

# Die protektive Funktion der Muttermilch

Von

S. CSORBA, B. NAGY, S. VARGA, L. MARÓDI, JUDIT JEZERNICZKY

Kinderklinik und Zentrales Forschungsinstitut der Medizinischen Univesität, Debrecen

Eingegangen am 15. Dezember 1979

Anhand von Literaturangaben und eigenen Ergebnissen wird die sich aus zahlreichen Komponenten zusammensetzende Schutzwirkung der Muttermilch überblickt und die Rolle der eine aspezifische antibakterielle Funktion ausübenden Faktoren des Kolostrums: Lysozym, Komplement, Neuraminsäure, ungesättigte Fettsäuren, Lactoferrin und Spurelemente besprochen. Die Bedeutung des über antivirale Antikörperaktivität verfügenden sekretorischen IgA wird hervorgehoben, dem auch im Schutz gegen nutritive Antigene eine bedeutende Rolle zukommt. Ferner werden die Ergebnisse jener Untersuchungen geschildert, die sich auf die Morphologie, Vitalität und Funktion der im Kolostrum gefundenen erheblichen Zellmenge richteten. Es wird betont, daß die Macro- und Microphagen und die T und B Lymphozyten der Muttermilch lebendige und aktive Zellen sind, deren phagozytäre Funktion, spezifische Antikörperproduktion sowie Interferon-, Komplement- und Lactoferrinproduktion *in vitro* beweisbar ist. Somit beruht die Schutzwirkung der Muttermilch auf einer Komplexität verschiedener Faktoren, deren Effekt einerseits durch eine passive, andererseits durch eine aktive Zellfunktion zustandekommt.

Die sich geänderte Lebensauffassung der zivilisierten Welt und die riesige Entwicklung der Lebensmittelindustrie brachten es mit sich, daß in den letzten Jahrzehnten der abertausendjährigen Geschichte der Menschheit die in der Auferziehung der Nachkommen natürlichste Nahrung, nämlich die rassenspezifische Muttermilch in den Hintergrund gedrängt wurde. In dieser Übergangsperiode haben sich aber die Position und Rolle der tatsächlich nötigen adaptierten Nahrungsmittel in der Säuglingsernährung realisiert, außerdem konnten mit Hilfe der modernen Untersuchungsverfahren der biologische Wert und die Vorteile der Muttermilch deutlicher als je zuvor geklärt werden [2, 3, 9, 14, 20, 23, 27, 28, 39, 44, 48, 49, 57, 67, 68].

Die Schutzwirkung ist einer der den biologischen Wert determinierenden Faktoren, die seit langer Zeit bekannt ist. Die Pädiater haben es bereits Ende des letzten Jahrhunderts beobachtet, daß die Muttermilch eine wesentlich größere Garantie zum Überleben des ersten Lebensjahres bietet, als die künstliche Ernährung, was sich daraus ergibt, daß bei den künstlich ernährten Säuglingen die Sommerdiarrhöe 6mal häufiger vorkommt [56]. Die in den verschiedenen amerikanischen Großstädten ermittelten Beobachtungen führten zu ähnlichen Ergebnissen [22, 72] mit der Beschränkung, daß es sich hierbei um unter schlechten sozialen Verhältnissen lebende Säuglinge handelte [37]. Spätere Untersuchungen haben es aber bewiesen, daß bei Muttermilchernährung

die Infektionsrate auch unter den unter guten hygienischen bzw. sozialen Verhältnissen lebenden Säuglingen niedriger ist [12, 29, 37].

Einen noch eklatanteren Beweis für die protektive Rolle der Muttermilch lieferten jene Beobachtungen, laut deren die guatemalteckischen Neugeborenen und Säuglinge, die im engen Kontakt mit den enteropathogenen *E. coli*- oder verschiedenen *Shigella*- und *Salmonella*-Stämmen leben — solange die Mutter ihnen die Brust gibt — nur ausnahmsweise an durch diese Krankheitserreger verursachten Infektionen erkranken [39, 40]. Hierzu noch einige, aus der Literatur gesammelte Daten: Der *E. coli*- und *Salmonella*-Reinfektion der Frühgeborenen kann bereits mit 5 ml menschlichem Kolostrum vorgebeugt werden [35]; zur Behebung der durch enteropathogenen *E. coli* verursachten Enteritis-Epidemie hat sich prophylaktisch verabreichte rohe Muttermilch als wirksam erwiesen [65]; das Risiko der durch Darmkeime bedingter Sepsis ist im Falle einer Muttermilchernährung wesentlich geringer [7].

