

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Identifizierung von Risikofaktoren stillabhängiger
Beschwerden**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anna Beggel
aus Stuttgart

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Arck

2. Prof. Dr. med. E. Schleußner

3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Rauchfuß

Datum der Promotion: 18.09.09

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	5
1. EINLEITUNG.....	6
1.1. Problemstellung und Zielsetzung.....	6
1.2. Physiologie der Mamma.....	7
1.3. Pathologie der laktierenden Mamma.....	8
1.4. Stress.....	10
1.5. Th1/Th2 Gleichgewicht.....	13
1.6. Immunologie der Muttermilch.....	14
1.7. Arbeitshypothese.....	14
2. MATERIAL UND METHODEN.....	16
2.1. Phase 1	16
2.2. Phase 2	18
2.3. Fragebögen	21
2.4. Blutuntersuchung.....	24
2.5. Muttermilchuntersuchung.....	24
2.6. Verwendete Materialien und Geräte	27
2.7. Datenverarbeitung	28
2.8. Statistische Auswertung	28
3. ERGEBNISBESCHREIBUNG.....	29
3.1. Ergebnisse der Phase 1	29
3.2. Ausgangsdaten der Studienteilnehmerinnen Phase 2	30
3.3. Soziodemographische Daten Phase 2	32
3.4. Stillen und Beikost zum Zeitpunkt t2 Phase 2.....	34
3.5. Psychometrische Daten Phase 2.....	36

Inhaltsverzeichnis

3.6. Blutbild Phase 2	39
3.7. Zytokine in der Muttermilch Phase 2	41
4. DISKUSSION	44
4.1. Interpretation der Ergebnisse	44
4.2. Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse	54
4.3. Schlussfolgerung	55
5. ZUSAMMENFASSUNG	59
5.1. Problem	59
5.2. Methoden	59
5.3. Ergebnis	60
5.4. Schlussfolgerung	60
Literaturverzeichnis	62
Lebenslauf	67
Danksagung	68
Erklärung	69

Verzeichnis der Abkürzungen

Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala Kurzform
BD	Becton Dickinson
C	Celsius
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBA	Cytometric Bead Array
CD4+	Cluster of Differentiation 4+
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorter
FIL	Feedback Inhibitor of Lactation
FITC	Fluorescein Isothiocyanate
FL2-H	Fluoreszenzsignal 2 Height
FL4-H	Fluoreszenzsignal 4 Height
F-SozU-K-22	Fragebogen zur Sozialen Unterstützung Kurzform 22
G	Erdbeschleunigung
g	Gramm
GK	Glukokortikoid
HPA	Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis
IgA	Immunglobulin A
IL	Interleukin
INF γ	Interferon- γ
KA	Katecholamine
kcal	Kilokalorien
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCS	Mental Component Summary
MCV	Mean Corpuscular Volume
ml	Milliliter
n	Anzahl
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NO	Stickstoffmonoxid
NS	Not Significant
PAF	Platelet Activating Factor
PCS	Physical Component Summary
PE	Phycoerythrin
pg	Pikogramm
pl	Pikoliter
PSQ 20	Perceived Stress Questionnaire 20
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted
RIA	Radio Immuno Assay
rpm	Revolutions per Minute
SAS	Sympathiko-adrenomedulläres System
SD	Standard Deviation
SF-12	The Medical Outcomes Study Short Form 12
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
t1	Zeitpunkt t1
t2	Zeitpunkt t2
Th	T-Helfer-Zelle
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
WHO	World Health Organization
μ l	Mikroliter

1. Einleitung

1.1. Problemstellung und Zielsetzung

Stillabhängige Beschwerden führen zu frühzeitigem Abstillen

Stillabhängige Beschwerden sind einer der häufigsten Gründe für ein frühzeitiges Abstillen.¹ Ein frühzeitiges Abstillen bedeutet, dass die von der WHO empfohlene Mindeststillzeit von sechs Monaten ohne zusätzliche Beikost² nicht erreicht werden kann.

Durch frühzeitiges Abstillen gehen gesundheitliche Vorteile verloren

Viele gesundheitliche Vorteile sowohl auf Seite der Mutter als auch auf Seite des Kindes werden durch das Stillen erreicht. Bei Kindern reduziert sich das Risiko für akute Mittelohrentzündung, Gastroenteritis, Asthma, Übergewichtigkeit, Diabetes Typ1 und Typ2, Leukämie, nekrotisierende Enterokolitis und den plötzlichen Kindstod.³ Für Mütter sinkt das Risiko an der Erkrankung an einem Mammakarzinom, einem Ovariakarzinom und Diabetes Typ2.³ Durch das Auftreten von stillabhängigen Beschwerden und ein vorzeitiges Abstillen können viele dieser Vorteile nicht erreicht werden.

Ein häufiger Grund für stillabhängige Beschwerden: Stress

Gründe für das Auftreten von stillabhängigen Beschwerden sind zum einen von außen beeinflussbare Faktoren wie das Tragen von zu enger Kleidung, eine falsche Anlegetechnik des Kindes, zeitlich festgelegte Stillzeiten und das Verabreichen von Beikost⁴, aber auch interne Faktoren wie ein höheres maternales Empfinden von Stress.⁵

Verlängerung der Stilldauer durch Identifizierung der Hochrisikogruppe

Präventive Strategien können das Auftreten von stillabhängigen Beschwerden verhindern. Von außen beeinflussbare Faktoren sollten bereits durch eine adäquate und präventive Aufklärung durch das Personal des Gesundheitswesens minimiert werden.⁶ Maternaler empfundener Stress liegt jedoch oft vor und ist für Außenstehende nicht sichtbar. Könnte er frühzeitig erkannt werden und als Marker genutzt werden, könnten weitere präventive Strategien das Auftreten von stillabhängigen Beschwerden verhindern. Möglicherweise liegen neben dem empfundenen Stress bereits an den

ersten Tagen *post partum* in der Muttermilch veränderte immunologische Marker vor. Mit Identifizierung dieser Marker könnten diese Mütter erkannt und entsprechend vorbeugend behandelt werden.

1.2. Physiologie der Mamma

Die Brustdrüse entwickelt sich in der zweiten Schwangerschaftshälfte zur sekretorischen Drüse

Die Brustdrüse ist eine läppchenartig aufgebaute Struktur. Die Drüsenläppchen liegen eingebettet in Fett- und Bindegewebe. Sie bestehen aus epithelialen Ausführungsgängen und epithelialen Endstücken. Den epithelialen Endstücken liegen Myoepithelzellen an.⁷

In der nicht laktierenden Mamma besteht die Drüse hauptsächlich aus dem Gangsystem und dem umgebenden Fett- und Bindegewebe.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es unter dem Einfluss von Prolaktin zur Differenzierung der Drüsenläppchen, dem Stadium 1 der Laktogenese. Durch den Steroidhormonabfall bei der Geburt kann Prolaktin seine Wirkung auf die Drüsenläppchen noch stärker entfalten.⁸ Das Stadium 1 der Laktogenese dauert bis zum zweiten Tag *post partum*.⁹

In der laktierenden Mamma schließen sich dem Gangsystem weite, alveoläre Endstücke (= Milchdrüsenepithelzellen) an.⁷

Die taktile Reizung der Brustwarze durch das Neugeborene führt zu einer Ausschüttung von Oxytozin aus der Hypophyse.⁸ Oxytozin führt zu einer Kontraktion der Myoepithelzellen in den alveolären Endstücken und es kommt zum Milchspendereflex.⁷

Dem Stadium 1 der Laktogenese folgt vom dritten bis zum achten Tag *post partum* das Stadium 2 der Laktogenese.⁹ Wird die Produktion weiter fortgesetzt, folgt am neunten Tag *post partum* die Galaktopoese.

In allen Stadien variiert die Zusammensetzung der Muttermilch. In Stadium 1 und Stadium 2 der Laktogenese liegt zunächst Kolostrum vor und später Übergangsmilch⁹, während der Galaktopoese bis zur Rückbildung wird die reife Muttermilch produziert. Kolostrum enthält im Vergleich zu der reifen Muttermilch mehr Zytokine.¹⁰

Wird die Brust durch das Kind oder eine Pumpe entleert, bildet sich Muttermilch nach. Verbleibt Milch in der Brust regelt das autokrine Protein FIL (feedback inhibitor of lactation) die Verminderung der Milchproduktion.¹¹

1.3. Pathologie der laktierenden Mamma

Die Pathologien der laktierenden Mama treten als stillabhängige Beschwerden auf. Sie beeinflussen sich zum Teil gegenseitig, zum Teil sind sie unabhängig voneinander.

1.3.1. Wunde Brustwarzen

Wunde Brustwarzen erhöhen das Risiko an einer Mastitis zu erkranken

Wunde Brustwarzen treten meist in den ersten Tagen des Stillens auf und gehen mit stillabhängigen Schmerzen einher.¹² Durch eine falsche Anlegetechnik des Kindes kann das Neugeborene mit seinem Mund die Brustwarze nicht richtig formen, es tritt nur wenig Milch aus der Brustwarze aus, der Unterdruck durch die Saugkraft bleibt bestehen und wirkt sich strapazierend auf das Gewebe aus.¹³

Es kann zu einer Rötung kommen, zu einem Ödem, zu Fissuren, Blasen und subkutanen Blutungen. Die Inzidenz nimmt mit Anzahl der gestillten Wochen ab, von 36% in der ersten Woche *post partum* auf 14% in der zweiten Woche *post partum*.¹⁴

Das Risiko für eine Mastitis ist dreifach erhöht wenn in der gleichen Woche wunde Brustwarzen vorliegen.¹⁴

1.3.2. Milchstau

Ein Milchstau ist oft ein Vorbote einer Mastitis

Ein Milchstau entsteht, wenn die Muttermilch aus einem bestimmten Gebiet der Brust nicht wie vorgesehen abfließen kann.¹² Die Brust schmerzt in diesem Gebiet, ist hypersensibel, überwärmt und gerötet. Ein Milchstau ist oft ein Vorbote einer folgenden Mastitis; die aufgestaute Muttermilch weitet die Milchgänge, flacht die Milchgangsepithelzellen ab, vergrößert den Zellzwischenraum und erleichtert auf diese Weise das Eindringen von Entzündungsmediatoren.¹²

1.3.3. Mastitis puerperalis

Eine Mastitis puerperalis kann mit einer systemischen Entzündungsreaktion einhergehen

Eine *Mastitis puerperalis* tritt meist in den ersten Wochen nach der Geburt auf und betrifft ein oder mehrere Gebiete der Brust.⁴ Diese Gebiete schmerzen, sind sehr stark durchblutet, ödematös und überwärmt. Es kann zu systemischen Reaktionen wie Unwohlsein, hohem Fieber über 38°C und Schüttelfrost kommen. Es wird zwischen

infektiöser und nicht infektiöser Mastitis unterschieden.¹⁵ Im weiteren Verlauf wird zwischen den beiden Varianten nicht unterschieden.

Risikofaktoren für puerperale Mastitis sind Stress⁵, das Auftreten einer Mastitis beim Stillen eines vorangegangenen Kindes¹⁴, Milchstau⁵, das Tragen enger Kleidung und Anlegeschwierigkeiten.⁵

1.3.4. Abszess

Ein Abszess geht aus einer nicht oder falsch behandelten Mastitis hervor

In etwa 10% der Fälle geht aus einer nicht oder zu spät entdeckten oder aus einer falsch behandelten Mastitis ein Abszess hervor.¹² Es kommt zum Abszess wenn die von Mastitis betroffene Brust nicht ausreichend geleert wird.

1.3.5. Weitere Gründe für eine verkürzte Stilldauer

Neben stillabhängigen Beschwerden gibt es weitere Gründe für eine verkürzte Stilldauer

Menschen sind die einzige Spezies unter den Säugern, welcher es freisteht die Entscheidung zu treffen, ob das Neugeborene durch den natürlichen Vorgang des Stillens ernährt werden soll, oder ob es Muttermilchersatznahrung erhält. Der größte Teil der Mütter beginnt nach der Geburt zu stillen, doch oft wird bereits in den ersten Tagen die Muttermilch mit Muttermilchersatznahrung ergänzt. Erhält das Kind neben Muttermilch zusätzliche Nahrung, ist es beim Stillen weniger hungrig und durch die verminderte Nachfrage auf Seiten des Kindes verringert sich das Angebot an Muttermilch⁶, von einer Zufütterung kann dann nicht mehr abgesehen werden.

Einen entscheidenden Einfluss auf die Stilldauer hat die Einstellung der Mutter vor der Geburt zum Stillen allgemein und zur Stilldauer. Fehlende Zuversicht die Fähigkeit zu Stillen zu haben¹⁶, eine vorgefestigte Meinung über die Stilldauer¹⁷, die Überzeugung, dass das Neugeborene Muttermilchersatznahrung bevorzugt¹⁸, Angst vor dem Stillen und Angst vor körperlichen Veränderung durch das Stillen¹⁹ wurden als Gründe identifiziert frühzeitig zuzufüttern oder abzustillen.

Je nach Studie werden des weiteren genannt: eine kürzere Schulbildung und niedriges Einkommen¹⁶, junges mütterliches Alter und der Einsatz von Schnullern.¹⁷

1.4. Stress

1.4.1. Definition

Stress tritt auf, wenn der Umgang mit dem Stressor die Bewältigungskapazität des Individuums übersteigt

Der Begriff Stress wurde als erstes von dem Zoologen Hans Selye geprägt. Stress ist ein Begriff aus der Werkstoffkunde und bezeichnet den Zug oder den Druck auf ein Material.

Hans Selye bezeichnete Stress als Antwort des Körpers auf jede Art von Anforderung (=Stressor).²⁰ Der Stressor kann unterschiedlicher Qualität sein, zum Beispiel physikalisch, toxisch oder emotional. Können die Anforderungen bewältigt werden tritt ein Zufriedenheitsgefühl auf, der Eustress.²⁰

Werden die Stressoren dauerhaft und mit großer Intensität dargeboten oder übersteigen die Anforderungen die persönliche Bewältigungskapazität, kommt es zum Allgemeinen Adaptationssyndrom.²⁰ Das Allgemeine Adaptationssyndrom ist die chronologische Abfolge von drei Phasen: der Alarmreaktion, des Widerstandsstadiums und des Erschöpfungsstadiums.²⁰ Das Erschöpfungsstadium wird auch als Distress bezeichnet. Da Belastungen subjektiv wahrgenommen werden und jeder Mensch unterschiedliche Bewältigungsstrategien hat, kann die gleiche Belastung auf zwei Menschen sehr unterschiedlich wirken und unterschiedliche Arten von Stress auslösen. Besonders psychosozialer Stress ist schwer zu beurteilen und sollte deshalb anhand von Selbstbeurteilungsskalen gemessen werden.²¹

1.4.2. Einfluss von Stress auf das endokrine System

Durch das zentrale und periphere Stresssystem kommt es zur Sekretion von Glukokortikoiden und Noradrenalin in den Blutkreislauf

Bei empfundenem Stress kommt es zur Aktivierung des zentralen und peripheren Stresssystems. Das zentrale Stresssystem besteht aus dem Nucleus Paraventricularis im Hypothalamus, der Hypophyse, dem Locus Coeruleus im Hirnstamm und den präganglionären Neuronen des Sympathikus.²² Das periphere Stresssystem besteht aus der Nebennierenrinde, den postganglionären sympathischen Neuronen und dem Nebennierenmark.²²

Im Nucleus Paraventricularis wird bei empfundenem Stress CRH (Corticotropin Releasing Hormone) in das Pfortadersystem der Hypophyse ausgeschüttet und in der

Einleitung

Hypophyse die Sekretion von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) angeregt.²² Das Adrenocorticotrope Hormon bewirkt über den Blutkreislauf peripher die Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde.²² Der Vorgang von der Aktivierung der Neuronen im Nucleus Paraventricularis bis zur Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde nennt sich Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.²²

Im Locus Coeruleus werden bei empfundenem Stress präganglionäre sympathische Neuronen aktiviert, die nach der Umschaltung auf das postganglionäre sympathische Neuron peripher die Ausschüttung von Noradrenalin aus den Neuronen direkt oder aus dem Nebennierenmark verursachen.²²

1.4.3. Einfluss von Stress auf das Stillen

Stress vermindert die Oxytozinausschüttung

Bereits 1948 fand Newton²³ heraus, dass stillende Mütter die unter Stress stehen eine geringere Milchproduktion haben. Die stillende Mutter in seinem Experiment wurde während sie stillte am großen Zeh gezogen, ihre Füße wurden in Eiswasser getaucht und sie erhielt mathematische Aufgaben kombiniert mit milden Elektroschocks bei einer falschen Lösung der Aufgaben. Ihre Milchproduktion nahm im Vergleich zu Tagen an welchen sie nicht gestresst wurde ab. Wurde ihr gleichzeitig zu den zugefügten Stressoren Oxytozin verabreicht, war die Milchproduktion ähnlich hoch wie an stressfreien Tagen.

