

Wunder Muttermilch

Assoz. Prof. PD. Dr. Nadja Haiden MSc.



NEONATAL
NUTRITION
TEAM



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN



NEONATAL
NUTRITION
TEAM



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

In

Did you ever wonder
what's in...?

fe

Breastmilk

Formula







Gruppe	Name	Funktion
Verdauungs- proteine	Amylase	Hydrolyse von Polysacchariden
	Lipoproteinlipase	Aufnahme von zirkulierenden Triglyzeriden
	Bile-salt-stimulated Lipase	Hydrolyse von Triglyzeriden
Träger- proteine	β -Casein	transportiert Kalzium
	Laktoferrin	transportiert Eisen
	Haptocorrin	transportiert Vitamin B12
	Folsäure bindendes Protein	transportiert Folsäure
	α -Lactalbumin	transportiert Kalzium und Zink
Antiinfektive Proteine	Lysozym	bakterizid für Enterobacter und grampositive Bakterien
	Lipasen	bakterizid
Antimikro- bielle Proteine	Immunglobuline IgA, IgM, IgG	antibakterielle und antivirale Aktivität
	Laktoferrin	bakterizid, fungizid
	Laktoperoxidase	Bakteriostase, aerobe und anaerobe Bakterien (H. pylori)
Antiinflam- matorische Proteine	Zytokine (z.B. Interleukin 10)	Reguliert Funktion von Makrophagen, NK-Zellen und T-Zellen
	Prostaglandin 1+2	zytoprotektiv
Wachstums- faktoren	Epidermal growth factor	reguliert Wachstum der Darmmucosa
	Insulin-like growth factor	stimuliert DNA-Synthese
	Transforming growth factor	unterstützt epitheliales Zellwachstum
	Nerve growth factor	stimuliert Wachstum von Nervenzellen v.a. im GI-Trakt
	Carnitin	Lipidsynthese im Gehirn
	Insulin	reguliert KH-Stoffwechsel
	Erythropoietin	Funktion im GI-Trakt unklar

Muttermilchernährung bei Frühgeborenen; Unimed 2015

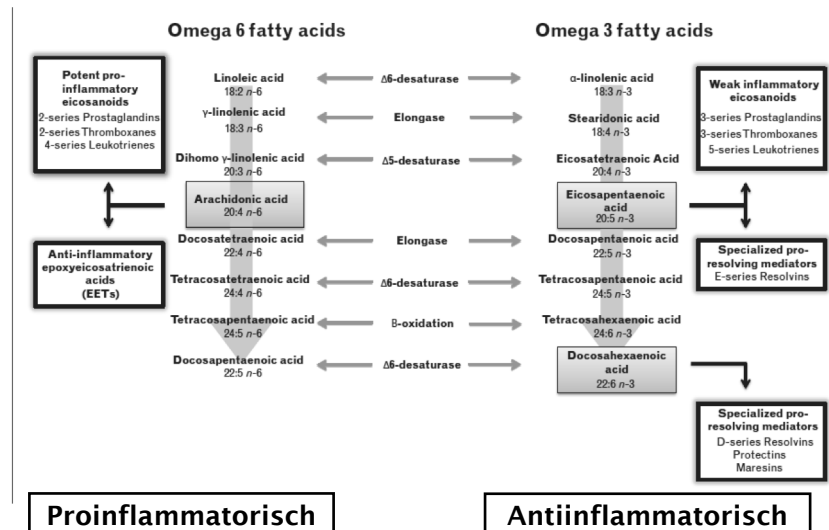
Inhaltsstoffe von Muttermilch

- Linolsäure (ω -6- FS):
aus Linolsäure wird Arachidonsäure synthetisiert-
Baustein für weitere Lipide wie z.B. Phospholipide
(Zellmembranen), Prostaglandine, Leukotriene
- α -Linolensäure (ω -3-FS):
aus α -Linolen wird Docosahexaensäure (DHA)
synthetisiert- in Kuhmilch nicht enthalten
- PUFAs

Muttermilchnahrung bei Frühgeborenen; Unimed 2015



Systematik der mehrfach ungesättigten Fettsäuren



Cowan E. Curr Opin Pediatr. 2013 Apr;25(2):193-200. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835e02ac.



Inhaltsstoffe von Muttermilch

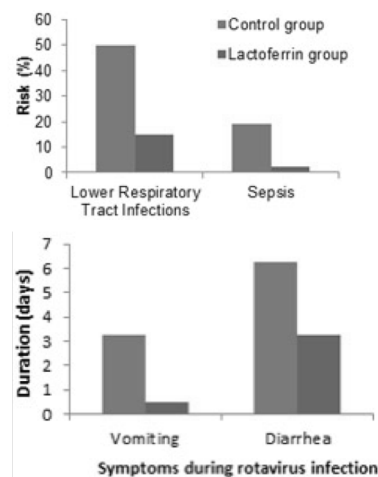
- Mehr als 200 Oligosaccharide (allerdings keine GOS/FOS)
- Probiotika
- Nucleotide
- Milchfettglobuline, mikro-RNA und Exosome

Muttermilchernährung bei Frühgeborenen; Unimed 2015



Laktoferrin

- Kann für die Besiedlung wichtige Proteine des Krankheitserregers *Haemophilus influenzae* zerstören
- Blockiert Sekretionssystem von *Shigella* und *E. Coli*
- Reduziert die Inzidenz der late onset- sepsis bei VLBW- Infants¹
- Reduziert die Inzidenz der invasiven Pilzinfektionen bei VLBW- infants²
- Reduziert NEC II or III



