

INHALT

— Muttermilch: Was ist normal?

— Einfluss von Ernährung

— mütterliche und perinatale Faktoren

— das Mikrobiom des Säuglingsformen



© Ramona Heim / Fotolia

Forschungskreis Muttermilch

Das Mikrobiom der Muttermilch – mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit von Säuglingen

Der menschliche Körper enthält und transportiert eine große Menge an Mikroorganismen. Überraschenderweise enthalten die Milchdrüse und die Muttermilch auch ihre eigenen Mikrobiota. Über die Funktion des Mikrobioms der Muttermilch oder die Faktoren, die für die große Variation innerhalb und zwischen den Populationen auf der ganzen Welt verantwortlich sind, ist jedoch nur sehr wenig bekannt. Es wird vermutet, dass das Mikrobiom der Muttermilch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Magen-Darm-Mikrobiota des Säuglings und somit für seine Gesundheit im zukünftigen Leben spielt. Die wissenschaftliche Erforschung des Mikrobioms der Muttermilch und mögliche Modifizierungsstrategien stehen noch am Anfang, scheinen aber sehr vielversprechend zu sein.

Die ersten Studien, die den Bakteriengehalt von Muttermilch untersuchten, wurden in den 1970er- und 1980er-Jahren durchgeführt. Ausschlaggebend dafür waren Bedenken, dass Bakterien Frühgeborene beeinträchtigen könnten, wenn sie mit Muttermilch gefüttert werden. Zu dieser Zeit waren die einzigen in der Muttermilch nachgewiesenen Bakterien Staphylokokken und Streptokokken, berichtete Dr. Esther Jiménez, Madrid, Spanien. Erst 2003 wurden Milchsäurebakterien aus Muttermilch isoliert [1]; diese wurden als vorteilhaft angesehen, da sie das Wachstum von *Staphylococcus aureus* im Labor unterdrücken konnten [2].

Kulturabhängige und kultur-unabhängige Methoden

Laut Jiménez wurden mittels Kultivierungsmethoden etwa 50 Gattungen und 200 Arten von Bakterien in der menschlichen Milch nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass die norma-

le Bakterienkonzentration in der Milch gesunder Frauen etwa 10^3 koloniebildende Einheiten (KBE) pro Milliliter beträgt. Kulturtechniken haben jedoch Einschränkungen. Sie sind semiquantitativ, und nur 30% der Bakterien können kultiviert werden. Andererseits sind kulturunabhängige Methoden wie die 16S-rRNA-Sequenzierung teuer, können aber detaillierte Informationen über die mikrobielle Zusammensetzung der Muttermilch liefern. 16S-rRNA-Sequenzierungsdaten zeigten, dass die Bakteriengemeinschaften der menschlichen Milch eines Individuums komplex und häufig über längere Zeit stabil sind [3]. Darüber hinaus wurde eine erhebliche interindividuelle Variabilität beobachtet. „Die Milch jeder Frau hat ihr eigenes Bakterienprofil“, erläuterte Jiménez. Insbesondere ist die 16S-rRNA-Sequenzierung sehr nützlich bei der Identifizierung von Bakterien, die nicht kultiviert werden können, wie solche, die in Gegenwart von Sauerstoff in verschiedenen Körperflüssigkeiten nicht über-

lebensfähig sind (Anaerobier). So hat eine Schweizer Gruppe mittels umfassender Kultur- und molekularer Methoden obligat anaerobe Gattungen wie *Bifidobacterium*, *Veillonella* und *Bacteroides* im Kot gesunder gestillter Neugeborener nachgewiesen [4].

Enteromamillärer Weg

Die Präsenz obligat anaerober Bakterien war jedoch nicht vereinbar mit der traditionellen Ansicht, dass menschliche Milch von Natur aus steril ist. Es wurde vermutet, dass die in der Milch nachgewiesenen Bakterien ausschließlich von der Brustoberfläche oder vom Mund des Babys stammen und die Brustdrüse besiedeln, sagte Jiménez.

In einer anderen Studie wurden die gleichen Milchsäurebakterien in lokal fermentier-

HiPP-Initiative: Forschungskreis Muttermilch

Muttermilch galt schon immer als das natürliche Vorbild für die Herstellung von Säuglingsmilchnahrung, da Muttermilch die natürliche Entwicklung von Säuglingen optimal unterstützt. Deshalb beschäftigt sich der von HiPP initiierte „Forschungskreis Muttermilch“ seit Jahren intensiv mit der Zusammensetzung der Muttermilch und ihren positiven Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit.