Rund 45 Jahr später konnten diese Beobachtungen immer noch bestätigt werden. An einer Gruppe von 22 stillenden Müttern konnte gezeigt werden, dass die Belastung mit mentalem oder akustischem Stress die pulsatile Oxytozinausschüttung während des Stillens vermindert.²⁴

Durch die verminderte Oxytozinausschüttung kommt es zu einer verminderten Kontraktion der Myoepithelzellen der Drüsenläppchen. Der Milchspendereflex wird nicht ausgeführt, die Milch verbleibt in der Brust und hemmt dadurch ihre Neubildung.

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen Aktivität ist bei Stress bei stillenden Müttern geringer

Werden Mütter die stillen Stress ausgesetzt, lassen sich in ihrem Plasma niedrigere Konzentrationen an ACTH und Glukokortikoiden nachweisen als bei Müttern die dem gleichen Stress ausgesetzt werden aber nicht stillen.²⁵ Dies spricht dafür, dass bei

stillenden Müttern die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen Aktivität im Vergleich zu nicht stillenden Müttern unterdrückt wird.

1.4.4. Einfluss von Stress auf das Immunsystem

Das bei empfundenem Stress freigesetzte CRH beeinflusst immunologische Funktionen indirekt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und direkt über lokale Wirkung.²²

Über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse hat CRH eine immunsupprimierende Wirkung

Die Wirkung über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wird durch von den Nebennierenrinden inkretierte Glukokortikoide bestimmt. Glukokortikoide wirken über einen zytoplasmatischen Rezeptor vermindern auf die Transkriptions- und Translationsrate entzündlicher Mediatoren.²⁶ Sie unterdrücken die Expression der Gene der Phospholipase A²⁷, der Cyclooxygenase²⁸ und der NO Synthetase²⁹ und vermindern so die Synthese von für eine Entzündungsreaktion wichtigen Prostanoiden, PAF (Platelet Activating Factor) und Stickstoffmonoxid.

Lokal wirkt CRH entzündlich

In Entzündungsgebieten werden ähnlich hohe Konzentrationen an CRH gefunden wie im hypophysären Pfortaderkreislauf. Die direkte Wirkung von CRH scheint entzündlich zu sein, man findet es in Entzündungsgebieten in den Entzündungszellen selbst und im Exsudat.²² Die Freisetzung geschieht aus postganglionären sympathischen Nervenendigungen.³⁰

Über das autonome Nervensystem wirkt sich Stress immunsupprimierend aus

Durch die Neuronen des Sympathikus vermittelter Stress wirkt auf immunkompetente Zellen über membranständige adrenerge Rezeptoren. Durch Modulation des cAMP Spiegels in der Zelle werden Immunfunktionen wie Chemotaxis, Zytokinfreisetzung, Vermehrung und Zytotoxizität vermindert.³⁰ Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass sympathektomierte Nager eine erhöhte zelluläre Immunantwort und eine vermehrte Antikörperproduktion aufweisen.³¹

Neben einer systemischen immunsupprimierenden Wirkung von Katecholaminen, können diese auch in bestimmten Gebieten des Körpers einen lokalen Anstieg der Th1 spezifischen entzündlichen Zytokine hervorrufen.³²

1.5. Th1/Th2 Gleichgewicht

Eine von Th1-Zellen getriggerte Immunantwort wirkt sich inflammatorisch, eine von Th2-Zellen getriggerte Immunantwort wirkt sich antiinflammatorisch aus

CD4+ T-Helfer-Zellen differenzieren sich unter der Einwirkung von Interleukin-12 (IL-12) zu Th1-Zellen.³³

Th1-Zellen sezernieren Zytokine wie Interferon- γ (INF γ), Tumornekrosefaktor- α (TNF α) und Interleukin-2 (IL-2) und unterstützen damit durch Stimulierung von zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen die zelluläre Immunität.³⁰ IL-12 ist ein Zytokin, welches von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen des angeborenen Immunsystems freigesetzt wird.³⁰ IL-12, gemeinsam mit INF- γ unterstützt die Th1 bedingte inflammatorische Immunantwort.³⁴

Th2-Zellen sezernieren Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-10 (IL-10) und unterstützen damit durch Stimulierung aktivierter B-Zellen die humorale Immunität.³⁰ Sie inhibieren die Proliferation von T-Zellen und die Makrophagenaktivität und wirken somit antiinflammatorisch.³⁴

1.5.1. Wirkung von Stress auf das Th1/Th2 Gleichgewicht

Bei Stress kann es zur Verschiebung des Th1/Th2 Gleichgewichts kommen.

Im Rahmen von empfundenen Stress kann es zu einem Th1/Th2 Ungleichgewicht kommen. Durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, des Sympathikus und durch Ausschüttung von Neuropeptiden können sich die immunologischen Veränderungen sowohl in die inflammatorische als auch in die antiinflammatorische Richtung belaufen.³⁵ Eine Th1 dominierte Lage kann dabei mit einer Anfälligkeit für autoimmune und entzündliche Krankheiten³⁰, eine Th2 dominierte Lage mit einer Anfälligkeit für Infektionskrankheiten³⁰ und allergischen Erkrankungen einhergehen.

1.6. Immunologie der Muttermilch

Muttermilch enthält neben nutritiven Komponenten immunologische Bestandteile

Muttermilch enthält neben einem kalorienreichen (66kcal/ml) Gemisch aus Fett, Kohlenhydraten, Proteinen, Mineralien und Vitaminen die der Ernährung des Neugeborenen dienen, immunologische Komponenten.³⁶ Die immunologischen Komponenten umfassen humorale als auch aus zelluläre Bestandteile: Immunglobuline, Zytokine, Komplementfaktoren, Carrierproteinen, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen und neutrophile polymorphkernige Granulozyten.³⁷ Die zellulären Bestandteile gelangen durch Migration aus den Peyerschen Plaques im Gastrointestinaltrakt der Mutter und aus dem lymphoiden Gewebe im Bronchialbaum der Mutter in das das Brustdrüsenepithel umgebende Interstitium („enterobronchomammary pathway“).³⁸ Die immunologischen Komponenten werden durch das Stillen auf das Neugeborene übertragen und entfalten in seinem Verdauungstrakt ihre protektive Wirkung.³⁹ So verhindert z.B. das in der Muttermilch enthaltene IgA die Besetzung der Oberfläche des Darms mit Pathogenen und es bindet zusätzlich deren Toxine.⁴⁰ Durch den „enterobronchomammary pathway“ wird gewährleistet, dass das Neugeborene Immunität gegen die gleichen Noxen erfährt, welchen auch die Mutter ausgesetzt ist.

Nur wenig ist jedoch über die Wirkung der immunologischen Komponenten auf die Brustdrüse selbst bekannt.

1.7. Arbeitshypothese

In der ersten Phase der Studie war die Arbeitshypothese, herauszufinden ob Mütter, welche stillabhängige Beschwerden entwickeln, vor der Geburt als auch nach der Geburt ein höheres Maß an Stress empfinden als Mütter, die keine stillabhängigen Beschwerden entwickeln.

In der zweiten Phase der Studie war die Arbeitshypothese, die entsprechenden Ergebnisse aus der ersten Phase zu bestätigen und zeitlich enger in Zusammenhang mit der Geburt und dem Zeitpunkt des Auftretens der stillabhängigen Beschwerden darzustellen. Zusätzlich wurden weitere psychometrische und soziodemographische Daten mit Hilfe standardisierter Fragebögen erhoben, die zum einen Stress und zum anderen das Auftreten stillabhängiger Beschwerden beeinflussen können. Dabei handelte es sich um die Erfassung von depressiver Symptomatik⁴¹, von sozialer

Einleitung

Unterstützung⁴² und von gesundheitsbezogener Lebensqualität.⁴³ Es sollte des weiteren untersucht werden, ob bereits zum Zeitpunkt der Geburt spezifische Marker in der Brustdrüse und somit auch in der Muttermilch vorliegen. Ein Ungleichgewicht an inflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen in der Muttermilch könnte stillabhängige Beschwerden verursachen.

Ziel der Studie war es, soziodemographische, psychometrische und immunologische Faktoren zu identifizieren, welche für stillabhängige Beschwerden prädisponieren. Könnten diese Faktoren zum Zeitpunkt der Geburt durch Fragebögen oder laborchemisch erkannt werden, könnte das Risiko für stillabhängige Beschwerden identifiziert und das Auftreten entsprechend präventiv verhindert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Phase 1

2.1.1. Studiendesign Phase 1

Diese prospektive Studie wurde in den Jahren 2002 bis 2004 in Berlin durchgeführt. Teilnehmerinnen waren schwangere Patientinnen von niedergelassenen Gynäkologen in Berlin mit Diagnose der Schwangerschaft im ersten Trimenon (Zeitpunkt t1) (**Abbildung 1**). Nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie füllte jede Teilnehmerin einen Fragebogen aus. Der Fragebogen erfasste psychometrische Daten.

Drei Jahre nach Beginn der Studie (Zeitpunkt t2) erhielten alle Teilnehmerinnen per Post nach Hause einen zweiten Fragenkatalog. Ein frankierter Rückumschlag lag bei. Im zweiten Fragenkatalog wurden der Stillverlauf als auch psychometrische Daten erfasst.



Abbildung 1 Studiendesign Phase 1 (t1 = Zeitpunkt t1, t2 = Zeitpunkt t2, PSQ 20 = Perceived Stress Questionnaire 20)

Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

2.1.2. Rekrutierung Phase 1

Die Mütter wurden nach Feststellung der Schwangerschaft per Blut- oder Urinest für die Studie angeworben. Die Aufklärung beinhaltete die Vermittlung des Ziels der Studie, eine kurze Krankheits- und Medikamentenanamnese und die Erklärung des weiteren Ablaufs. Nach Bekundung von Interesse an der Studie erhielt jede Teilnehmerin eine Studiennummer und füllte den „1.Fragebogen zur Studie“ aus.

2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien Phase 1

Eingeschlossen in die Studie wurden Schwangere im Alter von 18 bis 39 Jahren zwischen der 4. und 12. Schwangerschaftswoche. Ausschlusskriterien waren chronische Krankheiten und eine positive Medikamentenanamnese.

Da die Mütter in Phase 1 den „2. Fragebogen zur Studie“ nicht abgestimmt auf den Geburtstermin erhielten, sondern alle teilnehmenden Mütter am selben Tag, waren die Kinder an diesem Zeitpunkt unterschiedlich alt. Das Alter des Kindes in Phase 1 zum Zeitpunkt t2 erstreckte sich von 4 Monaten bis zu 20 Monaten. Um eine Gruppe von Müttern zu erreichen, die einen möglichst ähnlichen Abstand zur Geburt und einen möglichst ähnlichen Abstand zum Stillen hat, wurden Mütter von Kindern im Alter zwischen 10 und 16 Monaten ausgewählt.

2.1.4. Gruppeneinteilung Phase 1

Anhand der Angaben zum Stillverlauf zu t2 wurden die Teilnehmerinnen drei Gruppen zugeteilt. Die Angaben zum Stillverlauf wurden von den Müttern selbst gemacht und nicht durch einen Arzt oder eine andere Person in Funktion des Gesundheitswesens objektiviert. Eine Gruppe gab keine stillabhängigen Beschwerden an. Die zweite Gruppe gab stillabhängige Beschwerden mit leicht manifester Klinik an. Eine leicht manifeste Klinik wurde definiert als Schmerzen, wund sein oder blutige Risse der Brustwarzen. Die dritte Gruppe gab stillabhängige Beschwerden mit stark manifester Klinik an. Eine stark manifeste Klinik wurde definiert als Milchstau/Knötchenbildung, Brustentzündung/Rötung starke Schmerzen und Fieber oder Abszessbildung.

2.1.5. Fragenkatalog Phase 1

Jede Teilnehmerin erhielt eine Patienteninformation, eine Einwilligungserklärung und den „1.Fragebogen zur Studie“. Der „1.Fragebogen zur Studie“ bestand aus einem standardisierten Fragebogen, der kurzen, deutschen Version des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ 20).

Drei Jahre nach Studienbeginn erhielten gleichzeitig alle Teilnehmerinnen per Post nach Hause den „2.Fragebogen zur Studie“. Der „2.Fragebogen zur Studie“ bestand aus der kurzen, deutschen Version des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ 20), und einem Fragenteil zum Stillverlauf.

2.2. Phase 2

2.2.1. Studiendesign Phase 2

Diese prospektive Studie wurde in den Jahren 2006 und 2007 in Berlin durchgeführt. Teilnehmerinnen waren Wöchnerinnen im St. Joseph-Krankenhaus in Berlin-Tempelhof, akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Teilnehmerinnen wurden während ihres stationären Aufenthaltes (Zeitpunkt t1) rekrutiert (**Abbildung 2**). Nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie füllte jede Teilnehmerin einen Fragenkatalog aus. Der Fragenkatalog erfasste sowohl soziodemographische als auch psychometrische Daten. Blut zur Erstellung eines kleinen Blutbildes wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes entnommen. Eine Muttermilchprobe wurde entnommen. Nach 12 Wochen (Zeitpunkt t2) erhielten alle Teilnehmerinnen per Post nach Hause einen zweiten Fragenkatalog. Ein adressierter und frankierter Rückumschlag lag bei. Wurde der Rückumschlag nach vier Wochen nicht zurückgeschickt, wurde die Teilnehmerin zu Hause angerufen. Im zweiten Fragenkatalog wurden der Stillverlauf als auch psychometrische Daten erfasst.



Abbildung 2 Studiendesign Phase 2. (t1 = Zeitpunkt t1, t2 = Zeitpunkt t2, PSQ 20 = Perceived Stress Questionnaire 20, ADS-K = Allgemeine Depressionsskala Kurzform, F-SozU-K-22 = Fragebogen zur sozialen Unterstützung Kurzform 22, SF-12 = Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Fragenkataloge als auch Muttermilchproben wurden pseudonymisiert gekennzeichnet, der Datenschutz wurde eingehalten.

Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

2.2.2. Rekrutierung Phase 2

Die Mütter wurden am zweiten Tag *post partum* in ihrem Zimmer besucht. Die Aufklärung beinhaltete die Vermittlung des Ziels der Studie, eine kurze Krankheits- und Medikamentenanamnese und die Erklärung des weiteren Ablaufs. Nach Bekundung von Interesse an der Studie erhielt jede Teilnehmerin eine Studiennummer. Ein mit dieser Nummer versehener Fragenkatalog „1.Fragebogen zur Studie“, eine Patienteninformation und eine Einverständniserklärung wurden ausgehändigt. Ein weiteres Treffen für den nächsten Tag, den dritten Tag *post partum*, wurde vereinbart. Am dritten Tag *post partum* wurde der Fragenkatalog und die Einverständniserklärung von den Teilnehmerinnen ausgefüllt zurückgegeben. Zu einer Milchentnahme kam es nur dann, wenn der Milcheinschuss bereits stattgefunden hatte. Fand noch kein Milcheinschuss statt, wurde für den folgenden Tag ein neuer Termin zur Milchentnahme vereinbart.

Die Milch wurde im Rahmen des babyfreundlichen Krankenhauses nicht mit einer automatischen Milchpumpe entnommen, sondern von Hand ausgestrichen. Die Milch wurde jeweils aus der Brust entnommen, aus der das Neugeborene als letztes nicht getrunken hatte. Um den Milchspendereflex auszulösen, wurde die entsprechende Brust zunächst in kleinen schneckenförmigen Bewegungen massiert. Die Hauptrichtung dieser kreisenden Bewegung zeigte in die Richtung der Brustwarze. Mit diesen Massagebewegungen wurde die Brustwarze beliebig oft umkreist, mindestens jedoch einmal. Oft traten bereits bei der Massage der Brust kleine Milchtröpfchen aus der Brustwarze hervor. Nach dieser Massage wurden Daumen und Zeigefinger einer Hand c-förmig um den Warzenhof gelegt. Es wurde darauf geachtet, genug Platz zwischen den Fingern und der Brustwarze zu lassen um weiteres Einschließen von Milch zu ermöglichen. Auf diese Weise umgriffen wurde die Brust etwas nach oben angehoben und zum Körper gedrückt. Aus dieser Position heraus wurden die Finger über die Milchseen hinweg leicht in Richtung der Brustwarze abgerollt und die Milch tropfte langsam in ein Röhrchen. Diese Ausstreichbewegung wurde mehrmals wiederholt. Je nachdem, wie viel Milch in der Brust schon vorlag wurden zwischen 1,5 und 5ml Muttermilch entnommen. Die Mütter wurden animiert die Milch selbst auszustreichen. Jede Teilnehmerin wurde darauf hingewiesen, im weiteren Stillverlauf bei Brustverhärtung, z.B. bei Vorliegen von zu viel Milch, diese Methode anzuwenden. Bei Auftreten von Schmerzen oder Unwohlsein wurde die Milchentnahme sofort

unterbrochen. Die Milch wurde auf drei SafeSeal Reagiergefäße aliquotiert und bei -80°C eingelagert.

2.2.3. Ein- und Ausschlusskriterien Phase 2

Eingeschlossen in die Studie wurden Mütter zwischen 18 und 39 Jahren auf der Wöchnerinnenstation an den ersten Tagen *post partum*. Ausschlusskriterien waren chronische Krankheiten und eine positive Medikamentenanamnese.

