

**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

## Muttermilch-Mikrobiota

Die Bedeutung der Muttermilch-Mikrobiota für die Immunabwehr des Kindes

Störungen im Gleichgewicht der Darm-Mikrobiota

Können Probiotika die Gesundheit positiv beeinflussen?



© Melissa Schalker / fotolia.com

## Forschungskreis Muttermilch

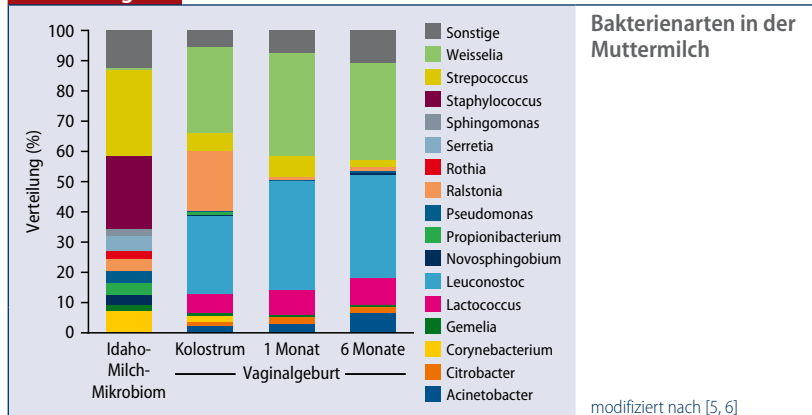
## Probiotika in Muttermilch und ihre Bedeutung für die Säuglingsernährung

Die Bedeutung probiotischer Bakterien ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt. Immer mehr stellt sich heraus, wie weitreichend der Einfluss der Mikroorganismen auf das Wohlergehen, das Immunsystem, den Stoffwechsel und sogar auf das Nervensystem des Menschen ist. Im Rahmen des Workshops „Forschungskreis Muttermilch“, diskutierte eine internationale Expertenrunde neueste Erkenntnisse zur Mikrobiota in Muttermilch und im Darm des Säuglings und wie sich Probiotika auf die Gesundheit von Mutter und Kind auswirken können.

Trotz der großen Vielfalt an Mikroorganismen im menschlichen Körper war die Lehrmeinung bis vor Kurzem, dass Fruchtwasser und Muttermilch völlig keimfrei sind. Inzwischen konnten insgesamt etwa 200 verschiedene Bakterienarten (rund 50 Gattungen) in Muttermilch beschrieben werden. Zu diesen zählen nicht nur Milchsäurebakterien wie Laktobazillen oder Bifidobakterien sondern auch Streptokokken, Pseudomonaden oder Staphylokokken, die pathogene Keime sind, aber in der Muttermilch offensichtlich keine Schädigung haben [1, 2, 3]. Abgesehen von der individuellen Bakterienvielfalt in Muttermilch wurden auch große regionale und lokale Unterschiede zwischen den Muttermilch-Mikrobiota festgestellt [4].

Hunt fand mithilfe kulturunabhängiger Verfahren eine Vielzahl verschiedener Bakterienarten in aseptisch gewonnenen Muttermilchproben [5]. Cabrera-Rubio et al. untersuchten die Mikroorganismen in Muttermilch ab der Entbindung über einen Zeitraum von sechs Monaten. Trotz der sehr großen Bakterienvielfalt und der individuellen Unterschiede gab es bestimmte Bakterienarten, die allen Milchproben gemeinsam waren. Darüber hinaus stimmte die Zusammensetzung der Milch-Mikrobiota nicht mit der anderer Körperbereiche wie Haut, Schleimhäuten oder Darm überein [6] (Abb. 1).

Abbildung 1



## Transfer von Bakterien in die Muttermilch

Viele der in Muttermilchproben gefundenen Bakterien können der Haut oder den Schleimhäuten zugeordnet werden. 2001 wurde erstmalig beschrieben, dass dendritische Zellen, die zu den mononukleären Zellen des peripheren Blutes gehören (peripheral blood mononuclear cells = PBMC), von der Lamina propria aus Dendriten durch Tight Junctions hindurch ins Darmlumen entsenden und dort Bakterien aufnehmen können [7]. Die Bakterien werden in den dendritischen Zellen durch die Blutbahn transportiert und können so in die Milchdrüsen gelangen.

Perez et al. untersuchten aseptisch gewonnene Blut- und Milchproben und PBMC von stillenden Müttern, sowie Stuhlproben von Müttern und ihren Säuglingen mittels mehrerer verschiedener Methoden auf ihren Bakteriengehalt. Dabei wurden in der Milch, in den mütterlichen PBMC und in den Stuhlproben der Mütter und ihrer Säuglinge die gleichen bakteriellen DNA-Signaturen gefunden. Daraus schlossen die Autoren, dass Bakterien aus dem Darm möglicherweise mithilfe von PBMC (z. B. dend-

ritischen Zellen) der Mutter über die Blutbahn in die Milchdrüsen gelangen [8] (Abb. 2).

Neuere In-Vitro-Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Juan Rodriguez, Madrid/Spanien konnten darüber hinaus den Transport der Darmbakterien in dendritischen Zellen auf zellulärer Ebene nachweisen [9, 10].

