Effektivität von Probiotika bei Säuglingskoliken

Ein Literaturreview

Bachelor-Thesis

Michaela Anna Stucki

Santana Schärer

Berner Fachhochschule Fachbereich Gesundheit

Bachelor of Science Hebamme

Bern, 2019

Inhaltsverzeichnis

Abstract **4**

1 Einleitung **5**

2 Theoretische Grundlagen **6**

2.1 Gastrointestinaltrakt Säugling 6

2.1.1 Aufbau und Funktion 6

2.1.2 Dünndarm 7

2.1.3 Dickdarm und Rektum 7

2.1.4 Besonderheiten im Säuglingsalter 7

2.1.5 Säuglingskoliken 9

2.2 Aktuelles Management 13

2.3 Probiotika 14

2.4 Konzept der Gesundheitsförderung 16

3 Methoden **17**

3.1 Literatursuche und -auswahl 17

3.1.1 Suchstrategie 17

3.1.2 Auswahlstrategie 18

3.2 Literaturanalyse 19

3.3 Beurteilung der Evidenzen 22

3.4 Synthese der Literatur 23

4 Ergebnisse **23**

4.1 Literatursuche und -auswahl 23

4.2 Literaturanalyse 24

4.2.1 Eingeschlossene Studien 25

4.2.2 Stärken, Schwächen und Limitationen der Literatur 41

4.3 Darstellung der Ergebnisse 49

4.3.1 Unruhe- und Schreiverhalten 49

4.3.2 Fortbestehen von Koliken 60

4.3.3 Darmbesiedlung 64

4.3.4 Immunsystem/Marker 66

4.3.5 Somatische Komponenten 69

4.3.6 Psychosoziale Komponenten 71

4.3.7 Unvorhergesehenes 72

4.4 Synthese nach Ursache-Wirkungs-Beziehung 72

5 Diskussion 74

5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse nach Kategorien 74

5.1.1 Darmbesiedlung 74

5.1.2 Immunsystem/Marker 75

5.1.3 Unruhe- und Schreiverhalten/Fortbestehen von Koliken 77

5.1.4 Somatische Komponenten 79

5.1.5 Psychosoziale Komponenten 80

5.2 Stärken, Schwächen und Limitationen dieses Literaturreviews 81

6 Schlussfolgerungen 82

7 Literaturverzeichnis 84

8 Abkürzungsverzeichnis 96

9 Abbildungsverzeichnis 97

10 Tabellenverzeichnis 97

11 Anhang Poster 98

Abstract

Einleitung und Ziele: In den ersten Lebensmonaten leiden 5-40% der Säuglinge am bisher unvollständig geklärten Phänomen der Säuglingskoliken (SK). Die kindlichen Beschwerden können eine enorme Belastung für die Eltern darstellen. So gehören SK zu den häufigsten Gründen für Eltern, professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen. Die daraus resultierenden Gesundheitskosten sowie die Gefahren für das Kind durch elterliche Überforderung zeigen die Wichtigkeit einer geeigneten Behandlung der SK auf. Eine Möglichkeit zur Linderung der kindlichen Beschwerden ist der aktuell untersuchte Ansatz der Verabreichung von Probiotika (PB). Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Effektivität von PB bei Säuglingen mit Koliken.

Theoretischer Hintergrund: Es werden unterschiedliche Gründe für die Entstehung von SK diskutiert, darunter eine mögliche Reizüberflutung des unreifen kindlichen Nervensystems oder eine Dysbiose im Darmmikrobiom. Den PB werden durch ihre hemmende Funktion gegenüber pathogenen Keimen darmregulierende Eigenschaften zugeschrieben, weshalb sie zur Behandlung der Beschwerden von SK interessant erscheinen.

Methode: Es wurde eine systematische Literatursuche in vier Datenbanken durchgeführt. Dabei wurden 10 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) gesucht, welche die Gabe von PB bei termingeborenen Säuglingen mit Koliken untersucht haben. Anschliessend wurden die RCTs analysiert, kritisch gewürdigt und ihre Ergebnisse synthetisiert.

Ergebnisse: Die Studienergebnisse deuten in den meisten Fällen auf eine förderliche Wirkung der Gabe von PB auf das Unruhe- und Schreiverhalten hin. Zudem weisen einige Ergebnisse darauf hin, dass die Verabreichung von PB die Darmbesiedlung regulieren sowie physiologische Immunreaktionen unterstützen kann. In den meisten Studienergebnissen zeigen sich in der Probiotikagruppe (ProG) eine höhere elterliche Zufriedenheit und Lebensqualität durch die Linderung der kindlichen Beschwerden.

Diskussion und Schlussfolgerungen: Die mehrheitlich positiven Effekte der Gabe von PB bei zugleich guter Verträglichkeit deuten darauf hin, dass eine Anwendung von PB zur Behandlung von SK sinnvoll erscheint. Dabei gilt es zu beachten, dass die beobachteten Effekte trotz des Vergleichs mit einer Plazebogruppe (PlaG) nicht mit vollständiger Sicherheit alleine auf die Verabreichung der PB zurückgeführt werden können. Es bedarf weiterer Forschung in diesem Gebiet, um die Effektivität sowie die Sicherheit der PB-Verabreichung bei SK zu stützen.

Schlüsselwörter: Säuglinge, Säuglingskoliken, Probiotika, Effektivität

1 Einleitung

Koliken gehören zu den häufigsten Beschwerden in den ersten Lebensmonaten eines Säuglings, welche zu einer pädiatrischen Behandlung führen (Indrio et al., 2014). Konkret bedeutet dies, dass sich eine von sechs betroffenen Familien professionelle Hilfe holt (Vandenplas et al., 2015). SK treten sowohl bei vaginal als auch bei durch Kaiserschnitt geborenen Kindern auf (Fallani et al., 2010). Das Phänomen lässt sich zudem bei gestillten und bei mit Formula ernährten Säuglingen beobachten (Reinhardt, Nicolai & Zimmer, 2014). Die Prävalenz des Auftretens von SK liegt bei 5-40% (Anabrees, Indrio, Paes & AlFaleh, 2013), wobei sich je nach geographischer Region, in welcher die Familie lebt, Unterschiede zeigen (Fallani et al., 2010). An Koliken leidende Säuglinge weisen oftmals keine weiteren gesundheitlichen Einschränkungen oder Erkrankungen auf (Rodeck & Zimmer, 2013). Die SK sind meist gutartig und selbstlimitierend, trotzdem kann ihr Auftreten zahlreiche Auswirkungen auf eine Familie haben (Buderus, 2013). So sind Koliken im Säuglingsalter oftmals Ursache für Angst der Eltern um ihr Kind, für Hospitalisationen des Säuglings, für Änderungen in der Ernährung von Mutter und/oder Kind, für den Einsatz von Medikamenten sowie für Abwesenheit der Eltern im Arbeitsprozess (Indrio et al., 2014). Weiter kann das Auftreten von SK zu einem verfrühten Stillunterbruch (Howard, Lanphear, Lanphear, Eberly & Lawrence, 2006), zu mütterlichen Depressionen (Vik et al., 2009), sowie zu Kindsmisshandlungen führen (Anabrees et al., 2013). Das shaken baby syndrome stellt dabei eines der bekanntesten Beispiele dar (Barr, 2012). Im schlimmsten Fall kann es als Folge der elterlichen Belastung zum Infantizid kommen (Barr, 2014).

Das Hauptberufsfeld der Hebamme reicht von der präkonzeptionellen Zeit bis zum vollendeten ersten Lebensjahr des Säuglings (Schweizerischer Hebammenverband [SHV], 2019b). Innerhalb dieser Zeitspanne können Eltern aufgrund von SK Rat bei Hebammen oder anderem Gesundheitsfachpersonal suchen. Hebammenspezifisch kann diese Betreuung beispielsweise im Rahmen einer Stillberatung oder bei freiberuflicher Tätigkeit der Hebamme in der Wochenbettbetreuung während Hausbesuchen stattfinden (International Confederation of Midwives, 2017). Die Hebamme kann in diesem Rahmen eine spezifisch an die individuellen Bedürfnisse der Familie angepasste Betreuung wahrnehmen (SHV, 2014). Eine zentrale Aufgabe in der Hebammenarbeit ist die Förderung der Gesundheit von Frau, Kind und Familie (SHV, 2019a). Diesem Ansatz liegt das Modell der Gesundheitsförderung zugrunde, bei welchem der Fokus auf der Erhaltung der Gesundheit liegt (Gesundheitsförderung Schweiz [GFS], 2019).

SK sind eine aktuelle Thematik, welche sich auf verschiedene Gesundheitsaspekte beziehen lassen. Durch ihre gesundheitsgefährdenden Faktoren für den Säugling und die Eltern sowie den daraus resultierenden Gesundheitskosten für die Familie und das Gesundheitswesen beeinflussen sie unter anderem die Ökonomie eines Gesundheitssystems und somit diejenige eines Staats (Glanville et al., 2016). Die aufgeführten Fakten verdeutlichen den Bedarf, sich im Interesse verschiedener Bevölkerungsgruppen näher mit der Thematik von SK und deren Behandlung auseinanderzusetzen.

Ein in der aktuellen Literatur thematisierter Ansatz zur Linderung von SK ist die Gabe von PB, wobei es sich um Mikroorganismen handelt (Bischoff, 2009). Bei Frühgeborenen ist im Gegensatz zu Termingeborenen die Anwendung von PB sowie deren Wirksamkeit bei unterschiedlichen Erkrankungen bereits spezifischer erforscht (AlFaleh & Anabrees, 2013). Das Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Effektivität von PB bei Säuglingen mit Koliken anhand aktueller Evidenzen. Es werden ausschliesslich termingeborene Säuglinge eingeschlossen, bei denen ein Verdacht auf SK besteht. Die Säuglinge weisen davon abgesehen keine gesundheitlichen Einschränkungen oder Krankheiten auf.
Die Fragestellung dieses Literaturreviews lautet: Inwiefern ist die Verabreichung von PB effektiv zur Linderung von durch SK verursachten Beschwerden?

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Gastrointestinaltrakt Säugling

2.1.1 Aufbau und Funktion

Der menschliche Gastrointestinaltrakt (GIT) ist ein durchgehendes Organsystem, welches vom Mund bis zum Anus reicht (Coad & Dunstall, 2007) und als Hauptbestandteile die Speiseröhre, den Magen, den Zwölffingerdarm sowie den Dünn- und Dickdarm in einem System vereint (Schwegler & Lucius, 2011). Die Wandstruktur der jeweiligen Teile des Magendarmtrakts ist trotz Unterschieden in Anatomie und Funktionsweise in vielen Punkten grundsätzlich identisch (Schwegler & Lucius, 2011). Durch die Kontraktionen der Wandmuskulatur entstehen wellenförmige Bewegungen, die sogenannte Peristaltik, welche die mechanische Zerkleinerung, Durchmischung und den Weitertransport der Nahrung zum Ziel haben (Menche, 2016). Zur weiteren Verdauung werden mit Enzymen angereicherte Sekrete aus den Speicheldrüsen, der Bauchspeicheldrüse, der Leber und dem Darm abgesondert (Menche, 2016).

2.1.2 Dünndarm

Der im Verdauungstrakt auf den Magen folgende Dünndarm besteht aus drei Abschnitten und hat die Aufgabe, den vorverdauten Nahrungsbrei weiter zu zerteilen und die vom Körper benötigten Stoffe durch die Dünndarmschleimhaut in den Blutkreislauf aufzunehmen (Menche, 2016). Mithilfe der Schleimhaut des Dünndarms finden die essentiellen Resorptionsprozesse im Darm statt (Schwegler & Lucius, 2011).

2.1.3 Dickdarm und Rektum

Das Ende des Verdauungstrakts bilden der Dickdarm und der Mastdarm, das sogenannte Rektum (Menche, 2016). Der Dickdarm ist vom Dünndarm durch eine Klappe, die sogenannte Ileozäkalklappe, getrennt (Schwegler & Lucius, 2011). Dies ist insofern von grosser Bedeutung, als dass sich die Bakterienflora des Dickdarms von der des Dünndarms unterscheidet (Schwegler & Lucius, 2011). Bakterien des Dickdarms können bei Vorhandensein im Dünndarm Entzündungen hervorrufen (Schwegler & Lucius, 2011). Der Dickdarm ist, anders als der keimarme Dünndarm, physiologischerweise bereits nach der Geburt mit unzähligen Bakterien besiedelt, dabei handelt es sich grösstenteils um *Laktobazillen* und *Bifidobakterien* (Menche, 2016). Diese haben die Aufgabe, unverdauliche Nahrungsreste durch Fäulnis- und Gärungsprozesse weiter abzubauen (Schwegler & Lucius, 2011). Im Dickdarm werden Elektrolyte und Wasser rückresorbiert, der Darminhalt wird gefestigt und sammelt sich im Rektum als Stuhlgang; die Ausscheidung findet über den After statt (Menche, 2016).

2.1.4 Besonderheiten im Säuglingsalter

Als Säugling wird ein Kind vom Zeitpunkt seiner Geburt bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres bezeichnet (Krause, 2018). In den ersten Lebensmonaten von gesunden Termingeborenen sind die Verdauungs-, sowie Resorptionsfähigkeiten des Darms noch unreif (Polleit & Ortmeier, 2013). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass der fetale Darm pränatal steril ist und die Keimbesiedlung erst bei der Geburt beginnt (Hill et al., 2017). In den letzten Jahren ergaben sich in der Literatur Hinweise darauf, dass dies möglicherweise nicht der Fall ist (Hill et al., 2017). So konnten Ran-Ressler, Glahn, Bae und Brenna (2013) in einer Tierstudie beobachten, dass bereits im Mutterleib durch verschluckte Vernixflocken aus dem Fruchtwasser im Darm eine Besiedlung mit Fettsäuren stattfindet. Die Fettsäuren können von den Enzymen des menschlichen Körpers nicht verdaut werden, sie bilden jedoch ein förderliches Medium für das Wachstum von Bakterien im Dickdarm (Ran-Ressler et al., 2011). Zum Zeitpunkt der Geburt sind diese Fettsäuren bereits im Darm vorhanden und wirken als sogenannte Präbiotika (Houghteling & Walker, 2015). Dabei handelt es sich um Substanzen, wel-

che vor dem Dickdarm nicht verdaut oder absorbiert werden können (Bischoff, 2009). Die im Dickdarm fermentierten Präbiotika beeinflussen das Wachstum von *Bifidobakterien* und *Laktobazillen* positiv und mindern den Zuwachs unerwünschter Mikroorganismen (Bischoff, 2009). In den ersten Lebenstagen findet dann physiologischerweise die Besiedlung des Darms mit Bakterien statt (Köster, 2010). Es wird vermutet, dass das kindliche Mikrobiom bis zum dritten Lebensjahr eine den Erwachsenen ähnelnde Zusammensetzung und eine gewisse Stabilität erreicht (Yatsunenko et al., 2012). Die ersten Lebenstage und -wochen eines Säuglings sind ausschlaggebend für die Keimbesiedlung des Darms, welche den Grundstein für die Entstehung des menschlichen Mikrobioms bildet (Houghteling & Walker, 2015).

Das intestinale Mikrobiota eines Neugeborenen ist ein komplexes Ökosystem, welches aus unterschiedlichen Spezies, Stämmen und Gattungen von Pilzen, Protozoen und Bakterien besteht (Le Huërou-Luron, Blat & Boudry, 2010). Die Art der Keimbesiedlung wird durch unterschiedlichste endogene und exogene Faktoren beeinflusst, darunter genetische und umweltbedingte Einflüsse, die Ernährung von Mutter und Kind sowie der Geburtsmodus (Bezirtzoglou, Tsiotsias & Welling, 2011). Kinder, welche vaginal geboren werden, weisen nach der Geburt grösstenteils mütterliche Darm- und Vaginalbakterien auf (Makino et al., 2013). Auch eine maternale oder kindliche Exposition mit Antibiotika (AB) sowie das Gestationsalter nehmen Einfluss auf die Entwicklung der Mikrobiota (Hill et al., 2017). Die fäkale Mikrobiota des Säuglings gleicht drei und sieben Tage nach der Geburt derjenigen der Mutter, dies kann bei durch Kaiserschnitt geborenen Kindern nicht beobachtet werden (Makino et al., 2011). Bei Kindern, welche durch einen primären Kaiserschnitt oder einen sekundären ohne vorangegangenen Blasensprung geboren werden, findet die Besiedlung initial durch Keime aus der Umgebung statt, da der Kontakt des kindlichen Mundes und Körpers mit der mütterlichen Vaginalflora ausbleibt (Biasucci, Benenati, Morelli, Bessi & Boehm, 2008). Diese Umgebungskeime stammen unter anderem von Spitalmitarbeitenden, dem Milieu im Operationssaal, den verwendeten Instrumenten und dem mütterlichen Hautkontakt nach dem Kaiserschnitt (Biasucci et al., 2008). Die mittels Kaiserschnitt geborenen Kinder weisen im Vergleich zu vaginal geborenen initial eine weniger grosse Diversität an Bakterien im Darm auf (Biasucci et al., 2008).

Auch durch die Nahrungsaufnahme findet eine Besiedlung des Darms mit Verdauungskeimen statt (Polleit & Ortmeier, 2013). Hier können Unterschiede zwischen gestillten und ausschliesslich mit Formula ernährten Säuglingen festgestellt werden (Houghteling & Walker, 2015). Muttermilch enthält unter anderem lebende Bakterien, grösstenteils *Bifidobakterien*, sowie eine hohe Konzentration an Galactooligosacchari-

den (GOS) (Bischoff, 2009). Bei GOS handelt es sich um kurzkettige Kohlenhydrate, welche als Präbiotika wirken, durch sie werden die zeitgleich aufgenommenen *Bifidobakterien* in ihrem Wachstum positiv beeinflusst (Bischoff, 2009). Ein weiterer Bestandteil der Muttermilch und zeitgleich ein Präbiotikum sind die Fructooligosaccharide (FOS), welche wie die GOS den *Bifido*- sowie den *Laktobazillen* als Wachstumsstimulatoren dienen und neben ihrem Auftreten in der Muttermilch auch in gewissen Nahrungsmitteln enthalten sind (Bischoff, 2009). Ihr Auftreten in der Muttermilch liefert einen Erklärungsansatz dafür, dass bei gestillten Säuglingen *Bifidobakterien* dominant sind (Bischoff, 2009). Zudem sind bei gestillten Kindern abgesehen von *Bifidobakterien* auch *Streptokokken*, *Laktokokken* und *Laktobazillen* die dominierenden Bakterien der Darmmikrobiota (Yatsunenko et al., 2012). Die frühsten Tropfen Muttermilch, das Kolostrum, unterstützen zudem das Immunsystem durch die in der Milch enthaltenen Immunglobuline und schützen den Säugling damit vor Infektionen (Rawal, Gupta & Thapa, 2008). Bei mit Formula ernährten Säuglingen kann gemäss Rhoads et al. (2018) eine höhere Diversität an Bakterien als bei gestillten Kindern beobachtet werden; darunter befindet sich im Vergleich zu gestillten Kindern jedoch eine höhere Anzahl pathogener Keime (Milani et al., 2017). Milani et al. (2017) konkludierten, dass der Darm von ausschliesslich mit Formula ernährten Kindern grösstenteils von *Bakterioides*, *Staphylokokken*, *Enterokokken*, *Enterobakterien*, *Clostridien* und *Atopobium* besiedelt wird. Gemäss O'Sullivan, Farver und Smilowitz (2015) ist bisher ungenügend erforscht, wie die Keimbesiedlung bei einer kombinierten Ernährung aussieht. Eine möglichst physiologische Besiedlung des Darms ist insofern von Bedeutung, als dass Zusammenhänge zwischen der Darmflora und einer physiologischen Gehirnentwicklung vermutet werden (Martin et al., 2016). Auch ein möglicher Effekt auf die Entwicklung des Immunsystems, die Entstehung von Allergien sowie auf den Stoffwechsel und das Körpergewicht wird angenommen (Menche, 2016). Diese mi-krobielle Programmierung im Kindesalter könnte gemäss Hill et al. (2017) möglicherweise einen bedeutsamen Einfluss auf die lebenslange Gesundheit haben.

2.1.5 Säuglingskoliken

Eine lange Zeit vorherrschende und stark verbreitete Definition der Koliken im Säuglingsalter liefern Wessel, Cobb, Jackson, Harris und Detwiler (1954). Gemäss ihrer Definition liegen SK vor, wenn das kindliche Schreien mindestens drei Stunden täglich, während drei oder mehr Tagen in der Woche und über drei Wochen hinweg auftritt. Das Kind ist abgesehen von den SK gesund und gut genährt (Wessel et al., 1954). In den letzten Jahren wurde vorwiegend eine Modifikation der Wesselschen Kriterien, die sogenannten ROME-III-Kriterien, zur Feststellung von SK verwendet (Zeevenhooven,

Koppen & Benninga, 2017). Die ROME-Kriterien sind ein von der ROME-Foundation, einem internationalen Verband aus wissenschaftlichen und ärztlichen Fachpersonen, zusammengestelltes Kompendium an aktuellem Wissen zu funktionalen gastrointestinalen Beschwerden (The Rome Foundation, 2019). Die Autorenschaft dieser Kriterien definiert SK als Schreien oder Unruhe des Kindes über einen Zeitraum von mindestens drei Stunden am Tag, während drei oder mehr Tagen in einer Woche, wobei das Kind gleichzeitig eine normale Entwicklung aufzeigt (Zeevenhooven et al., 2017). In den ROME-IV-Kriterien werden schliesslich die modifizierten Wesselkriterien zurückgestellt und andere Aspekte zur Definition von SK priorisiert (Zeevenhooven et al., 2017). Die Autorenschaft nennt als Grund für ihre Anpassung unter anderem den Umstand, dass der Fokus zuvor ausschliesslich auf der Zeitdauer der Schreiepisoden lag (Zeevenhooven et al., 2017). Es kann bei Säuglingen jedoch oftmals vermehrtes Schreien kombiniert mit einem auffälligen Verhalten beobachtet werden, ohne dass dieses die Zeitvorgaben der Wesselschen Kriterien bezüglich der Schreidauer (SD) erfüllen (Tintore, Colome, Santas & Espadaler, 2017). Für die Betreuungspersonen stellt allerdings oftmals nicht alleine die kindliche SD, sondern auch deren schwer linderbare Natur und die allgemeine kindliche Unzufriedenheit einen Stressor dar (Fujiwara, Barr, Brant & Barr, 2011). Daher ist bei den ROME-IV-Kriterien die Wichtigkeit des zusätzlichen Einbezugs der Unruhedauer (UD) hervorzuheben (Zeevenhooven et al., 2017). Neben den anfallsartigen Unruhe- und Schreiphasen sind weitere Anzeichen für SK das Anziehen der Beine und Ballen der Fäuste einhergehend mit einem verzogenen, roten Gesicht (Camilleri, Park, Scarpato & Staiano, 2017) sowie zusätzlich einem subjektiven Eindruck der Eltern, dass ihr Kind sich unwohl fühlt und Schmerzen hat (Koletzko, 2019). Gemäss Koletzko (2019) zeigen sich die Symptome v.a. gegen Abend und in der Nacht. Die SK treten meist nach dem ersten bis zum vollendeten vierten Lebensmonat auf (Zeevenhooven et al., 2017). Gemäss den ROME-IV-Kriterien soll das generelle Verhalten des Säuglings von den Eltern geschildert und über 24 Stunden in einem Tagebuch dokumentiert werden, um die Zeitspanne der Unruhe- und Schreiphasen zu evaluieren und somit das Auftreten von SK festzustellen (Zeevenhooven et al., 2017). Die Häufigkeit dieses Phänomens variiert stark; so werden in einem Review von Anabrees et al. (2013) Werte von 5-40% genannt. Vandenplas et al. (2015) beschreiben eine Prävalenz von 17.7 im Median, wobei sie die grosse Spannbreite der Häufigkeit von SK in der Literatur unter anderem in der Verwendung unterschiedlicher Definitionen von SK vermuten.

Die Ätiologie der SK ist nicht abschliessend geklärt (Anabrees et al., 2013). Mehrere mütterliche und kindliche Faktoren können mit der Entstehung von SK in Verbindung

gebracht werden (Yalçin et al., 2010). Von der mütterlichen oder familiären Seite wird beispielsweise Nikotinkonsum, niedriger Bildungsstatus, Einfluss des elterlichen Verhaltens sowie häusliche Gewalt vermutet (Yalçin et al., 2010). Durch gewisse von der Mutter konsumierte Lebensmittel oder durch den Säugling aufgenommene Luft könnte es zu kindlichen Blähungen kommen (Daelemans, Peeters, Hauser & Vandenplas, 2018), diese können auch durch die im menschlichen Darm vorhandenen und Gas produzierenden *Escherichia coli* (*E. coli*) Bakterien verursacht werden (Batt & Tortorello, 2014). Dabei ist unklar, ob es sich bei Blähungen um eine Ursache oder eine Folge von SK handelt (Daelemans et al., 2018). Weitere mögliche kindliche Ursachen von SK stellen Lebensmittelunverträglichkeiten, Allergien, Unreife des GIT mit niedriger Besiedlung von nutzbringenden *Laktobazillen* sowie Motilitätsstörungen dar (Anabrees et al., 2013). Das gastrointestinale Polypeptidhormon Motilin gibt Auskunft über die Motilität, da es eine Stimulation der glatten Muskulatur bewirkt und somit ein Marker für die viszerale Motilität, also die sogenannte Peristaltik, darstellt (Gressner & Arndt, 2013). Bei verschiedenen Krankheitsbildern des GIT, wie Colitis ulcerosa, akute Diarrhoe und Morbus Crohn, ist eine Konzentrationserhöhung von Motilin feststellbar (Gressner & Arndt, 2013). Laut Walker (2004) sind die Werte des Motilins auch bei Säuglingen mit Koliken erhöht, die daraus resultierende vermehrte Peristaltik könnte unter anderem das Unwohlsein des Säuglings verursachen. Interessanterweise sind schon bei der Geburt die Motilinwerte bei Säuglingen, welche später Koliken aufweisen, in erhöhter Konzentration nachweisbar (Walker, 2004). Obwohl bei Säuglingen mit Koliken der Motilinwert unabhängig von der Fütterungsart erhöht ist, kann bei mit Formula ernährten Säuglingen ein höherer Wert beobachtet werden als bei gestillten Kindern (Walker, 2004).

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Entstehung von SK liegt möglicherweise im Darmmikrobiom, dieses unterschiedet sich gemäss Dubois und Gregory (2016) bei Säuglingen mit und ohne Koliken. Diese Beobachtung wird gestützt von der Aussage von Rhoads et al. (2018), nach welcher Säuglinge mit Koliken ein Ungleichgewicht in der Darmflora aufweisen. So konnten die Forschenden dieser Studie feststellen, dass sich unabhängig von der Ernährungsart im Darm der an Koliken leidenden Säuglinge im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant weniger *Actinobakterien* befinden. Es handelt sich bei den von Rhoads et al. (2018) festgestellten *Actinobakterien* zu 95% um *Bifidobakterien*. Da *Bifidobakterien* eine entzündungshemmende Wirkung besitzen, stellen Rhoads et al. (2018) die Hypothese auf, dass ihr geringes Vorkommen bei Säuglingen mit Koliken die Entstehung vermehrter Entzündungsreaktionen im Darm begünstigt. Dieser Unterschied im Darmmikrobiom ist insofern von Be-

deutung, als dass die bei SK vorhandenen Entzündungen im Darm sowie die mikrobielle Dysbiose einen möglichen Einfluss auf die Gehirnfunktion und -entwicklung haben könnten (Mai, Fatheree, Gleason, Liu & Rhoads, 2018). Eine Möglichkeit, das Vorhandensein sowie das Ausmass von Entzündungen im Darm zu erfassen, ist die Messung des Calprotektin-Werts in Stuhlproben (Neumeister & Böhm, 2018). Es handelt sich bei Calprotektin um ein Protein, welches bei Entzündungen im Darm durch das Immunsystem von Granulozyten freigesetzt wird, um die körpereigene Abwehr zu unterstützen (Rodeck & Zimmer, 2013). So konnten Rhoads et al. (2018) unabhängig von der Ernährungsart signifikant höhere Calprotektin-Werte bei an Koliken leidenden Säuglingen feststellen, was die These des Zusammenhangs zwischen Darmentzündungen und SK stützt.

Nach seiner Geburt muss ein Neugeborenes eine Reihe von Anpassungen an das extrauterine Leben durchlaufen (Polleit & Ortmeier, 2013). Diese stellen eine neue Herausforderung für den Körper des Säuglings dar (Stiefel, 2013). Ein psychosomatisch begründeter Ansatz beschreibt SK als übersteigertes Verhaltensphänomen ohne bekannten somatischen Hintergrund (Zeevenhooven et al., 2017). Das Schreien dient dem Neugeborenen oder Säugling primär als einzige Möglichkeit, sich auszudrücken und seine Bedürfnisse und Wünsche der Umgebung mitzuteilen (Berk, 2011). Es ist von physiologischer Natur, dass sich das Schreien in den ersten Tagen nach der Geburt steigert und nach fünf bis sechs Lebenswochen meist sein Maximum an Dauer und Intensität erreicht (Berk, 2011). Meist pendelt sich das Schreiverhalten des Säuglings nach drei Monaten ein (Barr, 2002). Im Verlauf des zweiten und dritten Lebensmonats entwickeln Säuglinge vermehrt Verhaltenszüge und Kompetenzen, welche ihre Fähigkeit zur Selbstregulation fördern (Ghosh & Barr, 2004). Diese physiologischen Entwicklungsschritte könnten die Selbstlimitierung der oftmals als Dreimonatskoliken beschriebenen SK erklären (Ghosh & Barr, 2004). Benninga et al. (2016) thematisieren die Möglichkeit, dass Säuglinge mit Koliken lediglich diejenigen darstellen, welche sich innerhalb des normalen Schreispektrums an der Spitze befinden und somit keine Pathologie besteht. Diese Theorie wird dahingehend gestützt, dass der Säugling während den ersten drei Monaten durch die Weiterentwicklung des noch unreifen zentralen Nervensystems für äussere Reize empfänglicher wird und von diesen überfordert sein kann (Ghosh & Barr, 2004). Dabei kann das Kind auf verschiedene äussere Reize reagieren, welche beispielsweise durch Verunsicherung oder Überforderung der Eltern ausgelöst werden können (Koletzko, 2019). Es muss festgehalten werden, dass die Abgrenzung der SK zu den sogenannten Schreikindern nicht klar definiert ist (Kretz & Beneker, 2002). Bei der Diagnosestellung der SK sollte diese Differenzialdiagnose

sowie weitere mögliche Gründe für vermehrtes Schreien, wie beispielsweise gastroösophagaler Reflux (Gonzalez Ayerbe, Hauser, Salvatore & Vandenplas, 2019) oder Kopfgelenk-induzierte-Symmetriestörungen (Cierpka, 2015), miteinbezogen werden; in diesen Fällen würde die Therapie einen abweichenden Charakter aufweisen. Allgemein kann festgehalten werden, dass die Ursachen für SK multifaktoriell bedingt sind (Roos et al., 2013).

Die durch die Symptome von SK ausgelöste Verunsicherung der Eltern veranlasst eine von sechs betroffenen Familien, Rat bei einer pädiatrischen Fachperson zu suchen (Vandenplas et al., 2015). Diese Besuche entsprechen 10-20% aller Konsultationen bei Kinderärzten und Kinderärztinnen in den ersten vier Lebensmonaten des Säuglings (Tintore et al., 2017). Die entstehenden Kosten können für die Eltern eine hohe finanzielle Belastung und einen zusätzlichen Stressor darstellen, zudem verursachen diese Konsultationen sowie allfällige Behandlungen hohe Gesundheitskosten (Glanville et al., 2016). Bei einer pädiatrischen Untersuchung werden verschiedene mögliche organische Ursachen von SK abgeklärt (Johnson, Cocker & Chang, 2015). Zeigen sich auch in einer zusätzlichen ausführlichen Anamnese keine Auffälligkeiten, kann als Ausschlussdiagnose schliesslich das Vorliegen von SK festgestellt werden (Johnson et al., 2015). Gemäss Zeifman und St. James-Roberts (2017) zeigt sich lediglich bei 5% der Säuglinge, bei welchen aufgrund von vermehrtem Schreien eine pädiatrische Fachperson aufgesucht wird, eine organische Ursache.

Es ist für die involvierten Fachpersonen schwierig zu entscheiden, bei welchen Säuglingen eine genauere Abklärung möglicher organischer Ursachen initiiert werden soll und in welchen Fällen eine gezielte Aufklärung der Eltern über die Thematik des physiologischen Schreiens und der SK ausreichend ist (Daelemans et al., 2018).

2.2 Aktuelles Management

Es werden in der Praxis verschiedenste nicht-invasive bis invasive Ansätze zur Handhabung von SK besprochen und angewendet (Reinhardt et al., 2014). Eine mögliche He-rangehensweise liegt in einer elterlichen Verhaltensanpassung, da ihr Verhalten gemäss Speer, Gahr und Dötsch (2019) einen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von SK haben könnte. So kann das Kind beispielsweise vermehrt getragen werden, da dies gemäss Kirkilionis (2013) eine beruhigende Wirkung auf das Kind ausüben kann. Eine weitere verbreitete Möglichkeit ist die Durchführung verdauungsanregender Massagen zur möglichen Reduktion des kindlichen Stresslevels, einer Optimierung des Schlafs sowie der Eltern-Kind-Beziehung (Bennett, Underdown & Barlow, 2013). Auch Akupunktur (Landgren & Hallström, 2017) oder andere komplemen-

tärmedizinische Möglichkeiten wie Homöopathie können hilfreich sein (Beer et al., 2016). Des Weiteren kann die Ernährung einen Einfluss auf die Linderung der SK haben, beispielweise durch einen mütterlichen Verzicht auf Kuhmilchprodukte oder eine Anwendung mit Fenchel, Kamille oder Zitronenmelisse (Gordon et al., 2018).