2.2.4. Gruppeneinteilung Phase 2

Anhand der Angaben zum Stillverlauf zu t2 wurden die Teilnehmerinnen drei Gruppen zugeteilt. Die Angaben zum Stillverlauf wurden von den Müttern selbst gemacht und nicht durch einen Arzt oder eine andere Person in Funktion des Gesundheitswesens objektiviert. Eine Gruppe gab keine stillabhängigen Beschwerden an. Die zweite Gruppe gab stillabhängige Beschwerden mit leicht manifester Klinik an. Eine leicht manifeste Klinik wurde definiert als Schmerzen, wund sein oder blutige Risse der Brustwarzen. Die dritte Gruppe gab stillabhängige Beschwerden mit stark manifester Klinik an. Eine stark manifeste Klinik wurde definiert als Milchstau/Knötchenbildung, Brustentzündung/Rötung starke Schmerzen und Fieber oder Abszessbildung.

2.2.5. Fragenkatalog Phase 2

Jede Teilnehmerin erhielt eine Patienteninformation, eine Einwilligungserklärung und den „1.Fragebogen zur Studie“. Der „1.Fragebogen zur Studie“ ist ein achtseitiger Fragenkatalog. Er besteht aus vier standardisierten Fragebögen: der kurzen, deutschen Version des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ 20), dem „Fragebogen zur sozialen Unterstützung“ (F-SozU-K-22), der kurzen Version der „Allgemeinen Depressionsskala“ (ADS-K), dem „SF-12“ und einem soziodemographischen Teil.

Nach 12 Wochen erhielt jede Teilnehmerin per Post nach Hause den „2.Fragebogen zur Studie“. Der „2.Fragebogen zur Studie“ ist ein vierseitiger Fragenkatalog. Er besteht aus der kurzen, deutschen Version des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ 20), der kurzen Version der „Allgemeinen Depressionsskala“ (ADS-K) und einem Fragenteil zum Stillverlauf.

2.3. Fragebögen

2.3.1. PSQ 20

Der PSQ 20 ist die Kurzversion des im Original 30 Fragen umfassenden „Perceived Stress Questionnaire“.

Die Originalversion⁴⁴ erfasst Stress so wie er von der Testperson subjektiv empfunden wird. Die Fragen sind nicht spezifisch für eine bestimmte Situation gestellt, sondern so, dass sie auf verschiedene Situationen anwendbar sind. Sie sind so formuliert, dass sie unabhängig von Alter, Geschlecht, Familienstand oder Berufstätigkeit ausgewertet werden können. Die 30 Fragen lassen sich in die Unterskalen Schikanie („Harassment“), Reizbarkeit („Irritability“), Mangel an Freude („Lack of Joy“), Ermüdung („Fatigue“), Sorgen („Worries“), Anspannung („Tension“) und Überlastung („Overload“) einteilen.

Die Kurzversion²¹ vermindert die Fragenanzahl von 30 auf 20 und die Skalenzahl von sieben auf vier. Die 20 Fragen lassen sich einteilen in Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen. Die Skalen Sorgen, Anspannung und Freude stellen die empfundenen intrapersonellen Stressreaktionen dar, die Skala Anforderungen stellt die empfundenen externalen Stressoren dar.²¹

Sowohl für die Langversion als auch für die Kurzversion gibt es vier Antwortmöglichkeiten: „1 = fast nie“, „2 = manchmal“, „3 = häufig“, „4 = meistens“.

Aus allen Antworten wird der PSQ Score gebildet. Der PSQ Score liegt zwischen 0 und 1. 0 ist der geringst möglich empfundene Stress, 1 ist der höchst möglich empfundene Stress.

Im weiteren Verlauf wird als Abkürzung für den „Perceived Stress Questionnaire“ die Bezeichnung PSQ geführt.

2.3.2. F-SozU-K-22

Der F-SozU-K-22 ist die Kurzversion des im Original 54 Fragen umfassenden Fragebogens zur sozialen Unterstützung. Soziale Unterstützung kann unter verschiedenen Aspekten gesehen werden⁴²: der Quantität der sozialen Unterstützung, der Struktur der sozialen Unterstützung und dem funktionalen Effekt der sozialen Unterstützung.

Der F-SozU-K-22 erfasst die subjektiv wahrgenommene bzw. antizipierte soziale Unterstützung.⁴⁵ Die Items des F-SozU-K-22 lassen sich in drei Dimensionen der

subjektiv wahrgenommenen sozialen Unterstützung teilen: der emotionalen Unterstützung, der praktischen Unterstützung und der sozialen Integration. Zusätzlich liegen vier weitere Items vor, die sich in Dimensionen der Langversion eingliedern lassen: Vertrauenspersonen und Zufriedenheit mit der sozialen Unterstützung.

Die Antwortmöglichkeiten reichen von „1 = trifft nicht zu“ bis „5 = trifft genau zu“.

Aus allen Antworten wird der SozU Score gebildet. Der SozU Score liegt zwischen 1 und 5. 1 ist die geringst mögliche wahrgenommene soziale Unterstützung, 5 ist die höchst mögliche wahrgenommene Unterstützung.

Im weiteren Verlauf wird als Abkürzung für den Fragebogen zur sozialen Unterstützung die Bezeichnung SozU geführt.

2.3.3. ADS-K

Die ADS-K ist die Kurzform der im Original 20 Fragen umfassenden Allgemeinen Depressionsskala. Die ADS-K beinhaltet nur 15 Fragen.

Sie dient der Selbstbeurteilung des Vorhandenseins und der Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperlicher Beschwerden, motorischer Hemmung und negativer Denkmuster.⁴⁶ Dieser Fragebogen ist für die allgemeine Bevölkerung als auch für Personen mit klinischer Symptomatik geeignet, wobei Personen aus der allgemeinen Bevölkerung sich meist nur mit wenigen Punkten identifizieren können, und Personen mit klinischer Symptomatik viele Punkte als vorhanden angeben.⁴⁶

Der Bezugszeitraum ist die vorangegangene Woche und die Antwortmöglichkeiten reichen von „selten oder überhaupt nicht – weniger als 1 Tag“, „manchmal – 1 bis 2 Tage“, „öfters – 3 bis 4 Tage“ bis „meistens, die ganze Zeit – 5 bis 7 Tage“.

Aus allen Antworten wird der ADS-K Score gebildet. Der ADS-K Score liegt zwischen 0 und 45. 0 spricht am wenigsten für eine depressive Symptomatik, 45 spricht am meisten für eine depressive Symptomatik.

Im weiteren Verlauf wird als Abkürzung für die Allgemeine Depressionsskala die Bezeichnung ADS geführt.

2.3.4. SF-12

Der SF-12 ist die Kurzform des im Original 36 Fragen umfassenden „The Medical Outcomes Study Short Form 36“ zur Erfassung der empfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Langversion lassen sich die 36 Fragen acht Unterskalen zuordnen⁴⁷: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Kurzversion setzt sich aus ein bis zwei Fragen aus jeder Unterskala der Langversion zusammen.

Von den insgesamt 12 Fragen des SF-12 werden durch unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Antworten die empfundene körperliche Lebensqualität (PCS = Physical Component Summary) und die empfundene seelische Lebensqualität (MCS = Mental Component Summary) gebildet.

Der PCS liegt zwischen 0 und 100. 0 ist die geringst mögliche empfundene körperliche Lebensqualität, 100 ist die höchst mögliche empfundene körperliche Lebensqualität.

Der MCS liegt zwischen 0 und 100. 0 ist die geringst mögliche empfundene seelische Lebensqualität, 100 ist die höchst mögliche empfundene seelische Lebensqualität.

2.3.5. Soziodemographischer Teil

Der soziodemographische Teil beinhaltet Fragen zum Alter, zum Familienstand, zur Kinderanzahl, zum Schulbesuch, zur beruflichen Situation und eine Raucheranamnese.

2.3.6. Fragenteil zum Stillverlauf

Die Fragen zum Stillverlauf reflektierten ob die Teilnehmerin noch stillt, ob sie neben Muttermilch Muttermilchersatznahrung zufüttert, ob es zu stillabhängigen Beschwerden kam und welche stillabhängigen Beschwerden aufgetreten sind (**Tabelle 1**).

Tabelle 1 Fragen zum Stillverlauf.

Fragen	Antwortmöglichkeiten
Stillen sie noch?	- ich stille nicht mehr - ja
Haben Sie Zusatznahrung verwendet bzw. tun es noch?	- nein - ja
Hatten Sie Probleme mit stillabhängigen Schmerzen/Wundbildung oder Erkrankungen an der Brust?	- nein - ja
Welche Beschwerden hatten Sie?	- Schmerzen - wund sein, blutige Risse - Milchstau, Knötchenbildung - Brustentzündung/Rötung, starke Schmerzen, Fieber - Abszess in der Brust

2.4. Blutuntersuchung

Die Blutuntersuchung zur Erstellung eines kleinen Blutbildes wurde nach der Blutentnahme in der Abteilung der Klinischen Chemie im St. Joseph-Krankenhaus in Berlin-Tempelhof mit einem Analysator durchgeführt.

2.5. Muttermilchuntersuchung

2.5.1. Milchaufbereitung

Die Gefäße mit den Muttermilchproben wurden direkt vor der Muttermilchuntersuchung bei Raumtemperatur auf Eis aufgetaut. Sie wurden für 10 Minuten bei 5000rpm zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren lagen zwei Phasen vor. Zuerst eine Fettschicht und zuunterst die Molke. Mit einer Pipette wurde durch die Fettschicht hindurchgestochen und von der Molke 90µl entnommen. Von der Pipettenspitze wurde das anhaftende Fett mit Zellstoff entfernt. Die 90µl wurden zum erneuten Zentrifugieren wieder in ein SafeSeal Reagiergefäß gefüllt und wieder bei 5000rpm für 10 Minuten zentrifugiert.

2.5.2. Milchuntersuchung per Cytometric Bead Array

Die Muttermilchproben wurden nach der Aufbereitung direkt per Cytometric Bead Array (CBA) untersucht.

Material und Methoden

Der CBA ist eine Methode, mit welcher bestimmte Partikel in Lösung nachgewiesen werden können. Jede Probe wird mit einer Mischung an spezifischen Beads (=Kügelchen) und Detektionsantikörpern versehen. Die Beads und die Detektionsantikörper sind fluoreszierend und gegen die Partikel gerichtet. Die Beads und die Detektionsantikörper binden an die Partikel und verleihen den Partikeln so die entsprechende Fluoreszenzen.

In einem Flüssigkeitssystem werden die angereicherten Proben an einem Laserstrahl vorbeigeleitet. Das vom Laser ausgesandte Licht wird von den fluoreszierenden Partikeln absorbiert und sofort wieder emittiert. Das emittierte Licht wird von Sensoren aufgenommen und in digitale Signale umgewandelt.

Jeder Partikel ist mit zwei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Dabei bestimmt einer die Art des Partikels (Beads) und der andere seine Konzentration (Detektionsantikörper) (**Abbildung 3**). Anhand einer Standardkurve kann die Konzentration des Partikels identifiziert werden.

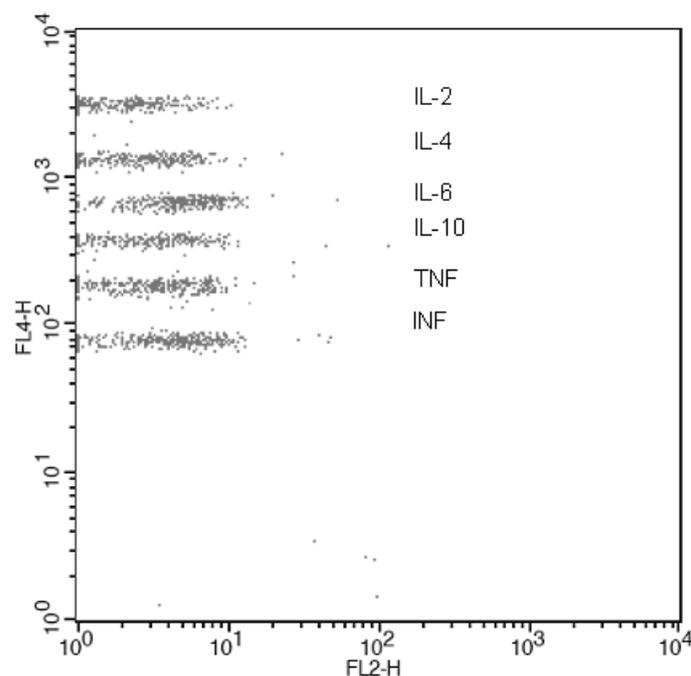


Abbildung 3 Negativkontrolle des Cytometric Bead Array (FL4-H = Fluoreszenzfarbstoff zur Bestimmung der Art des Partikels, FL2-H = Fluoreszenzfarbstoff zur Bestimmung der Konzentration des Partikels, IL-2 = Interleukin-2, IL-4 = Interleukin-4, IL-6 = Interleukin-6, IL-10 = Interleukin-10, TNF = Tumornekrosefaktor- α , INF = Interferon- γ)

Material und Methoden

Die Muttermilchproben wurden mit einem Th1/Th2 Cytokine Kit II der Firma BD untersucht. Von jeder Probe wurden nach der Aufbereitung 50µl mit Beads und Detektionsantikörpern gegen IL-10, INF γ , IL-6, IL-4, IL-2 und TNF α versetzt. Nach einer Inkubationszeit von drei Stunden wurden die Proben mit 1ml Waschpuffer aufgefüllt und bei 200 x g für fünf Minuten zentrifugiert. Der sich hierbei bildende Überstand wurde vorsichtig abgesaugt und verworfen. Die Proben wurden erneut mit 300µl Waschpuffer aufgefüllt, gevortext und mit einem BD FACSCalibur gemessen.

Als Beispiel werden zwei Einzeluntersuchungen von Muttermilchproben per Cytometric Bead Array graphisch dargestellt (**Abbildung 4, Abbildung 5**).

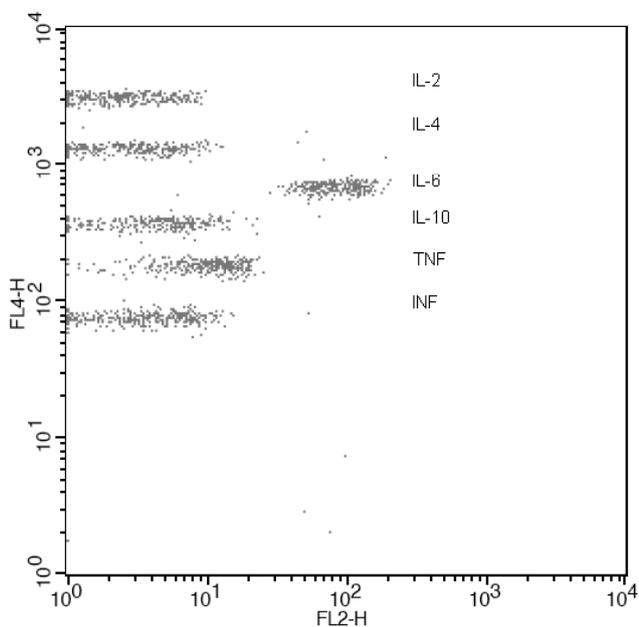


Abbildung 4 Cytometric Bead Array einer Muttermilchprobe. TNF α und IL-6 sind erhöht. (FL4-H = Fluoreszenzfarbstoff zur Bestimmung der Art des Partikels, FL2-H = Fluoreszenzfarbstoff zur Bestimmung der Konzentration des Partikels, IL-2 = Interleukin-2, IL-4 = Interleukin-4, IL-6 = Interleukin-6, IL-10 = Interleukin-10, TNF = Tumornekrosefaktor- α , INF = Interferon- γ)

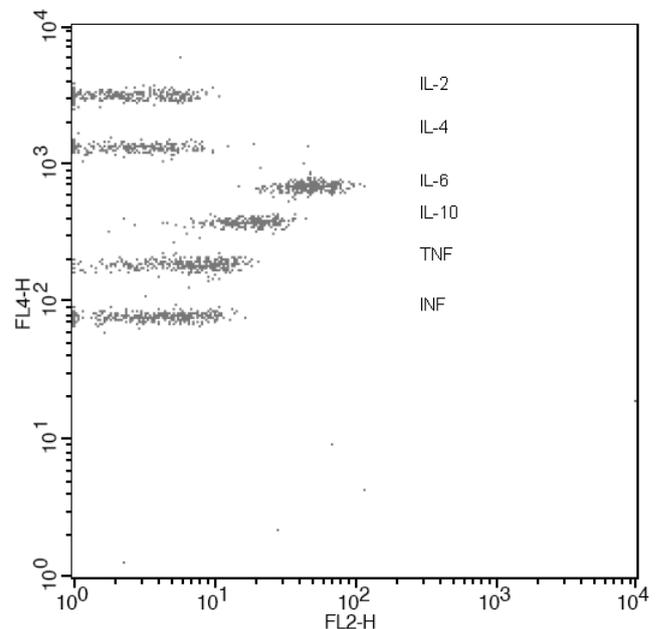


Abbildung 5 Cytometric Bead Array einer Muttermilchprobe. IL-6 und IL-10 sind erhöht. (FL4-H = Fluoreszenzfarbstoff zur Bestimmung der Art des Partikels, FL2-H = Fluoreszenzfarbstoff zur Bestimmung der Konzentration des Partikels, IL-2 = Interleukin-2, IL-4 = Interleukin-4, IL-6 = Interleukin-6, IL-10 = Interleukin-10, TNF = Tumornekrosefaktor- α , INF = Interferon- γ)

2.6. Verwendete Materialien und Geräte

Blutprobengewinnung

Braun Sterican Nadel

Braun Adapter

Sarstedt Monovette 2,7ml EDTA

Blutuntersuchung

Sysmex SE-9000 Analysator

Muttermilchentnahme

Sarstedt Röhrchen 50ml

Braun Spritze 3ml

Sarstedt SafeSeal Reagiergefäß 1,5ml

Muttermilchaufbereitung

Sarstedt SafeSeal Reagiergefäß 1,5ml

Labsystems Finnpipette 40-200µl

Sarstedt Pipettenspitzen 200µl

Eppendorf Centrifuge 5415C

Muttermilchuntersuchung per Durchflusszytometrie

BD Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II

Inhalt des Test Kits:

Human Cytokine Capture Beads

Cytometer Setup Beads

Human Th1/Th2-II PE Detection Reagent

Human Th1/Th2 Cytokine Standards

PE Positive Control Detector

FITC Positive Control Detector

Wash Buffer

Assay Diluent

BD FACSCalibur

BD CellQuest Software

Falcon FACS Röhrchen 5ml

Labsystems Finnpipette 200-1000 μ l

Labsystems Finnpipette 40-200 μ l

Eppendorf Pipettenspitzen 1ml

Sarstedt Pipettenspitzen 200 μ l

Heraeus Labofuge 400R

2.7. Datenverarbeitung

Die durch die Fragebögen erhobenen Daten, die Daten zum Blutbild und die Daten zur Muttermilchuntersuchung wurden in einer Microsoft Access Datenbank anonymisiert verwaltet.