Neben der Übertragung von Bakterien durch die Haut oder die Blutbahn auf die Milchdrüsen gibt es eine Vielzahl anderer Faktoren, die die Entwicklung der Muttermilch-Mikrobiota beeinflussen können. Dazu zählen die Verwendung von Antibiotika/Antiseptika, Hautpflege, Ernährung und Lebensweise [11].

## Entwicklung der Muttermilch-Mikrobiota

Ab dem letzten Schwangerschaftsdrittel sind Bakterien in den Milchdrüsen nachweisbar. Der Fötus übt Druck auf die mesenterialen Gefäße aus, es findet eine verstärkte Übertragung von Bakterien aus dem Darm an die Milchdrüsen statt und die Milchdrüsen beginnen, Kolostrum zu produzieren. Die Art der Geburt scheint einen unmittelbaren Einfluss auf die Entwicklung der Muttermilch-Mikrobiota zu haben: Die Bakterien in der Milch von Frauen nach einer Spontanentbindung sind denen in der Milch von Frauen nach einem Notkaiserschnitt deutlich ähnlicher als nach einer geplanten Sectio [6]. Da die klinischen Bedingungen bei Notkaiserschnitten und geplanten Kaiserschnitten sehr ähnlich sind, ist der Unterschied offensichtlich nicht nur darauf zurückzuführen. Anscheinend beeinflussen

die einsetzenden Wehen und andere Begleiterscheinungen einer natürlichen Geburt – die in den meisten Fällen auch bei einem Notkaiserschnitt vorhanden sind – ebenfalls die Entwicklung der Milch-Mikrobiota.

Zum Zeitpunkt der Geburt und kurz danach erreicht die Bakterienkonzentration in der Muttermilch ein Maximum und nimmt dann während der Stillzeit langsam und beständig ab. Nach dem Abstillen des Kindes sind keine Bakterien in den Milchdrüsen mehr nachweisbar [9].

## Infektiöse Mastitis: Dysbiose in der Milchdrüse

Die Mastitis ist eine Entzündung von mindestens einem Drüsenlappen in der Brustdrüse und kommt bei bis zu einem Drittel aller stillenden Frauen vor [12]. Bei einer akuten Mastitis scheint *Staphylococcus aureus* in 95% aller Fälle der verantwortliche Erreger zu sein, während *Staphylococcus epidermidis* bei chronischer Mastitis dominiert [13]. Diese Bakterienarten sind aber auch Teil der normalen Muttermilch-Mikrobiota, sodass sich die Frage stellt, wodurch diese Bakterien zu Pathogenen werden.

Der Schlüssel scheint darin zu liegen, dass sich unter bestimmten Bedingungen ein Ungleichgewicht in der Mikrobiota bildet: Zum einen begünstigt die enge schlauchförmige Struktur der Milchgänge die Vermehrung von *S. aureus* und *S. epidermidis* [14]. Außerdem enthält Muttermilch große Mengen an Laktose und Galaktose, die von Staphylokokken und Streptokokken besonders gut verwertet wer-

den und damit ausgezeichnete Lebensbedingungen für diese Keime bieten. Hinzu kommt laut Rodriguez, dass während der ersten drei Monate nach der Entbindung die Rekrutierung von Neutrophilen eingeschränkt ist, so dass diese nicht in ausreichender Zahl zur Bekämpfung der Keime vorhanden sind. In manchen Fällen liegt der Mastitis auch eine genetische Prädisposition für spezifische bakterielle Infektionen zugrunde [15].

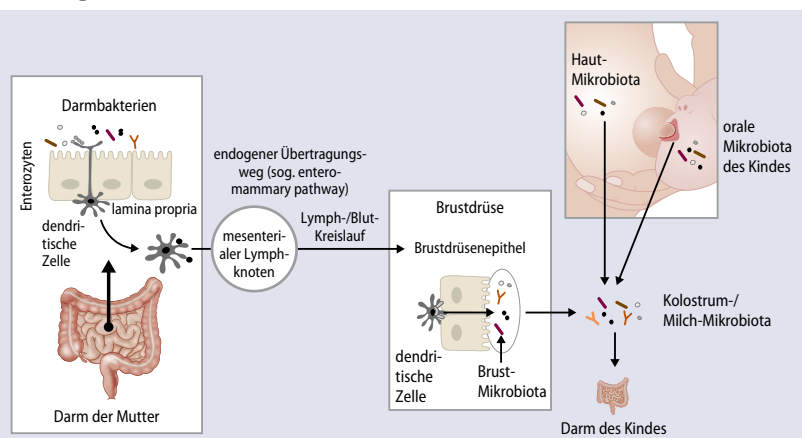
Mastitiden sprechen nur selten auf Antibiotika an. Eine Vorbehandlung mit Antibiotika ist im Gegenteil sogar ein erheblicher Risikofaktor für eine Mastitis: Laut Rodriguez haben Frauen, die im letzten Schwangerschaftsdrittel und kurz nach der Geburt mit Antibiotika behandelt wurden, ein 25-fach höheres Risiko, an einer Mastitis zu erkranken als Frauen, die keine Antibiotika erhalten haben. Möglicherweise löschen Antibiotika die nicht-resistenten Bakterien in der Brustdrüse aus, sodass nur resistente/virulente Stämme übrig bleiben und ein Ungleichgewicht entsteht, das Mastitiden begünstigt [16]. Die für eine akute Mastitis häufig verantwortlichen Staphylokokken sind oft gegen Antibiotika resistent und bilden Biofilme, so dass eine Behandlung mit Antibiotika in vielen Fällen nicht anschlägt.