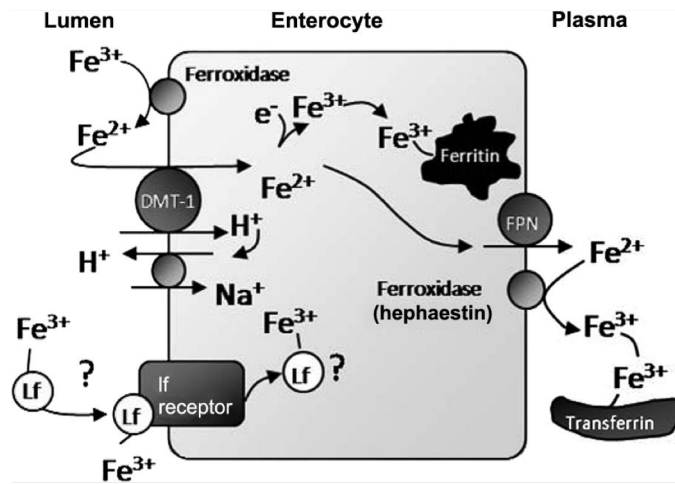
¹Manzoni P; JAMA. 2009 Oct 7;302(13):1421-8. doi: 10.1001

²Manzoni P; Pediatrics. 2012 Jan;129(1):116-23. doi: 10.1542

Pammi M; Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 28;6:CD007137. doi: 10.1002/14651858.CD007137.pub5



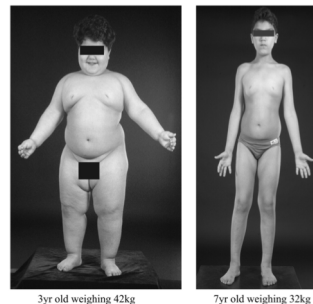
Laktoterrin- Eisenaufnahme



Collard K et al; Pediatrics 2009; 123(4) 1208-1211

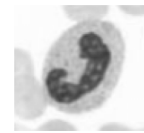
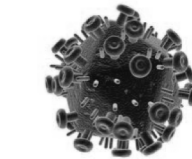
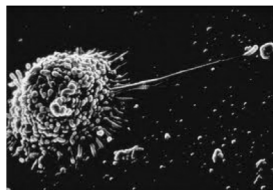
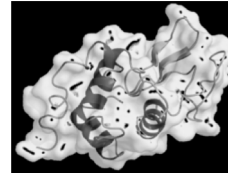
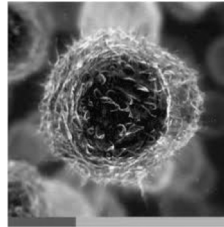
Inhaltsstoffe- Hormone-Leptin

- Schlüsselrolle in Regulation von Appetit und Fettstoffwechsels
- Stillen scheint die Leptinspiegel während Kindheit und späteren Leben zu beeinflussen

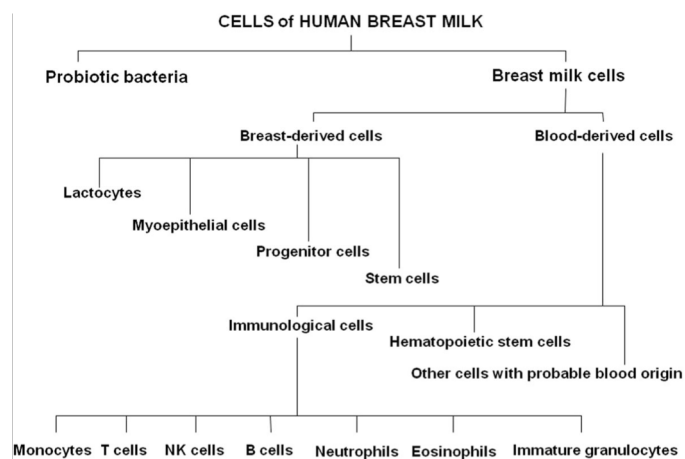


Zellen in der Muttermilch- Abwehrstoffe

- Lysozym
- Cytokine
- Makrophagen
- T-Lymphozyten
- Neutrophile Granulozyten
- Ca 4 Mio/l im Kolostrum
- Ca 1 Mio/l reifer MM



Zellen in der Muttermilch



Witkowska-Zimny- M et al.
Cellular & Molecular Biology Letters (2017) 22:11 DOI 10.1186/s11658-017-0042-4



Oropharyngeale Kolostrumgabe

immunologische Effekte durch die Inhaltsstoffe des Kolostrums:

- Zellen der Immunabwehr
 - Immunglobuline
 - Immunprotektive Wirkstoffe in humaner Milch
 - Natürliches Pre- und Probiotikum
-
- Effekt:
 - Reduziert Sepsisinzidenz
 - Verbessert Gewichtszunahme
 - Reduziert Krankenhausaufenthaltstage



CPQCC: Quality improvement kit: nutritional support of VLBW-infants
https://www.cpqcc.org/sites/default/files/Section%203_Enteralf%20Nutrition_Nutrition%20Toolkit_September%202018v_2.pdf

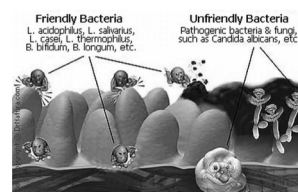


Prebiotika

- Oligosaccharide = Mehrfachzucker = Bifidogen Präbiotika
- Nicht verdaubare Lebensmittelbestandteil
- regen Wachstum Bakterienarten im Dickdarm gezielt an
- In der MM über 200

Probiotika

- Lebensfähige Mikroorganismen



Prebiotika- Human Milk Oligosaccharides-HMOs

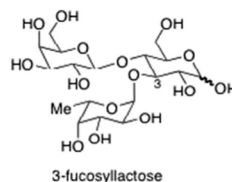
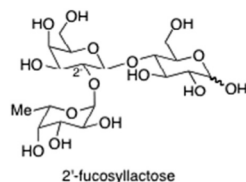
- Human milk oligosaccharides (HMO)- 3. größte Komponente in Muttermilch
- 12.9 g/L HMO in reifer Frauenmilch
- 20.9 g/L HMO in den ersten 4 Tagen post partum
- 5 verschiedene Monosaccharide in verschiedenen Konstellationen:
 - L-fucose,
 - D-glucose,
 - D-galactose,
 - N-acetylglucosamin
 - N-acetylneuraminsäure
- Dadurch ergeben sich über 200 verschiedene Oligosaccharide in Muttermilch- alle enthalten Laktose am reduzierenden Ende