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows durchgeführt. Daten auf Nominalskalenniveau wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet, bei Unterschreiten der erwarteten Häufigkeit mit dem Exakten Test nach Fischer.

Daten auf Absolutskalenniveau wurden zunächst auf das Vorhandensein von Extremwerten untersucht. Extremwerte wurden durch Erstellung eines Boxplots für jede Variable identifiziert, ausgeschlossen und als fehlender Wert weitergeführt. Mit dem Test nach Kolmogorov-Smirnov wurde auf Normalverteilung getestet. Normalverteilte Daten wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben getestet. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Verbundene Stichproben wurden bei vorliegender Normalverteilung mit dem T-Test für gepaarte Stichproben getestet, lag keine Normalverteilung vor mit dem Wilcoxon-Test.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Durch den Boxplot werden die 25. und 75. Perzentile, der Median, sowie Minimum und Maximum dargestellt.

3. Ergebnisbeschreibung

3.1. Ergebnisse der Phase 1

Initial erklärten sich zum Zeitpunkt t1 zur Teilnahme 1098 Mütter bereit. Nach Ausschluss aufgrund von einem fehlenden Rücklauf des zweiten Fragebogens, aufgrund des Alters und einer positiven Medikamentenanamnese verblieben in der Kohorte 253 Mütter.

Nach der Einteilung der Mütter anhand des Stillverlaufs in die Gruppen, wurden zusätzlich die Mütter mit stillabhängigen Beschwerden mit leicht manifester Klinik ausgeschlossen.

Im weiteren Verlauf entspricht die Gruppe „keine stillabhängigen Beschwerden“ (n=95) der Gruppe von Müttern ohne Stillproblemen. Die Gruppe „stillabhängige Beschwerden“ (n=98) entspricht der Gruppe von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden mit stark manifester Klinik. Später auftretende stillabhängige Beschwerden bedeutet, dass innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Geburt stillabhängige Beschwerden auftraten.

Der PSQ Score ist bei Frauen mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden erhöht

In der Phase 1 zeigten sich im PSQ Score Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t1 und zum Zeitpunkt t2 (**Abbildung 6**). Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden hatten zu beiden Zeitpunkten einen höheren PSQ Score als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Die Unterschiede waren zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant.

Innerhalb beider Gruppen zeigten sich zwischen den beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede.

Ergebnisbeschreibung

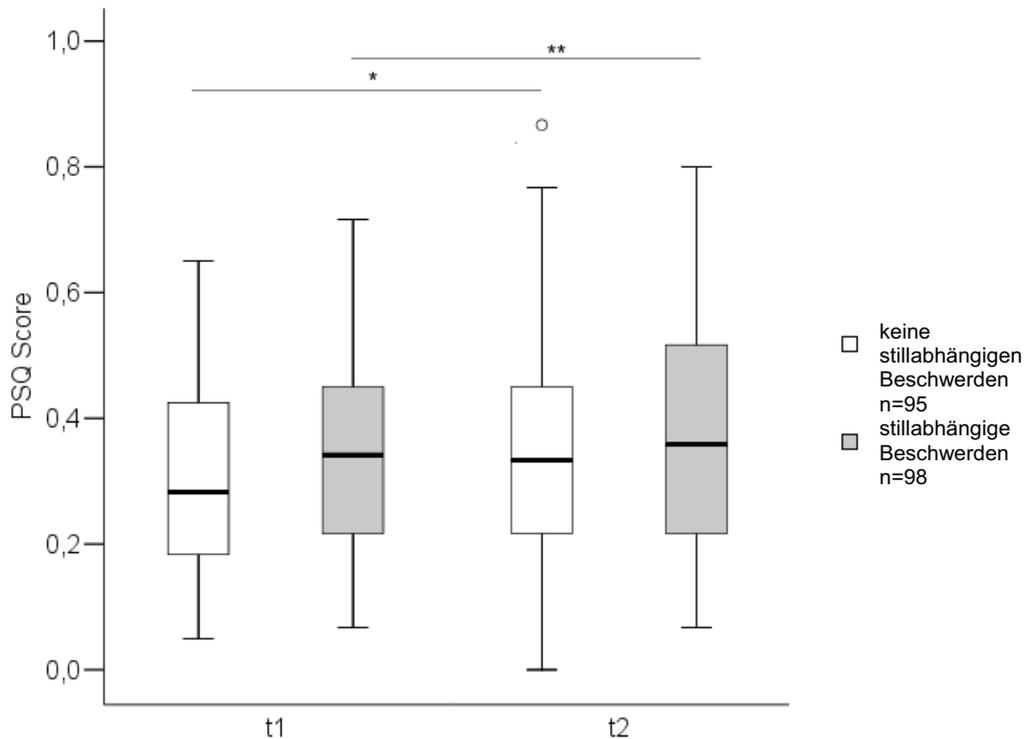


Abbildung 6 PSQ Score zu t1 und zu t2. * = zwischen t1 und t2 zeigten sich innerhalb der Gruppe ohne stillabhängige Beschwerden im PSQ Score signifikante Unterschiede ($p = 0,006$). ** = zwischen t1 und t2 zeigten sich innerhalb der Gruppe von Müttern mit stillabhängigen Beschwerden im PSQ Score signifikante Unterschiede ($p = 0,000$). (t1 = Zeitpunkt t1, t2 = Zeitpunkt t2)

Die Phase 1 wurde im Rahmen einer Studie zum Thema Stress und Schwangerschaftsergebnisse durchgeführt um orientierende Daten zu erhalten. Die Phase 2 sollte diese Daten bestätigen und genauer darstellen und wird deswegen ausführlicher beschrieben.

3.2. Ausgangsdaten der Studienteilnehmerinnen Phase 2

Für die Phase 2 wurden auf der Wöchnerinnenstation 163 Mütter ausgesucht und angesprochen. Nach Ausschluss aufgrund von Ablehnung der Teilnahme, zu geringer Menge an Muttermilch, einem fehlenden Rücklauf des zweiten Fragebogens, des Alters oder einer positiven Medikamentenanamnese verblieben in der Kohorte 87 Mütter mit kompletten Datensätzen (Abbildung 7).

Nach der Einteilung der Mütter anhand des Stillverlaufs in die Gruppen, wurden zusätzlich die Mütter mit stillabhängigen Beschwerden mit leicht manifester Klinik ausgeschlossen.

Ergebnisbeschreibung

Im weiteren Verlauf entspricht die Gruppe „keine stillabhängigen Beschwerden“ der Gruppe von Müttern welche im Stillverlauf keine stillabhängigen Beschwerden entwickelte. Die Gruppe „stillabhängige Beschwerden“ entspricht der Gruppe von Müttern welche im späteren Verlauf stillabhängige Beschwerden mit stark manifester Klinik entwickelte. Später auftretende stillabhängige Beschwerden bedeutet, dass innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Geburt stillabhängige Beschwerden auftraten.

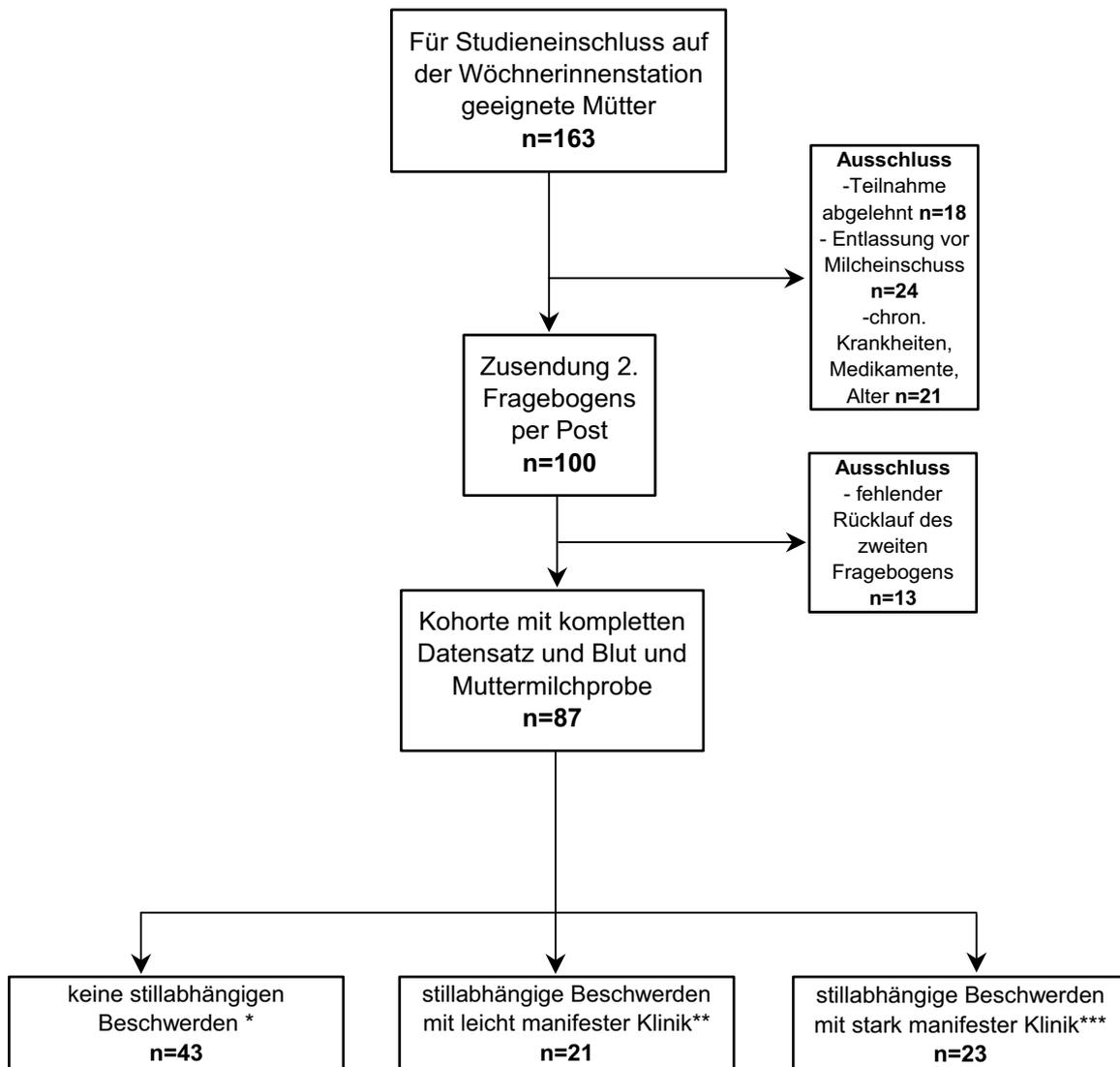


Abbildung 7 Ausgangsdaten der Teilnehmerinnen. * = Angabe von beschwerdefreiem Stillverlauf
** = Angabe von Schmerzen oder wunden Brustwarzen/blutigen Rissen im Stillverlauf *** = Angabe von Milchstau/Knötchenbildung, Brustentzündung/Rötung, Schmerzen und Fieber, Abszess im Stillverlauf.

Mütter welche aufgrund eines fehlenden Rücklaufs des zweiten Fragebogens aus der Studie ausgeschlossen wurden, unterschieden sich hinsichtlich der soziodemographischen und der psychometrischen Daten nicht von den 87 Müttern mit kompletten Datensätzen. Die Muttermilchproben von ausgeschlossenen Müttern wurden nicht untersucht.

3.3. Soziodemographische Daten Phase 2

Schulbesuch, Familienstand, Kinderanzahl, Berufstätigkeit und Raucheranamnese

Die soziodemographischen Daten werden in **Tabelle 2** dargestellt.

In der Dauer des Schulbesuchs, im Familienstand und in der Kinderanzahl zeigten sich zwischen den Gruppen sehr geringe, nicht signifikante Unterschiede.

In der Berufstätigkeit zeigten sich zwischen den Gruppen Unterschiede, die jedoch nicht signifikant waren. Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden waren zu einem größeren Teil vor der Geburt berufstätig als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

In der Raucheranamnese zeigten sich zwischen den Gruppen nicht signifikante Unterschiede. Mütter ohne stillabhängige Beschwerden waren zu einem größeren Teil Raucher als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden.

Ergebnisbeschreibung

Tabelle 2 Soziodemographische Daten.

		keine stillabhängigen Beschwerden n=43		stillabhängige Beschwerden n=23		p
		total	%	total	%	
Schulbesuch	>10 Jahre	38	88%	21	91%	1,000
	≤10 Jahre	5	12%	2	9%	
Berufstätigkeit	berufstätig	25	58%	17	74%	0,204
	nicht berufstätig	18	42%	6	26%	
Familienstand	mit Partner lebend	40	93%	22	96%	1,000
	ohne Partner lebend	3	7%	1	4%	
Kinderanzahl	erstes Kind	32	74%	18	78%	0,729
	noch weitere Kinder	11	26%	5	22%	
Raucheranamnese	Nichtraucher	39	91%	23	100%	0,289
	Raucher	4	9%	0	0%	

Alter

Im Alter der Mutter zeigten sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede (**Abbildung 8**). Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden waren älter als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

Ergebnisbeschreibung

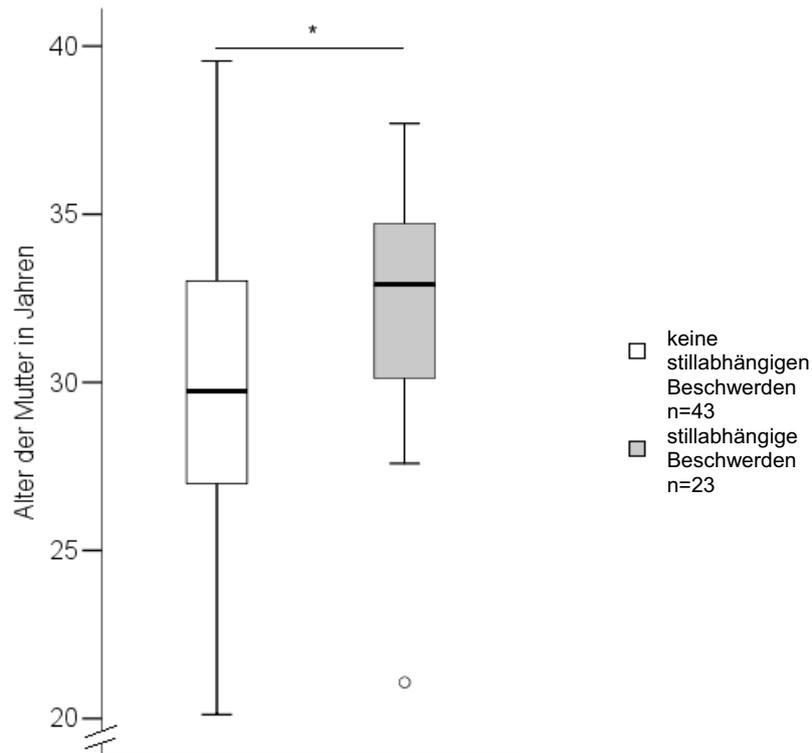


Abbildung 8 Alter der Mutter in Jahren. * = das Alter von Müttern mit stillabhängigen Beschwerden unterschied sich signifikant von dem Alter von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden ($p = 0,033$).

