

Der Leser akzeptiert mit Weiterblättern innerhalb dieses pdfs die folgenden Nutzungsbedingungen:

„Alle Rechte, insbesondere die urheberrechtlichen Nutzungs- und Verwertungsrechte an der folgenden Sonderpublikation und den darin enthaltenen Beiträgen sowie an Teilen daraus, auch an Abbildungen und Tabellen (zusammen: „Inhalte“) stehen ausschließlich dem Springer Medizin Verlag zu. Die Inhalte dürfen nur zu privaten bzw. eigenen Zwecken im Sinne des § 53 UrhG genutzt werden. Jede weitere Nutzung der Inhalte, insbesondere Vervielfältigung und Verbreitung, Übersetzung, Bearbeitung, oder Umgestaltung ist untersagt, ebenso die öffentliche Wiedergabe, insbesondere die öffentliche Zugänglichmachung.“

INHALT

- bioaktive Proteine und Peptide

- Milchfettkugel-Membranen: eine Quelle bioaktiver Proteine

- Osteopontin – ein multifunktionales Protein

- Lactoferrin – Eisen bestimmt den Effekt



© motorrad.cbr / Fotolia

Forschungskreis Muttermilch

Bioaktive Milchproteine in der Säuglingsernährung – nach dem Vorbild Muttermilch

Die aktuelle Muttermilchforschung gewährt Einsicht in eine faszinierende Vielfalt biologischer Vorgänge, die durch Muttermilchproteine angestoßen werden und für die Säuglingsentwicklung von großer Bedeutung sind. Erste klinische Studien legen den Schluss nahe, dass nicht gestillte Kinder von einer Supplementierung mit bestimmten bioaktiven Milchproteinen profitieren können. Anlässlich des Workshops des Forschungskreises Muttermilch gaben Experten einen Überblick über den Stand der Muttermilchprotein-Forschung und diskutierten mögliche Optionen zur Verbesserung industriell hergestellter Säuglingsnahrung.

Die Funktionen von Muttermilchproteinen gehen weit über die Versorgung der Säuglinge mit Aminosäuren hinaus. Bioaktive Muttermilchproteine verbessern die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen, sie wirken als Enzyminhibitoren, als Modulatoren des Immunsystems oder als Wachstumsfak-

toren, erklärte Prof. Dr. Bo Lönnerdal, Davis, Kalifornien, USA, in einem Übersichtsvortrag über bioaktive Muttermilchproteine und deren Bedeutung für die kindliche Entwicklung und Gesundheit. Andere Muttermilchproteine sind aktive Enzyme oder schützen vor pathogenen Viren und Bakterien.

Bioaktive Proteine

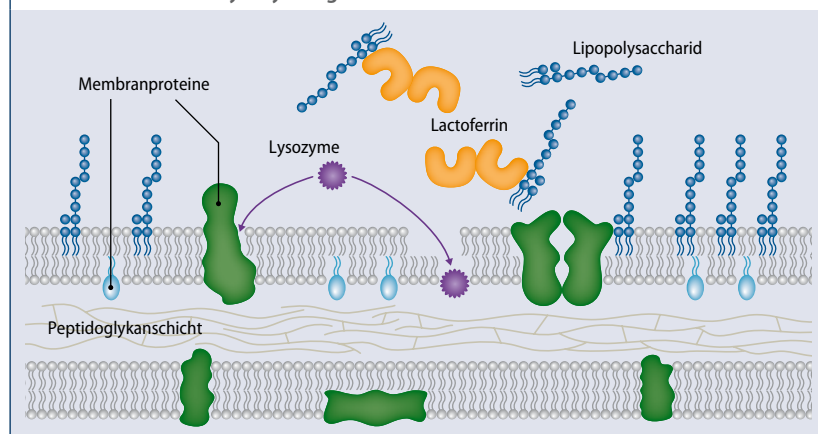
Entgegen einer verbreiteten Vorstellung werden nicht alle (Mutter-) Milchproteine bei der Dünndarmpassage vollständig in Aminosäuren zerlegt. Wie Lönnerdal erläuterte, entstehen bei der Proteolyse mancher Proteine bioaktive Peptide, die zumindest eine Zeitlang unter den im Dünndarm herrschenden Bedingungen überleben – laut Lönnerdal eine Voraussetzung für die Induktion eines biologischen Effekts. Einige Muttermilchproteine sind sogar so stabil, dass sie sich im Stuhl von Säuglingen nachweisen lassen. Zu diesen gehören sekretorisches Immunglobulin A (sIgA), Lysozym und Lactoferrin.

sIgA machen ca. 90% der in der Muttermilch enthaltenen Immunglobuline aus. Laut Lönnerdal übertragen Mütter die Immunität, die sie bei Kontakt mit bakteriellen oder viralen Antikörper entwickelt haben, beim Stillen in Form von sIgA an ihre Kinder.