Ein weiterer untersuchter Ansatz zur Behandlung von SK ist die invasivere Möglichkeit der Anwendung von Arzneimitteln (Camilleri et al., 2017). Ein Beispiel dafür ist die Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPH), welche die Bildung von zu viel Magensäure verhindern (Smith, Israel, Schreiber & Goldman, 2013). Jochum (2013) konnte keine Wirksamkeit von PPH auf die Reduktion der Unruhe- und Schreidauer (U-/SD) von Säuglingen mit Koliken feststellen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Evidenz und die Sicherheit von PPH bei Säuglingen bislang ungenügend erforscht ist, muss eine Gabe von PPH bei dieser Population sorgfältig abgewogen werden (Smith et al., 2013). Ein weiteres Arzneimittel ist Simeticon, welches der Entstehung von Gasen im GIT vorbeugen bzw. diese verhindern soll (Camilleri et al., 2017). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine pharmakologische Behandlung von SK aufgrund der aktuellen Datenlage nicht empfehlenswert erscheint (Camilleri et al., 2017).

Einen weiteren möglichen Ansatz bildet die Gabe von PB, diese Methode zur Behandlung diverser Krankheitsbilder wurde in den letzten 20 Jahren zunehmend beleuchtet (Liu, Tran & Rhoads, 2018). Auch zur Linderung von Koliken wird die Behandlung mit PB zunehmend erforscht (Harb, Matsuyama, David & Hill, 2016).

2.3 Probiotika

Bei PB handelt es sich um Substanzen, welche die Darmflora stärken und einen gesundheitsfördernden Effekt aufweisen, sofern sie regelmässig und in ausreichender Menge eingenommen werden (Bischoff, 2009). Sie können sowohl natürlicherweise im Körper oder in Nahrungsmitteln vorkommen als auch letzteren beigefügt werden (Bischoff, 2009). PB-Produkte bestehen aus mikrobiellen Zusammenstellungen, welche sowohl lebende als auch nicht lebende Mikroorganismen beinhalten können, dabei können jedoch auch lediglich Bestandteile oder Stoffwechselprodukte dieser Mikroorganismen enthalten sein (Schmidt-Fuchs & Schnitzer, 2018). Als bekannteste und wichtigste PB gelten die sogenannten *Laktobazillen*, welche den Milchsäurebakterien angehören (Bischoff, 2009). Einige Untergruppen dieser Bakterien kommen im menschlichen Darm vor (Leitzmann & Mang, 2009). Indem die Bakterien Milchsäure produzieren, senkt sich der pH-Wert am jeweiligen Ort, wodurch das Wachstum anderer Bakterien beeinträchtigt wird (Bischoff, 2009). Der *Laktobazillus reuteri* beispielsweise besitzt gemäss Mu, Tavella und Luo (2018) unter anderem die Fähigkeit, ent-

zündliche Vorgänge im Darm durch seine antimikrobielle Aktivität zu hemmen und die Ausbreitung pathogener Keime zu unterdrücken. Zudem wirkt sich dieses Bakterium förderlich auf das Immunsystems des Wirts aus, indem es die Entstehung und Funktion von T-regulatorischen Zellen (Treg) unterstützt (Mu et al., 2018). Bei Treg handelt es sich um spezifizierte Leukozyten, welche die Fähigkeit besitzen, Immunreaktionen zu unterdrücken und dadurch die Selbsttoleranz des Immunsystems zu unterstützen (Dwivedi, Kumar, Laddha & Kemp, 2016). Weitere wichtige Bakterien der Mikroflora im menschlichen GIT sind die *Bifidobakterien,* wovon eine Vielzahl probiotische Eigenschaften besitzt (Bischoff, 2009). Sie sorgen unter anderem für die Säurebildung im Darm, wodurch die Ansiedlung von pathogenen Keimen erschwert wird (Schmidt-Fuchs & Schnitzer, 2018). Ausserdem unterstützen PB die Schleimhautbarriere durch Kolonisation mit förderlichen Bakterien und blockieren mittels Gegenwehr die Auswirkungen pathogener Keime (Bischoff, 2009). Der exakte Mechanismus, durch welchen PB ihre Wirkung entfalten, ist bislang jedoch unklar (Floch, Walker & Ringel, 2017). Trotz ungenügender Evidenz werden PB aufgrund ihrer vermuteten Wirksamkeit sowie Verträglichkeit bei vielen Erkrankungen verschrieben (Draper, Ley & Parsonnet, 2017). Knapp 60% der Ärzteschaft haben in der Studie von Draper et al. (2017) angegeben, dass sie PB beispielsweise bei antibiotikaassoziiertem Durchfall oder bei Blasenproblematiken verschreiben oder empfehlen. Dabei war bei 50% der Grund der Verschreibung inkonsistent oder fand auf Nachfrage der Patientin oder des Patienten statt, wobei die Entscheidung zur PB-Einnahme in 40% dieser Fälle gänzlich dem Klientel überlassen wurde. Bei gewissen Krankheitsbildern gibt es jedoch Indika-tionen zu bestimmten PB-Strängen und Dosierungen, bei denen die Wirkung beschrieben werden konnte und eine gezielte Verschreibung an Stelle einer Selbstmedikation sinnvoller erscheinen würde (Draper et al., 2017). Bei Frühgeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis (NEK) wurde beispielsweise die Anwendung von PB und ihre Wirksamkeit zur Reduktion der Morbidität und Mortalität bereits gut erforscht (Patel & Underwood, 2018). Gemäss Xu et al. (2015) suggeriert die aktuelle Evidenz zudem eine mögliche Wirksamkeit von PB als Ansatz zur Linderung von durch SK verursachten Beschwerden, dabei ist deren Wirkung noch nicht abschliessend erforscht. Die Behandlung mit PB kann den noch unterentwickelten Verdauungstrakt des Säuglings beispielsweise durch eine Besiedlung mit förderlichen an Stelle von pathogenen Keimen unterstützen (Ölschläger & Hacker, 2009). Zusätzlich können PB elterliches Unbehagen im Zusammenhang mit Koliken lindern (Ong, Gordon, Banks, Thomas & Akobeng, 2019) und sind mit einer verringerten Anzahl medizinischer Konsultationen sowie weniger Anwendung von Schmerzmitteln oder Formulamilch assoziiert (Savino et al., 2015). Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass die Anwendung von PB auch Risiken birgt, dies hauptsächlich bei

den jüngsten und den älteren Menschen sowie bei Personen mit einem geschwächten oder supprimierten Immunsystem (Doron & Snydman, 2015). Bakterien können ihrer Natur entsprechend Infektionen auslösen, so kann unter anderem seltenerweise eine Bakteriämie, also ein Übertritt der Bakterien ins Blut, als Komplikation auftreten (Doron & Snydman, 2015). Andere mögliche Risiken sind gastrointestinale Nebenwirkungen (NW) oder schädliche metabolische Aktivitäten (Doron & Snydman, 2015). Weiter besteht die Diskussion um die ethische Vertretbarkeit der Anwendung von PB (Ma, Chen, Lan & Ren, 2018). Es ist unter anderem noch Bestand der Forschung, welche Metaboliten durch PB produziert werden und inwiefern diese die körperlichen Funktionen beeinflussen (Puebla-Barragan & Reid, 2019). Zudem sind die Auswirkungen auf den Körper und die damit einhergehende Sicherheit der Anwendung noch nicht abschliessend geklärt (Lerner, Shoenfeld & Matthias, 2019).

2.4 Konzept der Gesundheitsförderung

In den 1970-er und 1980-er Jahren kam ein neues Verständnis von Gesundheit auf (GFS, 2019). Der Fokus lag nun nicht mehr nur auf einem kurativen Ansatz, sondern auf einer Erhaltung der Gesundheit als präventiver Ansatz (GFS, 2019). Der Gesundheitsförderung liegen zwei Konzepte zugrunde, die Salutogenese und die Gesundheitsdeterminanten (GFS, 2019). Bei der Salutogenese liegt der Fokus hauptsächlich darauf, wie Menschen gesund bleiben; dabei stützt sie sich auf die Ressourcen eines Individuums, welche ihm helfen, die Erhaltung der Gesundheit zu fördern (GFS, 2019). Eine faire Behandlung jedes Menschen und ein gelingender Dialog zwischen Fachpersonen und der Zivilbevölkerung bezüglich Gesundheitsthemen sind von grosser Bedeutung (GFS, 2019). Die Gesundheitsdeterminanten vereinen persönliche, individuelle, soziale und gesellschaftliche Faktoren, welche die Gesundheit eines Menschen beeinflussen (GFS, 2019). Im Jahr 1986 fand die erste Konferenz zur Gesundheitsförderung statt, bei welcher die WHO die sogenannte Ottawa-Charta mit ihren Handlungsfeldern zur Krankheitsprävention und Förderung der Gesundheit darlegte, wobei unter anderem die Stärkung der persönlichen Gesundheitskompetenz sowie die Umsetzung einer gesundheitsfördernden Gesamtpolitik angestrebt wurde (GFS, 2019). Diese Charta dient der Schweiz als politische Orientierung für die Gesundheitsförderung (GFS, 2019).

Die Gesundheitsförderung bildet eine zentrale Säule der Hebammenarbeit (SHV, 2014). Innerhalb des Betreuungsprozesses von Mutter, Kind und Familie erbringt die Hebamme gesundheiterhaltende, -fördernde sowie präventive Leistungen im Rahmen ihrer Kernkompetenzen (Schäfers, 2011). Im Zuge einer Sekundär- und Tertiärpräven-

tion durch die Hebamme können Krankheitsrisiken der SK oder beliebiger Krankheitsbilder unter anderem durch die Ermittlung und Förderung der vorhandenen Ressourcen minimiert und somit die Gesundheit der betroffenen Familie gestärkt werden (Schäfers, 2011).

3 Methoden

In den letzten Jahren hat die Thematik der Verabreichung von PB als Behandlungsmöglichkeit verschiedener Krankheitsbilder an Bedeutung gewonnen. Um den aktuellen Forschungsstand bezüglich der Wirksamkeit dieser Intervention als Therapiemöglichkeit beim Krankheitsbild der SK aufzuzeigen, haben sich die Autorinnen dieser Arbeit für die Erstellung eines Literaturreviews entschieden.

3.1 Literatursuche und -auswahl

3.1.1 Suchstrategie

Eine systematische Strategie zur Literatursuche wird gemeinsam von den Autorinnen ausgearbeitet. Dabei werden Kriterien festgelegt, welche die Studien erfüllen müssen, um zur Beantwortung der Fragestellung beizutragen. Dazu gehört die Untersuchung der Effektivität einer PB-Anwendung bei SK sowie das Vorhandensein einer PlaG.

Im Zeitraum von Anfang März 2019 bis Mitte April 2019 werden von beiden Autorinnen unter gegenseitiger Kontrolle die Datenbanken PubMed, Ovid, Elsevier und Cochrane Library nach geeigneten Studien durchsucht. Bei Bedarf wird eine Handsuche, beispielsweise in Fachzeitschriften, durchgeführt. Basierend auf der Fragestellung werden die Oberbegriffe Säugling, Kolik und PB definiert. Zur Erfassung eines möglichst breiten Spektrums an Studien werden diese Oberbegriffe zusätzlich mit sinngleichen Suchbegriffen ergänzt. Um die Ein- und Ausschlusskriterien zu erfüllen, wird gezielt nach gesunden Termingeborenen mit SK gesucht, wie in Tabelle 1 ersichtlich ist. Durch Kombination der Begriffe wird nachfolgend eine zielführende Literaturrecherche durchgeführt.

Tabelle 1 Suchbegriffe nach PICO gegliedert

Themenbereich	Erklärung	Suchbegriffe deutsch	Suchbegriffe englisch
Population	Säuglinge mit Verdacht auf SK	Säugling*, Neugeborene, Kolik, Säuglingskolik, Bauchkrämpfe, Dreimonatskoliken NOT: Frühgeborene, nekrotisierende Enterokolitis	Infant, newborn, baby, colic, infant* colic, colicky pain, abdominal cramp, functional gastrointestinal disorder, three month colic, gripes NOT: preterm, necrotizing enterocolitis

Themen-bereich	Erklärung	Suchbegriffe deutsch	Suchbegriffe englisch
Intervention	Gabe von PB	Probiotika, Probiotikum, *Lactobacillus reuteri*, Bakterien, Milchsäurebakterien	Probiotics, bacteria, *lactobacillus reuteri*
Comparison/ Kontrollgruppe	Plazebo oder keine Behandlung von SK	-	-
Outcome/ Ergebnismass	Besserer Allgemeinzustand des Säuglings	Wirksamkeit, Ergebnis, Ergebnismass	Outcome

Um einen Einblick in die gesamte Datenlage zu erhalten, wird der Erscheinungszeitraum der Studien nicht eingeschränkt. Die Autorinnen entscheiden sich im Vorfeld für die Anwendung des Filters humans, welcher Tierstudien ausschliesst. Ansonsten werden keine Filter verwendet.

3.1.2 Auswahlstrategie

Bei der Literaturauswahl werden deutsch- und englischsprachige quantitative Studien eingeschlossen. Die Eignung der Studie wird in einem ersten Schritt anhand des Titels sowie des Abstracts mit Fokus auf die Fragestellung geprüft. Um den Effekt einer Intervention zu untersuchen, werden in der Forschung sogenannte prospektiv kontrollierte Interventionsstudien durchgeführt (Behrens & Langer, 2016). Da in dieser Arbeit die Intervention der PB-Gabe und deren Effektivität untersucht wird, werden Interventionsstudien, vorzugsweise RCTs, gewählt, welche sich zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit eignen (Polit, Beck & Hungler, 2012). Bei RCTs handelt es sich um experimentelle Studien, bei welchen die Teilnehmenden zufällig der Gruppe mit oder ohne Intervention zugeteilt werden (Behrens & Langer, 2016). Durch diese Zufallszuordnung sollen sowohl die bekannten als auch die unbekannten Merkmale der Studienteilnehmenden beider Gruppen möglichst ausgeglichen sein (Behrens & Langer, 2016). Durch die Verblindung der Forschenden und der Teilnehmenden, was auch als doppelte Verblindung bezeichnet wird, sollen Einflüsse vermieden werden, welche nicht durch die Intervention hervorgerufen werden (Behrens & Langer, 2016). Dadurch können die allenfalls auftretenden Effekte und Unterschiede zwischen den Gruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Intervention zurückgeführt werden (Behrens & Langer, 2016). Aus diesen Gründen gilt das Design der RCTs gemäss Behrens und Langer (2016) als der Goldstandard für Interventionsstudien.

Bei der Entscheidung bezüglich der Brauchbarkeit einer Studie legt die Autorenschaft dieses Literaturreviews bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien fest: Es muss bei den Säuglingen zwingend der Verdacht auf Koliken bestehen. Frühgeborene oder Säuglin-

ge mit Erkrankungen, welche vom Krankheitsbild der Koliken abweichen, werden bei der Literaturauswahl ausgeschlossen. Bezüglich der Ernährungsart werden die ausschliesslich gestillten, mehrheitlich gestillten sowie vollständig mit Formula ernährten Säuglinge berücksichtigt. Unterschiede beim Geburtsmodus stellen kein Ausschlusskriterium dar. Bei der Auswahl der Studien wird bezüglich der PB-Gabe nicht auf unterschiedliche Bakterienarten und Dosierungen geachtet, da der Schwerpunkt der Arbeit nicht auf einem Produkt oder einem Bakterienstamm liegen soll, sondern auf der Gabe von PB im Allgemeinen. Es werden lediglich Studien berücksichtigt, bei welchen die kleinstnötige Stichprobengrösse berechnet wurde, um die in der jeweiligen Studie gemachten Aussagen bestmöglich dem Wert der Grundgesamtheit annähern zu können (Polit et al., 2012).

3.2 Literaturanalyse

Die Analyse der beigezogenen Studien erfolgt gemäss dem Analyseraster der Berner Fachhochschule, welches nach den Kriterien von Polit, Beck und Hungler (2001) sowie Kunz und Cox (2007) erstellt wurde. In diesem Analyseraster werden in einem ersten Schritt die Fragestellung, das Design, die Methoden, die Teilnehmenden, die Intervention sowie die Ergebnisse der Studie beschrieben. Zur Ermittlung des Effekts der PB-Anwendung bilden die Autorinnen basierend auf dem Wissen aus dem theoretischen Hintergrund sieben Kategorien der erwarteten Ergebnisparameter. An erster Stelle wird das Hauptoutcome in der Kategorie Unruhe- und Schreiverhalten dargestellt, woran die Kategorie Fortbestehen von Koliken angegliedert ist. Anschliessend werden die Auswirkungen der Intervention auf den Körper in der Kategorie somatische Komponenten aufgeführt, gefolgt von den zwei Kategorien Darmbesiedlung und Immunsystem/Marker. Als letzte Kategorie werden die psychosozialen Komponenten aufgeführt. In Aussicht auf weitere, unerwartete Effekte wird eine zusätzliche Kategorie hinzugefügt, diese Ergebnisse werden der Kategorie Unvorhergesehenes zugeordnet. Diese sieben Kategorien werden zur besseren Übersicht in Unterkategorien aufgeteilt.

In einem zweiten Teil werden die Studien kritisch gewürdigt. Dies beinhaltet die Evaluation des Risikos für systematische Fehler, der Störfaktoren und Bias, der Glaubwürdigkeit der Ergebnisse, der Gütekriterien sowie der Ethik. Basierend auf dieser Beurteilung werden die Stärken und Schwächen der Literatur herausgefiltert, in einer Tabelle dargestellt und in einem Text synthetisiert. Nachfolgend werden die vier häufigsten systematischen Fehler, sogenannte Bias, von Interventionsstudien nach Behrens und Langer (2016) beschrieben.

1. Beim **Selektions-Bias** handelt es sich um Fehler, welche aufgrund von Unterschieden auftreten, die je nach Konstellation der Untersuchungsgruppen entstehen, wie z.B., wenn in einer Gruppe deutlich mehr Knaben als Mädchen eingeteilt sind. Als Untergruppe des Selektions-Bias müssen die Confounder genannt werden, wobei es sich um sogenannte Störgrössen handelt, welche ihrerseits das Ergebnis beeinflussen können (z.B. das Säuglingsalter). Diesem Bias kann mit einer verdeckten Gruppeneinteilung sowie mit Randomisierung entgegengewirkt werden.
2. Sobald die Gruppen ausserhalb der getesteten Intervention unterschiedliche Bedingungen erfahren, wird von einem **Performance-Bias** gesprochen. Dieser kann durch eine abweichende Behandlung auftreten, wenn z.B. nur bei einer Gruppe noch eine zusätzliche Intervention, wie beispielsweise ein Gespräch, durchgeführt wird. Dieser Bias kann auch durch Erwartungen entstehen, welche die Untersuchenden (Rosenthal-Effekt) oder die Probanden selber (Plazebo-Effekt) haben und dadurch ihr Verhalten, zum Teil auch unbewusst, verändern. Diesem Bias kann mit korrekter Verblindung vorgebeugt werden.
3. Sobald Studienteilnehmende die Untersuchungsgruppe wechseln oder die Studie abbrechen und dabei systematische Unterschiede entstehen, wird von einem **Attrition-Bias** gesprochen. Diesem kann durch eine detaillierte Beschreibung der Gruppen sowie der wechselnden und austretenden Personen vorgebeugt werden. Zudem ist es der Leserschaft möglich, anhand der gewählten Auswertungsmethode zu beurteilen, ob es Verzerrungen gegeben hat, welche die Signifikanz der Ergebnisse beeinflussen können.
4. Ein **Beobachter-Bias** entsteht, wenn systematische Unterschiede in der Evaluierung der Endergebnisse beobachtet werden können. Dies kann durch die Einschätzung einer an der Behandlung beteiligten Person geschehen. Daher kann diesem Bias mit Verblindung bis zur abgeschlossenen Analyse vorgebeugt werden.

Die in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien werden im Interesse einer möglichst hohen Qualität auf ihre **Validität** geprüft (Polit et al., 2012). Mit der Überprüfung der internen und externen Validität wird dabei beurteilt, ob das Studiendesign angemessen gewählt wurde, die Ergebnisse glaubwürdig sind und sich die Studie zur Beantwortung der Fragstellung dieses Literaturreviews eignet (Polit et al., 2012). Die **interne Validität** beschreibt, inwiefern die abhängige Variable von der unabhängigen beeinflusst wird (Polit et al., 2012). Ein hoher Grad an interner Validität liegt bei Experimenten aufgrund der Randomisierung vor, denn durch sie kann das Risiko der Verfäl-

schung durch äussere Ereignisse, welche die abhängige Variable beeinflussen könnten, minimiert werden (Polit et al., 2012). Die **externe Validität** drückt aus, inwiefern sich die in der jeweiligen Studie gewonnenen Erkenntnisse verallgemeinern, also auf andere Settings und Stichproben übertragen lassen (Polit et al., 2012). Dabei ist die Auswahl der Stichprobe von Bedeutung, diese sollte so gewählt werden, dass ihre Merkmale jene der Grundgesamtheit vertreten, aus welcher sie ausgewählt wurden (Polit et al., 2012). Die Messmethoden, welche die Forschenden in den eingeschlossenen Studien verwenden, werden auf ihre **Reliabilität** geprüft; diese beschreibt, inwiefern ein Messinstrument in der Lage ist, den gewünschten Parameter zu messen (Polit et al., 2012). Möglichst kleine Abweichungen der Messresultate bei mehrmaligem Messen zeugen von einer hohen Reliabilität (Polit et al., 2012). Die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Datenerhebungsmethoden werden zudem auf ihre **Objektivität** geprüft. Die verwendete Methode soll bei quantitativer Forschung so objektiv wie möglich und somit von den subjektiven Einflüssen durch die Forschenden unabhängig sein (Polit et al., 2012).

Die in diese Arbeit einbezogenen Studien werden von den Autorinnen anhand der zuvor beschriebenen Gütekriterien beurteilt. Die gesammelten Ergebnisse werden im Verlauf wiederholt darauf geprüft, ob sie zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit relevant sind. Die gewonnen Erkenntnisse werden nach Unterthemen gegliedert und in einen Fliesstext verarbeitet. Die Einhaltung der nachfolgend beschriebenen ethischen Grundprinzipien innerhalb der eingeschlossenen Studien wird von den Autorinnen der vorliegenden Arbeit geprüft.

Aufgrund von Menschenrechtsverletzungen in vergangener Zeit wurden in der Forschung auf die einzelnen Disziplinen angepasste Ethikkodizes erarbeitet (Polit et al., 2012). Im Jahr 1978 wurde durch eine Kommission des National Research Act der sogenannte Belmont Report verfasst, dieser Kodex stellt noch heute das ethische Fundament der Forschung vieler Disziplinen dar (Polit et al., 2012). Der Kodex baut primär auf drei ethischen Grundsätzen auf: Nutzen, Achtung vor der menschlichen Würde und Gerechtigkeit (Polit et al., 2012). Diese drei Grundsätze werden nachfolgend gemäss Polit et al. (2012) beschrieben.

1. **Prinzip des Nutzens:** Der durch die Forschung erhoffte Nutzen muss in Relation gesetzt werden mit den möglichen Risiken, welche durch die Forschung für die Teilnehmenden entstehen können. Die Studienteilnehmenden haben somit zwingend das Recht auf Unversehrtheit und Schadensfreiheit.
2. **Achtung vor der Würde des Menschen:** Durch die Forschung muss die Autonomie und die Selbstbestimmung des Individuums geachtet werden. Die

Studienteilnehmenden müssen vollumfänglich informiert werden; sie haben zu jeder Zeit das Recht auf Beantwortung ihrer offenen Fragen, Verweigerung der Gabe von Informationen und darauf, ihre Partizipation an der Forschungsarbeit abzubrechen. Zur Bestätigung sollte eine Einverständniserklärung zur informierten Einwilligung unterschrieben werden.

3. **Prinzip der Gerechtigkeit:** Die Teilnehmenden haben zu jeder Zeit das Recht auf gerechte und faire Behandlung ohne Diskriminierung. Die Privatsphäre der Personen soll gewahrt werden, zudem muss die Anonymität und Vertraulichkeit der Daten gewährleistet sein.

Bezogen auf ihr Berufsfeld sind Hebammen gemäss dem Ethikkodex für Hebammenarbeit dafür verantwortlich, zur Förderung der Gesundheit und des Wohlbefindens von Frauen und Neugeborenen sowie deren Familie beizutragen (International Confederation of Midwives, 2017). Da Säuglinge noch nicht in der Lage sind, aktive Entscheidungen zu treffen, muss die informierte Einwilligung ihres gesetzlichen Vormundes eingeholt werden, um eine Intervention oder Studienteilnahme zu legitimieren (World Medical Association, 2013). Zudem darf Forschung nur an Säuglingen durchgeführt werden, insofern keine andere Population zur Beantwortung der Fragestellung der Studie beigezogen werden kann (World Medical Association, 2013).

3.3 Beurteilung der Evidenzen

Nach der kritischen Würdigung der Studien wird deren Evidenzstärke gemäss dem Leitlinien-Manual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesesllschaften und der ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung beurteilt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften & Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung, 2001). Die Studie wird basierend auf dem im Manual enthaltenen Bewertungssystem der Canadian Hypertension Society evaluiert und dem angemessenen Evidenzlevel zugeordnet. Nach Möglichkeit weisen die RCTs bei der Klassifizierung ein Evidenzlevel von 3I auf, da dieses innerhalb der Beurteilung von Interventionsstudien das höchste Evidenzniveau darstellt. Eine Studie erreicht diese Evidenzstärke, wenn es sich um ein RCT handelt, welches mindestens ein statistisch signifikantes Hauptoutcome aufweist. Dasselbe Level kann ohne statistische Signifikanz ebenfalls erreicht werden, wenn eine genügend grosse Stichprobe vorliegt, um eine Differenz des Relativen Risikos von 25% mit einer Stärke von 80% auszuschliessen. Dieses Klassifizierungssystem wird in Abbildung 1 ersichtlich.

Level	3: Levels of evidence for rating studies of treatment, prevention and quality assurance
I	A randomised controlled trial (RCT) that demonstrates a statistically significant difference in at least one important outcome (e.g., survival or major illness) **OR** If the difference is not statistically significant, an RCT of adequate sample size to exclude a 25% difference in relative risk with 80% power, given the observed results
II	An RCT that does not meet the level I criteria
III	A nonrandomized trial with contemporaneous controls selected by some systematic method (i.e., not selected by perceived suitability for one of the treatment options for individual patients) **OR** Subgroup analysis of a randomised trial
IV	A before-after study or case series (of at least 10 patients) with historical controls or controls drawn from other studies
V	Case series (at least 10 patients) without controls
VI	Case report (fewer than 10 patients)

Abbildung 1 Beurteilung Evidenzlevel von Interventionsstudien (AWMF & ÄZQ, 2001)

3.4 Synthese der Literatur

Die 10 eingeschlossenen Studien werden in einem Fliesstext charakterisiert und in einer Übersichtstabelle festgehalten. Die Ergebnisse der Studien werden anhand der sieben Kategorien im Ergebnisteil zusammengetragen und geordnet. Die Ergebnisse werden zur ganzheitlichen Erfassung zusätzlich in Tabellen oder Grafiken dargestellt. Um eine Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen, werden diese im Diskussionsteil mit Aspekten aus dem theoretischen Hintergrund, dem Modell der Gesundheitsförderung sowie mit zusätzlicher Literatur verknüpft und einander gegenübergestellt. In den Schlussfolgerungen werden die zentralen Erkenntnisse aus dem Diskussionsteil zur Beantwortung der Fragestellung zusammengetragen. Anhand der gewonnen Erkenntnisse wird zudem die Relevanz sowie die Übertragbarkeit in die Praxis aufgezeigt und der weitere Forschungsbedarf thematisiert.

4 Ergebnisse

4.1 Literatursuche und -auswahl

Durch die Literatursuche in vier Datenbanken konnten 278 Treffer erzielt und zusätzlich durch eine Handsuche zwei Studien gefunden werden. Davon konnten 139 durch Lesen des Titels sowie 123 durch Lesen des Abstracts ausgeschlossen werden; dies aufgrund von Duplikaten, Nichterfüllen der Einschlusskriterien, unpassendem Design oder anderen Gründen. Der Erscheinungszeitraum der Studien wurde von den Autorinnen manuell auf die letzten zehn Jahre beschränkt, da die Datenlage in dieser Zeitspanne eine genügende Dichte aufgewiesen hat. Im Anschluss wurden die 18 Volltexte gelesen und einer ersten Analyse unterzogen. Dadurch wurden acht Studien aufgrund

der zuvor beschriebenen Gründe ausgeschlossen. Die verbliebenen 10 Studien wurden strukturiert analysiert und anschliessend in das Literaturreview einbezogen.

In Abbildung 2 ist der Verlauf der Literatursuche und -auswahl grafisch in einem Flow-Diagramm dargestellt. Die Dokumentation der Literatursuche und -auswahl ist im Anhang 11.1 ersichtlich. Zudem findet sich im Anhang 11.2 eine Tabelle, welche Studien in welchen Datenbanken gefunden wurden sowie in 11.3 eine Tabelle der ausgeschlossenen Volltexte inklusive Begründung.

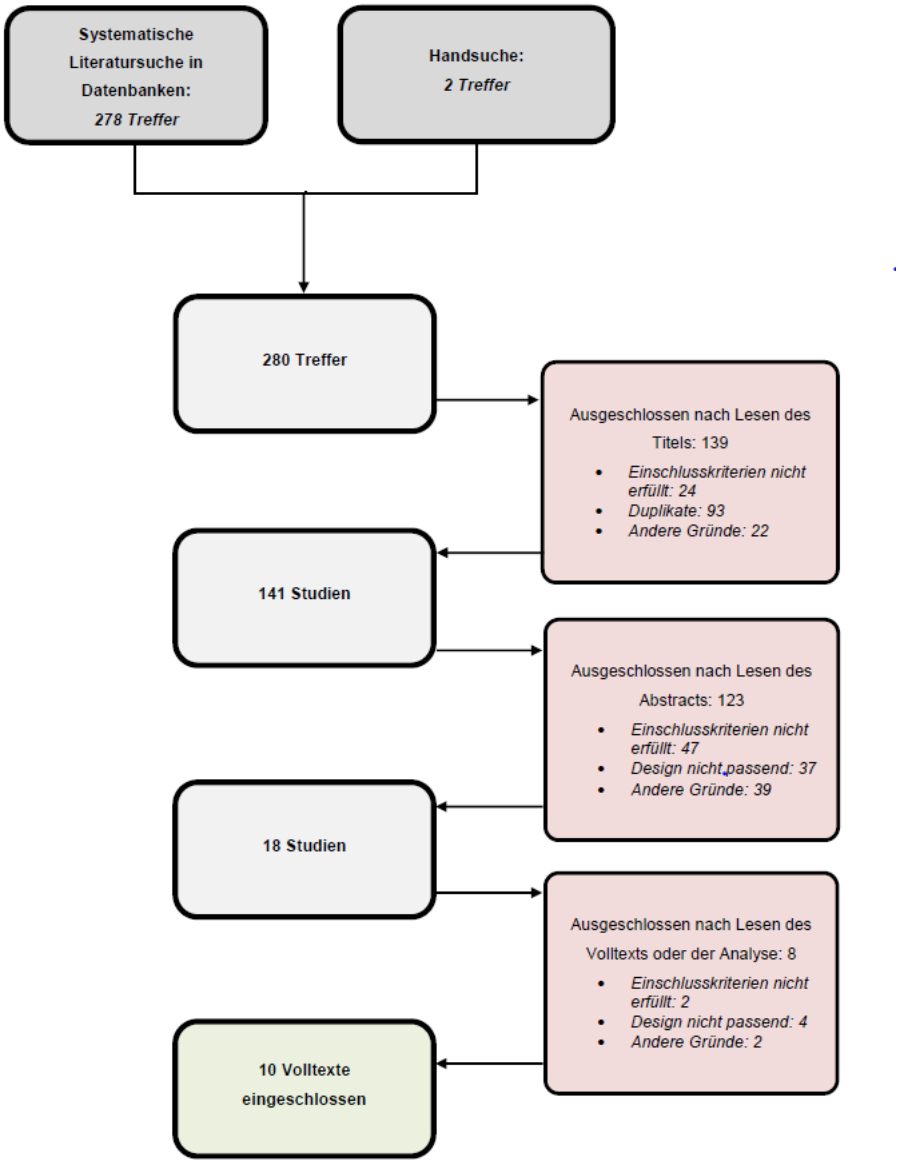


Abbildung 2 Flow-Diagramm der Literatursuche und -auswahl

4.2 Literaturanalyse

Die im Ergebnisteil der Studien aufgeführten, weniger geläufigen Begrifflichkeiten sind im nachfolgenden Kapitel in Tabelle 2 erläutert.

4.2.1 Eingeschlossene Studien

Baldassarre et al. (2018) untersuchten in einem doppelverblindeten RCT in Italien die Effektivität und Sicherheit eines PB-Mixpräparates bei der Behandlung von SK, welche nach den modifizierten Wesselkriterien definierten wurden. Es wurden 53 ausschliesslich gestillte Säuglinge im Alter von 30-90 Tagen eingeschlossen. Von ihnen erhielten 27 ein PB und 26 ein Plazebo. Mittels Stuhlproben, einem durch die Eltern geführten Tagebuch und pädiatrischen Untersuchungen wurden über einen Zeitraum von 21 Tagen die mikrobielle Zusammensetzung des Darms und das Metabolom der Säuglinge, die Zeitplanung der Mahlzeiten und Produkt-Einnahme, die Unruhe- und Schreiepisoden, die Ausscheidung, die elterliche Lebensqualität und allfällige NW festgehalten und ausgewertet. In den Ergebnissen der Studie zeigten sich positive Effekte des PB auf die Linderung der SK. Die Autorenschaft schlussfolgert, dass eine Supplementierung mit diesem spezifischen Präparat erfolgreich ist bei der Linderung von Koliksymptomen bei ausschliesslich gestillten Kindern. Dabei benennen sie weiteren Forschungsbedarf, um den Nutzen dieser spezifischen Zusammensetzung zu bestätigen.