Andreas-Ni: Early Human Development 2015; 91 (11): 629-635



Human Milk Oligosaccharides

- HMO-Produktion ist genetisch determiniert
- Unterschiedliche Profile von HMOs sind durch spezifische Transferase - Enzyme bedingt die in Laktozyten exprimiert werden .
- **2 wichtige Gene:**
- **Secretor Blutgruppen-Gen** codiert für $\alpha[1,2]$ - fucosyltransferase (FUT2),
- **Lewis Blutgruppen-Gen** codiert für Fucose in einer $\alpha1-2$ link- Position um HMO Ketten zu verlängern und für FUT3, welches weitere fucosylierte Oligosaccharide bildet
- 4 Haupt- Phänotypen an HMO-Profilen: Se+/Le+, Se-/Le+, Se+/Le- und Se-/Le-



Andreas-Ni: Early Human Development 2015; 91 (11): 629-635



Beispiele für Aufgaben von HMOs

- Immunmodulation z.B in Form einer balancierten T-Zell Antwort mit entsprechender Th1/Th2-Zytokin Produktion
- Protektiv gegen GI-Infekte indem Sie als “Lockvogel” für Pathogene wirken und diese von der Bindung an intestinale epitheliale Zellen abhalten (Camphylobacter)
- HMO verhindern das Andocken von *S. pneumonia* and *E. coli*.
- Protektiv gegen bakterielle und virale Infektionen
- Beeinflusst die intestinale Mikrobiota

Andreas.Ni: Early Human Development 2015; 91 (11): 629-635



Mikrobiota der Muttermilch

Mikrobiom: die Gesamtheit aller mikrobiellen **Gene** bzw. Genome-(DNA) im menschlichen Organismus

Mikrobiota: die Gesamtheit aller kommensalen, symbiotischen und pathogenen Mikroorganismen im menschlichen Organismus – beinhaltet Bakterien, Viren und Pilze

Bacterial group	Main species
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i>
	<i>B. breve</i>
	<i>B. lactis</i>
	<i>B. adolescentis</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. salivarius</i> CECT5713
	<i>L. gasseri</i> CECT5714
	<i>L. plantarum</i>
	<i>L. fermentum</i> CECT5716
	<i>L. rhamnosus</i>
	<i>L. reuteri</i>
	<i>L. acidophilus</i>

Witkowska-Zimny- M et al.
Cellular & Molecular Biology Letters (2017) 22:11 DOI 10.1186/s11658-017-0042-4



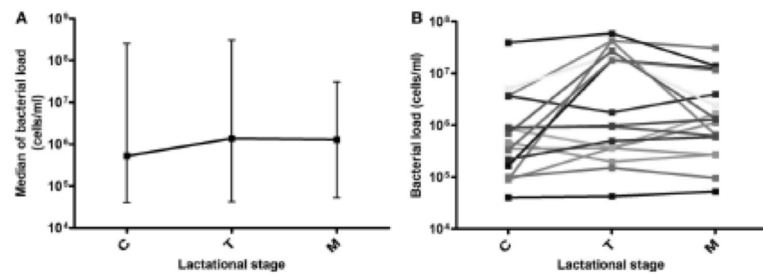
Mikrobiota der Muttermilch

Genera	Prevalence ^a	Species	Prevalence ^b				
Staphylococcus	24/30	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22/24	Acinetobacter	7/30	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	4/7
		<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5/24			<i>Acinetobacter junii</i>	2/7
		<i>Staphylococcus hominis</i>	5/24			<i>Acinetobacter ursingii</i>	2/7
		<i>Staphylococcus microti</i>	3/24			<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	2/7
		<i>Staphylococcus warneri</i>	1/24			<i>Acinetobacter parvus</i>	1/7
		<i>Staphylococcus equorum</i>	1/24			<i>Acinetobacter guillouiae</i>	1/7
Streptococcus	13/30	<i>Streptococcus mitis</i>	7/13	Anaerococcus	5/30	<i>Acinetobacter pittii</i>	1/7
		<i>Streptococcus infantis</i>	6/13			<i>Pseudomonas alcaliphila</i>	1/7
		<i>Streptococcus cristatus</i>	5/13				
		<i>Streptococcus salivarius</i>	4/13			<i>Anaerococcus octavius</i>	5/5
		<i>Streptococcus mutans</i>	3/13			<i>Anaerococcus murchii</i>	1/5
		<i>Streptococcus sanguinis</i>	3/13			<i>Anaerococcus prevotii</i>	1/5
		<i>Streptococcus gordonii</i>	1/13				
		<i>Streptococcus sanguinosus</i>	1/13				
Finagoldia	9/30	<i>Finagoldia magna</i>	9/9	Actinomyces	4/30	<i>Actinomyces radingae</i>	3/4
Pseudomonas	8/30	<i>Pseudomonas deceptionensis</i>	3/7	Enterobacter	4/30	<i>Actinomyces neuil</i>	2/4
		<i>Pseudomonas fragi</i>	3/7			<i>Enterobacter cancerogenus</i>	2/3
		<i>Pseudomonas merdiana</i>	3/7			<i>Enterobacter aerogenes</i>	1/3
		<i>Pseudomonas gessardii</i>	2/7			<i>Enterobacter hormaechei</i>	1/3
		<i>Pseudomonas moorei</i>	1/7			<i>Enterobacter asburiae</i>	1/3
		<i>Pseudomonas japonica</i>	1/7			<i>Enterobacter kobei</i>	1/3
		<i>Pseudomonas saspleni</i>	1/7				

Boix-Amorós A' *Front Microbiol.* 2016 Apr 20;7:492. doi: 10.3389/fmicb.2016.00492. eCollection 2016



