

«Functional food» in der Säuglingsernährung

Von der Muttermilch zur prä- und probiotischen Beikost

Prä- und probiotische Supplemente in Formulanahrung und Beikostprodukten sollen vor Infektionskrankheiten und Allergien schützen. Um die Frage zu beantworten, ob Prä- und Probiotika bei Säuglingen tatsächlich eine über den reinen Nährwert hinausgehende Wirkung haben, werden im Folgenden die aktuellen Erkenntnisse zu Prä- und Probiotika als «functional food» in Säuglings-Formulanahrung und Beikost erläutert.

Von Rosan Meyer

Unterschiedliche Bakterienstämme der gleichen Bakterienart können unterschiedliche Eigenschaften haben.

Muttermilch ist der Goldstandard für die Säuglingsernährung. Sie ist die wichtigste Quelle für eine aktive und passive Immunität in den ersten Lebensmonaten (1) und bietet neben einer optimalen Nährstoffkombination überdies folgende immunprotektive Komponenten: essenzielle Nährstoffe, Antikörper, antiinflammatorische Substanzen, Hormone, Bakterien und Substanzen, die das bakterielle Wachstum regulieren (d. h. Prä- und Probiotika) sowie Verdauungsenzyme (2).

In den letzten 10 Jahren ist das Interesse für die immunmodulatorischen Effekte der Prä- und Probiotika gewachsen. Dies spiegelt sich auch in einer entsprechenden Schlagwortsuche wider, die zu einer Auflistung von mehr als 8000 Publikationen in Peer-review-Fachzeitschriften führt. Ein bedeutender Teil der Prä- und Probiotikaforschung befasst sich mit deren Nutzung als «functional food», insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder (3). Prä- und Probiotika wurden sowohl Säuglings-Formulanahrung als auch Beikostprodukten wegen eines angenommenen Nutzens für die Entwicklung der adaptiven Immunität zugesetzt, um häufige Kinderkrankheiten zu verhindern (4). «Functional food» wird als Nahrungsmittelbestandteil definiert, welcher eine den reinen Nährwert übersteigende zelluläre oder physiologische Wirkung aufweist (5).

Was sind Probiotika?

Ein Probiotikum ist definiert als «orales Supplement oder Nahrungsmittelprodukt, das eine ausreichende Menge lebender Mikroorganismen enthält, um die Mikroflora des Wirtsdarms zu verändern, und eine potenziell gesundheitsfördernde Wirkung aufweist» (6). Es gibt einige allgemeine Charakteristika der Probiotika:

- mikrobielle Organismen
- lebendig und stabil nach Verarbeitung der Bakterienkultur und Lagerung

- überleben Magen-, Gallen- und Pankreasverdauungsenzyme
- können Reaktion des Wirtsorganismus induzieren, sobald sie sich im intestinalen mikrobiellen Ökosystem befinden (Adhärenz an das Darmepithel oder andere Mechanismen)
- bewirken einen funktionalen oder klinischen Nutzen für den Wirt (7).

Als Probiotika in der Muttermilch finden sich Bakterien wie Staphylokokken, Laktokokken, Bifidobakterien, Enterokokken oder Laktobazillen. Als Zusatz für Säuglings-Formulanahrung und Nahrungsmittel für Kleinkinder stehen vor allem die Laktobazilli in der Muttermilch, wie *L. gasseri*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* und *L. fermentum*, im Zentrum des Forschungsinteresses (8). Neugeborene, die nicht gestillt werden, tragen ein 17-mal höheres Pneumonie-Hospitalisationsrisiko, und bei abgestillten Säuglingen besteht ein rund 14-mal höheres Diarrhö-bedingtes Mortalitätsrisiko (8). Ein protektiver Effekt von Probiotika gegen virale und bakterielle Infektionen in den ersten Lebensmonaten wurde in vielen Studien belegt (9). Man führt diesen Effekt auf bestimmte probiotische Bakterienstämme zurück, die antimikrobielle Komponenten wie organische Säuren, H₂O₂ und/oder Bakteriozine sezernieren (10, 11). Es wurde auch gezeigt, dass einige der Muttermilchbakterien die intestinale Barrierefunktion verstärken können, indem sie die Mucinproduktion erhöhen und die intestinale Permeabilität verringern. Möglicherweise ist aber die Verdrängung enterotoxischer Bakterien durch kompetitive Bindung an epitheliale Rezeptoren und die Konkurrenz um Nährstoffe der wichtigste antiinfektiöse Mechanismus probiotischer Bakterien (12–14).