3.4. Stillen und Beikost zum Zeitpunkt t2 Phase 2

Stillen zum Zeitpunkt t2

Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich im prozentualen Anteil an Müttern die abgestillt haben zwischen den Gruppen Unterschiede (**Abbildung 9**). Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden hatten zu einem geringeren Anteil nach 12 Wochen abgestillt als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

Ergebnisbeschreibung

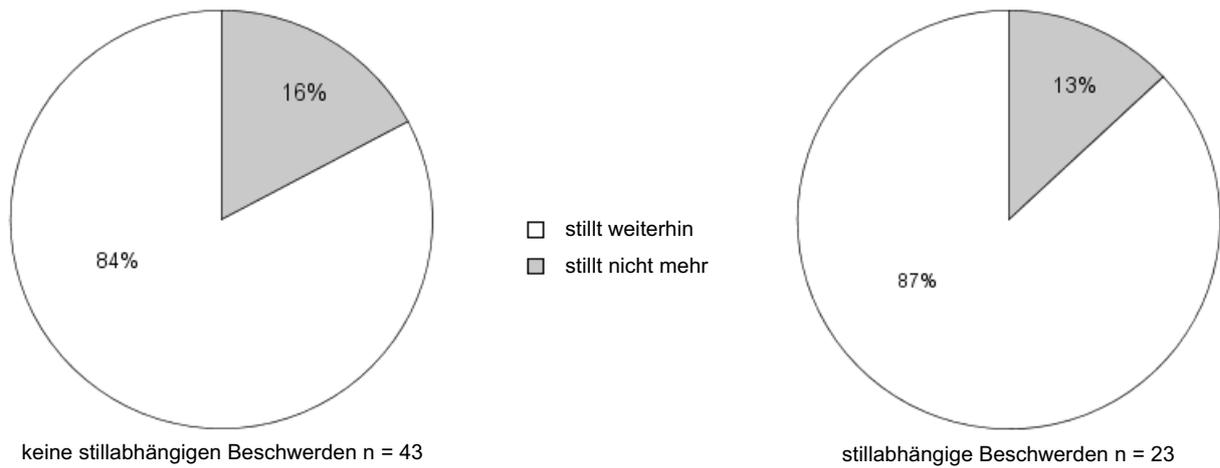


Abbildung 9 Anteil der Mütter getrennt für beide Gruppen welche zum Zeitpunkt t2 abgestillt haben.

Beikost zum Zeitpunkt t2

Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich im prozentualen Anteil an Müttern die ihr Kind neben Muttermilch mit Beikost ernähren zwischen den Gruppen Unterschiede (**Abbildung 10**). Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden fütterten nach 12 Wochen zu einem geringeren Anteil zu als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

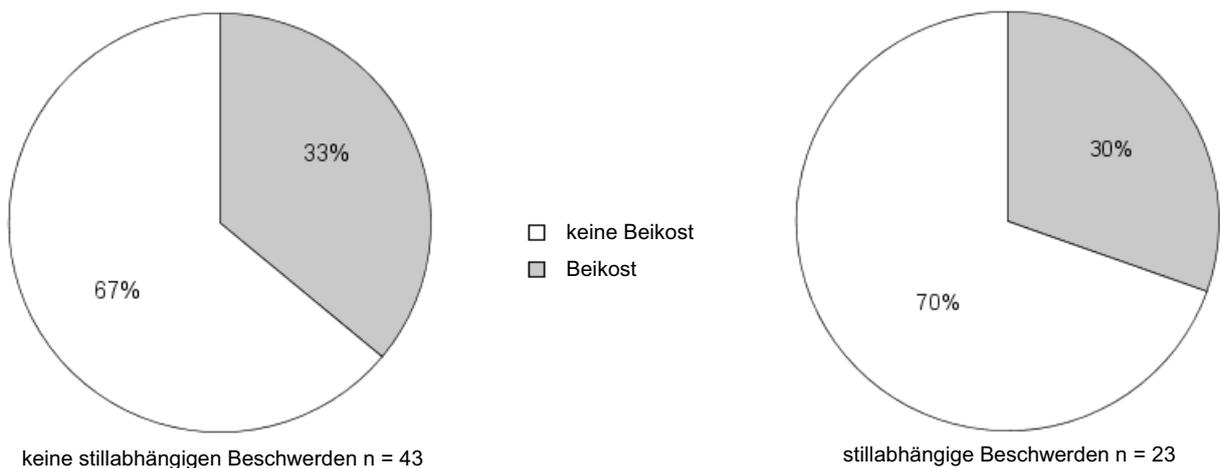


Abbildung 10 Anteil der Mütter getrennt für beide Gruppen welche zum Zeitpunkt t2 Beikost verabreichen.

3.5. Psychometrische Daten Phase 2

3.5.1. Perceived Stress Questionnaire

Der PSQ Score ist bei Frauen mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden erhöht

Zum Zeitpunkt t1 zeigten sich im PSQ Score Unterschiede zwischen den Gruppen, die jedoch nicht signifikant waren (**Abbildung 11**). Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden hatten einen höheren PSQ Score als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

Zum Zeitpunkt t2 vergrößerte sich dieser Unterschied im PSQ Score zwischen den Gruppen. Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden hatten einen höheren PSQ Score als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Zwischen t1 und t2 nahm der PSQ Score bei Müttern mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden signifikant zu. Bei Müttern ohne stillabhängige Beschwerden war dieser Unterschied zwischen t1 und t2 geringer ausgeprägt und nicht signifikant.

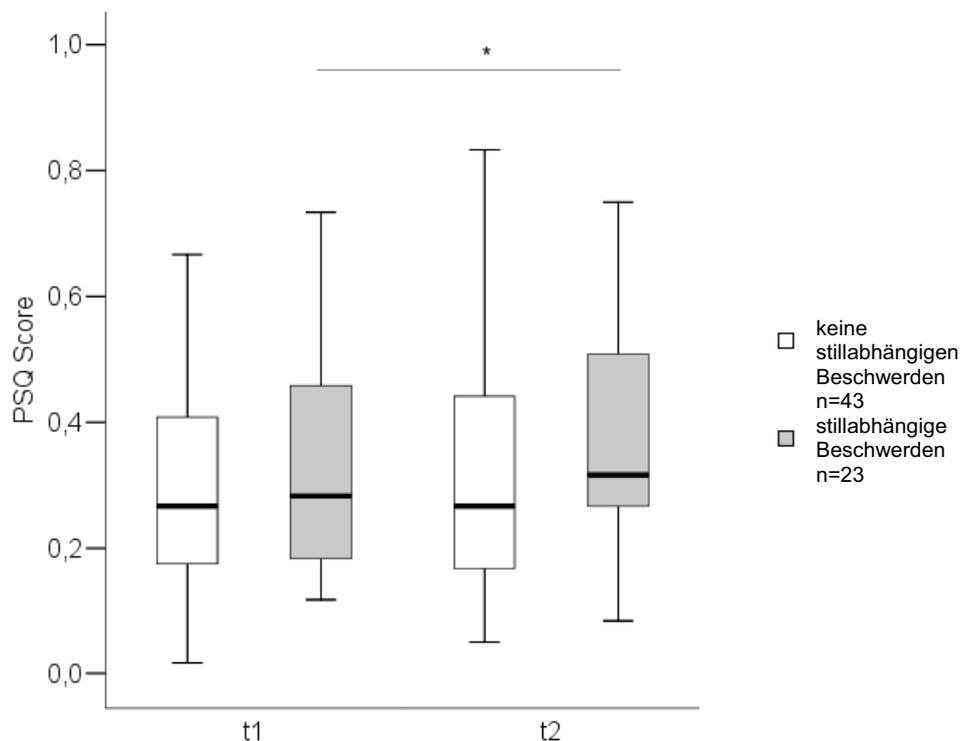


Abbildung 11 PSQ Score zu t1 und zu t2. * = zwischen t1 und t2 zeigten sich innerhalb der Gruppe von Müttern mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden im PSQ Score signifikante Unterschiede ($p = 0,029$).

3.5.2. Unterskalen des PSQ

Der Unterskalenwert des PSQ für Anforderungen und Anspannung ist bei Frauen mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden erhöht

Die Auswertung der Unterskalen des PSQ ist in **Tabelle 3** dargestellt.

In den Unterskalen „Mangel an Freude“ und „Sorgen“ waren zu t1 und zu t2 die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

In der Unterskala „Anspannung“ zeigte sich zu t1 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Zu t2 war der Unterschied signifikant.

In der Unterskala „Anforderungen“ lagen zu t1 als auch zu t2 höhere Werte für Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden als für Mütter ohne stillabhängige Beschwerden vor. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 3 Die Unterskalen des PSQ. (t1 = Zeitpunkt t1, t2 = Zeitpunkt t2)

		n	Median	SD	p
Anforderungen t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,27	0,19	0,328
	stillabhängige Beschwerden	23	0,33	0,21	
Anforderungen t2	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,27	0,21	0,067
	stillabhängige Beschwerden	23	0,40	0,18	
Anspannung t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,33	0,18	0,824
	stillabhängige Beschwerden	23	0,27	0,25	
Anspannung t2	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,27	0,21	0,036
	stillabhängige Beschwerden	23	0,47	0,22	
Freude t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,67	0,22	0,477
	stillabhängige Beschwerden	23	0,67	0,19	
Freude t2	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,73	0,22	0,303
	stillabhängige Beschwerden	23	0,60	0,20	
Sorgen t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,27	0,20	0,352
	stillabhängige Beschwerden	23	0,13	0,25	
Sorgen t2	keine stillabhängigen Beschwerden	43	0,20	0,22	0,559
	stillabhängige Beschwerden	23	0,13	0,25	

3.5.3. Allgemeine Depressionsskala

Mütter ohne stillabhängige Beschwerden geben zu t1 stärkere depressive Affekte an

Zum Zeitpunkt t1 gab es im ADS Score zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede (**Tabelle 4**). Mütter ohne stillabhängige Beschwerden hatten einen höheren ADS Score als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden. Zum Zeitpunkt t2 waren die Unterschiede zwischen den Gruppen im ADS Score gering.

3.5.4. SF-12

Die körperliche Lebensqualität ist bei Frauen mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden reduziert

In der körperlichen Lebensqualität (PCS) lagen zum Zeitpunkt t1 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor (**Tabelle 4**). Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden empfanden eine geringere körperliche Lebensqualität als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

In der seelischen Lebensqualität (MCS) lagen zum Zeitpunkt t1 nicht signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor (**Tabelle 4**). Mütter ohne stillabhängige Beschwerden empfanden eine geringere seelische Lebensqualität als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden.

Tabelle 4 ADS und SF-12. (t1 = Zeitpunkt t1, t2 = Zeitpunkt t2, ADS = Allgemeine Depressionsskala, SF-12 = The Medical Outcomes Study Short Form, PCS = Physical Component Summary, MCS = Mental Component Summary)

		n	Median	SD	p
ADS Score t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	12,00	9,42	0,045
	stillabhängige Beschwerden	23	9,00	6,92	
ADS Score t2	keine stillabhängigen Beschwerden	43	7,00	7,91	0,978
	stillabhängige Beschwerden	23	8,00	8,29	
SF-12 PCS t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	39,69	8,23	0,046
	stillabhängige Beschwerden	23	34,65	9,42	
SF-12 MCS t1	keine stillabhängigen Beschwerden	43	50,95	10,93	0,258
	stillabhängige Beschwerden	23	54,33	11,01	

3.5.5. Fragebogen zur sozialen Unterstützung

Die soziale Unterstützung ist bei Frauen mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden stärker

Im SozU Score waren die Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t1 signifikant (**Abbildung 12**). Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden gaben eine stärkere soziale Unterstützung an als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

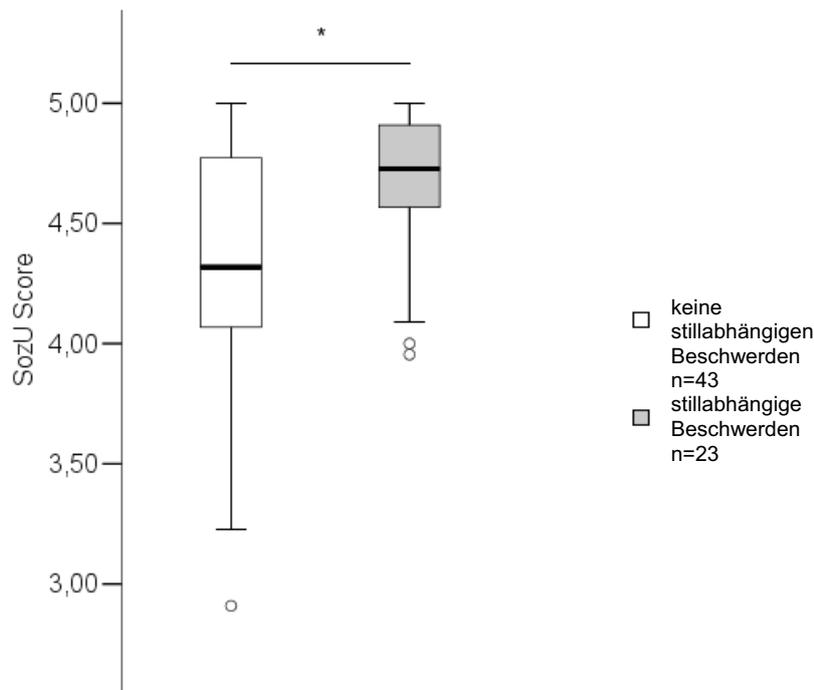


Abbildung 12 Der SozU Score zum Zeitpunkt t1. * = Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden empfanden eine signifikant stärkere soziale Unterstützung als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden ($p = 0,031$).

3.6. Blutbild Phase 2

Die Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration ist bei Müttern ohne stillabhängige Beschwerden erhöht

Im Blutbild zeigten sich zum Zeitpunkt t1 für die Erythrozyten, das Hämoglobin, den Hämatokrit, das mittlere Zellvolumen (MCV), das mittlere Hämoglobin pro Zelle (MCH)

Ergebnisbeschreibung

und die mittlere Hämoglobinkonzentration pro Zelle (MCHC) zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 5**). Für Leukozyten und Thrombozyten war der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant. Mütter ohne stillabhängige Beschwerden hatten eine höhere Konzentration an Leukozyten und Thrombozyten im peripheren venösen Blut als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden.

Tabelle 5 Blutbild.

		n	Median	SD	p
Leukozyten/nl	keine stillabhängigen Beschwerden	41	12	3,14	0,045
	stillabhängige Beschwerden	23	11	2,59	
Erythrozyten/pl	keine stillabhängigen Beschwerden	41	4	0,53	0,408
	stillabhängige Beschwerden	23	4	0,54	
Hämoglobin g/dl	keine stillabhängigen Beschwerden	41	12	1,35	0,551
	stillabhängige Beschwerden	23	11	1,55	
Hämatokrit in %	keine stillabhängigen Beschwerden	41	34	3,87	0,346
	stillabhängige Beschwerden	23	33	4,52	
MCV in fl	keine stillabhängigen Beschwerden	41	89	4,96	0,155
	stillabhängige Beschwerden	23	90	3,68	
MCH in pg	keine stillabhängigen Beschwerden	41	29	2,43	0,180
	stillabhängige Beschwerden	23	30	1,84	
MCHC in g/dl	keine stillabhängigen Beschwerden	41	34	1,34	0,690
	stillabhängige Beschwerden	23	34	0,95	
Thrombozyten/nl	keine stillabhängigen Beschwerden	41	215	71,71	0,041
	stillabhängige Beschwerden	23	192	36,79	

3.7. Zytokine in der Muttermilch Phase 2

Da die Ergebnisse der Muttermilchuntersuchung durch den CBA sehr breit gestreut waren, wurden zunächst Extremwerte per Darstellung im Boxplot ausgeschlossen (**Tabelle 6**). Bei zwei Muttermilchproben waren die Werte aller bestimmten Zytokine ausschlusspflichtig, bei 14 Proben handelte es sich um ein bis drei der bestimmten Zytokine.

Tabelle 6 Verteilung der Extremwerte auf Proben und Zytokine. (X = ausgeschlossener Wert)

Muttermilchprobe	IL-2	TNF α	INF γ	IL-10	IL-4	IL-6
#8	X	X	X	X	X	X
#10		X	X	X		
#23			X		X	
#30		X				
#36	X					
#43				X		
#45				X		X
#51	X	X	X	X	X	X
#57				X		
#76		X		X		X
#77				X		
#87			X			
#91		X				
#112		X				
#118		X				
#123	X					

Die Th1 Zytokine sind bei Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden erhöht

Die Konzentration an Th1 Zytokinen (IL-2, TNF α) in der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden war höher als in der Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden (**Tabelle 7**). Der Unterschied war nicht signifikant.

Die Konzentration des Th1 Zytokins INF γ in der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden war geringer als in der Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden. Der Unterschied war nicht signifikant.

