



# Muttermilch – ein «Eu-bio-tikum»?



christian.kahlert@kispisg.ch // Fachtagung Zürich, 29/08/2019

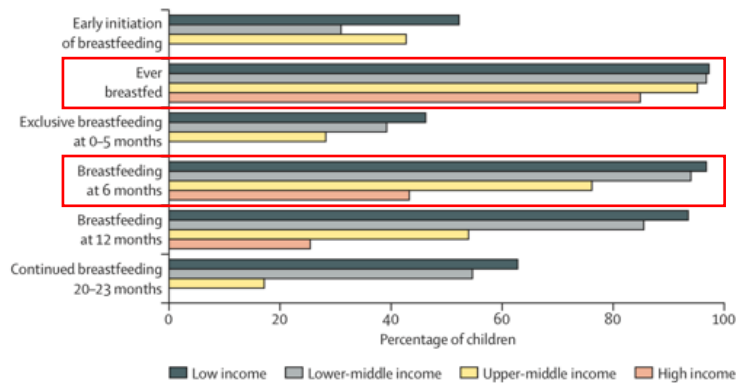
## Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition

\*Mary Fewtrell, †Jiri Bronsky, ‡Cristina Campoy, §Magnus Domellöf, ||Nicholas Embleton, \*Nataša Fidler Mis, †Iva Hojsak, \*\*Jessie M. Hulst, ††Flavia Indrio, †††Alexandre Lapillonne, and ††††Christian Molgaard

**Timing:** Exclusive or full breast-feeding should be promoted for at least 4 months (17 weeks, beginning of the 5th month of life) and exclusive or predominant breast-feeding for approximately 6 months (26 weeks, beginning of the 7th month) is a desirable goal. Complementary foods (solids and liquids other than breast milk or infant formula) should not be introduced before 4 months but should not be delayed beyond 6 months. **Content:**

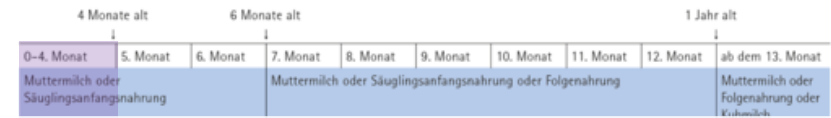
2017, ESPGHAN, Committee on Nutrition (CoN), PMID 28027215

### Umsetzung Stillen in 150 Ländern, abhängig vom Einkommen



CH (UK): begonnen 95% (81%) -> ausschliesslich 50% (17%) -> jegliches 6mo 40% (1%)

2016, Victora, Lancet, PMID 26869575



Stillen ist die natürliche Ernährung für Neugeborene und Säuglinge und unterstützt in optimaler Weise deren Wachstum und Entwicklung. Die menschliche Milch enthält alle Nährstoffe, die der Säugling braucht, in der richtigen Konzentration und Qualität. Zusätzlich enthält sie Bestandteile, welche die Immunantwort unterstützen und vor Infektionskrankheiten schützen. Die menschliche Milch hat nicht nur unmittelbare schützende Effekte im Säuglingsalter (Infektionsprophylaxe), sondern ist auch assoziiert mit langfristigen Gesundheitsvorteilen, die noch nach vielen Jahren gemessen werden können. Menschliche Milch hat damit einen programmierenden Effekt, der sich Jahre und wahrscheinlich sogar Jahrzehnte später auf die individuelle Gesundheit der als Säuglinge gestillten Menschen günstig auswirkt. WHO und UNICEF empfehlen deshalb ausschliessliches Stillen für 6 Monate und anschliessendes Weiterstillen während des ganzen ersten Lebensjahrs und darüber hinaus.



2015, Eidg. Ernährungskommission: Ernährung in den ersten 1000 Lebenstagen – von pränatal bis 3. Geburtstag

## Fragestellungen zur Muttermilch....



- trägt zum Darmmikrobiom bei?
- reguliert als “personalisierte Ernährung” das Darmmikrobiom?
- beeinflusst die intestinale “Eubiose” und damit Stoffwechsel und Immunfunktionen?
- hat “programmierenden” Effekt auf Genom?

christian.kahlert@kispisg.ch // Fachtagung Zürich, 29/08/2019

The New York Times

### Breast Milk Is Teeming With Bacteria — That’s Good for the Baby

Breast-fed milk may nourish a baby’s microbiome in ways that bottled breast milk can’t.