Angesichts der erwiesenermassen nützlichen Wirkungen stellt sich nun die Frage, welche Bakterienstämme als «functional food» am besten geeignet sind. Für folgende Indikationen wurden mit verschiedenen Bakterienstämmen positive Wirkungen erzielt (15):

Potenzielle Sicherheitsrisiken bestehen für Probiotika bei besonders gefährdeten Kindern wie Frühgeborenen oder bei Immundefekten.

- infektiöse Diarrhö bei Säuglingen und Kindern
- Reisediarrhö
- nekrotisierende Enterokolitis bei Säuglingen
- Helicobacter-pylori-Infektion
- respiratorische Infektionen bei Erwachsenen und Kindern
- HNO-Infektionen
- Infektionsbedingte Komplikationen bei chirurgischen und schwer kranken Patienten (Intensivstation)

Boyle et al. (16) weisen darauf hin, dass unterschiedliche Bakterienstämme der gleichen Bakterienart unterschiedliche Eigenschaften aufweisen können, so dass die Wirkungen eines bestimmten Bakterienstammes nicht ohne Weiteres auf einen anderen übertragen werden dürfen. Diese Studie erläutert gleichzeitig die hervorragende Sicherheit von Probiotika, aber auch potenzielle Sicherheitsrisiken bei der Verabreichung an besonders gefährdete Kinder (z.B. Frühgeborene oder Kinder mit Immundefekten) (16). In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung darum auf die Präbiotika und deren Einsatz in Säuglings-Formulanahrung und Beikost.

Was sind Präbiotika?

Präbiotika sind Oligosaccharide und werden folgendermaßen definiert: «unverdauliche Nahrungsbestandteile mit nützlicher Wirkung für den Wirt, indem sie im Kolon selektiv das Wachstum und/oder die Aktivität eines oder einer begrenzten Anzahl von Bakterienstämmen fördern» (17). Circa 8 Prozent der in der Muttermilch enthaltenen Kohlenhydrate sind Oligosaccharide (0,5–1,3 g/100 ml) (18, 19). Ein beträchtlicher Anteil dieser präbiotischen Muttermilch-Oligosaccharide erreichen das Kolon intakt und stimulieren dort das Wachstum «freundlicher» Bakterien, insbesondere von Bifidobakterien. Aus diesem Grund haben gestillte Säuglinge eine von Bifidobakterien dominierte Darmflora. Ein mit diesen darmfreundlichen Bakterien besiedelter Gastrointestinaltrakt unterstützt die Immunität der Säuglinge in vielerlei Hinsicht:

- Interaktion mit den intestinalen Epithelzellen, die das Immunsystem stimulieren (20);
- Verbesserung der Darm-Barrierefunktion durch Erhöhen der Anzahl «guter» Bakterien (z.B. Bifidobakterien), die somit eine Konkurrenz für pathogene Bakterien darstellen;
- Beteiligung am Abbau von Protein-Antigenen;
- Förderung der frühen Reifung des Immunsystems (z.B. adaptives Immunsystem) (21).

Darüber hinaus erhöhen präbiotische Oligosaccharide die Darmimmunität durch den Umbau zu kurzkettigen Fettsäuren (z.B. Azetat, Butyrat, Propionat) als Nährstoffe für Kolonozyten (22) und durch das Absenken des Darm-pH-Werts (pH 5,7 bei gestillten und pH 7 bei Formula-ernährten Säuglingen), welcher der Invasion pathogener Bakterien vorbeugt (18, 23).

Prä- und Probiotika als Supplemente für Formulanahrung

In Studien wurden – mit unterschiedlichem Erfolg – sowohl Prä- als auch Probiotika als Zusätze zur Säuglings-Formulanahrung untersucht.

Als Probiotika wurden am häufigsten verwendet: *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. helveticus*, *S. thermophilus* und *L. rhamnosus* (10, 24, 25). Die Studien ergaben widersprüchliche Resultate für die Bedeutung der verschiedenen Bakterienstämme bezüglich gastrointestinaler Infektionen, respiratorischer Infektionen und Koliken. Dies wurde in einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) über prä- und probiotische Zusätze zu Säuglings-Formulanahrung betont (26). Das Komitee erkennt zwar an, dass Forschungsprojekte in diesem Bereich wichtig seien, weist aber ausdrücklich darauf hin, dass es sich bei künftigen Untersuchungen um besser und sorgfältig designte und durchgeführte randomisierte Studien mit relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie ausreichenden Fallzahlen handeln müsse. In diesen Studien sollten die Effekte einer pro- und/oder präbiotischen Supplementation von Formulanahrung mittels validierter klinischer Parameter gemessen werden (26).