Die Forschungsgruppe trifft sich regelmäßig zu thematischen Workshops. Vertreter der HiPP-Abteilungen für Ernährungswissenschaft und Produktentwicklung diskutierten das Thema „Das Mikrobiom der Muttermilch“ gemeinsam mit Professor Michelle McGuire, School of Biological Sciences at Washington State University in Pullman, WA/USA, Dr. Esther Jiménez Quintana, Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos, Universidad Complutense, Madrid, Spanien, Dr. Maria Carmen Collado, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), Valencia, Spanien, und Professor Seppo Salminen, Functional Foods Forum, Medizinische Fakultät, Universität Turku, Finnland.

ten Lebensmitteln, Muttermilch und Stuhlproben von stillenden Müttern und ihren Babys gefunden [5]. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass Bakterien vom Magen-Darm-Trakt der Mutter in ihre Milch und durch die Milch in den Gastrointestinaltrakt des Säuglings befördert werden.

Laut Jiménez mehren sich die Hinweise dafür, dass die mütterlichen Magen-Darm-Bakterien die Brustdrüse über einen endogenen Weg erreichen können. Für diese bakterielle Translokation scheinen dendritische Zellen eine wichtige Rolle zu spielen. Diese spezialisierten Zellen sind in der Lage, die Tight Junctions zwischen Epithelzellen im Verdauungstrakt zu öffnen. Die dendritischen Zellen führen Zellausläufer in den Darm ein, wählen dort angesiedelte Bakterien aus und transportieren sie zur Lamina propria [6]. Von dort aus wandern die Bakterien wahrscheinlich mit den Immunzellen durch den Körper; tatsächlich wurden sowohl in der Muttermilch als auch im Blut stillender Mütter DNA-Signaturen von Darmbakterien in Immunzellen gefunden [7].

Muttermilch: was ist normal?

Über die normale Zusammensetzung von Muttermilch, einschließlich ihres Mikrobioms, ist wenig bekannt. Daher wurde das INSPIRE-Projekt gestartet, um (unter Verwendung standardisierter Methoden zur Datensammlung) herauszufinden, wie sich die Zusammensetzung und das Mikrobiom der Muttermilch in verschiedenen Teilen der Welt unterscheiden.

Laut Prof. Dr. Michelle McGuire, Pullman, Washington, USA, umfasste die Studie 413 gesunde stillende Frauen mit gesunden Babys aus Afrika, Europa, Südamerika oder den USA.

Gefunden wurden erhebliche Populationsunterschiede hinsichtlich des Gehalts an Milchprotein, Immunfaktoren, humanen Milch-Oligosacchariden (HMOs) wie 2'-Fucosyllactose (2'FL) und sogar Laktose, welche als die am wenigsten variable Komponente der Muttermilch angesehen wird [8–10]. HMO-Profile in Milch, die von als Sekretoren kategorisierten Müttern (2'FL-Produzenten) produziert wurden, unterschieden sich erheblich von denen nicht sekretierender Mütter [10]. Faktoren, die diese Unterschiede beeinflussen, sind weitgehend unbekannt. Nach McGuires Meinung, „müssen wir die Vorstellung, dass es einen normalen Bereich von Milchkomponenten gibt, neu überdenken“.

Deutliche Unterschiede

Darüber hinaus zeigte das INSPIRE-Projekt deutliche Unterschiede im Mikrobiom der Muttermilch zwischen und innerhalb der Populationen [11]. In einer hispanischen Population aus Kalifornien, USA, wurden beispielsweise mehr Staphylokokken und Escherichia/Shigella gefunden als in einer Population aus Washington, Idaho, USA, in der Lactobacillus nicht einmal zu den 30 am häufigsten vorkommenden Gattungen gehörte. In Populationen aus Peru oder Spanien war Streptococcus vorherrschend; in Schweden war Sta-

phylococcus am häufigsten anzutreffen. Während sich die Mikrobiome der Muttermilch einer städtischen und ländlichen Bevölkerung in Gambia ähnelten, wurden bemerkenswerte Unterschiede zwischen einer städtischen und einer ländlichen Bevölkerung aus Äthiopien beobachtet. McGuire berichtete, dass Staphylococcus und Streptococcus (in 99% und 98% der Proben vorhanden) universelle Kernbakterien zu sein scheinen [11]. Danach folgten Propionibacterium (in 78% der Proben) und Corynebacterium (in 74% der Proben). Die Daten zeigten jedoch, dass es in verschiedenen Regionen unterschiedliche Kernbakterien gibt.

„Noch wissen wir nicht, was ein normales oder gesundes Mikrobiom der Muttermilch ist“, sagte McGuire. Was in einer Population als normal angesehen wird, kann für eine andere suboptimal sein. Nach McGuires Meinung, „ist es jedoch ein Muss, dies zu wissen, bevor wir verstehen können, was ungesund ist oder bevor wir eingreifen können“. Und „normal“ oder „gesund“, sagte sie, ist eindeutig kein einheitliches Konstrukt.