Lactoferrin ist ein multifunktionales Protein, das u.a. bakterio- und bakterizide

Abbildung 1

Gegen die Zellwand gram-negativer Bakterien gerichtete biologische Aktivitäten von Lactoferrin und Lysozym ergänzen sich zu einem bakteriziden Effekt



modifiziert nach Lönnerdal

bzw. antivirale Wirkungen induziert, für die Eisen-Aufnahme von Bedeutung ist und direkte sowie – unter Vermittlung des Immunsystems – indirekte antiinflammatorische Effekte hervorruft. Durchschnittlich entfallen annähernd 20% der Muttermilchproteine auf Lactoferrin. In Kolostrum findet sich mit durchschnittlich ca. 5 g/l ein besonders hoher Gehalt (reife Muttermilch: ca. 2 g/l) [1].

Lactoferrin und Lysozym: kooperativ gegen gramnegative Bakterien

Der bakterizide Effekt von Lactoferrin und Lysozym gegen gramnegative Bakterien gehört zu den wenigen bekannten Beispielen für ein Zusammenwirken bioaktiver Muttermilchproteine. Wie Lönnerdal erläuterte, bindet Lactoferrin mit hoher Affinität Lipopolysaccharid, ein Bestandteil der äußeren Bakterienmembran gramnegativer Bakterien. Dabei entstehen Lücken in der Membran, durch die Lysozym eindringen kann, um die Peptidoglykanschicht der Bakterienzellwand zu zerstören (Abb. 1) [2].

Eine potenzielle klinische Anwendung für Lactoferrin in Kombination mit Lysozym zeichnete sich in einer randomisierten Studie ab. Lönnerdals Gruppe behandelte in Peru Kinder (n=140) mit akuter wässriger Diarrhoe entweder mit der WHO (World Health Organization)-Trinklösung (Glukose, Elektrolyte) oder einer reisbasierten Trinklösung. Die dritte Gruppe erhielt eine reisbasierte Trinklösung, der rekombinantes Lactoferrin und Lysozym in Muttermilch entsprechenden Konzentrationen zugesetzt waren. Nach 12 Tagen ließ sich in der Gruppe mit Lactoferrin/Lysozym-Supplementierung eine eindeutige Reduktion des Stuhlvolumens, der Diarrhoe-Dauer sowie des Rezidivrisikos nachweisen [3].

Muttermilch-Enzyme

Haptocorrin, ein gegenüber proteolytischen Verdauungsenzymen stabiles Bindungsprotein für Vitamin B₁₂, nutzen Neugeborene nach Einschätzung Lönnerdals möglicherweise für die Versorgung mit Vitamin B₁₂, weil die Produktion des für die Vitamin B₁₂-Absorption wichtigen Intrinsic Factor noch sehr unreif ist [4]. Außerdem besitzt Haptocorrin antimikrobielle Eigenschaften. In vitro ließ sich in sehr niedriger Dosierung eine Hemmwirkung auf enteropathogene E. coli nachweisen [5].

Ca. 1–2% der Muttermilchproteine bestehen aus der Gallensalz-stimulierten Lipase (BSSL). Nach Aktivierung durch Gallensalz hydrolysiert BSSL Milchfett, Vitamin-A- bzw. Cholesterin-Ester oder Lysophospholipid. Hinweise auf den Nutzen der BSSL für die Fett-Verdauung ergab eine randomisierte Crossover-Studie, in der Frühchen je 1 Woche mit Muttermilch bzw. mit pasteurisierter Muttermilch (die keine aktiven Enzyme wie BSSL mehr enthält) gefüttert wurden [6]. Pasteurisierte Muttermilch war mit einer erheblich höheren Fettsäureausscheidung im Stuhl assoziiert, die sich in einer geringeren Gewichtszunahme sowie einem geringeren Längenwachstum der Säuglinge widerspiegelte (Abb. 2).

Bioaktive Peptide

α -Lactalbumin, mit einem Anteil von 15–20% ein Hauptbestandteil der Muttermilchproteine, wird auf dem Weg durch den Dünndarm in Peptide gespalten [7]. Darunter sind präbiotische Peptide (die z. B. das Wachstum von Bifidobakterien stimulieren), immunstimulierende Peptide oder Peptide, die aufgrund chelierender Eigenschaften Zink oder Eisen binden können. Letztlich aber wird α -Lactalbumin vollständig zu Aminosäuren

abgebaut. Lönnerdal hob die ausgewogene Aminosäure-Zusammensetzung sowie den hohen Gehalt an Tryptophan, Lysin und Cystein hervor. Aufgrund des hohen Tryptophan-Gehalts bietet α -Lactalbumin die Möglichkeit, in Säuglingsnahrung einen ausreichenden Tryptophan-Gehalt bei gleichzeitig geringer Steigerung des Proteinanteils zu erreichen. In einer Studie erreichten Kinder, die eine Säuglingsnahrung mit einem hohen α -Lactalbumin-Anteil erhielten, vergleichbar hohe Tryptophan-Serumspiegel wie gestillte Kinder [8].