Chau et al. (2015) untersuchten in einem doppelverblindeten RCT in Kanada die Effektivität von *Lactobazillus reuteri* DSM 17938 bei der Behandlung von SK, im Vergleich mit Plazebo. Die SK wurden nach den modifizierten Wesselkriterien definiert. Es konnten 52 ausschliesslich gestillte Säuglinge im Alter von drei Wochen bis sechs Monaten eingeschlossen werden. Anhand eines strukturierten Tagebuchs, Fragebogen für die Mütter sowie medizinische Untersuchungen der Säuglinge wurden über 21 Tage die U-/SD, die Mahlzeiten, die Wachstumsparameter, die Verdauungsabläufe sowie die NW überprüft. In den Ergebnissen der Studie zeigten sich förderliche Aspekte des PB auf das kindliche Unruhe- und Schreiverhalten. Die Autorenschaft hält abschliessend fest, dass sie mit ihrer Studie den positiven Effekt der Gabe von *L. reuteri* DSM 17938 für die Verbesserung von Koliksymptomen beweisen können.

Dupont et al. (2010) evaluierten in einem doppelverblindeten, prospektiven RCT in Frankreich den Effekt einer mit Alpha-Lactalbumin angereicherten und mit PB supplementierten Formula auf die nach Wessel definierten SK, sowie die Angemessenheit der PB-Nutzung in der Ernährung und deren gastrointestinale Toleranz. Insgesamt 47 Säuglinge im Alter von drei Wochen bis drei Monaten komplettierten die einen Monat andauernde Studie, bei der anhand eines Zeittagebuchs die Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte verglichen wurde. Die Ergebnisse zeigten keinen Effekt der PB-Gabe auf die Koliken, jedoch wurde eine signifikante Verbesserung der fütterungsbedingten gastrointestinalen Beschwerden in der ProG festgestellt. Die Autorenschaft zeigt durch ihre Studie die vermutete Effektivität von PB bei der Linderung von SK.

Gerasimov et al. (2018) untersuchten in einem in der Ukraine durchgeführten doppelverblindeten, prospektiven RCT über einen Zeitraum von 28 Tagen die Wirkung einer Mischung aus *Laktobazillus rhamnosus* 19070-2 und *Laktobazillus reuteri* 12246 auf die U-/SD bei ausschliesslich gestillten Säuglingen im Vergleich mit Plazebo. Dazu wurden in einer Stichprobe 168 Säuglinge im Alter von 4-12 Wochen eingeschlossen, welche gemäss den modifizierten Wesselkriterien an SK litten. Anhand des validierten Baby's Day Diary (BDD) (erfasst Schreien, Unruhe und Schlafdauer), eines Studientagebuchs (erfasst mütterliche/kindliche Ernährung, NW), des Fragebogens des Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) sowie Telefonaten und SMS durch Forschende (Symptomerfassung, Compliance-Stärkung) wurden die Vor- und Nachteile der Gabe von PB evaluiert. Die Studie konnte bei exklusiv gestillten Kindern einen positiven Effekt von PB auf die U-/SD aufzeigen. Die Autorenschaft schlussfolgert, dass PB eine sinnvolle Unterstüzung bei gestillten Kindern mit SK darstellen.

Pärtty, Lehtonen, Kalliomäki, Salminen und Isolauri (2015) untersuchten in einem doppelverblindeten RCT in Finnland die Verwendung von *L. rhamnosus GG* (ATCC 53103, LGG) zur Behandlung von SK im Vergleich mit Plazebo über einen Zeitraum von vier Wochen. Zusätzlich wurde ein mütterlicher Kuhmilchverzicht, sowie eine Verhaltensaufklärung der Eltern durchgeführt. Die Stichprobe umfasst 30 Säuglingen mit Koliken, definiert nach den modifizierten Wesselkriterien, sowie 11 gesunde Kontrollkinder, allesamt unter sechs Wochen alt und gestillt oder mit hydrolisierter Formula ernährt. Mit Hilfe eines Schreitagebuchs (erhebt die tgl. SD), elterlichen Interviews (Wahrnehmung der kindlichen Koliken), Konsultationen von Fachpersonen (medizinische Untersuchung) sowie Stuhlproben (erfasst Calprotektin und Darmmikrobiom) wird der Einfluss der probiotischen Zugabe überprüft. Die Studie konnte abgesehen von einer Reduktion der elterlichen Wahrnehmung der Koliken in der ProG keine Effekte nachweisen. Die Forschenden schlussfolgern, dass abgesehen von der elterlichen Wahrnehmung keine Verbesserung durch die PB-Intervention feststellbar ist.

Savino et al. (2010) evaluierten in einem 21 Tage andauernden, doppelverblindeten RCT in Italien die Effektivität von *L. reuteri* auf SK, sowie die Beziehung zwischen Koliken und dem Darmmikrobiota. Die Stichprobe umfasste 46 ausschliesslich gestillte Säuglinge im Alter von 2-16 Wochen mit SK, welche entweder ein PB oder ein Plazebo erhielten. Die SK wurden definiert nach den modifizierten Wesselkriterien. Durch Stuhlproben (erfassen Mikrobiota), ein strukturiertes Tagebuch (erfasst Schreiverhalten, Ausscheidung, NW), elterliche Fragebogen (erfasst SD, NW), Follow-up-Besuche und medizinische Untersuchungen (erfassen Wachstumsparameter) wurden die Auswirkungen der PB-Verabreichung evaluiert. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass die

Einnahme von PB sicher und gut toleriert worden ist und dass die Symptome der SK gelindert werden konnten. Die Autorenschaft erachtet es als möglich, dass die beobachteten Veränderungen im Mikrobiom zu den Verbesserungen der Koliksymptome beigetragen haben.

Savino, Garro, Montanari, Galliano und Bergallo (2017) untersuchten in einem doppelverblindeten RCT in Italien, ob eine Supplementation mit dem PB *L. reuteri* DSM 17938, angewendet über einen Monat, die Schreizeit reduzieren und den retinoid-related orphan-receptor γ (RORγ) und das Forkhead-Box-Protein 3 (FOXP3) im Darmmikrobiom oder das Calprotektin-Level im Stuhlgang von Säuglingen mit SK modifizieren kann. Dabei wurde das PB mit einem Plazebo verglichen. Die Stichprobe bestand aus 60 ausschliesslich oder mehrheitlich gestillten Säuglingen unter 12 Wochen, bei denen Koliken nach den modifizierten Wesselkriterien festgestellt wurden. Zusätzlich gab es eine gesunde Kontrollgruppe mit 27 Säuglingen. Durch die Analyse von Stuhlproben (erfasst Mikrobiota und Calprotektin), periphere Blutentnahmen (erfasst RORγ und FOXP3), strukturiertem Tagebuch mit integriertem Fragebogen (erfasst U-/SD, Kolikepisoden und -symptome, NW) sowie Fragebogen für Eltern (erfasst Zufriedenheit) wurden die Gruppen verglichen. Die Studie konnte bei Kolikkindern höhere Entzündungswerte nachweisen. In der ProG waren eine Reduktion der SD sowie positive Veränderungen im Immunsystem zu beobachten. Die Autorenschaft stellt die These auf, dass die PB eine Reduktion von Entzündungen und dadurch eine Linderung der SK bewirken können.

Savino et al. (2018) untersuchten in einem doppelverblindeten RCT in Italien, ob durch die Supplementation mit dem PB *L. reuteri* DSM 17938 ein Effekt auf das Vorkommen von Treg und den beiden toll-like-Rezeptoren (TLR) TLR2 und TLR4 in einer Gruppe von Kolikkindern, definiert nach den Wesselkriterien, auftritt. Die Stichprobe umfasst 34 ausschliesslich gestillte Säuglinge jünger als 60 Tage, welche entweder PB oder ein Plazebo erhielten. Zusätzlich gab es eine gesunde Kontrollgruppe, die 25 Säuglinge einschliesst. Durch periphere Blutproben und ein Schreitagebuch werden Komponenten des Immunsystems sowie die Kolikepisoden und die SD erfasst. Die Studie kann aufzeigen, dass die erhöhten FOXP3 Werte, gemeinsam mit der reduzierten SD, eine mögliche Reaktion auf die probiotische Behandlung darstellen kann. Gleichzeitig spricht die Autorenschaft an, dass der Anstieg von TLR2 und TLR4 mRNA mit dem steigenden Alter im Zusammenhang stehen könnte.

Sung et al. (2014) untersuchen in einem doppelverblindeten RCT in Australien, ob das PB *Laktobazillus reuteri* DSM 17938 im Vergleich zu Plazebo die U-/SD bei Säuglingen reduzieren kann, welche gemäss den modifizierten Wesselkriterien an SK leiden. Die

Wirksamkeit untersuchten sie anhand einer grossen Stichprobe von 167 gestillten und mit Formula ernährten Kindern im Alter von unter drei Monaten über einen Zeitraum von einem Monat. Anhand von Stuhlproben sowie einem Tagebuch wurden das kindliche Unruhe- und Schreiverhalten, die Ernährung, der Schlaf, das Darmmikrobiom, Calprotektin-Werte sowie NW erfasst. Der EPDS wurde verwendet, um das mütterliche Befinden zu erheben. Die Ergebnisse der verschiedenen Untergruppen zeigten in der ProG eine längere UD, die Mehrheit der Ergebnisse zeigte zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Autorenschaft der Studie schlussfolgert aufgrund der fehlenden positiven Effekte der Intervention, dass bei der Empfehlung des getesteten PB-Produkts als Therapie bei SK vorsichtig vorzugehen sei.

Szajewska, Gyrczuk und Horvath (2013) untersuchten in einem doppelverblindeten RCT in Polen, ob der *Laktobazillus reuteri* DSM 17938 im Vergleich zu Plazebo förderlich ist bei gestillten Kindern mit SK. Über einen Zeitraum von 21 Tagen untersuchten die Forschenden diesen Effekt an einer Stichprobe von 80 Säuglingen. Die Kinder litten gemäss den modifizierten Wesselkriterien an SK, waren unter fünf Monate alt und wurden ausschliesslich oder mehrheitlich gestillt. Mittels medizinischer Untersuchungen und einem Studientagebuch wurde der Zeitpunkt der PB-Gabe, die SD, die Lebensqualität der Familie, die elterliche Wahrnehmung der Koliken sowie NW untersucht. In den Studienergebnissen zeigten sich mehrheitlich positive Effekte der PB-Gabe. Die Autorenschaft schlussfolgert, dass eine Therapie von SK mittels PB in Erwägung gezogen werden kann.

Nach der Tabelle zur Erläuterung der Begrifflichkeiten sind in Tabelle 3 der Aufbau sowie die zentralen Aspekte dieser 10 Studien als Übersichtstabelle aufgeführt.

Tabelle 2 Erläuterungen zu Begrifflichkeiten der Ergebnismasse

Begriffe	Erläuterungen
Alanin	Alanin ist eine Aminosäure, welche in der Niere und der Leber zur Glukoneogenese verwendet wird (Koolman & Röhm, 2009). Aminosäuren, welche in den Körper aufgenommen und nicht zur Proteinsynthese verwendet werden können, werden durch das Organ zur Energiegewinnung abgebaut oder in Alanin umgewandelt (Koolman & Röhm, 2009).
Ammoniak	Ammoniak ist ein Gas bestehend aus Stickstoff und Wasserstoff (Schmidt-Fuchs & Schnitzer, 2018). Im Darm befinden sich gemäss Schmidt-Fuchs und Schnitzer (2018) sowohl die Stickstoffverbindung Ammonium als auch das gasförmige Ammoniak. Die beiden entstehen durch den Abbau von Stickstoffverbindungen, beispielsweise von Proteinen (Schmidt-Fuchs & Schnitzer, 2018). Das Ammoniak liegt bei einem normalen pH-Wert als Ammoniumsalz vor; ist der pH-Wert innerhalb des Darms zu hoch, also über 6.5, gibt es eine Verschiebung im Gleichgewicht zw. Ammonium und Ammoniak (Schmidt-Fuchs & Schnitzer, 2018). Die Konzentration des giftigen Ammoniakgases steigt an und kann zu körperlichen Belastungen führen; es besitzt unter anderem neurotoxische Eigenschaften (Schmidt-Fuchs & Schnitzer, 2018)
FOXP3 und Treg	Das FOXP3 ist ein Transkriptionsfaktor (Dwivedi et al., 2016). Es ist von Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der Toleranz des Immunsystems gegenüber körpereigenen Zellen und schützt den Körper dadurch vor Entzündungen (Cortés et al., 2014). Zudem spielt das FOXP3 eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Funktion von Treg, einer Untergruppe der T-Lymphozyten (Ohkura, Kitagawa & Sakaguchi, 2013). Den Treg wird ein grosses therapeutisches Potential im Verhindern oder Rückgängigmachen von immunologisch bedingten Krankheiten, z.B. chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, zugeschrieben (Chae & Bothwell, 2018). So spielen Treg beispielsweise eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Darmhomöostase, indem sie gegen die natürliche Flora gerichtete abnormale Immunreaktionen unterdrücken (Chae & Bothwell, 2018). Es soll verhindert werden, dass das Immunsystem dem eigenen Körper aufgrund von durch Entzündungen und Autoimmunität hervorgerufenen Immunreaktionen Schaden zufügt (Chae & Bothwell, 2018). Eine Reduktion der Funktion der Treg ist assoziert mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen (Maiese, 2010). Treg lassen sich anhand des Werts von FOXP3 im Blut nachweisen (Dwivedi et al., 2016).
RORγ und Th17	Das Immunsystem wird in seiner Funktion von verschiedenen T-Helferzellen (Th) unterstützt (Suerbaum, Burchard, Kaufmann & Schulz, 2016). Sie sind dafür zuständig, durch Abgabe von spezifischen Zytokinen Immunreaktionen zu koordinieren (Rink, Kruse & Haase, 2012) sowie biologische Reaktionen in unterschiedlichen Zellen herbeizuführen (Suerbaum et al., 2016). Eine spezifische T-Zelle ist Th17, welche zuständig ist für die Aktivierung von Neutrophilen Granulozyten, welche dadurch beispielsweise am Ort von Entzündungen ihre Funktion aufnehmen können (Rink et al., 2012). RORγ ist ein Transkriptionsfaktor, der Th17-Zellen und somit ein Marker derselben (Yang et al., 2008).
TLR2 und TLR4	TLR sind Membranproteine und gehören zum angeborenen Immunsystem (Takeda & Akira, 2005). Die Funktion von TLR liegt darin, Pathogene zu identifizieren (McGuire & Arthur, 2015). Die einzelnen TLR sind auf unterschiedliche Moleküle spezialisiert (McGuire & Arthur, 2015). Sowohl TLR2 als auch TL4 sind für die Erkennung extrazellulärer Mikroben zuständig, TLR2 ist auf Peptidoglykan und TLR4 auf Lipopolysaccharide spezialisiert (McGuire & Arthur, 2015). Fast alle der TLR von 1-9 sind in Zellen innerhalb des Darms vorhanden (O'Neill & Brint, 2005).
2-Oxoisocaproat	Bei einer unvollständigen Aufspaltung von Aminosäuren kann die organische Säure 2-Oxoisocaproat entstehen (The Metabolomics Innovation Centre, 2019). Organische Säuren spielen im Körper im Ablauf metabolischer Prozesse eine wichtige Rolle (World Health Laboratory, 2019). Bei Abweichungen vom physiologischen Metabolismus kann 2-Oxoisocaproat als sogenannter toxischer Metabolit in einer chronisch hohen Konzentration zu gesundheitsschädigenden Reaktionen im Körper führen (The Metabolomics Innovation Centre, 2019). Zudem kann 2-Oxoisocaproat als Neurotoxin Schaden an Nervengewebe und –zellen verursachen, welche bei ausbleibender Behandlung in Ernstfällen schwerwiegende Gehirnschäden nach sich ziehen können (The Metabolomics Innovation Centre, 2019).

Begriffe	Erläuterungen
Rolle der Th17/Treg-Balance in der Autoimmunität	Th17 und Treg spielen im Immunsystem eine gegenteilige Rolle (Lee, 2018). Th17-Zellen aktivieren Neutrophile Granulozyten, produzieren Interleukin 17 und führen an der Stelle der Infektion im Körper Entzündungen herbei (Lee, 2018). Sie sind daher von Bedeutung in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Treg dagegen schütten antiinflammatorische Zytokine aus, unterdrücken dadurch Immunreaktionen und schützen den Körper durch eine Aufrechterhaltung der Immuntoleranz vor Selbstgefährdung (Lee, 2018). Grob lässt sich somit sagen, dass Th17 Autoimmunreaktionen induziert und Treg diese verhindern (Lee, 2018). Eine ausgeglichene Balance zwischen den beiden Zelltypen ist somit für eine physiologische Funktion des Immunsystems und somit die körperliche Gesundheit von grosser Bedeutung (Lee, 2018). Da FOXP3 ein Marker der Treg und RORγ jener der Th17 ist, lässt sich das Verhältnis von Treg und Th17 an diesen beiden Markern erkennen.

Tabelle 3 Übersichtstabelle der 10 eingeschlossenen Studien

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen
Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.

Autorenschaft/ Jahr/Titel	Fragestellung/Ziel	Design/Methode	Population/ Sample	Intervention	Relevante Ergebnisse
Baldassarre et al. (2018) Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with	Die Studie untersucht die Effektivität und Sicherheit eines PB-Mixpräparats bei der Behandlung von SK bei ausschliesslich gestillten Säuglingen. Dabei erfolgt ein Vergleich mit Placebo	Design: Doppelverblindetes RCT Methode: - Stuhlproben (zur Messung der mikrobiellen Zusammensetzung und des Metaboloms) und Analyse mittels qPCR und NMR - Strukturiertes Tagebuch (erfasst Zeitplanung der Mahlzeiten und Produkt-	Stichprobe: n=53 (ProG: n=27 PlaG: n=26) Säuglinge: ausschliesslich gestillt, 30-90 Tage alt, SK definiert nach mod. Wesselkriterien Setting: Bari, Italien Zeitraum: N.e.	PB: PB-Mixtur - 4 Stämme *Laktobazillen*: *L. paracasei* DSM 24733*, L. plantarum* DSM 24730*, L. acidophilus* DSM 24735*, L. delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734 - 3 Stämme *Bifidobakterien: B. longum* DSM 24736*, B. breve* DSM 24732*, B. infantis* DSM 24737 - 1 Stamm	**Unruhe- und Schreiverhalten** - Kein Unterschied bzgl. SD zw. der ProG/PlaG an Tag 7 (p=0.23) und Tag 14 (p=0.28) - In ProG sign. geringere SD an Tag 21 (KI: 95% [-63.2; -20.3], p=0.00) - In ProG über Studienzeit sign. geringere SD (In Tabelle: KI: 95% [-138.3; -16.4], p=0.00; in Text: p=0.01) - In ProG sign. mehr Responders an Tag 14 (In Tabelle: KI: 95% [1.1; 21.3], p=0.04; in Text: p=0.03) und 21 (In Tabelle: KI: 95% [1.76; 444.3], p=0.00; in Text: p=0.01) **Darmbesiedlung** - Kein sign. Unterschied zw. ProG und PlaG bzgl. *Laktobazillen/Bifidobakterien* (p-Wert n.e.), jedoch mehr *Laktobazillen* bei ProG (p=0.053) **Immunsystem/Marker** - Sign. Erhöhung von Alanin bei PlaG (p=0.0328) - Bei ProG sign. erhöhtes 2-Oxoisocaproat (p=0.00254) **Somatische Komponenten** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bei anthropometrischen Daten (alle p-Werte >0.05) - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Stuhlgangfrequenz und -konsistenz (an allen Messtagen alle p-Werte >0.05) - Zw. ProG und PlaG keine sign. Unterschiede bzgl. NW (p-Wert n.e.) **Psychosoziale Komponenten**

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabo-lomics Analysis		gabe, U-/SD, Stuhlfrequenz und Stuhlkon-sistenz, NW) - Pädiatrische Konsultationen - Visuelle Analogskala (VAS) (erfasst elterliche Le-bensqualität)		*Staphylokokken: Steptococcus thermophilus* DSM 24731 Insgesamt 5 Billi-onen CFU in ölbasierter Lösung mit Maltodextrin Plazebo: identische Rezep-tur ohne PB Anwendungsdau-er: 21 Tage	- Zw. ProG und PlaG keine sign. Unterschiede in familiärer Lebensqualität an Tag 7 (p=0.11) - In ProG Lebensqualität der Eltern an Tag 14 (p=0.02) und Tag 21 (p=0.001) sign. höher als in PlaG
Chau et al. (2015) Probiotics for Infantile Colic: A Random-ized, Dou-ble-Blind, Placebo-Controlled Trial Inves-tigating *Lactobacil-lus reuteri* DSM 17938	Untersu-chung der Effektivität von *Lacto-bazillus reuteri* DSM 17938 bei der Be-handlung von SK bei aus-schliesslich gestillten, kanadi-schen Kindern im Vergleich mit Pla-zebo	Design: Doppelverblin-detes RCT Methoden: - Strukturiertes Tagebuch (erfasst U-/SD, Kolikepisoden, Mahlzeiten, Ausscheidung, NW) - Fragebogen für Mütter (erfasst Kolik-symptome, NW) - Medizinische Untersuchung (erfasst Kolik-symptome, anthropometri-	Stichprobe: n=52 (ProG: n=24, PlaG: n=28) Säuglinge: ausschliess-lich gestillt, 3 Wo. bis 6 Mt. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien Setting: Toronto, Kanada Zeitraum: Februar 2012 bis April 2014	PB: *L. reuteri* DSM 17938, 5 Tropfen (10^8 CFU) gelöst in Sonnenblumenöl, mittelkettiges Tri-glyceridöl und Siliciumdioxid Plazebo: Gleiche Inhalts-stoffe ohne PB Anwendungsdau-er: 21 Tage	**Unruhe- und Schreiverhalten** - In ProG sign. höhere Reduktion der tgl. U-/SD an Tag 21 (p=0.045), auch bereits an Tag 7 (p=0.032) und Tag 14 (p=0.018) sign. - U-/SD sign. niedriger über Studienzeit hinweg in ProG (KI: 95% [0.58; 0.98], p=0.028) - In ProG sign. mehr Responders an Tag 21 (KI: 95% [1.55; 7.03], p=0.035) - In ProG mehr Responders an Tag 7 (p=0.375) und Tag 14 (p=0.057), nicht sign. **Somatische Komponenten** - Zw. ProG und PlaG keine sign. Unterschiede über Studienzeit hinweg bei Gewichtszu-nahme (p=0.28), Längenwachstum (p=0.99) und Kopfumfang (p=0.86) - In ProG und PlaG keine NW (p-Wert n.e.)

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
		sche Daten, NW)			
Dupont et al. (2010) Alpha-Lactalbu-min en-riched and probiotic supple-mented infant formula in infants with colic: growth and gastroin-testinal tolerance	Die Studie evaluiert den Effekt auf SK, sowie die Angemes-senheit der Nutzung in der Ernäh-rung und die gastro-intestinale Toleranz einer mit Alpha-Lactal-bumin angerei-cherten und mit PB supple-	Design: Doppel-verblindetes, prospektives RCT Methode: - Zeittagebuch (erfasst Si-cherheit und Wirksamkeit des Produkts)	Stichprobe: n=66 - Toleranz-population: n=62 (ProG: n=30, PlaG: n=32) - Intention-to-treat (ITT) Population: n=53 (ProG: n=25, PlaG: n=28) - Per-protocol (PP): n=47 (ProG: n=23, PlaG: n=24) Säuglinge: Alter der Säuglinge	PB: Experiment-Formula beinhal-tet PB (10^7 *L. rhamnosus,* 10^7 *B. infantis)* und Al-pha-Lactalbumin, hat weniger Pro-tein und Laktose und ist mit Mais-stärke verdickt Plazebo: Kontroll-Formula: kein Alpha-Lactalbumin, mehr Proteine und Laktose als Expe-riment-Formula, keine Maisstärke und keine PB Anwendungsdau-	**Unruhe- und Schreiverhalten** - Bei ProG sign. höhere Reduktion der UD als bei PlaG von Tag 0-14 gemäss PP (p=0.036) - Sowohl in ProG als auch in PlaG SD über Zeit sign. gesunken (p=0.003) - Kein sign. Unterschied zw. ProG und PlaG (weder in ITT noch PP) bzgl. Anzahl Res-ponders von Tag 0-15 (p-Wert n.e.) **Somatische Komponenten** - Gewichtszunahme zw. ProG und PlaG vergleichbar (p-Wert n.e.) - Gastrointestinale NW zw. ProG und PlaG vergleichbar (p=0.129) - In ProG sign. weniger fütterungsbedingte NW (p=0.011) **Psychosoziale Komponenten** - In ProG und PlaG sign. Erhöhung der elterlichen Zufriedenheit durch Verbesserung der kindlichen gastrointestinalen Symptome (p<0.001)

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
	mentierten Formula		n.e., SK definiert nach unmod. Wesselkrite-rien Setting: Paris, Frank-reich Zeitraum: N.e.	er: 1 Mt.	
Gerasi-mov et al. (2015) Role of *Lactobacil-lus rham-nosus* 19070-2 and *Lacto-bacillus reuteri* 12246 in Infant Colic: A Random-ized Dietary Study	Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung einer Mi-schung aus *Lakto-bazillus rhamnosus* 19070-2 und *Lakto-bazillus reuteri* 12246 auf die U-/SD bei aus-schliesslich gestillten Säuglingen zu unter-suchen.	Design: Doppelverblin-detes, prospektives RCT Methode: - Validiertes BDD (erfasst Schreien, Unruhe, Schlafdauer) - Studientage-buch (erfasst mütterliche und kindliche Ernährung, NW) - EPDS-Fragebogen - Telefonate und SMS	Stichprobe: n=168 (ProG: n=84, PlaG: n=84) Säuglinge: Gestillt, 4-12 Wo. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien Setting: Ukraine Zeitraum: N.e.	PB: *L. rhamnosus* 19070-2 und *L. reuteri* 12246*:* 250x10^6 CFU, 5mcg (200IU) Vitamin D3 und 3.33 mg FOS in Sonnen-blumenöltropfen (0.25ml) Plazebo: 5mcg (200IU) Vitamin D3 in Sonnenblumenöl-tropfen Mengenangabe entsprechen Ta-gesmenge resul-tierend aus 2x	**Unruhe- und Schreiverhalten** - ProG vermehrtes schnelleres Absenken von U-/ SD an Tag 7 als in PlaG (p-Wert n.e.) - ProG: sign. höhere Reduktion der U-/SD an Tag 14, Tag 21 und Tag 28 (alle p-Werte <0.05) - ProG: sign. grössere Reduktion der SD über Studienzeit hinweg (p=0.019) - ProG schneller >25% Reduktion der SD erreicht als PlaG, nicht sign. (p=0.063) - ProG sign. schneller ≥50% Reduktion der SD erreicht als PlaG (p=0.006) **Fortbestehen von Koliken** - In ProG sign. weniger Säuglinge, die noch Koliken haben an Tag 28 (p<0.001) - Eltern der ProG beschreiben in Telefonat sign. besseren Verlauf der SK als die der PlaG (Tag 12: p=0.035, Tag 26: p=0.008) - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Anzahl von Verschlechterung der SK gemäss elterlichem Empfinden (Tag 12: p=0.405, Tag 26: p=0.311) - In der ProG bei beiden Telefonaten sign. weniger Säuglinge, bei welchen die Eltern keinen Unterschied im Verlauf der SK feststellten (Tag 12: p=0.008, Tag 26: p=0.001) **Somatische Komponenten** - In ProG und PlaG leichte Erhöhung der Schlafdauer, Unterschied nicht sign. (p=0.489) - Zw. ProG und PlaG in einzelnen NW keine sign. Unterschiede (Durchfall: p=0.311, Kon-stipation: p=0.315, intensives Schreien: p=0.173 und Aufstossen: p=0.311) - Beim Zusammenführen aller NW in ProG sign. weniger als in PlaG (p=0.027) **Psychosoziale Komponenten**

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
		durch For-schende (Symptom-erfassung, Compliance-Stärkung)		Gabe/Tag Anwendungsdau-er: 28 Tage	- In ProG elterliche Zufriedenheit sign. grösser (Tag 12: p=0.035, Tag 26: p=0.008) - In ProG und PlaG leichter Rückgang des EPDS-Scores an Tag 28, bei ProG höher, Unterschied nicht sign. (p=0.247)
Pärtty et al. (2015) Probiotic *Lactobacil-lus rham-nosus GG* therapy and micro-biological program-ming in infantile colic: a random-ized, con-trolled trial	Es wird in einer dop-pelverblin-deten, plazebo-kontrollier-ten Inter-ventions-studie die Verwen-dung von *L. rhamno-sus GG* (ATCC 53103, LGG) zur Behand-lung von SK getes-tet	Design: Doppelverblin-detes RCT Methode: - Schreitage-buch (erhebt die tgl. SD) - Interview (elterliche Wahrnehmung der kindlichen Koliken) - Konsultatio-nen von Fach-personen (medizinische Untersuchung) - Stuhlproben (erfassen Calprotektin und Darm-	Stichprobe: n=41 Kinder mit SK: n=30 (ProG: n=15, PlaG: n=15) Gesunde Kontroll-gruppe: n=11 Säuglinge: gestillt oder mit hydroli-sierter Formula ernährt, <6 Wo. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien	PB: Orale *LGG* (bei Formulakindern zu hydrolisierter Casein-Formula hinzugefügt), $4.5x10^9$ CFU pro Tag Plazebo: Microkristalline Cellulose (bei Formulakindern zu hydrolisierter Casein-Formula hinzugefügt) Anwendungsdau-er: 4 Wo.	**Unruhe- und Schreiverhalten** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. tgl. SD, gemessen am Tagebuch (p-Wert n.e.) - In ProG sign. höhere Reduktion der tgl. SD gemäss Interview (p=0.0495) - In ProG an Tag 28 gemäss Interview Anzahl Schreitage sign. niedriger (p=0.02) - In ProG an Tag 28 sign. mehr Responders gemäss Interview (p=0.02) - In ProG an Tag 28 sign. weniger Responders gemäss Tagebuch (p=0.04) **Fortbestehen von Koliken** - In PlaG an Tag 28 sign. mehr Kinder noch Koliken als in ProG (p=0.02) **Darmbesiedlung** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Darmmikrobiom nach der Intervention (p-Wert n.e.) - Kolikkinder sign. weniger *Bifidobakterien* als bei gesunder Kontrollgruppe (p=0.04) - In ProG höherer Anstieg von *B. adolescentis* als in PlaG, Unterschied nicht sign. (KI: 95% [0.02; 1.59], p=0.10) - In ProG sign. höherer Anstieg von *B. lactis* (KI: 95% [0.04; 0.77], p=0.02) In ProG sign höherer Anstieg von *B. breve* (KI: 95% [0.03; 1.05], p=0.05) - Kolikkinder haben am Ende der Studie weniger *B. breve* als gesunde Kontrollgruppe trotz Intervention, jedoch nicht sign. (KI: 95% [0.67; 3.44], p=0.06) **Immunsystem/Marker** - Intervention hatte keinen Effekt auf Calprotektin (KI: 95% [-270; 270], p=1.00)

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
		mikrobiom)	Setting: N.e. Zeitraum: N.e.		**Somatische Komponenten** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Gewichtszunahme (p=0.54) - Stuhlgangsfrequenz vergleichbar zw. ProG und PlaG (Daten n.e.) - In ProG sign. weniger Anstieg von Aufstossen während Studienzeit (KI: 95% [1.36; 28.04], p=0.04) - Keine NW durch Studienprodukt beobachtbar (p-Wert n.e.)
Savino et al. (2010) *Lactobacil-lus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Random-ized, Dou-ble-Blind, Placebo-Controlled Trial	Ziel war es, die Effektivität des *L. reuteri* auf SK zu evaluieren sowie die Beziehung zw. Koliken und dem Darmmik-robiota zu erheben	Design: Doppelverblin-detes, pros-pektives RCT Methode: - Stuhlproben (erfassen Mikrobiota) - Strukturiertes Tagebuch (erfasst Schreiverhal-ten, Ausschei-dung, NW) - Elterliche Fragebogen (erfassen SD, NW) - Follow-up-Besuche - Medizinische	Stichprobe: n=46 (ProG: n=25, PlaG: n=21) Säuglinge: Ausschliess-lich gestillt, 2-16 Wo. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien Setting: Turin, Italien Zeitraum: März 2008 bis August 2009	PB: *L. reuteri* DSM 17938 in einer Mixtur von Sonnenblumenöl und mittelkettigem Tryglizeridöl, 1xtgl. Gabe von 10^8 CFU (=5 Trop-fen) Plazebo: Identisch in Erscheinung und Geschmack ohne PB-Zusatz Anwendungsdau-er: 21 Tage	**Unruhe- und Schreiverhalten** - In ProG niedrigere SD an Tag 7 (p=0.082), Tag 14 (p=0.099), nicht sign. - In ProG sign. niedrigere SD an Tag 21 (p=0.022) - In ProG sign. mehr Responders an Tag 7 (p=0.006), Tag 14 (p=0.007) und Tag 21 (p=0.036), dies auch nach ITT (Tag 7: p=0.007, Tag 14: p=0.011, Tag 21: p=0.049) **Fortbestehen von Koliken** - In ProG an Tag 21 sign. weniger Kinder, die noch Koliken haben (p=0.009) **Darmbesiedlung** - In ProG sign. höherer Anstieg von *Laktobazillen* als in PlaG (p=0.002) - In ProG sign. mehr *Laktobazillen* vorhanden als in PlaG (p-Wert n.e.) - In PlaG keine *L. reuteri* nachweisbar an Tag 21 - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. *Bifidobakterien* (p=0.907) - In ProG sign. höhere Reduktion von *E. coli* als in PlaG über die Studienzeit hinweg (p=0.001) - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. des *Clostridium butyricum* (*C. butyri-cum*) (p=0.458) - In ProG sign. Reduktion von Ammoniak über Studienzeit hinweg (p<0.001) **Somatische Komponenten** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Gewichtszunahme (p=0.140) - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Stuhlgangsfrequenz an Tag 21 (p=0.906)