The numbers of bacteria in breast milk are relatively low, but breast-feeding seems to have an outsized impact in populating a baby’s microbiome with good bacteria.  
Monashee Alonso/Alamy

By Apoorva Mandavilli

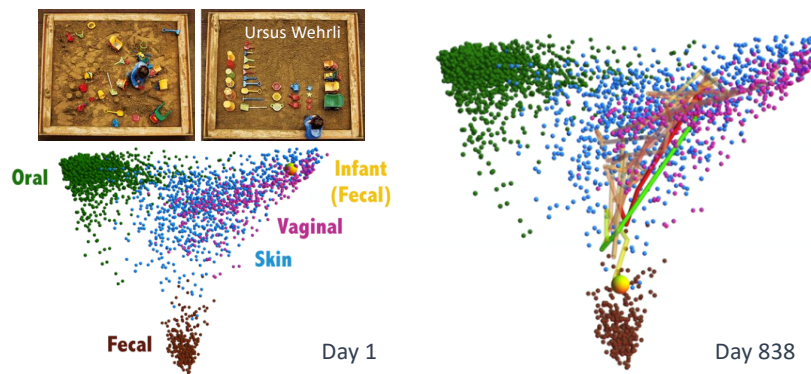
June 12, 2019



In the earliest days after birth, millions of bacteria make their home in a baby’s body — in the skin, mouth and especially the gut.

- Muttermilch “wimmelt von Bakterien” und das ist gut für das Baby!
- Muttermilch direkt von Brust getrunken enthält am meisten “gute” Bakterien!
- Anteil Bifidobakterien wird gefördert (Progesteron, Milchligosachharide)!
- leisten Beitrag zum Mikrobiom und Stoffwechsel!
- Mikrobiom hat weitreichenden Einfluss auf die Gesundheit des Babys z.B. Adipositas und Autoimmunkrankheiten?
- Dosis -> Effekt↑
- Erkenntnisse sind erst am Anfang!

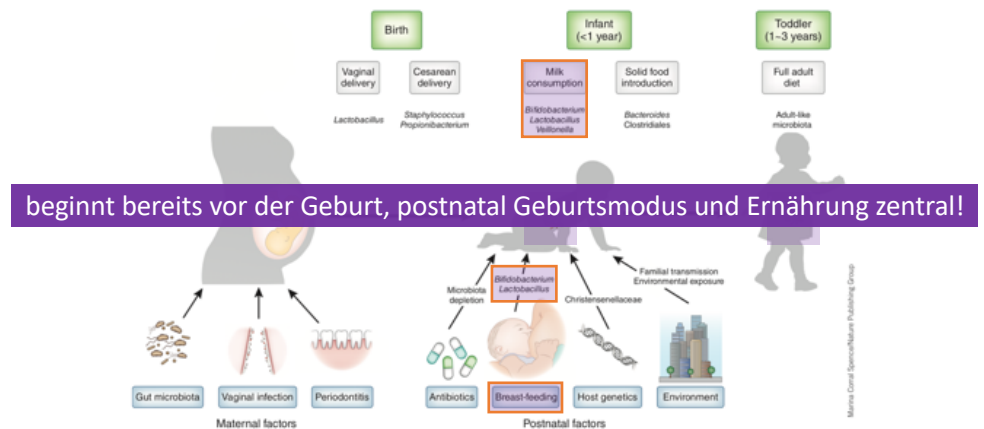
## Veränderungen Stuhlmikrobiom nach Vaginalgeburt



Aufbau „adultes“ Mikrobiom über ca. 2.3 J.