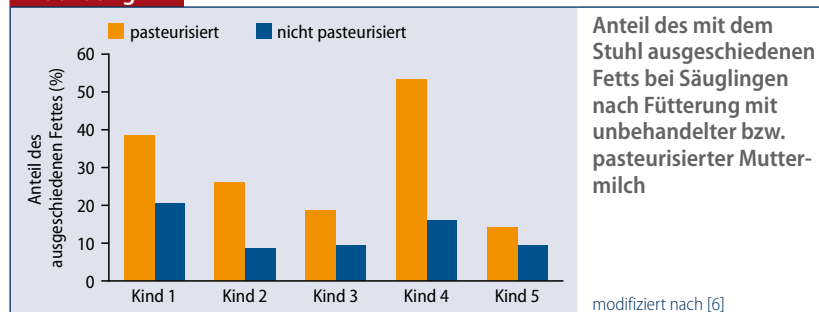
Kaseine (20–40% der Muttermilchproteine) bestehen vor allem aus β - und κ -Kasein. Einige der bei der Proteolyse von β -Kasein entstehenden Peptide induzieren eine biologische Aktivität, beispielsweise opioide Effekte oder als Komplexbildner eine beschleunigte Kalziumaufnahme. κ -Kasein kann die Adhäsion bzw. Invasion von Bakterien wie *Helicobacter pylori* in die Magenmukosa verhindern, wobei sich κ -Kasein und sIgA zu ergänschen scheinen [9].

Effekte boviner und humaner Muttermilchproteine

Die Evidenz für die Bioaktivität von Muttermilchproteinen basiert meist auf In-vitro-Daten, sehr selten auf Studien mit Tiernodellen. Wünschenswert wären nach Einschätzung Lönnerdals Studien mit Säuglingen, die jedoch meist an einer Rohstoff-Beschaffungs-Problematik scheitern: Muttermilchproteine sind mit wenigen Ausnahmen nicht kommerziell verfügbar. Daher stelle sich die Frage, ob strukturell mit Muttermilchproteinen vergleichbare Kuhmilchproteine bei Säuglingen auch vergleichbare funktionelle Effekte induzieren.

Diese Frage wurde bereits im Zusammenhang mit bovinem Osteopontin (OPN) untersucht, das mit humanem OPN weitgehend homolog und kommerziell verfügbar ist. Weiterhin liegen Untersuchungen mit bovinem Lactoferrin sowie bovinen Milchfettkugel-Membranen (MFGM) vor, einer Milchfraktion in Muttermilch, die einen kleinen (1–2%), aber bedeutsamen Anteil der Muttermilch-Proteine enthält. „Für einige dieser Proteine wurde bereits eine Ähnlichkeit zwischen boviner Milch und Muttermilch gezeigt“, so Lönnerdal.

Abbildung 2



MFGM: eine Quelle bioaktiver Proteine

Bei Untersuchungen des MFGM-Proteoms fand Lönnerdals Gruppe mehr als 100 unterschiedliche Proteine [10]. Bis vor Kurzem spielten die MFGM-Proteine jedoch keine Rolle in der Ernährung von Formula-ernährten Säuglingen, da MFGM bei der Entrahmung der Milch gemeinsam mit dem Milchfett abgetrennt werden; Säuglingsnahrung enthält daher keine MFGM.

Wie MFGM entstehen, erläuterte Dr. Niklas Timby, Umeå, Schweden: Milchfett wird nach der Bildung im endoplasmatischen Retikulum in Form von Milchfettkugeln, die mit einer Phospholipidschicht ummantelt sind, durch die Brustdrüsen-Zellen transportiert. Die Sekretion des Milchfetts erfolgt durch Exozytose, wobei die Milchfettkugel zusätzlich mit einer an Phospholipiden und Cholesterin reichen Doppelschicht versehen wird; es entsteht die aus drei Schichten aufgebaute MFGM (**Abb. 3**).

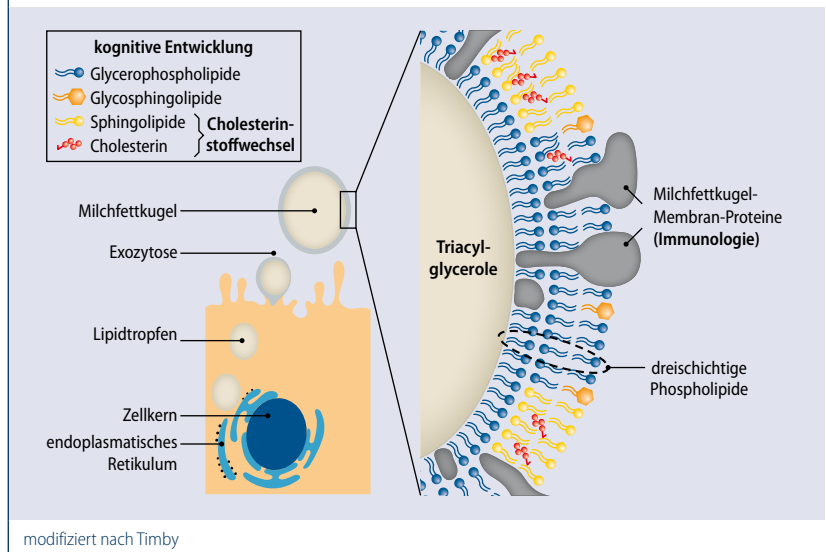
Einige der MFGM-Proteine haben antimikrobielle oder antiinflammatorische Eigenschaften, wirken immunmodulierend oder spielen eine Rolle bei der Aufnahme von Nahrungsbestandteilen. Zudem enthalten MFGM Inhaltsstoffe, die laut Timby für die Entwicklung von Gehirn und Nervensystem von Bedeutung sind. Auf der komplexen Zusammensetzung beruht die teilweise bereits in Studien belegte Annahme, dass gestillte Kinder von der in Muttermilch enthaltenen MFGM vielschichtige Vorteile haben.

