



Forschungskreis Muttermilch Allergieprävention bei Neugeborenen

© IvanJekic / Getty Images / iStock

Inhalt

- Weltweiter Anstieg der Nahrungsmittelallergien
- Umweltfaktoren verändern Mikrobiota und Allergierisiko
- Schutz vor Allergien durch Muttermilch
- Asthmaprävention
- Hygienehypothese
- Biodiversitätshypothese
- Mechanismen der Toleranzsteigerung im Neugeborenen
- Geringeres Allergierisiko bei Bauernhofkindern

Einleitung

Aktuell werden in der Forschung die gesundheitlichen Vorteile der Muttermilch und deren präventive Rolle in der Entstehung von Allergien untersucht. Zahlreichen Studien zufolge sind bis zu 10 % der Kinder in westlichen Ländern von Nahrungsmittelallergien betroffen, womit diese zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter zählen. Zudem gibt es Hinweise auf eine Zunahme der Prävalenz. Somit stellen wirksame Strategien zur primären Allergieprävention eine wichtige Möglichkeit dar, um die Gesundheit von Kleinkindern in diesem entscheidenden Zeitfenster positiv zu beeinflussen.

Viele Experten sind sich einig, dass Stillen einen bedeutenden Beitrag zur Allergieprävention leistet, wobei die Datenlage hierzu noch sehr heterogen ist. Für die Primärprävention allergischer Erkrankungen kommen sowohl ernährungsbezogene als auch nicht-ernährungsbezogene Maßnahmen in Betracht. Beispielsweise hat sich gezeigt, dass das Aufwachsen auf dem Bauernhof Kinder wirksam vor Allergien schützt.

Man geht davon aus, dass ein Ungleichgewicht im Mikrobiomprofil die Ausbildung des Immunsystems beeinträchtigen und so das Risiko eine Allergie zu entwickeln steigern kann. Diese Veränderungen können zum einen das Ergebnis von Umweltfaktoren sein, die für den westlichen Lebensstil typisch sind. Zum anderen wird die unterschiedliche Zusammensetzung der Nahrung für das pandemische Auftreten von Allergien wie der Nahrungsmittelallergie verantwortlich gemacht.

Update December 2021:

Die Ergebnisse des Workshops wurden nun auch in zwei Publikationen veröffentlicht: The insights have now

- Annesi-Maesano et al. Allergic diseases in infancy: I - Epidemiology and current Interpretation. World Allergy Organization Journal (2021) 14 (11):100591 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100591>
- Hornef et al. Allergic diseases in infancy II - oral tolerance and its failure. World Allergy Organization Journal (2021) 14 (11):100586 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100586>

Laut der Geburtskohortenstudie Euro-Prevall (Prävalenz, Kosten und Ursachen von Lebensmittelallergien in Europa) erkrankten 3,5% der zwischen 2005 und 2007 in Großbritannien geborenen Kinder an einer Nahrungsmittelallergie [1]. Nach Meinung von Prof. Alessandro Fiocchi, Rom, Italien, dem Vorsitzenden des Forschungskreises Muttermilch 2019, steigt die Zahl der Nahrungsmittelallergien stetig an. Diese Einschätzung wird durch die EAT-Studie (Enquiring About Tolerance) bekräftigt. Die darin gezeigte noch höhere Prävalenz (7,1%) der zwischen 2009 und 2011 geborenen britischen Kinder deutet darauf hin, dass die Zahl der Nahrungsmittelallergien steigt [2].

Weltweiter Anstieg der Nahrungsmittelallergien

In anderen Teilen der Welt ist die Situation ganz ähnlich. So ist die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien in Ländern wie China, Südkorea und Thailand mit der in Europa vergleichbar. In Australien wurde bei mehr als 10% der Einjährigen eine durch Provokationstests nachgewiesene, klinische Nahrungsmittelallergie festgestellt [3]. In weniger entwickelten Ländern ist die Prävalenz jedoch eher geringer.

Die Pandemie der Nahrungsmittelallergien scheint im Wesentlichen auf die

Hühnereiallergie zurückzuführen zu sein. Diese ist in Großbritannien binnen weniger Jahre bei Kindern von 2,2% (Jahrgänge 2005 bis 2007) auf 5,3% (Jahrgänge 2009 bis 2011) gestiegen [1, 2]. Da eine Sensibilisierung gegen Hühnereier bereits bei der Geburt vorhanden ist, weist dieser Anstieg darauf hin, dass frühkindliche oder pränatale Faktoren eine Rolle spielen könnten. Im Gegensatz dazu scheint die Prävalenz der Kuhmilchallergie nicht zuzunehmen. Das zeigt sich an der Tatsache, dass die Prävalenz von Kuhmilchallergie bei Kindern, die zwischen 2005 und 2007 sowie zwischen 2009 und 2011 geboren sind, nahezu gleichgeblieben ist (0,8% gegenüber 0,7%) [2, 4].

Geringer Einfluss der Genetik

Die ethnische Zugehörigkeit scheint im Vergleich zu Umweltfaktoren bei der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien eine untergeordnete Rolle zu spielen. So zeigen beispielsweise Kinder chinesischer Abstammung, die in Australien geboren werden, ein erhöhtes Risiko eine Nussallergie auszubilden als in China geborene Kinder [5]. Dennoch konnten einige wenige genetische Risikofaktoren für Nahrungsmittelallergien, wie z. B. Filaggrin-Mutationen, identifiziert werden

[6]. Insgesamt scheint die Genetik keinen großen Einfluss auf Nahrungsmittelallergien zu haben, so das Fazit von Fiocchi [6]. Umweltfaktoren hingegen sind maßgeblich an der Entstehung von Nahrungsmittelallergien und deren Verbreitung beteiligt. Deshalb sollte ein größeres Augenmerk auf Strategien zur Allergieprävention gelegt werden.