Rob Knight, TED2014, angepasst

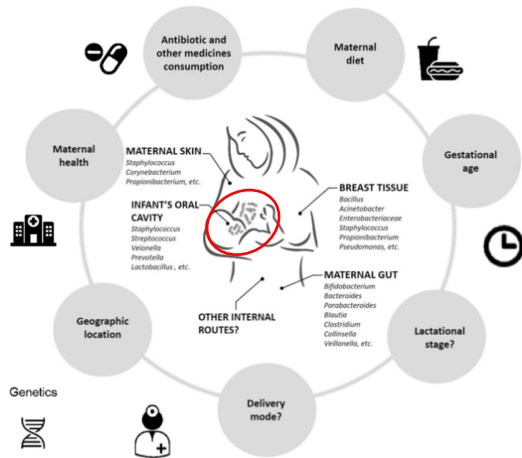
## Einflussfaktoren auf das neonatale Mikrobiom



beginnt bereits vor der Geburt, postnatal Geburtsmodus und Ernährung zentral!

2016, Tamburini, Nature, doi:10.1038/nm.4142

## Muttermilchmikrobiom und Einflussfaktoren



2019, Boix-Amoros, doi 10.1093/nutrit/nuz019, 2016, Gomez-Gallego, doi 10.1016/j.siny.2016.05.003

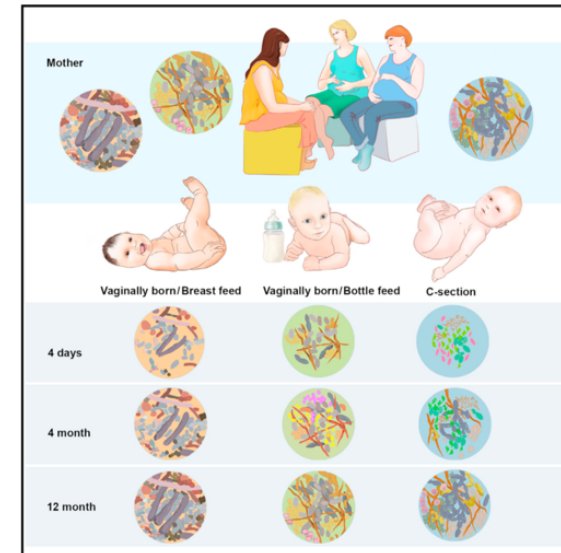
Im Alltag häufig als **steril** betrachtet

~  $10^5$ - $10^7$  Bakterien pro Tage

*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bifidobakterien*, *Laktobazillen*

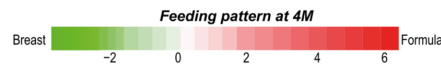
Einfluss auf **Zusammensetzung des Darmmikrobioms** und damit auf Immunfunktionen **Abwehr – Toleranz!**

-> **chronische Krankheiten** wie Adipositas, Allergien und Autoimmunerkrankungen



2015, Bäckhed, C. H. & Mic. DOI 10.1016/j.chom.2015.04.004

## Metagenom



Ribosome, bacteria	Rhamnose transport system
Lipooligosaccharide transport system	Iron(III) transport system
Cellulose transport system	PTS system, beta-glucosidase-specific II component
Pentose phosphate pathway, oxidative phase, glucose 6P => ribulose 5P	Cystine transport system
Complex I*	Peptides/nickel transport system
Lipopolysaccharide biosynthesis, KDO2-lipid A	PTS system, mannitol-specific II component
Octopine/nopaline transport system	Cobalt transport system
Ribosome, archaea	Bile acid biosynthesis, cholesterol => chenodeoxycholate
Leucine degradation, leucine => acetoacetate + acetyl-CoA	Putative lungstate transport system
Histidine degradation, histidine => N-formiminoglutamate => glutamate	Tyrosine degradation, tyrosine => homogentisate
Complex IV***	Lactose/L-arabinose transport system
Zinc transport system	Sulfonate/nitrate/taurine transport system
Phosphatidylethanolamine (PE) biosynthesis, PA => PS => PE	AI-2 transport system
Riboflavin biosynthesis, GTP => riboflavin/FMN/FAD	Ribose transport system
	PTS system, lactose-specific II component
	Methyl-galactoside transport system