Ergebnisbeschreibung

Die Konzentration an Th2 Zytokinen (IL-10, IL-4) in der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden war geringer als in der Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden. Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 7 Zytokine in der Muttermilch.

		n	Median in pg/ml	SD	p
IL-2	keine stillabhängigen Beschwerden	39	1,16	1,26	0,537
	stillabhängige Beschwerden	23	1,44	1,54	
TNFα	keine stillabhängigen Beschwerden	38	3,65	4,06	0,993
	stillabhängige Beschwerden	20	3,89	3,84	
INFγ	keine stillabhängigen Beschwerden	39	1,07	1,44	0,727
	stillabhängige Beschwerden	22	0,54	2,36	
IL-10	keine stillabhängigen Beschwerden	37	2,38	1,28	0,452
	stillabhängige Beschwerden	21	2,22	1,65	
IL-4	keine stillabhängigen Beschwerden	40	1,94	0,79	0,493
	stillabhängige Beschwerden	23	1,79	0,86	

Die Konzentration an IL-6 in der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden war geringer als in der Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden (**Abbildung 13**). Der Unterschied war nicht signifikant.

Ergebnisbeschreibung

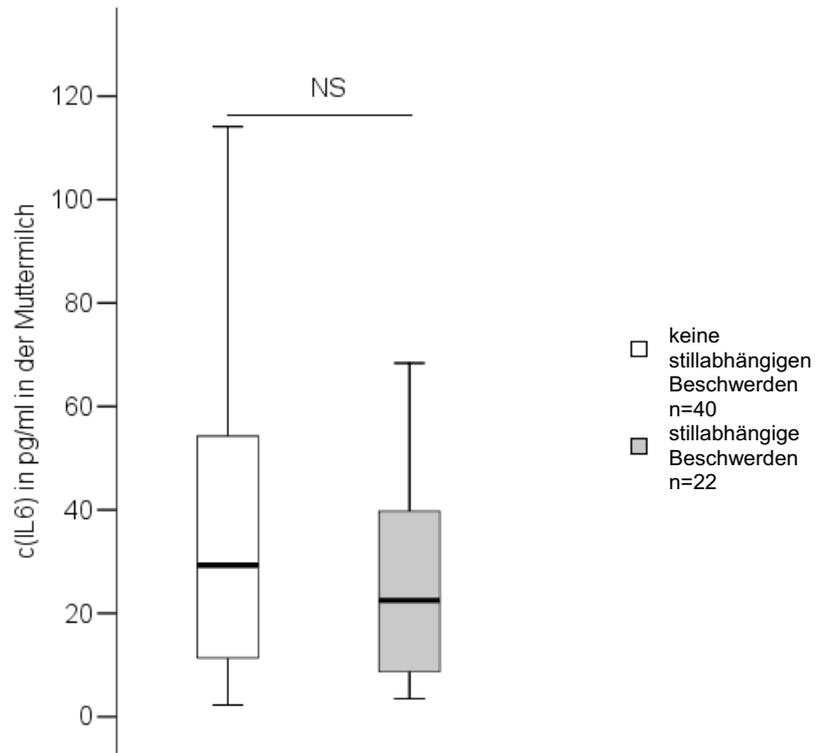


Abbildung 13 Die Konzentration an IL-6 in der Muttermilch. Die Konzentration an IL-6 in der Muttermilch war bei Müttern ohne stillabhängige Beschwerden höher als bei Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden. NS = der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,513$)

4. Diskussion

4.1. Interpretation der Ergebnisse

4.1.1. Soziodemographische Daten

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden waren älter als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden

Zwischen den Gruppen von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden und ohne stillabhängige Beschwerden zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied. Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden waren älter als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Ein höheres Alter könnte für stillabhängige Beschwerden prädisponieren. Auch andere Studien fanden heraus, dass ein jüngeres Alter mit einem geringeren Risiko für Mastitis einhergeht⁴⁸ und dass ein höheres Alter mit einem höheren Risiko für eine Mastitis einhergeht.⁴⁹ Gründe hierfür sind jedoch aus beiden Studien nicht bekannt.

Berufstätigkeit vor der Geburt könnte mit stillabhängigen Beschwerden assoziiert sein

Gleichzeitig waren Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden zu einem größeren Teil vor der Geburt berufstätig als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Der Mutterschutz in Deutschland umfasst vor dem errechneten Geburtstermin sechs Wochen. Werdende Mütter, die berufstätig sind, haben dadurch sechs Wochen um sich ohne durch die Arbeit bedingte Belastung, Anforderungen und Aufgaben auf die Geburt vorzubereiten. Eventuell reichen diese sechs Wochen nicht aus um die Mütter von beruflichem Stress zu befreien. Der Stress könnte zum Zeitpunkt der Geburt immer noch vorliegen, durch den durch das Fortschreiten der Schwangerschaft ergänzt werden, und nach der Geburt für stillabhängige Beschwerden prädisponieren

Mütter ohne stillabhängige Beschwerden rauchen häufiger

Mütter ohne stillabhängige Beschwerden waren zu einem größeren Teil Raucher als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden. Es konnte bereits in einer anderen Studie festgestellt werden, dass ein vermindertes Risiko einer Mastitis mit mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft assoziiert ist.⁴⁸ Als Grund hierfür wird

eine durch Rauchen verminderte Milchproduktion diskutiert. Liegt weniger Milch vor, ist das Auftreten eines Milchstaus weniger wahrscheinlich und es könnte seltener zu einer Mastitis kommen.⁴⁸

4.1.2. Stillen und Beikost

Ein weiterer Kontakt zum Gesundheitssystem könnte zum Stillen motivieren

Obwohl stillabhängige Beschwerden ein häufiger Abstillgrund sind¹⁶, ist der Anteil an Müttern welche zum Zeitpunkt t2 noch stillen in der Gruppe mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden höher.

Mütter mit stillabhängigen Beschwerden fühlen sich oft krank. Beim Auftreten der stillabhängigen Beschwerden sind sie meist noch in Betreuung einer Hebamme und können sich von dieser beraten lassen. Dies bedeutet dass diese Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden einmal mehr Kontakt zu einer Person haben können die im besten Fall das Stillen unterstützt. Zu diesem Zeitpunkt kann zum einen eine Beratung hinsichtlich der stillabhängigen Beschwerden erfolgen, zum anderen kann nach dem schon länger zurückliegenden Klinikaufenthalt noch einmal zum Stillen motiviert werden. Auch andere Studien haben herausgefunden, dass Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden im ersten Jahr *post partum* weniger wahrscheinlich abstillen als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.⁴⁸

Ein jüngeres maternales Alter erhöht das Risiko abzustillen

Ein jüngeres maternales Alter prädisponiert für eine verkürzte Stilldauer.¹⁷ Da Mütter ohne stillabhängige Beschwerden signifikant jünger waren als Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden, könnte das Alter mit ein Grund für ein früheres Abstillen in der Gruppe von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden sein. In einer anderen Studie geht eine geringere Schulbildung mit dem frühen Abstillen bei jungen Müttern einher.¹⁶ Eine geringere Schulbildung kann hier aber nicht für ein frühzeitiges Abstillen verantwortlich gemacht werden. In Phase 2 der Studie konnten hinsichtlich der Schulbildung zwischen Müttern mit stillabhängigen Beschwerden und Müttern ohne stillabhängigen Beschwerden, welche gleichzeitig jünger sind, nur sehr geringe nicht signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

Muttermilchersatznahrung ist gleichzeitig eine Ursache und eine Folge des Abstillens
Mütter ohne stillabhängige Beschwerden verabreichten nach 12 Wochen zu einem größeren Anteil Muttermilchersatznahrung als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden.

Das Zufüttern von Beikost kann den Stillverlauf erheblich stören.⁶ Durch die Verabreichung von Beikost sind die Kinder beim Stillen weniger hungrig, trinken weniger Muttermilch und verhindern durch die verminderte Nachfrage deren ausreichende Rückbildung. In diesem Rahmen ist die Muttermilchersatznahrung die Ursache für eine unzureichende Versorgung des Neugeborenen mit Muttermilch. Die Folge könnte die Entscheidung der Mutter zum Abstillen und eine Ernährung des Kindes nur mit Muttermilchersatznahrung sein.

Da Mütter ohne stillabhängige Beschwerden nach 12 Wochen zu einem größeren Anteil abgestillt haben als Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden ist dies eine Erklärung für einen größeren Anteil an zufütternden Müttern.

4.1.3. Perceived Stress Questionnaire

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden empfanden mehr Stress als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden

Ergebnisse des PSQ liegen aus Phase 1 der Studie und aus Phase 2 der Studie vor. In Phase 1 der Studie zeigte sich, dass Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden zum Zeitpunkt t1 als auch zum Zeitpunkt t2 einen höheren PSQ Score hatten als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. In Phase 2 der Studie konnten diese Ergebnisse in einem zeitlich engeren Rahmen zum Auftreten der stillabhängigen Beschwerden reproduziert werden. Sowohl in Phase 1 als auch in Phase 2 waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Stress kann bereits vor dem Auftreten der stillabhängigen Beschwerden identifiziert werden

Erhöhter empfundener Stress, in Phase 1 zu Beginn der Schwangerschaft, in Phase 2 einige Tage nach der Geburt gemessen, könnte als prädiktiver Faktor für stillabhängige Beschwerden gelten. Er kann bereits vor dem Entstehen von stillabhängigen Beschwerden erkannt werden. Da der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant war, ist es fraglich ob anhand des Einsatzes des PSQ die richtigen Mütter

erkannt werden können. Eventuell ist an den Einsatz eines standardisierten Fragebogens speziell für Schwangere oder Wöchnerinnen zu denken.

Weitere Studien haben ein erhöhtes Stresslevel als Risikofaktor für stillabhängige Beschwerden identifiziert.⁵ Hier wurde der Stress allerdings nicht vor dem Auftreten der stillabhängigen Beschwerden durch einen standardisierten Fragebogen erfasst. Direkt bei der Manifestation der stillabhängigen Beschwerden wurde durch eine selbst zu beurteilende Frage erhoben, ob mehr Stress zum Zeitpunkt des Auftretens der stillabhängigen Beschwerden vorlag als normalerweise. Da diese Frage retrospektive gestellt wurde, kann ihre Beurteilung stark durch die zu diesem Zeitpunkt manifesten stillabhängigen Beschwerden beeinflusst werden.

4.1.4. Unterskalen des PSQ

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden empfanden erhöhte Anforderungen

In der Phase 2 der Studie empfanden Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden zum Zeitpunkt t1 als auch zum Zeitpunkt t2 höhere Anforderungen als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Die Unterskala Anforderungen ist die einzige Unterskala des PSQ, welche die externen Stressoren im Rahmen von Anforderungen durch die Umwelt widerspiegelt.²¹ Hohe Anforderungen könnten in der Pathogenese von stillabhängigen Beschwerden eine Rolle spielen. Bei der Entwicklung der Kurzform des PSQ zeigte sich jedoch, dass die Altersgruppe der 30- bis 39-jährigen die Anforderungen höher einschätzt als die Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen.²¹ Da zwischen den Gruppen an Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden und ohne stillabhängige Beschwerden der Altersunterschied signifikant war, muss hier eine mögliche Beeinflussung beachtet werden.

Erhöhte empfundene Anforderungen könnten zum erhöhten PSQ Score führen

Die Unterskalen Anspannung, Freude und Sorgen geben die Reaktionen auf dargebotenen Stress wieder.²¹ Es zeigten sich hier Unterschiede, diese waren aber nicht zu beiden Zeitpunkten, wie in der Unterskala Anforderungen, in der Gruppe mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden gegenüber der Gruppe ohne stillabhängige Beschwerden erhöht. Zum Teil ist der Score für die einzelnen Skalen in der Gruppe mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden gegenüber der Gruppe ohne stillabhängige Beschwerden erhöht, zum Teil erniedrigt. Dies könnte

darauf hindeuten, dass die ausschlaggebende Unterskala, welche zu einem erhöhten PSQ Gesamtscore in der Gruppe mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden gegenüber der Gruppe ohne stillabhängige Beschwerden führt, die PSQ Unterskala Anforderungen ist.

4.1.5. Allgemeine Depressionsskala

Eine stärkere soziale Unterstützung schützt Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden vor depressiven Affekten

Zum Zeitpunkt t1 zeigte sich im ADS Score ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden und Müttern ohne stillabhängige Beschwerden. Mütter ohne stillabhängige Beschwerden hatten einen signifikant höheren ADS Score als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden. Das heißt dass Mütter ohne stillabhängige Beschwerden zum Zeitpunkt der Geburt stärkere depressive Affekte empfanden, als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden. Zum Zeitpunkt t2 war dieses Verhältnis umgekehrt. Mütter mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden hatten zu diesem Zeitpunkt einen höheren ADS Score als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Da der Zeitpunkt t1 nur wenige Tage nach der Geburt lag, kommt es zu diesem Zeitpunkt bei vielen Frauen zu einer ausgeprägten depressiven Symptomatik.⁵⁰ Die depressive Symptomatik nach der Geburt scheint durch eine hohe soziale Unterstützung während der Schwangerschaft weniger stark ausgeprägt zu sein.⁵¹ Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden empfanden zum Zeitpunkt der Geburt eine signifikant stärkere soziale Unterstützung als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden und hatten damit ein geringeres Risiko für postpartale depressive Affekte. Zum Zeitpunkt t2 sank in beiden Gruppen der ADS Score und somit die empfundenen depressiven Affekte. In der Gruppe mit aufgetretenen stillabhängigen Beschwerden ist er leicht höher als in der Gruppe ohne stillabhängige Beschwerden. Ein Zusammenhang mit der sozialen Unterstützung kann hier nicht mehr hergestellt werden, da zum Zeitpunkt t2 keine Daten zur empfundenen sozialen Unterstützung erhoben wurden.

Stress als Beitrag zur Entstehung depressiver Affekte

Obwohl zum Zeitpunkt t1 ein höherer empfundener Stress in der Gruppe von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden vorlag, empfanden diese weniger

depressive Affekte als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Dies war zum einen nicht zu erwarten, da Stress ein Prädiktor für postpartale depressive Affekte sein kann.⁴¹ Zum anderen kann Stress aber auch ohne eine depressive Symptomatik einhergehen.⁵²

4.1.6. SF-12

Verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund von erhöhtem Blutverlust

Im SF-12 zeigte sich zum Zeitpunkt t1 im Physical Component Summary (PCS) in der Gruppe von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden eine geringere körperliche Lebensqualität als in der Gruppe von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden. Die empfundene körperliche Lebensqualität wird zum Zeitpunkt der Geburt maßgeblich durch den letzten Teil der Schwangerschaft und die Geburt selbst bestimmt.⁵³ Eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität haben hier vor allem Mütter mit einem großen Blutverlust unter der Geburt und einer hieraus resultierenden niedrigen Hämoglobinkonzentration.⁵³ Die Mütter in der Gruppe mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden hatten eine geringere Hämoglobinkonzentration im peripheren venösen Blut als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden und könnten deshalb eine verminderte körperliche Lebensqualität empfinden.

Verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund von Stress

Ein Risikofaktor für einen niedrigen MCS und damit für eine verminderte psychische Lebensqualität ist empfundener Stress.⁴³ Obwohl Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden mehr Stress empfanden als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden, hatten sie zum Zeitpunkt der Geburt einen höheren MCS und empfanden somit eine bessere psychische Lebensqualität als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Ein weiterer entscheidender Faktor welcher zur psychischen Lebensqualität beiträgt ist die soziale Unterstützung.⁴³ Da Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden eine signifikant stärkere soziale Unterstützung empfinden als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden, könnte dies bei ihnen zu einer nicht verminderten psychischen Lebensqualität führen.

4.1.7. Fragebogen zur sozialen Unterstützung

Eine stärkere soziale Unterstützung wirkt als Stresspuffer

In der Phase 2 der Studie empfanden Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden zum Zeitpunkt t1 eine signifikant stärkere soziale Unterstützung als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Soziale Unterstützung kann als Stresspuffer angesehen werden.⁴² Trotzdem empfinden in Phase 2 der Studie Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden mit einer stärkere soziale Unterstützung mehr Stress als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Möglicherweise suchen Mütter mit einem höheren empfundenen Stress als Ausgleich mehr Kontakt zu ihrem sozialen Umfeld, sind sich der sozialen Unterstützung sicherer und geben im Fragebogen eine stärkere soziale Unterstützung an.

Eine stärkere soziale Unterstützung durch gefestigtere Beziehungen

Die Unterschiede zwischen den Gruppen könnten sich auch anhand des Alters erklären lassen: Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden waren signifikant älter als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Ein höheres Alter könnte für eine festere Beziehung und ein festeres soziales Umfeld sprechen und somit eine stärkere empfundene soziale Unterstützung hervorrufen.

Eine starke soziale Unterstützung führt zur Identifizierung von stillabhängigen Beschwerden

Eine stärkere soziale Unterstützung wirkt sich protektiv gegen die Anfälligkeit für Krankheiten aus.⁴² Trotzdem empfanden Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden eine stärkere soziale Unterstützung als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Möglicherweise vermindert eine starke soziale Unterstützung nicht nur das Auftreten von Krankheiten, sondern sie trägt auch zur Identifizierung von eventuellen Beschwerden bei. Eine Person des Vertrauens könnte bei einer stärkeren sozialen Unterstützung eher zu Rate gezogen werden als bei geringerer sozialer Unterstützung. Auf diese Weise könnten gesundheitliche Beschwerden eher identifiziert werden, als wenn die Einzelperson darüber hinwegsieht und diese gegebenenfalls verdrängt.

