

Bietet die Muttermilch dem Neugeborenen nur einen passiven Schutz?

Von

S. CSORBA, B. NAGY, S. VARGA, L. MARÓDI und Judit JEZERNICZKY

Kinderklinik und Zentrales Forschungslaboratorium der
Medizinischen Universität Debrecen

Eingegangen am 12. Februar, 1979

Morphologie, Oberflächeneigenschaften, Lebensfähigkeit und Funktionen der aus frisch entnommenem Kolostrum und ebenfalls frischer Muttermilch stammenden Zellen wurden untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, daß etwa 70–90% der in der Muttermilch, besonders aber im Kolostrum befindlichen Leukozyten Mikro- und Makrophage, 10–30% dagegen Lymphozyten sind. Die letzterwähnten erwiesen sich aufgrund ihrer Form und Oberflächeneigenschaften sowie ihrer Rosettierung als T- und B-Zellen. Trypanblau-Neutralrot-Färbung führte zur Feststellung, daß im pH-Bereich zwischen 6,0 und 7,0 mehr als 80% der Zellen lebend und aktiv sind.

Der Phagozytenindex der auch das saure Medium tolerierenden *Staphylococcus aureus* und *E. coli* erreichte *in vitro* fast die Phagozytenaktivität der peripheren Leukozyten der Neugeborenen.

Die in Nährlösung suspendierte, auf eine Keimzahl von 2×10^8 eingestellte Zellkultur produzierte im Laufe der 48stündigen Inkubation bedeutende IgA- und IgG-Mengen.

Die ermittelten Ergebnisse sprechen dafür, daß die Protektivität der Muttermilch, außer den bisher bekannten humoralen Faktoren auch durch die aktiven Zellen erhöht wird.

Mangels exakter Untersuchungsergebnisse herrschte lange Zeit hindurch nur anhand empirischer Erfahrungen die Ansicht, daß die Muttermilch für das Neugeborene eine unentbehrliche »Schutzquelle« bedeutet. Die Entdeckung der Immunglobuline und der Umstand, daß diese Immunproteine im nativen Zustand nicht aus dem Magen-Darmtrakt absorbiert werden, drängte die immunologische Bedeutung der Frauenmilch in den Hintergrund. Bei dem Rückfall der natürlichen Ernährung spielte auch die Tatsache eine Rolle, daß

zahlreiche, in Hinblick auf den biologischen Wert der Muttermilch fast gleichwertige, künstliche Nährmittel hergestellt wurden, unter denen es so manche gab, deren Eigenschaften sich für das Neugeborene als besonders vorteilhaft erwiesen. Die Klärung der Rolle der sekretorischen IgA im lokalen Schutz [1, 2, 5, 13, 20, 21, 33, 44, 45] sowie die Forschungsergebnisse, laut deren der die Resistenz des Neugeborenen steigernde Effekt der Muttermilch, nicht nur den spezifischen Antikörpern mit hohem Titer [12, 14, 15, 31, 33, 40, 43], sondern

auch ihrem Lysozym-, C3-, Laktoferin-, und Interferon-Gehalt zu verdanken ist — stellte die natürliche Ernährung wieder in den Vordergrund. Angesichts dessen, daß unsere Kenntnisse in bezug auf die Morphologie, Vitalität und Funktion der Muttermilchzellen ziemlich lückenhaft sind, setzten wir unsere auf diese Fragen gerichtete Untersuchungen in Gang [26, 33, 38, 41, 42].

MATERIAL UND METHODIK

1. Je 5 ml der aus entzündungsfreier Mamma unter sterilen Verhältnissen entnommenen Muttermilchproben wurden unverzüglich mit 1500/min, 5 Minuten lang zentrifugiert. Die die Zellen enthaltende Masse wurde mit isotonischer Salz- und Zuckerlösung dreimal nacheinander durchgewaschen, wonach Zellzählung in der BÜRCKER-Kammer stattfand. Die gleichzeitig gefertigten Abstriche wurden nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt, sodann lichtmikroskopisch untersucht.

2. Die mit der vorangehenden Methode gereinigten Zellen wurden in 3%iger Glutaraldehydlösung 2–6 Stunden lang fixiert, sodann mit 1%iger Osmiumtetroxydlösung 1–2 Stunden lang nachfixiert. Trocknen und Entwässerung erfolgten nach vorangehendem Waschen mit Phosphatpuffer in zwei Verdünnungsreihen, einer Alkoholreihe von ansteigender (25 → 100%) und einer Ätherreihe von identischer Konzentration. Zunächst wurden mit einem Scanningaufsatz Typ JEM 100B + ASID, bei einer Beschleunigungsspannung von 25 kV elektronenmikroskopische Aufnahmen (Vergr.: 2500–5000 ×) gefertigt [25].