Umweltfaktoren verändern Mikrobiota und Allergierisiko

In einer Querschnittstudie war die höhere Prävalenz allergischer Krankheiten bei Kindern einer Volksgruppe chinesischer Abstammung in Australien im Vergleich zu in China geborenen Kindern mit einer signifikant geringeren Diversität der oropharyngealen und fäkalen Mikrobiota assoziiert [7]. Die Autoren schlussfolgerten, dass die westlichen Umweltfaktoren bzw. der westliche Lebensstil die Mikrobiomprofile verändert und dass diese Veränderungen das Risiko erhöhen, eine Nahrungsmittelallergie oder eine andere Allergie auszubilden. Bei Kindern im Alter von mindestens 5 Wochen konnten Veränderungen der Stuhlmikrobiota-Zusammensetzung mit der Entwicklung von atopischer Dermatitis, allergischer Sensibilisierung und Asthma in Verbindung gebracht werden [8]. Allerdings ergab eine kürzlich durchgeführte Längsschnittstudie bei Kindern, dass die Anzahl der verschiedenen Bakterien und die Diversität der Darmmikrobiota im Alter von 2 bis 4 Jahren keine Vorzeichen für Gießen im Vorschulalter oder eine künftige Asthmaerkrankung im Alter von 6 Jahren darstellten [9].

Laut Fiocchi konnte nachgewiesen werden, dass eine ganze Reihe von frühkindlichen Umweltfaktoren das Darmmikrobiom formt. Häufig genannte Faktoren, die in epidemiologischen Studien mit der Ausbildung einer Allergie in Verbindung gebracht wurden, sind schlechte Luftqualität im Freien, seltener Kontakt mit landwirtschaftlichen Nutztieren oder Erde, Innenraumfaktoren wie Feuchtigkeit, Staub oder Schimmel sowie

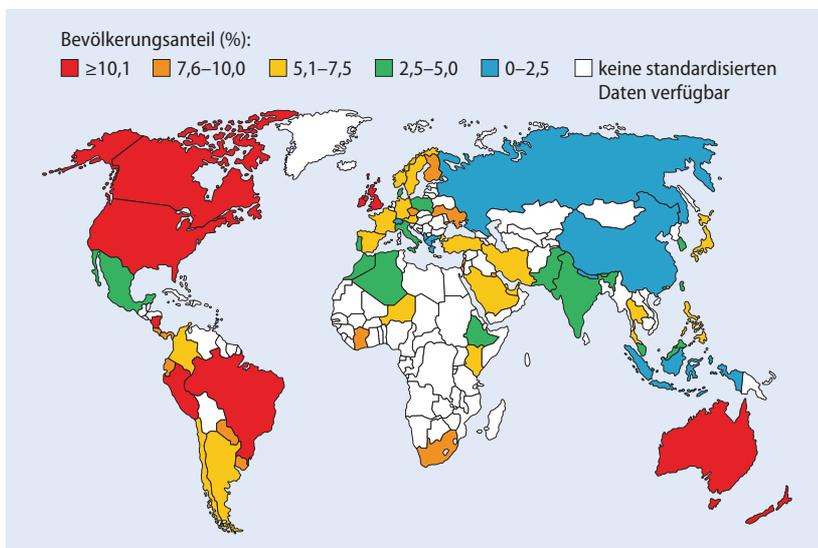


Abb. 1 ▲ Die Weltkarte der Allergien (modifiziert nach [10])

Faktoren in Bezug auf den Lebensstil (z. B. früher Einsatz von Antibiotika) und die Ernährung [10, 11].

Eine Krankheit der gebildeten Schichten

Nahrungsmittelallergien und allergische Erkrankungen im Allgemeinen sind Krankheiten der Industrieländer (**Abb. 1**), Länder mit hohem Bruttoinlandsprodukt pro Kopf und urbaner Umgebung. Darüber hinaus sind vor allem wohlhabende und höher gebildeten Schichten sowie Kleinfamilien betroffen. Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen der Geschwisteranzahl bzw. der Geburtsreihenfolge und dem Risiko einer atopischen Erkrankung. Nahrungsmittelallergien könnten als „moderne Plage der Erstgeborenen“ bezeichnet werden, schlussfolgerte Fiocchi. Epidemiologen haben eine Reihe von Hypothesen aufgestellt, um die Pathogenese der Nahrungsmittelallergie und das Aufkommen der Nahrungsmittelallergie-Epidemie zu erklären [12]. Dabei wurde die Ernährung (z. B. Vitamin-D-Status) ebenso wie andere, von der Ernährung unabhängige, Faktoren (wie Stresslevel und Immunsystem der Mutter) als mögliche Ursachen beschrieben. Die Hygienehypothese besagt, dass der verminderte Kontakt zu spezifischen Mikroorganismen in früher Kindheit zu einem Th2-Ungleichgewicht (T-Helferzellen) und in weiterer Folge zu einer Prädisposition für allergische Erkrankungen führt [12]. Da hiermit die Mehrheit der epidemiologischen Beobachtungen erklärt werden kann, sollte die Hygienehypothese laut Fiocchi nicht mehr länger als „hypothetisch“ betrachtet werden.

Allergieprävention bei Kindern mit hohem Risiko

Präventive Maßnahmen können bei Kindern erforderlich sein, bei denen das Risiko eine Allergie auszubilden sehr hoch ist. Das ist der Fall, wenn ein biologischer Elternteil oder ein Geschwister-

HiPP-Initiative: Forschungskreis Muttermilch

Muttermilch galt schon immer als natürliches Vorbild für die Produktion von Säuglingsnahrung, da Muttermilch die natürliche Entwicklung des Kindes optimal fördert. Deshalb untersucht der von HiPP ins Leben gerufene „Forschungskreis Muttermilch“ schon seit Jahren intensiv die Zusammensetzung von Muttermilch und deren positive Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes. Der Forschungskreis kommt regelmäßig zu Workshops mit verschiedenen thematischen Schwerpunkten im Forschungsgebiet der Muttermilch zusammen. Vertreter der Forschungs-Abteilung bei HiPP diskutierten das Thema „Allergieprävention“ zusammen mit Prof. Alessandro Fiocchi, Abteilung für Allergologie am Kinderkrankenhaus Bambino Gesù in der Vatikanstadt (Rom/Italien), Prof. Isabella Annesi-Maesano, EPAR-Abteilung (Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases) am INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) und Sorbonne Universités (Paris/Frankreich), Prof. Mathias Hornef, Institut für Medizinische Mikrobiologie an der Uniklinik RWTH Aachen (Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule), Prof. Oliver Pabst, Institut für Molekulare Medizin an der Uniklinik RWTH Aachen und Prof. Erika von Mutius, Dr. von Hauner Kinderklinik der Ludwig-Maximilian-Universität (München).

