Deutschland geltende AWMF Leitlinie [91] zur Prävention der β -hämolisierenden Streptokokkeninfektionen bei Neugeborenen berücksichtigt die Erkenntnisse der Übertragung des mütterlichen Mikrobioms nicht. Die nächste Überarbeitung der Leitlinie war für März 2021 geplant. Angesichts des exponentiellen Wachstums des verfügbaren Wissens zum Mikrobiom und seiner Stabilisierung während der Schwangerschaft und im Neugeborenen, wird dringend

empfohlen, die Leitlinie nunmehr evidenzbasiert zu überarbeiten. Der weitere Bestand einer veralteten Leitlinie rechtfertigt es nicht, betroffene Frauen nicht vor der Gabe eines Antibiotikums umfassend über die Folgen für den Säugling aufzuklären.

■ Fazit

Der Gastmikrobiom-Superorganismus ist ein ökologisches System, das evolutionär aus einer Modulation von Umwelt, Ernährung, Immunfunktion und Resistenz gegen Krankheitserreger entstanden ist. Bakterien besiedeln die Erde seit 3,8 Milliarden Jahren, die eukaryotischen Organismen tauchten vor 2,2 Milliarden Jahren auf, und die erste Interaktion der kolonisierenden Mikroorganismen mit einem Gastorganismus entwickelte sich vielleicht vor 500 Millionen Jahren als Vorläufer des Immunsystems. Die Minilebewesen stellen eine Art organisches Interface zwischen Innen und Außen dar. Feten tragen mütterliche Mitochondrien in sich, und auch ihre Umgebung ist nicht steril. Auch nach der Geburt wird mütterliches Mikrobiom durch Stillen und Hautkontakt weitergegeben und durch die Muttermilch weiter gefüttert, z. B. durch Endprodukte des menschlichen Stoffwechsels (Harnstoff, Oxalate u. a.), die für menschliche Zellen unnützlich sind, aber essenziell für das Bakterienwachstum. Ein unmittelbarer Nutzen des Mikrobioms für das Neugeborene besteht in der rasch beginnenden Produktion von Vitamin K, das vor der Geburt die Plazentaschranke kaum passieren konnte. Durch konstantes Stillen wird das Immunsystem des Kindes trainiert, und das angeborene (aggressiv-unspezifische) Immunsystem allmählich durch das intelligentere, durch Lernen erworbene Immunsystem überlagert. Wird dieser Prozess gestört (durch Stress, mangelndes Bonding, primäre Kaiserschnitte, fehlendes Stillen, Antibiotikatherapien), können sich beim Kind somatische und psychiatrische Erkrankungen entwickeln. Die Vor- und Nachteile der Praxis der Übertragung des Mikrobioms der Mutter auf das Neugeborene bei einer Kaiserschnittentbindung (durch vaginalen Abstrich unmittelbar vor dem Eingriff) sind noch umstritten. Um die Einflussfaktoren

der Stabilisierung der Mikrobiomübertragung besser zu verstehen, müssen Kinder in ihrer Entwicklung und bezüglich ihres Krankheits- und Sterblichkeitsrisikos prospektiv durch Studien begleitet werden [92]. Mit der Erforschung der Zusammenhänge des Mikrobioms eröffnet sich ein neuer Pharmamarkt der Herstellung von Probiotika oder Nahrungsergänzungsmitteln, z. B. Oligosacchariden und Fruktio-Oligosacchariden, die das Wachstum von Bifidobakterien fördern sollen. Auch an der Herstellung von Phagen wird bereits geforscht. Durch zunehmendes Marketing steigt die Nachfrage nach diesen Produkten. Ob sie aber besser wirken als »Nichts« oder als ein Joghurt aus dem Biomarkt, ist bisher umstritten [93]. Neben der Erforschung neuer technischer Möglichkeiten zur Manipulation des Mikrobioms, erscheint es mir auch sinnvoll, darüber nachzudenken, wie ein harmonisches Gedeihen der Kommunikation zwischen diesen unterschiedlichen Wirten gefördert werden könnte: durch mehr natürliche Geburten, Schutz der Mutter-Kind-Bindung, Stillen, Reduzierung von Belastung u. v. a. Denn bei den geschilderten unendlich komplexen Zusammenhängen sind nicht nur die einzelnen Einflussfaktoren, sondern vor allem die Beziehungen zwischen ihnen von Bedeutung [69, 94–96]. Das neue Verständnis des Ökosystems Mensch und seines Gedeihens verlangt eine andere Einstellung zu dem Ökosystem, welches den Menschen ausmacht:

»Antibiotikaresistenz ist ein Sprachproblem ... angesichts der Krise, die vor uns liegt, ist es an der Zeit, die Macht der Worte zu nutzen, um den Lauf der Dinge zu ändern« [5].

■ Zusammenfassung

Menschen sind »Superorganismen«. Sie bestehen nicht nur aus Zellen, sondern (u. a.) auch aus Bakterien und Viren. Diese Einzellebewesen sind untereinander und mit Darm, Gehirn, Nerven-, Stoffwechsel- und Immunsystem und Bewegungsapparat in vielfältigen Feedbackschleifen verwoben. Sie wirken harmonisch in einem komplexen System und ermöglichen so eine flexible Anpassung dieses Organismus an äußere Belastungen. In den ersten Lebensta-

gen und Wochen ist das Gleichgewicht zwischen unreifem Darmepithel, Immun- und Nervenzellen und dem intestinalen Mikrobiom noch instabil. Die postnatale mikrobielle Ausreifung verläuft parallel zur Hirnentwicklung und zur Ausgestaltung der Immunfunktion. Diese frühe Interaktion zwischen Bakterien, Immunfunktion und Nervensystem beeinflusst so auch die kognitive, immunologische und motorische Entwicklung des Kindes. Zur Prävention psychiatrischer, neurologischer und autoimmunologischer Erkrankungen ist es notwendig, Schwangere, Mütter, Feten und Neugeborene in dieser essenziell wichtigen Lebensphase umfassend zu schützen. Nicht zwingend notwendige medizinische Interventionen sollten möglichst unterlassen werden.

Jäger H:

The development of the human ecosystem

Summary: Humans are superorganisms. They consist not only of cells, but (among other things) also of bacteria and viruses. These individual organisms are interwoven with each other and with the intestines, brain, nervous, metabolic, and immune systems and musculoskeletal system in various feedback loops. They work together so harmoniously in a complex system that a flexible adaptation in the organism to external stress can take place. The balance between immature intestinal epithelium, immune and nerve cells and the intestinal microbiome is still unstable in the first days and weeks of life. Postnatal microbial maturation takes place parallel to brain development and to the development of immune function. This early interaction between bacteria, immune function and nervous system affects the cognitive, immunological and motor development of the child. To prevent psychiatric, neurological and autoimmunological diseases, it is necessary to protect pregnant women, mothers, fetuses and newborns comprehensively in this essential phase of life. Medical interventions that are not absolutely necessary should be avoided as far as possible.

Keywords: microbiome – human ecosystem – superorganism – gut-brain axis – newborn – breastfeeding