3. Zur Untersuchung der Oberflächeneigenschaften der Lymphozyten kam auch die Rosettentechnik zur Anwendung [3].

4. Zwecks Bestimmung der Lebensfähigkeit der Zellen wurde 0,3 ml der frisch

gewaschenen Zellsuspension mit 0,5 ml 1%iger Trypanblaulösung und 0,5 ml 0,5%iger Neutralrotlösung bei 37 °C 30 Minuten lang versetzt. Mittels mikroskopischer Untersuchung konnte der Anteil der sich mit Neutralrot färbenden lebenden und der sich mit Trypanblau blaßblau färbenden abgestorbenen Zellen festgestellt werden.

5. Die andere Gruppe der Muttermilchproben wurde zur Phagozytoseuntersuchung vorbereitet: Die aus den unmittelbar nach der Entnahme zentrifugierten 5 ml Muttermilch gewonnene Zellmasse wurde in 1 ml Rindex-5-Lösung suspendiert. Vom Ergebnis der hiernach durchgeführten Zellzählung in der Bürker-Kammer abhängig, wurde das System mit soviel *E. coli* und *Staphylococcus* versetzt, daß die Zellen-Bakterien-Proportion 1:50 ausmache. Nach einer Inkubation von 30 Minuten bei 37 °C und Zentrifugieren wurden die Striche nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Um die entsprechende Vermischung von Zellen und Bakterien zu sichern, wurden die Proben im Laufe der Inkubation zeitweise kräftig durchgeschüttelt. Der Phagozytenindex ergibt sich aus dem Durchschnitt der durch 100 Zellen phagozytierten Bakterienzahl.

6. Im Interesse der Vergleichbarkeit der Phagozytenaktivität der Muttermilchzellen wurde die Phagozytenaktivität von gesunden, reifen Neugeborenen, Frühgeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen bestimmt. 0,8 ml einer heparinierten Gey-Lösung wurden mit 0,1 ml nativem Blut und mit einer Bakterien-suspension mit bekannter Keimzahl versetzt. Nach vorangehender Bestimmung der Leukozytenzahl wurde die Keimzahl — ebenso wie bei den Muttermilchproben — auf eine Proportion von 1:50 eingestellt und des weiteren in der bereits beschriebenen Weise untersucht.

7. Zur Untersuchung der Immunglobulinproduktion der Zellen diente die aus 2 × 2 ml Muttermilch mittels Zentrifugieren gewonnene Zellmasse. Die Zellen der Kontrollproben wurden mit dreimaliger

TABELLE I

	Leukozyten- zahl/ml	Mikro- Makrophag %	Lymphozyten T B %	Lebensfähigkeit						
				frisch pH	nach 5,0	48 6,0	stündiger 6,5	Inkubation 7,0	7,5	8,0
Colostrum	350—4600	70—90	10—30	86±7	35	51	64	69	63	60
Muttermilch	20— 500	70—90	4—58	81±9	37	46	65	73	59	58
			10—30							
			12—46							
			42—96							
			54—88							

Refrigeration und Erwärmung auf 56 °C denaturiert. Die Zellmassen der Proben und der Kontrollen wurden in Rindex-5-Lösung dreimal gewaschen und die Zellzahl in 2 ml Parker 199 Nährlösung auf 2×10^8 eingestellt [33, 42]. Nach der Zugabe von 500 E/ml Penicillin und 4 mg/ml Streptomycin wurde die Kultur bei 37 °C 48 Stunden lang in sterilen silikonierten Röhren inkubiert. Der pH-Wert der Nährlösung wurde mit Phosphatpuffer mit 0,5stufigen Abweichungen auf das Bereich zwischen pH 5 und 8 eingestellt. Am Ende der Inkubation wurde der Immunglobulingehalt der Kulturflüssigkeit der Proben bzw. Kontrollen mittels Radial-Immundiffusion untersucht, sowie die Vitalität der Zellen studiert.

ERGEBNISSE

Tabelle I veranschaulicht die charakteristischen Daten der Zellen des im Laufe der ersten 5 Tage untersuchten Kolostrums bzw. der reifen Muttermilch. Wie ersichtlich, war in den Kolostrumprobe eine viel höhere Zellzahl vorzufinden als in der reifen Muttermilch. Was die durchschnittliche proportionale Verteilung der Zellen, sowie ihre nach der Entnahme bzw. nach 48stündiger Inkubation bei verschiedenen pH-Werten beobachtbare Vitalität an-