Die angeführten Angaben sprechen dafür, daß die häufig vorkommenden enteralen und Atemwegskrankheiten sowie die nicht selten in Sepsis übergehenden Infektionen der Neugeborenen und jungen Säuglinge durch die Muttermilch günstig beeinflußt werden. Die protektive Funktion der Muttermilch, über die früher nur auf Empirie beruhende Mitteilungen berichteten, ist in den letzten Jahren eine auch wissenschaftlich begründete Tatsache geworden. Die Frage lautet also nicht so, ob die Muttermilch dem Neugeborenen einen Schutz bietet, sondern eher so, durch welchen Mechanismus die Protektivität zur Geltung kommt.

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, liegt der Schutzwirkung der Muttermilch die komplexe Kollaboration zahlreicher Komponenten zugrunde, es handelt sich also um einen Prozeß, in dem gewisse aspezifische Faktoren eine ebenso wichtige Rolle spielen wie die Gegenwart spezifischer Antikörper und die aktive Funktion verschiedener Zellen.

Es ist allgemein anerkannt, daß in der bakteriziden Wirkung der

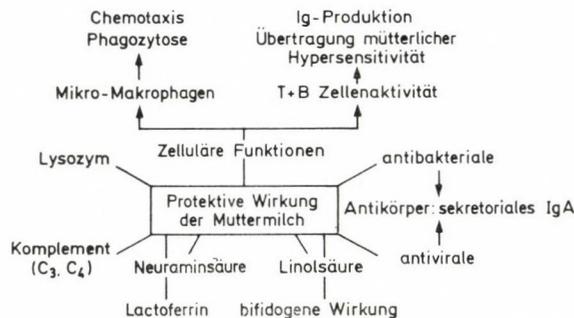


ABB. 1. Die Schutzwirkung der Muttermilch sichernde Faktoren

Muttermilch dem Lysozym eine wesentliche Bedeutung zukommt. Das Enzym ist mit dem Ende des vergangenen Jahrhunderts nachgewiesenen bakteriostatischen Faktor — dessen Anwesenheit in der rohen Muttermilch nach etlichen Jahren auch durch exakte Untersuchungen bestätigt werden konnte — nicht identisch [63]. Das aus 129 Aminosäuren bestehende basische Polypeptid, das Lysozym kommt in den Körpersäften in großen Mengen vor; Fleming entdeckte seine Anwesenheit 1922 in der Träne, heute ist es aber bereits wohlbekannt, daß die rohe Muttermilch äußerst reich an Lysozym ist [40—100 mg/l], obwohl seine Menge im Laufe der Laktation schwankt [48]. Durch das Enzym wird die Lyse der Gram-positiven bzw. unter gewissen Verhältnissen auch die der Gram-negativen Bakterien verursacht [1, 41]. Durch Kochen wird das Lysozym zerstört [17], was gleichzeitig auch soviel bedeutet, daß bei Verabreichung gekochter Frauenmilch die erwartete Wirkung nicht zur Geltung kommt, ebenso wie bei Kuhmilchernährung, zumal diese ohnehin nur Spuren von Lysozym enthält [7]. Italienische Autoren [18] betrachteten das in der Muttermilch befindliche Lysozym für einen Bifidus-Faktor; diese Feststellung haben indessen andere Verfasser nicht bekräftigt und auch der Umstand gilt nicht für bewiesen, daß das Lysozym auf die Stabilität der Bifidus-Flora einwirken würde [8].

Die Faktoren 3 und 4 des Komplements, dessen vielseitige und komplizierte Funktion in dem Schutzsystem

wohlbekannt ist, können auch in der Muttermilch nachgewiesen werden. Ihre Konzentration beläuft sich zwar nur auf rund 10% des Serumwertes, wegen ihres direkt hämolysierenden und die Immunfunktionen fördernden Effektes ist aber ihre Anwesenheit in der Muttermilch äußerst wichtig. Die opsonisierenden und chemotaktischen Eigenschaften des in der Milch selbst aktivierten C3 bilden wesentliche Elemente der antibakteriellen Funktion [9, 11, 20, 23].