Neue Behandlungsstrategien, z.B. auf der Grundlage von Probiotika sind deshalb nach Rodriguez als mögliche Ergänzung bzw. Alternative zu Antibiotika denkbar. So konnten aus Muttermilch gewonnene Milchsäurebakterien in vitro das Wachstum von *S. aureus* hemmen [17].

In einer doppelblinden Studie an 20 Frauen mit Streptokokken-Mastitis wurden aus Muttermilch gewonnene Laktobazillen mit Placebo verglichen. Nach 14 Tagen waren die Frauen in der Laktobazillen-Gruppe symptomfrei, während die Mastitis bei den Frauen in der Placebo-Gruppe bis zum Ende der Studie anhält [18]. In einer anderen randomisierten Studie wurden zwei verschiedene aus Muttermilch isolierte Laktobazillen bei 352 Frauen mit Mastitis eingesetzt und mit einem Antibiotikum verglichen. Nach 21 Tagen waren die Ergebnisse für Frauen, die Laktobazillen erhalten hatten, hinsichtlich der Gesamtkeimzahl, der Brustschmerzen und der klinischen Symptome besser als unter Antibiotikabehandlung (Abb. 3). Darüber hinaus stillte keine der Mütter in den Laktobazillen-Gruppen im Verlauf der Studie ab – im Gegensatz zu 9% der Mütter in der Antibiotika-Gruppe [16].

Abbildung 2

### Der Weg von Bakterien aus dem Darm in die Milchdrüse



Mit freundlicher Genehmigung von Juan Miguel Rodriguez

## Die Bedeutung der Muttermilch-Mikrobiota für die Immunabwehr des Kindes

Die Übertragung von Mikroorganismen der Mutter auf das Kind ist physiologisch von großer Bedeutung: Die Zusammensetzung der Mikrobiota in Milchdrüsen und Muttermilch hängt mit der Gesundheit von Mutter und Kind zusammen. Milchsäurebakterien – so Rodriguez – verbrauchen im Darm Sauerstoff und können damit die anaeroben Bedingungen schaffen, die für das Wachstum der Darmbakterien nach dem Abstillen erforderlich sind. Bakterien produzieren zahlreiche bioaktive Substanzen wie kurzkettige Fettsäuren, Mucine, Vitamine und Peptide.

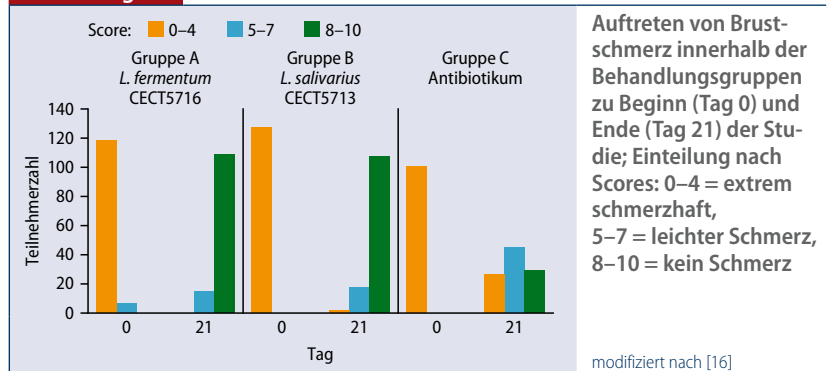
Außerdem haben einige Bakterien die Fähigkeit, Pathogene kompetitiv auszuschalten. Staphylokokken, die aus Stuhlproben von gestillten Säuglingen isoliert wurden, hatten insgesamt nur sehr wenige Virulenz-Marker und sprachen auf die meisten Antibiotika an, waren also keine potenziellen Pathogene [19]. Auch in Tierversuchen konnte die kompetitive Verdrängung von Pathogenen nachgewiesen werden: Mäuse, die nasal mit *S. epidermidis* besiedelt worden waren, wurden danach widerstandsfähig gegen eine Besiedlung mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) [20].

Das mag einer der Gründe sein, weshalb die sogenannte Känguru-Methode (bei Frühgeborenen Stillen und Hautkontakt mit den Eltern) erheblich zur Reduktion von nosokomialen Infektionen beiträgt. In einem Cochrane-Review von 16 Studien mit insgesamt mehr als 2.500 Säuglingen wurde festgestellt, dass die Känguru-Methode das Risiko von nosokomialen Infektionen und Sepsis bei Frühgeborenen um mehr als die Hälfte reduziert [21].

## Entwicklung der Darm-Mikrobiota des Kindes

Schon vor der Geburt werden Bakterien aus dem Fruchtwasser und aus dem Nabelschnurblut vom Fötus aufgenommen. Bei Geburt erhält das Kind ein erstes „Inokulum“ von Bakterien aus der Scheide und dem Darm der Mutter, gefolgt von den Bakterien der Haut und der Muttermilch. Die Entwicklung einer gesunden Darm-Mikrobiota ist für die Reifung des intestinalen Lymphgewebes, für die physiologische Darmregulierung des Kindes und für die Entwicklung der humoralen Immunität von entscheidender Bedeutung [22, 23].