Einfluss von Ernährung

Bei weiteren 21 gesunden stillenden Frauen führte die McGuire-Forschungsgruppe über einen Zeitraum von sechs Monaten nach der Geburt eine detaillierte Ernährungsbewertung durch, um den Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom der Muttermilch zu untersuchen [12]. Wie McGuire berichtete, wurden mehrere Zusammenhänge gefunden. Zum Beispiel waren kalorienreiche Ernährungsweisen mit einer Häufung von Firmicutes in Milch verbunden, während Milch von Müttern, die eine weniger energiereiche Ernährung zu sich nahmen, mehr Bacteroides enthielt. Die Aufnahme von Mikronährstoffen korrelierte umgekehrt mit der relativen Häufigkeit von Firmicutes, während Ernährungsweisen, die reich an Eicosapentaensäure (EPA) oder Docosahexaensäure (DHA) waren, mit mehr Firmicutes assoziiert waren. Ernährungsweisen, die reich an Aminosäuren waren, korrelierten positiv mit höheren Zahlen von Proteobakterien und Fusobakterien.

Nach Ansicht von McGuire, „ist die einzige Möglichkeit herauszufinden, ob wir das Mikrobiom der Muttermilch mit der Ernährung beeinflussen können, die Durchführung kontrollierter Interventionsstudien“.

McGuire grenzte drei mögliche Wege ab, wodurch die Ernährung der Mutter die Muttermilchmikrobiota beeinflussen könnte:

- Bakterien, die mit probiotischer Nahrung konsumiert werden, wandern vom Gastrointestinaltrakt zur Brustdrüse.
- Die Aufnahme von Mikronährstoffen beeinflusst das Wachstum von Bakterien im Darm, von wo aus sie in die Brustdrüse gelangen.
- Nährstoffe erreichen die Brustdrüse (über den Blutkreislauf), wo sie lokale Bakterien unterschiedlich beeinflussen.

Jedoch ist die Lage vielleicht nicht ganz so einfach, weil Bakterien zu Milchnährstoffen beitragen und dadurch das Mikrobiom der Muttermilch beeinflussen könnten. „Um also den Einfluss der Ernährung zu betrachten, müssen wir Ernährung, Muttermilch und fäkale Mikroben gleichzeitig bewerten“, sagte McGuire.

Das INSPIRE-Projekt entdeckte auch eine große Variabilität beim fäkalen Mikrobiom gesunder Säuglinge innerhalb und zwischen Populationen [11]. Um die Variabilität zu erklären, reicht es nicht, zwischen „gestillt“ und „nicht gestillt“ zu unterscheiden, sagte McGuire. Ihrer Meinung nach ist es notwendig, die Variabilität in der Zusammensetzung der menschlichen Milch zu berücksichtigen.

Mütterliche und perinatale Faktoren

Neben geografischer Lage und Ernährung besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom der Muttermilch und mehreren anderen mütterlichen und perinatalen Faktoren, berichtete Dr. Maria Carmen Collado, Valencia, Spanien.

Cabrera-Rubio et al. beobachteten Veränderungen des Mikrobioms der Muttermilch im Verlauf der Laktation [13]. Weissella, Leuconostoc, Staphylococcus, Streptococcus und Lactococcus waren im Kolostrum vorherrschend, wohingegen sich in der reifen Muttermilch vorrangig Milchsäurebakterien befanden. Darüber hinaus wurde in der reifen Milch eine erhöhte Häufigkeit von oralen Bakterien wie Veillonella, Leptotrichia und Prevotella festgestellt.

Die Gesundheit der Mutter kann ebenfalls ein wichtiger Faktor sein. Beispielsweise waren die Bifidobacterium-Spiegel in der Milch bei Müttern mit Allergien signifikant niedriger als bei nicht-allergischen

Müttern ($p=0,003$) [14]. Collado et al. fanden in der von adipösen Müttern produzierten Milch niedrigere Mengen an Bifidobakterien und höhere Mengen an Staphylokokken als bei normalgewichtigen Müttern [15]. In der Milch von normalgewichtigen Müttern wurde eine höhere bakterielle Diversität beobachtet [13]. Die Mikrobiome der Muttermilch unterschieden sich in ihrer bakteriellen Zusammensetzung und Diversität auch bei Müttern mit vaginaler Geburt oder Kaiserschnitt [13, 16]. Interessanterweise wurden Unterschiede in Milchkrobiota von Müttern mit Notfall- oder geplantem Kaiserschnitt beobachtet [13], berichtete Collado. Ihrer Meinung nach können diese Unterschiede auf unterschiedliche Stresslevel zurückzuführen sein, die die intestinale Permeabilität beeinflussen. In einer neueren Studie wurden niedrigere Spiegel von Staphylococcus und Pseudomonas spp. im Kolostrum von Müttern nach vaginaler Geburt im Vergleich zum Kaiserschnitt gefunden [17]. Darüber hinaus hatte die Art der Geburt einen starken Einfluss auf das Mikrobiota-Netzwerk.