Die aspezifischen immunologischen Eigenschaften der trophogenen Faktoren der Muttermilch — unter denen an Neuraminsäure reichen Glykoproteinen und den ungesättigten Fettsäuren eine hervorragende Bedeutung zukommt — sind im allgemeinen weniger bekannt. [55].

Die bakterizide Wirkung von N-Azetylneuraminsäure, durch die das Wachstum der Myxoviren, darunter auch die des Influenzavirus gehemmt wird, kommt gegenüber die enteropathogenen *E. coli*-Stämme und gegenüber die Staphylokokken zur Geltung [24, 51, 64]. Der Neuraminsäuregehalt der Muttermilch ist etwa 40mal größer als der der Kuhmilch. Diese Abweichung bzw. der den Influenzavirus beeinflussende Effekt der N-azetylneuraminsäure konnte auch im Tierexperiment demonstriert werden [26, 30, 52]. Bei den mit Influenzavirus intranasal infizierten Mäusen ließ sich nämlich in bezug auf die Häufigkeit der grippalen Erkrankungen dementsprechend, ob den Tieren vorangehend i. v. aus Muttermilch bzw. Kuhmilch extrahiertes neuro-

minsäurehaltiges Mukosid verabreicht oder aber ihnen überhaupt kein Schutz geboten wurde — ein signifikanter Unterschied erkennen [52]. Durch die Zufuhr von Neuraminidase und durch Kochen wird die bakterio-statische Wirkung der Neuraminsäure behoben.

Sobald die Zusammensetzung des Muttermilchfettes bekannt wurde, erschienen nacheinander die sich mit der ernährungsphysiologischen und biologischen Rolle der ungesättigten Fettsäuren befassenden Arbeiten. Zu Beginn wiesen eher nur klinische Beobachtungen darauf hin, daß das speziell zusammengesetzte Muttermilchfett auch in der Resistenz des Neugeborenen eine Rolle spielen kann [32, 54]. Diese Beobachtung wurde später durch Tierexperimente bekräftigt, in denen die ansonsten tödlich verlaufende Staphylococcus-Infektion nicht nur mit reiner Muttermilch, sondern auch mit Linolsäure abgewehrt werden konnte [25, 43, 53]. Die immunologische Bedeutung der Muttermilch bzw. der Linolsäure wurde auch in humaner Beziehung eklatant bewiesen: Nach Impfungen mit lebender Morbilli-Virus-Vakzine wurden im Serum der mit Muttermilch bzw. linolsäurereicher Diät ernährten Säuglingen signifikant höhere Antikörpertiterwerte gemessen [45]. Das bedeutet, daß durch die Muttermilch und die darin befindlichen ungesättigten Fettsäuren der Reifeprozess des Immunsystems bzw. die Immunantwortbereitschaft gefördert werden.

Eine weitere aspezifische antibakteriell wirkende Komponente der Muttermilch ist das Laktoferrin, des-

sen Konzentration rund 100 mg/dl Muttermilch beträgt [38]. Der von der Eisensättigung abhängende bakterio-statische Effekt dieses eisenbindenden Proteins betrifft sowohl die pathogenen *E. coli*-Stämme als auch die *Pseudomonas* und *Staphylokokkus*-Stämme. Der Bakterio-stase liegt der Umstand zugrunde, daß durch das ungesättigte Laktoferrin das zum Wachstum bzw. zur Vermehrung der erwähnten Krankheitserreger nötige Eisen entzogen wird [46]. Bullen und Mitarb. [10] haben es bewiesen, daß in 1 ml der Milchproben, in denen die Keimzahl des *E. coli*-111  $10^2$  ausmachte, nach 6stündiger Inkubation eine Keimzahl von  $10^8$  zu verzeichnen war. Nebst 200%-iger Eisensättigung ließ sich in denselben Milchproben im Verlauf von 8 Stunden ein ausgesprochen gehemmter Anstieg der Bakterienzahl beobachten (Abb. 2). Bei Kuhmilchernährung ist mit der bakterio-statischen Wirkung von Laktoferrin kaum zu rechnen, da die Kuhmilch, im Vergleich zur Muttermilch wesentlich geringere Mengen dieses eisenbindenden und -transportierenden Eiweißes enthält [28].