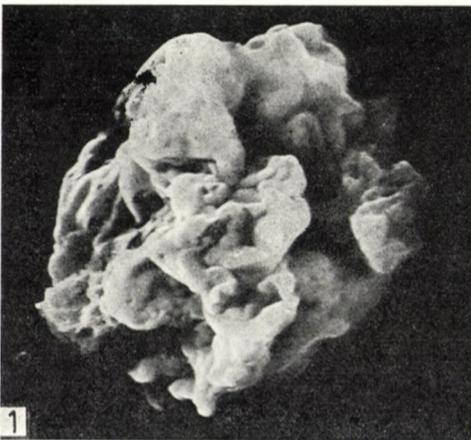


ABB. 1

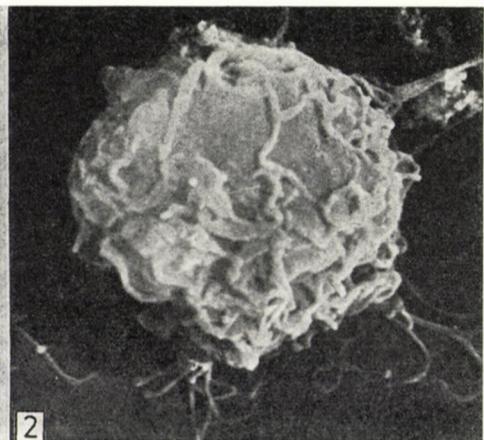


ABB. 2

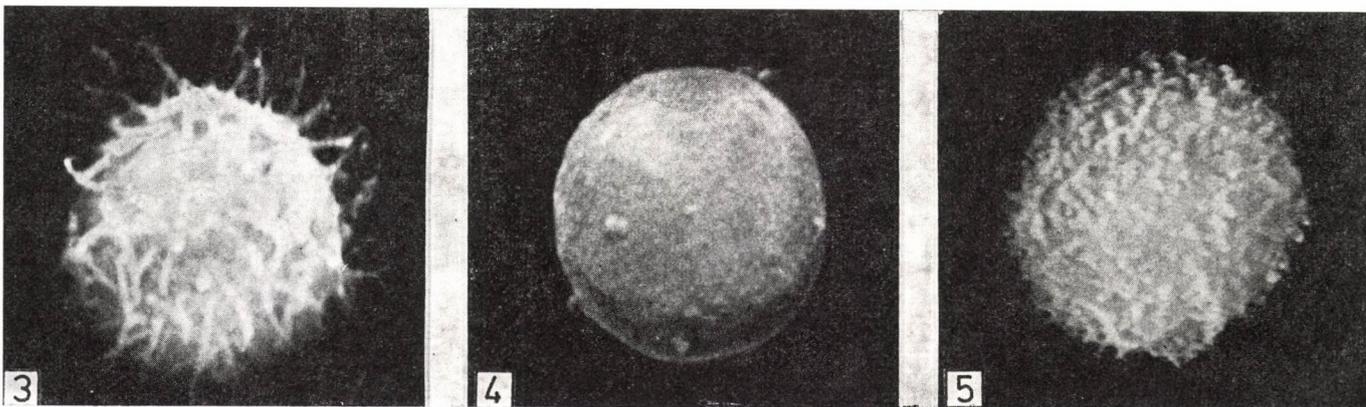


ABB. 3

ABB. 4

ABB. 5

TABELLE II

	Phagozytenindex der polymorphonukleären Leukozyten
Colostrum	1,24 ± 0,41
Muttermilch	1,36 ± 0,54
Frühgeborene	2,01 ± 0,33
Blut Neugeborene	2,32 ± 0,28
Erwachsene	5,2 ± 0,37

belangt, ließen sich zwischen Kolostrum und Muttermilch keine Abweichungen erkennen. Die in den frischen Milchproben am intensivsten erscheinende Lebensfähigkeit war selbst nach 48 Stunden — insbesondere in neutralem und mäßig sauerem pH-Milieu — von bedeutendem Ausmaß.

Die in den Abbildungen 1, 2, 3, 4 und 5 dargestellten scanningelektronmikroskopischen Aufnahmen zeigen die Form- und Oberflächeneigentümlichkeiten der aus dem Kolostrum bzw. aus reifer Frauenmilch isolierten Zellen. Von den bizarr geformten Kolostrumkörpern abgesehen, traten, was Form- und Oberflächeneigenschaften anbelangt, dieselben Zellen

in Erscheinung, wie auf den elektronmikroskopischen Aufnahmen des peripheren Blutes.

Tabelle II veranschaulicht die Phagozytenaktivität der dem Äußeren nach zur Phagozytose geeigneten Makro- und Mikrophagen im Vergleich zum Phagozytenindex der peripheren Leukozyten von reifen Neugeborenen, Frühgeborenen bzw. Erwachsenen. Wie ersichtlich, erreicht die Phagozytenaktivität des Kolostrums und auch die der reifen Frauenmilch fast die Intensität der Phagozytenfunktion der aus dem Blut der Neugeborenen gewonnenen Leukozyten, im Vergleich zum Phagozytenindex der Erwachsenen ist aber die Aktivität wesentlich geringer.