HMOs – die Rolle des Sekretorstatus

McGuire et al. fanden bei nicht-sekretierenden Müttern (im Gegensatz zur gesamten Studienpopulation) einen starken Zusammenhang zwi-

schen HMO-Profilen und dem Mikrobiom der Muttermilch, ebenso (im Gegensatz zu sekretierenden Müttern) zwischen Immunfaktoren und dem Mikrobiom in der Muttermilch.

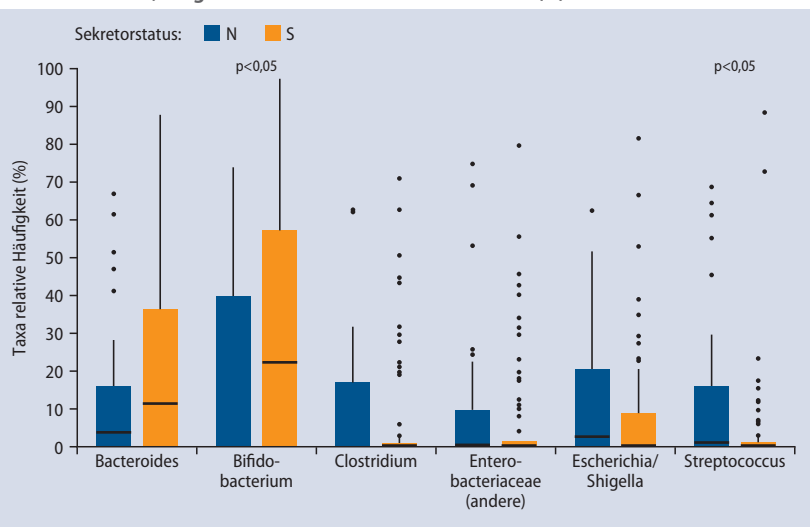
Mütterliche und perinatale Faktoren scheinen nicht nur die menschliche Milchkrobiota, sondern auch biologisch aktive Milchkomponenten (wie HMOs, Fettsäuren, Zytokine, Polyamine, Proteine) zu beeinflussen, folgerte Collado, und „wir müssen die Wechselwirkungen zwischen mikrobiellen Kolonien der Muttermilch/Milchkomponenten und der kindlichen Darmentwicklung verstehen“.

Die Beziehung zwischen Muttermilch und dem Fäkalmikrobiom des Säuglings schien ebenfalls vom mütterlichen Sekretorstatus beeinflusst zu werden. Bezogen auf die Gesamtstudienpopulation fand McGuire keine Assoziation zwischen Mikrobiom der Muttermilch und Säuglings-Fäkalmikrobiom, aber bei nicht-sekretierenden Müttern war ein deutlicher Zusammenhang erkennbar. Laut McGuire gibt es ein klares Muster, „das darauf hinweist, dass der Sekretorstatus auf irgendeine Art und Weise mit vielen Beziehungen von Interesse interagiert“.

Der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Sekretorstatus und der Zusammensetzung der Säuglings-Fäkalmikrobiota wurde in anderen Studien bestätigt. Säuglinge, die von nicht-sekretierenden Müttern gefüt-

Abbildung 1

Relative Darmbakterien-Spiegel von Säuglingen, die von Sekretor-Müttern (S) gefüttert wurden, verglichen mit Nicht-Sekretor-Müttern (N)



modifiziert nach [18]

tert wurden, konnten beispielsweise nur verzögert ein Bifidobacterium-beladenes Mikrobiom etablieren (Abb. 1) [18]. Eine andere Studie deutete auf einen Einfluss des Mutter- und Säuglings-Sekretorstatus auf die Zusammensetzung der kindlichen Mikrobiota im Alter von zwei oder drei Jahren hin [19].

Beeinflussung der kindlichen Darmmikrobiota

Es konnte gezeigt werden, dass das mütterliche Mikrobiom und die Ernährung (z. B. Muttermilch statt Säuglingsnahrung, Einführung fester Nahrung) mit Unterschieden in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota des Säuglings assoziiert sind [20].

„Muttermilch ist eine ständige Mikrobenquelle“, sagte Collado. Die Bedeutung des Mikrobioms der Muttermilch für die Etablierung der Darmmikrobiota des Säuglings wurde in einer Studie bestätigt, die zeigte, dass die mikrobiellen Gemeinschaften des Säuglingsdarms enger mit der Milch und der Haut der eigenen als der einer beliebigen Mutter verwandt sind [21]. Während des ersten Lebensmonats erhielten die gestillten Säuglinge ihre Darmbakterien zu 27,7% aus Muttermilch und zu 10,4% von areolarer Haut. Veränderungen im Säuglings-Fäkalmikrobiom waren dosisabhängig mit der Stillhäufigkeit assoziiert.