Studien: bovine MFGM bei Kindern >6 Monate...

Ob eine bovine MFGM-Supplementierung von Nutzen ist, wurde bei Säuglingen im Alter von über 5 Monaten in einer randomisierten Doppelblindstudie untersucht. 6–11 Monate alte peruanische Säuglinge (n=550) erhielten 6 Monate eine mit bovinen MFGM-Proteinen oder Placebo angereicherte Beikost [11]. Die Säuglinge der MFGM-Gruppe litten an signifikant weniger Tagen an Diarrhöen ($p < 0,05$). Insbesondere fand sich ein signifikanter Rückgang blutiger Diarrhöen um 41 % (OR=0,59, $p=0,025$). In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie wurden belgische Vorschulkinder (2,5–6 Jahre, n=182) verglichen, die 4 Monate lang mit ihrer Trinkmilch ein an Phospholipiden reiches MFGM-Konzentrat

Abbildung 3

Schematische Darstellung der Milchfettkugel-Membran (MFGM)



oder keinen Zusatz bekamen [12]. Die Kinder der MFGM-Gruppe hatten an signifikant weniger Tagen Fieber ($p=0,028$) und zeigten im Elternurteil signifikant weniger Verhaltensauffälligkeiten ($p < 0,002$).

...und als Zugabe zur Säuglingsnahrung

Meta-Analysen zeigten, dass Säuglinge, die gestillt wurden, im Vergleich zu Säuglingen, die mit Säuglingsnahrung gefüttert wurden, eine niedrigere Morbidität durch Infektionen haben und sich in kognitiver Hinsicht günstiger entwickeln [13, 14]. Timby zufolge sind die ersten Lebensmonate, in denen es auf eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen ankommt, für die Hirnentwicklung eine entscheidende Zeit. Unter anderem sind Sialinsäure, Cholin, Cholesterin, Sphingomyelin und Ganglioside entscheidend – Stoffe, die in Säuglingsnahrung in deutlich geringerer Konzentration vorhanden sind als in Muttermilch, aber in der MFGM reichlich vorkommen.

Wie sich eine Supplementierung mit MFGM auf das kognitive Gedeihen nicht gestillter Kinder auswirkt, untersuchten Timby et al. in einer randomisierten Studie [15, 16]: Bis zu 2 Monate alte Säuglinge erhielten bis zum Alter von 6 Monaten eine Säuglingsnahrung entweder alleine (n=80) oder mit Zusatz eines kommerziell erhältlichen bovines MFGM-Konzentrats (n=80). Parallel dazu wur-

den als Referenzgruppe 80 gestillte Säuglinge beobachtet. Wie Timby erläuterte, war der Gehalt an Phospholipiden und Cholesterin in der supplementierten Säuglingsnahrung doppelt so hoch wie in der konventionellen Säuglingsnahrung.

MFGM verbessern kognitive Entwicklung

Im Alter von 12 Monaten wurde die kognitive Entwicklung mit einem pädiatrischen psychometrischen Test (Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition) beurteilt. Die MFGM-Gruppe erreichte einen signifikant höheren Score als die Standardgruppe ($p=0,008$) und entsprach dem Niveau der gestillten Säuglinge [15]. Darüber hinaus hatten die Säuglinge der MFGM-Gruppe im Vergleich zur Standardgruppe höhere und mit der gestillten Gruppe vergleichbare Cholesterinspiegel.

Während der 6-monatigen Intervention, hatten die Säuglinge der MFGM-Gruppe seltener Infektionen, die eine Antibiotika-Verschreibung oder eine stationäre Behandlung erforderlich machten. Die Inzidenz der Otitis media bis zum Alter von 6 Monaten, der häufigsten Infektion in der Studie, war signifikant im Vergleich zur Gruppe mit konventioneller Säuglingsnahrung reduziert (1 % vs. 9%, $p=0,034$) und unterschied sich nicht von der Inzidenz in der gestillten Gruppe [16]. Außerdem be-

nötigten signifikant weniger Säuglinge in der MFGM-Gruppe Antipyretika (25 % vs. 43 %, $p=0,021$). Die Zahl der Tage mit Antipyretika-Einnahme war ebenfalls signifikant reduziert ($p=0,012$).