Literatur

1. Nonclercq M. Antoine Béchamp 1816–1908. L'Homme et le savant, originalité et fécondité de son œuvre. Paris: Maloine; 1982.
2. Hume ED. Béchamp or Pasteur? A Lost Chapter in the History of Biology; 1942.
3. Mildenerger FG. Kein Heil durch Arsen? Die Salvarsan-debatte und ihre Konsequenzen. In: Keil G, Hrsg. Fachprosa-forschung – Grenzüberschreitungen. Band 8/9, 2012/2013. Baden-Baden: Deutscher Wissenschafts-Verlag; 2014. S. 327–390.
4. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolone-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf?__blob=publicationFile&v=4). Zugegriffen: 06.02.2020.
5. Mendelson M, Balasegaram M, Jinks T, Pulcini C, Sharland M. Antibiotic resistance has a language problem. *Nature* 2017; 545: 23–25.
6. Whipps JM, Lewis K, Cooke RC. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge MN, eds. *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester/New York: Manchester University Press; 1988. p. 161–187.
7. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet ,Omics – A Genealogical Treasury of Words. *Scientist* 2001; 15: 8.
8. Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W. *Enzyklopädie Medizingeschichte*. Berlin/New York: De Gruyter; 2005. S. 833.
9. Parker MT. An Ecological Framework of the Human Virome Provides Classification of Current Knowledge and Identifies Areas of Forthcoming Discovery. *Yale J Biol Med* 2016; 89: 339–351.
10. Stacy A, Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science* 2019; 363: 227–228.
11. Stegen JC, Bottos EM, Jansson JK. A unified conceptual framework for prediction and control of microbiomes. *Curr Opin Microbiol* 2018; 44: 20–27.
12. Huitzil S, Sandoval-Motta S, Frank A, Aldana M. Modeling the Role of the Microbiome in Evolution. *Front Physiol* 2018; 9: 1836.
13. Dietert R. *The human superorganism: How the microbiome is revolutionizing the pursuit of a healthy life*. New York: Dutton; 2016.
14. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe* 2019; 25: 195–209.
15. Douglas AE. *Fundamentals of Microbiome Science. How Microbes Shape Animal Biology*. Princeton/Oxford: Princeton University Press; 2018.
16. Dhanaraju R, Rao DN. The Human Microbiome: An Acquired Organ? *Reson* 2022; 27: 247–272.
17. Blaser M. *Missing microbes: How the Overuse of Antibiotics Is Fueling Our Modern Plagues*. New York: Henry Holt and Co.; 2014.
18. Seligmann H. Giant viruses: spore-like missing links between Rickettsia and mitochondria? *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1447: 69–79.
19. Bennet JP. Medical Hypothesis: Neurodegenerative diseases arise from oxidative damage to electron tunneling proteins in mitochondria. *Med Hypotheses* 2019; 127: 1–4.
20. Rossi MJ, Pekkurnaz G. Powerhouse of the mind: mitochondrial plasticity at the synapse. *Curr Opin Neurobiol* 2019; 57: 149–155.
21. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 22.
22. Forster P. Ice Ages and the mitochondrial DNA chronology of human dispersals: a review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 255–263.
23. Ding Q, Hu Y, Xu S, Wang J, Jin L. Neanderthal Introgression at Chromosome 3p21.31 Was Under Positive Natural Selection in East Asians. *Mol Biol Evol* 2014; 31: 683–695.
24. Cryan J, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–712.
25. Lyte M. Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003726.
26. Soledad RB, Charles S, Samarjit D. The secret messages between mitochondria and nucleus in muscle cell biology. *Arch Biochem Biophys* 2019; 666: 52–62.
27. Ziviani E, Scorrano L. Cell Biology: The organelle replication connection. *Nature* 2016; 538: 326–327.
28. Lewis SC, Uchiyama LF, Nunnari J. ER-mitochondria contacts couple mtDNA synthesis with mitochondrial division in human cells. *Science* 2016; 353: aaf5549.