Bei vielen Säuglings-Formulanahrungen versucht man die Zusammensetzung präbiotischer Oligosaccharide der Muttermilch zu kopieren, die eine einzigartige Mischung an Oligosacchariden (bis zu 1 g/100 ml) enthält (27). Die Struktur der Oligosaccharide in der Muttermilch ist sehr komplex und praktisch resistent gegenüber Verdauungsenzymen (28). Bis anhin wurden insbesondere langkettige Frukto-Oligosaccharide und Galakto-Oligosaccharide in Säuglings-Formulanahrung verwendet (29). Boehm et al. wiesen nach, dass eine 90:10-Mischung von kurzkettigen Galakto-Oligosacchariden mit langkettigen Frukto-Oligosacchariden zu einer ähnlichen Darmflora wie bei Stillkindern führt (27, 30). Die Wachstumsstimulation der Bifidobakterien durch Präbiotikasupplemente in Formulanahrung geht mit der Verminderung pathogener Bakterien einher, wie zum Beispiel *S. aureus*, *P. aeruginosa* und *C. difficile* (25, 31). Sowohl Diarrhö als auch rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege waren bei Säuglingen mit präbiotisch supplementierter Formulanahrung niedriger als mit einer Standard-Formulanahrung ohne Präbiotika (27, 32). Wie bei den probiotischen Supplementen für die Formulanahrung kommt die ESPGHAN aber auch hier zu dem Schluss, dass für eine routinemässige präbiotische Supplementierung von Säuglings-Formulanahrung keine ausreichende Evidenz vorhanden ist.

Prä- und Probiotikasupplemente für hypoallergene Formulanahrung

Sowohl Prä- als auch Probiotika wurden partiell oder weitgehend hydrolysierte Formulanahrung zur Prävention und Therapie atopischer Erkrankungen zugesetzt. Grund hierfür ist die bakterielle Flora allergischer Säuglinge (21, 33). Bereits sehr früh, noch vor dem Auftreten irgendwelcher klinischen Manifestationen einer Allergie, bestehen deutliche Unterschiede in der Zusammensetzung der intestinalen Flora bei allergischen und nicht allergischen Kindern (4, 34). So fand sich eine niedrigere Prävalenz an Bifidobakterien bei allergischen Kindern, während die Anzahl pathogener Bakterien wie *S. aureus*, Enterobakterien und

Präbiotika sind Oligosaccharide und stimulieren das Wachstum wünschenswerter Darmbakterien.

**Die Studien-
ergebnisse sind
zurzeit wider-
sprüchlich.
Negative Ne-
benwirkungen
wurden noch
nicht berichtet.**

C. difficile bei ihnen höher war als bei nicht allergischen Kindern (21). Experimentelle Studien ergaben, dass Bifidobakterien T-Helferzellen (TH1) und ein T-Lymphozyten-regulatives Zytokinprofil wie γ -Interferon (IFN- γ), Interleukin-10 und Interleukin-12 induzieren (19). Es ist bekannt, dass allergische Erkrankungen mit einem Ungleichgewicht zwischen der Aktivierung und Suppression von TH1 und TH2 einhergehen, und man nimmt an, dass die TH1-Aktivierung eine positive (präventive) Wirkung entfaltet, die vor der Entwicklung von Allergien schützt (35).

In zwei Cochrane-Studien wurde der Stellenwert von Probiotika für die Behandlung bei Allergien untersucht. In beiden kam man zu dem Schluss, dass bis anhin zu wenig Evidenz dafür spricht, dass Probiotika allergische Erkrankungen verhüten können und eine wirksame Behandlung bei atopischer Dermatitis darstellen. In einigen Studien kam es zu einem Rückgang der Ekzeme, aber nicht in allen (36).