Die Ergebnisse bisheriger Studien zur MFGM-Supplementierung sind nach Einschätzung Timbys vielversprechend. Die MFGM-Supplementierung habe das Potenzial, den Unterschied zwischen gestillten Kindern und Kindern mit Säuglingsnahrung in der kognitiven Entwicklung, in der Infektionshäufigkeit und im Cholesterinstoffwechsel zu verkleinern. Es sind jedoch weitere hochwertige Studien und Langzeitdaten, die zeigen, wie sich MFGM auf die langfristige Entwicklung auswirkt, erforderlich, so Timby. In einigen Ländern (nicht in Deutschland) wird die MFGM bereits in Säuglingsnahrung eingesetzt.

Osteopontin – ein multifunktionales Protein

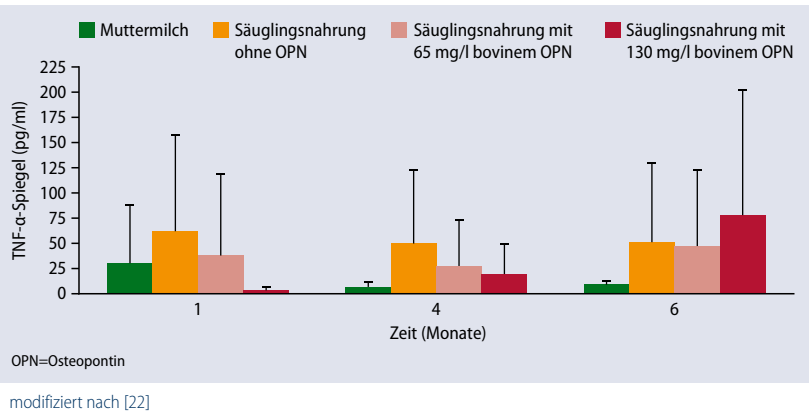
OPN ist an einer großen Zahl biologischer Prozesse beteiligt. Laut Dr. Christine Prell, München, spielt OPN beispielsweise eine Rolle bei der Knochenmineralisierung, dem Umbau von Geweben oder der Leukozytenrekrutierung, es besitzt immunmodulatorische Eigenschaften und beeinflusst die Proliferation bzw. das Überleben von Zellen.

OPN wird in zahlreichen Geweben synthetisiert, u.a. in der Brustdrüse, im Gehirn, Knochen und Niere, in der glatten Muskulatur, im Darm sowie lymphatischen Organen, und lässt sich in den meisten Körperflüssigkeiten nachweisen. In der Muttermilch wurde eine OPN-Konzentration von durchschnittlich 138 mg/l gemessen (2,1 % des Proteingehalts der Muttermilch) [17]. Besonders hoch war der OPN-Spiegel im Kolostrum (1.493 mg/l). Erheblich niedriger als in der Muttermilch sind die OPN-Konzentrationen, die in Kuhmilch (ca. 18 mg/l) bzw. konventioneller Säuglingsnahrung (ca. 9 mg/l) gefunden wurden.

In-vitro-Versuche zeigen, dass OPN gegenüber dem Magensaft von Neugeborenen stabil ist und als aktives Protein in den Dünndarm gelangen kann [18]. Daher könnte OPN eine Rolle bei der intestinalen Entwicklung von Säuglingen spielen, so Prell. Ein Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora im frühen Säuglingsalter wurde diskutiert. Tierexperimentelle Beobachtungen zeigen, dass

Abbildung 4

Plasma-TNF- α -Spiegel bei Säuglingen, die gestillt wurden bzw. Säuglingsnahrungen mit und ohne Osteopontin bekamen.



die Fütterung mit OPN zu einem Anstieg der OPN-Konzentration in Plasma, Leber und Magen führt, und deuten somit auf die Aufnahme von OPN in intestinale Epithelzellen hin [19]. OPN ist zudem an der Initiierung Zellvermittelter Immunantworten beteiligt und fördert die Expression Th (T-Helfer)1-assoziiertes Zytokine bei gleichzeitiger Hemmung der Th2-Antwort [20].

In-vivo-Studien mit bovinem OPN

Um den Einfluss von bovinem OPN auf das intestinale Transkriptom zu untersuchen, wurden neugeborene Rhesusaffen verglichen, die randomisiert entweder eine konventionelle bzw. mit OPN angereicherte Formelnahrung erhielten oder gestillt wurden [21]. Prell zufolge unterschieden sich die jejunalen Transkriptom der gestillten und der mit Formelnahrung gefütterten Gruppe (Unterschiede in der Expression von 1.017 Genen), während die OPN-Gruppe und die gestillte Gruppe eine größere Ähnlichkeit zeigten (Unterschiede lediglich in der Expression von 217 Genen).