29. Dolgin E. How secret conversations inside cells are transforming biology. *Nature* 2019; 567: 162–164.
30. Jäger H. Ökosystem Zelle: die Bedeutung der Toleranz der Mitochondrien für Gesundheit und Lebenslänge. *internist prax* 2021; 63: 373–380.
31. Abrigo J, Simon F, Cabrera D, Vilos C, Cabello-Verrugio C. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle Pathologies. *Curr Protein Pept Sci* 2019; 20: 536–546.
32. Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases. *Autophagy* 2020; 16: 3–17.
33. Youle R, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 9–14.
34. Lezi E, Swerdlow RH. Mitochondria in Neurodegeneration. *Adv Exp Med Biol* 2012; 942: 269–286.
35. Jackson DN, Theiss AL. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer. *Gut Microbes* 2020; 11: 285–304.
36. Chen J, Vitetta L. Mitochondria could be a potential key mediator linking the intestinal microbiota to depression. *J Cell Biochem* 2020; 121: 17–24.
37. Nugrahapraja H, Sugiyono PWW, Putri BQ, Nirmatuzahroh, Fatimah, Huang L, et al. Effects of Microplastic on Human Gut Microbiome: Detection of Plastic-Degrading Genes in Human Gut Exposed to Microplastics – Preliminary Study. *Environments* 2022; 9: 140.
38. Lyu BN, Lyu MB, Ismailov BI, Ismailov SB. Four hypotheses on mitochondria's role in the development and regulation of oxidative stress in the normal state, cell pathology and reversion of tumor cells. *Med Hypotheses* 2007; 69: 186–194.
39. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 743–754.
40. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 219–226.
41. Mogilevski T, Burgell R, Aziz Q, Gibson PR. Review article: the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis and therapy of IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 720–737.
42. Gergalova G, Lykhmus O, Kalashnyk O, Koval L, Chernyshov V, Kryukova E, et al. Mitochondria Express $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors to Regulate Ca^{2+} Accumulation and Cytochrome c Release: Study on Isolated Mitochondria. *PLoS One* 2012; 7: e31361.
43. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Sci* 2017; 6: 179–197.
44. Farnezi HCM, Goulart ACX, Santos AD, Ramos MG, Penna MLF. Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies *JBRA Assist Reprod* 2020; 24: 189–196.
45. Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging View of the Human Virome. *Transl Res* 2012; 160: 283–290.
46. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science* 2016; 351: 1083–1087.
47. Ogilvie LA, Jones BV. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol* 2015; 6: 918.
48. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002533.
49. Meadow JF, Altrichter AE, Bateman AC, Stenson J, Brown GZ, Green JL, et al. Humans differ in their personal microbial cloud. *Peer J* 2015; 3: e1258.
50. Jheeta S, Smith D. Seeing the wood for the trees: A new way to view the human intestinal microbiome and its connection with non-communicable disease. *Med Hypotheses* 2019; 125: 70–74.
51. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Research* 2015; 63: 1–9.
52. Van Houten JM, Wessells RJ, Lujan HL, DiCarlo SE. My gut feeling says rest: Increased intestinal permeability contributes to chronic diseases in high-intensity exercisers. *Med Hypotheses* 2015; 85: 882–886.
53. Lyte M, Brown DR. Evidence for PMAT- and OCT-like biogenic amine transporters in a probiotic strain of *Lactobacillus*: Implications for interkingdom communication within the microbiota-gut-brain axis. *PLoS One* 2018; 13: e0191037.
54. Veiga-Fernandes H, Artis D. Neuronal-immune system cross-talk in homeostasis. *Science* 2018; 359: 1465–1466.
55. Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol Dis* 2020; 135: 104576.
56. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 1007–1012.
57. Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, Microbiota and Autoimmune Diseases. *Lupus* 2014; 23: 518–526.
58. Pennisi E. Gut bacteria linked to mental well-being and depression. *Science* 2019; 363: 569.
59. McAuliffe K. *This Is Your Brain on Parasites: How Tiny Creatures Manipulate Our Behaviour and Shape Society*. Boston: Harcourt; 2016.
60. Young E. *I Contain Multitudes: The Microbes Within Us and a Grand View of Life*. New York: Ecco; 2016.
61. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203–209.

62. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121–141.
63. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 392.
64. Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 72–74.
65. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ* 2018; 360: j5145.
66. Thaïss CA. Microbiome dynamics in obesity. *Science* 2018; 362: 903–904.
67. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience* 2017; 342: 37–54.
68. Rogers GB. Germs and joints: the contribution of the human microbiome to rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2015; 21: 839–841.
69. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017; 7: 124–136.
70. Hohlfeld R, Wekerle H. Multiple Sklerose und Mikrobiota: Vom Genom zum Metagenom? *Nervenarzt* 2015; 86: 925–933.
71. Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43: 817–829.
72. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal Programming of Neuropsychiatric Disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016; 108: 207–223.
73. Hrubý R, Maas LM, Fedor-Freybergh PG. Early brain development toward shaping of human mind: an integrative psychoneurodevelopmental model in prenatal and perinatal medicine. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 447–63.
74. Aagaard K. Feeding Babies and Bugs. *Biology and Science of Human Milk. Breastfeed Med* 2019; 14: S1.
75. Staude B, Oehmke F, Lauer T, Behnke J, Göpel W, Schlöter M, et al. The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiological Concepts and Novel Therapeutic Strategies. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7218187.
76. Willyard C. Could baby's first bacteria take root before birth? *Nature* 2018; 553: 264–266.
77. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 23–33.
78. Jonas W, Woodside B. Physiological mechanisms, behavioral and psychological factors influencing the transfer of milk from mothers to their young. *Horm Behav* 2016; 77: 167–181.
79. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 647–654.
80. O'Connell Motherway M, Houston A, O'Callaghan G, Reunanen J, O'Brien F, O'Driscoll T, et al. A Bifidobacterial pilus-associated protein promotes colonic epithelial proliferation. *Mol Microbiol* 2019; 111: 287–301.
81. Hsu PS, Nanan R. Does Breast Milk Nurture T Lymphocytes in Their Cradle? *Front Pediatr* 2018; 6: 268.
82. Fanni D, Gerosa C, Rais M, Ravarino A, Van Eyken P, Fanos V, et al. The role of neuropathological markers in the interpretation of neuropsychiatric disorders: Focus on fetal and perinatal programming. *Neurosci Lett* 2018; 669: 75–82.
83. Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, Sanchez-Labraca N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav Pharmacol* 2019; 30: 187–200.
84. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* 2019; 4: 623–632.
85. Stower H. Depression linked to the microbiome. *Nat Med* 2019, 25: 358.
86. Chu DM, Seferovic M, Pace RM, Aagaard KM. The Microbiome in Preterm Birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 52: 103–113.
87. Simonsen K, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 21–47.
88. Meyer K, Aagaard K. Microbiome: Antibiotics and the infant microflora. *Nat Microbiol* 2016; 1: 16040.
89. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity and Prevention Strategies. *Trends Microbiol* 2017; 25: 919–931.
90. Edwards JM, Watson N, Focht C, Wynn C, Todd CA, Walter EB, et al. Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynaecol* 2019; 2019: 5430493.
91. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. S2k-Leitlinie 024-020 Nr. 024/020: Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF 2016. (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-020>). Zugegriffen: 12.11.2022
92. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019; 68: 1108–1114.
93. Veiga P, Pons N, Agrawal A, Oozeer R, Guyonnet D, Brazeilles R, et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep* 2014; 4: 6328.

94. Dihlmann S, Böckler D, Peters AS. Altersbedingte Dysfunktion von Mitochondrien – Ursache und therapeutisches Ziel kardiovaskulärer Erkrankungen. *Gefäßchirurgie* 2022; 27: 253–260.

95. Praveen P, Jordan F, Priami C, Morine MJ. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome* 2015; 3: 41.

96. Li Y-J, Jin X, Li D, Lu J, Zhang X-N, Yang S-J, et al. New insights into vascular aging: Emerging role of mitochondria function. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022; 156: 113954.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



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

jaeger@medizinisches-coaching.net