In den letzten Jahren konzentrierte man sich in der Forschung auf die präbiotische Supplementation hydrolysierte Formulanahrung (27, 29). Moro et al. (37) und Arslanoglu et al. (38) berichten von einer verminderten Inzidenz atopischer Dermatitis im Alter von 6 Monaten und 2 Jahren bei atopischen Säuglingen, die in den ersten 6 Lebensmonaten in Ermangelung von Muttermilch eine weitgehend hydrolysierte Formulanahrung mit Präbiotika erhielten. Trotz vielversprechender Resultate in klinischen Studien kamen die Autoren einer Cochrane-Studie 2007 zu dem Schluss, dass es auch für präbiotische Supplemente noch keine ausreichende Evidenz gebe, um deren Stellenwert als Zusatz von Formulanahrung zur Prävention von Allergien und Lebensmittelunverträglichkeiten zu beurteilen. Seitdem wurden jedoch eine Reihe qualitativ guter Studien durchgeführt, so dass sich die Rolle der Präbiotika als «functional food» zur Allergieprävention künftig ändern könnte.

Prä- und Probiotika in der Beikost

Obwohl probiotische Joghurtprodukte und Getränke von vielen Kindern konsumiert werden, hat man mit dem Zusatz von Prä- oder Probiotika in der Beikost erst vor kurzem begonnen (39). Agostoni et al. (3) betonten bereits 2007, dass sowohl Prä- als auch Probiotika ein vielversprechendes «functional food» für die Beikost darstellten. Viele der zurzeit erhältlichen probiotischen Produkte (z.B. Joghurt und Käse) sind aufgrund ihres Zucker-/Proteingehaltes und ihres allergenen Potenzials nicht als Beikost geeignet. Aus diesem Grund wurden Zerealien zu den bevorzugten Trägern für funktionale Komponenten. In einer Übersichtsarbeit von Domellöf et al. (40) weisen die Autoren darauf hin, dass Prä- und Probiotika in Zerealien für Kleinkinder zu einer verminderten Diarrhö-Inzidenz führten und vielversprechende Resultate bezüglich der Prävention atopischer Dermatitis lieferten.

Präbiotika wurden Beikostprodukten zugesetzt, um eine vorwiegend aus Bifidobakterien bestehende Darmflora bei Kleinkindern zu erhalten beziehungsweise wiederherzustellen. In der Tat kann eine höhere Anzahl an Bifidobakterien vor einer Rotavirus-Enteritis oder anderen, weit verbreiteten Kinderkrankheiten

schützen. Die Zugabe von Oligofruktose zu Zerealien für gesunde Kinder zwischen 4 und 24 Monaten verminderte die Anzahl infektiöser Episoden (Fieber, Arztbesuche) signifikant. Die Kinder in der Kontrollgruppe hatten mehr Krankheitstage und nahmen mehr Antibiotika ein (41). Im Gegensatz dazu fanden Duggan et al. (42) keinen Unterschied bezüglich Diarrhö und der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung durch präbiotisch supplementierte Zerealien. Die Studienergebnisse sind zurzeit zwar widersprüchlich, aber bis anhin wurde noch in keiner von ihnen irgendeine negative Nebenwirkung aufgrund der prä- oder probiotischen Supplementierung von Beikostprodukten berichtet.

Schlussfolgerungen

Studien zum Gebrauch von Prä- und Probiotika in der frühen Kindheit lieferten bis anhin widersprüchliche Resultate. Obwohl die Daten belegen, dass diese Supplemente sowohl in Formulanahrung als auch Beikostprodukten im Allgemeinen sicher sind, gibt es nur wenige Studien, die einen routinemässigen Gebrauch nahelegen. Gemäss ESPGHAN gibt es zurzeit nicht genügend Studien, die für eine routinemässige Supplementation von Formulanahrung sprechen. Zwar gibt es vorläufige, viel versprechende Untersuchungen, aber weitere, gut designte Studien sollten durchgeführt werden. Ein ähnliches Statement hat auch die US-amerikanische Academy of Pediatrics (AAP) im vergangenen Jahr publiziert (6). Da die meisten Studien zu Prä- und Probiotika von Firmen finanziert werden, braucht es unabhängige, gut gepowerte Studien, bevor man Prä- und Probiotika als «functional food» für Säuglinge routinemässig empfehlen könnte.