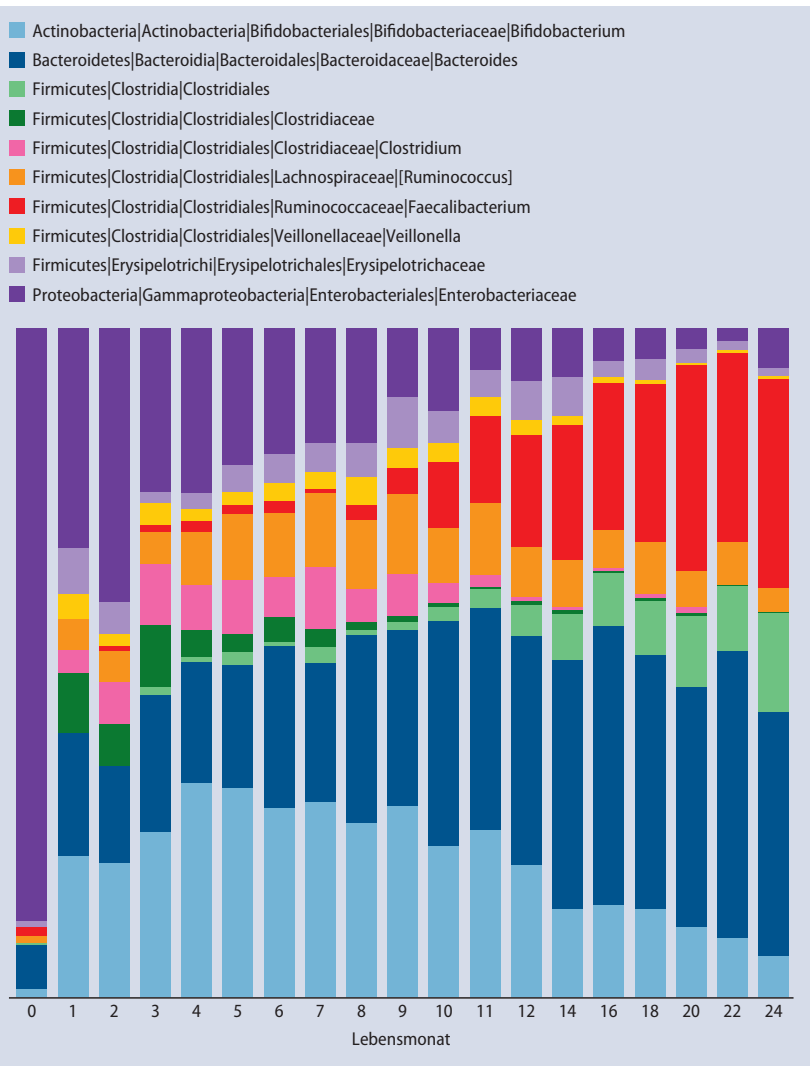
Die kindliche Darmmikrobiota befindet sich in einem dynamischen Prozess. Anfangs ist die Diversität des Mikrobioms gering, nimmt aber in den ersten zwei Lebensjahren zu (Abb. 2) [22]. Für spezifische Bakterien werden spezifische Muster relativer Häufigkeit beobachtet. Beispielsweise nehmen die Spiegel von Bifidobacterium und Enterobacteriaceae während der Reifung der Magen-Darm-Mikrobiota stetig ab, während die Häufigkeit von Bacteroidaceae steigt [23]. Collado wies darauf hin, dass „jede Störung der Mikrobiota-Entwicklung während dieser kritischen Phase des Lebens die mikrobielle Zusammensetzung beeinflussen würde“. So können etwa Antibiotika-Exposition oder Kaiserschnitt die Bildung der Darmmikrobiota des Säuglings stören [22].

Magen-Darm-Mikrobiota des Säuglings und Gesundheit

Das Mikrobiom einer Mutter wird als einer der wesentlichen Faktoren anerkannt, die sich auf

Abbildung 2

Reihung bakterieller Taxa im Stuhl von Kleinkindern in den ersten zwei Lebensjahren



modifiziert nach [22]

die Gesundheit des Neugeborenen auswirken. Eine frühe Exposition gegenüber Muttermilchbakterien soll die Entwicklung und den Stoffwechsel des Immunsystems beeinflussen, sagte Collado. Dies könnte eine Erklärung für den in epidemiologischen Studien gezeigten Infektionsschutz gestillter Säuglinge sein sowie für das geringere Risiko, an atopischer Dermatitis, Asthma, Adipositas, Diabetes, nekrotisierender Enterokolitis oder Gastroenteritis zu erkranken oder den plötzlichen Kindstod zu erleiden.