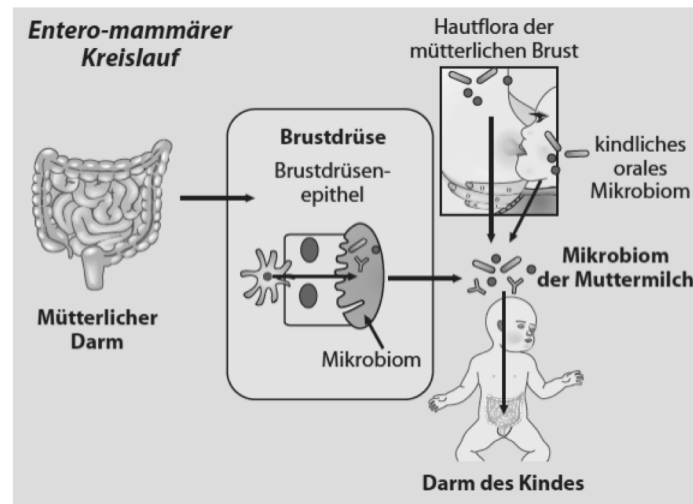
Mikrobiota der Muttermilch



Boix-Amorós A' *Front Microbiol.* 2016 Apr 20;7:492. doi: 10.3389/fmicb.2016.00492. eCollection 2016

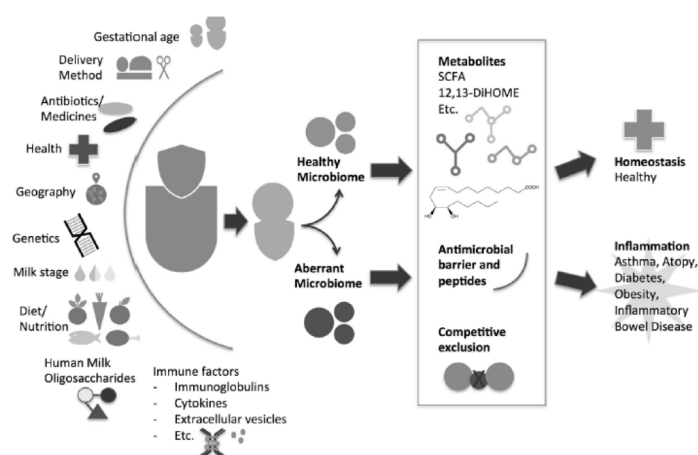


Entero-mammärer Kreislauf



Muttermilchernährung bei Frühgeborenen; Unimed 2015

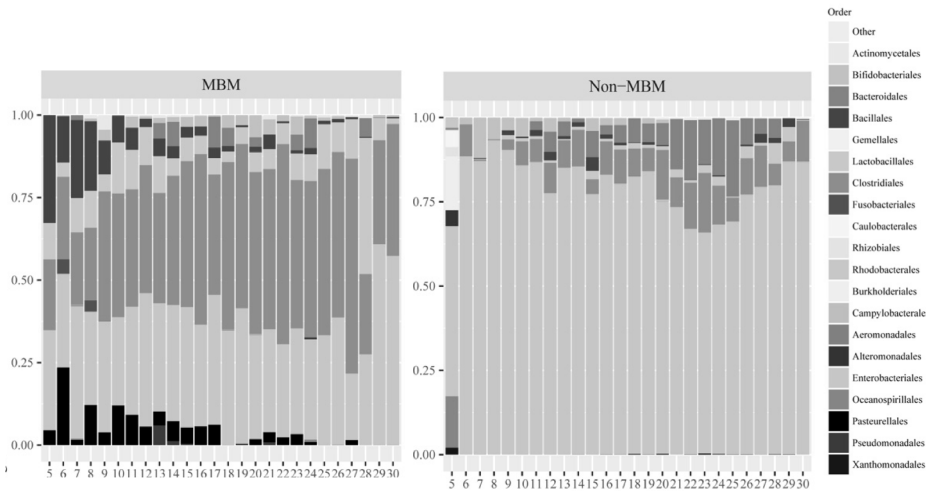
Muttermilch und Microbiota



Le Deare-K Front Immunol. 2018 Feb 28;9:361. doi: 10.3389/fimmu.2018.00361. eCollection 2018.



Darmflora in den ersten 30 Tagen



Cong-X; PLoS One. 2016 Apr 25;11(4):e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751. eCollection 2016.



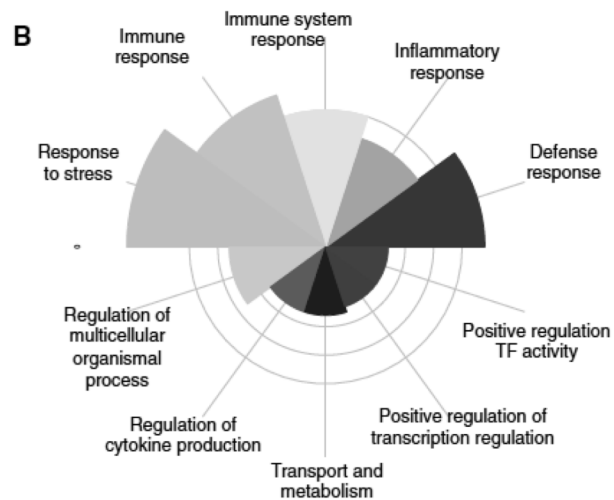
Metaboliten produzierende Bakterien

Examples of metabolite-producing bacterial strains and their possible health effects		
Metabolite	Bacterial strain	Health effects
Vitamin K ₂	<i>Bacteroides fragilis</i>	Modulation of bone mineralisation ↓ Bone mineral density ↓ Fracture risk Modulation of blood coagulation ↓ Risk of cardiovascular disease ↓ Risk of melena neonatorum ↓ Risk of intracranial hemorrhagic disease
Vitamin B ₁₂	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Stimulation of nervous system development Success to thrive ↓ Risk of neurological disorders ↓ Risk of haematological abnormalities
Conjugated linoleic acid (CLA)	<i>Bifidobacterium breve</i> <i>B. longum</i>	Modulation of the immune system ↓ Carcinogenesis ↓ Atherosclerosis ↓ Inflammation ↓ Obesity ↓ Diabetes
γ-Aminobutyric acid (GABA)	<i>Lactobacillus brevis</i> <i>L. paracasei</i>	Central nervous system inhibition (inhibitory neurotransmitter) ↓ Hypotension ↓ Diuresis
Polysaccharide A (PSA)	<i>Bacteroides fragilis</i>	↓ Weight loss ↓ Epithelial cell hyperplasia Modulation of the immune system ↓ Cytokines levels ↓ Neutrophil infiltration