kind bereits unter einer allergischen Rhinitis, Asthma, einem Ekzem oder einer Nahrungsmittelallergie leidet bzw. litt. Die Richtlinien der „World Allergy Organization“ (WAO) empfehlen Probiotika als präventives Mittel bei Schwangeren sowie bei stillenden Müttern, wenn für ihre Kinder ein hohes Allergierisiko besteht [13]. Probiotika-Supplementierung wird auch bei Säuglingen mit hohem Allergierisiko als nützlich eingestuft. Darüber hinaus wird in den WAO-Richtlinien auch eine Präbiotika-Supplementierung bei Säuglingen befürwortet, die nicht ausschließlich gestillt werden können [13]. Jüngste Richtlinien, insbesondere aus Großbritannien und Australasien, haben jedoch Skepsis hinsichtlich des Nutzens einer probiotischen Supplementierung für Schwangere und deren Kinder geäußert. Daher werden weitere Studien erforderlich sein, um die protektiven Effekte aus vorangegangenen Studien zu bestätigen [14].

Außerfamiliäre Risikofaktoren

Gerade in Ländern mit einem rapiden Anstieg der Allergie-Prävalenz wird zunehmend klar, dass inzwischen mehr allergische Kinder in Familien ohne Allergievorgeschichte geboren werden, als in Familien mit allergisch vorbelasteten Eltern(teilen) [15]. Eine Erklärung hierfür ist, dass viele (prä-, peri- oder postnatale) Risikofaktoren in der Definition des

gefährdeten Kindes nicht enthalten sind. Zum Beispiel kann der Kontakt zu Pollen oder Nahrungsmitteln während der Schwangerschaft die Nahrungsmittelsensibilisierung beim Nachwuchs verstärken [16, 17]. Gleiches gilt bei geringer mikrobieller Exposition oder Störung der Darmmikrobiota (z. B. als Folge einer Antibiotikatherapie), Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht der Mutter oder niedriger Vitamin-D-Versorgung während der Schwangerschaft [17–20].

Kinder, die durch Kaiserschnitt geboren wurden, haben ein dreifach erhöhtes Risiko, innerhalb der ersten drei Lebensjahre eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln. Dieses Risiko wurde mit der im Laufe der Kindheit veränderten Vielfalt und Verteilung bakterieller Taxa in Verbindung gebracht, insbesondere im ersten Lebensjahr [17, 21]. Auch die Jahreszeit der Geburt könnte eine Rolle spielen, da im Frühling geborene Kinder das geringste Allergierisiko haben und auch am seltensten an einer Neugeborenen-Gelbsucht leiden. Diese Umstände legen nahe, dass die Definition eines Neugeborenen als „Risikokind“ erweitert werden sollte.

Muttermilch: Schutz vor Allergien

Muttermilch ist die perfekte, von der Mutter „selbsterzeugte“ Nahrung für das Neugeborene. Stillen hat einzigartige ernährungsbezogene sowie weitere Vor-

**Kann das Stillen zur Allergieprävention beitragen?
Hauptgründe für die heterogenen Ergebnisse der Metaanalysen**

- unterschiedliche Stillgewohnheiten (Dauer, ausschließliches Stillen oder Zwiemilch-ernährung)
- vorhandene Immunstoffe in der Muttermilch (Nährstoff-, immunmodulatorische oder bioaktive Zusammensetzung)
- individuell unterschiedliche Reaktion des Kindes auf die Inhaltsstoffe der Muttermilch, einschließlich Ausprägung der Darmmikrobiota
- Exposition der Mutter während der Stillzeit (Ernährungsweise, Allergene...)
- mütterliche Mikrobiota
- epigenetische Mechanismen
- methodische Probleme (fehlende Faktoren, uneinheitliche Definitionen, Störfaktoren...)

teile für Mutter und Kind. Eine Vielzahl von Studien konnte den schützenden Effekt des Stillens gegenüber Krankheiten wie Atemwegsinfektionen, Fettleibigkeit, Diabetes Typ 1 und 2, nekrotisierende Enterokolitis, Gastroenteritis und plötzlichem Kindstod belegen [22, 23]. Prof. Isabella Annesi-Maesano, Paris, Frankreich, betonte daher, dass die gesundheitlichen Vorzüge des Stillens durch nichts zu übertreffen sind [23].

Obwohl ein Kind beim Stillen optimal mit Nährstoffen versorgt wird, konnten Studien zum Stillen als Strategie der Allergieprävention bisher keine eindeutigen Ergebnisse liefern [24–30]. Vor allem die Heterogenität der bisher durchgeführten Studien verhindert, dass das schützende Potenzial des Stillens bei der Allergieprävention umfassend dargelegt werden kann.

Kontroverse Studienergebnisse

Der Einfluss des Stillens auf das Auftreten allergischer Krankheiten wurde vor allem in vielen Querschnitts- oder Kohortenstudien untersucht, referierte Annesi-Maesano. Diese Studien erbrachten jedoch voneinander abweichende Ergebnisse [24–30]. So konnte zum Beispiel bei 6- bis 7-jährigen Kindern kein klarer Zusammenhang zwischen Stillen und Neurodermitis oder Rhinokonjunktivitis hergestellt werden [24]. Das Stillen war jedoch mit einem geringeren Risiko für schwere Ausprägungsformen der Neurodermitis und Rhinokonjunktivitis assoziiert. In einer Metaanalyse fanden Lodge et al. Hinweise, dass ausschließliches Stillen über 3–4 Monate hinweg das Risiko von Neurodermitis bei Kindern im Alter bis zu 2 Jahren senkt [25]. Bei

älteren Kindern war kein signifikanter Zusammenhang zu beobachten.