Korrespondenzadresse:

Dr. Rosan Meyer
Specialist Paediatric Dietitian (BSc Dietetics, M.Nutrition, PhD)
Gastroenterologie, Universitätskinderhospital beider Basel
Spitalstrasse 33, 4056 Basel
E-Mail: r.meyer@imperial.ac.uk

Literatur:

1. Labbock MH, Clark D, Goldman AS. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nature Rev Immunol* 2004; 4: 565–572.
2. Lawrence RM, Pane CA. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37 (1): 7–36.
3. Agostoni C, Riva E, Giovannini L. Functional Ingredients in the Complementary Feeding Period and Long-Term Effects. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007; 60: 123–138.
4. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 2002; 41 Suppl 1: 132–137.
5. Parracho H, McCartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007; 66 (3): 405–411.
6. Thomas DW, Greer FR. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126 (6): 1217–1231.
7. Saavedra JM. Use of Probiotics in Pediatrics: Rationale, Mechanisms of Action, and Practical Aspects. *Nutrition in Clinical Practice* 2007; 22: 351–365.
8. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodriguez JM, Boza J, Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: S96–100.
9. Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr* 2005; 52: 77–113.
10. Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend

- day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29 (3): 312–316.
11. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125 (5): e1171–e1177.
 12. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodriguez JM, Boza J, Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: S96–100.
 13. Lara-Villoslada F, Sierra S, Diaz-Ropero MP, Rodriguez JM, Xaus J, Olivares M. Safety assessment of *Lactobacillus fermentum* CECT5716, a probiotic strain isolated from human milk. *J Dairy Res* 2009; 76 (2): 216–221.
 14. Peran L, Sierra S, Comalada M, Lara-Villoslada F, Bailon E, Nieto A et al. A comparative study of the preventative effects exerted by two probiotics, *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum*, in the trinitrobenzenesulfonic acid model of rat colitis. *Br J Nutr* 2007; 97 (1): 96–103.
 15. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeier J, Szajewska H, Rijkers GT. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr* 2010; 140 (3): 698S–712S.
 16. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6): 1256–1264.
 17. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125 (6): 1401–1412.
 18. Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, Koletzko BV, Neu J, Veereman-Wauters G et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York City, June 27–28, 2008. *J Pediatr* 2009; 155 (5): S61–S70.
 19. Sjogren YM, Duchon K, Lindh F, Bjorksten B, Sverremark-Ekstrom E. Neutral oligosaccharides in colostrum in relation to maternal allergy and allergy development in children up to 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (1): 20–26.
 20. Gibson GR. Understanding prebiotics in infant and childhood nutrition. *J Fam Health Care* 2006; 16 (4): 119–122.
 21. Kukkonen K, Savilahti E, Hahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (1): 192–198.
 22. Ouwehand AC, Derrien M, de VV, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2005; 16 (2): 212–217.
 23. Moro GE, Mosca F, Miniello V, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91 (441): 77–79.
 24. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A et al. Probiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One* 2010; 5 (8): e12164.
 25. Moro GE, Arslanoglu S. Reproducing the bifidogenic effect of human milk in formula-fed infants: why and how? *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94 (449): 14–17.
 26. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52 (2): 238–250.
 27. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, van LK, Knol J, Fanaro S et al. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (6 Suppl): S76–S79.
 28. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr* 2006; 95 (7): 843–848.
 29. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr* 2005; 94 (5): 783–790.
 30. Boehm G, Jelinek J, Knol J, M'Rabet L, Stahl B, Vos P et al. Prebiotics and immune responses. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 Suppl 3: S772–S773.
 31. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 (1): 36–42.
 32. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (1): 61–67.
 33. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (11): 1604–1610.
 34. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (4): 516–520.
 35. Endres W. Prevention of food allergy in infants and children. Strategies under discussion. *Ann Nutr Metab* 2000; 44(5–6): 183–186.
 36. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006475.
 37. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91 (10): 814–819.
 38. Arslanoglu S, Moro G, Schmitt J, Boehm G. Early dietary interventions with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergy associated symptoms and infections during the first 2 years of life. *J Nutr* 2008; 138 (6): 1091–1095.
 39. Sanders ME. Use of Probiotics and Yogurts in Maintenance of Health. *J Clin Gastroenterol* 2011; 42: S71–S74.
 40. Domellof M, West C. Processed infant cereals as vehicles of functional components. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007; 60: 107–117.
 41. Veerman-Wouters G. Application of prebiotics in infant food. *Br J Nutr* 2005; 93 (Suppl.1): S57–S60.
 42. Duggan C, Penny ME, Hibberd P, Gil A, Huapaya A, Cooper A et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (4): 937–942.