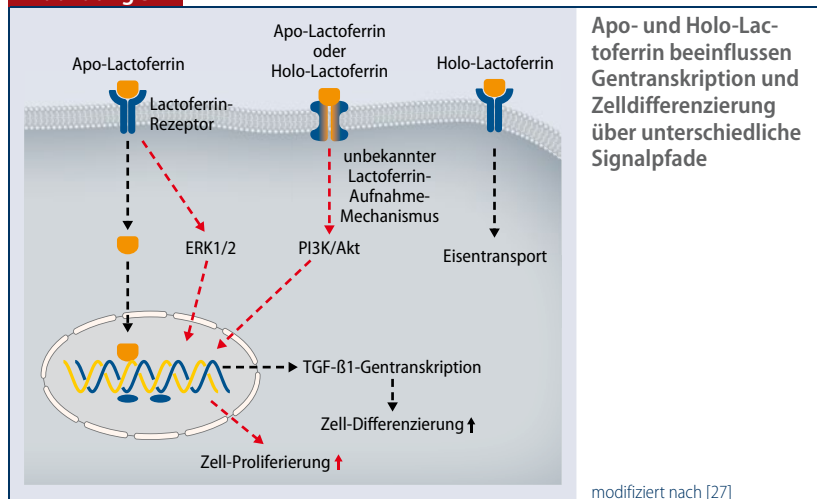
Eine randomisierte Doppelblindstudie ließ auf den Nutzen einer Supplementierung mit bovinem OPN für nicht gestillte Säuglinge schließen [22]: Säuglinge bekamen zwischen dem 1. und dem 6. Lebensmonat eine konventionelle oder eine mit bovinem OPN angereicherte Säuglingsnahrung, deren OPN-Konzentration entweder 50 % (65 mg/l) oder 100 % (130 mg/l) der OPN-Konzentration von Muttermilch entsprach. Als Referenzgruppe wurden gestillte Säuglinge beobachtet.

Mit herkömmlicher Säuglingsnahrung ernährte Säuglinge wiesen insgesamt höhere Spiegel des pro-inflammatorischen Zytokins TNF α (Tumor-Nekrose-Faktor α) auf. Säuglinge, deren Säuglingsnahrung mit 65 mg/l oder 130 mg/l OPN supplementiert worden war, zeigten während der ersten vier Monate wesentlich niedrigere TNF- α -Spiegel (**Abb. 4**) und entwickelten seltener Fieber als die Gruppe mit konventioneller Säuglingsnahrung. Der Zusatz von bovinem OPN war in dieser Studie nicht mit Nebenwirkungen verbunden. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, resümierte Prell, dass OPN inflammatorische Zytokine nach unten reguliert und auf diese Weise das Immunsystem beeinflusst.

Lactoferrin – Eisen bestimmt den Effekt

Für die Eigenschaften von Lactoferrin hat der Eisengehalt eine große Bedeutung. Das Lactoferrin-Molekül besitzt zwei spezifische Taschen, die Eisen mit hoher Affinität binden. Mit der Aufnahme von Eisen geht (das Eisenfreie) Apo-Lactoferrin unter Konformationsänderung in das Eisen-gesättigte Holo-Lactoferrin über [23]. Bullen et al. beobachteten bereits in den 1970er Jahren, berichtete Lönnerdal, dass Muttermilch ebenso wie gereinigtes Lactoferrin das Wachstum eines pathogenen E.-coli-Stamms inhibiert, der Zusatz von Eisen diesen Effekt jedoch zunichtemacht [24]. Diese Ergebnisse wurden in späteren Untersuchungen, z. B. mit Streptococcus mutans, S. pneumoniae, Vibrio cholerae,

Abbildung 5



Pseudomonas aeruginosa, *Legionella pneumophila* und *Candida albicans*, bestätigt.

Dennoch machen die meisten Anbieter kommerziellen Lactoferrins limitierte Angaben zur Eisensättigung. Laut Lönnerdal variiert der Anteil von Holo-Lactoferrin in kommerziellem, bovinem Lactoferrin im Bereich von 12–32%. Das in Muttermilch enthaltene Lactoferrin ist dagegen nur zu ca. 6–9% Eisengesättigt. In den USA üblichen flüssigen Säuglingsnahrungen kann, laut Aussage von Lönnerdal, der Anteil des Holo-Lactoferrins sogar 90–100% betragen.

Lönnerdals Forschungsgruppe sind wichtige Arbeiten zur Aufklärung des Lactoferrin-Rezeptors (LFR) zu verdanken, wie z. B. die Isolation aus fötalem Dünndarmgewebe, wo der LFR in besonders hoher Dichte vor-

kommt, oder die Klonierung des codierenden Gens als Grundlage der rekombinanten Herstellung [25, 26]. Sowohl Apo- als auch Holo-Lactoferrin binden an den auf der Oberfläche der Mukosazellen lokalisierten LFR, um über unterschiedliche intrazelluläre Signalwege Gen-Transkription und Zellproliferation zu stimulieren (**Abb. 5**) [27]. Apo- und Holo-Lactoferrin werden über LFR-vermittelte Endozytose in die Zelle aufgenommen, Holo-Lactoferrin mit dem Ziel des Eisentransports, während Apo-Lactoferrin an den Zellkern bindet, wo es als Transkriptionsfaktor wirkt.