Marques TM. Curr Opin Biotechnol. 2010 Apr;21(2):149-56. doi: 10.1016/j.copbio.2010.03.020. Epub 2010 Apr 29.



Gene bzw Funktionen die vom Mikrobiom beeinflusst werden



Praveen P Microbiome. 2015 Sep 24;3:41. doi: 10.1186/s40168-015-0104-7



Muttermilch- immer gleich?



NEONATAL
NUTRITION
TEAM



MEДИЦИНISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

Kolostrum- reife Milch

- Milch der ersten Tage
- Eiweißreich
- Viele Abwehrstoffe
- Erstbesiedelung des Darm
- gelblich
- Reife Milch nach ca. 5 Tagen
- Zusammensetzung ändert sich in den Wachstumsphasen des Babies (4 Wochen, 3 Monaten)



Vormilch - Nachmilch

- Abpumpportion
 - 1/3 sehr Lactosereich, Durstlöscher
 - 2/3 +3/3 deutlich fettreicher- kann bis zu 10% Fett haben



Vergleich MM Kolostrum/Frühgeborenen/Reifgeborenen

Inhaltsstoff (unit/L)	Frühgeborenes bis 10 Tage	Frühgeborenes 22- 30 Tage	Reifes Neugeborenes ≥30 Tage
Gesamtprotein (g/L)	19 ± 0.5	15 ± 1	12 ± 1.5
IgA (mg/g Protein)	92 ± 63	64 ± 70	83 ± 25
Fett (g)	34 ± 6	36 ± 7	34 ± 4
Kohlenhydrate (g)	63 ± 5	67 ± 4	67 ± 5
Energie (kcal)	660 ± 60	690 ± 50	640 ± 80
Ca (mmol)	8.0 ± 1.8	7.2 ± 1.3	6.5 ± 1-5

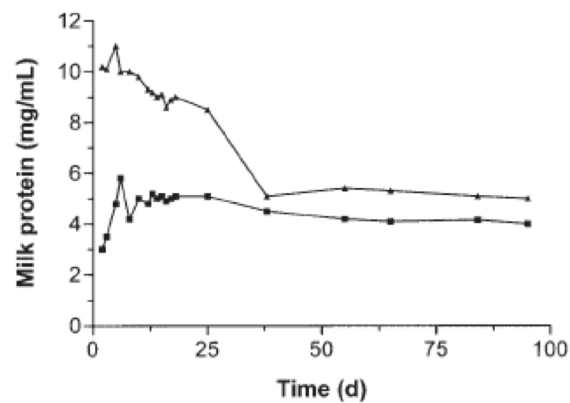


Verändert sich das Eiweiß? Muttermilch versus Formula: Proteinqualität

- Protein Muttermilch:
 - Molke- Casein im Verhältnis 60:40, frühe Laktation 80:20, späte 50:50
 - Kolostrum kaum Casein
 - Hauptprotein der Molke α - Lactalbumin
- Protein Formula:
 - Molke- Casein 60:40 bzw: 20:80
 - Von 1.LT an 40% Casein
 - Hauptprotein der Molke α - Lactoglobulin



Veränderung von Molke und Casein während der Laktation



Lönnerdal et al; Am J Clin Nutr 2003; 77:1537S-43



Wird die Milch immer mehr? Milchvolumen und Proteinaufnahme

Alter des Kindes (Monate)	Trinkvolumen (Muttermilch) pro Tag (g/d)	Proteinaufnahme pro Tag (g/kg/d)
1	794	1,95-2,04
2	766	1,41-1,48
3	764	1,19-1,25
4	812	1,27-1,33
5	782	1,11-1,16
6	881	1,05-1,11

Dewey-KG Eur J Clin Nutr. 1996 Feb;50 Suppl 1:S119-47; discussion S147-50



Wird die Milch immer fetter? Veränderung in der Zusammensetzung von Muttermilch während der Laktation

Tage	3-5	8-11	15-18	26-29
Energie (kcal/dl)	48	59	62	62
Fett (g/dl)	1,85	2,9	3,06	3,05
Protein (g/dl)	1,87	1,7	1,52	1,29
Laktose (g/dl)	5,14	5,98	6	6,51

Muttermilchernährung bei Frühgeborenen; Unimed 2015



Stillen versus Flaschenfütterung

Stillen

- Selbstreguliert
 - Frequenz
 - Volumen
 - Geschwindigkeit
 - Protein und Energieaufnahme vom Kind gesteuert
- Zusammensetzung variiert

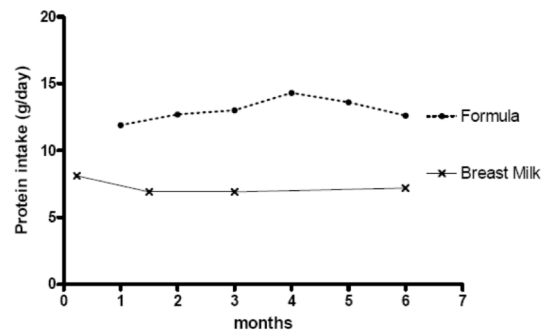
Formula

- Elternreguliert
 - Frequenz
 - Volumen
 - Geschwindigkeit
 - Flasche austrinken- beeinflusst Protein und Energieaufnahme
- Zusammensetzung immer gleich

Auswirkungen?