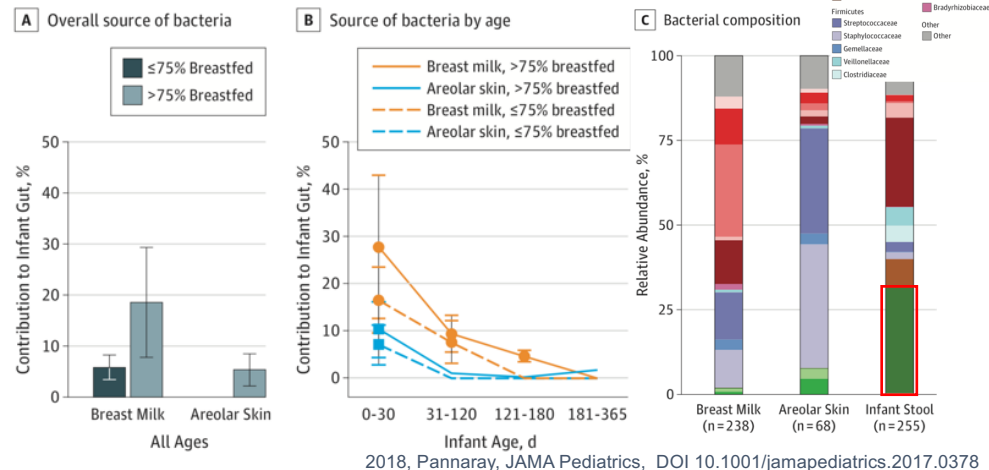
• Unterschiedliche Ernährung, unterschiedliches Metagenom

• Funktionelle Ausreifung des Mikrobioms über die Zeit

Glycine betaine/proline transport system	Tocopherol biosynthesis
Complex II**	PTS system, N-acetylgalactosamine-specific II component
Manganese/iron transport system	2-Aminoethylphosphonate transport system
Biotin biosynthesis, pimecolyl-CoA => biotin	Putative ABC transport system
Nucleotide sugar biosynthesis, eukaryotes	Adhesin protein transport system
Complex IV***	
Proline biosynthesis, glutamate => proline	
Bacitracin transport system	
Reductive citric acid cycle (Arnon-Buchanan cycle)	
Entner-Doudoroff pathway, glucose-6P => glyceraldehyde-3P + pyruvate	
Pantothenate biosynthesis, valine/L-aspartate => pantothenate	
Uncharacterized ABC transport system	

2015, Bäckhed, C. H. & Mic. DOI 10.1016/j.chom.2015.04.004

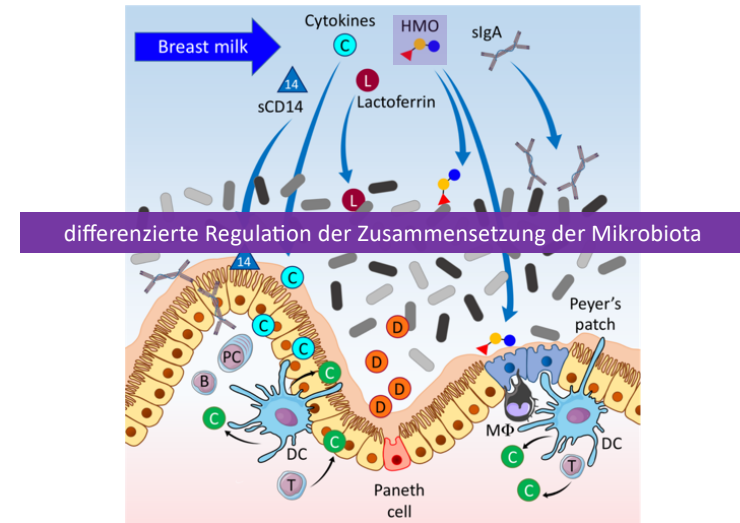
## Stillen und Einfluss auf Zusammensetzung Stuhl- und Darmmikrobiom