Abbildung 3



Während der Stillzeit erhält das Kind Bakterien von der Mutter und seine eigene Darm-Mikrobiota stellt sich mit der Zeit auf Beikost ein. Die Umstellung der Säuglings-Mikrobiota auf eine Erwachsenen-Mikrobiota beginnt bereits im Alter von 5 Tagen und wird mit der Einführung von Beikost beschleunigt [24]. Die Darm-Mikrobiota der Mutter ist an ihre jeweiligen Lebensumstände und ihre Ernährung angepasst, so dass das Kind durch die Bakterien der Mutter optimal auf die jeweiligen Lebensbedingungen vorbereitet wird. Erst kürzlich wurden die Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, in der die Darm-Mikrobiota von 6 Monate alten gestillten Kindern in Finnland mit der Darm-Mikrobiota von gleichaltrigen, ebenfalls gestillten Kindern in Malawi verglichen wurde [25]. Die Mikrobiota unterschieden sich erheblich, was möglicherweise auf die Lebensumstände der Kinder bzw. auf die Lebensumstände und die (Über-/Mangel-) Ernährung der Mütter zurückzuführen ist. Bei den malawischen Kindern wurde ein deutlich höherer Anteil an Bifidobakterien und *Bacteroides* festgestellt als bei Kindern aus Finnland, während bei finnischen Säuglingen *Bifidobacterium adolescentis*, *Clostridium perfringens*, und *S. aureus* gefunden wurden, die in Malawi gar nicht vorkamen.

## Störungen im Gleichgewicht der Darm-Mikrobiota

So wie eine Darm-Mikrobiota, die sich im Gleichgewicht befindet und optimal auf die Lebensumstände des Wirtes angepasst ist, zur Gesundheit beiträgt, können sich Störungen im Gleichgewicht der Darm-Mikrobiota – so Prof. Dr. Seppo Salminen, Turku/Finnland – möglicherweise negativ auf die Gesundheit auswirken.

## Adipositas

Beim Vergleich der Bakterien in der Muttermilch von adipösen und normalgewichtigen Müttern direkt nach der Geburt, nach einem Monat und nach 6 Monaten stellte sich heraus, dass es in der bakteriellen Zusammensetzung der Milch von adipösen Frauen insgesamt weniger individuelle Unterschiede gab und dass sich die Milch-Mikrobiota der adipösen Frauen deutlich von der normalgewichtiger Frauen unterschied [6].

Inwieweit sich die Darm-Mikrobiota auf das Körpergewicht und den Stoffwechsel auswirkt, zeigen einige weitere, von Salminen vorgestellte Studien. Keimfreien adulten Mäusen wurden Darmbakterien entweder von adipösen Mäusen oder von schlanken Mäusen implantiert. Mäuse, die die Bakterien der adipösen Tiere erhalten hatten, nahmen bei gleicher Ernährung deutlich schneller an Gewicht zu, als Mäuse, die Bakterien von schlanken Tieren erhalten hatten [26].

Eine Arbeitsgruppe um Ley isolierte Darmbakterien von 91 schwangeren Frauen mit unterschiedlichem BMI und Schwangerschaftsdiabetes. Der Vergleich der Darmflora zwischen erstem (T1) und drittem (T3) Schwangerschaftstrimester zeigte über den Verlauf der Schwangerschaft, unabhängig vom BMI der Frauen, eine deutliche Veränderung der Mikrobiota-Zusammensetzung, hin zu einer Darmflora, welche mit Gewichtszunahme und veränderter Stoffwechsellage assoziiert war. Die Mikrobiota aus T1 und T3 wurden jeweils in keimfreie Mäuse transplantiert. Mäuse, die Bakterien aus dem dritten Trimester erhalten hatten, nahmen stärker zu als Mäuse, die Bakterien aus dem ersten Trimester erhalten hatten und entwickelten darüber hinaus eine Insulinresistenz [27] (Abb. 4).

In einer weiteren Studie aus dieser Arbeitsgruppe wurde die Darm-Mikrobiota von adi-