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
		Untersuchung (erfasst Wachstums-parameter)			- Zw. ProG und PlaG keine sign. Unterschiede bzgl. Aufstossen (p=0.669) und Konstipa-tion (p=0.383) - In ProG und PlaG NW nicht auf Studienprodukt zurückzuführen (in ProG: Rhinitis, in PlaG: Fieber, Ekzeme, gastroösophagaler Reflux, Ohrenentzündung) (p-Werte n.e.)
Savino et al. (2017) Crying Time and RORγ/FOX P3 Ex-pression in *Lactobacil-lus reuteri* DSM17938 -Treated Infants with Colic: A Random-ized Trial	Kann eine Supple-mentation mit dem PB *L. reu-teri* DSM 17938, angewen-det über einen Mo-nat, die Schreizeit reduzieren und RORγ und FOXP3 im Darm-mikrobiom oder das Calprotek-tin-Level	Design: Doppelverblin-detes RCT Methode: - Analyse von Stuhlproben (Mikrobiota und Calprotek-tin) - Periphere Blutentnahme (erfasst RORγ und FOXP3) - Strukturiertes Tagebuch mit integriertem Fragebogen (erfasst U-/SD, Kolikepisoden und -symptome,	Stichprobe: n=87 Kinder mit SK: n=60 (ProG: n=32, PlaG: n=28) Gesunde Kontroll-Kinder: n=27 Säuglinge: ausschliess-lich oder mehrheitlich gestillt, <12 Wo. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien Setting: N.e.	PB: *L. reuteri* 17938 (10^8 CFU pro Tropfen) in einer Öllösung Plazebo: Maltodextrin in der gleichen Öllösung, 1x tgl. Gabe von 5 Tropfen Anwendungsdau-er: 30 Tage	**Unruhe- und Schreiverhalten** - In ProG nach 14, 21 und 30 Tagen sign. höhere Reduktion der SD (Tag 14: KI: 95% [-25.02; -12.32], p=0.026; Tag 21: KI: 95% [-38.52; -36.12], p=0.009; Tag 30: KI: 95% [-87.32; -59.15], p=0.001). SD hat aber in beiden Gruppen abgenommen - ProG sign. mehr Responders an Tag 30 als in PlaG (p=0.004) **Darmbesiedlung** - PlaG: keine sign. Unterschiede bzgl. *Laktobazillen*, *Bifidobakterien* und *E. coli* an Tag 30 (alle p-Werte >0.05) - ProG sign. grösserer Erhöhung von *Laktobazillen* an Tag 30 als in PlaG (p=0.049) - PlaG: kein sign. Unterschied der Anzahl *Laktobazillen* über Studienzeit (p=0.999) - ProG: keine sign. Unterschiede bzgl. *Bifidobakterien* über Studienzeit (p=0.836) - PlaG: keine sign. Unterschiede bzgl. *Bifidobakterien* über Studienzeit (p=0.931) - ProG: keine sign. Unterschiede bzgl. *E. coli* über Studienzeit (p=0.266) - PlaG: keine sign. Unterschiede bzgl. *E. coli* über Studienzeit (p=0.605) - In Kolikgruppe sign. mehr *E. coli* als in gesunder Kontrollgruppe (absolute Anzahl: p=0.0193, Prozentzahl: p=0.0085) **Immunsystem/Marker** - ProG: sign. höhere Verringerung von Calprotektin an Tag 30 als in PlaG (p=0.0001) - PlaG: keine sign. Verringerung des Calprotektins an Tag 30 (p=0.23) - Kolikkinder: sign. höhere Konzentration von Calprotektin als bei gesunder Kontrollgrup-pe (p=0.0001)

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
	im Stuhl-gang von Säuglingen mit SK modifizie-ren?	NW) - Fragebogen für Eltern (erfasst Zufriedenheit)	Zeitraum: N.e.		- ProG: sign. grössere Erhöhung von FOXP3 an Tag 30 (p=0.009) - ProG: sign. höhere Reduktion des RORγ/FOXP3 mRNA-Verhältnisses an Tag 30 (p=0.028) - PlaG: keine sign. Unterschiede über Studienzeit bzgl. RORγ/FOXP3 mRNA-Verhältnis (p=0.19) - Zw. Kolikkinder und gesunder Kontrollgruppe keine sign. Unterschiede bzgl. des RORγ/FOXP3 mRNA-Verhältnisses (p-Wert n.e.) - ProG: sign. Reduktion des Th17/Treg-Verhältnisses an Tag 30 (p=0.028) **Somatische Komponenten** - In keiner Gruppe NW erkannt **Psychosoziale Komponenten** - ProG: sign. höhere Zufriedenheit der Eltern an Tag 30 (p=0.00001)
Savino et al. (2018) Regulatory T-cells and Toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression in infants with colic treat-ed with *Lactobacil-lus reuteri* DSM 17938	Diese Studie untersuch-te die Ef-fekte einer Supple-mentierung mit dem PB *L. reu-teri* DSM 17938 auf die Ex-pression von Treg und TLR2 und TLR4 in einer Gruppe von Kolik-	Design: Doppelverblin-detes RCT Methode: - Periphere Blutproben (erfassen FOXP3, TLR2 und TLR4 mRNA) - Schreitage-buch (Koli-kepisoden, SD)	Stichprobe: n=59 Kinder mit SK: n=34 (ProG: n=18, PlaG: n=16) Gesunde Kontroll-kinder: n=25 Säuglinge: Ausschliess-lich gestillt, <60 Tage alt, SK definiert nach Wes-selkriterien (unklar ob modifiziert oder nicht) Setting: Turin, Italien	PB: Orale *L. reuteri* DSM 17938 in Sonnenblumenöl, tgl. 5 Trop-fen (insgesamt 10^8 CFU) Plazebo: Maltodextrin in Sonnenblumenöl Anwendungsdau-er: 28 Tage	**Unruhe- und Schreiverhalten** - ProG: sign. Reduktion der tgl. SD über Studienzeit (p=0.001) - PlaG: ebenfalls Reduktion der SD, jedoch kein sign. Unterschied bei der Abnahme der tgl. SD über Studienzeit (p>0.05) - In ProG sign. mehr Responders an Tag 28 als in PlaG (p=0.0243) **Immunsystem/Marker** - ProG: sign. Erhöhung von FOXP3 (p=0.009) - PlaG: kein sign. Unterschied bzgl. des FOXP3-Werts über Studienzeit (p=0.523) - ProG: sign. Erhöhung in Treg mRNA über Studienzeit gemäss Text (p=0.009), gemäss Grafik nicht sign. (p=0.09) - PlaG: an Tag 28 tieferes Treg mRNA als an Tag 0 (p=0.523) - Bei Kolikkindern Treg-Level höher als bei Kindern ohne Koliken, jedoch nicht sign. (p=0.286) - In ProG sign. Erhöhung von TLR2 (p=0.0044) und TLR 4 (p=0.006) über Studienzeit - In PlaG sign. Erhöhung von TLR2 (p=0.007) und TLR4 (p=0.0379) über Studienzeit - Bei Kolikkinder TLR2-Level höher als bei Kindern ohne Koliken, jedoch nicht sign. (p=0.583) - Zw. Kindern mit und ohne Koliken TLR4-Level vergleichbar (p=0.915)

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
	kindern		Zeitraum: Oktober 2016 bis Juli 2017		
Sung et al. (2014) Treating infant colic with the probiotic *Lactobacil-lus reuteri*: double blind, pla-cebo con-trolled random-ised trial	Es soll analysiert werden, ob das PB *Laktobazil-lus reuteri* DSM 17938 in einer gros-sen Stich-probe von gestillten und mit Formula ernährten Kindern mit Koliken im Alter von unter drei Mt. Schrei-en und	Design: Doppelverblin-detes RCT Methode: - Stuhlproben (erfasst Darmmikrobi-om und Cal-protektin) - BDD (Schrei- und Unruhe-verhalten, Ernährung, Schlaf, NW) - EPDS	Stichprobe: n=167 (ProG: n=85, PlaG: n=82) Analyse der Mikrobiota: n=127 (ProG: n=67, PlaG: n=60) Verschiede-ne kleine Stichproben innerhalb dieser gesamten n=167 (gestillte, <6 Wo. alt etc.) Säuglinge: Gestillt (40% ausschliess-	PB: *L. reuteri* DSM 17938 in öliger Lösung, 10^8 CFU (=5 Tropfen tgl.) Plazebo: Maltodextrin in derselben öligen Lösung Anwendungsdau-er: 1 Mt.	**Unruhe- und Schreiverhalten** - In ProG und in PlaG hat die U-/SD abgenommen, in PlaG nach 1 Mt. jedoch höhere Reduktion, nicht sign (KI: 95% [-7; 99], p=0.09) - In ProG nach 1 Mt. sign. mehr Kinder schreiend/unruhig, dies v.a. bei formulaernährten (KI: 95% [8; 90], p=0.02). Dies ist v.a. der Fall, weil ProG unruhiger war (KI: 95% [19; 84], p=0.002), nicht weil sie mehr schrien (KI: 95% [-28; 24], p=0.86) - ProG bei allen Messpunkten sign. unruhiger als PlaG (p-Werte n.e.) Untergruppen: - Bei ausschliesslich gestillten Kindern nach 1 Mt. U-/SD in ProG und PlaG vergleichbar (KI: 95% [-49; 87], p=0.57), jedoch bei formulaernährten in ProG sign. höher (KI: 95% [25; 132], p=0.005) - Säuglinge ≤6 Wo. alt in ProG sign. höhere U-/SD als in dazugehöriger PlaG (KI: 95% [16; 160], p=0.02). In beiden Gruppen ist dies v.a. wegen höherer UD zustandegekom-men (UD bei formulaernährten: KI: 95% [21; 104], p=0.004, UD bei Kindern ≤6 Wo. alt: KI: 95% [8; 126], p=0.03) - Kinder >6 Wo. alt: keine sign. Unterschiede zw. ProG und PlaG, auch nicht zw. Kindern mit und ohne pos. Familienanamnese auf Atopie (beide p-Werte n.e.) - In PlaG nach 1 Mt. mehr Responders, Unterschied zu PlaG jedoch nicht sign. (KI: 95% [0.4; 1.3], p=0.23) **Fortbestehen von Koliken** - Zw. ProG und PlaG nach 6 Mt. kein sign. Unterschied bzgl. totaler U-/SD (KI: 95%

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
	Unruhe reduzieren kann		lich gestillt) und mit Formula ernährt, <13 Wo. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien <u>Setting:</u> Melbourne, Australien <u>Zeitraum:</u> August 2011 bis August 2012		[-47; 34], p=0.75), auch nicht wenn aufgeteilt in UD (KI: 95% [-29; 29], p=0.99), SD (KI: 95% [-27; 13], p=0.49) und tgl. Unruhe-/Schreiepisoden (KI: 95% [-1.8; 1.5], p=0.87) **<u>Darmbesiedlung</u>** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied in Mikrobiom-Diversität (KI: 95% [-5.9; 1.0], p=0.16), auch zw. Responders und Non-Responders vergleichbar (p-Wert n.e.) - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. *E. coli* (KI: 95% [-3.1; $1x10^7$], p=0.70), auch zw. Responders und Non-Responders vergleichbar (p-Wert n.e.) **<u>Immunsystem/Marker</u>** - Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. des Calprotektins (KI: 95% [-125.9; 60.7], p=0.49) - Bei Responders sign. weniger Calprotektin als bei Non-Responders (KI: 95% [5.1; 188.1], p=0.04) **<u>Somatische Komponenten</u>** - In ProG Schlafdauer nach 1 Mt. sign. niedriger als in PlaG (KI: 95% [-90; -3], p=0.04) - Schlafdauer zw. ProG und PlaG vergleichbar nach 6 Mt. (KI: 95% [-66; 68], p=0.97) - Keine auf Studie bezogenen NW erkannt (p-Wert n.e.) **<u>Psychosoziale Komponenten</u>** - Zw. ProG und PlaG nach 1 Mt. kein sign. Unterschied bzgl. family-functioning (KI: 95% [-6.1; 4.7], p=0.80) - Zw. ProG und PlaG nach 6 Mt. kein sign. Unterschied bzgl. family-functioning (KI: 95% [-5.5; 7.6], p=0.76) - Zw. ProG und PlaG nach 6 Mt. kein sign. Unterschied bzgl. des infant-functioning (KI: 95% [-3.1; 4.8], p=0.66) - Zw. ProG und PlaG nach 1 und 6 Mt. elterliche Lebensqualität vergleichbar (1 Mt.: KI: 95% [-0.1; 0.0], p= 0.11; 6 Mt.: KI: 95% [-0.1; 0.0], p=0.07) - Zw. ProG und PlaG nach 1 Mt. EPDS vergleichbar (KI: 95% [-0.7; 1.9], p=0.36), auch nach 6 Mt. (KI: 95% [-1.6; 1.3], p=0.84)
Szajewska et al. (2013) *Lactobacil-lus reuteri* DSM 17938 for the Man-	Es soll herausge-funden werden, ob der *Lakto-bazillus reuteri* DSM	<u>Design:</u> Doppelverblin-detes RCT <u>Methode:</u> - Studientage-buch (erfasst Zeitpunkt der PB-Gabe, SD,	<u>Stichprobe:</u> n=80 (ProG: n=40, PlaG: n=40) <u>Säuglinge:</u> Ausschliess-lich oder prädominant	<u>PB:</u> *L. reuteri* DSM 17938 in nicht näher definierter Flüssigkeit, einmal tgl. 10^8 CFU (=5 Tropfen) <u>Plazebo:</u>	**<u>Unruhe- und Schreiverhalten</u>** - In ProG sign. höhere Reduktion der tgl. SD an Tag 7 (KI: 95% [-60; 0], p=0.002), Tag 14 (KI: 95% [-75; -30], p<0.0001), Tag 21 (KI: 95% [-83; -45], p<0.0001) und Tag 28 (KI: 95% [-75; -60], p<0.0001) - In ProG sign. mehr Responders an Tag 7 (p=0.026), Tag 14 (KI: 95% [2.3; 8.7], p<0.001), Tag 21 (KI: 95% [1.8; 4.0], p<0.001) und Tag 28 (KI: 95% [1.3; 2.1], p<0.001) **<u>Fortbestehen von Koliken</u>** - In ProG sign. weniger Kinder an Tag 21 noch Koliken als in PlaG (KI: 95% [1.03; 1.4],

Legende: bzgl.=bezüglich; CFU=colony forming unit; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n=Stichprobengrösse; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen Sind die Werte des Konfidenzintervalls (KI) bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.					
Autoren-schaft/ Jahr/Titel	**Fragestel-lung/Ziel**	**De-sign/Methode**	**Population/ Sample**	**Intervention**	**Relevante Ergebnisse**
agement of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Random-ized, Dou-ble-Blind, Placebo-Controlled Trial	17938 förderlich ist bei gestillten Kindern mit SK	elterliche Wahrnehmung der SK, Le-bensqualität, NW) - Medizinische Untersuchung - VAS (erfasst Lebensqualität der Familie und elterliche Wahrnehmung des SK Schweregrad)	(>50%) gestillt, <5 Mt. alt, SK definiert nach mod. Wesselkrite-rien Setting: Warschau, Polen Zeitraum: Januar 2010 bis Dezem-ber 2011	Gleiche Flüssigkeit ohne PB-Zusatz Anwendungsdau-er: 21 Tage	p=0.03) - Zw. ProG und PlaG an Tag 28 kein sign. Unterschied bzgl. Anzahl Kinder, die noch Koliken haben (KI: 95% [0.09; 1.18], p=0.5) - In ProG sign. grössere Reduktion der Kolikstärke gemäss Wahrnehmung der Eltern über Studienzeit (Tag 7: KI: 95% [-3.0; -1.9], p<0.0001; Tag 21: KI: 95% [-3.1; -2.8], p<0.0001; Tag 28: KI: [-3.1; -2.9], p<0.0001) **Somatische Komponenten** - Keine NW aufgetreten in beiden Gruppen (p-Wert n.e.) **Psychosoziale Komponenten** - In ProG sign. höhere Lebensqualität als in PlaG (Tag 7: KI: 95% [1.9; 3.0], p<0.0001; Tag 21: KI: 95% [3.0; 3.4], p<0.0001; Tag 28: KI: 95% [3.2; 3.8], p<0.0001)

4.2.2 Stärken, Schwächen und Limitationen der Literatur

Eine Stärke der eingeschlossenen Studien liegt in deren Design als RCT, welches als Goldstandard für Interventionsstudien gilt (Behrens & Langer, 2016). Zudem sind alle Studien nach einem prospektiven Ansatz durchgeführt worden. Jedoch wurde in Pärtty et al. (2015) die Gruppe gesunder Kontrollkinder von einer zeitgleich durchgeführten Studie beigezogen, wobei nicht ersichtlich wird, wann die Daten dieser Vergleichsgruppe hinzugezogen und analysiert wurden. Dadurch lässt sich nicht abschliessend beurteilen, ob diese Studie vollumfänglich einen prospektiven Ansatz verfolgte. Die detaillierten Beschreibungen der in diesem Text aufgegriffenen Aspekte sind in den einzelnen Analyserastern der Studien im Anhang 11.4 ersichtlich. Eine Stärke der Studien liegt in der ähnlichen Zusammenstellung der Gruppen sowie den Charakteristiken der Säuglinge, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander ermöglicht.

Abgesehen von Dupont et al. (2010), Savino et al. (2010) und Szajewska et al. (2013) handelt es sich bei 7/10 RCTs um Studien, die im Zeitraum der letzten fünf Jahre veröffentlicht wurden, was aufgrund der Aktualität der Ergebnisse als Stärke gewertet werden kann. Als Qualitätsmerkmal kann hervorgehoben werden, dass bei 9/10 Studien das höchste Evidenzniveau innerhalb der Beurteilungskriterien von Interventionsstudien erreicht werden konnte. Bei der verbleibenden Studie von Pärtty et al. (2015) wurde lediglich das zweithöchste Niveau erreicht. Bezogen auf die vor Studienstart berechnete Mindeststichprobengrösse konnte diese von allen Forschenden bis auf Dupont et al. (2010) bis zur Analyse aufrechterhalten werden. Dabei ist zu beachten, dass Pärtty et al. (2015) bei der Durchführung von Interviews am Studienende die berechnete Mindeststichprobengrösse erreicht hat, sie jedoch bei der Analyse der Tagebücher unterschritten hat. Alle eingeschlossenen Studien wurden von einem Ethikkommittee genehmigt und es wurde eine informierte Einwilligung der Eltern eingeholt. Bei keiner der Studien sind die drei ethischen Hauptprinzipien verletzt worden. Einzig bei Baldassarre et al. (2018) ist der Name des Ethikkommittees, welches die Studie genehmigt hat, nicht ersichtlich. Bezüglich der Bias zeigen sich in einigen Studien Schwächen. So bestehen bereits bei Studienbeginn bezüglich der Grundcharakteristiken in fünf Studien signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen; dies kann unter Umständen einen Selektions-Bias darstellen (Baldassarre et al., 2018; Dupont et al., 2010; Savino et al., 2010; Sung et al., 2014 und Szajewska et al., 2013). In 3/10 Studien wurde ausschliesslich den Säuglingen in der PlaG Maltodextrin verabreicht, durch diesen Zusatz entsteht möglicherweise ein Performance-Bias (Savino et al., 2017; Savino et al., 2018 und Sung et al., 2014). Auf einen möglichen Einfluss dieses Umstands wird in den Studien nicht weiter eingegangen. In den sieben verbleiben-

den Studien wurden die Gruppen bis auf die PB-Gabe keinen unterschiedlichen Behandlungen ausgesetzt. Jedoch gibt es in drei Studien (Dupont et al., 2010; Pärtty et al., 2015 und Savino et al., 2010) zu Studienbeginn Aspekte oder Empfehlungen an beide Gruppen, welche im weiteren Verlauf der Studien nicht mituntersucht wurden. Dadurch kann nicht nachvollzogen werden, inwiefern diese von der jeweiligen Gruppe umgesetzt wurden und ob dadurch ein Performance-Bias entstanden ist. Eine weitere Schwäche liegt im möglichen Vorhandensein eines Attrition-Bias in vier Studien, da die Analyse der Ergebnisse der während der Studienzeit ausgeschlossenen Säuglinge unklar ist oder deren Daten nicht mittels ITT analysiert wurden (Baldassarre et al., 2018; Gerasimov et al., 2018; Pärrty et al., 2015 und Savino et al., 2018). Ein weiterer Schwachpunkt liegt in den fehlenden Informationen bezüglich der Verblindung. So sind in Dupont et al. (2010) die Informationen zur Verblindung mangelhaft, in Savino et al. (2018) und Sung et al. (2014) bleiben lediglich Einzelheiten der Verblindung unklar. Im Allgemeinen lässt sich als Schwäche zudem aufzeigen, dass die Messmethoden der Studien teilweise mangelhaft beschrieben wurden, was eine Beurteilung derselben erschwert.

In Tabelle 4 sind die Stärken, Schwächen und Limitationen der einzelnen Studien sowie deren Evidenzniveau ersichtlich.

Tabelle 4 Profil der Stärken, Schwächen und Limitationen der 10 eingeschlossenen Studien

Legende: bzgl.=bezüglich; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen			
Autorenschaft/ Jahr/Titel	**Stärken**	**Schwächen und Limitationen**	**Evdenzstärke**
Baldassarre et al. (2018) Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabolomics Analysis	- Benötigte Mindeststichprobengrösse berechnet und trotz Ausscheiden einiger Säuglinge während der Studienzeit jederzeit erfüllt - Anwendung des validierten VAS zum Erfassen der familiären Lebensqualität - Angemessene Ergebnisparameter basierend auf den vermuteten und in der aktuellen Literatur diskutierten multifaktoriellen Ursachen für SK gewählt, um die Wirksamkeit ihrer Intervention zu prüfen - Performance-Bias dadurch vorgebeugt, dass Eltern der Säuglinge beider Gruppen instruiert wurden, während der Studienzeit kein anderes Management zur Linderung der SK anzuwenden - Durch Analyse der Ergebnisse durch zwei verblindete, unabhängige Pesonen wurde einem Beobachter-Bias vorgebeugt - Risiko für Entstehung eines Recall-Bias vermindert durch Anweisung zu stündlichem Ausfüllen des Tagebuchs durch die Eltern	- Unterschiedliche Anzahl aus der Studie ausgeschlossene Säuglinge in Text und Flow-Diagramm der Studie, Zahlen der schlussendlich evaluierten Personen jedoch kohärent - Forschende nennen, folgende mögliche Störfaktoren nicht miteinbezogen zu haben, trotz deren möglichen Einfluss auf die Ergebnisse: Mütterliche Depression, mütterliche Ernährung, frühere Anwendung von PB oder AB - Gebrauchte Tagebuchform nicht validiert im Zusammenhang mit Erhebung der SD. Forschende haben sich nur auf die elterliche Wahrnehmung/Berichterstattung bzgl. der SD verlassen. - PB-Produkt ist eine Mischung verschiedener Bakterienstämme, dadurch schwer zu bestimmen, woher Ergebnisse genau kommen - Risiko für Selektions-Bias aufgrund drei sign. Unterschiede bei den Grundcharakteristiken der beiden Gruppen vorhanden (bei ProG sign. mehr: Vaginalgeburten, Allergien und gastrointestinale Krankheiten in der Familienanamnese) - Entstehung eines Attrition-Bias aufgrund von PP möglich	Level: 3l Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt
Chau et al. (2015) Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938	- Benötigte Mindeststichprobengrösse berechnet und trotz Ausscheiden einiger Säuglinge während der Studienzeit aufrechterhalten - Studientagebücher wurden dreifach unabhängig überprüft, um sicherzustellen, dass Daten vollständig und korrekt interpretiert übertragen wurden - Kein Selektions-Bias, da Grundcharakteristiken beider Gruppen vergleichbar - Risiko für Performance-Bias minimiert durch Instruktion der Eltern bzgl. Verzicht auf andere Behandlungsmöglichkeiten der SK - Attrition-Bias durch Analyse mit ITT entgegengewirkt - Beobachter-Bias minimiert durch Verblindung der Forschenden bis zum Ende der Datenauswertung	- Forschende haben sich nur auf die elterliche Wahrnehmung/Berichterstattung bzgl. der U-/SD verlassen - Keine objektiven Messmethoden der Compliance bzgl. der Einnahme des Studienprodukts vorhanden	Level: 3l Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt

Legende: bzgl.=bezüglich; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen			
Autorenschaft/ Jahr/Titel	**Stärken**	**Schwächen und Limitationen**	**Evdenzstärke**
Dupont et al. (2010) Alpha-Lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance	- In Einleitung der Studie Forschungsbedarf dieser Thematik bei Formula-ernährten Kindern aufgezeigt, zeigen so die Notwendigkeit ihrer Studie auf - Die Autorenschaft der Studie erhebt mögliche Gründe für die fehlende Wirksamkeit des Studienprodukts auf die Koliksymptome - Je nach Zeitpuntk des Studienausschlusses Einteilung in PP (Sicherheit der PB-Gabe) oder ITT (Effektivität der PB-Gabe) für die Analyse, um einem Attrition-Bias vorzubeugen	- Berechnete Mindeststichprobengrösse unterschritten - Kinder wurden gemäss Einschlusskriterien nicht mehr gestillt, Zeitpunkt des Abstillens sowie Verteilung auf die Gruppen jedoch nicht bekannt - Studie erhielt finanzielle Unterstützung einer Firma, deren Rolle in der Studie jedoch nicht thematisiert wird - Risiko für Selektions-Bias aufgrund zwei sign. Unterschiede bei den Grundcharakteristiken der beiden Gruppen vorhanden (Grösse und Gewicht in ProG höher) - Performance-Bias dadurch möglich, dass sich Zusätze der Formulas neben der PB-Zugabe auch bei anderen Inhaltsstoffen unterschieden (Einfluss wird jedoch in Diskussionsteil der Studie aufgegriffen) - Beobachter-Bias nicht beurteilbar durch fehlende Informationen zu genauer Verblindung der Forschenden	Level: 3l Ein RCT mit >1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt
Gerasimov et al. (2015) Role of *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* 12246 in Infant Colic: A Randomized Dietary Study	- Trotz Ausschluss einiger Säuglinge während der Studienzeit berechnete, benötigte Mindeststichprobengrösse durch Beiziehen weiterer Säuglinge erreicht. Homogenität der Grundcharakteristiken wurde aufrecherhalten - Verwendung validierter Messmethoden: BDD und EPDS - Risiko für Selektions-Bias klein, da keine sign. Unterschiede zw. den beiden Gruppen vorhanden - Performance-Bias minimiert durch gleiche Betreuung in beiden Gruppen - Attrition-Bias möglich, da Informationen zur Datenalyse der ausgeschlossenen Säuglinge fehlen - Beobachter-Bias vorgebeugt durch Verblindung bis Ende der Datenanalyse - Risiko eines Recall-Bias durch Reminder via SMS und Telefon vermindert	- Einige Säuglinge bis 7 Tage vor Studienstart noch AB-Behandlung oder anderweitige Therapie gegen SK erhalten (von Autorenschaft nicht als Störfaktor anerkannt) - Studientagebuch nicht validiertes Messinstrument - Auch Kinder mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen eingeschlossen - Gabe von 2 *Laktobazillen* sowie FOS gemeinsam, daher keine gezielte Aussage über die einzelnen Faktoren und ihren Einfluss möglich	Level: 3l Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt

Legende: bzgl.=bezüglich; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen			
Autorenschaft/ Jahr/Titel	**Stärken**	**Schwächen und Limitationen**	**Evdenzstärke**
Pärtty et al. (2015) Probiotic *Lactobacillus rhamnosus gg* therapy and microbiolo-gical programming in infantile colic: a randomized, controlled trial	- Während der gesamten Studienzeit wurde kein Säugling ausgeschlossen - Hohe Compliance der Eltern beobachtet - Kinder wurden nur bis zum Alter von 6 Wo. einbezogen, weil dies in der Literatur als Höhepunkt der SD aufgrund von SK beschrieben wird - Kinder wurden nicht nur anhand der mod. Wesselkriterien in die Studie eingeschlossen, sondern nur, wenn die Eltern zusätzlich das Verhalten ihres Kindes als Kolik wahrgenommen haben - Selektions-Bias minimiert, da zw. den beiden Gruppen keine sign. Unterschiede in Grundcharakteristiken der Säuglinge und der Mütter vorhanden sind - Beobachter-Bias vorgebeugt durch Verblindung aller an der Analyse teilnehmenden Personen bis zum Abschluss der Datenauswertung	- N.e., wie lange Säuglinge, die bereits einmal PB erhielten, keine mehr verabreicht bekommen haben - Autorenschaft weist darauf hin, dass die drei Aspekte (Verhaltensänderung, Kuhmilchvermeidung und PB) in dieser Studie zum ersten Mal vereint sind, um so einen spezifischen Vorteil in *L. rhamnosus GG* als Intervention zu sehen. Diese Zusammenstellung erschwert jedoch das Zurückführen der Effekte auf das PB, diese Aussage erscheint daher fragwürdig - Ein Performance-Bias könnte aufgrund der verschiedenen zusätzlichen Informationen an die Eltern beider Gruppen entstehen - Durch fehlende Tagebuchrückgabe in drei Fällen keine Möglichkeit zur Analyse dieser Daten, dadurch Risiko eines Attrition-Bias vorhanden	Level 3I/II Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: (teilweise) erfüllt, da Haupt-Outcome nur in Interview sign.
Savino et al. (2010) *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	- Die berechnete Mindeststichprobengrösse konnte trotz Ausschluss von vier Säuglingen während der Studienzeit eingehalten werden - Obwohl die ProG viele sign. Verbesserungen der Koliken aufweist, zeigten sich auch in der PlaG eine reduzierte SD und gutes Gedeihen. Die Autorenschaft stellt die Hypothese auf, dass die Wirkung durch den mütterlichen Verzicht auf Kuhmilch hervorgerufen wurde oder durch die physiologische kindliche Reifung, durch welche SK möglicherweise bedingt durch die normale Entwicklung verschwinden. Somit hinterfragten sie ihrer Studie und deren Ergebnisse kritisch - Nach ITT wurden aus der Studie ausgeschlossene Kinder (alle Teil der PlaG) als Responders angesehen. Somit kann nicht argumentiert werden, dass die Signifikanz der Ergebnisse in der ProG nur durch die vier ausgeschlossenen Säuglinge entstand. Durch ITT wird zudem einem Attrition-Bias vorgebeugt - Beobachter-Bias wurde minimiert durch Verblindung der Forschenden bis nach der Datenanalyse	- Eine Analyse fand aus finanziellen Gründen nur bei 26 von 50 gewonnen Stuhlproben statt - In Grundcharakteristiken der Gruppen keine sign. Unteschiede, jedoch die *E. coli*-Konzentration in ProG zu Studienbeginn sign. höher, was einen Selektions-Bias darstellen kann - Der Kuhmilchverzicht wurde den Müttern empfohlen, danach fand jedoch keine Erfragung und Darstellung der mütterlichen Umsetzung statt, um zu beurteilen, ob dies den Effekt verfälscht hat. Dies kann einen Performance-Bias verursacht haben.	Level: 3I Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt

Legende: bzgl.=bezüglich; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen			
Autorenschaft/ Jahr/Titel	**Stärken**	**Schwächen und Limitationen**	**Evdenzstärke**
Savino et al. (2017) Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial	- Haben die benötigte Mindeststichprobengrösse berechnet und konnten sie trotz Ausscheiden einiger Säuglinge während der Studienzeit erfüllen - Breites Spektrum an untersuchten Parametern, deren Wichtigkeit sie anhand von Literatur belegen und in der Diskussion mit anderen Studien vergleichen - Durch Analyse mit ITT bei ausgeschlossenen Studienteilnehmenden hat die Autorenschaft einem Attrition-Bias vorgebeugt - Risiko für Selektions-Bias dadurch vermindert, dass es zw. den Gruppen keine sign. Unteschiede in den Grundcharakteristiken gibt - Risiko für Beobachter-Bias minimiert durch Verblindung der Forschenden bis nach der Datenanalyse	- Schwierigkeit, genügend Blutproben zur Messung von RORγ und FOXP3 zu erhalten. Zudem gestaltet es sich beim Alter der Säuglinge schwierig, genügend Blut pro Entnahme zu gewinnen. Daher haben sie sich auf die Bestimmung verschiedener Transkriptionsprofile der mRNA fokussiert, ohne die dazugehörigen Proteine zu ermitteln - Möglicher Einfluss durch einen Performance-Bias aufgrund der Gabe von Maltodextrin ausschliesslich in der PlaG kann nicht ausgeschlossen werden	Level: 3I Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt
Savino et al. (2018) Regulatory T cells and Toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression in infants with colic treated with *Lactobacillus reuteri* DSM17938	- Die berechnete Mindeststichprobengrösse konnte auch nach Abzug der ausgeschlossenen Säuglinge eingehalten werden - In der Studie wird ein neuer Ansatz zur Erkennung von SK mittels Blutanalyse aufgegriffen und untersucht - Risiko von Selektions-Bias klein, da weder zw. ProG und PlaG noch verglichen mit gesunder Kontrollgruppe sign. Unterschiede in den Grundcharakteristiken bestehen	- An Tag 28 wurde lediglich noch bei den Kolikkindern eine Blutprobe genommen. Die Autorenschaft nennt die Möglichkeit, dass eine Erhöhung des TLR2 und TLR4 aufgrund des Alters auftreten könnte, basierend darauf sollten jedoch auch Blutproben der gesunden Kontrollkinder vorliegen, um einen Vergleich ziehen zu können und die Werte zu interpretieren - Möglicher Einfluss durch einen Performance-Bias aufgrund der Gabe von Maltodextrin ausschliesslich in der PlaG kann nicht ausgeschlossen werden - Attrition-Bias kann nicht ausgeschlossen werden, da keine Informationen zur Datenanalyse der ausgeschlossenen Säuglinge vorliegen - Die Verblindung der Forschenden wurde bis nach der Datenerhebung aufrechterhalten, ob dies auch bei der Analyse der Fall war, bleibt unklar, wodurch ein Beobachter-Bias nicht ausgeschlossen werden kann	Level: 3I Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt

Legende: bzgl.=bezüglich; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen			
Autorenschaft/ Jahr/Titel	**Stärken**	**Schwächen und Limitationen**	**Evdenzstärke**
Sung et al. (2014) Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial	- Die Mindeststichprobengrösse wurde durch die Forschenden berechnet und konnte trotz Ausschluss einiger Säuglinge während der Studienzeit eingehalten werden - Gemäss Autorenschaft ist dieses RCT zum Zeitpunkt der Veröffentlichung das momentan grösste bzgl. PB-Intervention bei SK. Zudem handle es sich um die erste Studie, welche Formulaernährte Kinder miteinschliesst und Outcomes wie mütterliche mentale Gesundheit und Schlafdauer untersucht - In der Studie werden präzise, validierte Methoden angewendet, darunter unter anderem das BDD - Durch das Wägen der Flaschen zur Beurteilung der Einnahme konnte die Compliance gefördert werden - Die Autorenschaft deckt Unterschiede zw. den Ergebnissen ihrer Studie im Vergleich zu anderen Studien auf und evaluiert mögliche Gründe für diese Differenzen - Die Daten der ausgeschlossenen Säuglinge wurden mittels ITT analysiert, dies kann einem Attrition-Bias vorbeugen. - Die Verblindung der Forschenden wurde bis nach der Datenanalyse nach einem Mt. aufrechterhalten, was einem Beobachter-Bias vorbeugt - Durch die Verwendung des validierten BDD wurde gemäss der Autorenschaft der Studie einem Recall-Bias entgegengewirkt	- Aus finanziellen Gründen wurde nur der Stuhl von 65 Säuglingen auf Mikroorganismen untersucht, dabei ist n.e., wie diese 65 Säuglinge ausgewählt wurden (gestillt/ formulaernährt) - Säuglinge mit möglicher Kuhmilchallergie wurden ausgeschlossen, die Resultate sind somit nicht übertragbar auf diese Kinder - Säuglinge wurden erst ausgeschlossen, wenn <70% des Tagebuchs ausgefüllt waren, dadurch können Lücken entstehen - Es wurden Säuglinge in die Studie eingeschlossen, welche bei Studienbeginn noch PPH einnahmen. Diese Medikation kann die Ergebnisse verfälschen. Die Autorenschaft nennt jedoch, dass diese Medikation keinen Effekt auf die Reduktion des Schreiens hat; eine mögliche anderweitige Beeinflussung durch PPH wird nicht überprüft - Zw. den Gruppen besteht bzgl. des Geschlechts ein sign. Unterschied in den Grundcharakteristiken, dies kann zu einem Selektions-Bias führen - Möglicher Einfluss durch einen Performance-Bias aufgrund der Gabe von Maltodextrin ausschliesslich in der PlaG kann nicht ausgeschlossen werden - Es ist nicht klar, ob die Forschenden nach 6 Mt. noch verblindet waren, somit kann zu diesem Zeitpunkt ein Beobachter-Bias nicht ausgeschlossen werden	Level: 3l Ein RCT mit ≥1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt

Legende: bzgl.=bezüglich; mod.=modifiziert; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen			
Autorenschaft/ Jahr/Titel	**Stärken**	**Schwächen und Limitationen**	**Evdenzstärke**
Szajewska et al. (2013) *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	- Die berechnete Mindeststichprobengrösse konnte erfüllt werden - Die gleiche medizinische Fachperson untersuchte alle Kinder an allen Untersuchungstagen, was die Kongruenz der Beurteilung fördert - Drei unterschiedliche, verblindete Personen beurteilten unabhängig voneinander die Tagebücher, eine davon war die gleiche medizinische Fachperson, welche die Kinder untersuchte - Anhand der Beschreibung der Intervention und Methode in der Studie kann auf keinen Performance-Bias geschlossen werden - Die Daten der ausgeschlossenen Säuglinge wurden mittels ITT analysiert, was einem Attrition-Bias vorbeugt - Das Risiko für einen Beobachter-Bias wurde minimiert durch die Verblindung aller an der Studie beteiligten Personen bis nach der Datenanalyse	- Es fand keine spezifische Überprüfung der Compliance bzgl. der Produkt-Einnahme statt - Es wurde keine objektive Methode verwendet, um das Schreien zu messen - Die Autorenschaft hat sich bzgl. der Beurteilung der Koliksymptome vollumfänglich auf die Eltern verlassen. Die Präzision sowie die Validität der Berichte kann in Frage gestellt werden - Das Studiendesign hat es nicht erlaubt, verschiedene Schreiarten zu unterscheiden (Schreien wegen Ernährung, Nachmittags-Weinen etc.) - Die Autorenschaft der Studie nennt als Stärke, dass keine Säuglinge ausgeschlossen wurden. In der Grafik sind jedoch zwei Säuglinge unter lost-to-follow-up aufgeführt - Die Erhebung des VAS der Eltern bzgl. des Kolikschweregrads und der Familienzufriedenheit wurde bei Studienbeginn nicht erhoben, dies erschwert die Interpretation des Werts am Studienende - In der ProG gab es bei den Grundcharakteristiken sign. mehr positive Familienanamesen bzgl. Allergien als in der PlaG, dies kann zu einem Selektions-Bias führen	Level: 3l Ein RCT mit $\geq$1 statistisch sign. Haupt-Outcome: erfüllt

4.3 Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden nachfolgend entsprechend ihrer Kategorien in einem Text aufgeführt und anschliessend in einer Tabelle oder Abbildung dargestellt. Sind die Werte des KI bei den Ergebnissen nicht angegeben, sind sie in der Studie nicht ersichtlich.

4.3.1 Unruhe- und Schreiverhalten

Bezüglich des Unruhe- und Schreiverhaltens wurden die Ergebnisse der 10 Studien den nachfolgenden drei Unterkategorien zugeteilt: Durchschnittliche tgl. UD (4 Studien), durchschnittliche tgl. SD (10 Studien) und Anzahl Responders (tgl. SD >25% bzw. >50% reduziert; 10 Studien).

In den Kategorien Unruhe- und Schreiverhalten sowie Fortbestehen von Koliken werden die Ergebnisse zusätzlich nach den Messtagen (Tag 7, Tag 14 etc.) sowie einzeln nach UD, U-/SD sowie SD gegliedert.

U-/SD

Tag 7 (U-/SD):

Sung et al. (2014) zeigten in der ProG eine signifikant höhere UD als in der PlaG (p-Wert nicht ersichtlich). Chau et al. (2015) konnten in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der U-/SD feststellen als in der PlaG (p=0.032). Auch Gerasimov et al. (2018) beobachteten in der ProG eine vermehrte, schnellere Reduktion, jedoch wird nicht ersichtlich, ob der Unterschied signifikant ist (p-Wert nicht ersichtlich). Baldassarre et al. (2018) stellten bezüglich der durchschnittlichen tgl. SD keinen signifikanten Unterschied zwischen der ProG und der PlaG fest (p=0.23). Savino et al. (2010) konnten in der ProG eine nicht signifikant niedrigere durchschnittliche tgl. SD beobachten als in der PlaG (p=0.082). Szajewska et al. (2013) beobachteten in der ProG eine signifikant grössere Reduktion der SD als in der PlaG (KI: 95% [-60; 0], p=0.002).

Tag 14 (U-/SD):

Sung et al. (2014) zeigten in der ProG eine signifikant höhere UD auf als in der PlaG (p-Wert nicht ersichtlich). Chau et al. (2015) und Gerasimov et al. (2018) beobachteten in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der U-/SD als in der PlaG (Chau et al., 2015: p=0.018; Gerasimov et al., 2018: p<0.05). Baldassarre et al. (2018) stellten zwischen der ProG und der PlaG keinen signifikanten Unterschied bezüglich der durchschnittlichen tgl. SD fest (p=0.28). Savino et al. (2010) beobachteten in der ProG eine niedrigere durchschnittliche tgl. SD als in der PlaG (p=0.099). In zwei Studien zeigte sich in der ProG eine signifikant höhere Reduktion als in der PlaG (Savino et al., 2017:

KI: 95%
[-25.02; -12.32], p=0.026; Szajewska et al., 2013: KI: 95% [-75; -30], p<0.0001).

Tag 21 (U-/SD):

Sung et al. (2014) konnten in der ProG eine signifikant höhere UD als in der PlaG beobachten (p-Wert nicht ersichtlich). In zwei Studien zeigte sich in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der U-/SD im Vergleich zur PlaG (Chau et al., 2015: p=0.045; Gerasimov et al., 2018: p<0.05). Baldassarre et al. (2018) und Savino et al. (2010) beobachteten bezüglich der SD in der ProG signifikant niedrigere Werte als in der PlaG (Baldassare et al., 2018: KI: 95% [-63.2; -20.3], p=0.00; Savino et al., 2010: p=0.022). Savino et al. (2017) sowie Szajewska et al. (2013) konnten bei der ProG eine signifikant höhere Reduktion der SD als bei der PlaG beobachten (Savino et al., 2017: KI: 95%
[-38.52; -36.12], p=0.009; Szajewska et al., 2013: KI: 95% [-83; -45], p<0.0001).

Tag 28 (U-/SD):

Sung et al. (2014) stellten in der ProG eine signifikant höhere UD fest als in der PlaG (p-Wert nicht ersichtlich). Bezüglich der U-/SD zeigten Gerasimov et al. (2018) in der ProG eine signifikant höhere Reduktion als in der PlaG (p<0.05). Jedoch beobachteten Sung et al. (2014) in der ProG eine weniger grosse Reduktion als in der PlaG, diese ist nicht signifikant (KI: 95% [-7; 99], p=0.09); es liegt bei ihren Ergebnissen jedoch in der ProG eine signifikant höhere U-/SD vor (KI: 95% [8; 90], p=0.02). Dies kommt v.a. durch die erhöhte UD in dieser Gruppe zustande (KI: 95% [19; 84], p=0.002) und nicht durch den Vergleich der SD (KI: 95% [-28; 24], p=0.86). Zudem zeigte sich in Sung et al. (2014) auf die Ernährungsform bezogen, dass die signifikante Erhöhung der U-/SD zusätzlich v.a. bei formulaernährten Säuglingen auftrat (KI: 95% [25; 132], p=0.005), auch bei den formulaernährten ist dies v.a. durch die vermehrte UD begründet (KI: 95% [21; 104], p=0.004). Bei ausschliesslich gestillten Säuglingen der Studie von Sung et al. (2014) konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der ProG und der PlaG beobachtet werden (KI: 95% [-49; 87], p=0.057). Die unter sechs Wochen alten Säuglinge aus der ProG in der Studie von Sung et al. (2014) wiesen eine signifikant höhere U-/SD auf als die korrespondierende Altersklasse in der PlaG (KI: 95% [16; 160], p=0.02). Auch dieses Ergebnis kam v.a. durch die erhöhte UD zustande (KI: 95% [8; 126], p=0.03) und weniger durch die SD (p-Wert nicht ersichtlich). Bei den über sechs Wochen alten Säuglingen bei Sung et al. (2014) sowie zwischen denjenigen mit oder ohne positiver Familienanamnese bezüglich Atopien bestehen zwischen den Gruppen jeweils keine signifikanten Unterschiede bezüglich der U-/SD (p-Werte

sowie genauer Zeitpunkt dieser Aussagen nicht ersichtlich). Pärtty et al. (2015) beobachteten bezüglich der SD im Interview eine signifikant niedrigere Anzahl Schreitage in der ProG als in der PlaG (p=0.02).

Tag 30 (U-/SD):

Bezüglich der SD zeigte sich in Savino et al. (2017) eine signifikant höhere Reduktion in der ProG im Vergleich zur PlaG (KI: 95% [-87.32; -59.15], p=0.001).

Über einen Teil der Studienzeit hinweg (U-/SD):

In Dupont et al. (2010) konnten im Verlauf von Tag 0-14 in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der UD als in der PlaG beobachtet werden (p=0.036).

Über die gesamte Studienzeit hinweg (U-/SD):

In Chau et al. (2015) zeigte sich bei der ProG im Vergleich zur PlaG von Tag 0-21 eine signifikant höhere Reduktion der U-/SD (KI: 95% [0.58; 0.98], p=0.028). Baldassarre et al. (2018) beobachteten in der ProG eine signifikant kleinere totale durchschnittliche SD von Tag 0-21 als in der PlaG (zwei unterschiedliche p-Werte ersichtlich: gemäss Tabelle: KI: 95% [1.76; 444.3], p=0.00; im Text: p=0.01). In Dupont et al. (2010) wird ersichtlich, dass die SD sowohl in der ProG als auch in der PlaG mit der Zeit (Tag 0-30) signifikant gesunken ist (p=0.003). In Gerasimov et al. (2018) und in den Interviewaussagen in Pärtty et al. (2015) zeigte sich in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der SD als in der PlaG von Tag 0-28 (Gerasimov et al., 2018: p=0.019; Pärrty et al., 2015: p=0.0495). In den Tagebuchaussagen der Studie von Pärrty et al. (2015) zeigte sich jedoch zwischen der ProG und der PlaG von Tag 0-28 kein signifikanter Unterschied (p-Wert nicht ersichtlich). Diese Diskrepanz zwischen den Messungen im Interview und im Tagebuch bleibt ungeklärt und wird nicht diskutiert. Savino et al. (2017) konnten sowohl innerhalb der ProG als auch innerhalb der PlaG eine Reduktion der SD feststellen (p-Werte nicht ersichtlich). Bei Savino et al. (2018) zeigte sich innerhalb der ProG eine signifikante Reduktion der tgl. SD von Tag 0-28 (p=0.001), in der PlaG ist die aufgetretene Reduktion nicht signifikant (p>0.05).

Nach Studienende (U-/SD):

In Szajewska et al. (2013) wurde eine Woche nach Studienende in der ProG eine signifikant grössere Reduktion der SD verzeichnet als in der PlaG (KI: 95% [-75; -60], p<0.0001). Sechs Monate nach Studienende zeigte sich in Sung et al. (2014) in der ProG eine signifikant höhere UD als in der PlaG (p-Wert nicht ersichtlich).

Tabelle 5 Unterkategorie U-/SD, aufgeteilt nach Messpunkten/-tagen

Legende: bzgl.=bezüglich; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; tgl.=täglich; Wo.=Woche; zw.=zwischen; ø=durchschnittlich
Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.

Studie/ Tag(e)	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 30	Über Teil der Studie	Über gesamte Studienzeit	Nach Studienende
Baldassarre et al. (2018)	Kein sign. Unterschied bzgl. ø tgl. SD zw. ProG und PlaG (p=0.23)	Kein sign. Unterschied bzgl. ø tgl. SD zw. ProG und PlaG (p=0.28)	SD in ProG sign. < als in PlaG (p=0.00)				Tag 0-21: Totale ø SD in ProG sign < als in PlaG (Tabelle:p=0.00, Text: p=0.01)	
Chau et al. (2015)	Sign. ↑ Reduktion der U-/SD bei ProG im Vergleich zu PlaG (p=0.032)	Sign. ↑ Reduktion der U-/SD in ProG als in PlaG (p=0.018)	Sign. ↑ Reduktion der U-/SD in ProG als in PlaG (p=0.045)				Tag 0-21: Sign. ↑ Reduktion der U-/SD in ProG als in PlaG (p=0.028)	
Dupont et al. (2010)						Tag 0-14: Sign. ↑ Reduktion der UD in ProG als in PlaG (p=0.036)	Tag 0-30: SD mit der Zeit in ProG und PlaG sign. gesunken (p=0.003)	
Gerasimov et al. (2018)	Vermehrte schnellere Reduktion der U-/SD in ProG als in PlaG (p-Wert n.e.)	Sign. ↑ Reduktion der U-/SD in der ProG als in der PlaG (p<0.05)	Sign. ↑ Reduktion der U-/SD in der ProG als in der PlaG (p<0.05)	Sign. ↑ Reduktion der U-/SD in der ProG als in der PlaG (p<0.05)			Tag 0-28: sign. ↑ Reduktion der SD in ProG als in PlaG (p=0.019)	
Pärtty et al. (2015) Tage-							Tag 0-28: kein sign. Unterschied der SD zw. ProG und PlaG (p-Wert n.e.)	

Legende: bzgl.=bezüglich; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; tgl.=täglich; Wo.=Woche; zw.=zwischen; ø=durchschnittlich
Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.

Studie/ Tag(e)	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 30	Über Teil der Studie	Über gesamte Studienzeit	Nach Studienende
buch								
Interview				Anzahl Schreitage in ProG sign. < als in PlaG (p=0.02)			Tag 0-28: sign. ↑ Reduktion der tgl. SD in ProG als in PlaG (p=0.0495)	
Savino et al. (2010)	↓ ø tgl. SD in ProG als in PlaG, nicht sign. (p=0.082)	↓ ø tgl. SD in ProG als in PlaG, nicht sign. (p=0.099)	Sign. ↓ø tgl. SD in ProG als in PlaG (p=0.022)					
Savino et al. (2017)		Sign. ↑ Reduktion der SD in ProG als in PlaG (p=0.026)	Sign. ↑ Reduktion der SD in ProG als in PlaG (p=0.009)		Sign. ↑ Reduktion der SD in ProG als in PlaG (p=0.001)		Tag 0-30: Reduktion der SD in ProG und PlaG (p-Wert n.e.)	
Savino et al. (2018)							Tag 0-28: tgl. SD innerhalb ProG sign. reduziert (p=0.001) Tag 0-28: Auch Reduktion der SD innerhalb PlaG, jedoch nicht sign. (p>0.05)	
Sung et al. (2014)	ProG sign. ↑ UD als PlaG (p-Wert n.e.)	ProG sign. ↑ UD als PlaG (p-Wert n.e.)	ProG sign. ↑ UD als PlaG (p-Wert n.e.)	ProG sign. ↑ UD als PlaG (p-Wert n.e.)				6 Mt.: ProG sign. ↑ UD als PlaG (p-Wert n.e.)

Legende: bzgl.=bezüglich; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; tgl.=täglich; Wo.=Woche; zw.=zwischen; ø=durchschnittlich
Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.

Studie/ Tag(e)	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 30	Über Teil der Studie	Über gesamte Studienzeit	Nach Studienende
				In ProG ↓ Reduktion der U-/SD als in PlaG, nicht sign. (p=0.09)				
				In ProG sign. ↑ U-/SD als in PlaG (p=0.02), dies v.a. durch ↑ UD in dieser Gruppe (p=0.002) und nicht durch SD (p=0.86). Dies ist v.a. bei formulaernährten Sgl. der Fall (p=0.005), auch hier v.a. durch ↑ UD (p=0.004)				
				Kein sign. Unterschied zw. ProG und PlaG in U-/SD bei ausschliesslich gestillten Sgl. (p=0.057)				
				Sgl. ≤6 Wo. alt: ProG sign. ↑ U-/SD als PlaG (p=0.02). Dies v.a. aufgrund ↑ UD (p=0.03)				
				Sgl. >6 Wo. alt sowie mit/ ohne pos. Familienanamnese bzgl. Atopie keine sign. Unterschiede in U-/SD zw. ProG und PlaG (p-Wert n.e.)				
Szajewska	ProG sign. ↑ Reduktion der	ProG sign. ↑ Reduktion der SD	ProG sign. ↑ Reduktion der					1 Wo.: ProG sign. ↑ Reduktion

Legende: bzgl.=bezüglich; Mt.=Monat; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; tgl.=täglich; Wo.=Woche; zw.=zwischen; ø=durchschnittlich Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.								
Studie/ Tag(e)	**Tag 7**	**Tag 14**	**Tag 21**	**Tag 28**	**Tag 30**	**Über Teil der Studie**	**Über gesamte Studienzeit**	**Nach Studienende**
et al. (2013)	SD als PlaG (p=0.002)	als PlaG (p<0.0001)	SD als PlaG (p<0.0001)					on der SD als PlaG (p<0.0001)

Anzahl Responders (tgl. SD >25% bzw. >50% reduziert)

In allen Studien bis auf Dupont et al. (2010) wurden die Responders bzw. der Behandlungserfolg definiert als Reduktion der tgl. SD um ≥50%. Bei Dupont et al. (2010) werden Responders definiert als Säuglinge, welche eine Reduktion der tgl. SD um >25% aufweisen. Gerasimov et al. (2018) differenzieren als einzige Studie beide Zeitpunkte, an welchen die Säuglinge eine 25% bzw. 50% Schreireduktion erreicht haben.

Tag 7 und Tag 14 (Anzahl Responders):

An beiden Messpunkten beobachteten Chau et al. (2015) in der ProG mehr Responders (≥50% Reduktion der SD) als in der PlaG, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Tag 7: p=0.375; Tag14: p=0.057). Zudem sind sowohl in Savino et al. (2010) als auch in Szajewska et al. (2013) in der ProG signifikant mehr Responders (≥50% Reduktion) als in der PlaG festgestellt worden (Savino et al., 2010: Tag7: p=0.006 und Tag 14: p=0.007; Szajewska et al., 2013: Tag 7: p=0.026 und Tag 14: KI: 95% [2.3; 8.7], p<0.001). Lediglich an Tag 14 zeigte sich zudem in Baldassarre et al. (2018) in der ProG ein signifikant höherer Behandlungserfolg (≥50% Reduktion) als in der PlaG (gemäss Tabelle: KI: 95% [1.1; 21.3], p=0.04; gemäss Text: p=0.03).

Tag 21 (Anzahl Responders):

In vier Studien wurden in der ProG signifikant mehr Responders (≥50% Reduktion) festgestellt als in der PlaG (Baldassarre et al., 2018: gemäss Tabelle: KI: 95% [1.76; 444.3], p=0.00, gemäss Text: p=0.01; Chau et al., 2015: KI: 95% [1.55; 7.03], p=0.035; Savino et al., 2010: p=0.036 und Szajewska et al., 2013: KI: 95% [1.8; 4.0], p<0.001).

Tag 28 (Anzahl Responders):

Pärrty et al. (2015) konnten in der ProG gemessen an Aussagen in den Tagebüchern signifikant weniger Responders (≥50% Reduktion) feststellen als in der PlaG (p=0.04). Gemessen an den Aussagen in den Interviews ist die Anzahl Responders in der ProG jedoch signifikant höher als in der PlaG (p=0.02). Savino et al. (2018) konnten in der ProG signifikant mehr Responders (≥50% Reduktion) ausmachen als in der PlaG (p=0.0243). In Sung et al. (2014) gab es hingegen weniger Responders (≥50% Reduktion) in der ProG als in der PlaG, der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht signifikant (KI: 95% [0.4; 1.3], p=0.23).

Tag 30 (Anzahl Responders):

In Savino et al. (2017) sind in der ProG signifikant mehr Responders (≥50% Reduktion) festgestellt worden als in der PlaG (p=0.004).

Über einen Teil der Studienzeit hinweg (Anzahl Responders):

Dupont et al. (2010) konnten von Tag 0-15 zwischen der ProG und der PlaG keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl Responders (>25% Reduktion) feststellen (p-Wert nicht ersichtlich).

Über die gesamte Studienzeit hinweg (Anzahl Responders):

Gerasimov et al. (2018) konnten in der ProG zu einem früheren Zeitpunkt eine 25% Reduktion der tgl. SD feststellen als in der PlaG, der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht signifikant (p=0.063). Bezüglich der 50%-Reduktion haben sie bei der ProG ein signifikant schnelleres Erreichen beobachtet als in der PlaG (p=0.006).

Nach Studienende (Anzahl Responders):

Eine Woche nach Studienende konnten Szajewska et al. (2013) in der ProG signifikant mehr Responders ($\geq$50% Reduktion) feststellen als in der PlaG (KI: 95% [1.3; 2.1], p<0.001).

Tabelle 6 Unterkategorie Responders und Non-Responders, aufgeteilt nach Messpunkten/-tagen

Legende: bzgl.=bezüglich; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; tgl.=täglich; Wo.=Woche; zw.=zwischen; *=25%-Reduktion; **=50%-Reduktion
Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.

Studie/ Tag(e)	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 30	Über Teil der Studie	Über gesamte Studie	Nach Studienende
Baldassarre et al. (2018)		In ProG sign. ↑ Behandlungserfolg (=Responders**) als in PlaG (gemäss Tabelle: p=0.04, gemäss Text: p=0.03)	In ProG sign. ↑ Behandlungserfolg (=Responders**) als in PlaG (Tabelle: p=0.00, Text: p=0.01)					
Chau et al. (2015)	In ProG ↑ Responders** als in PlaG, nicht sign. (p=0.375)	In ProG ↑ Responders** als in PlaG, nicht sign. (p=0.057)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.035)					
Dupont et al. (2010)						Tag 0-15: Kein sign. Unterschied bzgl. Anzahl Responders* zw. ProG und PlaG (p-Wert n.e.)		
Gerasimov et al. (2018)							ProG: zu einem früheren Zeitpunkt 25%-Reduktion der tgl. SD als PlaG, nicht sign. (p=0.063) In ProG zu einem sign. früheren Zeitpunkt 50% Reduktion der tgl. SD als in PlaG (p=0.006)	

Legende: bzgl.=bezüglich; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; tgl.=täglich; Wo.=Woche; zw.=zwischen; *=25%-Reduktion; **=50%-Reduktion Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.								
Studie/ Tag(e)	**Tag 7**	**Tag 14**	**Tag 21**	**Tag 28**	**Tag 30**	**Über Teil der Studie**	**Über gesamte Studie**	**Nach Studienende**
Pärtty et al. (2015) Tagebuch				In ProG sign. ↓ Responders** als in PlaG (p=0.04)				
Interview				In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.02)				
Savino et al. (2010)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.006)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.007)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.036)					
Savino et al. (2017)					In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.004)			
Savino et al. (2018)				In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.0243)				
Sung et al. (2014)				In ProG ↓ Responders** als in PlaG, nicht sign. (p=0.23)				
Szajewska et al. (2013)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p=0.0026)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p<0.001)	In ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p<0.001)					1 Wo.: ProG sign. ↑ Responders** als in PlaG (p<0.001)

4.3.2 Fortbestehen von Koliken

Bezüglich des Fortbestehens von Koliken wurden die Ergebnisse der drei folgenden Unterkategorien nach Messtagen geordnet: Dauer der Koliken (min/d) nach der Intervention (1 Studie), Weiterbestehen von Schreien (>180min/d: gemäss Definition noch Koliken;
4 Studien), elterliche Wahrnehmung der Koliken sowie deren Stärke (2 Studien).

Tag 7 (Fortbestehen von Koliken):

Szajewska et al. (2013) stellten in der ProG gemäss der elterlichen Wahrnehmung eine signifikant höhere Reduktion der Kolikstärke fest als in der PlaG (KI: 95% [-3.1; -1.9], p<0.0001).

Tag 21 (Fortbestehen von Koliken):

In Savino et al. (2010) und Szajewska et al. (2013) gab es signifikant weniger Säuglinge in der ProG als in der PlaG, welche noch mehr als drei Stunden pro Tag schrien, wobei dies bei Szajewska et al. (2013) bei allen Säuglingen aus der ProG der Fall war (Savino et al., 2010: p=0.009; Szajewska et al., 2013: KI: 95% [1.03; 1.4], p=0.03). Zudem zeigte sich gemäss der elterlichen Wahrnehmung in Szajewska et al. (2013) in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der Kolikstärke als in der PlaG (KI: 95% [-3.1; -2.8], p<0.0001).

Tag 28 (Fortbestehen von Koliken):

In Gerasimov et al. (2018) und Pärtty et al. (2015) gab es in der ProG im Vergleich zur PlaG signifikant weniger Säuglinge, welche noch mehr als drei Stunden pro Tag schrien (Gerasimov et al., 2018: p<0.001; Pärrty et al., 2015: p=0.02).

Über einen Teil der Studienzeit hinweg (Fortbestehen von Koliken):

Bei Gerasimov et al. (2018) gab es gemäss der elterlichen Wahrnehmung in der ProG einen signifikant besseren Verlauf der SK als in der PlaG, dies gemessen von Tag 0-12 (p=0.035), Tag 12-26 (p=0.008) und Tag 0-26 (p-Wert nicht ersichtlich). Bezüglich der Verschlechterung der SK gab es in dieser Studie zwischen der ProG und der PlaG gemäss der elterlichen Wahrnehmung keine signifikanten Unterschiede sowohl an Tag 12 (p=0.405) als auch an Tag 26 (p=0.311). In der ProG gab es gemäss der elterlichen Wahrnehmung an Tag 12 und Tag 26 signifikant weniger Fälle, bei welchen im Verlauf der Studie keine Veränderung der Kolikstärke beobachtet werden konnte (Tag 12: p=0.008; Tag 26: p=0.001).

Nach Studienende (Fortbestehen von Koliken):

In Szajewska et al. (2013) zeigte sich eine Woche nach Studienende zwischen der ProG und der PlaG kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl Säuglinge, welche noch mehr als drei Stunden pro Tag schrien (KI: 95% [0.09; 1.18], p=0.5). Dabei gab es jedoch in derselben Studie gemäss der elterlichen Wahrnehmung in der ProG eine signifikant höhere Reduktion der Kolikstärke als in der PlaG (KI: 95% [-3.1; -2.9], p<0.0001). Sechs Monate nach Studienende zeigte sich in Sung et al. (2014) zwischen der ProG und der PlaG kein signifikanter Unterschied bezüglich der totalen U-/SD (KI: 95%
[-47; 34], p=0.75); dies auch nicht, wenn die UD (KI: 95% [-29; 29], p=0.99), die SD (KI: 95% [-27; 13], p=0.49) und die Schreiepisoden (KI: 95% [-1.8; 1.5], p=0.87) einzeln betrachtet wurden.

Tabelle 7 Kategorie Fortbestehen von Koliken, aufgeteilt nach Messpunkten/-tagen

Legende: bzgl.=bezüglich; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen; ø=durchschnittlich
Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.

Studie/ Tag(e)	Tag 7	Tag 21	Tag 28	Über Teil der Studie	Nach Studienende
Gerasimov et al. (2018)			ProG sign. weniger Sgl., die noch >3h/d schrien als in PlaG (p<0.001)	Gemäss elterlicher Wahrnehmung in ProG sign. besserer Verlauf der SK als in PlaG (Tag 0-12: p=0.035, Tag 12-26: p=0.008 und Tag 0-26: p-Wert n.e.)	
				Gemäss elterlicher Wahrnehmung zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Verschlechterung der SK (Tag 12: p=0.405, Tag 26: p=0.311)	
				Gemäss elterlicher Wahrnehmung in ProG bei sign. weniger Sgl. kein Unterschied bei der Kolikstärke im Verlauf der Studie als in PlaG (Tag 12: p=0.008 und Tag 26: p=0.001)	
Pärtty et al. (2015)			ProG: sign. weniger Sgl., die noch >3h/d schrien als in PlaG (p=0.02)		
Savino et al. (2010)		In ProG sign. weniger Sgl., die noch >3h/d schrien als in PlaG (p=0.009)			
Sung et al. (2014)					Nach 6 Mo.: Kein sign. Unterschied zw. ProG und PlaG bzgl. totaler U-/SD (p=0.75). Auch nicht UD (p=0.99) oder SD (p=0.49) im Einzelnen, ebenfalls nicht bei Schreiepisoden (p=0.87)

Legende: bzgl.=bezüglich; n.e.=nicht ersichtlich; sign.=signifikant; Wo.=Woche; zw.=zwischen; ø=durchschnittlich Grün=sign.; gelb=unklare Sign.; rot=nicht sign. Ist der p-Wert n.e., basiert die Angabe zur Sign. auf der Aussage der Studie. Das KI ist nicht in diese Tabelle integriert.					
Studie/ Tag(e)	**Tag 7**	**Tag 21**	**Tag 28**	**Über Teil der Studie**	**Nach Studienende**
Szajewska et al. (2013)		In ProG sign. weniger Sgl., die noch >3h/d schrien als in PlaG (p=0.03)			Nach 1 Wo.: Zw. ProG und PlaG kein sign. Unterschied bzgl. Anzahl Sgl., die noch >3h/d schrien (p=0.5)
	In ProG sign. ↑ Reduktion der Kolikstärke gemäss elterlichen Aussagen als in PlaG (p<0.0001)	In ProG sign. ↑ Reduktion der Kolikstärke als in PlaG (p<0.0001)			Nach 1 Wo.: Gemäss elterlicher Wahrnehmung in ProG sign. ↑ Reduktion der Kolikstärke als in PlaG (p<0.0001)

4.3.3 Darmbesiedlung

Bei der Darmbesiedlung wurden die folgenden sechs Unterkategorien untersucht: Darmmikrobiom (allgemein; 3 Studien), Konzentration von *Laktobazillen* im Stuhl (3 Studien), Konzentration von *Bifidobakterien* im Stuhl (4 Studien), *E. coli* im Stuhl (3 Studien),
C. butyricum im Stuhl (1 Studie) und Ammoniak im Stuhl (1 Studie).