## Muttermilch auch ein «Anti-bio-tikum»?

- **Lipide:** mehr als 200 verschiedene Fettsäuren, u.a. **mittelkettige** Fettsäuren z.B. Monolaurin -> antiviral (z.B. HSV), antibakteriell (z.B. *H. influenzae*)
- **Proteine:** mehr als 400 verschiedene Proteine z.B. **Mucine** (glykosiliert), **Lactoferrin** (u.a. «entziehen» Eisen, antiviral z.B. CMV, HIV), **Lysozym** (Bakteriolyse)
- spezifische **Antikörper** v.a. sekretorisches IgA (SIgA), 0.5-1g/Tag (Kolostrum x10-20!), CAVE: Impfungen!
- **Zucker:** Laktose als Nahrung für das Kind, humane Milch Oligosaccharide (**HMO**) als Nahrung für die Microbiota!
- **Andere:** Stickstoff-haltig z.B. **Nukleotide**, Secretory leukocyte protease inhibitor (**SLPI**) z.B. antiviral (HIV), **Defensine**, **Interleukine** z.B. TGF- $\beta$ , sCD14, sTLR-2, **Exosome** (u.a. miRNA)...

2015, Andreas, Early Human Development, PMID 26375355



2016, Hennet, Trends in Biochemical Science, PMID 27093946

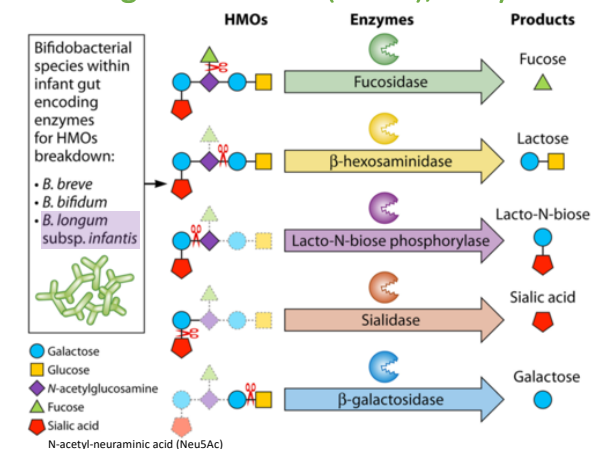
## HMO als Beispiel einer "personalisierten Ernährung" der Mutter

- nach Laktose u. Lipiden **3. häufigste Komponente** der Muttermilch
- Menge: **5-20g pro Liter** Muttermilch, (Kolostrum  $\uparrow$ )
- **mehr als 100-200** HMOs bisher molekular charakterisiert
- **Menge und Komposition** (HMO-Mix) inkl. **Anteil fucosylierter** (50-80%) und **sialylierter** (10-30%) HMOs individuell unterschiedlich
- keine Metabolisierung durch den Säugling, **Einfluss auf mikrobielle Zusammensetzung, fördern** insbes. **Bifidobacterium longum subsp. infantis**
- **antimikrobiell** über bakteriostatische Effekte (z.B. *S. galactiae* GBS) bzw. Blockade Adhäsion Pathogen (z.B. EP *E. coli*, *E. histolytica*)

-> Zusammensetzung prägt das Mikrobiom beim Säugling in Abhängigkeit des individuellen HMO-Mixes in der Muttermilch!