Humane Darmzellen nehmen bovines Lactoferrin auf

In-vitro-Untersuchungen bestätigten, dass bovines Lactoferrin ebenfalls an den LFR

bindet und von Darmzellen aufgenommen wird [28]. Humanes und natives bzw. kommerzielles bovinen Lactoferrin beeinflussten die Genexpression in humanen Darmzellen zum Teil ähnlich, sagte Lönnerdal, zum Teil bestanden aber auch deutliche Unterschiede [29]. Humanes Apo-Lactoferrin führte zu einer Stimulation der Darmzellproliferation wohingegen Holo-Lactoferrin keinen oder einen sehr begrenzten Effekt zeigte [27].

Gestillte Säuglinge haben seltener Infektionen bzw. Allergien als Säuglinge, die Säuglingsnahrung erhalten, und sie unterscheiden sich im Immunprofil. So enthält das Blut gestillter Säuglinge mehr neutrophile Granulozyten, B-Zellen, zytotoxische T-Zellen oder Natürliche Killerzellen [30]. Lönnerdal hält Lactoferrin für einen möglichen Ansatz zur Normalisierung des Immunsystems bei Säuglingen, die Säuglingsnahrung bekommen. Seine Einschätzung begründete Lönnerdal mit der Beobachtung, dass Apo-Lactoferrin die Transkription von TGF (Transforming Growth Factor)- β bzw. anderer Zytokine reguliert und darüber einen starken Einfluss auf die Immunfunktion ausübt.

Frühchen profitierten von bovinem Lactoferrin

Eine Meta-Analyse randomisierter Doppelblindstudien, in denen bei untergewichtigen Frühchen der Einfluss einer Supplementierung mit bovinem Lactoferrin im Vergleich zu Placebo geprüft worden war, ergab eine signifikante Reduktion des Risikos einer nekrotisierenden Enterokolitis (\geq Stadium II) um 70% (Risk Ratio 0,30, $p=0,011$) bzw. des Risikos einer bakteriellen Sepsis um 72% (Risk Ratio 0,28, $p=0,0086$) [31]. Auch die Gesamtmortalität ging unter dem Einfluss der Lactoferrin-Supplementierung um 70% (Risk Ratio 0,30, $p=0,011$) zurück. Zwei große multizentrische Studien laufen derzeit, so Lönnerdal, um den günstigen Effekt von bovinem Lactoferrin bei Frühchen zu bestätigen.

Säuglinge im Alter von bis zu 4 Wochen, die in einer randomisierten Doppelblindstudie zusätzlich zur Säuglingsnahrung bovines Lactoferrin in Muttermilch-ähnlicher Konzentration (1 g/l) erhalten hatten, erreichten im Verlauf von 9 Monaten einen signifikant höheren Hämatokrit als Säuglinge mit konventioneller Säuglingsnahrung ($p<0,05$) [32].

HiPP Initiative: Forschungskreis Muttermilch

Muttermilch ist seit jeher das natürliche Vorbild für die Herstellung von Säuglingsmilchnahrungen, da Muttermilch Säuglinge optimal in ihrer natürlichen Entwicklung unterstützt. Der von HiPP initiierte Forschungskreis Muttermilch beschäftigt sich daher seit Jahren intensiv mit der Zusammensetzung von Muttermilch und den positiven Effekten auf die Gesundheit.

Der Forschungskreis tritt regelmäßig zu themenbezogenen Workshops zusammen. Gemeinsam mit Vertretern der HiPP Ernährungswissenschaft und Produktentwicklung diskutierten zum Thema Bioaktive Proteine in der Säuglingsernährung Prof. Dr. Bo Lönnerdal, Institut für Ernährungswissenschaften und Innere Medizin der University of California in Davis, USA, Dr. med. Niklas Timby, Abteilung klinische Wissenschaft und Pädiatrie der Umeå Universität, Schweden, sowie Dr. med. Christine Prell, Abteilung Stoffwechsel und Ernährung, Dr. von Hauner Kinderklinik, Universität München.

Außerdem fand sich in der Gruppe mit Lactoferrin-Supplementierung ein signifikanter Rückgang von Erkrankungen der unteren Atemwege ($p < 0,05$).

Bedenken, dass die Funktion von Lactoferrin (bzw. anderer Milchproteine mit Ausnahme der empfindlichen Enzyme) durch Pasteurisierung verloren geht, teilte Lönnerdal nicht. Nach eigenen Daten ist Lactoferrin auch dann noch aktiv, wenn es kurzfristig auf 100 °C erhitzt wird.