4.1.8. Blutbild

In der Phase 2 der Studie hatten Mütter ohne stillabhängige Beschwerden zum Zeitpunkt t1 eine signifikant höhere Leukozytenkonzentration und Thrombozytenkonzentration im peripheren venösen Blut als Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden.

Erhöhter empfundener Stress vermindert die periphere Leukozytenkonzentration

Bei erhöhtem Stress kann es durch Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und durch die immunsupprimierende Wirkung der Glukokortikoide zu einer verminderten Proliferation der Leukozyten im peripheren Blut kommen.⁵⁴ Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden, die einen höheren Stress empfinden als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden, eine niedrigere Konzentration an Leukozyten im peripheren venösen Blut und dadurch eine verminderte Abwehrkapazität hatten. Eine verminderte Abwehrkapazität könnte die Entstehung von stillabhängigen Beschwerden unterstützen.

Es kann jedoch nicht von einer verminderten Konzentration aller weißen Zellreihen bei empfundenem Stress ausgegangen werden. So wird von einer Zunahme der Konzentration an NK-Zellen im peripheren venösen Blut bei empfundenem Stress berichtet.⁵⁵ NK-Zellen unterstützen die zelluläre Immunantwort, führen zu einer Th1 dominierten Immunlage und könnten auf diese Weise zu entzündlichen stillabhängigen Beschwerden führen. Eine starke Zunahme der NK-Zellen und eine damit verbundene Zunahme von Th-1 Lymphozyten könnte in einer gesteigerten Gesamtleukozytenzahl sichtbar werden. Die Ergebnisse aus der Studie Phase 2 würden dieser These nicht entsprechen, da die Gesamtleukozytenzahl in der Gruppe an Müttern mit stillabhängigen Beschwerden, welche vermehrt Stress empfinden, im Vergleich zu Müttern ohne stillabhängige Beschwerden vermindert ist. Rückschlüsse auf die einzelnen weißen Zellreihen aus Phase 2 der Studie sind nicht möglich, da nur die Gesamtleukozytenzahl bestimmt wurde.

Stärkere Blutverluste und stärkere Blutstillung unter der Geburt vermindern die Thrombozytenkonzentration

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden hatten eine signifikant geringere Thrombozytenkonzentration als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Wie schon bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben, hatten Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden auch eine nicht signifikant geringere Hämoglobinkonzentration im peripheren venösen Blut als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden. Durch eine stärkere Blutung unter der Geburt könnte es zu einem vermehrten Verbrauch an Thrombozyten gekommen sein.

4.1.9. Zytokine in der Muttermilch

Die Th1 dominierte immunologische Lage in der Muttermilch könnte für stillabhängige Beschwerden prädisponieren

In Phase 2 der Studie lagen in der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden im Vergleich zur Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden mehr Th1 Zytokine und weniger Th2 Zytokine vor. Dies könnte darauf hindeuten, dass bereits zum Zeitpunkt der Geburt bei Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden die immunologische Lage im Brustdrüsengewebe Th1 dominiert ist. Da Th1 Zytokine eine entzündliche Wirkung haben³⁰, könnte die Th1 dominierte Lage für stillabhängige Beschwerden prädisponieren.

Erschöpfung führt zu Infektanfälligkeit und vermindertem IgA in der Muttermilch

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass erschöpfte Mütter in den ersten Wochen *post partum* vermehrt Stress empfinden und dass bei diesen erschöpften Müttern vermehrt Infektionen im Bereich des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts, des Urogenitaltrakts, der Haut, der Augen und allgemeine grippale Symptome auftraten.⁵⁶ Diese Mütter hatten außerdem einen verminderten Gehalt an IgA (Immunglobulin A) in der Muttermilch. Neben dem IgA Gehalt wurden keine weiteren immunologisch relevanten Parameter bestimmt und auch eine Verbindung zu stillabhängigen Beschwerden wurde nicht hergestellt. Ein verminderter IgA Gehalt deutet aber auf eine mögliche immunologische Imbalance in der Muttermilch und damit auch im Brustdrüsengewebe durch den empfundenen Stress hin.

Veränderte immunologische Parameter durch manifeste stillabhängige Beschwerden

Immunologische Imbalancen werden auch bei manifesten stillabhängigen Beschwerden von weiteren Studien erwähnt, jedoch kommt es hier nicht zu einer Darstellung der psychometrischen Daten. So wird in der untersuchten Muttermilch bei einer manifesten Mastitis eine Erhöhung von TNF α ⁵⁷ gegenüber Muttermilch ohne manifeste Mastitis beobachtet. Weitere erhöhte Parameter bei manifester Mastitis, die jedoch nicht in Phase 2 der Studie untersucht wurden, sind Laktoferrin, Lysozym, IL-8 und RANTES.⁵⁸ IL-6 ist bei Müttern mit stillabhängigen Beschwerden im Vergleich zu Müttern ohne stillabhängige Beschwerden vermindert und könnte eine Rolle als protektiver Faktor haben. In einer anderen Studie wurde IL-6 als inflammatorischer Parameter angesehen, eine Erhöhung in Muttermilch bei manifester Mastitis konnte allerdings nicht beobachtet werden.⁵⁷

Wirkung der veränderten immunologischen Parameter in der Muttermilch auf das Kind

Liegt bei Müttern mit auftretenden stillabhängigen Beschwerden eine Imbalance an Zytokinen in der Muttermilch vor, kommt neben der Frage nach der Wirkung auf die Brustdrüse selbst die Frage nach der Wirkung auf das Kind auf. Eine Imbalance an Zytokinen in der Muttermilch ist für die Mutter, solange hieraus keine stillabhängigen Beschwerden resultieren, nicht sichtbar. Das Kind wird wie gewohnt gestillt. Doch sogar selbst bei manifesten stillabhängigen Beschwerden empfiehlt die WHO weiterhin zu stillen und selbst die Milch aus der betroffenen Brust nicht zu verwerfen.⁴ Eine veränderte Zusammensetzung der Milch könnte eine Wirkung auf das Kind haben.

Bei Müttern welche zu Allergien neigen kommt es im Vergleich zu Müttern ohne Allergien zu einer veränderten Zytokinzusammensetzung der Muttermilch.⁵⁹ Bei den Kindern dieser Mütter konnten im Blut und im Stuhl in den ersten Monaten nach der Geburt unterschiedliche Zytokinkonzentrationen im Vergleich zu Kindern von Nichtallergiker-Müttern festgestellt werden. Nach einem Jahr waren diese Unterschiede weitgehend an das Niveau der Kinder von Müttern ohne Allergien angeglichen.

So zeigte sich in den ersten Monaten eine höhere Konzentration an IL-4 in der Muttermilch von Allergikermüttern und eine höhere Konzentration an IL-4 im Serum als auch im Stuhl der Kinder als bei Müttern und Kindern von Müttern ohne Allergien. Nach einem Jahr konnten keine Unterschiede mehr zwischen diesen Gruppen festgestellt werden. Ähnliches gilt für das Zytokin IL-10.

Wie bei dieser Kohorte an zu Allergien neigenden Müttern und nicht zu Allergien neigenden Müttern könnte es auch Unterschiede in der Zusammensetzung der immunologischen Komponenten zwischen Müttern mit hohem empfundenen Stress und geringen empfundenen Stress der Muttermilch geben. Wie bei den Allergiker- und Nichtallergiker-Müttern könnte es zur Übertragung dieses Ungleichgewichts an immunologischen Komponenten auf das Kind kommen.

Da in den ersten Lebensmonaten die Muttermilch und ihre immunologischen Komponenten einen entscheidenden Einfluss auf das Immunsystem des Kindes und dessen Entwicklung haben⁶⁰, kann es durch eine veränderte Zusammensetzung zu einer Prägung des Immunsystems in eine Th1 dominierte Richtung oder eine Th2 dominierte Richtung kommen.⁵⁹

4.2. Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

4.2.1. Gruppeneinteilung

Die beiden Gruppen stimmen nur hinsichtlich der Einschlusskriterien überein

Die beiden Gruppen sowohl in Phase 1 der Studie als auch in Phase 2 der Studie stimmen nur hinsichtlich der Einschlusskriterien für die Studien überein. Sie wurden nicht anhand der soziodemographischen Daten gematcht. Daraus ergaben sich zum Teil signifikante Unterschiede in den soziodemographischen Daten zwischen den Gruppen. Diese Unterschiede könnten für weitere Unterschiede, zum Beispiel innerhalb der psychometrischen Daten verantwortlich sein.

Es wurde keine gynäkologische Anamnese, zum Beispiel den Geburtsmodus oder die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Geburt des jüngsten Kindes betreffend, erhoben. Die Art der Geburt kann zum Beispiel Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität⁵³ haben und somit psychometrische Unterschiede zwischen den Gruppen verursachen.

4.2.2. Messung der Zytokine in der Muttermilch

Weitere Methoden zur Untersuchung von Muttermilchproben

Der CBA ist eine hochspezifische Methode um Zytokine auch in geringen Konzentrationen nachzuweisen.⁶¹ Es sind nur 50µl der zu untersuchenden Flüssigkeit notwendig um, im Fall der Studie Phase 2, sechs Zytokine zu bestimmen.

Diese Methode wurde bis jetzt nicht zur Untersuchung von Muttermilchproben auf Zytokine eingesetzt. Andere Studien berichten von einer Bestimmung der Zytokine in der Muttermilch durch RIA (Radio Immuno Assay) oder ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Die Konzentrationen der Zytokine in der Muttermilch sind in diesen Studien höher als in der Studie Phase 2. So wird über eine Konzentration an IL-2 von 41pg/ml (Median)⁶², an TNF α von 620 +/- 183pg/ml (Mittelwert +/- Standardabweichung)⁶³, an INF γ von 708pg/ml (Median)⁵⁹, an IL-4 von 172pg/ml (Median)⁵⁹, an IL-10 von 3304 +/- 3127pg/ml (Median +/- Standardabweichung)⁶⁴ und an IL-6 von 151 +/- 89pg/ml (Mittelwert +/- Standardabweichung)⁶⁵ in der Muttermilch berichtet. Bei der untersuchten Muttermilch handelte es sich um Kolostrum oder Übergangsmilch, bei der Untersuchung auf IL-2 lag bereits reife Milch vor. Möglicherweise könnten durch eine Änderung der Methode der Muttermilchuntersuchung ähnlich hohe Werte erzielt werden und der Unterschied zwischen den Gruppen deutlicher dargestellt werden.

Teilweise wird über eine Zunahme der Zytokinkonzentration durch Verwahrung der Proben bei einer Temperatur von 4°C über einige Tage um ein Dreifaches gegenüber der sofortigen Untersuchung⁶⁵ berichtet. Ebenfalls wird eine Abnahme der Zytokinkonzentration in der Muttermilch bei Verwahrung der Proben bei -20°C⁶⁵ erwähnt. Eventuell ist hier an eine andere Art der Konservierung zu denken.

Die gemessenen Zytokinkonzentrationen in den Muttermilchproben sind zum Teil sehr gering und einige Werte liegen unter der vom Hersteller des BD Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II festgelegten Detektabilitätsgrenze.

4.3. Schlussfolgerung

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden zeigten bereits zum Zeitpunkt der Geburt geringe psychometrische und immunologische Auffälligkeiten

Das Ziel der beiden Phasen der Studie war, Risikofaktoren für stillabhängige Beschwerden zu identifizieren, die bereits vor dem Auftreten der stillabhängigen Beschwerden vorliegen.

Auf soziodemographische und psychometrische Faktoren wurde durch Fragebögen untersucht, auf immunologische Faktoren wurde durch Bestimmung von Zytokinen in Muttermilchproben untersucht.

In den erhobenen psychometrischen Daten zeigten sich in Studie Phase 1 als auch in Studie Phase 2 teils nicht signifikante und teils signifikante Unterschiede zwischen

Diskussion

Müttern ohne stillabhängigen Beschwerden und Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden. Mütter mit stillabhängigen Beschwerden empfanden zum Zeitpunkt der Geburt mehr Stress, weniger depressive Affekte, eine stärkere soziale Unterstützung und eine verminderte körperliche Lebensqualität.

In den soziodemographischen Daten zeigte sich, dass Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden signifikant älter waren. Sie waren außerdem zu einem größeren Anteil vor der Geburt berufstätig.

Keine Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Dauer des Schulbesuchs, des Familienstandes und der Kinderanzahl.

In der Studie Phase 2 konnten in der Muttermilch nicht signifikante immunologische Unterschiede zwischen Müttern ohne stillabhängigen Beschwerden und Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden identifiziert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen innerhalb der soziodemographischen Daten, der psychometrischen Daten und der Konzentration an Zytokinen in der Muttermilch bereits vor dem Auftreten der stillabhängigen Beschwerden zum Zeitpunkt der Geburt vorliegen. Die Unterschiede in den Zytokinkonzentrationen sind jedoch sehr gering. In diesen geringen Konzentrationsunterschieden eignen sich die Zytokine in der Muttermilch nicht zur Voraussage stillabhängiger Beschwerden im Wochenbett.

Ausblick

Durch eine Vergrößerung der Fallzahl könnten die Unterschiede bestätigt und verdeutlicht werden. Durch weitere Milchentnahmen, kombiniert mit der Erhebung psychometrischer Daten, zu späteren Zeitpunkten im Stillverlauf, könnte ein Profil der Zytokinzusammensetzung der Muttermilch erstellt werden. Dieses Profil ließe sich mit den erhobenen psychometrischen Daten und Berichten über stillabhängige Beschwerden gemeinsam betrachten.

Es ist auch an eine vergleichende Untersuchung der Muttermilch mittels CBA und ELISA oder RIA zu denken.

Lassen sich die Ergebnisse dieser beiden Studien durch einen größeren Rahmen bestätigen, könnte bereits in der Schwangerschaft oder auch zum Zeitpunkt der Geburt der empfundene Stress und weitere psychometrische Faktoren durch standardisierte Fragebögen identifiziert werden. Dabei sollten die Faktoren nicht einzeln betrachtet werden, sondern in ihrer Kombination. Den Müttern könnte entsprechende soziale oder

Diskussion

psychologische Unterstützung zur Seite gestellt werden. Das Kind und dessen immunologische Parameter und dessen spätere Gesundheit wären ebenfalls mit diesen Parametern der Mutter zu betrachten.

Durch ein geringeres Auftreten von stillabhängigen Beschwerden könnte die Stilldauer verlängert und damit die gesundheitlichen Vorteile für Mutter und Kind vergrößert werden.

Stressbedingte Pathogenese stillabhängiger Beschwerden

Bei einer stärkeren Ausprägung der Unterschiede innerhalb der immunologischen Parameter in der Muttermilch und des empfundenen Stresses zwischen den Gruppen wäre an folgende stressbedingte Pathogenese stillabhängiger Beschwerden zu denken (**Abbildung 14**):

Empfundener Stress wirkt sich über eine Aktivierung des zentralen und peripheren Stresssystems auf die Immunologie der Mamma aus. Die Th1 dominierte Lage in der Mamma ist rückwirkend auf das zentrale Stresssystem. Die immunologischen Parameter in der Muttermilch werden auf das Kind übertragen und beeinflussen das Trinkverhalten. Durch Auftreten von stillabhängigen Beschwerden durch die entzündliche Lage in der Brust kann es zu einer Störung der Stillbeziehung zwischen Mutter und Kind kommen.