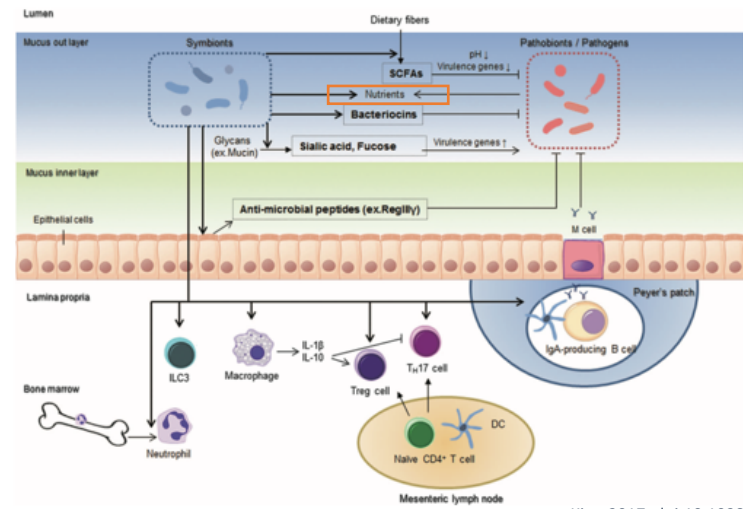
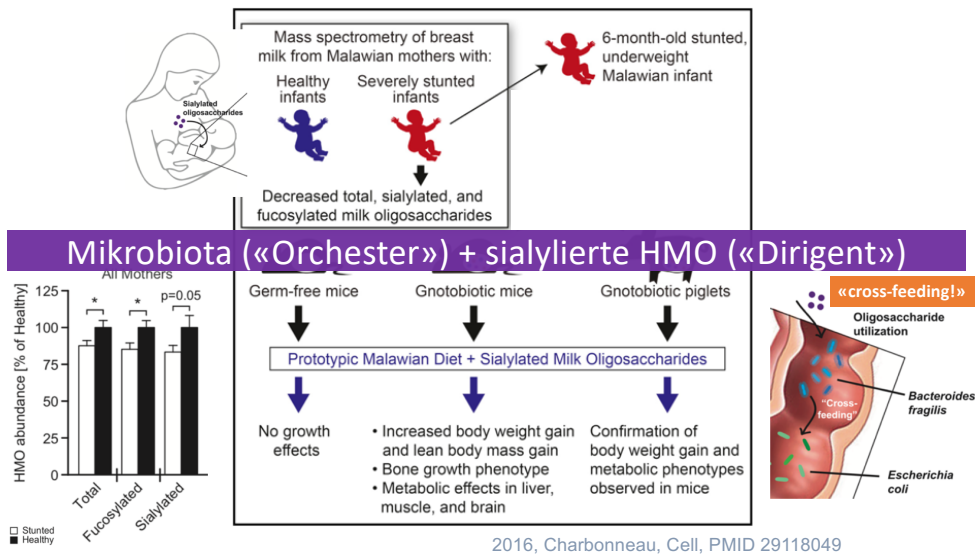
2017, Milani, MMBR, PMID 29118049

## Humane Milch Oligosaccharide (HMO), enzymatischer Abbau



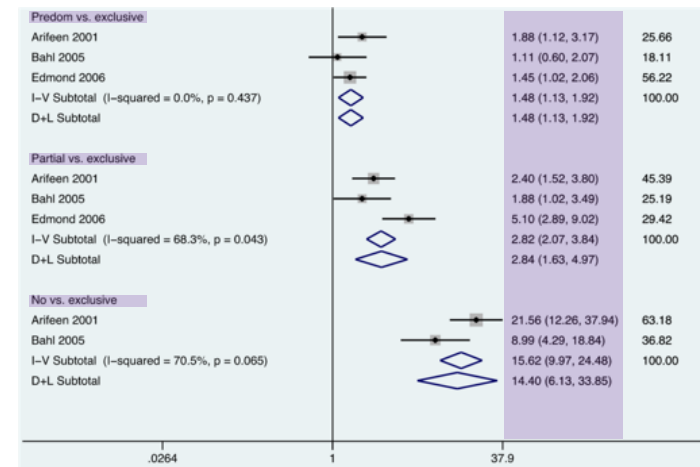
2017, Milani, MMBR, PMID 29118049





Dr. Christian R. Kahlert, 08/2019

Stillen und **Gesamtmortalität (RR)** Alter 0-5 Monate, 13 Studien



2015, Sankar, Acta Paediatrica, DOI:10.1111/apa.13147

## Stilldauer und Atemwegsinfektionen bis Alter 4 Jahre

- Prospektive Kohortenstudie Holland, n = 5322 (Generation R Study)

Breastfeeding	n (%)	Lower respiratory tract infections		Upper respiratory tract infections	
		Univariate model OR (95% CI)	Multivariable model 1 aOR (95% CI) <sup>a</sup>	Univariate model OR (95% CI)	Multivariable model 1 aOR (95% CI) <sup>a</sup>
Never	893 (17%)	Reference	Reference	Reference	Reference
< 3 months	1602 (30%)	0.75 (0.56–1.02)	0.75 (0.56–1.00)	0.87 (0.71–1.06)	0.86 (0.70–1.04)
3–6 months	1093 (21%)	0.72 (0.48–1.06)	0.78 (0.53–1.13)	0.80 (0.64–1.00)	0.91 (0.73–1.12)
≥ 6 months	1734 (32%)	<b>0.63 (0.46–0.87)</b>	<b>0.71 (0.51–0.98)</b>	<b>0.78 (0.62–0.98)</b>	0.85 (0.69–1.05)