In zwei Studien zeigte sich bezüglich des **Darmmikrobioms (allgemein)** kein signifikanter Unterschied zwischen der ProG und der PlaG (Pärtty et al., 2015: p-Wert nicht ersichtlich; Sung et al., 2014: KI: 95% [-5.9; 1.0], p=0.16). Sung et al. (2014) beobachteten zudem keinen signifikanten Unterschied im Darmmikrobiom beim Vergleich der Responders (>50% Reduktion) und der Non-Responders (p-Wert nicht ersichtlich). Savino et al. (2017) konnten über die Studienzeit hinweg auch innerhalb der PlaG keinen signifikanten Unterschied im Darmmikrobiom feststellen (p>0.05). In drei Studien konnte am Studienende eine höhere Anzahl ***Laktobazillen*** bei der ProG im Vergleich zur PlaG festgestellt werden (Baldassarre et al., 2018: p=0.053; Savino et al., 2010: p-Wert nicht ersichtlich und Savino et al., 2017, p=0.049), wobei dieser Unterschied ausschliesslich bei Baldassare et al. (2018) nicht signifikant war. Bei Savino et al. (2010) waren dabei am Studienende bei der PlaG keine *Laktobazillen* nachweisbar (p-Wert nicht ersichtlich) und in Savino et al. (2017) war über die Studienzeit hinweg kein signifikanter Unterschied der Anzahl *Laktobazillen* innerhalb der PlaG vorhanden (p=0.999). Bezüglich der Konzentration an ***Bifidobakterien*** zeigte sich in zwei Studien am Studienende kein signifikanter Unterschied zwischen der ProG und der PlaG (Baldassarre et al., 2018, p-Wert nicht ersichtlich und Savino et al., 2010, p=0.907). Savino et al. (2017) konnten weder innerhalb der ProG noch innerhalb der PlaG über die Studienzeit hinweg einen signifikanten Anstieg feststellen (ProG: p=0.836, PlaG: p=0.931). Pärtty et al. (2015) erkannten sowohl bezogen auf *Bifidobakterien* allgemein (signifikant, p=0.04) als auch spezifisch auf das *Bifidobakterium (B.) breve* (nicht signifikant, KI: 95% [0.67; 3.44], p=0.06), bei den an Koliken leidenden Kindern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine niedrigere Anzahl. In derselben Studie zeigte sich in der ProG im Vergleich zur PlaG ein signifikant höherer Anstieg des *B. breve* (KI: 95% [0.03; 1.05], p=0.05) sowie *B. lactis* (KI: 95% [0.04; 0.77], p=0.02). Bezüglich des *B. adolescentis* zeigte sich bei Pärtty et al. (2015) in der ProG ein höherer Anstieg als in der PlaG, der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht signifikant (KI: 95% [0.02; 1.59], p=0.10). Savino et al. (2010) stellten bei der ProG im Vergleich zur PlaG über die Studienzeit hinweg eine signifikant höhere Reduktion der ***E. coli*** fest

(p=0.001). In der Studie von Sung et al. (2014) zeigte sich jedoch diesbezüglich zwischen der ProG und der PlaG kein signifikanter Unterschied (KI: 95% [-3.1; $1x10^7$], p=0.70); auch die Werte der Responders und Non-Responders in dieser Studie waren vergleichbar (p-Wert nicht ersichtlich). Savino et al. (2017) konnten weder innerhalb der ProG noch innerhalb der PlaG über die Studienzeit hinweg signifikante Unterschiede bezüglich des *E. coli*-Vorkommens feststellen (ProG: p=0.266, PlaG: p=0.605). In derselben Studie konnte zudem eine signifikant höhere Anzahl sowie Prozentzahl an *E. coli* bei den Säuglingen mit Koliken als bei den gesunden Kontrollkindern beobachtet werden (absolute Anzahl: p=0.0193, Prozentzahl: p=0.0085). Beim Vorkommen von ***C. butyricum*** konnten Savino et al. (2010) keinen signifikanten Unterschied zwischen der ProG und der PlaG feststellen (p=0.458); bezüglich des **Ammoniaks** im Stuhl zeigte sich in derselben Studie innerhalb der ProG eine signifikante Reduktion über die Studienzeit hinweg (p<0.001).

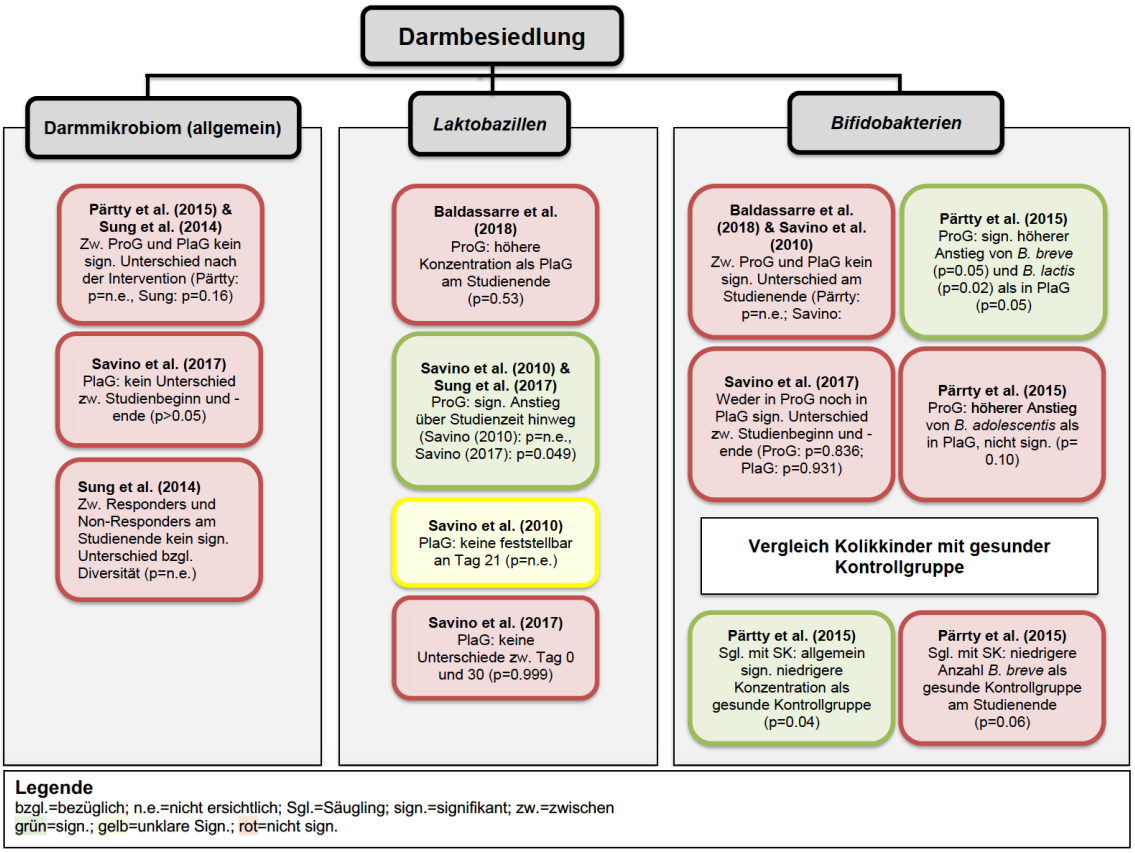


Abbildung 3 Unterkategorie Darmbesiedlung 1

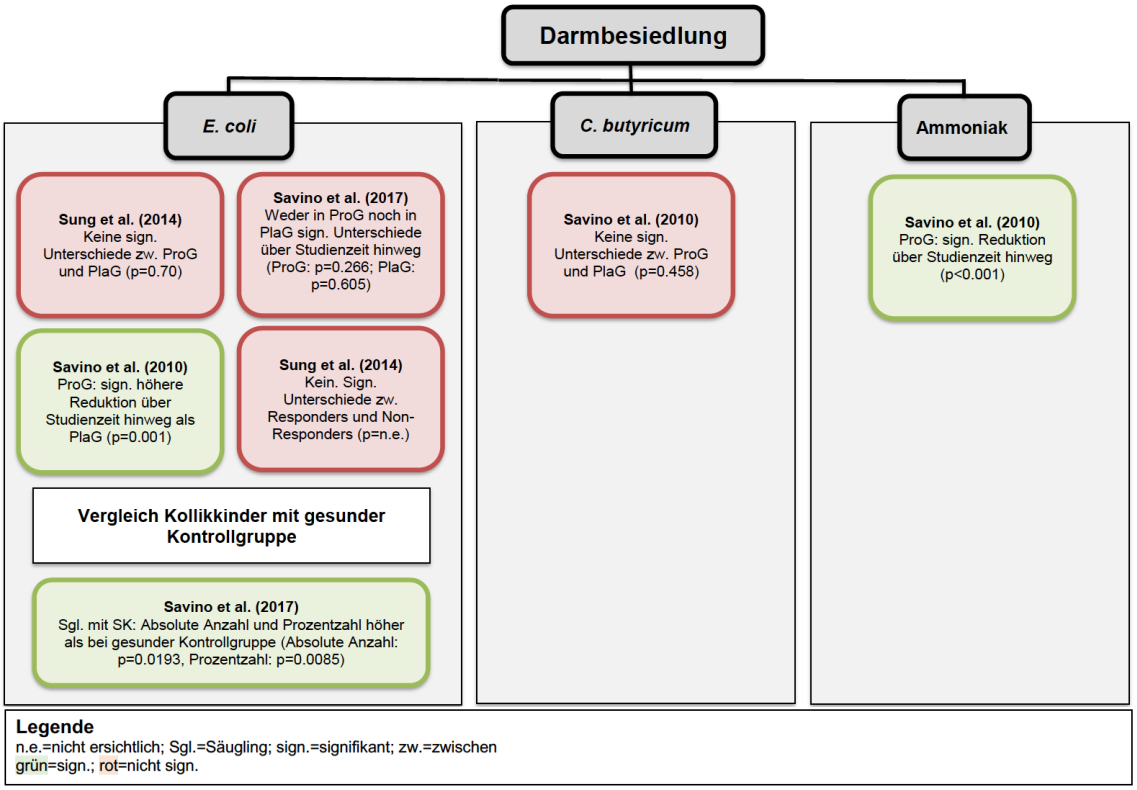


Abbildung 4 Unterkategorie Darmbesiedelung 2

4.3.4 Immunsystem/Marker

Bei den Ergebnissen, welche das Immunsystem sowie die Marker betreffen, wurden die nachfolgenden sieben Unterkategorien untersucht. Calprotektin-Level (3 Studien), FOXP3 und RORγ (2 Studien), Treg (2 Studien), TLR2 (1 Studie), TLR4 (1 Studie), Alanin-Vorkommen (1 Studie) und 2-Oxoisocaproat-Vorkommen (1 Studie).

Es zeigte sich bezüglich des **Calprotektin-Levels** in Sung et al. (2014) kein Unterschied zwischen der ProG und der PlaG (KI: 95% [-125.9; 60.7], p=0.49), in der Studie von Pärtty et al. (2015) war in beiden Gruppen kein Effekt der Intervention vorhanden (KI: 95% [-270; 270], p=1.00). In Savino et al. (2017) war die Reduktion des Calprotektins an Tag 30 innerhalb der PlaG nicht signifikant (p=0.23). In der ProG konnten Savino et al. (2017) zum selben Zeitpunkt eine signifikante Reduktion feststellen (p=0.0001), Sung et al. (2014) konnten bei den Responders ein signifikant niedrigeres Level festellen als bei den Non-Responders (KI: 95% [5.1; 188.1], p=0.04) und Savino et al. (2017) zeigten, dass Kinder mit Koliken im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern eine signifikant höhere Konzentration an Calprotektin aufweisen (p=0.0001). In zwei Studien zeigt sich innerhalb der ProG eine signifikante Erhöhung des **FOXP3**-Werts von Tag 0 zu Tag 30 (Savino et al., 2017: p=0.009 und Savino et al., 2018: p=0.009). In Savino (2017) resultierte daraus innerhalb der ProG eine signifikante Reduktion des **RORγ/FOXP3 mRNA-Verhältnisses** (p=0.028). Innerhalb der PlaG gab es bezüglich

dieses Verhältnisses in derselben Studie keine signifikanten Unterschiede von Tag 0 bis Tag 30 (p=0.19). In Savino et al. (2018) gab es innerhalb der PlaG keine signifikanten Unterschiede bezüglich des FOXP3-Werts zwischen Tag 0 und Tag 30 (p=0.523). Die Studie von Savino et al. (2017) konnte zudem keinen signifikanten Unterschied zwischen den an Kolik leidenden Säuglingen und einer gesunden Kontrollgruppe bezüglich des RORγ/FOXP3 mRNA-Verhältnisses feststellen (p-Wert sowie genauer Zeitpunkt dieser Aussage nicht ersichtlich). Bezüglich der **Treg** mRNA zeigte sich in Savino et al. (2018) innerhalb der PlaG eine nicht signifikante Reduktion am Studienende (p=0.523), sowie innerhalb der ProG über die Studienzeit hinweg eine signifikante Erhöhung gemäss den Aussagen im Text (p=0.009), anhand der Grafik ist der Wert jedoch nicht signifikant (p=0.09). Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den beiden Werten wird nicht aufgeführt. Savino et al. (2017) zeigten innerhalb der ProG eine signifikante Reduktion des **Th17/Treg**-Verhältnisses am Ende der Studienzeit auf (p=0.028). In Savino et al. (2018) zeigten sich bei Kindern mit Koliken höhere Treg-Werte als bei Kindern ohne Koliken, der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht signifikant (p=0.286). In Savino et al. (2018) zeigte sich sowohl in der ProG als auch in der PlaG eine signifikante Erhöhung des **TLR2** (ProG: p=0.0044, PlaG: p=0.007) und **TLR4** (ProG: p=0.006, PlaG: p=0.0379) von Studienbeginn bis -ende. Bezüglich des TLR2 zeigte sich in derselben Studie bei Kindern mit Koliken ein höheres Level als bei Kindern ohne Koliken, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0.583). Die Werte von TLR4 sind bei Kindern mit und ohne Koliken in Savino et al. (2018) vergleichbar (p=0.915). Innerhalb der PlaG zeigte sich in Baldassarre et al. (2018) bezüglich des **Alanin-Vorkommens** (p=0.0328) **und des 2-Oxoisocaproat-Vorkommens** (p=0.00254) eine signifikante Erhöhung über die Studienzeit hinweg.

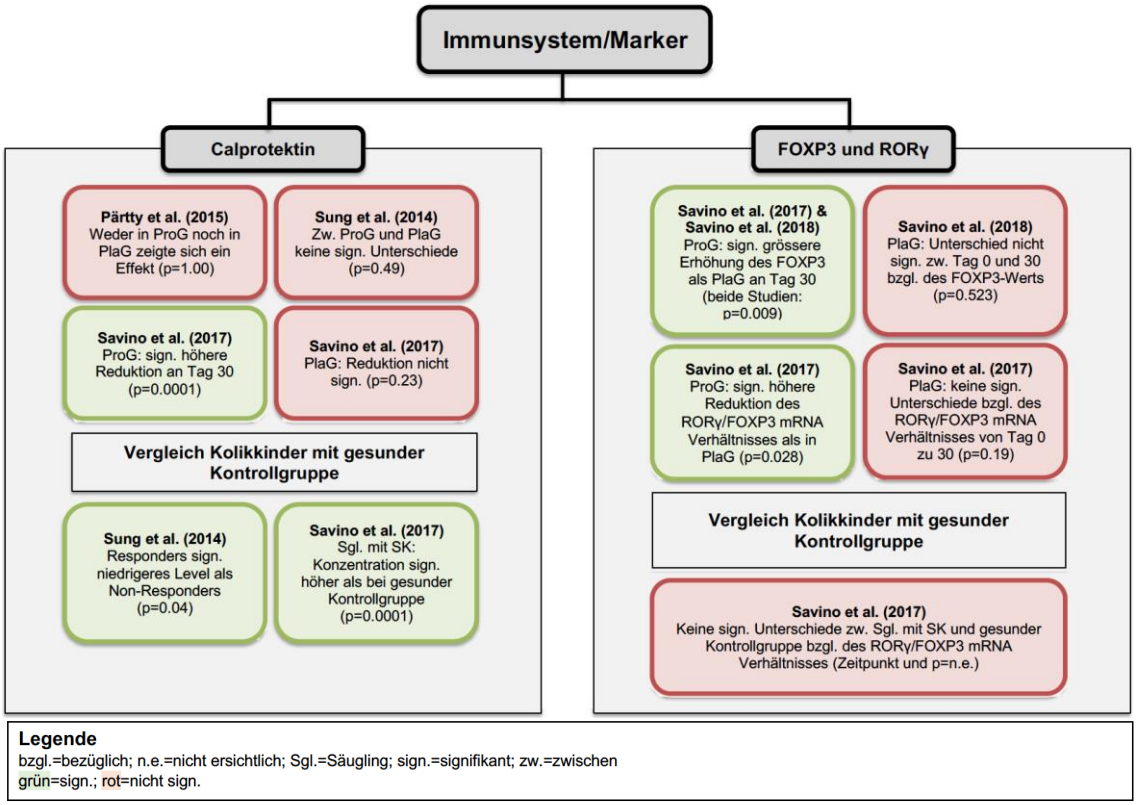


Abbildung 5 Unterkategorie Immunssystem/Marker 1

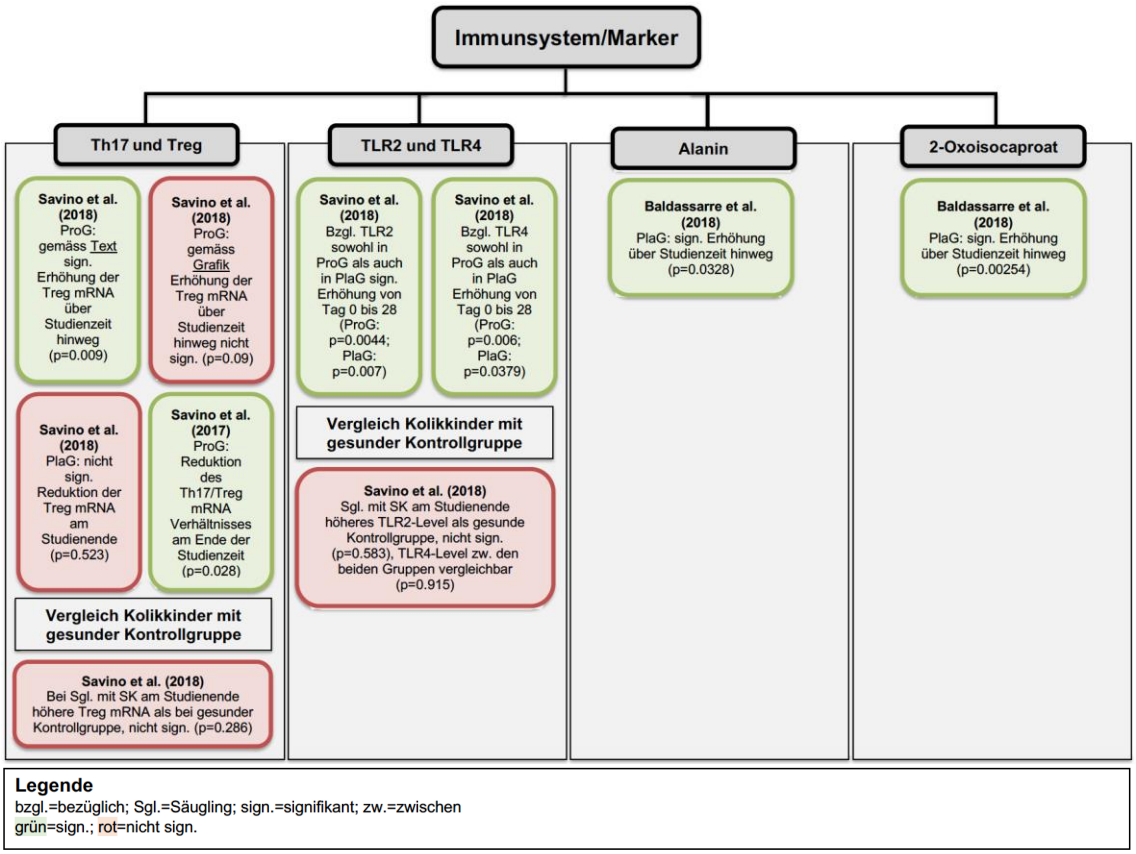


Abbildung 6 Unterkategorie Immunsystem/Marker 2

4.3.5 Somatische Komponenten

Bei den somatischen Komponenten wurden die folgenden neun Unterkategorien untersucht: Gewichtszunahme (5 Studien), Längenwachstum (2 Studien), Kopfumfang (2 Studien), Stuhlgangfrequenz (3 Studien) und -konsistenz (1 Studie), Aufstossen (2 Studien), Konstipation (1 Studie), Schlafdauer (2 Studien) sowie Intoleranzen/NW (9 Studien).

Bezüglich der anthropometrischen Daten konnten in fünf Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der ProG und der PlaG bei den nachfolgenden Punkten festgestellt werden: **Gewichtszunahme** (Baldassarre et al., 2018: p>0.05; Chau et al., 2015: p=0.28; Dupont et al., 2010: p-Wert nicht ersichtlich; Pärtty et al., 2015: p=0.54 und Savino et al., 2010: p=0.14), **Längenwachstum** (Baldassarre et al., 2018: p>0.05 und Chau et al., 2015: p=0.99) und **Kopfumfang** (Baldassarre et al., 2018: p>0.05 und Chau et al., 2015: p=0.86). In drei Studien zeigten sich über die Studienzeit hinweg keine signifikanten Unterschiede zwischen der ProG und der PlaG bezüglich der **Stuhlgangfrequenz** (Baldassarre et al., 2018: p>0.05; Pärtty et al., 2015: p-Wert nicht ersichtlich und Savino et al., 2010: p=0.906). In Baldassare et al. (2018) zeigte sich zudem an allen Messpunkten kein Unterschied bei der **Stuhlgangkonsistenz** zwischen der ProG und der PlaG (p>0.05). Zwei Studien wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des **Aufstossens** zwischen der ProG und der PlaG auf (Gerasimov et al., 2018: p=0.311 und Savino et al., 2010: p=0.669). Pärtty et al. (2015) konnten jedoch über die Studienzeit hinweg in der ProG signifikant weniger Aufstossen beobachten als in der PlaG (KI: 95% [1.36; 28.04], p=0.04). Bezüglich der **Konstipation** zeigten sich in zwei Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der ProG und der PlaG (Gerasimov et al., 2018: p=0.315 und Savino et al., 2010: p=0.383). Gerasimov et al. (2018) zeigten sowohl in der ProG und als auch in der PlaG am Studienende eine leichte Erhöhung der **Schlafdauer** (p-Werte nicht ersichtlich), der Unterschied zwischen den Gruppen ist dabei nicht signifikant (p=0.489). Sung et al. (2014) konnten nach einem Monat eine signifikant niedrigere Schlafdauer in der ProG als in der PlaG feststellen (KI: 95% [99; -3], p=0.04), nach sechs Monaten war die Dauer in den beiden Gruppen vergleichbar (KI: 95% [-66; 68], 0.97). Bezüglich des Auftretens von **Intoleranzen/NW** zeigte sich in Baldassarre et al. (2018) kein signifikanter Unterschied zwischen der ProG und der PlaG (p-Werte nicht ersichtlich). In drei Studien traten weder in der ProG noch in der PlaG NW auf (Chau et al., 2015; Savino et al., 2017 und Szajewska et al., 2013, in allen Studien p-Werte nicht ersichtlich). Bei drei Studien wurden keine auf das Studienprodukt bezogene NW erkannt (Pärtty et al., 2015; Savino et al., 2010 und Sung et

al., 2014, in allen Studien p-Werte nicht ersichtlich). Dupont et al. (2010) unterteilten die aufgetretenen NW in jegliche Ursachen und fütterungsbedingte Ursachen. Bei den NW jeglicher Ursache konnten sie keinen Unterschied zwischen der ProG und der PlaG feststellen (p=0.129), bei den fütterungsbedingten NW stellten sie jedoch bei der ProG signifikant weniger NW fest (p=0.011). Gerasimov et al. (2018) stellten bei ihren vier Unterkategorien der NW jeweils keinen signifikanten Unterschied fest (intensives Schreien: p=0.173, Durchfall: p=0.311, Konstipation: p=0.315 und Aufstossen: p=0.311), bei der Zusammenführung der vier gab es jedoch signifikant weniger NW in der ProG als in der PlaG (p=0.027).

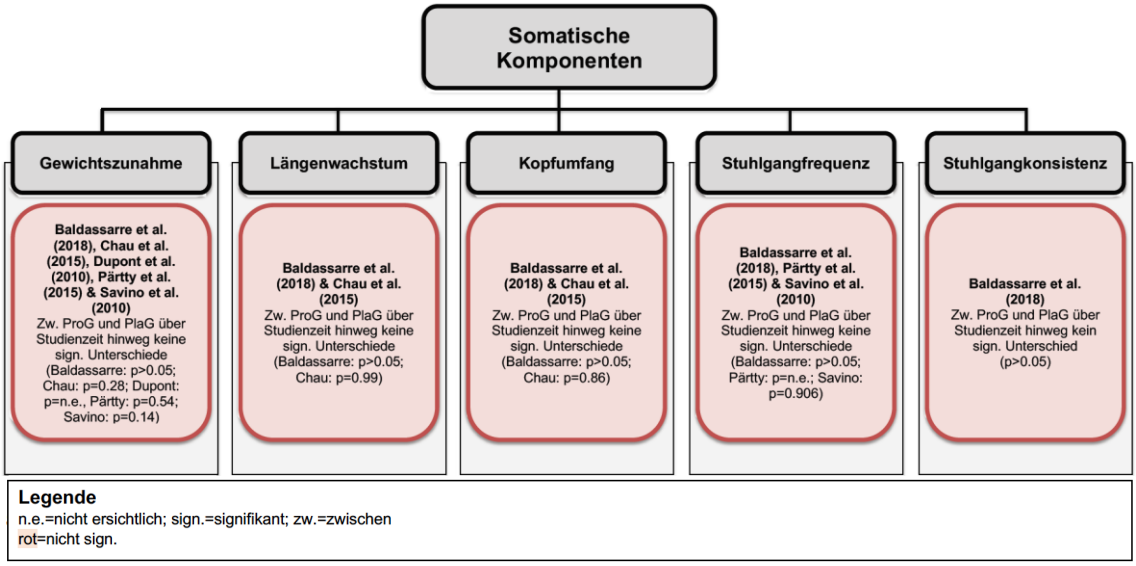


Abbildung 7 Unterkategorie somatische Komponenten 1

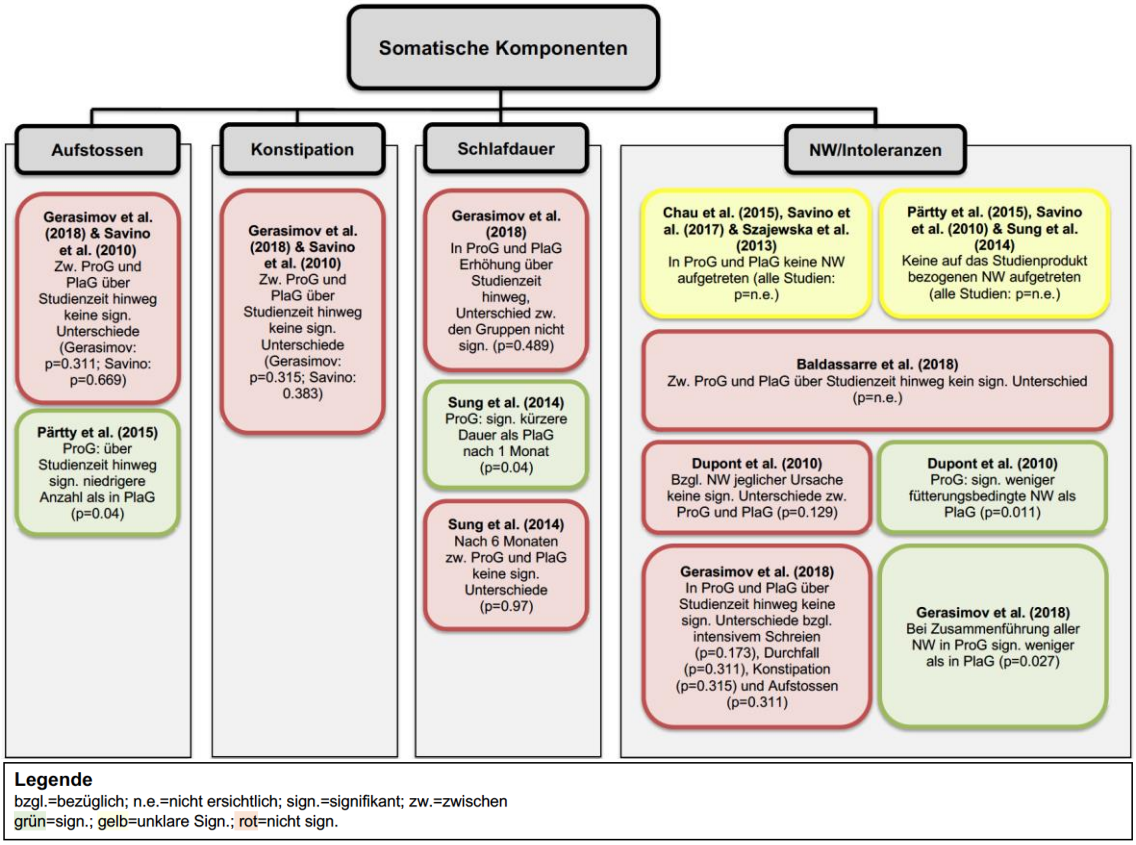


Abbildung 8 Unterkategorie somatische Komponenten 2

4.3.6 Psychosoziale Komponenten

Bei den psychosozialen Komponenten der Ergebnisse wurden die Aspekte der elterlichen Zufriedenheit (3 Studien), der Lebensqualität der Familie (3 Studien) sowie der mütterlichen Depressionen (2 Studien) berücksichtigt.

Dupont et al. (2010) zeigten sowohl in der ProG als auch in der PlaG eine signifikante Erhöhung der **elterlichen Zufriedenheit** verknüpft mit einer Besserung der gastrointestinalen Symptome des Säuglings ($p<0.001$). In zwei Studien konnte in der ProG eine signifikant höhere elterliche Zufriedenheit festgestellt werden als in der PlaG, in Gerasimov et al. (2018) war dies v.a. bedingt durch einen besseren Verlauf der SK (Gerasimov et al., 2018: Tag 12: $p=0.035$, Tag 26: $p=0.008$ und Savino et al., 2017: Tag 30: $p=0.00001$). Bezüglich der **Lebensqualität der Familie** konnten in Baldassarre et al. (2018) an Tag 7 keine signifikanten Unterschiede zwischen der ProG und der PlaG verzeichnet werden ($p=0.11$), an Tag 14 ($p=0.02$) und Tag 21 ($p=0.001$) war die Lebensqualität jedoch in der ProG signifikant höher als in der PlaG. Bei Szajewska et al. (2013) zeigte sich dagegen bereits an Tag sieben eine signifikant höhere Lebensqualität in der ProG als in der PlaG (KI: 95% [1.9; 3.0], $p<0.0001$), dies auch an Tag 21 (KI: 95% [3.0; 3.4], $p<0.0001$) und Tag 28 (KI: 95% [3.2; 3.8], $p<0.0001$). In Sung et al. (2014)

war die elterliche Lebensqualität nach einem Monat (KI: 95% [-0.1; 0.0], p=0.11) und nach sechs Monaten (KI: 95% [-0.1; 0.0], p=0.07) vergleichbar zwischen der ProG und der PlaG. Die zwei in Sung et al. (2014) zusätzlich untersuchten Ergebnismasse family-functioning und infant-functioning zeigten zwischen der ProG und der PlaG keine signifikanten Unterschiede (family-functioning: nach einem Monat: KI: 95% [-6.1; 4.7], p=0.80 und nach sechs Monaten: KI: 95% [-5.5; 7.6], p=0.76; infant-functioning: nach sechs Monaten: KI: 95% [-3.1; 4.8], p=0.66). Gerasimov et al. (2018) konnten bezüglich **mütterlichen Depressionen** sowohl in der ProG als auch in der PlaG einen leichten Rückgang des EPDS-Scores am Studienende an Tag 28 feststellen; sowohl in Gerasimov et al. (2018) als auch in Sung et al. (2014) waren die Unterschiede in den Werten des EPDS zwischen der ProG und der PlaG nicht signifikant (Gerasimov et al., 2018: p=0.247 und Sung et al., 2014: nach einem Monat: KI: 95% [-0.7; 1.9], p=0.36 und nach sechs Monaten: KI: 95% [-1.6; 1.3], p=0.84).

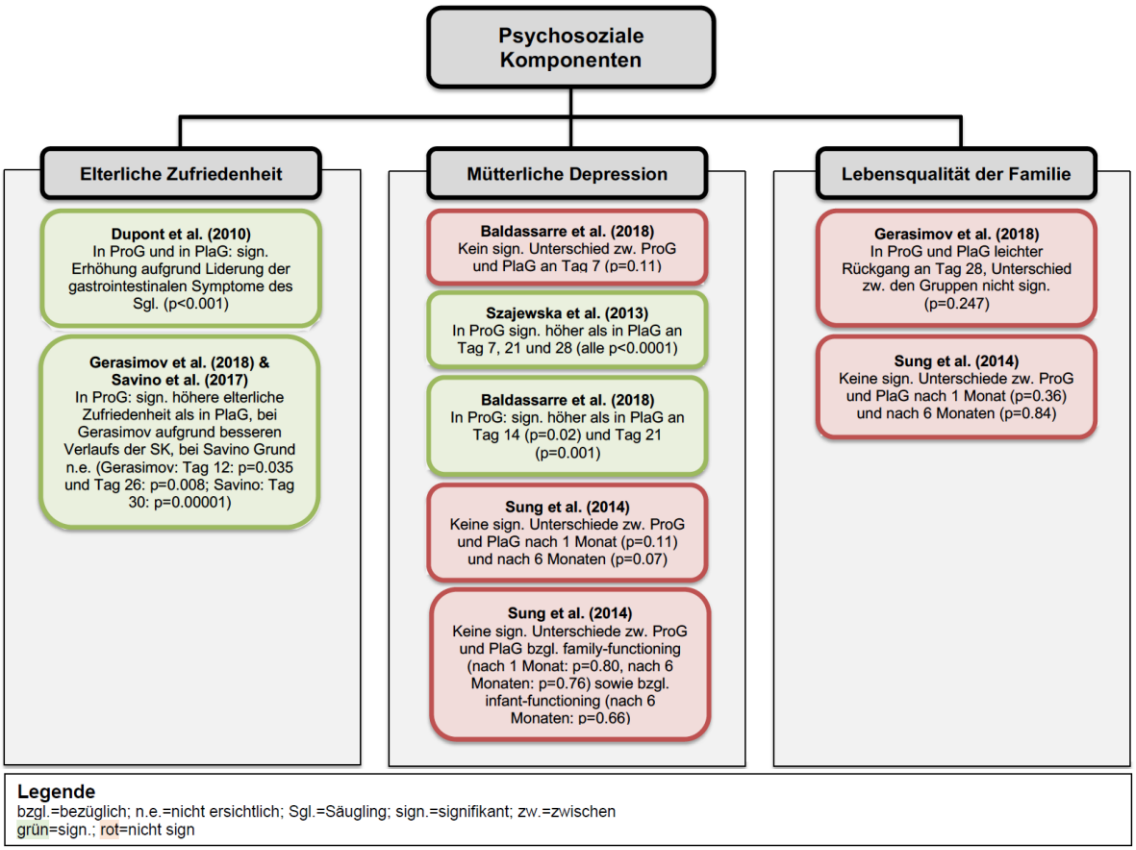


Abbildung 9 Unterkategorie psychosoziale Komponenten

4.3.7 Unvorhergesehenes

Es wurde in keiner Studie ein unvorhergesehenes Ergebnismass gefunden.