Laut Collado können Veränderungen im Mikrobiom der Muttermilch über das Stillen

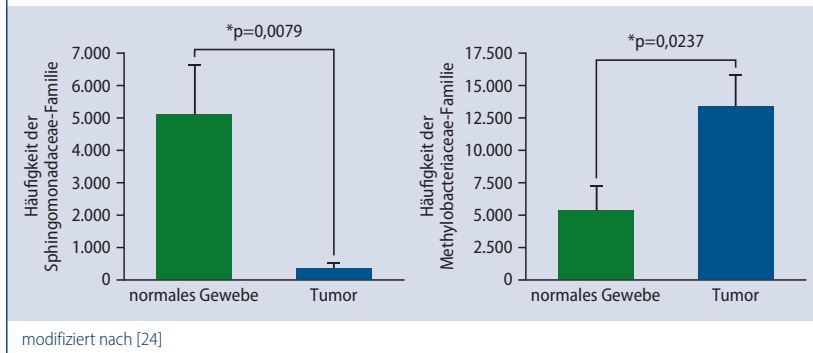
auf die Säuglinge übertragen werden, wodurch möglicherweise auch mitunter eine Dysbiose entsteht, die dazu führt, dass sie zu „Erwachsenen mit erhöhtem Krankheitsrisiko“ werden.

Muttermilch für Frühgeborene

Frühgeborene werden häufig durch Kaiserschnitt entbunden und erhalten Antibiotika, ihre Ernährung unterscheidet sich von der termingerech geborener Babys, sie haben längere Krankenhausaufenthalte, häufig eine gestörte Magenschleimhautbarriere und eine abweichende Magen-Darm-Mikrobiota; diese

Abbildung 3

Häufigkeit der Sphingomonadaceae- und Methylobacteriaceae-Familien in gepaartem Brustkrebsgewebe und angrenzendem normalen Brustgewebe von 20 Patienten mit Östrogen-Rezeptor-positivem Brustkrebs



ist gekennzeichnet durch eine geringe Anzahl an Bifidobacterium und Lactobacillus und eine hohe Prävalenz von Enterobakterien. Daher kann die Gabe von Muttermilch bei Frühgeborenen noch wichtiger sein als bei Nicht-Frühgeborenen. Laut Jiménez ist Milch der Mutter des Frühgeborenen die beste Wahl, gefolgt von Spendermilch und industrieller Frühgeborenenahrung.

Jiménez wies darauf hin, dass Verzerrungen in der Entwicklung der Darmmikrobiota einen starken Einfluss auf Frühgeborene haben können, indem sie beispielsweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis oder Sepsis verursachen.

Brustkrebs in Verbindung mit bakterieller Dysbiose

Das Mikrobiom einer Mutter ist möglicherweise nicht nur für die Gesundheit des Säuglings wichtig, sondern auch für die Gesundheit der Mutter selbst.

Ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Dysbiose im Brustgewebe wurde von Xuan et al. nahegelegt, die die Mikrobiota in Tumorgewebe analysierten und mit benachbartem Brustgewebe derselben Patienten verglichen [24]. Jiménez wies darauf hin, dass Bakterien der Familie Methylobacteriaceae in Tumorgewebe viel häufiger vorkamen ($p=0,0237$), während Bakterien der Sphingomonadaceae-Familie im angrenzenden Brustgewebe signifikant angereichert waren ($p=0,0079$) (Abb. 3). Unter diesen Familien waren *M. radiotolerans* und *S. yanoikuyae* die am häufigsten vorkommenden Arten. Die relativen Häufigkeiten von *M. radiotolerans* und

S. yanoikuyae korrelierten umgekehrt im normalen Brustgewebe, jedoch nicht im Tumorgewebe. Außerdem war die Bakterienlast im Tumorgewebe im Vergleich zu benachbartem normalem Brustgewebe oder Brustgewebe gesunder Frauen reduziert.

Bei einer stillenden Frau mit Hodgkin-Lymphom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft wirkte sich die Chemotherapie sowohl auf die bakterielle Diversität als auch auf die Profile der Muttermilch aus [25]. Laut Jiménez änderte sich die bakterielle Zusammensetzung zwischen Baseline und Woche 4–16 der Therapie vollständig. Insbesondere wurde die Chemotherapie von einer auffälligen Zunahme der Häufigkeit von *Acinetobacter* und *Xanthomonadaceae* und einer deutlichen Abnahme von Bakterien begleitet, denen eine vorteilhafte Wirkung für Säuglinge zugeschrieben wird (*Bifidobacterium* und *Eubacterium*, aber nicht *Lactobacillus*).

