

CED:

Frühe Mikrobiom-Prägung als Krankheitsursache?

Frühe Antibiotikagabe, Geburtsmodus und Ernährung sind prägende Faktoren für das Startmikrobiom und können das spätere CED-Risiko beeinflussen. PD Dr. med. Rüdiger Adam, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mannheim, fasste die Evidenz zusammen.

Die Prävalenz für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen ist in Deutschland und anderen Industrieländern hoch. Bei der Suche nach den Ursachen konzentriert sich die Forschung zunehmend auf die ganz frühe Kindheit: In der prä-, peri- und postnatalen Phase wirken viele Stimuli auf das Kind ein, die metabolische, hormonelle und immunologische Prozesse langfristig programmieren. In diesem Zeitfenster entsteht auch das Mikrobiom, das in Interaktion mit dem Wirt die Entwicklung des Immunsystems fördert. Wird die Zusammensetzung des Mikrobioms in dieser vulnerablen Phase durch negative Einflüsse geprägt, kann dies im späteren Leben die Entstehung u.a. von CED begünstigen.¹

Frühe Antibiotikagabe erhöht CED-Risiko

Ein Risikofaktor für CED sind möglicherweise Antibiotikagaben in der frühen Kindheit. Sie prägen das Mikrobiom nachhaltig: Kinder, die peripartal mit Antibiotika behandelt wurden, haben im Alter von zwei Jahren eine völlig andere Mikrobiomsignatur als Gleichaltrige ohne Antibiotika-Exposition.² Einige große Studien weisen darauf hin, dass damit ein erhöhtes CED-Risiko einhergeht. Kinder, die im ersten Lebensjahr Antibiotika erhielten, hatten ein drei- bis fünfmal höheres Risiko, später an CED zu erkranken als Kinder ohne Antibiotikakontakt vor dem ersten Geburtstag.^{3,4} Zudem stieg das CED-Risiko mit der Anzahl der antibiotischen Behandlungen und mit dem Wirkungsspektrum der Antibiotika im anaeroben Bereich. Dies galt studienabhängig vor allem für die Entstehung von Morbus Crohn, für Colitis ulcerosa wurde der Zusammenhang nicht eindeutig nachgewiesen.^{5,6} Unklar bleibt, inwieweit eine Krankheitsdisposition per se im Sinne einer umgekehrten Kausalität zu vermehrtem Antibiotikabedarf führen könnte.

Als weiterer Risikofaktor wird der Geburtsmodus diskutiert. Eine Sectio ist mit einer frühen Störung des Mikrobioms assoziiert: Im Vergleich zu vaginal geborenen Kindern ist bei Sectio-Kindern der Anteil der Anaerobier geringer, die Diversität ist reduziert und die Kolonisierung des Darms erfolgt verzögert oder mit anderen, zum Teil potenziell pathogenen Mikroorganismen.⁷ Diese Kinder entwickeln häufiger chronische Erkrankungen wie Asthma, Allergien und auch CED.⁸

Langes Stillen ist empfehlenswert

Stillen schützt dagegen vor CED, wie eine aktuelle Metaanalyse mit überzeugender Evidenz zeigt. Der protektive Effekt besteht sowohl für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa. Je länger die Stilldauer, desto geringer ist das CED-Risiko.⁹ Muttermilch enthält eine Vielzahl an immunologisch aktiven Substanzen, unter anderem humane Milch-Oligosaccharide (HMO). Diese komplexen, unverdaulichen Kohlenhydrate beeinflussen das Startmikrobiom positiv: Sie wirken präbiotisch, antiadhäsiv und antimikrobiell, zudem fördern sie die Entwicklung des kindlichen Immunsystems. Sie bilden die drittgrößte Fraktion in der Muttermilch und umfassen bis zu 200 verschiedene Verbindungen.¹⁰

Die Menge und Vielfalt der sezernierten HMO hängen vom genetischen Hintergrund der Mutter und deren Sekretorstatus (Lewis-Blutgruppen-Antigen) ab und wirken sich relevant auf die Komposition der kindlichen Mikrobiota aus.¹¹ Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist allerdings noch unklar. Angesichts der Komplexität der Muttermilch ist es noch ein weiter Weg zu industriell hergestellten Säuglingsmilchen, die dem Original nahekommen. Bislang können z. B. nur wenige HMO industriell produziert werden.

Fazit für die Praxis

Um das CED-Risiko bei Kindern zu senken, sollten Antibiotika in der frühen Kindheit restriktiv und verantwortungsvoll verwendet werden (Antibiotic Stewardship). Die Kaiserschnitttrate sollte reduziert, das Stillen intensiv gefördert werden. Hier wäre nicht zuletzt Stärkung der Position von Hebammen sinnvoll, um Frauen bei anfänglichen Stillproblemen zu unterstützen.

Literatur:

- 1 Rogler G, Vavricka S. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21(2):400-8.
- 2 Bokulich Na et al. Sci Transl Med. 2016; 15;8(343):343ra82.
- 3 Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Am J Gastroenterol. 2010;105(12):2687-92.
- 4 Kronman MP. Pediatrics. 2012; 130(4):e794-803.
- 5 Hviid A, Svanström H, Frisch M. Gut. 2011; 60(1):49-54.
- 6 Troelsen FS, Jick S. Inflamm Bowel Dis. 2019 Jul 2. pii: izz137.
- 7 Shao Y et al. Nature. 2019;574(7776):117-121.
- 8 Salas Garcia MC et al. Ann Nutr Metab. 2018;73 Suppl 3:24-32.
- 9 Xu L et al Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):780-789.
- 10 Ninonuevo MR et al. J Agric Food Chem. 2006;54(20):7471-80.
- 11 Smith-Brown P et al. PLoS One. 2016; 11(9):e0161211.