4.4 Synthese nach Ursache-Wirkungs-Beziehung

Wie im Methodenteil dargelegt, wurden die Ergebnisse im Ergebnissteil in sieben Kategorien dargestellt. Dabei war es das Ziel, die U-/SD aufgrund der in den eingeschlossenen Studien ersichtlichen Priorisierung dieses Aspekts an den Anfang zu stellen. Daran haben die Autorinnen dieser Arbeit den Fortbestand der Koliken, die Auswirkungen auf den Körper mit ihren jeweiligen Kategorien und die psychischen Komponenten sinnvoll angegliedert. Diese Einteilung erscheint insofern sinnvoll, als dass sie der Leserschaft darlegt, welche Schwerpunkte in den Studien gesetzt wurden. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurde den Autorinnen dieser Arbeit bewusst, dass aufgrund der Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Ergebnismassen und ihren möglichen Auswirkungen aufeinander in der Diskussion eine darauf angepasst, abgeänderte Gliederung nach der Ursache-Wirkungs-Beziehung sinnvoll erscheint. Diese Änderung ist in der Abbildung 10 grafisch dargestellt. Der Diskussionsteil wird dementsprechend mit den Kategorien Darmbesiedlung sowie Immunsystem/Marker eingeleitet, um mögliche Ursachen für die Entstehung von SK und deren Beeinflussung durch die PB-Gabe aufzuzeigen und zu diskutieren. Logisch angegliedert folgen daraufhin die Kategorien Unruhe- und Schreiverhalten sowie Fortbestehen von Koliken, um die Wirkung von PB zu evaluieren. Anschliessend werden in der Kategorie somatische Komponenten und NW die Auswirkungen des PB-Produkts auf den Körper diskutiert. Zum Schluss wird die Kategorie psychosoziale Komponenten angegliedert, um die Folgen der SK auf die Familie sowie die Veränderungen durch die PB-Gabe zu beleuchten.

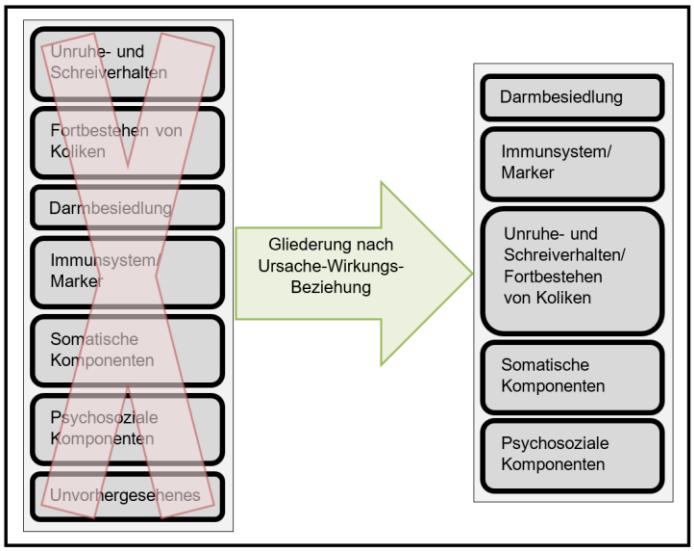


Abbildung 10 Gliederung nach Ursache-Wirkungs-Beziehung

5 Diskussion

Im Diskussionsteil werden die zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit relevanten Ergebnisse aus den 10 eingeschlossenen Studien nach der neuen Gliederung diskutiert. Darin eingebettet findet ein Einbezug der aktuellen Literatur statt. Die Ergebnisse und deren Zusammenhänge werden dabei aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet und das Modell der Gesundheitsförderung wird in die Diskussion integriert.

5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse nach Kategorien

5.1.1 Darmbesiedlung

In drei Studien konnte im **Darmmikrobiom** allgemein gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen der ProG und der PlaG beobachtet werden, sobald jedoch genauer auf einen Bestandteil geachtet wird, ist beispielsweise bei der Besiedlung durch ***Laktobazillen*** in drei Studien ein grösseres Auftreten in der ProG nachweisbar als in der PlaG. Dies ist höchstwahrscheinlich unter anderem dadurch bedingt, dass die in den Studien verwendeten PB-Produkte *Laktobazillen* enthalten. Alle Kinder, bei welchen die Effekte des PB auf die Anzahl *Laktobazillen* untersucht wurden, sind mehrheitlich oder ausschliesslich gestillt worden; dies spielt insofern eine Rolle, als dass die in der Muttermilch enthaltenen Präbiotika die Verbreitung eben dieser Bakterien fördern (Bischoff, 2009). Es wäre daher interessant, inwiefern sich die Besiedlung mit *Laktobazillen* zwischen den Gruppen unterscheiden würde, wenn dieser Aspekt bei mit Formula ernährten Säuglingen untersucht werden würde; keine der 10 eingeschlossenen Studien kann dies abdecken. Anabrees et al. (2013) nannten eine niedrige Besiedlung nutzbringender *Laktobazillen* als ein möglicher Grund für die Entstehung von SK, somit können die oben genannten Erhöhungen der *Laktobazillen* als positiver Aspekt zur Reduktion der SK gewertet werden.

In drei Studien konnten zwischen ProG und PlaG keine Unterschiede in den Zahlen der ***Bifidobakterien*** festgestellt werden. Diese Säuglinge waren alle ausschliesslich oder mehrheitlich gestillt und erhielten somit durch die Muttermilch Präbiotika, welche die Ansiedlung von PB unterstützen (Bischoff, 2009). Diejenigen Studien, welche zusätzlich zu der PB-Gabe noch die PB unterstützenden Präbiotika im Studienprodukt verabreicht haben, untersuchten jedoch das Auftreten der *Bifidobakterien* im Stuhl nicht. Somit kann nicht beurteilt werden, ob die Präbiotikazugabe die Besiedlung zusätzlich positiv beeinflusst hat. Eine Studie konnte einen signifikanten Anstieg der *Bifidobakterien* in der ProG im Vergleich zur PlaG feststellen. Zusätzlich konnte diese Studie zeigen, dass die Anzahl der *Bifidobakterien* bei Kolikkindern signifikant tiefer ist als bei

gesunden Kontrollkindern. Wie in Rhoads et al. (2018) beschrieben, haben *Bifidobakterien* eine entzündungshemmende Wirkung. Diese Ergebnisse könnten also darauf hindeuten, dass bei Kolikkindern höhere Entzündungswerte vorliegen, worauf in der Kategorie Immunsystem und Marker bezüglich des Calprotektins noch näher eingegangen wird.

In zwei Studien konnte bezüglich der Besiedlung mit ***E. coli*** zwischen ProG und PlaG kein signifikanter Unterschied im Stuhlgang der Säuglinge festgestellt werden. In einer Studie wurde bei Kolikkindern im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern signifikant mehr *E. coli* festgestellt, dies würde die Theorie der Mitbeteiligung von Gas produzierenden *E. coli* beim Vorhandensein von SK stützen (Batt & Tortorello, 2014). Zudem wurde in einer Studie eine signifikant höhere Reduktion in der ProG festgestellt, was die These der hemmenden Auswirkung von PB auf die Verbreitung pathogener Keime stützt (Mu et al., 2018). Es konnte bezüglich des **Ammoniaks** im Stuhl in einer Studie innerhalb der ProG eine signifikante Reduktion beobachtet werden. Das Auftreten von Ammoniak in Form des giftigen Ammoniakgases kann gemäss Schmidt-Fuchs und Schnitzer (2018) zu körperlichen Belastungen führen und somit allenfalls das Auftreten von Beschwerden der Koliken erklären. Savino et al. (2018) beschreiben ein Absenken des pH-Werts im Darm durch PB, wodurch die Entstehung des für den Körper gefährlichen Ammoniakgases durch einen unphysiologischen pH-Anstieg verhindert wird.

Das Mikrobiom könnte die Entstehung von Koliken mitbeeinflussen, oder aber das Auftreten von Koliken verändert das Mikrobiom und begünstigt somit ihr Fortbestehen.

5.1.2 Immunsystem/Marker

Gemäss aktueller Literatur besteht eine sich gegenseitig beeinflussende Verbindung zwischen dem Darmmikrobiom und dem Immunsystem; kommen diese Beziehungen aus dem Gleichgewicht, entstehen von der physiologischen Funktion abweichende Aktivitäten des Immunsystems (Forbes, van Domselaar & Bernstein, 2016). Gemäss Lange und Barrett (2015) können solche falschen Reaktionen beispielsweise bei entzündlichen Prozessen innerhalb des Darms im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder, wie beispielsweise der Colitis, entstehen. Wie sich dies beim Krankheitsbild der SK verhält, ist noch nicht abschliessend geklärt (Pärtty, Kalliomäki, Salminen & Isolauri, 2017). In zwei Studien konnte kein Effekt der PB-Gabe auf den **Calprotektinwert** beobachtet werden. Eine Studie konnte jedoch bei den Kolikkindern einen signifikant höheren Calprotektinwert feststellen als bei gesunden Kontrollkindern. Dies bedeutet, dass die Forschenden bei den Kolikkindern höhere Entzündungswerte festgestellt haben. In derselben Studie konnte in der ProG anschliessend eine signifikante Reduktion

dieses Wertes erreicht werden, wohingegen in der PlaG die Reduktion nicht signifikant war. Dieser Effekt der Reduktion des Entzündungsmarkers kann möglicherweise auf die PB-Gabe zurückgeführt werden. Diese Studie kann also sowohl die These des Auftretens erhöhter Entzündungsparameter bei Koliken von Rhoads et al. (2018) stützen als auch aufzeigen, dass PB beim Lindern dieser Entzündung allenfalls eine Rolle spielen können (Bischoff, 2009). Den PB wird zudem die Funktion zugeschrieben, die Entstehung und Funktionsfähigkeit von **Treg** zu fördern (Mu et al., 2018), diese spielen eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung einer Homöostase im Darm (Dwivedi et al., 2016). Anhand von FOXP3 lassen sich Treg nachweisen; dieser Marker ist in zwei Studien in der ProG am Studienende signifikant erhöht, was auf eine Auswirkung der PB-Gabe hindeuten könnte. Zusätzlich wird dies in einer Studie durch einen fehlenden Unterschied des FOXP3-Werts zwischen Studienbeginn und -ende in der PlaG unterstützt. Auch Treg an sich ist in derselben Studie am Studienende in der ProG erhöht. Wie auch bei Treg handelt es sich bei **Th17** um eine Differenzierung von T-Zellen, die Th17 besitzen proinflammatorische Eigenschaften und stehen in einem engen Verhältnis mit den Treg, wobei Th17 eine Aussage bezüglich des Infektionsgrades ermöglichen (Diller, Kudchadkar, Delman, Lawson, & Ford, 2016). Dabei stehen verminderte Treg-Werte im Zusammenhang mit einer durch Th17 induzierten, potenziell gefährlichen Autoimmunität (Diller et al., 2016). Das **Th17/Treg-Verhältnis** zeigt daher durch die signifikante Reduktion in der ProG in einer Studie einen positiven Effekt auf die Entzündungsabläufe im Körper der Säuglinge. Dies wurde möglicherweise durch die PB-Gabe beeinflusst, jedoch fehlt in der Studie der Vergleich des Th17/Treg-Verhältnisses der PlaG. Wären Informationen der PlaG gegeben, wäre eine genauere Aussage der PB-Wirkung möglich. Werden die Änderungen im Verhältnis der beiden Marker der spezifischen T-Zellen (RORγ von Th17 und FOXP3 von Treg) in einer Studie über die Studienzeit hinweg beobachtet, zeigen sich beim RORγ/FOXP3-Verhältnis vergleichbare Verläufe wie beim Th17/Treg-Verhältnis. Bei beiden Verhältnissen fand in der ProG eine signifikante Reduktion statt, was die zuvor genannte Aussage bezüglich des positiven Effekts von PB auf Entzündungsabläufe stützt. Innerhalb der PlaG fand keine signifikante Veränderung statt; dies stützt die These des möglichen Einflusses der PB-Gabe auf Immunreaktionen und somit auf die Linderung der Koliken zusätzlich (Mu et al., 2018). Der fehlende Unterschied bezüglich des RORγ/FOXP3 mRNA-Verhältnisses beim Vergleich zwischen gesunden und kranken Kindern in einer Studie lässt hingegen den Einfluss dieser Marker auf das Vorhandensein der Koliken hinterfragen. Die in einer Studie festgestellte signifikante Erhöhung der Alaninwerte in der PlaG lassen sich auch in anderen Krankheitsbildern, wie beispielsweise dem iritable bowel syndrome, beobachten (Ponnusamy, Choi, Kim, Lee & Lee, 2011). Die feh-

lende Erhöhung des Alanins in der ProG lässt darauf schliessen, dass PB möglicherweise einen hemmenden Einfluss aufweisen. Die Erhöhung der organischen Säure 2-Oxoisocaproat innerhalb der PlaG stützt die These aus der Tierstudie von Kawase et al. (2017), bei welcher eine Beeinflussung des Neuroimmunsystems durch organische Säuren vermutet wird; dies könnte die These eines möglichen Einflusses der SK auf die Gehirnfunktion sowie -entwicklung von Mai et al. (2018) stützen.

5.1.3 Unruhe- und Schreiverhalten/Fortbestehen von Koliken

Bezogen auf das Unruhe- und Schreiverhalten der Säuglinge zeigten sich bereits nach sieben Tagen in drei Studien signifikant positive Effekte der PB-Produkte. Mit fortschreitender Dauer der Studienzeit nahm die Anzahl Studien, bei welchen die PB-Verabreichung eine Verminderung der kindlichen U-/SD bewirkte, stetig zu. Dies deutet möglicherweise darauf hin, dass PB eine gewisse Zeit benötigen, bis ein allfälliger Effekt beobachtet werden kann. Am Ende der 21-30 Tage andauernden Studienzeit weisen 7/10 Studien einen signifikant höheren Rückgang der U-/SD oder auch ein schnelleres Absinken derselben in der ProG auf. Auch bezüglich der Reduktion der Kolikstärke, gemessen an der elterlichen Wahrnehmung in zwei Studien, zeigen sich über die Studienzeit hinweg in der ProG bessere Verläufe als in der PlaG. Die Theorie von Xu et al. (2015), dass PB zur Linderung von SK beitragen, wird zudem dardurch gestützt, dass in einer Studie in der PlaG im Vergleich zur ProG bei mehr Säuglingen keine Veränderungen der SK im Verlauf der Studienzeit beobachtet werden konnten. Bei den drei verbleibenden Studien zeigten sich abweichende Ergebnisse, so kann in Dupont et al. (2010) kein Unterschied beobachtet werden, da bei beiden Gruppen die SD signifikant sank. Bei Pärrty et al. (2015) konnten in den Tagebüchern und den Interviews gegenteilige Ergebnisse beobachtet werden. Wie diese grosse Diskrepanz zwischen den Erhebungsinstrumenten entstehen konnte, wird in der Studie nicht näher untersucht und ist im Nachhinein schwer nachvollziehbar. In der dritten Studie von Sung et al. (2014) sind bezogen auf die U-/SD über die Studienzeit hinweg signifikant schlechtere Ergebnisse in der ProG festgehalten worden. Die signifikant höhere U-/SD kam dabei vorwiegend dadurch zustande, dass die UD im Verhältnis zur SD stark erhöht war. Dies ist laut der Autorenschaft möglicherweise beeinflusst durch den Umstand, dass die Säuglinge in der PlaG von ihren Betreuungspersonen mehr getragen und gehalten wurden (durchschnittlich 40-60 min/d länger) als die Säuglinge in der ProG; der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war dabei jedoch nicht signifikant. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass gemäss Kirkilionis (2013) die Nähe und der Bezug zu der Betreuungsperson zur Beruhigung des Säuglings und somit möglicherweise zur Minderung von SK beitragen können. Die negativen Ergebnisse aus Sung et al. (2014)

zeigten sich mehrheitlich bei den mit Formula ernährten Säuglingen; bei der Untergruppe der gestillten Säuglinge gab es keinen Unterschied zwischen der ProG und der PlaG, weder positiv noch negativ. Eine mögliche Erklärung dafür könnte darin liegen, dass bei gestillten Kindern durch die Aufnahme der in der Muttermilch enthaltenen GOS sowie FOS die Ausbreitung des PB im Darm gefördert und dessen Wirkung dadurch unterstützt wird (Bischoff, 2009). Die relativ tiefe *L. reuteri*-Besiedlung von 45% nach der PB-Gabe bei gleichzeitig gemessener hoher Compliance der Betreuungspersonen könnte die obengenannte Theorie stützen. Somit hat die fehlende Hilfestellung des Präbiotikums bei den formulaernährten Säuglingen möglicherweise Auswirkungen auf deren Ergebnisse und dadurch auch auf diejenigen der Populationen mit beiden Ernährungsformen. Dieser Umstand könnte die allgemein weniger positiven bis negativen Ergebnisse von Dupont et al. (2010), Pärrty et al. (2015) und Sung et al. (2014), welche die Ernährungsart betreffend allesamt Mischpopulationen aufweisen, beeinflusst haben. In den sieben restlichen Studien wurden die Säuglinge hingegen allesamt ausschliesslich oder prädominant gestillt. Daraus entsteht die Hypothese, dass die Basisbedingungen der Darmflora die Ausbreitung und damit einhergehend die Wirksamkeit der Gabe von PB massgebend beeinflussen.

Ein weiterer Aspekt innerhalb der Thematik von SK ist die elterliche Wahrnehmung deren Stärke. In zwei Studien konnte in der ProG gemäss elterlichen Aussagen eine signifikant höhere Reduktion der Kolikstärke beobachtet werden. Die Wahrnehmung der Eltern spielt insofern eine Rolle, als dass eine elterliche Verunsicherung oder Überforderung gemäss Koletzko (2019) durch die Auswirkung äusserlicher Reize auf den Säugling die Symptome der Koliken negativ beeinflussen können. Wird also durch die Verabreichung von PB eine Reduktion der Intensität der kindlichen Symptome erreicht, hat dies nicht nur positive Effekte auf den Säugling, sondern auf das gesamte, sich gegenseitig beeinflussende Familienkonstrukt, was sich wiederum positiv auf die SK auswirkt. Zudem kann bezüglich des Fortbestehens von Koliken festgehalten werden, dass in allen Studien am Studienende eine signifikant höhere Anzahl Säuglinge in der ProG weniger als drei Stunden pro Tag schrien. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine Supplementierung mit PB-Produkten die kindliche SD soweit reduzieren kann, dass die Säuglinge nach der Intervention nach Definition signifikant häufiger nicht mehr an Koliken leiden. In der Mehrheit der Studien zeigte sich unabhängig von der PB-Gabe in beiden Gruppen im Verlauf der Studienzeit eine Reduktion der U-/SD der Säuglinge. Anhand dieser Reduktion, sowohl in der ProG als auch in der PlaG, kann die Hypothese der Selbstlimitierung von SK beobachtet werden (Buderus, 2013). Diese These wird zusätzlich gestützt durch das Ergebnis einer Studie, bei welchem sechs

Monate nach Studienende kein signifikanter Unterschied in der U-/SD zwischen der ProG und der PlaG beobachtet werden konnte. Der Umstand, dass während der Studienzeit eine Besserung in der ProG grösstenteils früher und in einem höheren Mass stattfand, lässt darauf schliessen, dass eine PB-Gabe die Linderung dieses Koliksymptoms beschleunigen und unterstützen kann und somit förderlich ist.

5.1.4 Somatische Komponenten

In allen Studien, welche die anthropometrischen Daten untersucht haben, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der ProG und der PlaG bezüglich Gewichtszunahme, Längenwachstum und Kopfumfang. Dies stützt die Beobachtungen von Xu et al. (2015), dass eine PB-Gabe diese Parameter nicht beeinflusst. Bezüglich der Frequenz sowie der Konsistenz des Stuhlgangs und damit einhergehend der Konstipation konnten in den Studien keine Unterschiede zwischen Säuglingen mit oder ohne probiotische Intervention festgestellt werden. Es wäre dabei interessant, in die Verlaufszahlen beider Gruppen Einblick zu erhalten sowie über Informationen dazu zu verfügen, wie sich die Ausscheidung der eingeschlossenen Säuglinge bei Studienbeginn verhielt, um damit die Evaluierung allfälliger Veränderungen zu ermöglichen. Dies im Hinblick darauf, dass PB möglicherweise einen Einfluss auf die Ausscheidung haben können (Sadeghzadeh, Rabieefar, Khoshnevisasl, Mousavinasab & Eftekhari, 2014). In drei Studien konnte bezüglich des Aufstossens zweimal kein Unterschied zwischen den Gruppen sowie einmal in der ProG weniger Aufstossen beobachtet werden. Durch die PB-Gabe sind bezüglich dieses Ergebnismasses bei dieser limitierten Anzahl Studien keine nachteiligen Effekte für den Säugling entstanden, möglicherweise kann sich die Verabreichung der PB positiv auf diesen Aspekt auswirken. Die Schlafdauer der Säuglinge wurde lediglich durch zwei Studien untersucht. Ein möglicher Einfluss der PB-Gabe auf die Schlafdauer könnte eine Auswirkung auf die familiäre Situation haben. Somit würde die Evaluation der Schlafdauer in künftigen Studien einen interessanten Aspekt darstellen. Neun Studien untersuchten allfällige Intoleranzen/NW, in acht davon konnten entweder keine festgestellt werden oder die aufgetretenen wurden nicht mit dem Studienprodukt in Verbindung gebracht. In den beiden Studien, welche Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen konnten, litten die Säuglinge der ProG signifikant weniger an Intoleranzen oder NW. Bei Studienbeginn fand teilweise keine Datenerhebung bezüglich der NW statt, somit ist der Einfluss der Gruppenkonstellationen auf den Verlauf der NW und damit einhergehend eine Beurteilung dieser Studienergebnisse erschwert. Die beobachteten Effekte können somit nicht definitiv der PB-Gabe zugeschrieben werden. Die Mehrheit der aufgeführten Ergebnisse dieser Kategorie konnten jedoch keine nachteiligen Effekte der Gabe von PB auf die Säuglin-

ge aufzeigen. Daraus kann eine gute Verträglichkeit von PB abgeleitet werden, was auch im Review von Kothari, Patel und Kim (2019) konkludiert wurde.

5.1.5 Psychosoziale Komponenten

Bezogen auf das Ausmass mütterlicher Depressionen wurden in zwei Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Nichtsdestotrotz erscheint es wichtig, diesen Aspekt zu untersuchen, da SK einen zusätzlichen Stressor darstellen, mit welchem Frauen in ihrer Rolle als Mutter konfrontiert werden können und der seinerseits das Verhalten des Säuglings negativ beeinflussen kann (Karadag et al., 2012). Durch die Erhebung des elterlichen Befindens in drei Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Linderung der Koliksymptome des Säuglings und einer steigenden Zufriedenheit der Eltern beobachtet werden. Zudem konnte in zwei von drei Studien im Verlauf der Studienzeit eine signifikant höhere Lebensqualität der Familie in der ProG erhoben werden. In der dritten Studie war die Lebensqualität in beiden Gruppen vergleichbar. Das elterliche Befinden ist insofern von Bedeutung, als dass die aus der Umgebung auf das Kind einwirkenden Reize gemäss Ghosh und Barr (2004) möglicherweise bei der Entstehung und dem Verlauf von SK eine Rolle spielen. Wird durch die Verabreichung von PB eine Linderung der Koliksymptome des Säuglings erreicht, reduzieren sich die elterlichen Stressoren oder ihre mögliche Überforderung durch die Verbesserung des kindlichen Zustands. Dies kann sich positiv auf die Eltern-Kind-Beziehung auswirken, da der Umgang der Eltern mit ihrem Säugling positiv beeinflusst wird und das Kind weniger negativen Reizen durch die Eltern ausgesetzt ist. Durch die Gabe von PB können die Symptome der SK möglicherweise schneller reduziert werden als durch ihren natürlichen, selbstlimitierenden Verlauf. Es ist dabei zu beachten, dass es sich bei PB um medizinische Produkte handelt, welche unter spezifischen Voraussetzungen, beispielsweise bei immungeschwächten Personen, auch gesundheitsschädigende Wirkungen entfalten können (Kothari et al., 2019). Daher ist es nicht empfehlenswert, jegliche Arten von PB-Produkten ohne Besprechung mit einer geschulten Fachperson anzuwenden (Draper et al., 2017). Obwohl die Gabe von PB als Möglichkeit zur beschleunigten Linderung der SK erscheint, sollte wenn immer möglich zu einem früheren Zeitpunkt interveniert werden. Eine Studie von Cox und Roos (2008) erforschte die mütterlichen Emotionen im Zusammenhang mit ihren an Koliken leidenden Säuglingen. Die Erkenntnisse dieser Studie zeigten, dass ein Vorhandensein der SK in den Müttern ein Gefühl von Angst, Schuldgefühlen und Versagen ausgelöst haben. Zudem war es ein Bedürfnis der Mütter, die Gründe für die SK zu verstehen (Cox & Roos, 2008). Beim anfänglichen Auftreten von SK sollte die zuständige Gesundheitsfachperson die Eltern daher sachgemäss zur Thematik aufklären (SHV, 2014). Eine

Aufklärung bezüglich der möglichen Gründe für das kindliche Verhalten kann das Coping der Eltern mit der Situation insofern fördern, als dass dieses Phänomen für sie verstehbar wird (SHV, 2014). Zudem sollen die Eltern nach dem Prinzip der Salutogenese darin unterstützt werden, eigene Strategien bezüglich des Umgangs mit der Situation zu entwickeln, um ihre Handlungsfähigkeit zu fördern und somit ihr Kohärenzgefühl zu stärken (SHV, 2014). Die professionelle Aufgabe einer Gesundheitsfachperson beinhaltet die Befähigung der Eltern zur Selbsthilfe durch gemeinsames Aufdecken ihrer Ressourcen (SHV, 2014), um sie gemäss Ottawa-Charta in der Entwicklung ihrer persönlichen Gesundheitskompetenz zu unterstützen (GFS, 2019). Werden die Eltern bereits zu einem frühen Zeitpunkt mit ihren Bedürfnissen abgeholt und wird ihnen Unterstützung geboten, verspüren möglicherweise weniger Eltern die Notwendigkeit, weitere professionelle Hilfe einzuholen und mögliche Risiken für den Säugling durch überforderte Eltern werden minimiert. Dies wirkt sich nicht nur förderlich auf das elterliche Selbstbewusstsein in ihrer Rolle als Betreuungspersonen aus, sondern auch auf das Gesundheitssystem, da durch eine niedrigere Anzahl Konsultationen die Kosten für das Gesundheitswesen verringert werden können.

5.2 Stärken, Schwächen und Limitationen dieses Literaturreviews

Die Thematik der PB-Verabreichung bei SK ist ein komplexes Phänomen mit verschiedensten Einflussfaktoren, welches durch die offene Fragestellung des Literaturreviews nicht konkret eingegrenzt wurde. Es war in der daraus entstandenen Arbeit nicht möglich, die Thematik in ihrer Gesamtheit zu behandeln; dies stellt eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar. Dabei wurde beispielsweise nicht spezifisch auf die unterschiedlichen PB-Produkte eingegangen, ebenfalls wurde keine Differenzierung zwischen geographischen Regionen und Kulturen vorgenommen, was die Übertragbarkeit auf ein spezifisches Setting mindert. Durch die Studiensuche in vier Datenbanken und den Ausschluss von Studien, welche nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar waren, wurden allenfalls weitere relevante Aspekte aus anderssprachigen Studien nicht miteinbezogen. Durch die Übersetzung der Texte aus der englischen in die deutsche Sprache blieben den Autorinnen dieser Arbeit aufgrund ihrer fehlenden Zweisprachigkeit möglicherweise gewisse Feinheiten verborgen. Als Stärke der vorliegenden Arbeit kann gewichtet werden, dass alle eingeschlossenen Studien in den letzten zehn Jahren veröffentlicht wurden, darunter sieben in den letzten fünf Jahren. Zudem haben 9/10 Studien das höchstmögliche Evidenzniveau innerhalb der Interventionsstudien erreicht. Dadurch, dass alle Teile der Arbeit in Zusammenarbeit der beiden Autorinnen entstanden sind, fand eine zeitnahe gegenseitige Kontrolle des jeweiligen Arbeitsschrittes statt. Durch diese Kontrollschlaufen waren die Autorinnen jeweils auf

dem gleichen Kenntnisstand und allfällige Fehler konnten zeitnah eliminiert werden. Durch gemeinsame Reflexion der bereits verfassten Teile der Arbeit wurden stets weitere Aspekte einbezogen, so konnte beispielsweise während der Ergebnissynthese die Reihenfolge der Kategorien für die Diskussion nach der Ursache-Wirkungs-Beziehung optimiert werden, was die Qualität der Arbeit steigerte. Zur zusätzlichen Qualitätssteigerung wurde das komplettierte Literaturreview drei voneinander unabhängigen Personen, darunter eine medizinische Fachperson, zur Durchsicht vorgelegt.

6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit deutet auf eine vorhandene Effektivität der Anwendung von PB zur Linderung der Symptome von SK hin. Es zeigten sich mehrheitlich nutzbringende Effekte der PB-Gabe mit einer simultan guten Verträglichkeit der Produkte. Obgleich den SK eine selbstlimitierende Natur zugeschrieben wird, konnte durch die PB-Verabreichung im Allgemeinen eine schnellere Besserung der Symptome beobachtet werden. Diese früher eintretende Reduktion der kindlichen Beschwerden kann der elterlichen Belastung Abhilfe schaffen, ihr Umgang mit der Situation und somit mit ihrem Säugling kann dadurch optimiert werden. Dabei konnte beobachtet werden, dass die PB-Gabe bei gestillten Säuglingen im Allgemeinen eine bessere Wirkung entfaltet als bei mit Formula ernährten Kindern. Vor einer Verabreichung von PB bedarf es einer umfassenden Aufklärung der Eltern bezüglich der Thematik rund um Ursachen, Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten von SK. Dadurch leisten Fachpersonen einen Beitrag zur Entwicklung neuer Coping-Strategien der Eltern und unterstützen sie somit in der Bewältigung der Situation. Erlangen die Eltern durch Aufklärung ein besseres Verständnis der Physiologie der kindlichen Entwicklung während der ersten Lebenszeit, können sie Verhaltensmuster ihres Säuglings differenzierter einschätzen. Durch gezieltes Wahrnehmen und Eingehen auf die Bedürfnisse ihres Säuglings werden Eltern in ihrer Handhabbarkeit der Situation gestärkt. Dieser bewusste Umgang mit dem Säugling führt möglicherweise bereits zu einer Reduktion einiger Symptome der Koliken, wodurch die Eltern unter Umständen weniger Bedarf sehen, sich Hilfe zu suchen. Dies könnte die anfallenden Kosten durch Konsultationen des Gesundheitsfachpersonals senken und somit die finanziellen Ressourcen der Eltern sowie die Ökonomie eines Gesundheitssystems entlasten. Ob es zu einer Therapie mit PB oder anderen Behandlungmöglichkeiten kommt, wird letztlich bestimmt durch den Leidensdruck der Beteiligten sowie ihren Umgang mit den Gegebenheiten. Es bleibt individuell abzuwägen, welche Herangehensweise in der jeweiligen Situation angemessen und zu bevorzugen ist. Zudem soll die Wahl einer der möglichen Therapien auf einer partizipativen

Entscheidungsfindung zwischen den Betreuungspersonen und dem involvierten interdisziplinären Gesundheitsfachpersonal basieren.

Im Allgemeinen gilt es festzuhalten, dass sich die Aufstellung einer einheitlichen Definition von SK schwierig gestaltet. Die Wirksamkeit der verschiedenen in der Praxis anzutreffenden Herangehensweisen an die Thematik ist bei keinem der Ansätze genau belegt; es herrscht bislang kein Konsensus über die optimale Handhabung bei Koliken im Säuglingsalter. Da die Anwendung von PB einen eher jungen Ansatz in der Forschung bezüglich der SK darstellt, bedarf es zur Evaluation deren Effektivität weiterer Studien mit grossen Stichproben, welche zudem differenzierter auf die Gabe bei den unterschiedlichen Ernährungsformen eingehen.

Allgemein bedarf es weiterer Forschung zu möglichen Risiko- und Einflussfaktoren sowie zu Ursachen, welche der Entstehung von Koliken zugrundeliegen. Zudem sollen unterschiedliche Herangehensweisen an das Phänomen unter Berücksichtigung verschiedener Perspektiven wie der Pathophysiologie und den psychosozialen Aspekten der Thematik weiter erforscht werden, um evidenzbasierte Erkenntnisse in die Praxis implementieren zu können.