Annesi-Maesano betonte, dass „die Hauptschwachstellen bei den erhobenen Daten in den langen retrospektiven Erfassungszeiträumen der Studien und der fehlenden Berücksichtigung für potenziell ergebnisverzerrende Faktoren bestehen“. Mehrere Autoren berichten von einem geringeren Risiko einer Nahrungsmittelallergie, andere unerwarteter Weise sogar von einem Risikoanstieg nach dem Stillen [26–29]. Laut Greer et al. sind die Vorteile des Stillens bei Kindern aus der allgemeinen Bevölkerung sogar noch weniger gut untersucht. Wenn Mütter selbst entscheiden können, ob sie ausschließlich oder teilweise stillen möchten (in Kombination mit hydrolysierte oder Kuhmilch-basierter Säuglingsnahrung), zeigt sich bei den Kindern kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer atopischen Dermatitis. Das kann auf einen umgekehrten Kausalzusammenhang zurückzuführen sein [31]: Eltern, die sich des erhöhten Allergierisikos in der Familie bewusst sind, könnten gezielt die Stilldauer verlängern oder im Falle einer ergänzenden Ernährung hydrolysierte Säuglingsnahrung anstelle von Säuglingsnahrung mit intakten Proteinen wählen [31]. Daher müssen Wissenschaftler diesen potentiellen Störfaktor berücksichtigen.

Darüber hinaus wurde in vielen Studien der Goldstandard zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie, der doppelblinde Provokationstest, nicht angewendet. Annesi-Maesano weist darauf hin, dass die Definition einer Nahrungsmittelallergie in diesen Studien heterogen ist. Die beiden wichtigsten Studien – die LEAP-(Learning Early About Peanut Allergy) und die EAT-Studie – zeigten, dass die frühe Gabe von Erdnüssen oder Hühnereweiß (vor dem Alter von 6 Monaten) das Risiko einer Allergie gegen diese Nahrungsmittel senkt [2, 30].

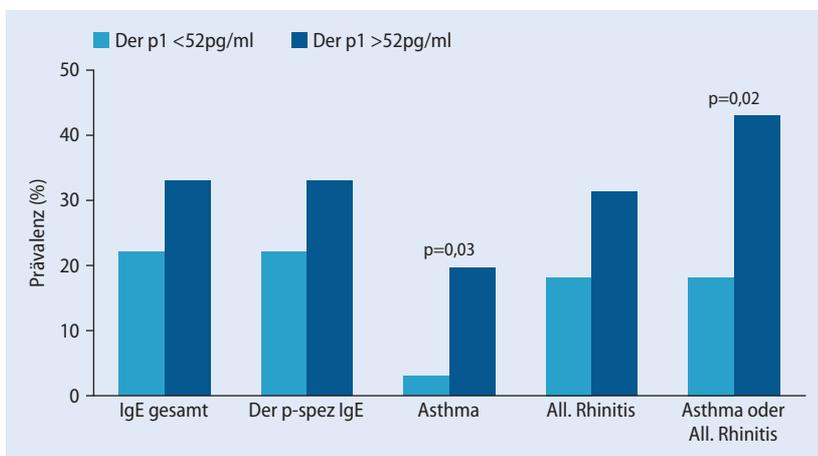


Abb. 2 ▲ Prävalenz der Atemwegserkrankungen und allergischen Sensibilisierung bei Kindern, die mit Muttermilch mit erhöhtem Der p1-Spiegel gestillt wurden (modifiziert nach [42])

Asthmaprävention

„Die wahrscheinlich verlässlichsten Daten auf diesem Gebiet stellen einen

Zusammenhang zwischen Stillen und Asthma her“, sagte Annesi-Maesano. Zwei Metaanalysen und eine systematische Untersuchung von Kohortenstudien zeigten die schützende Wirkung des Stillens vor Asthma [25, 32, 33]. „Aber es ist noch immer Vorsicht geboten“, kommentierte Annesi-Maesano, bezüglich der signifikanten Heterogenität des Studiendesigns, hinsichtlich der Definition des Outcomes oder der Art des Stillens (ausschließlich oder nicht, Dauer) bzw. der Asthmad Diagnose (allergisches oder nicht-allergisches Asthma). Viele Faktoren können die Heterogenität der Studienergebnisse erklären, zum Beispiel die unterschiedliche Zusammensetzung der Muttermilch, externe Einflüsse während der Stillzeit, die mütterliche Mikrobiota sowie die Reaktion des Kindes auf die Muttermilch-Bestandteile (Kasten S. 4).

Stillen schützt vor Allergien

Dauer und Exklusivität des Stillens können die schützende Wirkung von Muttermilch beeinflussen, erklärte Annesi-Maesano. Noch wichtiger ist, dass die Zusammensetzung der Muttermilch die orale Toleranzinduktion und die Ausprägung des Darmmikrobioms beeinflusst und so auf die Reifung des Immunsystems wirkt.

Außerdem kann durch gezielte Ernährung der Mutter (z. B. Einnahme von Probiotika durch Schwangere oder Stillende oder vermehrter Verzehr von Fisch) die Zusammensetzung der bio- oder immunoaktiven Muttermilchbestandteile verändert werden [34–37].

Muttermilch enthält Fette, Kohlenhydrate, Vitamine, Mineralstoffe und eine Vielzahl von bioaktiven Peptiden und Proteinen (einschließlich Immunglobuline, Enzyme, Hormone, Antigene oder Zytokine). Viele dieser Bestandteile können das Immunsystem modulieren. So können beispielsweise bestimmte Zytokine und mehrfach ungesättigte Fettsäuren Nahrungsmittelallergien fördern oder hemmen (z. B. IL-4/-5/-13, C22:5n-6-Fettsäuren bzw. TGF-β, α-Linolsäure, mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren)

[38]. Die Inhaltsstoffe der Muttermilch variieren in den verschiedenen Phasen nach der Geburt. Während Kolostrum (Geburt bis Tag 4) reich an Proteinen, fettlöslichen Vitaminen, Mineralstoffen und Immunglobulinen ist, enthält Übergangsmilch (Tag 2 bis 2 Wochen) viel Fett, Glukose, wasserlösliche Vitamine und einen höheren Kaloriengehalt [39].