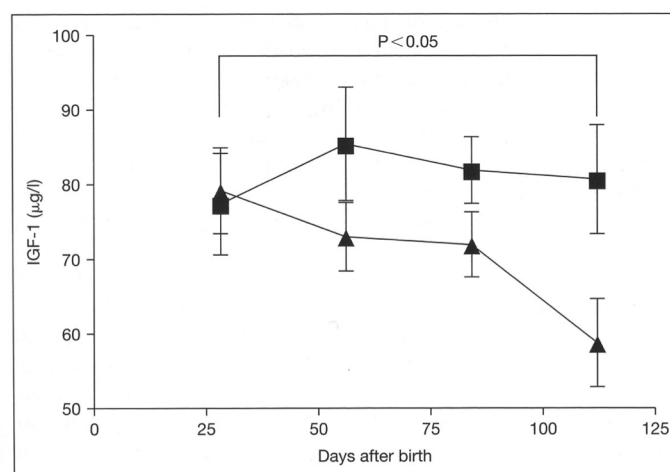
Proteinaufnahme: Muttermilch versus Formula



Lönnerdal et al; Nestle Nutrition workshop 9/ 2007



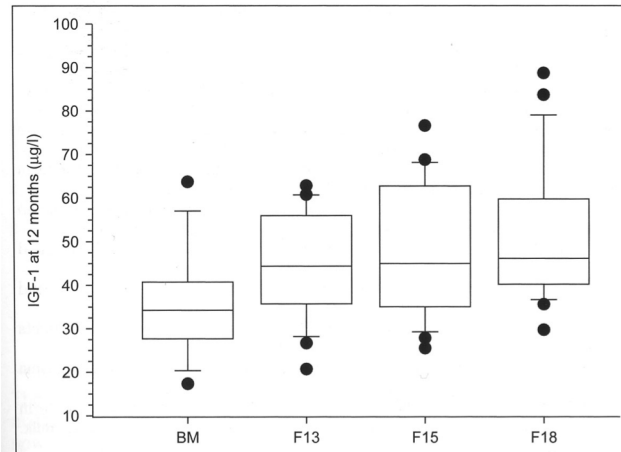
IGF-1: Muttermilch versus Formula



Mace et al; Nestle Nutrition Workshop Vol 58:197



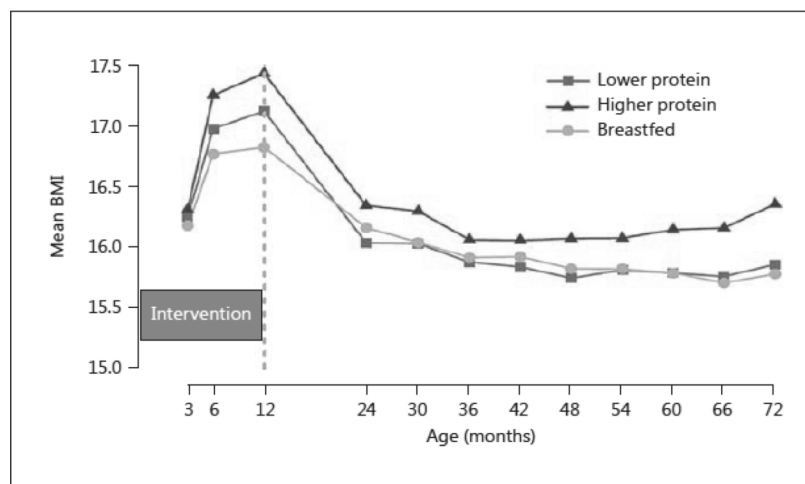
IGF-1: Muttermilch versus Formula mit verschiedenem Proteingehalt



Aekson JPGN 2000; 31:87



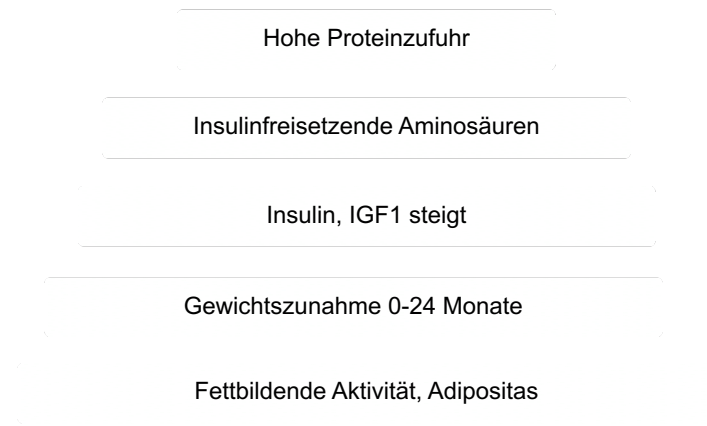
BMI mit 6 Jahren



Koletzko-B Ann Nutr Metab. 2014;65(2-3):101-9. doi: 10.1159/000365873. Epub 2014 Nov 18



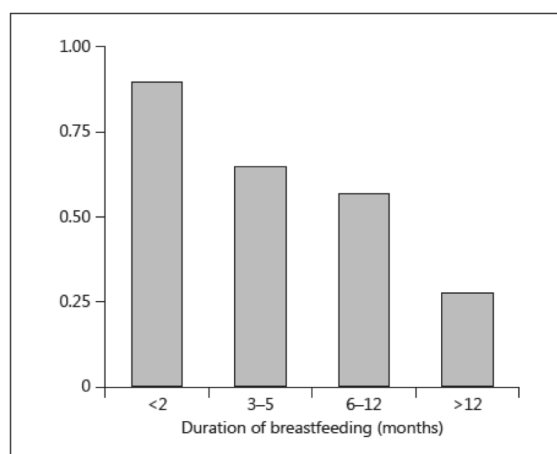
Metabolische Fehlprogrammierung



Koletzko-B Ann Nutr Metab. 2014;65(2-3):101-9. doi: 10.1159/000365873. Epub 2014 Nov 18