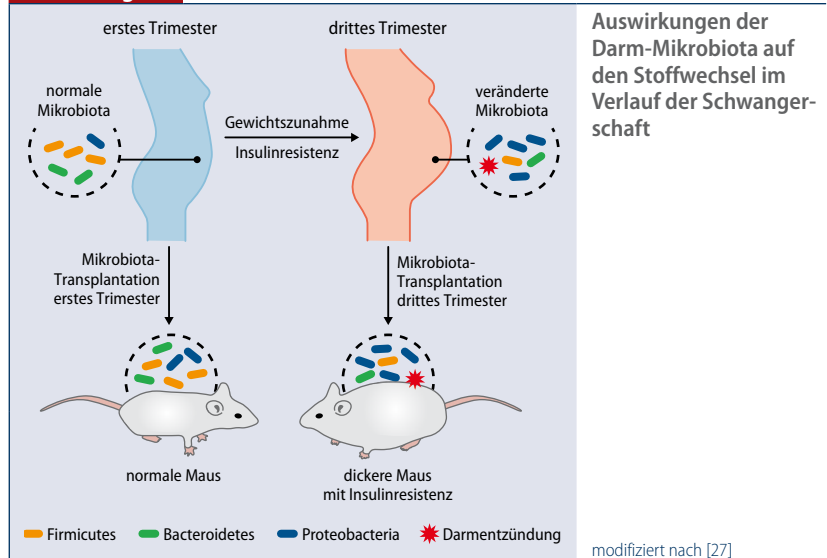
pösen Menschen, die entweder einer fettarmen oder einer kohlenhydratarmen Diät unterzogen wurden, über ein Jahr verfolgt und mit der von schlanken Kontrollpersonen verglichen. Bei den adipösen Studienteilnehmern wurden vor Beginn der Diät deutlich mehr *Firmicutes* ( $p=0,002$ ) und weniger *Bacteroidetes* ( $p<0,001$ ) gefunden als bei den schlanken Kontrollen. Im Lauf der Diät nahm der Anteil der *Bacteroidetes* signifikant zu ( $p<0,001$ ) und der Anteil der *Firmicutes* nahm signifikant ab ( $p=0,002$ ) [28]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien sprechen dafür, dass das Körpergewicht sich möglicherweise durch eine gezielte Modifikation der Darm-Mikrobiota beeinflussen lässt.

## Allergien

Zwischen der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota von Säuglingen und der Reifung der humoralen Immunität besteht möglicherweise ein Zusammenhang: In einer finnischen Studie wurden bei Säuglingen, deren Darm im Alter von einem Monat vorwiegend mit *Bacteroides fragilis* besiedelt war, mehr IgA- und IgM-sezierende Zellen pro  $10^6$  mononukleären Zellen gefunden als bei Säuglingen ohne *B. fragilis*-Besiedlung. Gleichzeitig führte eine frühzeitige Flaschenernährung im Vergleich zur Stillgruppe nach einem Monat ebenfalls zu einer erhöhten Rate an IgA- und IgM-sezierenden Zellen, wobei dieser Effekt nach 2 Monaten nicht mehr vorhanden war. Als Grund für diese Unterschiede wird der Einfluss der unterschiedlichen Ernährungsweise auf die Darmbesiedlung und Reifung des mukosalen Immunsystems angegeben. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass ein Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung der Darm-Mikrobiota, der Art der Ernährung und der Entwicklung des Immunsystems besteht [23].

Die humorale Immunantwort ist wesentlich an allergischen Reaktionen beteiligt. Es wird ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota und dem Auftreten von Allergien angenommen. Nylund et al. untersuchten in einer placebokontrollierten Studie mit pränataler Probiotika-Supplementierung der Mutter die Mikrobiota in Stuhlproben von 34 allergiegefährdeten Kindern. Die Probiotika-Gabe an die Mütter hatte nur marginale Auswirkungen auf die kindliche Mikrobiota im Alter von 6 Monaten. Im Alter von 18 Monaten wurden dagegen deutliche Unterschiede in der Mi-

**Abbildung 4**



krobiota zwischen den beiden Gruppen festgestellt, mit einer Mikrobiota vom Erwachsenentyp bei allergischen Kindern. Daraus schlossen die Autoren, dass bei Kleinkindern ein Zusammenhang zwischen einer Mikrobiota vom Erwachsenentyp und Ekzemen besteht und dass diese Mikrobiota möglicherweise zum Fortbestehen des Ekzems beiträgt [29].

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse stellte Salminen im Umkehrschluss die Frage, ob es möglich ist, die Darm-Mikrobiota gestillter Kinder zu verändern und damit die Gesundheit positiv zu beeinflussen.

## Können Probiotika die Gesundheit positiv beeinflussen?

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Probiotika als „lebende mikrobielle Präparate, die sich bei Verabreichung der richtigen Dosis positiv auf die Gesundheit des Menschen auswirken“ [30]. Für die Europäische Kommission ist der Terminus „probiotisch“ eine gesundheitsbezogene Angabe (Nutrition and Health-Claims Regulation EC No 1924/2006). Seit Dezember 2012 besteht in der EU die Verpflichtung, dass alle gesundheitsbezogenen Angaben durch entsprechende Studien nachgewiesen werden müssen. Bisher wurden viele so genannte „Probiotika“ ohne entsprechenden Wirksamkeitsnachweis vermarktet.

Zunächst muss laut Salminen sichergestellt werden, dass ein geeignetes Probiotikum verwendet wird. Dabei ist nicht nur die Bakterienart relevant, sondern auch die Art wie die-

ses Bakterium vermehrt und isoliert wird. Jede Produktionsstufe bei der Gewinnung einer Bakterienkultur kann sich auf den späteren Effekt eines Probiotikums auswirken. Bevor ein Probiotikum an Menschen getestet wird, sollten zunächst In-vitro-Versuche und je nach Keim auch Studien an Tieren durchgeführt werden. Insgesamt kann die Entwicklung eines Probiotikums – inklusive der dazugehörigen Wirksamkeitsnachweise 20 Jahre in Anspruch nehmen.