Frühzeitige Toleranzinduktion

Forscher fanden heraus, dass in der Muttermilch vorhandene Allergene die Ausprägung des Immunsystems und die langfristige Anfälligkeit für Allergien beeinflussen. Anhand von Mausmodellen, welche für die Forschung zur Allergieentwicklung herangezogen werden, konnte gezeigt werden, dass Antigene aus der Luft auch in der Muttermilch nachweisbar sind. Ovalbumin-Antigene wurden tatsächlich über die Muttermilch von Müttern an Neugeborene übertragen [40]. Durch die Antigenübertragung wurde orale Toleranz induziert (über ei-

nen TGF-β-abhängigen Mechanismus), wodurch Neugeborene vor allergischen Erkrankungen der Atemwege geschützt waren. Im Gegensatz dazu erhöhte sich allerdings die allergische Sensibilisierung und Atemwegsentzündung bei neugeborenen Mäusen im Falle einer frühen Exposition gegen Hausstaubmilbenallergene [41].

Allergenübertragung über Muttermilch

In einer von Annesi-Maesano begleiteten Studie, die auf Daten aus der allgemeinen Bevölkerung basiert, konnte eine Verbindung hergestellt werden zwischen einem erhöhten Spiegel des Proteins Dermatophagoides pteronyssinus 1 (Der p1 = eines der am weitesten verbreiteten Hausstaubmilbenallergene) in der Muttermilch und dem Risiko einer Atemwegsallergie beim Nachwuchs. Kindern, die von allergischen Müttern mit erhöhtem Der p1-Spiegel in der Milch gestillt wurden, hatten innerhalb der ersten 5 Le-

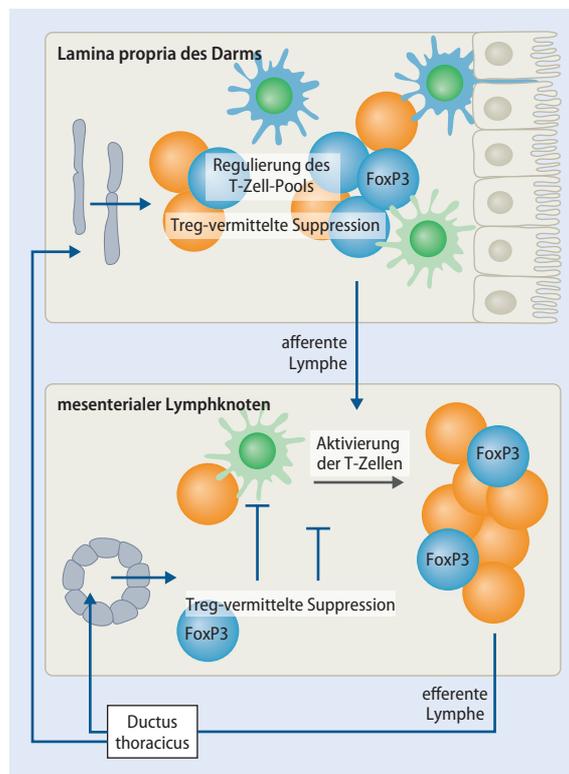


Abb. 3 ▶ Die Induktion von oraler Toleranz umfasst die Aktivierung und Produktion von FoxP3 Treg-Zellen in den mesenterialen Lymphknoten und die Ansiedelung von FoxP3 Treg-Zellen in der Lamina propria des Darms. Nach der lokalen Ausbreitung vermitteln FoxP3 Treg-Zellen die Regulierung des T-Zell-Pools (grün=dendritische Zellen; braun=naive T-Zellen; blau=FoxP3-Zellen) (modifiziert nach [50])

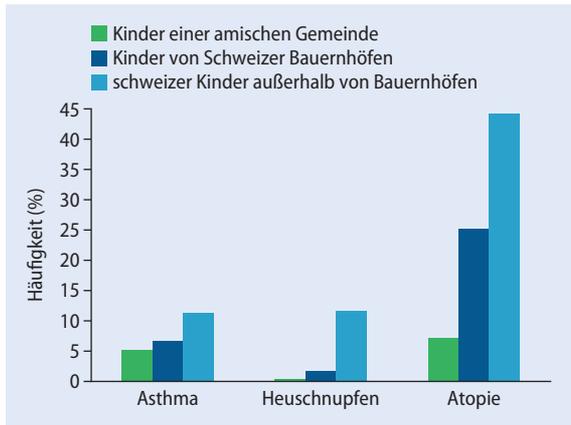


Abb. 4 ◀ Häufigkeit von allergischen Krankheiten bei 6- bis 12-jährigen Kindern einer amischen Gemeinde, Kindern von Schweizer Bauernhöfen und schweizer Kindern, die nicht vom Bauernhof stammen (modifiziert nach [52])

bensjahre ein signifikant höheres Risiko einer allergischen Sensibilisierung oder einer allergischen Atemwegserkrankung im Vergleich zu Kindern von allergischen Müttern mit einem niedrigeren Der p1-Spiegel (Abb. 2) [42].