Anschließend sei auf unsere früheren Untersuchungen hingewiesen, die zur Feststellung führten, daß im Serum des Neugeborenen die Konzentration des eine ähnlich antibakterielle Wirkung entfaltenden Transferrins sehr niedrig liegt und selbst diese geringe Proteinmenge größtenteils im eisengesättigten Zustand anwesend ist, d.h. daß seine bakterio-statische Wirkung nicht zur Geltung kommen kann [13] (Abb. 3).

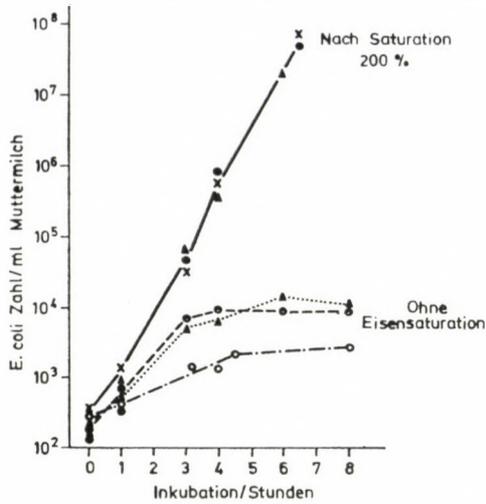


ABB. 2. Die von der Eisensättigung **abhängende** bakteriostatische Wirkung von Laktoferrin (nach BULLEN [10])

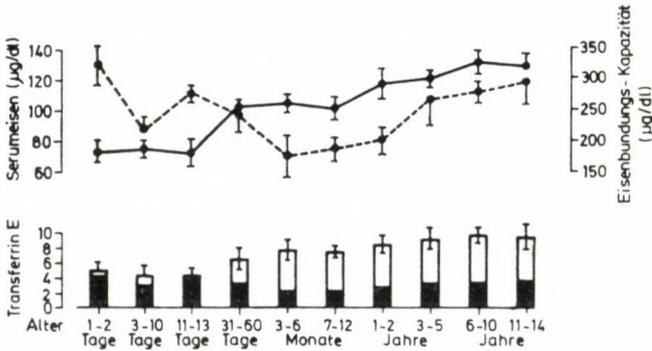


ABB. 3. Serum-Transferrinspiegel und dessen Eisensättigung (schwarz) von der Geburt an. — — — = Serum-Eisen; ————— = totale eisenbindende Kapazität im extrauterinen Leben

Trotz den, vom Standpunkt der Resistenz des Neugeborenen aus äußerst wichtigen, mit Nachdruck betonten Vorteilen des Eisen-Ungesättigtseins von Laktoferrin, sollte man auch daran denken, daß die sich im Neugeborenenalter entwickelnde Immuninsuffizienz auch durch nutritive Ursachen beeinflusst wird; so verringert sich z.B. im Laufe der Laktation

der Eisen-, Kupfer und Zinkgehalt der Muttermilch [59, 69, 70], zur Immunglobulinsynthese ist aber eine Vielzahl der Zellmetabolite erforderlich (z.B. Mg, Ca, Fe, Zn, Cu usw.), die teils als Strukturelemente, teils als Katalisatoren wirken. Glücklicherweise enthält das Kolostrum die angeführten Strukturelemente in der meist kritischen Periode in wesentlich höherer

Konzentration als später die reife Muttermilch [59, 69, 70].

Die Würdigung der Rolle und der Bedeutung der sich nebst Muttermilchernährung entwickelnden Bifidus-Flora fällt außerhalb der Zielsetzungen dieser Arbeit. Soviel sei aber unbedingt betont, daß Dank der bifidogenen Wirkung die Muttermilch unter anderem auch eine Schutzfunktion erfüllt: Durch das Bifidus-Bakterium wird nämlich im Laufe des Milchzuckerabbaus ein saueres Milieu gebildet, in dem sich die putriden Prozesse nicht entwickeln können, die bakterizide Wirkung des Lysozyms dagegen optimal zur Geltung kommt.