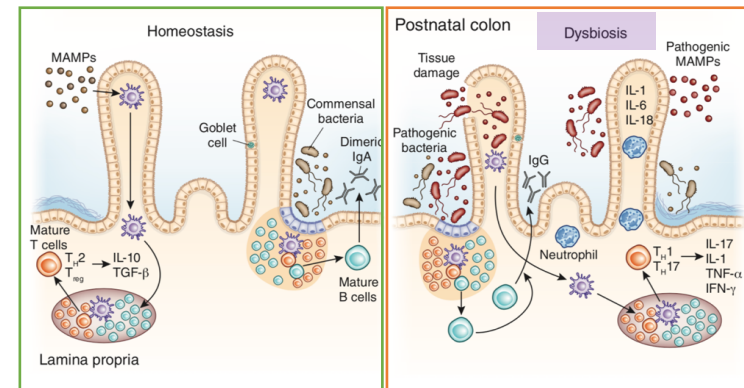
OR: Odds Ratio; 95% confidence interval. OR's are compared to never-breastfed.

<sup>a</sup> Adjusted for caesarean section, maternal age, marital status, maternal ethnicity, maternal educational level, household income per month, maternal BMI before pregnancy, smoke exposure child, alcohol use during pregnancy, gender child, vitamin D supplementation age 6–12 months, day-care attendance in the first two years of life, gestational age at birth, parity and parental history of asthma or atopy.

- Millennium Cohort Study (2007, Quigley, Pediatrics, PMID 17403827)
- 15'890 Termingeborene (2000–2002), UK, 34% bis 4 Monate gestillt
- bis Alter 8 Monate, 12% hospitalisiert, 1.2% Diarrhoe, 3.2% untere Atemwegsinfektion
- Reduktion durch Stillen voll/teilweise: **53%/31%** (Diarrhoe) **27%/25%** (Atemwegsinfektionen)

2017, Tromp, Plos One, doi 0.1371/journal.pone.0172763

## Eu-biose versus Dys-biose

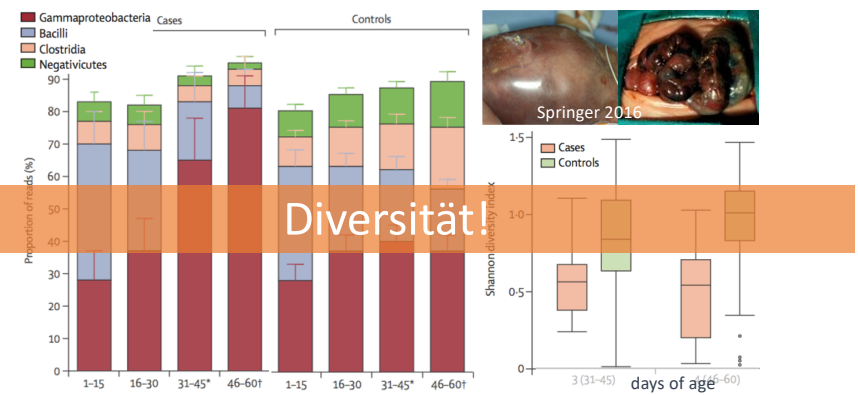


2016, Tamburini, Nature, doi:10.1038/nm.4142



Dr. Christian R. Kahlert, 08/2019

## 3 US Zentren: Nekrotisierende Enterokolitis, 166 VLBW mit NEK (46)



Muttermilch? Probiotika?

Warner 2016, Lancet, doi:10.1038/nrgastro.2014.153

## Metaanalyse, 24 Studien VLBW und NEK, präventiv Probiotika?

Comparison 1. Probiotics versus control (all infants)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Severe necrotising enterocolitis (stage II-III)	20	5529	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.43 [0.33, 0.56]
3 Mortality	18		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
3.1 All causes of neonatal mortality	17	5112	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.65 [0.52, 0.81]
3.2 NEC related mortality	7	2755	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.39 [0.18, 0.82]

Probiotika mit Laktobazillen alleine oder in Kombination mit Bifidobakterien waren wirksam!