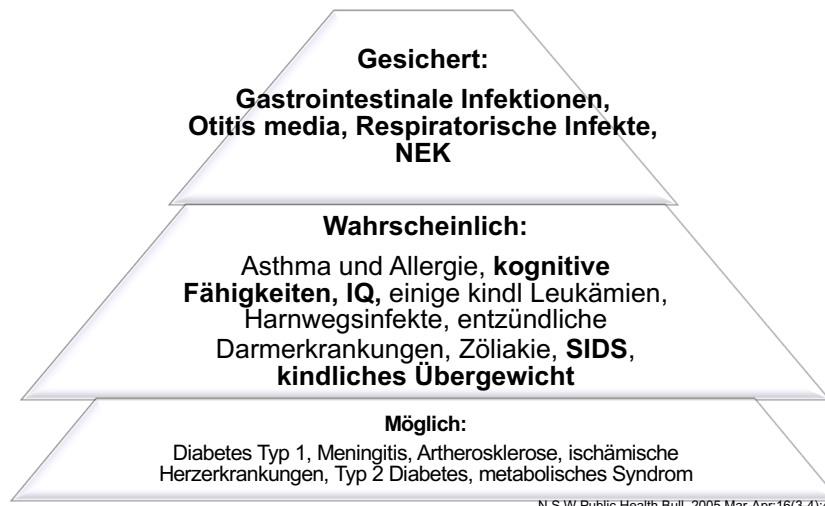
Zusammenhang- Stilldauer und Risiko für Obesitas



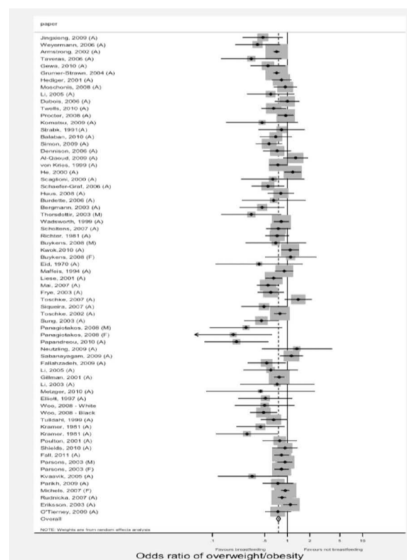
Koletzko-B Ann Nutr Metab. 2014;65(2-3):101-9. doi: 10.1159/000365873. Epub 2014 Nov 18



Effekte des Stillen – Kind



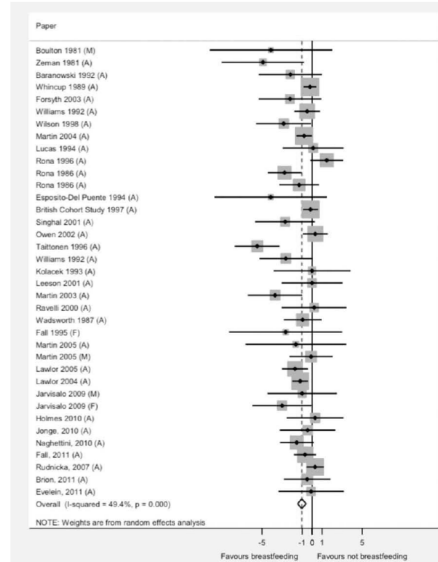
Übergewicht und Obesitas



WHO Long term effects of breastfeeding, Review; 2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf?ua=1



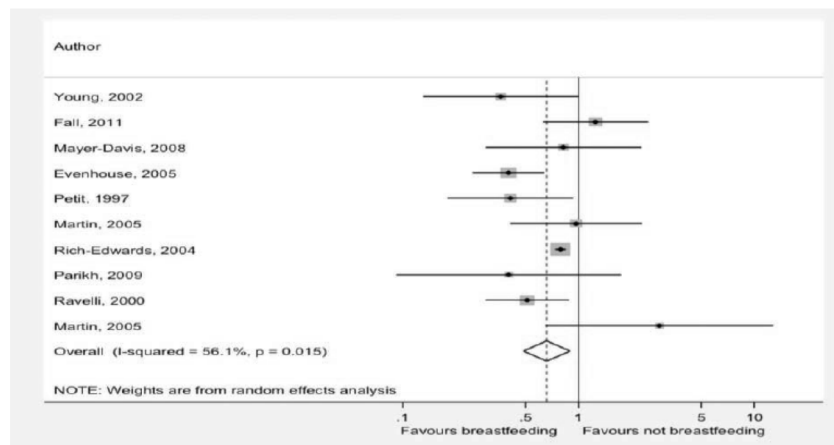
Systolischer Blutdruck



WHO Long term effects of breastfeeding, Review: 2013http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf?ua=1