Im obigen stellten wir die protektive Funktion jener aspezifischen Komponenten in den Vordergrund, die bei der Beurteilung der Schutzwirkung der Muttermilch meistens nicht oder nicht ihrer Bedeutung gemäß berücksichtigt werden. Damit wollten wir aber nur die Komplexität der Protektivität hervorheben, es besteht ja kein Zweifel, daß in der infektionshemmenden Wirkung der Muttermilch, als Prinzipalfaktoren, die über eine Antikörperaktivität verfügenden Immunglobuline die wichtigste Rolle spielen [21]. Unter diesen ist dem im Kolostrum in einer Konzentration von 2—3 g/dl nachweisbaren sekretorischen IgA eine hervorragende Bedeutung beizumessen, dessen Konzentration in der reifen Muttermilch zwar wesentlich abnimmt, der mit Muttermilch ernährte Säugling mit dem Anstieg des aufgenommenen Milchvolumens aber eine beträchtliche Menge erhält [27]. Die Bedeu-

tung des IgA ist darauf zurückzuführen, daß es gegenüber die bakteriellen, viralen und nutritiven Antigene die erste Schutzlinie des Magen-Darmtraktes bildet. Die Antikörperaktivität des sekretorischen IgA ist gegen die Enteropathogene *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Cholera*, *Staphylokokken*, den Influenzavirus, den Rotavirus usw. gerichtet [1, 2, 19, 20, 31, 51, 57, 60, 61, 66].

Am auffallendsten ist der gegen das O-Antigen der *E. coli* nachweisbare Titer des spezifischen Antikörpers, deren Größenordnung Tausend oder mehrere Zehntausend ausmacht. Der Wert dieses Titers nimmt zwar im Laufe der Laktation stufenweise ab, dem Säugling werden aber mit der ständig zunehmenden Milchaufnahme nennenswerte Mengen des gegen *E. coli* wirkenden spezifischen Antikörpers zuteil [19]. Einen Beweis dafür liefert die mit dem Stuhl ausgeschiedene, laufend ansteigende, gegen das O-Antigen wirkende Antikörpermenge. Die Passage durch den Magen-Darmkanal begünstigt der Umstand, daß das sekretorische IgA gegenüber die pH-Änderungen und die proteolytischen Enzyme resistent ist [27, 58, 68].

Die Schutzwirkung des sekretorischen IgA umfaßt aber ein viel breiteres Gebiet, wie man es anhand seiner bekannten Rolle, als Träger der spezifischen Antikörper annehmen würde. Der Antigenverwandtschaft der Endotoxine zufolge bietet nämlich der Immunkörper auch gegenüber jene Keime einen Schutz, mit denen die Mutter vorangehend nicht in

Berührung kam, d.h., daß das IgA keine spezifischen Antikörper trägt [57]. In der Abwehr der sich bei allergischen Familien eventuell schon früh manifestierenden nutritiven Allergien spielt die Muttermilch eine zweifache Rolle: Einerseits werden durch das sekretorische IgA und die Makrophagen die eingelangenden Allergene entweder in loco eliminiert oder aber ihre Resorption verhindert, andererseits enthält die Muttermilch kein Beta-Laktoglobulin, das in der Kuhmilch die stärkste allergisierende Eiweißfraktion ist [4].

In den letzten Jahren erhebt sich immer häufiger die Frage, ob die Muttermilch mittels der bakterizid wirkenden Faktoren und spezifischen Antikörpern nur einen passiven Schutz bietet, oder ob durch die aktive Funktion der darin befindlichen Zellen etwa auch neue Möglichkeiten eröffnet werden [14, 15]. Um der Frage näher zu kommen, bilden Morphologie, Vitalität und Funktion der relativ zahlreichen Zellen heutzutage das Thema weitumfassender Forschungen

[2, 6, 14, 15, 20, 28, 42, 44, 47, 49, 62].