Prof. Dr. Hania Szajewska, Warschau/Polen, wies darauf hin, dass bei einem Vergleich von Studien zunächst klar gestellt werden muss, welche Population untersucht wurde (z. B. bezüglich des Alters, der Ernährung: Flaschenernährung oder Stillen, der geographischen Herkunft), welche Probiotika verwendet wurden (kommerziell erhältliche oder experimentelle Stämme), ob das Studiendesign geeignet war (placebokontrolliert, randomisiert, prospektiv) und welche Zielparameter untersucht wurden (z. B. Sicherheit, Wachstum, Infektionen, Übergewicht, Allergien). Für die Beurteilung haben systematische Reviews bzw. Metaanalysen die größte Aussagekraft.

## Supplementierung von Säuglingsnahrungen mit Probiotika

In einem neueren systematischen Review vom Ernährungskomitee der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) wurden 20 randomisierte, kontrollierte Studien an gesunden Säuglingen berücksichtigt, die als

Zielparameter Wachstum, klinische Parameter (gastrointestinale Infektionen, Antibiotikaeinsatz, Säuglingskoliken) und unerwünschte Ereignisse hatten. Das Ernährungskomitee der ESPGHAN kam zu dem Schluss, dass es bezüglich der evaluierten Probiotika keine Sicherheitsbedenken gegenüber einem Einsatz in Säuglingsnahrung gibt, aber die Ergebnisse der Untersuchungen zu Sicherheit und Effektivität nicht von einem Keim auf den anderen übertragen werden können [31].

Hinsichtlich der Auswirkungen von Probiotika supplementierter Säuglingsnahrungen auf das Vorkommen von gastrointestinalen Infekten ergaben sich aus den bis dahin vorliegenden Studien keine Anhaltspunkte für einen vorbeugenden Effekt der Probiotika im frühen Säuglingsalter (<4 Monate). Bei einer Anwendung über das frühe Säuglingsalter hinaus (>4 Monate) wurde dagegen ein deutlicher Effekt festgestellt: Probiotika in der Säuglingsnahrung konnten das Risiko unspezifischer gastrointestinaler Infekte reduzieren.

Eine vorbeugende Wirkung auf Atemwegsinfekte wurde nur in einer von drei Studien gefunden [32], zwei Studien stellten einen signifikant reduzierten Einsatz von Antibiotika fest [33, 34] und in einer [33] von vier Studien konnten Probiotika in Säuglingsnahrung die tägliche Schreidauer reduzieren.

Sowohl die ESPGHAN als auch die American Academy of Pediatrics (AAP) kamen daher unabhängig voneinander zu dem Schluss, dass aufgrund der Datenlage für die Sicherheit

von Probiotika in der Säuglingsnahrung keine Bedenken bestehen, bezüglich anderer Endpunkte aber noch keine generelle Empfehlung auszusprechen sei [35].

In zwei neuen, kontrollierten, randomisierten Studien mit *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 supplementierter Säuglingsnahrung, die in dieses Review nicht eingeschlossen waren, wurde eine Reduktion der Häufigkeit von gastrointestinalen Infekten bei Säuglingen festgestellt [36, 37]. Trotz der sehr vielversprechenden Ergebnisse sind nach Ansicht von Szajewska weitere Studien erforderlich, um die ESPGHAN-Empfehlungen in dieser Hinsicht zu modifizieren.

### Einsatz von Probiotika während Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Zielparameter vieler Ernährungsstudien mit Säuglingen ist die Schreidauer/-häufigkeit. Laut Szajewska leiden bis zu 40% aller Säuglinge an Koliken; möglicherweise liegt bei Kindern mit Kolik ein Ungleichgewicht in der Darm-Mikrobiota vor. Bei ihnen wurden geringere Anteile an Laktobazillen, dafür höhere Anteile an Coliformen Bakterien gefunden [38].

In drei Studien wurden die Auswirkungen einer probiotischen *Lactobacillus*-Kultur (*L. reuteri*) auf die Schreidauer bei gestillten Kindern untersucht. Die erste Studie war eine offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, in der gestillte Kinder entweder Laktobazillen oder Simethicon erhielten. Innerhalb von 28 Tagen war die mediane tägliche Schreidauer

bei Säuglingen, die das Probiotikum erhalten hatten, im Vergleich zur Simethicon-Gruppe signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ) [39]. Dieser offenen Studie folgten zwei doppelblinde Studien, in denen Säuglinge im Alter von <5 Monaten mit einer Schreidauer von >3 Stunden/>3 Tagen/Woche drei Wochen lang entweder Laktobazillen oder Placebo erhielten. In beiden Studien war der Anteil der Responder (>50% reduzierte Schreidauer) in der Probiotika-Gruppe zu allen Zeitpunkten signifikant höher als in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ) und die mediane Schreidauer war bei diesen Säuglingen ebenfalls signifikant reduziert ( $p < 0,0001$  an Tag 28) [40, 41].

Der beobachtete Effekt ist möglicherweise auf den Einfluss des Probiotikums auf die Darmmotilität, die sensorischen Nerven im Darm und die kontraktile Aktivität des Darms zurückzuführen. Sowohl in vitro als auch in vivo wurden darüber hinaus antiinflammatorische Effekte und Wechselwirkungen mit der veränderten Darm-Mikrobiota festgestellt [42, 43].