Mastitis – Reaktion auf Laktobazillen

Mastitis ist eine schmerzhafte Erkrankung und gilt als der Hauptgrund für das Abstillen. Nach Jiménez ist Mastitis durch bakterielle Dysbiose und eine hohe Konzentration einer oder zweier vorherrschender Arten gekennzeichnet. In einer Studie lag die Zahl der Bakterienarten in 1.849 Milchproben von Frauen mit Mastitis zwischen eins und sieben [26]. Die Milchproben teilten sich in zwei Gruppen, von denen in einer (etwa 60% der Proben) *Staphylococcus epidermidis* dominierte, oft in Kombination mit *Streptococcus (mitis oder salivarius)*. In den verbleibenden 40% der Proben wurde

eine Mischung hauptsächlich verschiedener *Streptococcus*-Arten (insbesondere *mitis*) zusammen mit *Rothia* spp., *Staphylococcus aureus* oder *S. epidermidis* beobachtet.

In klinischen Studien, die von Jiménez Gruppe durchgeführt wurden, profitierten laktierende Frauen mit Staphylokokken-Mastitis von der oralen Behandlung mit Milchsäurebakterien, die aus der Milch gesunder Mütter isoliert wurden [27, 28].

In einer Pilotstudie erhielten Frauen mit Mastitis, die zuvor nicht auf Antibiotika ansprachen, per Zufallsprinzip vier Wochen lang *Lactobacillus salivarius* und *Lactobacillus gasseri* oder Placebo [27]. Die durchschnittliche Anzahl von Staphylokokken in Milchproben beider Gruppen war zu Beginn ähnlich. Nach der Behandlung waren sie jedoch in der probiotischen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich niedriger. Am Ende der Behandlung waren keine Milchsäurebakterien in der Milch der Kontrollgruppe nachweisbar, aber beträchtliche Mengen in der Milch der meisten Patienten der probiotischen Gruppe, so Jiménez.

Diese Ergebnisse wurden in einer Studie mit 352 Frauen mit infektiöser Mastitis bestätigt, die in drei Gruppen randomisiert wurden, um mit *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* oder Antibiotika behandelt zu werden, wie von ihren Ärzten verschrieben. Nach drei Wochen zeigte sich, dass die probiotische Behandlung mit deutlich reduzierten Keimzahlen und verminderten Brustschmerzen assoziiert war [28].

Wo sich Wissenschaft und Vorschrift treffen

Das Wissen über den Einfluss der mütterlichen Ernährung auf die Muttermilch, insbesondere auf das Mikrobiom der Muttermilch, und die möglichen Auswirkungen der Ernährung auf das Kind nimmt stetig zu. Daraus ergeben sich neue Fragen, so Prof. Dr. Seppo Salminen, Turku, Finnland, z.B.

- Müssen neben dem Stillen auch „aus der Muttermilch stammende Schutzfaktoren“ eingeführt werden?
- Wäre es von Vorteil, die mütterliche Ernährung oder Säuglingsnahrung durch präbiotische Nahrungsergänzungsmittel anzureichern?
- Sollte es ein Ziel sein, die mütterliche Mikrobiota und damit möglicherweise lang-

fristige Auswirkungen auf das Kind zu beeinflussen?

— Und zu guter Letzt: „Haben wir genügend wissenschaftliche Daten, um die Regulierungsbehörde zu überzeugen und Zustimmung zu erhalten?“

Es hat sich jedoch in vielen Fällen als schwierig erwiesen, die Behörden zu überzeugen. Ein Grund ist, dass „die Wissenschaft immer den Regulierungen voraus ist, die sich nur sehr langsam anpassen“, berichtete Salminen. Zum Beispiel war in der Mikrobiologie die Verwendung von Kultivierungsmethoden Standard. Es wurden jedoch neue Methoden eingeführt, wie PCR (Polymerase-Kettenreaktion) oder 16S-rRNA-DNA-Sequenzierung, und die Behörde fragt: „Was ist die allgemein anerkannte Wissenschaft?“ Darüber hinaus hält die Regulierungsbehörde oft die Beziehung zwischen Ursache und Folge für nicht klar genug, um definierte gesundheitsbezogene Aussagen (Health Claims) für ein bestimmtes Prä- oder Probiotikum abzuleiten.


Für Salminen ist der Entscheidungsprozess in der Europäischen Union (EU) besonders kompliziert. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), die für die Bewertung der wissenschaftlichen Argumentation eingereichter Health Claims zuständig ist, ist eine unabhängige Behörde, die die Europäische Kommission und das Parlament berät. Die Entscheidung über die Genehmigung wird jedoch immer von der Europäischen Kommission getroffen, oft in Absprache mit dem Europäischen Parlament oder den EU-Mitgliedstaaten. In bestimmten Fällen muss die Bewertung von Health Claims, insbesondere wenn sie mit gefährdeten Gruppen wie

Kindern oder Schwangeren in Zusammenhang stehen, nach den höchsten Standards erfolgen.