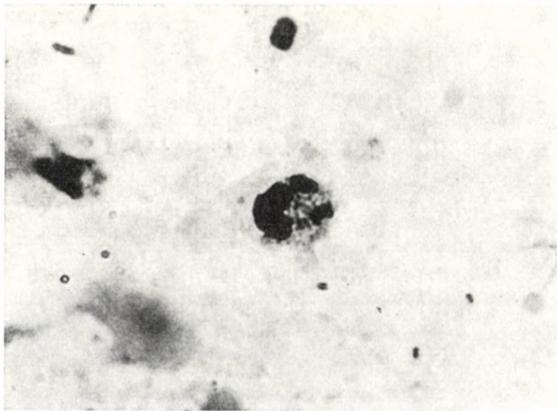


ABB. 6

Die aus Abbildung 6 ersichtliche lichtmikroskopische Aufnahme zeigt, daß die Kolostrummikrophagen die in das System eingeführten Bakterien — in diesem Fall *Staphylococcus aureus* — tatsächlich inkorporierten.

Abbildung 7 veranschaulicht die Immunreaktionen der Nährflüssigkeiten der Zell- und Kontrollkultur mit den Antihuman-Immunsere und dem sekretorischen IgA-Antiserum (*Human*, Budapest) im Laufe der Mancinischen Immundiffusion. In jeder untersuchten Zellkultur konnten IgA und IgG nachgewiesen werden. Mit dem sekretorischen IgA-Antiserum

war die Reaktion ausgeprägter als mit dem normalen Human-Immunsere. IgM war in keinem der Fälle in meßbaren Mengen nachzuweisen, und die Flüssigkeit der abgetöteten Zellkultur enthielt keine der Immuneiweiße. In der die gewaschene Zellmasse enthaltenden Parker-Lösung konnte vor der Inkubation kein Immunglobulin nachgewiesen werden.

Die intensivste Immunglobulinproduktion ließ sich im pH-Bereich zwischen 6,0 und 7,0 beobachten; die produzierte Immunglobulinmenge war — vor allem im Kolostrum — auch im absoluten Sinne bedeutend (Abb. 8).

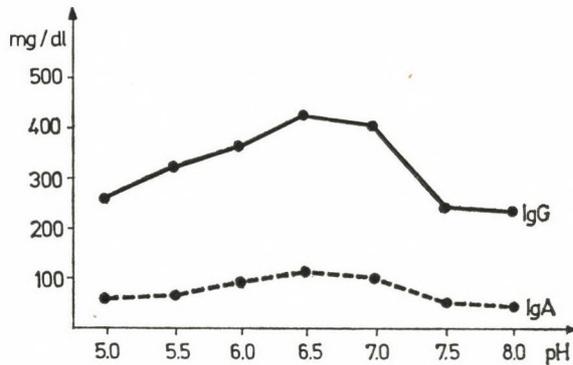


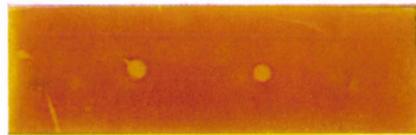
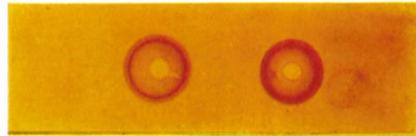
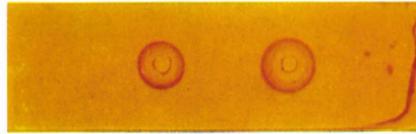
ABB. 8