Ein weiteres Thema, mit dem sich die Probiotika-Forschung befasst, ist die Prävention und Therapie von Allergien im Kindesalter. Nach Angaben der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) liegt die Allergieprävalenz bei Kindern im Alter von 0-5 Jahren zwischen 1,7% (Griechenland) und über 5% (Frankreich, Großbritannien, Niederlande, Deutschland) [44]. Szajewska und Salminen stellten mehrere systematische Reviews zum Thema Probiotika und Allergien im Kindesalter vor.

In einem systematischen Review wurden 9 randomisierte, kontrollierte Studien zum präventiven Effekt von Probiotika auf die Entstehung von atopischer Dermatitis bei gestillten und flaschenernährten Säuglingen berücksichtigt [45]. Die Supplementierung erfolgte dabei in den meisten Fällen (7 von 9 Studien) bereits während der Schwangerschaft und wurde nach der Geburt fortgeführt, nur bei zwei Studien erfolgte die Probiotika-Gabe ausschließlich postnatal. In 6 der 9 Studien wurde bei den Säuglingen, die Probiotika erhalten hatten, eine signifikant geringere Häufigkeit von atopischer Dermatitis festgestellt, wobei Salminen darauf hinwies, dass in zwei der drei Studien ohne signifikante Ergebnisse nur die Kinder, aber nicht die Mütter mit dem Probiotikum behandelt wurden und dass in der Studie von Taylor et al. [46] kein Probiotikum sondern nur

### HiPP Initiative: Forschungskreis Muttermilch

Muttermilch ist seit jeher das natürliche Vorbild für die Entwicklung 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. Die Erkenntnisse des Forschungskreises dienen als Grundlage für die Weiterentwicklung der HiPP Säuglingsmilchnahrungen – mit dem Ziel, diese bestmöglich dem Vorbild Muttermilch anzunähern.

Der Forschungskreis tritt regelmäßig zu themenbezogenen Workshops zusammen. Zusammen mit Vertretern der HiPP Ernährungswissenschaft und Produktentwicklung diskutierten zum Thema Probiotika in Muttermilch und ihre Bedeutung für die frühkindliche Ernährung Dr. Juan Rodriguez, Professor am Department für Ernährung und Lebensmittelwissenschaft der Complutense Universität Madrid/Spainien, Dr. Seppo Salminen, Professor an der Life-Science und medizinischen Fakultät der Universität Turku/Finnland und Dr. Hania Szajewska, Ärztliche Direktorin der Kinderklinik der Medizinischen Universität Warschau/Polen.

eine industrielle Joghurtkultur (*L. acidophilus*) verwendet wurde, die nachweislich nicht probiotisch wirkt. Auch eine Metaanalyse zur Therapie von atopischen Erkrankungen bei gestillten und flaschenernährten Kindern durch Probiotika brachte keine eindeutigen Ergebnisse [47]. Szajewska schloss aus den Reviews, dass das Design der Studien zu unterschiedlich war, um allgemeine Empfehlungen für den Einsatz von Probiotika zur Prävention von atopischer Dermatitis zu rechtfertigen: Die Studien waren hinsichtlich der untersuchten Populationen, der untersuchten Kulturen, der Zielparame- ter und der Studienzeiträume nicht vergleichbar.

Eine doppelblinde, randomisierte Studie in Finnland untersuchte die Auswirkungen von Ernährungsberatung und Probiotika auf das Wachstum von Fötus und Kind sowie auf den Schwangerschaftsausgang. Insgesamt 256 schwangere Frauen im ersten Schwangerschaftstrimester wurden entweder einer Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Die Frauen in der Interventionsgruppe erhielten eine intensive Ernährungsberatung und entweder ein probiotisches Präparat mit einer Kombination aus Laktobazillen und Bifidobakterien oder Placebo. Bei Frauen, die das probiotische Präparat erhalten hatten, wurde signifikant ( $p=0,003$ ) seltener Schwangerschaftsdiabetes festgestellt. Durch die Ernährungsberatung wurde darüber hinaus das Risiko eines zu hohen Geburtsgewichts bei den Kindern reduziert [48].

## Schlussfolgerungen

Es gibt Hinweise darauf, dass die bakterielle Besiedlung des Menschen bereits im Mutterleib beginnt und die Gesundheit im späteren Leben wesentlich beeinflussen kann. So können Gleichgewichtsverschiebungen in der bakteriellen Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota möglicherweise zu Koliken im Säuglingsalter, atopischer Dermatitis, Durchfallerkrankungen; Infektanfälligkeit und sogar Übergewicht beitragen. Das Muttermilch-Mikrobiom hat einen entscheidenden Einfluss auf die Darmflora, das Immunsystem, den Stoffwechsel und die Entwicklung und trägt damit wesentlich zur Gesundheit des Kindes bei. Da die Bakterienzusammensetzung in der Muttermilch unter anderem von der Darm-Mikrobiota der Mutter bestimmt wird, ist eine frühzeitige Intervention mit Probiotika nach Ansicht der Referenten durchaus denkbar.