Schlussfolgerungen/Ausblick für die Zukunft

Muttermilchproteine induzieren biologische Wirkungen, die, wie die aktuelle Forschung zeigt, für die körperliche und kognitive Entwicklung sowie für die Gesundheit der Säuglinge von erheblicher Bedeutung sind. Für die Vorteile gestillter Säuglinge sind Muttermilchproteine sehr wahrscheinlich ein wesentlicher Teil der Erklärung. Die Erforschung der Muttermilchproteine und ihrer biologischen Funktionen ist nicht nur ein überaus spannendes, sondern zudem im Hinblick auf mögliche Ansätze zur Optimierung der Ernährung nicht gestillter Säuglinge ein sehr wichtiges Thema. Randomisierte klinische Studien sind unerlässlich, um den Nutzen und die Sicherheit einer Supplementierung von Milchproteinen, die in Säuglingsnahrung nicht oder in wesentlich geringeren Konzentrationen als in Muttermilch vorkommen, zweifelsfrei nachzuweisen. Die Verfügbarkeit einzelner Proteine für die klinische Erforschung, insbesondere solcher, die an der Gesamtheit der Muttermilchproteine einen kleinen Anteil ausmachen, stellt vor diesem Hintergrund ein erhebliches limitierendes Problem dar. Mit der Supplementierung boviner Milchproteine scheint sich jedoch, wie Studienergebnisse mit z. B. bovinem Osteopontin oder Lactoferrin zeigen, ein vielversprechender Lösungsweg anzubieten. In Zukunft könnte auch die rekombinante Herstellung von Muttermilchproteinen Möglichkeiten eröffnen. Die bereits gewonnenen Erkenntnisse berechtigen zur Hoffnung, dass zukünftige wissenschaftliche Arbeiten weitere offene Fragen klären werden, um die Möglichkeit zu eröffnen, nicht gestillten Säuglingen die gesundheitlichen Vorteile der Muttermilchproteine zugänglich zu machen. ◀

Literatur

- Rai D et al., *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014, 54:1539–1547
- Ellison RT, Giehl TJ, *J Clin Invest* 1991, 88:1080–1091
- Zavaleta N et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44:258–264
- Adkins Y, Lönnerdal B, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 35:192–198
- Adkins Y, Lönnerdal B, *Am J Clin Nutr* 2003, 77:1234–1240
- Andersson Y et al., *Acta Paediatr* 2007, 96:1445–1449
- Lönnerdal B, Lien EL, *Nutr Rev* 2003, 61:295–305
- Lien EL, *Am J Clin Nutr* 2003, 77:1555S–1558S
- Strömqvist M et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995, 21:288–296
- Liao Y et al., *J Proteome Res* 2011, 10:3530–3541
- Zavaleta N et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 53:561–568
- Veereman-Wauters G et al., *Nutrition* 2012, 28:749–752
- Ip S et al., *Breastfeed Med* 2009, 4 (Suppl 1):S17–S30
- Anderson JW et al., *Am J Clin Nutr* 1999, 70:525–535
- Timby N et al., *Am J Clin Nutr* 2014, 99:860–868
- Timby N et al., *JPGN* 2015, 60:384–389
- Schack L et al., *J Dairy Sci* 2009, 92:5378–5385
- da Silva AP et al., *Lab Invest* 2009, 89:1169–1181
- Ge X et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013, 304:G929–G939
- O'Regan AW et al., *Immunol Today* 2000, 21:475–478
- Donovan SM et al., *J Nutr* 2014, 144:1910–1919
- Lönnerdal B et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015, Epub ahead of print: DOI: 10.1097/MPG.0000000000001005
- Baker HM, Baker EN, *Biochem Cell Biol* 2012, 90:320–328
- Bullen JJ et al., *Br Med J* 1972, 1:69–75
- Kawakami H, Lönnerdal B, *Am J Physiol* 1991, 261:G841–846
- Suzuki YA et al., *Biochemistry* 2001, 40:15771–15779
- Liao Y et al., *Biochem Cell Biol* 2012, 90:476–484
- Lönnerdal B et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 53:606–614
- Jiang R, Lönnerdal B, *Biometals* 2014; 27: 831–841
- Andersson Y et al., *J Immunol* 2009, 183:4322–4328
- Pammi M, Abrams SA, *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 20:CD007137
- King JC Jr et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44:245–251

Impressum

HIPP Scientific Workshop on Bioactive Proteins in Infant Nutrition

Freising, 8. Oktober 2015

Vorsitz:

Prof. Dr. Bo Lönnerdal, Davis, USA

Referenten:

Prof. Dr. Bo Lönnerdal, Davis, USA
Dr. Niklas Timby, Umeå, Schweden
Dr. Christine Prell, München

Bericht:

Dr. Günther Springer, Darmstadt

Corporate Publishing

(verantwortlich):

Ulrike Hafner,
Dr. Michael Brysch, Dr. Katharina Finis,
Dr. Friederike Holthausen, Sabine Jost,
Ann Köbler, Dr. Claudia Krekeleer,
Inge Kunzenbacher, Dr. Christine Leist,
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Ulrike Maronde,
Dr. Monika Prinoth, Dr. Annette Schilling,
Yvonne Schönfelder, Dr. Petra Stawinski,
Teresa Windelen

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Beilage in „Monatsschrift Kinderheilkunde“

Band 164, Heft 6, Juni 2016

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

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin
Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Die Springer-Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

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.