BESPRECHUNG

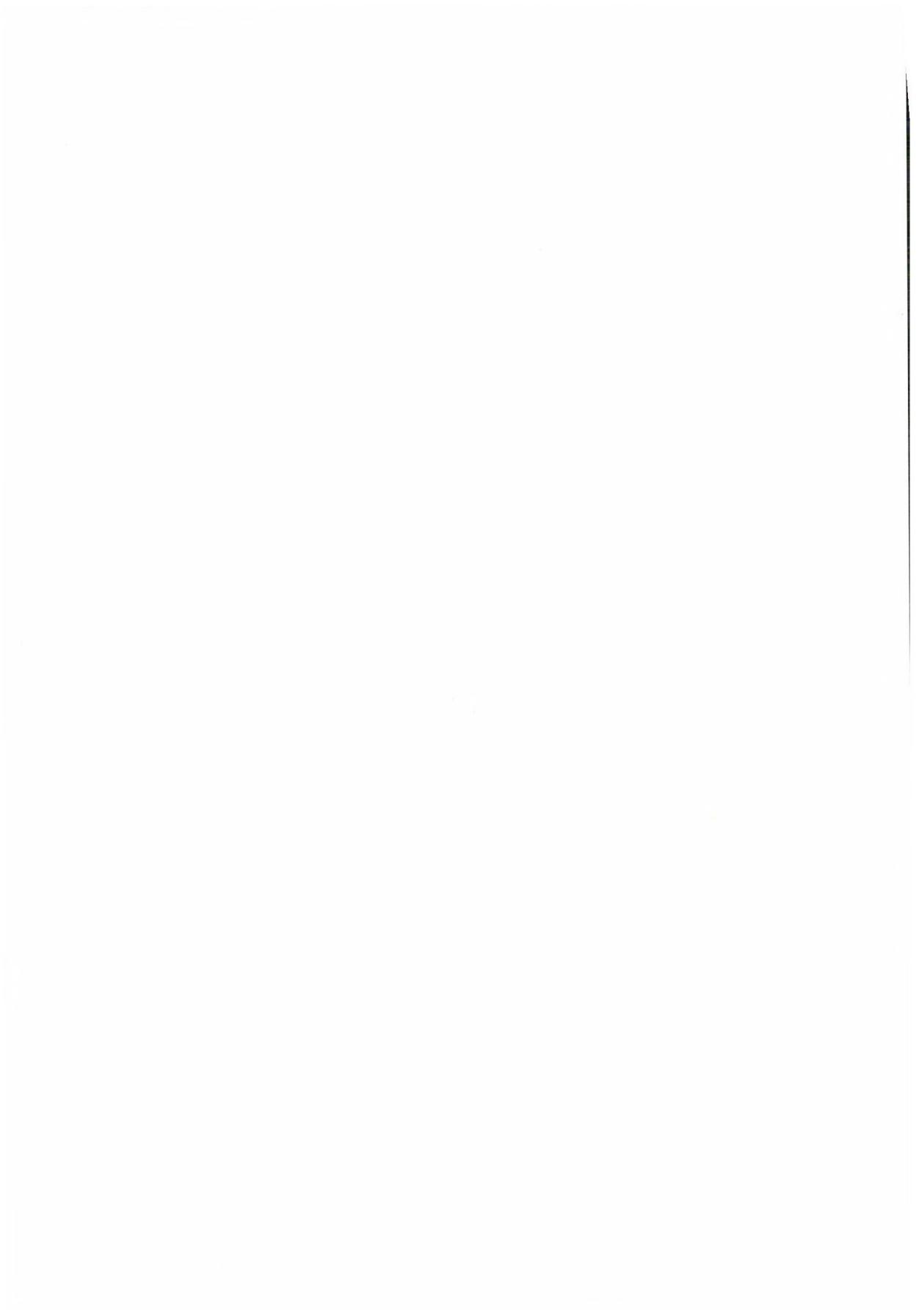
Die immunologische Bedeutung des sekretorischen IgA- und des spezifischen Antikörpergehaltes der Muttermilch, der bakterizid wirkenden Lysozymaktivität und der Anwesenheit von Laktoferrin, welches von der Eisensättigung abhängig über einen bakteriostatischen Effekt verfügt, und der Ausweisbarkeit des C3 — gilt

heute bereits als eindeutig bewiesen. Diese Komponenten bieten dem Magen-Darmtrakt des Neugeborenen einen wesentlichen lokalen Schutz. Es erhebt sich indessen die Frage, ob das natürlich ernährte Neugeborene nur den durch die erwähnten Komponenten gebotenen passiven Schutz genießt.

Die Funktion der in der Muttermilch, vor allem aber im Kolostrum in



АВВ. 7



großer Zahl nachweisbaren Leukozyten bildete eine lange Zeit hindurch eine vieldiskutierte Frage. Die Anwesenheit dieser Leukozytenmassen wurde als die Folge von entzündlichen bzw. degenerativen Prozessen oder als das Ergebnis einer passiven Filtration betrachtet. Unsere Untersuchungen haben bewiesen, daß ein großer Anteil der auch der Vorbereitungsprozedur ausgesetzten Zellen lebendige, aktive Zellen sind und daß die von uns beobachtete Vitalität der mit anderen Methoden bestimmten Lebensfähigkeit der Leukozyten des Neugeborenenblutes entspricht [8]. Die Mehrzahl der lebensfähigen Zellen erwies sich anhand ihrer Größe, Form und ihrer Oberflächeneigenschaften als Mikro- und Makrophagen. Auf den elektronmikroskopischen Aufnahmen sieht man deutlich, daß unter einigen Zellen und Zelltypen eigenartige Fortsätze bzw. Plasmabrücken einen Kontakt aufrechterhalten, welcher Umstand die Interaktion der antigenaufnehmenden und antikörperproduzierenden Zellen ermöglicht. Die Manningfaltigkeit des auf der Oberfläche der Phagozytenzellen beobachtbaren Fortsatzsystems hängt mit ihrem Stimulationszustand zusammen [35].