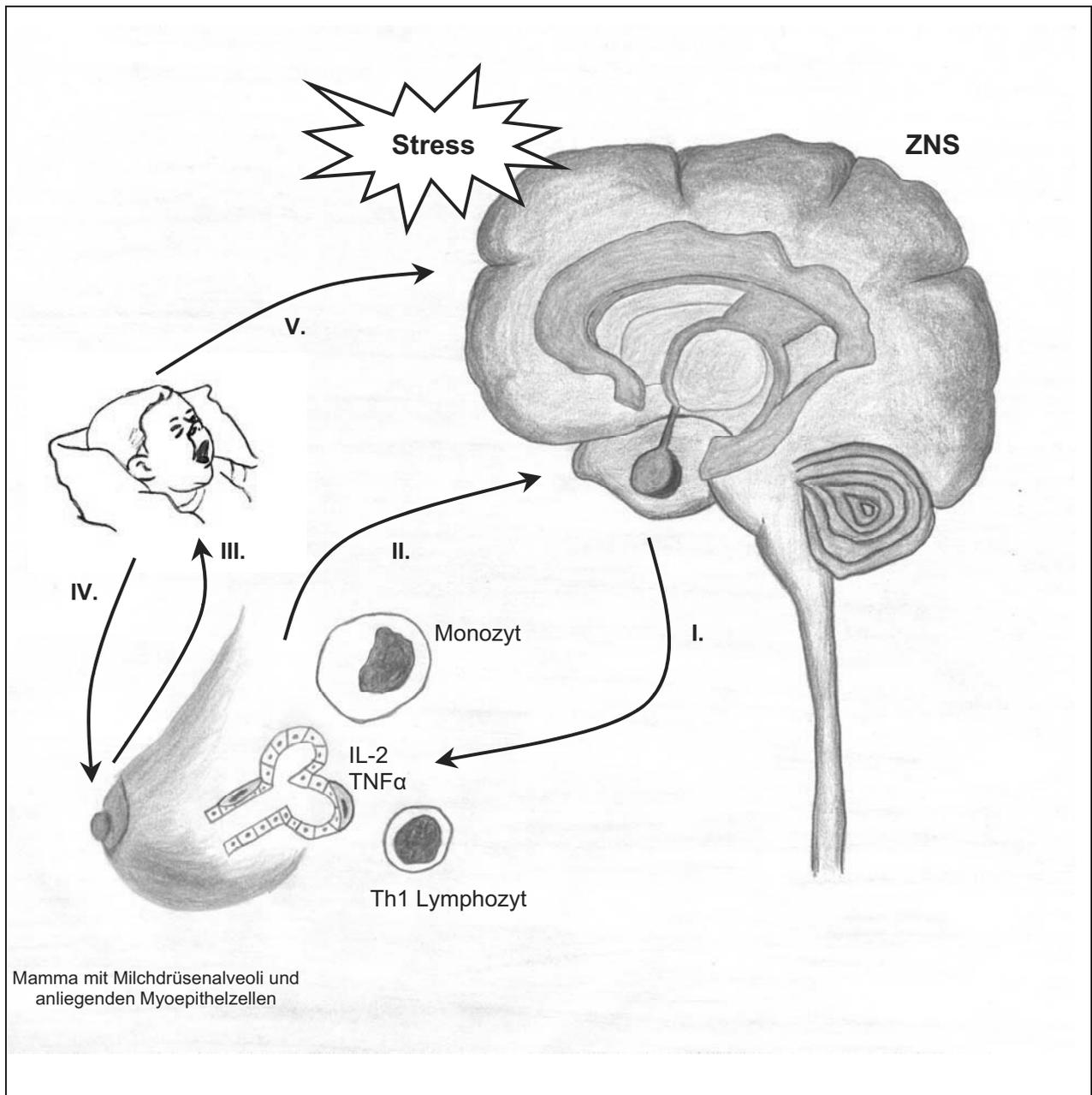


Abbildung 14 Stressbedingte Pathogenese stillabhängiger Beschwerden. I.= Aktivierung des zentralen und peripheren Stresssystems durch empfundenen Stress mit Wirkung auf die Immunologie der Mamma. II.= Wirkung der immunologischen Parameter der Mamma auf die zentrale Stressreaktion. III.= Wirkung der immunologischen Parameter in der Muttermilch auf das Kind. IV.= von immunologischen Parametern beeinflusstes Trinkverhalten des Kindes. V.= durch Stillablauf beeinflusste Stillbeziehung zwischen Mutter und Kind.

5. Zusammenfassung

5.1. Problem

Stillabhängige Beschwerden sind einer der häufigsten Abstillgründe. Durch Abstillen kann die von der WHO empfohlene Mindeststillzeit von sechs Monaten nicht erreicht werden und viele gesundheitliche Vorteile für Mutter und Kind kommen nicht zum Tragen.

Im Rahmen der hier beschriebenen prospektiven Kohortenstudien wurde nach Risikofaktoren stillabhängiger Beschwerden gesucht.

Es gibt Hinweise dass bei dem Auftreten von stillabhängigen Beschwerden ein erhöhtes Stresslevel vorliegt.

Stress kann durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und durch eine Aktivierung des Sympathikus zu einem immunologischen Th1/Th2 Ungleichgewicht führen. Ein Th1/Th2 Ungleichgewicht kann die Entstehung von Krankheiten unterstützen. So kommt es bei einer Th1 dominierten Lage zu einem vermehrten Auftreten von autoimmunen und entzündlichen Krankheiten, bei einer Th2 dominierten Lage zu einem vermehrten Auftreten von Infektionskrankheiten.

Die Arbeitshypothese war, psychometrische und soziodemographische Faktoren, sowie immunologische Faktoren in der Muttermilch als prädiktive Marker stillabhängiger Beschwerden bereits zum Zeitpunkt der Geburt zu identifizieren. Gefährdete Mütter könnten dadurch erkannt, und die Aufmerksamkeit auf die Verhinderung stillabhängiger Beschwerden gelenkt werden.

5.2. Methoden

Es wurden zwei Studien durchgeführt.

In der ersten Studie wurden gesunde Schwangere bei Diagnose der Schwangerschaft im ersten Trimenon in die Studie aufgenommen. Der Stress wurde anhand des Perceived Stress Questionnaire (PSQ) erfasst. Im Alter des Kindes von 10 bis 16 Monaten erhielten die Mütter per Post zum zweiten Mal einen PSQ und außerdem Fragen zum Stillverlauf.

In der zweiten Studie wurden gesunde Mütter während ihres Aufenthaltes auf der Wöchnerinnenstation in die Studie aufgenommen. Neben dem Stress mittels PSQ wurden depressive Affekte mittels der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K), die

Zusammenfassung

soziale Unterstützung mittels des Fragebogens zur sozialen Unterstützung (F-SozU-K-22), die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 und soziodemographische Daten erfasst. Es wurden Blut und eine Muttermilchprobe entnommen. Im Alter des Kindes von 12 Wochen erhielten die Mütter per Post einen zweiten Fragenkatalog bestehend aus PSQ, ADS-K und Fragen zum Stillverlauf.

Die Mütter wurden in beiden Studien anhand der Angaben zum Stillverlauf in eine Gruppe von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden und eine Gruppe von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden eingeteilt.

Für alle psychometrischen Daten wurden Scores berechnet, die Muttermilch wurde per Cytometric Bead Array (CBA) untersucht.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

5.3. Ergebnis

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden waren signifikant älter als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden zeigten in beiden Studien jeweils zu beiden Zeitpunkten einen nicht signifikant höheren PSQ Score als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

Mütter mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden empfanden in der zweiten Studie zum Zeitpunkt der Geburt eine signifikant verminderte körperliche Lebensqualität und eine signifikant höhere soziale Unterstützung als Mütter ohne stillabhängige Beschwerden.

In der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden konnte eine höhere Konzentration an Th1 Zytokinen bestimmt werden als in der Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden.

In der Muttermilch von Müttern ohne stillabhängige Beschwerden konnte eine höhere Konzentration an Th2 Zytokinen und eine höhere Konzentration an IL-6 bestimmt werden als in der Muttermilch von Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden.

5.4. Schlussfolgerung

Ältere Mütter, welche zum Zeitpunkt der Geburt mehr Stress empfinden, eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, eine stärkere soziale

Zusammenfassung

Unterstützung angeben, eine höhere Konzentration an Th1 Zytokinen und eine verminderte Konzentration an Th2 Zytokinen in ihrer Muttermilch haben, haben ein höheres Risiko an stillabhängigen Beschwerden in den ersten 12 Wochen nach der Geburt zu erkranken.

Erhöhter Stress konnte bei Müttern mit später auftretenden stillabhängigen Beschwerden im Vergleich zu Müttern ohne stillabhängige Beschwerden in beiden Studien festgestellt werden.

Da die Unterschiede zwischen den Gruppen zum Teil sehr gering waren, können diese Parameter noch nicht als prädiktive Marker stillabhängiger Beschwerden genutzt werden.

Ließen sich diese Ergebnisse in einem größeren Rahmen reproduzieren, und käme es zu einer stärkeren Ausprägung der Unterschiede zwischen den Gruppen, könnten diese Faktoren gemeinsam zur Identifizierung später auftretender stillabhängiger Beschwerden genutzt werden. Neben der Betrachtung der Mutter könnte auch eine Betrachtung der immunologischen Parameter und der Entwicklung des Kindes angeschlossen werden.

Literaturverzeichnis

- ¹ Schwartz K. et al. Factors associated with weaning in the first 3 months *post partum*. The Journal of Family Practice 2002;51:439-444.
- ² World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization; 2003.
- ³ Ip S. et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evidence report/technology assessment 2007;153:1-186.
- ⁴ World Health Organization. Mastitis causes and management. Geneva: World Health Organization; 2000.
- ⁵ Fetherston C. Risk factors for lactation mastitis. Journal of Human Lactation 1998; 14:101-109.
- ⁶ World Health Organization. Evidence for the ten steps to successful breastfeeding. Geneva: World Health Organization; 1998.
- ⁷ Welsch U. Weibliche Brust und Brustdrüse, in Welsch U. (Hrsg): Lehrbuch Histologie. Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie. Urban und Fischer, München 2003, S.477-486.
- ⁸ Medenbach S. Laktation und ihre Störungen, in Bühling KJ. und Friedmann W. (Hrsg): Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe. Urban und Fischer, München 2004, S.322-323.
- ⁹ Neville MC. et al. Lactogenesis. The transition from pregnancy to lactation. Pediatric Clinics of North America 2001;48:35-52.
- ¹⁰ Labbok MH. et al. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. Nature Reviews.Immunology 2004;4:565-572.
- ¹¹ Wilde CJ. et al. Autocrine regulation of milk secretion. Biochemical Society Symposium 1998;63:81-90.
- ¹² Giugliani E. Common problems during lactation and their management. Jornal de Pediatria 2004;80:147-154.
- ¹³ Woolridge MW. Aetiology of sore nipples. Midwifery 1986;2:172-176.
- ¹⁴ Foxman B. et al. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. American Journal of Epidemiology 2002;155:103-114.

- ¹⁵ Thomsen AC. et al. Course and treatment of milk stasis, non infectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984;149:492-495.
- ¹⁶ Taveras E. et al. Clinician support and psychological risk factors associated with breastfeeding discontinuation. *Pediatrics* 2003;112:108-115.
- ¹⁷ Vogel A. et al. Factors associated with the duration of breastfeeding. *Acta Paediatrica* 1999;88:1320-1326.
- ¹⁸ Ertem IO. et al. The timing and predictors of early termination of breastfeeding. *Pediatrics* 2001;107:543-548.
- ¹⁹ Rondó PH. und Souza MR. Maternal distress and intended breastfeeding duration. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynaecology* 2007;28:55-60.
- ²⁰ Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Canadian Medical Association Journal* 1976;115:53-56.
- ²¹ Fliege H. et al. The perceived stress questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosomatic Medicine* 2005;67:78-88.
- ²² Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England Journal of Medicine* 1995;332:1351-1362.
- ²³ Newton M. und Newton NR. The let-down reflex in human lactation. *The Journal of Pediatrics* 1948;33:698-704.
- ²⁴ Ueda T. et al. Influence of psychological stress on suckling-induced pulsatile oxytocin release. *Obstetrics and Gynecology* 1994;84:259-262.
- ²⁵ Altemus M. et al. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80:2954-2959.
- ²⁶ Lee SW. et al. Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 beta gene and decrease the stability of interleukin 1 beta mRNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988;85:1204-1208.
- ²⁷ Nakano T. et al. Glucocorticoids suppress group II phospholipase A2 production by blocking mRNA synthesis and post-transcriptional expression. *The Journal of Biological Chemistry* 1990;265:12745-12748.

- ²⁸ O'Banion MK. et al. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992;89:4888-4892.
- ²⁹ Moncada S. und Higgs A. Mechanisms of disease: the l-arginine-nitric oxide pathway. *New England Journal of Medicine* 1993;329:2002-2012.
- ³⁰ Elenkov IJ. et al. Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects. *Annals of the New York Academy of Science* 1999;876:1-13.
- ³¹ Madden KS. et al. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1995;35:417-448.
- ³² Elenkov IJ. et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews* 2000;52:595-638.
- ³³ Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annual Review of Immunology* 1995;13:251-276.
- ³⁴ Bruenahl CA. et al. Immunologische Imbalancen bei Stress. *Nervenheilkunde* 2007;26:553-559.
- ³⁵ Padgett DA. und Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends in Immunology* 2003;24:444-448.
- ³⁶ Muntau A. Muttermilchernahrung, in Muntau A. (Hrsg): *Intensivkurs Pädiatrie*. Urban und Fischer, München 2004, S.37-38.
- ³⁷ Xanthou M. Immune protection of human milk. *Biology of the Neonate* 1998;74:121-133.
- ³⁸ Roux ME. et al. Origin of IgA-secreting plasma cells in the mammary gland. *The Journal of Experimental Medicine* 1977;146:1311-1322.
- ³⁹ Paramasivam K. et al. Human breast milk immunology: a review. *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 2006;51:208-217.
- ⁴⁰ Cravioto A. et al. Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to Hep-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *The Journal of Infectious Diseases* 1991;163:1247-1255.

- ⁴¹ Beck CT. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nursing Research* 1996;45:297-303.
- ⁴² House JS. Social support and social structure. *Sociological Forum* 1987;2:135-146.
- ⁴³ Bovier PA. et al. Perceived stress, internal resources and social support as determinants of mental health among young adults. *Quality of Life Research: an International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 2004;13:161-170.
- ⁴⁴ Levenstein S. et al. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *Journal of Psychosomatic Research* 1993;37:19-32.
- ⁴⁵ Dunkel D. et al. Evaluation der Kurzform des Fragebogens zur Sozialen Unterstützung (SOZU-K-22) in klinischen und nichtklinischen Stichproben. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 2005;55:266-277.
- ⁴⁶ Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401.
- ⁴⁷ Gandek B. et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:1171-1178.
- ⁴⁸ Vogel A. et al. Mastitis in the first year postpartum. *Birth* 1999;26:218-225.
- ⁴⁹ Kaufman R. und Foxman B. Mastitis among lactating women: occurrence and risk factors. *Social Science & Medicine* 1991;33:701-705.
- ⁵⁰ Bühling KJ. Psychische Störungen, in Bühling KJ. und Friedmann W. (Hrsg): *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban und Fischer, München 2004, S.321.
- ⁵¹ Collins NL. et al. Social support in pregnancy: psychosocial correlates of birth outcomes and postpartum depression. *Journal of Personality and Social Psychology* 1993;65:1243-1258.
- ⁵² Miller RL. et al. Anxiety and stress in the postpartum: is there more to postnatal distress than depression? *BMC Psychiatry* 2006;6:12.
- ⁵³ Jansen GAJ. et al. New insights into fatigue and health-related quality of life after delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007;86:579-584.
- ⁵⁴ Almawi WY. et al. Evidence that glucocorticoidsteroid-mediated immunosuppressive effects do not involve altering second messenger function. *Transplantation* 1991;52:133-140.

- ⁵⁵ Larson MR. et al. Heart rate, neuroendocrine, and immunological reactivity in response to an acute laboratory stressor. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:493-501.
- ⁵⁶ Groër M. et al. Neuroendocrine and immune relationships in postpartum fatigue. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing* 2005;30:133-138.
- ⁵⁷ Buescher ES. und Hair PS. Human milk anti-inflammatory component contents during acute mastitis. *Cellular Immunology* 2001;210:87-95.
- ⁵⁸ Semba RD. et al. Mastitis and immunological factors in breast milk of lactating women in Malawi. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1999;6:671-674.
- ⁵⁹ Prokesová L. et al. Cytokine levels in healthy and allergic mothers and their children during the first year of life. *Pediatric Allergy and Immunology* 2006;17:175-183.
- ⁶⁰ Field CJ. et al. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *The Journal of Nutrition* 2005;135:1-4.
- ⁶¹ Chen R. et al. Simultaneous quantification of six human cytokines in a single sample using microparticle-based flow cytometric technology. *Clinical Chemistry* 1999;45:1693-1694.
- ⁶² Bryan DL. et al. Interleukin-2 in human milk: a potential modulator of lymphocyte development in the breastfed infant. *Cytokine* 2006;33:289-293.
- ⁶³ Rudloff HE. et al. Tumor necrosis factor-alpha in human milk. *Pediatric Research* 1992;31:29-33.
- ⁶⁴ Garofalo R. et al. Interleukin-10 in human milk. *Pediatric Research* 1995;37:444-449.
- ⁶⁵ Rudloff HE. et al. Interleukin-6 in human milk. *Journal of Reproductive Immunology* 1993;23:13-20.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Frau Prof. Arck für die Bereitschaft diese Arbeit zu betreuen, für ihre Motivation, Offenheit und Geduld und für ihr professionelles Feedback und Coaching.

In ihrer Arbeitsgruppe möchte ich meinen Dank den Medizinisch-technischen Assistentinnen im Psychoneuroimmunologielabor Frau Petra Busse, Frau Evelin Hagen und Frau Gudrun Mrawietz aussprechen. Frau Mirjam Rücke danke ich für die Überlassung der Rohdaten der Phase 1 der Studie.

Ich bedanke mich bei den teilnehmenden Müttern auf der Wöchnerinnenstation im St. Joseph-Krankenhaus die an den ersten Lebenstagen ihres Kindes an dieser Studie teilnahmen. Ermöglicht wurde dies durch die Klinkleitung der Gynäkologie und Geburtshilfe Chefarzt Dr. Abou-Dakn und durch das Pflegepersonal der Wöchnerinnenstationen. Mein Dank geht insbesondere an Herrn Dr. Wöckel für die Einführung in den klinischen Teil der Studie, sowie für die ausgiebige Betreuung während und nach der Durchführung.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen, ihren Zuspruch und für ihr Zuhören.

Erklärung

„Ich, Anna Beggel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Identifizierung von Risikofaktoren stillabhängiger Beschwerden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 30. November 2007