### Retrospective analysis (Neo-KISS) in Germany (>10'000 VLBW infants):

- Incidence NEK 2.5% NEK-Prevention (> 2 Strains) HR 0.48 (95% CI = 0.39 – 0.62)
- all-cause mortality (HR = 0.60, 95 % CI = 0.44 – 0.83)

2014, AlFaleh, Cochrane, PMID24723255, 2015 // Denkel, ICPC 2015 O39

## Synbiotika und Neugeborenensepsis

- Randomisierte, kontrollierte Studie ~4500 Neugeborene, 2008 – 2012, 149 Dörfer in ländlicher Region Indien
- **Lactobacillus plantarum ATCC-202195** (10<sup>9</sup>) plus **Fructooligosaccharide** 150mg (+Maltodextrin 250mg) oder Placebo (Maltodextrin 250mg)
- Vorgängig 280 Bakterienstämme untersucht -> Nachweis bis zu 4 Monate!
- Start > 24h <96h postpartum, Intervention 1x/Tag für 1 Woche
- Primäres Outcome: kombiniert Sepsis und Tod während 60 Tagen
- Resultat

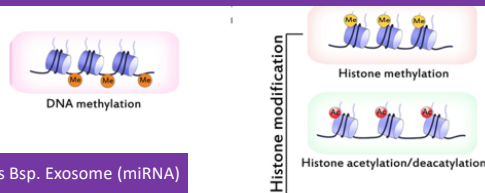
Control n=2,278 (%)	Synbiotic n=2,278 (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	P value
206 (9.0)	123 (5.4)	0.60 (0.48, 0.74)	27 (19, 47)	<0.001

- Kosten von 27\$ um einen primären Outcome zu verhindern!

2017, Panigrahi, Nature, doi:10.1038/nature23480

Effector derived from gut microbiota	Examples of the effector involved	Mechanism
Methyl donor	Folate, choline, methionine, vitamins B2, B6, and B12	Influence the normal provision of methyl donor for DNA methylation
Minerals	Cobalt, iodine, selenium, and zinc	Act as cofactors for enzymes participating in epigenetic regulation
Energy metabolites	SAM, acetyl-CoA, NAD <sup>+</sup> , α-KG, and ATP	Serve as primary cofactors for many enzymes that regulate epigenetic modification
Enzymes	Methyltransferases, acetyltransferases, deacetylases, Bir A ligase, phosphotransferases, kinases, and synthetases	Play roles in DNA methylation, histone acetylation/deacetylation, and so on
Catechin	Epicatechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG)	Acetylation acetyltransferase (HAT) inhibitor
Short-chain fatty acids (SCFAs)	Acetate, propionate, butyrate, caproate, and valerate	Histone deacetylase (HDAC) inhibitor

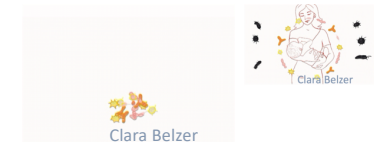
epigenetische Modifikationen!



2017, Ye, Dog Dos Sci, PMID 28341870

## Zusammenfassung

- “personalisierte Ernährung” enthält u.a. “**personalisierte Präbiotika**” (HMOs)
- Quelle der “vertikalen – und horizontalen Transmission” von Pionierbakterien d.h. “**maternales Transplantat**”  
-> Basis für graduellen Aufbau des adulten Mikrobioms
- als “Eu-bio-tikum” (mit Eigenschaften Anti-bio-tikum!) entscheidend für kindliche intestinale Eubiose
- Milchmikrobiom prägt **Immunabwehr und –toleranz <- Diversität!**
- Interventionen mit **Probiotika** sind wirksam (Stammspezifität!)
- “*microbial programming*” beginnt in-utero, beeinflusst langfristig unsere Gesundheit (Bsp. Epigenetik)



christian.kahlert@kispig.ch // Fachtagung Zürich, 29/08/2019