Nach Klärung der Vitalität und der morphologischen Eigenschaften ergab sich als selbstverständliche Aufgabe die Untersuchung der Frage, ob die dem Äußern nach zu aktiven Funktionen geeigneten Zellen zur Durchführung spezifischer und aspezifischer Immunreaktionen fähig sind. Unsere Ergebnisse führten zur Fest-

stellung, daß die Phagozytenaktivität der Muttermilch fast das Niveau des Phagozytenindex der Blutzellen des Neugeborenen erreicht, welcher Umstand für das über einen mangelhaften humoralen Schutz verfügende Neugeborene von wesentlicher Bedeutung ist — obwohl wir anhand der Kolostrum-Zellzahl und der Verteilung der Zelltypen mit einer noch intensiveren Phagozytentätigkeit rechneten. Die praktische Bedeutung der aktiven Phagozytenfunktion wird auch durch die Tatsache gesteigert, daß sie nicht nur gegen die Gramnegativen Bakterien und Viren, sondern auch gegen *Staphylococcus aureus* gerichtet ist, d.h. gegen einen Krankheitserreger, welcher unter Umständen auf oralem Weg in den Organismus der Neugeborenen und Säuglinge eindringt und bei wegen verschiedener Ursachen entwickelten Dysbiosen die Vorherrschaft übernimmt. Auf diese Weise spielt in der Ausbildung der *Staphylococcus*-resistenz nicht nur der Linolsäuregehalt der Muttermilch [17], sondern auch die phagozytierende Fähigkeit der darin befindlichen Zellen eine Rolle.

Die Verteilung der T- und B-Lymphozyten ist auch individuell unterschiedlich. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Literaturangaben nahezu überein [28]. In bezug auf die Funktion der T-Zellen sind wir nur auf Hypothesen angewiesen. Es dürfte aber angenommen werden, daß sich diese Zellen, den die Plazenta passierenden mütterlichen Lymphozyten ähnlich, an der passiven Transmission

der Immunreaktionen vom Spättyp beteiligen. In der Ausbildung der Tuberkulin-Sensitivität der Frucht wurde den T-Lymphozyten der Muttermilch auch unlängst eine Bedeutung beigemessen [39].

Die Aktivität der B-Lymphozyten beweisen die in der Kulturflüssigkeit stets nachweisbaren Immunglobuline (IgA und IgG). Die Tatsache der Immunglobulinproduktion ist aber mehr als ein einfacher Beweis der Immunproduktion. Aus unseren Ergebnissen ergibt sich nämlich die Folgerung, daß diese Zellen auf bakteriellen Antigenreiz ihre antikörperproduzierende Aktivität steigern, d.h. durch eine nicht allzu massive Infektion die lokale Resistenz erhöht wird. Durch das Endotoxin wird aber die Reizbarkeit der Milchzellen dem Anschein nach verringert.

Es erhebt sich die Frage, ob die im *in vitro* beobachtete Antikörperproduktion in den der Wirkung der Magen-Darmsäfte des Neugeborenen ausgesetzten Zellen vonstatten gehen kann. Unsere bei verschiedenen pH-Werten durchgeführten Untersuchungen sprechen dafür, daß die intensivste Antikörperproduktion in saurem Milieu zu beobachten ist [33]. Das bedeutet, daß die der sauren Wirkung des Magensafts ausgesetzten Muttermilchzellen nicht nur ihre Vitalität, sondern, in den Dünndarm gelangend, auch ihre Funktionsfähigkeit bewahren. Der Beobachtung, laut der außer den antikörperproduzierenden Zellen auch das Produkt — namentlich das sekretorische IgA — eine entsprechende Säuretoleranz

besitzt — ist eine praktische Bedeutung beizumessen [4, 19, 21].

Die aktive Antikörperproduktion bestimmter Muttermilchzellen liefert gleichzeitig ein anschauliches Beispiel für die Manifestation der Interaktion der immunkompetenten Zellen. Der die antimikrobiale Resistenz steigernde Effekt des durch die B-Lymphozyten produzierten sekretorischen IgA beruht einerseits auf seiner Antikörperwirkung, andererseits auf der Reizung der Phagozytenfunktion der Makro- und Mikrophagen [20]. Das bedeutet, daß die seit langem bekannte Schutzwirkung der Muttermilch durch die komplexe Mitwirkung der darin befindlichen humoralen und zellulären Komponenten zur Geltung kommt.

Aufgrund unserer Ergebnisse beantworten wir die im Titel gestellte Frage verneinend, zumal die von uns und von anderen Autoren durchgeführten Untersuchungen dafür sprechen, daß durch die Muttermilchernährung eine bedeutende Menge von immunfunktionsfähigen, lebenden, aktiven Zellmassen in den Magen-Darmtrakt des Neugeborenen gelangt [14, 26, 33, 36, 38, 41, 42]. Obwohl zahlreiche Aspekte dieser Zellfunktion ungeklärt sind, steht soviel fest, daß die nachweisbare Phagozytenfunktion, die passiv eingelangten und die durch die aktive Zellfunktion *in loco* produzierten Immunglobuline mitsamt den bekannten humoralen Faktoren (Lysozym, Laktoferrin, C3, Linolsäure) im Magen-Darmtrakt des Neugeborenen eine antibakterielle und antivirale Demarkationslinie bilden,

die durch andere — hinsichtlich gewisser biologischer Parameter der Muttermilch gleichwertige — Nährmittel nicht gewährleistet werden kann. All dies und die bekannte Tatsache, daß durch das sekretorische IgA, welches auf der Darmschleimhaut einen Belag bildet, die Penetration der Nahrungs- und anderer Allergene verhindert [23, 30] wird, machen es verständlich, daß die moderne Medizin die Protektivität der Muttermilch wieder hoch einschätzt [9, 11, 16, 22, 23, 27, 29, 30, 32, 34, 46, 47].