Am wichtigsten für die Entscheidung ist nach Salminens Ansicht die Beziehung zwischen Ursachen, Risikofaktoren und Konsequenzen. Im Hinblick auf die Mikrobiota werden jedoch in der Regel weder die Risikofaktoren akzeptiert, die zu einer bakteriellen Dysbiose führen können, noch die daraus resultierenden Konsequenzen. Daher wäre es momentan „sehr schwierig, eine positive Bewertung oder eine positive Entscheidung zu Health Claims in Bezug auf die Zusammensetzung und Aktivität von Mikrobiota zu erhalten“, schlussfolgerte Salminen.

Zusammenfassung

Es gibt klare Belege dafür, dass Mikrobiome von Müttern und Säuglingen verwandt sind. Die funktionelle Bedeutung dieser Beziehung muss jedoch noch bestimmt werden. Bislang lag der Fokus darauf zu verstehen, was ein „normales“ oder „gesundes“ Mikrobiom der Muttermilch ist. Auf der ganzen Welt wurden erhebliche Variationen gefunden, die von Faktoren wie Umweltbelastung, Genetik, Ernährung und Gesundheit der Mutter beeinflusst zu sein scheinen. Die Beziehung zwischen dem Mikrobiom der Muttermilch und dem fäkalen Mikrobiom des Säuglings variiert je nach Population und mütterlichem Sekretorstatus. Die nächsten Schritte müssten Interventionsstudien sein, die sich mit der Möglichkeit befassen, das Mikrobiom der Muttermilch – z. B. durch Nahrung – zu beeinflussen. Darüber hinaus ist es notwendig, die Unterschiede im mütterlichen Mikrobiom der Muttermilch mit der Säuglingsge-

sundheit in Beziehung zu setzen. Es geht jedoch nicht nur um Babys: Veränderungen im Mikrobiom der Muttermilch beeinflussen offensichtlich die Gesundheit der Mutter, wie die Assoziation mit Krankheiten wie Brustkrebs oder Mastitis gezeigt hat. 

Literatur

1. Martin R et al., *J Pediatr* 2003, 143:754–758
2. Heikkilä MP, Saris PEJ, *J Appl Microbiol* 2003, 95:471–478
3. Hunt KM et al., *PLOS One* 2011, 6:e21313
4. Jost T et al., *Br J Nutr* 2013, 110:1253–1262
5. Albesharat R et al., *Syst App Microbiol* 2011, 34:148–155
6. Rescigno M et al., *Nat Immunol* 2001, 2:361–367
7. Perez PF et al., *Pediatrics* 2007, 119:e724–e732
8. McBride et al., unpublished results
9. Ruiz L et al., *Front Immunol* 2017, 8:696
10. McGuire MK et al., *Am J Clin Nutr* 2017, 105:1086–1100
11. McGuire et al., unpublished results
12. Williams JE et al., *J Nutr* 2017, 147:1739–1748
13. Cabrera-Rubio R et al., *Am J Clin Nutr* 2012, 96:544–551
14. Grönlund MM et al., *Clin Exp Allergy* 2007, 37:1764–1772
15. Collado MC et al., *Pediatr Res* 2012, 72:77–85
16. Cabrera-Rubio R et al., *J Dev Orig Health Dis* 2016, 7:54–60
17. Toscano M et al., *BMC Microbiol* 2017, 17:205
18. Lewis ZT et al., *Microbiome* 2015, 3:13
19. Smith-Brown P et al., *PLoS One* 2016, 11:e0161211
20. Tanaka M, Nakayama J, *Allergol Int* 2017, 66:515–522
21. Pannaraj PS et al., *JAMA Pediatr* 2017, 171:647–654
22. Bokulich NA et al., *Sci Transl Med* 2016, 8:343ra82
23. Yassour M et al., *Sci Transl Med* 2016, 8:343ra81
24. Xuan C et al., *PLoS ONE* 2014, 9:e83744
25. Urbaniak C et al., *Microbiome* 2014, 2:24–34
26. Mediano P et al., *J Hum Lact* 2017, 33:309–318
27. Jiménez E et al., *Appl Environ Microbiol* 2008, 74:4650–4655
28. Arroyo R et al., *Clin Infect Dis* 2010, 50:1551–1558

Impressum

Hipp Research Workshop on the Human Milk Microbiome

Erding, 9. Oktober 2017

Vorsitz:

Prof. Dr. Michelle McGuire, Washington, USA

Referenten:

Dr. Esther Jiménez Quintana, Madrid, Spanien

Dr. Maria Carmen Collado, Valencia, Spanien

Prof. Dr. Seppo Salminen, Turku, Finnland

Berichterstattung:

Dr. Günther Springer, Darmstadt

Redaktion:

Andrea Krahnert

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Beilage in „Monatsschrift Kinderheilkunde“ Band 166, Heft 7, Juli 2018

Mit freundlicher Unterstützung der Hipp GmbH & Co. Vertrieb KG, Pfaffenhofen/Ilm

Springer Medizin Verlag GmbH

Heidelberger Platz 3

14197 Berlin

Geschäftsführer:

Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.