Hygienehypothese

Im Neugeborenenalter spielt die Exposition der mukosalen Darmbarriere mit luminalen Mikroorganismen und Nährstoffen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Toleranz und der Reifung des Immunsystems. Der signifikante Rückgang von Infektionen und der damit einhergehende Anstieg an Autoimmun- und allergischen Krankheiten führte zu der Annahme, dass ein Kausalzusammenhang zwischen mikrobiellen Komponenten und Allergieentwicklung besteht (Hygienehypothese). Darüber hinaus wird angenommen, dass die steigende Prävalenz von Autoimmun- und allergischen Krankheiten das Ergebnis früher Veränderungen in der mikrobiellen Exposition des Darms sein könnte. So könnten die höheren Level an Lipopolysaccharid (LPS) produzierenden Bacteroides-Spezies im Darmmikrobiom von Kindern die höhere Prävalenz von frühkindlichen Allergien und Autoimmunerkrankungen in Estland und Finnland – im Vergleich zu Russland – erklären [43]. Die Beobachtung, dass die Verabreichung von Antibiotika im frühen Kindesalter das Risiko für das Auftreten von allergischen Symp-

tomen im späteren Leben erhöht, unterstützt diese Hypothese [44].

Biodiversitätshypothese

Die Biodiversitätshypothese von Gesundheit und Krankheit ergänzt die Hygienehypothese um eine zusätzliche gesellschaftliche Komponente [45]. Laut dieser Hypothese führen Bevölkerungswachstum, Urbanisierung und globale Erwärmung zu einem Verlust der Artenvielfalt (Makro- und Mikrobiota). Da die bakteriell besiedelten Flächen des Körpers (Darm, Haut, Atemwege) von den Bakterien aus unserer Umwelt besiedelt werden, führt dieser Verlust zu einer verarmten menschlichen Mikrobiota, Immunschwäche und letztendlich zu klinischen Erkrankungen. Artenreiche natürliche Umgebungen bieten dagegen immun-protektive Faktoren, fördern das Gleichgewicht des Immunsystems und schützen somit vor Allergien [45–47].

Entscheidendes Zeitfenster bei Neugeborenen

Entsprechend einer aktuellen Hypothese ist die neonatale Phase ein „entscheidendes Zeitfenster“. Prof. Mathias Hornef, Aachen, betonte, dass dieser Zeitraum einmalig und daher extrem wichtig ist, da hier das Immunsystem und möglicherweise auch metabolische Systeme geformt werden. In dieser Phase könnten Umweltfaktoren, Ernährung oder In-

fektionen das Mikrobiom entscheidend verändern und dementsprechend die Reifung des Immunsystems und die Anfälligkeit für Krankheiten im späteren Leben beeinflussen [45]. Bei Erwachsenen ist die mikrobielle Homöostase des Wirtes das Ergebnis eines dynamischen Zusammenspiels der Mikrobiota im Darmlumen, dem Epithel und den Zellen des Immunsystems. Wie in Experimenten mit Mäusen nachgewiesen, unterscheidet sich der Darm eines Neugeborenen in vielfältiger Weise von dem eines Erwachsenen.

Darm von Neugeborenen und Erwachsenen

Ein Unterschied zwischen dem Darm eines Neugeborenen und dem eines Erwachsenen besteht in der Darmmikrobiota: Die Besiedelung des Darms mit Bakterien nach der Geburt ist durch eine wesentlich geringere Dichte und Diversität der bakteriellen Arten sowie eine instabile Zusammensetzung gekennzeichnet, so Hornef. Das führt beim Neugeborenen zu einer verringerten Resistenz gegenüber der Besiedelung neuer, potenziell pathogener Bakterien und folglich zu einer erhöhten Anfälligkeit für Störungen (z. B. durch Verabreichung von Antibiotika) [48]. Bei Mäusen sind neben diesen postnatalen Veränderungen der Mikrobiota zudem grundlegende strukturelle und funktionelle Veränderungen der Darmepithelbarriere zu beobachten. Diese Veränderungen könnten dabei helfen, das entscheidende Zeitfenster für die Immunentwicklung zu definieren. Diese Veränderungen sind in menschlichen Neugeborenen weniger ausgeprägt, da diese bei der Geburt viel weiter entwickelt sind, erklärte Hornef. „Trotzdem könnten uns Mäuse auf neue Ideen bringen.“

Menschen und Mäuse haben eine unterschiedliche Darmepithelstruktur mit unterschiedlichen Epithelzellarten bei der Geburt. Trotzdem benötigen sowohl Menschen als auch Mäuse antimikrobielle Peptide für die Immunabwehr. So sind beim Menschen z. B. alpha-Defen-

sine, welche von Paneth-Zellen produziert werden, sehr wichtig [49]. In Mäusen muss die Zeit bis zur Produktion der schützenden alpha-Defensine mit antimikrobiellen Peptiden wie CRAMP (Cathelicidin-related Antimicrobial Peptide) überbrückt werden, um das Neugeborene zu schützen. Diese Unterschiede brachten Forscher auf die Idee, dass der Darm von Neugeborenen keineswegs als „unreif“, sondern eher als „spezifisch“ für die Anforderungen der neonatalen Phase angesehen werden sollte. Somit kann die Ausprägung und Formung der enterischen Mikrobiota und die Immunabwehr bestimmter enterischer Pathogene spezifisch reagieren.

Mechanismen zur Toleranzbildung bei Neugeborenen

Im Darm ist der Lumeninhalt durch eine einzelne Schicht von Epithelzellen von der darunterliegenden Lamina propria und einer großen Anzahl von Immunzellen getrennt. Daher sind die Immunzellen im Darm ständig Fremdmaterial ausgesetzt, welches die Epithelbarriere durchbricht, z. B. durch kleine Läsionen. Demzufolge ist die Regulierung der Immunantwort im Darm von größter Wichtigkeit, betonte Prof. Oliver Pabst, Aachen. Einer dieser Regulierungsmechanismen wird als orale Toleranz bezeichnet. Die orale Toleranz regelt die Immunantwort gegenüber Antigenen die oral zugeführt werden, und sorgt somit für eine Unempfindlichkeit des Immunsystems auf Nahrungsmittelantigene.