Wie die Ergebnisse von Interventionsstudien zeigen, ist die Gabe von Probiotika an schwangere Frauen und gestillte Kinder sicher und gut verträglich und wirkt möglicherweise vorbeugend gegen Koliken, atopische Dermatitis, Atemwegsinfekte und Durchfallerkrankungen. Auch Probiotika in Säuglingsnahrung sind gut verträglich. Darüber hinaus wurden in einigen Studien positive Auswirkungen auf die Häufigkeit gastrointestinaler Infekte und eine verringerte Schreidauer bei Kindern mit Koliken festgestellt. Nach Ansicht der Referenten sind die bisher gefundenen Zusammenhänge zwar vielversprechend, aber wissenschaftlich noch nicht hinreichend gesichert, um zu einer zugelassenen gesundheitsbezogenen Angabe zu führen. Weitere Studien mit gutem, nachvollziehbarem Design und einheitlichen Parametern sind nötig, um die bisher erzielten Ergebnisse bestätigen zu können.

## Literatur

- Martin R et al., *J Appl Microbiol* 2007, 103:2638–2644
- Collado MC et al., *Lett Appl Microbiol* 2009, 48:523–528
- Martin R et al., *Appl Environ Microbiol* 2009, 75:965–969
- Sinkiewicz G, Lennart L, *Microb Ecol Health Dis* 2008, 20:122–126
- Hunt KM et al., *PLoS One* 2011; 6:e21313
- Cabrera-Rubio R et al., *Am J Clin Nutr* 2012, 96:544–551
- Bell SJ et al., *J Immunol* 2001, 166:4958–4967
- Perez PF et al., *Pediatrics* 2007, 119:e724–732
- Langa S, Doctoral Thesis: Complutense University of Madrid, 2006
- Fernandez L et al., *Pharmacol Res* 2013, 69:1–10
- Cho IB, Martin J, *Nat Rev Genet* 2012, 13:260–270
- WHO, *Mastitis - Causes and Management*, 2000
- Delgado S et al., *BMC Infect Dis* 2008, 8:51
- Mermel LA et al., *J Intraven Nurs* 2001, 24:180–205
- Bercot B et al., *J Clin Microbiol* 2009, 47:3034–3037
- Arroyo R et al., *Clin Infect Dis* 2010, 50:1551–1558

- Heikkila MP et al., *J Appl Microbiol* 2003, 95:471–478
- Jimenez E et al., *Appl Environ Microbiol* 2008, 74:4650–4655
- Jimenez E et al., *BMC Microbiol* 2008, 8: 43
- Park B et al., *PLoS One* 2011, 6: e25880
- Conde-Agudelo A et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD002771
- Gronlund MM et al., *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000, 83:F186–192
- Gueimonde M et al., *Neonatology* 2007, 92:64–66
- Palmer C et al., *PLoS Biol* 2007, 5:e177
- Grzeskowiak L et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:812–816
- Backhed F et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104:979–984
- Koren O et al., *Cell* 2012, 150:470–480
- Ley RE et al., *Nature* 2006, 444:1022–1023
- Nylund L et al., *BMC Microbiol* 2013, 13:12
- Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, FAO 2001
- Braegger C et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 52:238–250
- Maldonado J et al., *Nutrition* 2010; 26: 1082–1087
- Saavedra JM et al., *Am J Clin Nutr* 2004, 79:261–267
- Weizman Z et al., *Pediatrics* 2005, 115:5–9
- Thomas DW et al., *Pediatrics* 2010, 126:1217–1231
- Gil-Campos M et al., *Pharmacol Res* 2012, 65:231–238
- Maldonado J et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:55–61
- Savino F et al., *Curr Opin Pediatr* 2010, 22:791–797
- Savino F et al., *Pediatrics* 2007, 119:e124–130
- Szajewska H et al., *J Pediatr* 2013, 162:257–262
- Savino F et al., *Pediatrics* 2010, 126:e526–533
- Kunze WA et al., *J Cell Mol Med* 2009, 13:2261–2270
- Indrio F et al., *J Physiol Pharmacol* 2009, 60 Suppl 6:27–31
- Muraro A, EAACI 2011
- Folster-Holst R, *Ann Nutr Metab* 2010, 57 Suppl:16–19
- Taylor AL et al., *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:184–191
- Lee J et al., *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:116–121 e11
- Luoto R et al., *Int J Obes (Lond)* 2010, 34:1531–1537

## Impressum

**Forschungskreis Muttermilch**, Freising, 26.11.2012  
**Bericht:** Henrike Bergmann, Berlin

**Corporate Publishing** (verantwortlich):

Ulrike Hafner,  
 Dr. Michael Brysch, Dr. Katharina Finis, Dr. Friederike Holthausen,  
 Sabine Jost, Ann Köbler, Dr. Claudia Krekeler,  
 Inge Kunzenbacher, Dr. Christine Leist, Dr. Sabine Lohregel,  
 Dr. Ulrike Maronde, Dr. Annemarie Musch, Dr. Monika Prinoth,  
 Yvonne Schönfelder, Dr. Petra Stawinski, François Werner,  
 Teresa Windelen

**Druck:** Druckpress GmbH, Leimen

**Beilage in „Monatsschrift Kinderheilkunde“**

Band 161, Heft 7, Juli 2013

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

Springer Medizin  
 Springer-Verlag GmbH  
 Tiergartenstraße 17  
 69121 Heidelberg

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe  
 Springer Science+Business Media

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

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.