Wie aus Tabelle I ersichtlich, ist die Zellzahl im Kolostrum viel höher als in der reifen Muttermilch, was sich aber in Hinblick auf die tägliche Gesamtmenge ausgleicht. Laut unserer Untersuchungen sind 70–90% der Zellen Mikro- bzw. Makrophagen und 10–30% Lymphozyten. Diese letzterwähnten teilen sich anhand ihrer morphologischen Charakteristika und rosettenbildenden Eigenschaften in zwei Typen: T und B. Im Gegensatz zu anderen Autoren haben wir unter den Phagozytenzellen in größerem Anteil Makrophagen gefunden. Mit Neutralrot + Trypanblaufärbung stellten wir fest, daß die Lebensfähigkeit in den frischen Milchproben ausgeprägter ist, obwohl im neutralen und mäßig saueren Milieu selbst nach 48stündiger Inkubation eine bedeutende Vitalität nachzuweisen war. Werden auch die verdünnten Wirkung und die Puffereigenschaft der aufgenommenen Milchmenge berücksichtigt, so liegt es auf der Hand,

TABELLE I

Zell-Zusammensetzung des Kolostrums und der reifen Muttermilch, und Vitalität der Zellen bei verschiedenen pH-Werten

Material	Leukozytenzahl $\mu$ l	Mikro-Makrophag %	Lymphozyt %		Lebensfähigkeit %						
			T-zelle	B-zelle	↓ Nativ pH→	Nach 48stündiger Inkubation					
						5,0	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
Kolostrum	350–4,600	70–90	10–30		86 ± 7	35	51	64	69	63	60
			4–58	42–96							
Reife Muttermilch	20–500	70–90	10–30		81 ± 9	37	46	65	73	59	58
			12–46	54–88							