Die Mechanismen der oralen Toleranzinduktion wurden in Mausmodellen erforscht [50]. Die immunologische Antwort auf Nahrungsmittelantigene ähnelt in Grundzügen der Immunantwort auf pathogene Mikroorganismen. Im Gegensatz zu Immunreaktionen auf pathogene Keime, differenzieren hier regulatorische T Zellen (Treg). Treg-Zellen sind wichtige Regulatoren des Immunsystems und sorgen für einen Ausgleich zwischen Toleranz und Sensibilisierung. Wenn Mäuse mit Albumin gefüttert werden, wird das

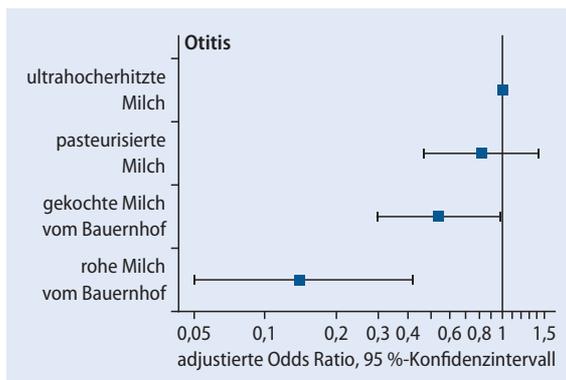


Abb. 5 ▲ Einfluss des frühen Verzehrs von roher oder gekochter Kuhmilch vom Bauernhof, pasteurisierter oder ultrahoherhitze Milch auf das Risiko einer Otitis im ersten Lebensjahr (modifiziert nach [54])

Antigen in der Lamina propria des Darms von dendritischen Zellen aufgenommen, die dann über afferente Lymphgefäße in Richtung der mesenterialen Lymphknoten (MLN) wandern [50], berichtete Pabst. In den MLN wird das Antigen naiven T-Zellen präsentiert, was zu ihrer Aktivierung und Differenzierung zu FoxP3 Treg-Zellen führt. Nach der Expansion siedeln sich die FoxP3 Treg-Zellen in der Lamina propria des Darms an, wo sie die Expansion der lokalen T-Zellenpopulation anstoßen, um die systemische Toleranz aufrechtzuerhalten (Abb. 3).

Geringeres Allergierisiko bei Kindern auf einem Bauernhof

Epidemiologische Studien liefern deutliche Hinweise, dass das Leben auf dem Bauernhof vor Asthma, Atopie und anderen allergischen Krankheiten in der Kindheit schützt. Zu den relevanten Expositionen gehören Tierställe und der Konsum von roher Kuhmilch [51–54]. Die Beziehung zwischen dem Leben auf dem Bauernhof und der Prävention von Allergien wurde hauptsächlich in multizentrischen Studien untersucht, die von der Gruppe um Prof. Erika von Mutius, München, koordiniert wurden. Mittlerweile liegen Ergebnisse aus mehr als 40 Studien weltweit vor.

In einer der Studien (GABRIELA-Studie) verglichen von Mutius und ihre Kollegen Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren in ländlichen Regionen, die auf einem Bauernhof aufgewachsen sind, mit

Kindern aus einem urbanen Umfeld. Die Prävalenz von Asthma, Atopie oder Heuschnupfen war in der Gruppe der auf einem Bauernhof aufgewachsenen Kinder wesentlich geringer [51]. In einer weiteren Studie zeigte die Forschergruppe eine noch geringere Prävalenz von atopischen Krankheiten bei den 6- bis 12-Jährigen einer Amish-Gemeinde (die einen sehr traditionellen Lebensstil mit Milchviehwirtschaft ohne Elektrizität oder Maschinen pflegt) im Vergleich zu einer Population von Kindern auf Schweizer Bauernhöfen der GABRIELA-Studie (Abb. 4) [52].

In der ALEX-Studie kam man durch Exposition mit Tierställen (meist Kuhställe) und eigener, unverarbeiteter Kuhmilch des Bauernhofs im ersten Lebensjahr zu ähnlichen Ergebnissen [53]. Um diese Ergebnisse zu untermauern, wurde die Kohortenstudie PASTURE (Protection Against Allergy Study in Rural Environments) mit 1.144 Kindern in Österreich, Deutschland, Finnland, Frankreich und der Schweiz ins Leben gerufen. Hier wurden Kinder von Müttern mit Wohnsitz auf einem Bauernhof mit Kindern von Müttern, die nicht auf einem Bauernhof leben, beobachtet. [54]. Für die Kinder wurden bis zum Alter von einem Jahr sehr detaillierte wöchentliche Tagebücher (z. B. zu Einsatz von zusätzlichen Nahrungsmitteln, Aufenthalt in Kuhställen, Konsum von unterschiedlichen Arten von Kuhmilch, atopischen Symptomen) und nachfolgend bis zum Alter von 6 Jahren jährliche Fragebögen geführt.

Wirkung von Rohmilch

Der frühe Verzehr von roher Kuhmilch senkte im ersten Lebensjahr das Risiko einer Rhinitis um 29 % und Otitis um 86 % im Vergleich zum Konsum von ultra-hocherhitzter Milch (UHT) (Abb. 5) [54]. Rohmilch vom eigenen Bauernhof war außerdem effektiver bei der Vermeidung von Rhinitis oder Otitis als abgekochte Milch vom Bauernhof oder pasteurisierte Milch. „Durch das Erhitzen oder Kochen der Milch ist die Schutzwirkung reduziert oder geht ganz verloren“, so von Mutius. „Das hat vermutlich etwas mit den hitzeempfindlichen Stoffen im Molkeanteil der Milch zu tun, aber ich vermute auch, dass die Homogenisierung eine Rolle spielt.“ Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass der regelmäßige Verzehr von Rohmilch von den Behörden nicht empfohlen wird. Aktuell wird im Rahmen der MARTHA-Studie (Milk Against Respiratory Tract Infections and Asthma), einer randomisierten Studie mit Kindern ab einem Alter von 6 Monaten, die Möglichkeit zur Vorbeugung von Asthma und anderen allergischen Erkrankungen durch den Verzehr von minimal verarbeiteter (leicht pasteurisierter) Vollmilch im Vergleich zu ultrahocherhitzter fettreduzierter Milch untersucht.