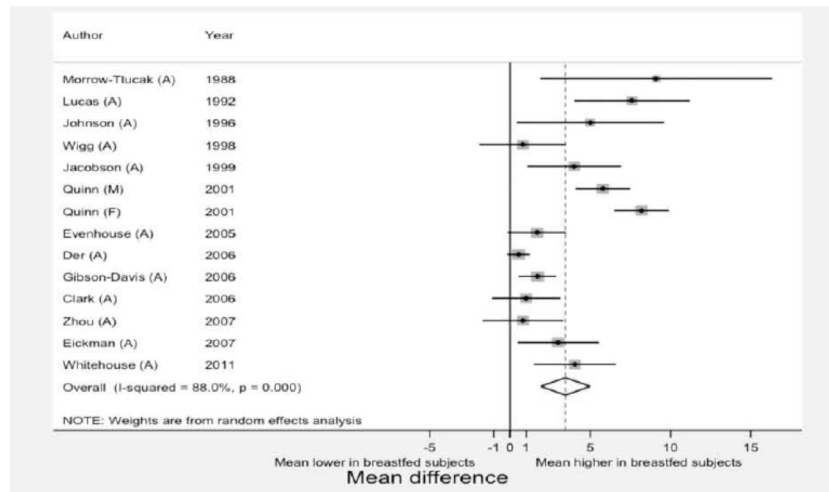
Typ 2 Diabetes



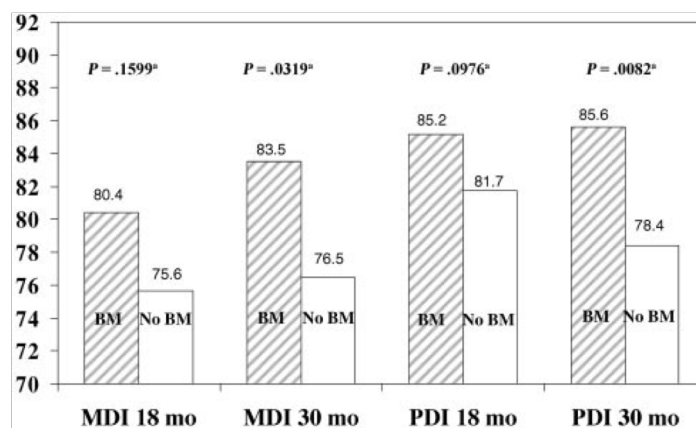
WHO Long term effects of breastfeeding, Review: 2013http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf?ua=1



IQ



Muttermilch und entwicklungsneurologisches outcome



Vohr et al; Pediatrics 2007



Effekte Mutter

	Risikoreduktion Brustkrebs
Gestillt gegen nicht gestillt	-4.3%
Stillen unter 6 Monaten nicht gestillt	-2%
Stillen 7-18 Monate vs nicht gestillt	-6%
Stillen +18 Monate vs nicht gestillt	-11%
Jedes Kind	-7%

Lancet, 2002, Jul 20;360(9328):187-95



Muttermilch ist ein Medikament für mich!



Muttermilch in der Neonatologie



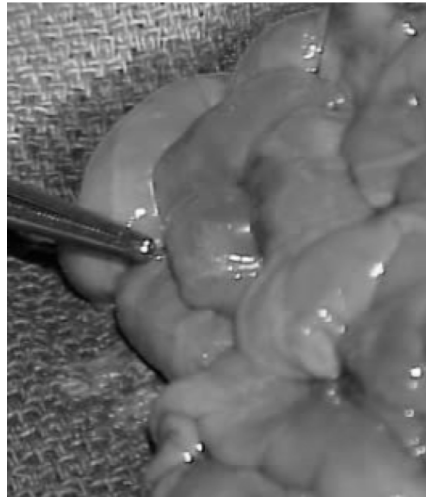
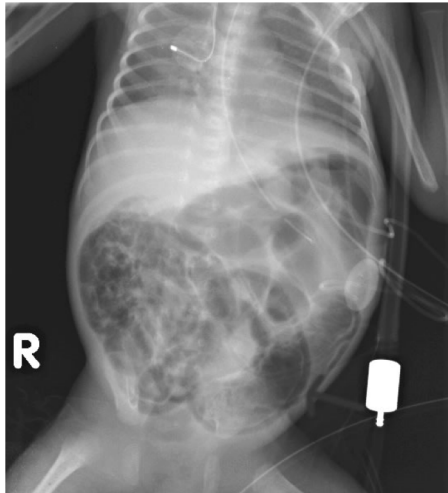
- Nekrotisierende Enterokolitis
- Retinopathie
- Entwicklungsneurologisches outcome
- Late onset sepsis
- Cardiovaskuläre Erkrankungen
- Nahrungsaufbau



Nekrotisierende Enterokolitis



Nekrotisierende Enterokolitis



Muttermilch und NEC

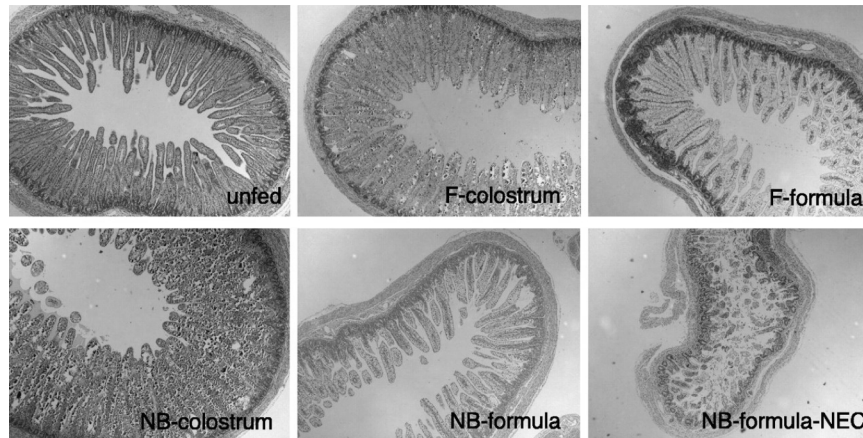
- Multicenterstudie an 926 Frühgeborenen
- 6-fach (bis 10-fach) niedrigeres Risiko bei MM Fütterung
- 2-fach niedrigeres Risiko bei teilweiser MM Fütterung
- MM gefütterte Kinder weniger Infektion (Kangarooing)



Lucas A; Lancet 1990; 336(8730): p. 1519-23



Veränderungen des Darmes bei MM und Formula



Bjornvad C ; Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R1212–R1222, 2005. First published June 16, 2005; doi:10.1152/ajpregu.00776.2004.



Muttermilch- tatsächlich ein Wunder.....

- Muttermilch ist die natürliche und beste Ernährung für den menschlichen Säugling
- Muttermilchfütterung ist eine einfache, billige, nachhaltige gesundheitsfördernde Maßnahme
- Inhaltsstoffe sind an den Bedarf angepasst und einzigartig