Unsere nachdrücklich betonte Feststellung, daß die Muttermilch dem Neugeborenen nicht nur einen passiven Schutz bietet, sondern im Besitz ihrer zahlreichen lebendigen Zellen auch Schutzaufgaben erfüllt, bedarf der Ergänzung, daß diese Behauptung nur dann gültig ist, wenn die Ernährung direkt stattfindet, weil die einer Erhitzung und/oder Refrigeration ausgesetzten Kontroll-Zellkulturen ihre Vitalität und Aktivität verlieren. Diese Tatsache stellt die Problematik der Sammlung, Speicherung und Verwendung der Frauenmilch in ein fragliches Licht.

LITERATUR

1. AMMANN, A. J., STIEHM, E. R.: Immune globulin levels in colostrum and breast milk, and serum from formula- and breast-fed newborns. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **122**, 1098 (1966).
2. BELLANTI, J. A., WASHINGTON, D. C.: Role of local gamma-A-immunoglobulins in immunity. *Amer. J. Dis. Child.* **115**, 239 (1968).
3. BENTWICK, Z., DOUGLAS, S. D., SEIGAL, F. P., KUNKEL, H. G.: Human lymphocyte sheep erythrocyte rosette-formation: Some characteristics of the interaction. *Clin. Immunol.* **1**, 511 (1973).
4. BROWN, W. R., NEWCOMB, R. W., ISHIZAKA, H.: Proteolytic degradation of exocrine and serum immunoglobulins. *J. clin. Invest.* **49**, 1374 (1970).
5. BULL, D. M., BIENENSTOCK, J., TOMASI, T. B. jr.: Studies on human intestinal immunoglobulin A. *Gastroenterology* **60**, 370 (1971).
6. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J., LEIGH, L.: Iron-binding protein in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *Brit. med. J.* **1**, 69 (1972).
7. CHANDRA, R. C., SHAHANI, K. M., HOLLY, R. G.: Lysozyme content of human milk. *Nature (Lond.)* **204**, 76 (1964).
8. COCCHI, P., ROVINA, A., PIERO, U.: Leukocyte viability in the neonate. *J. Pediat.* **91**, 503 (1977).
9. CUNNINGHAM, A. S.: Morbidity in breast-fed and artificially fed infants. *J. Pediat.* **90**, 726 (1977).
10. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁČSEK, E.: Serum transferrin, serum iron and total iron binding capacity: The role of transferrin in non-specific immune defence. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **14**, 291 (1973).
11. CSORBA, S., NAGY, B., VARGA, S., MARÓDI, L., JEZERNICZKY, J.: Untersuchungen der Leukozytenfunktion im Kolostrum. *Mshr. Kinderheilk. Im Druck.*
12. GINDRAT, J. J., GÖTHEFORS, L., HANSON, L. Å., WINBERG, J.: Antibodies in human milk against *E. coli* of the serogroups most commonly found in neonatal infections. *Acta paediat. scand.* **61**, 587 (1972).
13. GIRARD, J. P., KALBERMATTEN, A.: Antibody activity in human duodenal fluid. *Europ. J. clin. Invest.* **1**, 188 (1970).
14. GOLDMAN, A. S.: Human milk, leukocytes and immunity. *J. Pediat.* **90**, 167 (1977).
15. GÖTHEFORS, L., CARLSSON, B., AHLSTEDT, S.: Influence of maternal gut flora and colostrum cord serum antibodies on presence of *Escherichia coli* in faeces in the newborn infant. *Acta paediat. scand.* **65**, 225 (1976).
16. GRÜTTNER, R., LEIBER, D. U.: Vorzüge der Ernährung mit Muttermilch. *Mshr. Kinderheilk.* **124**, 25 (1976).
17. GYÖRGY, P., DHANAMITTA, S., STEERS, E.: Protective effects of human milk in experimental staphylococcus infection. *Science* **137**, 338 (1962).
18. HANSON, L. Å., WINBERG, J.: Breast milk and defence against infection in