Zusammenfassung

Nach aktuellem Stand der Forschung sind Allergien ein immer häufiger auftretendes Problem, dessen Ursprünge oft in der Kindheit liegen. Viele Umweltfaktoren sind mit einem erhöhten Allergierisiko in Zusammenhang gebracht worden. Dies

ist möglicherweise auf frühe Veränderungen in der Darmmikrobiota zurückzuführen, welche eine entscheidende Rolle bei der Toleranzinduktion und der Reifung des Immunsystems zu spielen scheint. Obwohl Stillen als Schutz vor vielzähligen Krankheiten angesehen werden kann, konnte in Studien bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass Muttermilch eine schützende Wirkung gegen die Entstehung von allergischen Krankheiten besitzt. Diesbezüglich sind bereits viele Faktoren identifiziert worden, die als mögliche Erklärung der heterogenen Studienergebnisse herangezogen werden können. Indessen gibt es starke epidemiologische Hinweise darauf, dass das Aufwachsen auf einem Bauernhof vor der Entstehung allergischer Erkrankungen in der Kindheit schützt.

Die hier zitierten Beiträge geben die Meinungen der jeweiligen Referenten wieder. Sie entsprechen nicht unbedingt der von HiPP vertretenen Meinung.

Literatur

1. Grabenhenrich LB et al., *Allergy* 2017, 72: 453–61
2. Perkin MR et al., *N Engl J Med* 2016, 374: 1733–43
3. Osborne NJ et al., *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127: 668–76
4. Schoemaker AA, *Allergy* 2015, 70: 963–72
5. Koplin JJ, *Allergy* 2014, 69: 1639–47
6. Suaini NHA et al., *Allergy* 2019, 74: 1631–48
7. Guo J et al., *World Allergy Organ J* 2019, 12: 100051
8. Galazzo G et al., *Gastroenterology* 2020, doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.024
9. Bannier MAGÉ et al., *Allergy* 2019, doi: 10.1111/ALL.14156
10. Fiocchi A et al., *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018, 18: 258–66
11. Sbihi H et al., *Allergy* 2019, 74: 2103–15
12. Fiocchi A, Ebisawa M, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018, 18: 210–3
13. Fiocchi A et al., *WAO Journal* 2015, 8: 4
14. <https://www.allergy.org.au/hp/papers/infant-feeding-and-allergy-prevention>
15. Wahn U, *Allergy* 2000, 55: 591–9
16. Kamemura N et al., *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133: 904–5

17. Mastroianni C et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2017, 28: 831–40
18. Tukkola J et al., *Eur J Clin Nutr* 2016, 70: 554–9
19. Wilson RM et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2015, 26: 344–351
20. Wei Z et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2016, 27: 612–9
21. Papathoma E et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2016, 27: 419–24
22. Mayer-Davis EJ et al., *Diabetes Care* 2006, 29: 2231–7
23. Victora CG et al., *Lancet* 2016, 387, 475–490
24. Björkstén B et al., *Allergol Immunopathol* 2011, 39: 318–25
25. Lodge CJ et al., *Acta Paediatr* 2015, 104: 38–53
26. Kull I et al., *JACI* 2010; 125: 1013–9
27. Saarinen UM, Kajosaari M, *Lancet* 1995, 346: 1065–9
28. Pesonen M et al., *Clin Exp Allergy* 2006, 36: 1011–8
29. Mirshahi M et al., *Clin Exp Allergy* 2007, 37: 671–9
30. Du Toit G et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 803–13
31. Greer F et al., *Pediatrics* 2008, 121: 183–91
32. Gdalevich M et al., *J Pediatr* 2001, 139: 261–6
33. Dogaru CM et al., *Am J Epidemiol* 2014, 179: 1153–67
34. Savilahti EM et al., *Innate immunity* 2015, 21: 332–7
35. Koitunen M et al., *Int Arch Allergy Immunol* 2012, 159: 162–70
36. Hoppu U et al., *Eur J Nutr* 2012, 51: 211–9
37. Linnamaa P et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2013, 24: 562–6
38. Friedman NJ, Zeiger RS, *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115: 1238–48
39. [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Nutrition/Book%3A_Human_Nutrition_\(University_of_Hawaii\)/13%3A_Lifespan_Nutrition_from_Pregnancy_to_the_Toddler_Years/13.03%3A_Infancy](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Nutrition/Book%3A_Human_Nutrition_(University_of_Hawaii)/13%3A_Lifespan_Nutrition_from_Pregnancy_to_the_Toddler_Years/13.03%3A_Infancy)
40. Verhasselt V et al., *Nat Med* 2008, 14: 170–5
41. Macchiaverni P et al., *Allergy* 2014, 69: 395–8
42. Baiz N et al., *J Allergy Clin Immunol* 2017, 139: 369–72
43. Vatanen T et al., *Cell* 2016, 165: 842–53
44. Ahmadizar F et al., *Allergy* 2018, 73: 971–86
45. Haahtela T et al., *Allergy* 2019, 74: 1445–56
46. Haahtela T et al., *World Allergy Organ J* 2013, 6: 3
47. Hanski I et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109: 8334–9
48. Torow N, Hornef MW, *J Immunol* 2017, 198: 557–63
49. Ménard S et al., *J Exp Med* 2008, 205: 183–93
50. Hadis U et al., *Immunology* 2011, 34: 237–46
51. Von Mutius E, Vercelli D, *Nat Rev Immunol* 2010, 10: 861–8
52. Holbreich M et al., *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129: 1671–3
53. Rieder J et al., *Lancet* 2001, 358: issue 9228
54. Loss G et al., *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135: 56–62.e2

Impressum

8th International Workshop: Allergy Prevention-HiPP Scientific Group on Human Milk Research
Regensburg, 27. November 2019

Berichterstattung:

Dr. Günter Springer, Darmstadt

Radktion

Teresa Windelen

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Beilage in „Monatsschrift Kinderheilkunde“ Band 168, Heft 8, August 2020

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

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3
14197 Berlin

Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Springer Medizin Verlag GmbH ist teil der
Fachverlagsgruppe Springer Nature

© Springer Medizin Verlag GmbH

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

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