7 Literaturverzeichnis

AlFaleh, K., & Anabrees, J. (2013). Efficacy and safety of probiotics in preterm infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, *6*(1), 1–9. doi:10.3233/NPM-1363712

Anabrees, J., Indrio, F., Paes, B., & AlFaleh, K. (2013). Probiotics for infantile colic: A systematic review. *BMC Pediatrics*, *13*, 186. doi:10.1186/1471-2431-13-186

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, & Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung. (2001). Das Leitlinien-Manual. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*, *95*. Abgerufen von https://www.awmf.org/fileadmin/_migrated/content_uploads/llman-05_01.pdf

Baldassarre, M. E., Di Mauro, A., Tafuri, S., Rizzo, V., Gallone, M. S., Mastromarino, P., ... Laforgia, N. (2018). Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabolomics Analysis. *Nutrients*, *10*(2). doi:10.3390/nu10020195

Barr, R. G. (2002). Changing Our Understanding of Infant Colic. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *156*(12), 1172. doi:10.1001/archpedi.156.12.1172

Barr, R. G. (2012). Preventing abusive head trauma resulting from a failure of normal interaction between infants and their caregivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(2), 17294–17301. doi:10.1073/pnas.1121267109

Barr, R. G. (2014). Crying as a trigger for abusive head trauma: A key to prevention. *Pediatric Radiology*, *44*(4), 559-564. doi:10.1007/s00247-014-3100-3

Batt, C. A., & Tortorello, M. L. (Ed.). (2014). *Encyclopedia of Food Microbiology* (2nd ed.). [e-book]. Retrieved from http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=542944

Behrens, J., & Langer, G. (Hrsg.). (2016). *Evidence-based nursing and caring: Methoden und Ethik der Pflegepraxis und Versorgungsforschung - Vertrauensbildende Entzauberung der «Wissenschaft»* (4. überarb. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://elibrary.hogrefe.de/9783456954639

Bennett, C., Underdown, A., & Barlow, J. (2013). Massage for promoting mental and physical health in typically developing infants under the age of six months. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). doi:10.1002/14651858.CD005038.pub3

Benninga, M. A., Faure, C., Hyman, P. E., St. James Roberts, I., Schechter, N. L., & Nurko, S. (2016). Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology.* doi:10.1053/j.gastro.2016.02.016

Berk, L. E. (2011). *Entwicklungspsychologie* (5. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://lib.myilibrary.com/detail.asp?id=404904

Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G. W. (2011). Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, *17*(6), 478–482. doi:10.1016/j.anaerobe.2011.03.009

Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., Bessi, E., & Boehm, G. (2008). Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of Nutrition*, *138*(9), 1796-1800. doi:10.1093/jn/138.9.1796S

Bischoff, S. C. (Hrsg.). (2009). *Probiotika, Präbiotika und Synbiotika*. [e-book]. Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1055/b-002-29652

Buderus, S. (2013). Störungen der Motilität. In B. Rodeck & K. P. Zimmer (Hrsg.), *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (2. überarb., S. 217–236). Berlin, Deutschland: Springer.

Camilleri, M., Park, S. Y., Scarpato, E., & Staiano, A. (2017). Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterology and Motility: the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, *29*(2). doi:10.1111/nmo.12943.

Chae, W. J., & Bothwell, A. L. M. (2018). Therapeutic Potential of Gene-Modified Regulatory T Cells: From Bench to Bedside. *Frontiers in Immunology*, *9*, 303. doi:10.3389/fimmu.2018.00303

Chau, K., Lau, E., Greenberg, S., Jacobson, S., Yazdani-Brojeni, P., Verma, N., & Koren, G. (2015). Probiotics for infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *The Journal of Pediatrics*, *166*(1), 74–78. doi:10.1016/j.jpeds.2014.09.020

Cierpka, M. (2015). *Regulationsstörungen: Beratung und Psychotherapie für Eltern mit kleinen Kindern*. *Psychotherapie*. [e-book]. Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-40742-0 https://doi.org/10.1007/978-3-642-40742-0

Coad, J., & Dunstall, M. (2007). *Anatomie und Physiologie für die Geburtshilfe*. [e-book]. Abgerufen von http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437275401

Cortés, J. R., Sánchez-Díaz, R., Bovolenta, E. R., Barreiro, O., Lasarte, S., Matesanz-Marín, A., ... Martín, P. (2014). Maintenance of immune tolerance by Foxp3+ regulatory T cells requires CD69 expression. *Journal of Autoimmunity*, *55*, 51–62. doi:10.1016/j.jaut.2014.05.007

Cox, L., & Roos, V. (2008). The experiences of first-time mothers with colic infants who seek help from medical professionals. *Health SA Gesondheid*, *13*(1), 4–13. doi:10.4102/hsag.v13i1.253

Daelemans, S., Peeters, L., Hauser, B., & Vandenplas, Y. (2018). Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Research*, *7.* doi:10.12688/f1000research.14940.1

Diller, M. L., Kudchadkar, R. R., Delman, K. A., Lawson, D. H., & Ford, M. L. (2016). Balancing Inflammation: The Link between Th17 and Regulatory T Cells. *Mediators of Inflammation*. doi:10.1155/2016/6309219

Doron, S., & Snydman, D. R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *60*(2), 129-34. doi:10.1093/cid/civ085

Draper, K., Ley, C., & Parsonnet, J. (2017). Probiotic guidelines and physician practice: A cross-sectional survey and overview of the literature. *Beneficial Microbes*, *8*(4), 507–519. doi:10.3920/BM2016.0146

Dubois, N. E., & Gregory, K. E. (2016). Characterizing the Intestinal Microbiome in Infantile Colic: Findings Based on an Integrative Review of the Literature. *Biological Research for Nursing*, *18*(3), 307–315. doi:10.1177/1099800415620840

Dupont, C., Rivero, M., Grillon, C., Belaroussi, N., Kalindjian, A., & Marin, V. (2010). Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: Growth and gastrointestinal tolerance. *European Journal of Clinical Nutrition*, *64*(7), 765–767. doi:10.1038/ejcn.2010.81

Dwivedi, M., Kumar, P., Laddha, N. C., & Kemp, E. H. (2016). Induction of regulatory T cells: A role for probiotics and prebiotics to suppress autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, *15*(4), 379–392. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.002

Fallani, M., Young, D., Scott, J., Norin, E., Amarri, S., Adam, R., ... Doré, J. (2010). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *51*(1), 77–84. doi:10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e

Floch, M. H., Walker, W. A., & Ringel, Y. (Eds.). (2017). *The Microbiota in gastrointestinal pathophysiology: Implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis*. [e-book]. Retrieved from https://www.sciencedirect.com/science/book/9780128040249

Forbes, J. D., van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. (2016). The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 1081. doi:10.3389/fmicb.2016.01081

Fujiwara, T., Barr, R. G., Brant, R., & Barr, M. (2011). Infant distress at five weeks of age and caregiver frustration. *The Journal of Pediatrics*, *159*(3), 425-430. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.010

Gerasimov, S., Gantzel, J., Dementieva, N., Schevchenko, O., Tsitsura, O., Guta, N., ... Kaprus, V. (2018). Role of Lactobacillus rhamnosus 19070-2 and Lactobacillus reuteri 12246 in Infant Colic: A Randomized Dietary Study. *Nutrients*, *10*(12). doi:10.3390/nu10121975

Gesundheitsförderung Schweiz. (2019). *Strategie 2019-2024*. Abgerufen von https://gesundheitsfoerderung.ch/assets/public/documents/de/6-ueber-uns/stiftung/auftrag-ziele/Strategie_Gesundheitsfoerderung_Schweiz_2019-2024.pdf

Ghosh, S., & Barr, R. G. (2004). Colic and gas. In W. A. Walker (Ed.), *Pediatric gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (4th ed., pp. 210–224). Hamilton, Canada: Decker.

Glanville, J., Ludwig, T., Lifschitz, C., Mahon, J., Miqdady, M., Saps, M., ... Szajewska, H. (2016). Costs associated with functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: A systematic review protocol. *BMJ Open*, *6*(8). doi:10.1136/bmjopen-2016-011475

Gonzalez Ayerbe, J. I., Hauser, B., Salvatore, S., & Vandenplas, Y. (2019). Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: From Guidelines to Clinical Practice. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, *22*(2), 107–121. doi:10.5223/pghn.2019.22.2.107

Gordon, M., Biagioli, E., Sorrenti, M., Lingua, C., Moja, L., Banks, S. S., ... Savino, F. (2018). Dietary modifications for infantile colic. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*. doi:10.1002/14651858.CD011029.pub2

Gressner, A. M., & Arndt, T. (2013). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (2. überarb. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12921-6 https://doi.org/10.1007/978-3-642-12921-6

Harb, T., Matsuyama, M., David, M., & Hill, R. J. (2016). Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *62*(5), 668–686. doi:10.1097/MPG.0000000000001075

Hill, C. J., Lynch, D. B., Murphy, K., Ulaszewska, M., Jeffery, I. B., O'Shea, C. A., ... Stanton, C. (2017). Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*, *5*(1), 4. doi:10.1186/s40168-016-0213-y

Houghteling, P. D., & Walker, W. A. (2015). Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *60*(3), 294–307. doi:10.1097/MPG.0000000000000597

Howard, C. R., Lanphear, N., Lanphear, B. P., Eberly, S., & Lawrence, R. A. (2006). Parental responses to infant crying and colic: The effect on breastfeeding duration. *Breastfeeding Medicine: the Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, *1*(3), 146–155. doi:10.1089/bfm.2006.1.146

Indrio, F., Di Mauro, A., Riezzo, G., Civardi, E., Intini, C., Corvaglia, L., ... Francavilla, R. (2014). Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(3), 228–233. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4367

International Confederation of Midwives. (2017). *International Definition of the Midwife.* Retrieved from https://www.internationalmidwives.org/assets/files/definitions-files/2018/06/eng-definition_of_the_midwife-2017.pdf

Jochum, F. (2013). *Ernährungsmedizin Pädiatrie: Infusionstherapie und Diätetik* (2. überarb. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-29817-2 https://doi.org/10.1007/978-3-642-29817-2

Johnson, J. D., Cocker, K., & Chang, E. (2015). Infantile Colic: Recognition and Treatment. *American Family Physician*, *92*(7), 577–582. Retrieved from https://www.aafp.org/afp/2015/1001/p577.pdf

Karadag, N., Dilli, D., Dursun, A., Karagol, B., Hakan, N., Kundak, A., ... Okumus, N. (2012). 1678 Treatment of Infantile Colic with Lactobacillus Reuteri and the Relationship with Postpartum Depression: A Randomized Controlled Trial Study. *Archives of Disease in Childhood*, *97*(2), 474-475. doi:10.1136/archdischild-2012-302724.1678

Kawase, T., Nagasawa, M., Ikeda, H., Yasuo, S., Koga, Y., & Furuse, M. (2017). Gut microbiota of mice putatively modifies amino acid metabolism in the host brain. *The British Journal of Nutrition*, *117*(6), 775–783. doi:10.1017/S0007114517000678

Kirkilionis, E. (2013). Vorteile zum Tragen kommen lassen. Abgerufen von http://www.verhaltensbiologie.com/publizieren/fachartikel/PDF/T17.pdf

Koletzko, B. (2019). Grundlagen der Ernährung. In C. P. Speer, M. Gahr, & J. Dötsch (Hrsg.), *Pädiatrie* (5. überarb., S. 25–40). Berlin, Deutschland: Springer.

Koolman, J., & Röhm, K.H. (2009). *Taschenatlas Biochemie des Menschen* (4. überarb. Aufl.). Stuttgart, Deutschland: Thieme.

Köster, H. (2010). Beobachtung und Unterstützung der Anpassungsvorgänge. In I. Edenhofer (Hrsg.), *DHV-Expertinnenwissen. Das Neugeborene in der Hebammenpraxis* (2. überarb. Aufl., S. 170–203). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates.

Kothari, D., Patel, S., & Kim, S. K. (2019). Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *111*, 537–547. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.104

Krause, U. (2018). *Säugling*. Abgerufen von https://www.pschyrembel.de/S%C3%A4ugling/K0K76/doc/

Kretz, F. J., & Beneker, J. (Hrsg.). (2002). *Das Kinder-Notfall-Intensiv-Buch: Lebensrettendes Know-how* (2. Aufl.). München, Deutschland: Urban & Fischer.

Kunz, R., & Cox, M. (2007). *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis: Mit 85 Tabellen* (2. überarb. Aufl.). Köln, Deutschland: Deutscher Ärzte-Verlag.

Landgren, K., & Hallström, I. (2017). Effect of minimal acupuncture for infantile colic: A multicentre, three-armed, single-blind, randomised controlled trial (ACU-COL). *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*, *35*(3), 171–179. doi:10.1136/acupmed-2016-011208

Lange, K. M., & Barrett, J. C. (2015). Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *Journal of Autoimmunity*, *64*, 91–100. doi:10.1016/j.jaut.2015.07.013

Le Huërou-Luron, I., Blat, S., & Boudry, G. (2010). Breast- vs. Formula-feeding: Impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Research Reviews*, *23*(1), 23–36. doi:10.1017/S0954422410000065

Lee, G. R. (2018). The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3). doi:10.3390/ijms19030730

Leitzmann, C., & Mang, B. (2009). *Ernährung in Prävention und Therapie: Ein Lehrbuch* (3. überarb. Aufl.). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates.

Lerner, A., Shoenfeld, Y., & Matthias, T. (2019). Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really? *Microorganisms*, *7*(4). doi:10.3390/microorganisms7040104

Liu, Y., Tran, D. Q., & Rhoads, J. M. (2018). Probiotics in Disease Prevention and Treatment. *Journal of Clinical Pharmacology*, *58* (10), 164-179. doi:10.1002/jcph.1121

Ma, Y., Chen, H., Lan, C., & Ren, J. (2018). Help, hope and hype: Ethical considerations of human microbiome research and applications. *Protein & Cell*, *9*(5), 404–415. doi:10.1007/s13238-018-0537-4

Mai, T., Fatheree, N. Y., Gleason, W., Liu, Y., & Rhoads, J. M. (2018). Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterology Clinics of North America*, *47*(4), 829–844. doi:10.1016/j.gtc.2018.07.008

Maiese, K. (2010). *Forkhead Transcription Factors: Vital Elements in Biology and Medicine*. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* [e-book]. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-1599-3

Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., ... Tanaka, R. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PloS One*, *8*(11). doi:10.1371/journal.pone.0078331

Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Muylaert, D., Kubota, H., Sakai, T., ... Tanaka, R. (2011). Transmission of intestinal Bifidobacterium longum subsp. Longum strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Applied and Environmental Microbiology*, *77*(19), 6788–6793. doi:10.1128/AEM.05346-11

Martin, R., Makino, H., Cetinyurek Yavuz, A., Ben-Amor, K., Roelofs, M., Ishikawa, E., ... Knol, J. (2016). Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PloS One*, *11*(6). doi:10.1371/journal.pone.0158498

McGuire, V. A., & Arthur, J. S. C. (2015). Subverting Toll-Like Receptor Signaling by Bacterial Pathogens. *Frontiers in Immunology*, *6*, 607. doi:10.3389/fimmu.2015.00607

Menche, N. (2016). *Biologie Anatomie Physiologie* (8. Aufl.). München, Deutschland: Urban & Fischer.

The Metabolomics Innovation Centre. (2019). *The Human Metabolome Database: Showing metabocard for Ketoleucine*. Retrieved from http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0000695

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., ... Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities,

and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, *81*(4). doi:10.1128/MMBR.00036-17

Mu, Q., Tavella, V. J., & Luo, X. M. (2018). Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 757. doi:10.3389/fmicb.2018.00757

Neumeister, B., & Böhm, B. O. (Hrsg.). (2018). *German Medical Collection: Vol. 105*. *Klinikleitfaden Labordiagnostik* (6. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437222351

Ohkura, N., Kitagawa, Y., & Sakaguchi, S. (2013). Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*, *38*(3), 414–423. doi:10.1016/j.immuni.2013.03.002

Ölschläger, T. A., & Hacker, J. (2009). Definition und Wirkmechanismen der Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. In S. C. Bischoff (Hrsg.), *Probiotika, Präbiotika und Synbiotika* (1. überarb. Aufl., S. 76–87). Stuttgart, Deutschland: Thieme.

O'Neill, L. A. J., & Brint, E. (2005). *Toll-like Receptors in Inflammation*. *Progress in Inflammation Research*. [e-book]. Retrieved from http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10129938

Ong, T. G., Gordon, M., Banks, S. S., Thomas, M. R., & Akobeng, A. K. (2019). Probiotics to prevent infantile colic. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*. doi:10.1002/14651858.CD012473.pub2

O'Sullivan, A., Farver, M., & Smilowitz, J. T. (2015). The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutrition and Metabolic Insights*, *8*(1), 1–9. doi:10.4137/NMI.S29530

Pärtty, A., Lehtonen, L., Kalliomäki, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2015). Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG therapy and microbiological programming in infantile colic: A randomized, controlled trial. *Pediatric Research*, *78*(4), 470–475. doi:10.1038/pr.2015.127

Pärtty, A., Kalliomäki, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2017). Infantile Colic Is Associated With Low-grade Systemic Inflammation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,* 64(5), 691–695. doi:10.1097/MPG.0000000000001340

Patel, R. M., & Underwood, M. A. (2018). Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, *27*(1), 39–46. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008

Polit, D. F., Beck, C. T., & Hungler, B. P. (2001). *Essentials of nursing research: Methods, appraisal, and utilization* (5th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott.

Polit, D. F., Beck, C. T., & Hungler, B. P. (2012). *Lehrbuch Pflegeforschung: Methodik, Beurteilung und Anwendung* (2. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://haw-

hambrg.ciando.com/shop/book/index.cfm/fuseaction/show_book/bok_id/3085/cat_id/0/cat_nav/0

Polleit, H., & Ortmeier, E. (2013). Besonderheiten der frühen Neugeborenenperiode. In A. Stiefel, C. Geist, & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde: Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 656–663). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates.

Ponnusamy, K., Choi, J. N., Kim, J., Lee, S. Y., & Lee, C. H. (2011). Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *Journal of Medical Microbiology*, *60*(6), 817–827. doi:10.1099/jmm.0.028126-0

Puebla-Barragan, S., & Reid, G. (2019). Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microbial Cell*, *6*(4), 184–196. doi:10.15698/mic2019.04.673

Ran-Ressler, R. R., Khailova, L., Arganbright, K. M., Adkins-Rieck, C. K., Jouni, Z. E., Koren, O., ... Dvorak, B. (2011). Branched chain fatty acids reduce the incidence of necrotizing enterocolitis and alter gastrointestinal microbial ecology in a neonatal rat model. *PloS One*, *6*(12). doi:10.1371/journal.pone.0029032

Ran-Ressler, R. R., Glahn, R. P., Bae, S., & Brenna, J. T. (2013). Branched-chain fatty acids in the neonatal gut and estimated dietary intake in infancy and adulthood. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, *77*, 133–143. doi:10.1159/000351396

Rawal, P., Gupta, V., & Thapa, B. R. (2008). Role of colostrum in gastrointestinal infections. *Indian Journal of Pediatrics*, *75*(9), 917–921. doi:10.1007/s12098-008-0192-5

Reinhardt, D., Nicolai, T., & Zimmer, K. P. (2014). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter* (9. überarb. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von https://doi.org/10.1007/978-3-642-41814-3

Rhoads, J. M., Collins, J., Fatheree, N. Y., Hashmi, S. S., Taylor, C. M., Luo, M., ... Liu, Y. (2018). Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *The Journal of Pediatrics*, *203*, 55-61. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.042

Rink, L., Kruse, A., & Haase, H. (2012). *Immunologie für Einsteiger*. [e-book]. Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1007/978-3-8274-2440-2 https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2440-2

Rodeck, B., & Zimmer, K. P. (Hrsg.). (2013). *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (2. überarb. Aufl.). [e-book]. Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-24710-1 https://doi.org/10.1007/978-3-642-24710-1

The Rome Foundation. (2019). *About the Rome Foundation*. Retrieved from https://theromefoundation.org/about/

Roos, S., Dicksved, J., Tarasco, V., Locatelli, E., Ricceri, F., Grandin, U., & Savino, F. (2013). 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with Lactobacillus reuteri DSM 17938. *PloS One*, *8*(2). doi:10.1371/journal.pone.0056710

Sadeghzadeh, M., Rabieefar, A., Khoshnevisasl, P., Mousavinasab, N., & Eftekhari, K. (2014). The effect of probiotics on childhood constipation: A randomized controlled double blind clinical trial. *International Journal of Pediatrics*, *2014*. doi:10.1155/2014/937212

Savino, F., Cordisco, L., Tarasco, V., Palumeri, E., Calabrese, R., Oggero, R., ... Matteuzzi, D. (2010). Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, *126*(3), 526-533. doi:10.1542/peds.2010-0433

Savino, F., Ceratto, S., Poggi, E., Cartosio, M. E., Di Cordero Montezemolo, L., & Giannattasio, A. (2015). Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: A prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938. *Beneficial Microbes*, *6*(3), 245–251. doi:10.3920/BM2014.0090

Savino, F., Garro, M., Montanari, P., Galliano, I., & Bergallo, M. (2017). Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in Lactobacillus reuteri DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics*, *192*, 171-177. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.062

Savino, F., Galliano, I., Garro, M., Savino, A., Daprà, V., Montanari, P., & Bergallo, M. (2018). Regulatory T cells and Toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression in infants with colic treated with Lactobacillus reuteri DSM17938. *Beneficial Microbes*, 1–10. doi:10.3920/BM2017.0194

Schäfers, R. (2011). *Gesundheitsförderung durch Hebammen: Fürsorge und Prävention rund um Mutterschaft und Geburt; mit 6 Tabellen*. Stuttgart, Deutschland: Schattauer.

Schmidt-Fuchs, R., & Schnitzer, S. (2018). *Allergie und Mikrobiota: Systemisches Krankheitsverständnis - Mikrobiologische Therapie*. Stuttgart, Deutschland: Karl F. Haug Verlag.

Schwegler, J. S., & Lucius, R. (2011). *Der Mensch: Anatomie und Physiologie* (5. überarb. Aufl.). Stuttgart, Deutschland: Thieme.

Schweizerischer Hebammenverband. (2014). *Empfehlungen für die Betreuung im frühen und späten Wochenbett*. Abgerufen von https://www.bernerhebamme.ch/f%C3%BCr-hebammen/bibliothek/empfehlungen/

Schweizerischer Hebammenverband. (2019a). *Das Berufsfeld Hebamme*. Abgerufen von https://www.hebamme.ch/verband/berufsfelder/

Schweizerischer Hebammenverband. (2019b). *Profil und Eignung*. Abgerufen von http://www.hebamme.ch/bildung/

Smith, C. H., Israel, D. M., Schreiber, R., & Goldman, R. D. (2013). Proton pump inhibitors for irritable infants. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, *59*(2), 153–156. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576942/pdf/0590153.pdf

Speer, C. P., Gahr, M., & Dötsch, J. (Hrsg.). (2019). *Pädiatrie* (5. überarb. Aufl.). Berlin, Deutschland: Springer.

Stiefel, A. (2013). Das gesunde Neugeborene. In A. Stiefel, C. Geist, & U. Harder (Hrsg.), *Hebammenkunde: Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf* (5. Aufl., S. 642–655). Stuttgart, Deutschland: Hippokrates.

Suerbaum, S., Burchard, G. D., Kaufmann, S. H. E., & Schulz, T. F. (Hrsg.). (2016). *Springer-Lehrbuch*. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (8. Aufl.). Abgerufen von http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-48678-8 https://doi.org/10.1007/978-3-662-48678-8

Sung, V., Hiscock, H., Tang, M. L. K., Mensah, F. K., Nation, M. L., Satzke, C., ... Wake, M. (2014). Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: Double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *348*. doi:10.1136/bmj.g2107

Szajewska, H., Gyrczuk, E., & Horvath, A. (2013). Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, *162*(2), 257–262. doi:10.1016/j.jpeds.2012.08.004

Takeda, K., & Akira, S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, *17*(1), 1–14. doi:10.1093/intimm/dxh186

Tintore, M., Colome, G., Santas, J., & Espadaler, J. (2017). Gut Microbiota Dysbiosis and Role of Probiotics in Infant Colic. *Archives of Clinical Microbiology*, *08*(04). doi:10.4172/1989-8436.100056

Vandenplas, Y., Abkari, A., Bellaiche, M., Benninga, M., Chouraqui, J. P., Çokura, F., ... Thapar, N. (2015). Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *61*(5), 531–537. doi:10.1097/MPG.0000000000000949

Vik, T., Grote, V., Escribano, J., Socha, J., Verduci, E., Fritsch, M., ... Koletzko, B. (2009). Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatrica*, *98*(8), 1344–1348. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x

Walker, W. A. (Ed.). (2004). *Pediatric gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (4th ed.). Hamilton, Canada: Decker.

Wessel, M. A., Cobb, J. C., Jackson, E. B., Harris, G. S., & Detwiler, A. C. (1954). Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*, *14*(5), 421–435. Retrieved from https://pediatrics.aappublications.org/content/14/5/421

World Health Laboratory. (2019). *Organic Acid*. Retrieved from https://www.worldhealthlaboratories.com/organic-acid

World Medical Association. (2013). *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved from https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf

Xu, M., Wang, J., Wang, N., Sun, F., Wang, L., & Liu, X. H. (2015). The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One*, *10*(10). doi:10.1371/journal.pone.0141445

Yalçin, S. S., Orün, E., Mutlu, B., Madendağ, Y., Sinici, I., Dursun, A., ... Yurdakök, K. (2010). Why are they having infant colic? A nested case-control study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *24*(6), 584–596. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01150.x

Yang, X. O., Pappu, B. P., Nurieva, R., Akimzhanov, A., Kang, H. S., Chung, Y., ... Dong, C. (2008). T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity*, *28*(1), 29–39. doi:10.1016/j.immuni.2007.11.016

Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, *486*(7402), 222–227. doi:10.1038/nature11053

Zeevenhooven, J., Koppen, I. J. N., & Benninga, M. A. (2017). The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, *20*(1), 1–13. doi:10.5223/pghn.2017.20.1.1

Zeifman, D. M., & St. James-Roberts, I. (2017). Parenting the Crying Infant. *Current Opinion in Psychology*, *15*, 149–154. doi:10.1016/j.copsyc.2017.02.009

8 Abkürzungsverzeichnis

B.	Bifidobakterium
BDD	Baby's Day Diary
C. butyricum	Clostridium butyricum
E. coli	Escherichia coli
FOS	Fructooligosaccharide
FOXP3	Forkhead-Box-Protein 3
GFS	Gesundheitsförderung Schweiz
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOS	Galactooligosaccharide
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
NW	Nebenwirkungen
PB	Probiotika
PlaG	Plazebogruppe
PP	Per-protocol
PPH	Protonenpumpenhemmer
ProG	Probiotikagruppe
RCT(s)	Randomisiert kontrollierte Studie(n)
RORγ	Retinoid-related orphan-receptor γ
SD	Schreidauer
SHV	Schweizerischer Hebammenverband
SK	Säuglingskoliken
UD	Unruhedauer
U-/SD	Unruhe- und Schreidauer
VAS	Visuelle Analogskala

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beurteilung Evidenzlevel von Interventionsstudien (AWMF & ÄZQ, 2001) 23

Abbildung 2 Flow-Diagramm der Literatursuche und -auswahl 24

Abbildung 3 Unterkategorie Darmbesiedlung 1 65

Abbildung 4 Unterkategorie Darmbesiedelung 2 66

Abbildung 5 Unterkategorie Immunssystem/Marker 1 68

Abbildung 6 Unterkategorie Immunsystem/Marker 2 68

Abbildung 7 Unterkategorie somatische Komponenten 1 70

Abbildung 8 Unterkategorie somatische Komponenten 2 71

Abbildung 9 Unterkategorie psychosoziale Komponenten 72

Abbildung 10 Gliederung nach Ursache-Wirkungs-Beziehung 73

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Suchbegriffe nach PICO gegliedert 17

Tabelle 2 Erläuterungen zu Begrifflichkeiten der Ergebnismasse 29

Tabelle 3 Übersichtstabelle der 10 eingeschlossenen Studien 30

Tabelle 4 Profil der Stärken, Schwächen und Limitationen der 10 eingeschlossenen Studien 43

Tabelle 5 Unterkategorie U-/SD, aufgeteilt nach Messpunkten/-tagen 52

Tabelle 6 Unterkategorie Responders und Non-Responders, aufgeteilt nach Messpunkten/-tagen 58

Tabelle 7 Kategorie Fortbestehen von Koliken, aufgeteilt nach Messpunkten/-tagen 62

Tabelle 8 Dokumentation der Literatursuche **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

11 Anhang Poster

Säuglingskoliken – wie effektiv sind Probiotika?

Ein Literaturreview

Michaela Anna Stucki und Santana Schärer
Studiengang BSc Hebamme, Bachelor-Thesis, 2019

Einleitung und theoretischer Hintergrund

In den ersten Lebensmonaten leiden 5-40% der Säuglinge am bisher unvollständig geklärten Phänomen der Säuglingskoliken (SK)[1]. Ursachen für SK werden u.a. im Verhalten der Betreuungspersonen[2], im Immunsystem[1] oder im Darmmikrobiom[1] vermutet. Die kindlichen Beschwerden können eine enorme Belastung für die Eltern darstellen, weshalb eine von sechs Familien professionelle Hilfe in Anspruch nimmt[3]. Die daraus resultierenden Gesundheitskosten[4] sowie die Gefahren für das Kind durch elterliche Überforderung[1] zeigen die Wichtigkeit einer geeigneten Behandlung der SK im Sinne der Gesundheitsförderung auf. Eine Möglichkeit bietet die Verabreichung bestimmter Mikroorganismen, sogenannte Probiotika (PB)[5].

Ziel

Das Ziel ist die Evaluation der Effektivität von PB bei termingeborenen Säuglingen mit Koliken anhand aktueller Evidenzen.

Methode

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde im Zeitraum von März 2019 bis April 2019 eine systematische Literatursuche in den vier Datenbanken Pubmed, Ovid, Elsevier und Cochrane durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien wurden analysiert, kritisch gewürdigt und ihre Ergebnisse synthetisiert.

Ergebnisse

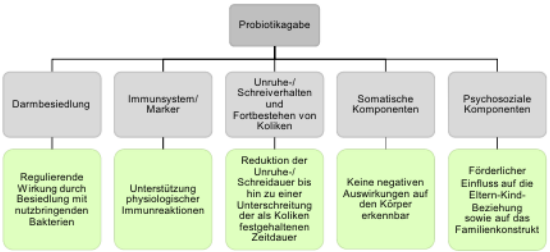
Zentrale Ergebnisse der 10 randomisiert kontrollierten Studien werden nachfolgend in ihren Kategorien dargestellt:

Kategorie	Ergebnisse
Darmbesiedlung	- In ProG mehr Laktobazillen[6,7,8] und Bifidobakterien[9] als in PlaG - Sign. mehr E. coli bei Säuglingen mit SK als bei gesunden Kontrollkindern[8]
Immunsystem/ Marker	- Bei Säuglingen mit SK sign. höheres Calprotektin (Entzündungsmarker) als bei gesunden Kontrollkindern mit sign. Reduktion innnerhalb der ProG; innerhalb der PlaG Reduktion nicht sign.[8]
Unruhe-/ Schreiverhalten und Fortbestehen von Koliken	- Über Studienzeit sign. höherer Rückgang der Unruhe- und Schreidauer in der ProG[6,7,8,10,11,12,13] - Sign. mehr Säuglinge in ProG am Studienende nach Definition keine SK mehr[7,9,11,13]
Legende: PlaG= Plazebogruppe, ProG=Probiotikagruppe, sign.=signifikant	

Kategorie	Ergebnisse
Somatische Komponenten	- Keine sign. Unterschiede bzgl. anthropometrischen Daten[6,7,9,10,14] und Ausscheidung[6,7,9] zw. ProG und PlaG - Keine oder keine auf das Studienprodukt bezogenen Nebenwirkungen festgestellt[6,7,8,9,10,13,15]
Psychosoziale Komponenten	- Keine sign. Unterschiede bzgl. Auftreten mütterlicher Depressionen[11,15] - Zusammenhang zw. Linderung der SK und höherer elterlichen Zufriedenheit[8,11,14] - In ProG sign höhere Lebensqualität der Familie[6,13]
Legende: PlaG= Plazebogruppe, ProG=Probiotikagruppe, sign.=signifikant	

Diskussion

Mehrheitlich positive Effekte der PB-Gabe bei zugleich guter Verträglichkeit der Produkte wurden verzeichnet:



Diese Effekte konnten v.a. bei gestillten Säuglingen beobachtet werden, möglicherweise ausgelöst durch die Unterstützung der PB durch präbiotische Komponenten der Muttermilch. Es konnten bei Säuglingen mit SK erhöhte Entzündungsparameter festgestellt werden, welche durch die PB-Gabe reduziert werden konnten. Die beobachteten Effekte können trotz Vergleich mit Plazebogruppe nicht mit vollständiger Sicherheit alleine auf die Verabreichung von PB zurückgeführt werden.

Schlussfolgerungen

- Die Verabreichung von PB erscheint zur Behandlung von SK v.a. bei gestillten Säugligen sinnvoll
- Es bedarf weiterer Forschung in diesem Gebiet, um die Effektivität sowie die Sicherheit einer PB-Gabe bei SK zu stützen

Verkürzte Literaturangaben: [1] Anabrees et al. (2013), [2] Yalçin et al. (2010), [3] Vandenplas et al. (2015), [4] Glanville et al. (2016), [5] Bischoff (2009), [6] Baldassarre et al. (2018), [7] Savino et al. (2010), [8] Savino et al. (2017), [9] Pärtty et al. (2015), [10] Chau et al. (2015), [11] Gerasimov et al. (2018), [12] Savino et al. (2018), [13] Szajewska et al. (2013), [14] Dupont et al. (2010), [15] Sung et al. (2014). Vollständige Literaturangaben bei den Autorinnen erhältlich, oder unter: Schärer, S. & Stucki, M. A. (2019). Effektivität von Probiotika bei Säuglingskoliken. Unveröffentlichte Bachelor-Thesis. Bern: BFH, Bibliothek Fachbereich Gesundheit.
Bildnachweis: Illustrationen gezeichnet von Sascha Weber.

Berner Fachhochschule
Haute école spécialisée bernoise
Bern University of Applied Sciences

Gesundheit | Geburtshilfe

Bachelor-Thesis 2019
santanaschaerer@gmx.ch
stucki.michaela-anna@hotmail.com