- the newborn. Arch. Dis. Childh. **47**, 845 (1972).
19. HANSON, L. Å.: Zur immunologischen Bedeutung der Frauenmilch. Pädiat. Fortbild. **37**, 1 (1973).
 20. HANSON, L. Å., BRANDTZAEG, P.: Secretory antibody systems. In: STIEHM, E. R., FULGINITI, V. A. (eds.) Immunologic disorders in infants and children. Saunders, Philadelphia 1973.
 21. HEIN, H.: Sekretorisches Immunglobulin A: Aufbau und Bedeutung. Fortschr. Med. **93**, 866 (1975).
 22. JELLIFFE, D. B., JELLIFFE, E. F. P.: Human milk in the modern world. Oxford University Press, London 1977.
 23. JELLIFFE, D. B., JELLIFFE, E. F. P.: "Breast is best": Modern meanings. New Engl. J. Med. **297**, 912 (1977).
 24. JOLLÉS, P., JOLLÉS, M.: Lysozyme from human milk. Nature (Lond.) **192**, 1187 (1961).
 25. LACZKÓ, J., VARGA, S.: Experiences with thiocarbonylhydrazine-mediated osmium binding in coating biological specimens for scanning electron microscopy. Mikroskopie **32**, 69 (1976).
 26. LASCELLES, A. K., GURNER, B. W., COOMBS, R. R. A.: Some properties of human colostrum cells. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **47**, 349 (1969).
 27. LANZKOWSKY, P. H.: Is breast best? New Engl. J. Med. **298**, 343 (1978).
 28. LIEBHABER, M., LEWISTON, N. J., ASQUITH, M. T., OLDS-ARROYO, L., SUNSHINE, P. H.: Alterations of lymphocytes and of antibody content of human milk after processing. J. Pediat. **91**, 897 (1977).
 29. MATA, L. J., URRUTIA, J. J.: Intestinal colonization of breast-fed children in a rural area of low socioeconomic level. Ann. N. Y. Acad. Sci. **176**, 93 (1971).
 30. MATTHEW, D. J., TAYLOR, B., NORMAN, A. P.: Prevention of eczema. Lancet **1**, 321 (1977).
 31. MIDDLEAUGH, J.: Botulism and breast milk. New Engl. J. Med. **298**, 343 (1978).
 32. MOHR, J. A.: The possible induction and/or acquisition of cellular hypersensitivity associated with ingestion of colostrum. J. Pediat. **82**, 1062 (1973).
 33. MURILLO, G. J., GOLDMAN, A. S.: The cells of human colostrum II. Synthesis of IgA and Betalac. Pediat. Res. **4**, 71 (1970).
 34. NAGY, B., CSORBA, S., VARGA, S., JEZERNICZKY, J., MARÓDI, L.: Morphology, viability and function of colostrum cells. Pediat. Res. Im Druck.
 35. OROPEZA, R. L., SPETH, N., HILLER, G., WEBER, K., FISCHER, H.: Morphological changes in bone-marrow macrophages by prostaglandin. 4th European Immunology Meeting, Budapest 1978.
 36. PITT, J.: Breast milk leukocytes. Pediatrics **58**, 769 (1976).
 37. REDDY, V., BLASKARAM, C., RAGHURAMULU, N., JAGADESCAN, V.: Antimicrobial factors in human milk. Acta paediat. scand. **66**, 229 (1977).
 38. ROGERS, H. J., BULLEN, J. J., CUHSNIE, G. H.: Iron compounds and resistance to infection. Immunology **19**, 521 (1970).
 39. SCHLESINGER, J. J., COVELLI, H. D.: Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast-feeding. Lancet **2**, 529 (1977).
 40. SCHMIDT, E.: Grippevirusheimmstoffe in Frauenmilch und Kuhmilch. Z. Kinderheilk. **84**, 339 (1960).
 41. SMITH, C. W., GOLDMAN, A. S.: The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and function. Pediat. Res. **2**, 103 (1968).
 42. SMITH, C. W., GOLDMAN, A. S.: Interaction of lymphocytes and macrophages from human colostrum: Characteristics of the interacting lymphocytes. J. reticuloendoth. Soc. **8**, 91 (1970).
 43. SOUTH, M. A.: Enteropathogenic Escherichia coli disease: New developments and perspectives. J. Pediat. **79**, 1 (1971).
 44. STOLIAR, O. A.; PELLEY, R. P., KAMIECZKI-GREEN, E., KLAUS, M. E., CARPENTER, C. C. J. Secretory IgA against enterotoxins in breast milk. Lancet **1**, 1258 (1976).
 45. TOMASI, T. B. jr., BIENENSTOCK, J.: Secretory immunoglobulins. Advanc. Immunol. **9**, 1 (1968).
 46. WINBERG, J., WESSNER, G.: Does breast milk protect against septicemia in the newborn? Lancet **1**, 1091 (1971).
 47. WINBERG, J., GOTHEFORS, L.: Host resistance factors. J. trop. Pediat. **21**, 260 (1976).

Doz. Dr. med. S. CSORBA,

Pf. 32.

H-4012 Debrecen