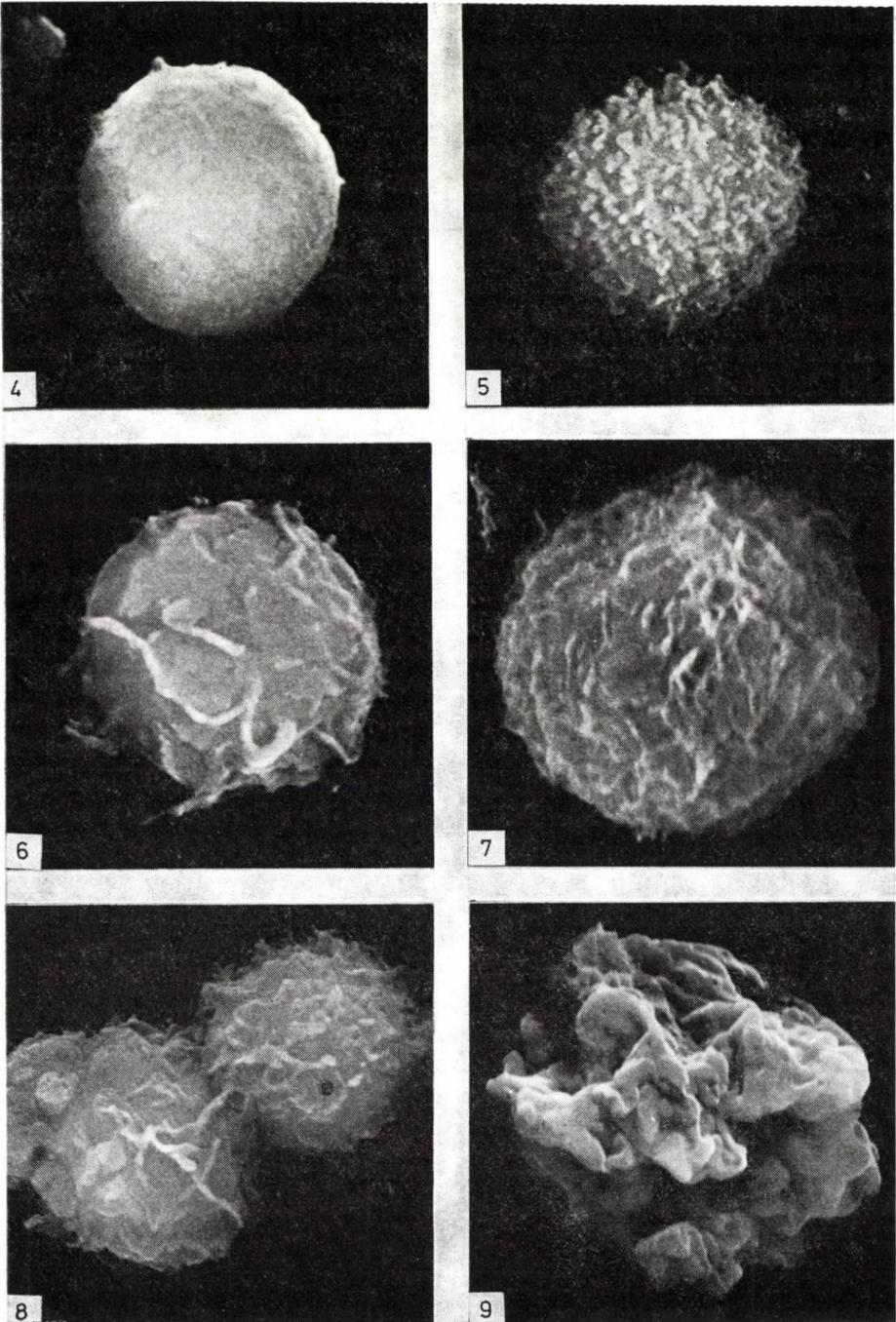


ABB. 4. T-Lymphozyt; ABB. 5. B-Lymphozyt; ABB. 6. Microphag-Phagozyt;  
 ABB. 7. Macrophag-Phagozyt; ABB. 8. Zell-Interaktion; ABB. 9. Kolostrumkörper

daß die Zellen in lebensfähigem Zustand in den Darmkanal gelangen können.

Auf den folgenden scanning-elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind die aus dem Kolostrum bzw. der Muttermilch isolierten Zellen unterschiedlichen Typs dargestellt. Abgesehen vom extrem bizarr geformten Kolostrumkörper, ist das Bild, was Form und Oberflächeneigenschaften der Zellen anbelangt, dem elektronenmikroskopischen Befund des peripheren Blutes ähnlich: Die — vielleicht auch vom Aktiviertheitszustand abhängige — Gegenwart der Mikrovilli und Fortsätze auf der Oberfläche der Phagozytenzellen kann ebenso beobachtet werden, wie die durch die Fortsätze aufrechterhaltene, auf Zellinteraktion weisende Verbindung unter den Zellen (Abb. 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Aus der Tatsache, daß lebendige, zu verschiedenen morphologischen Funktionen geeignete Zellen anwesend sind, ergibt sich die weitere Frage, ob die in der Muttermilch nachweis-

baren Leukozyten tatsächlich aktive Funktionen verrichten. Abbildung 10 veranschaulicht, daß durch die in bestimmter Zahl anwesenden Mikro- und Makrophagen die zum System gegebenen Staphylococcus- und E. coli-Bakterien inkorporiert werden. Der anhand des auf eine Zelle fallenden Durchschnitts der aufgenommenen Bakterienzahl ausgerechnete Phagozytenindex entspricht im Wesentlichen der Phagozytenaktivität der peripheren Zellen des Neugeborenen [14].

Der Umstand, daß die Bakterien tatsächlich in die lysosomalen Vakuolen der Phagozytenzelle gelangten, kann auf der elektronenmikroskopischen Scanningaufnahme deutlich registriert werden (Abb. 11). Die Serienaufnahmen liefern auch dafür einen Beweis, daß die inkorporierten Krankheitserreger durch die Zellen zweifelsohne eliminiert werden, d.h., daß ihre Enzymtätigkeit einwandfrei funktioniert.

Die B-Lymphozytenfunktion kann — nach Inkubation in entsprechender

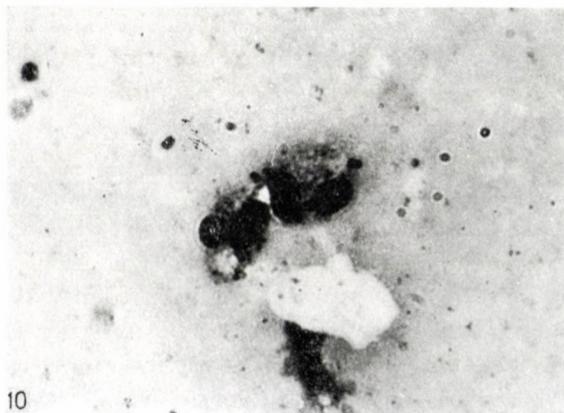


ABB. 10. Microphag-Phagozyt, mit einverleibten Staphylokokken

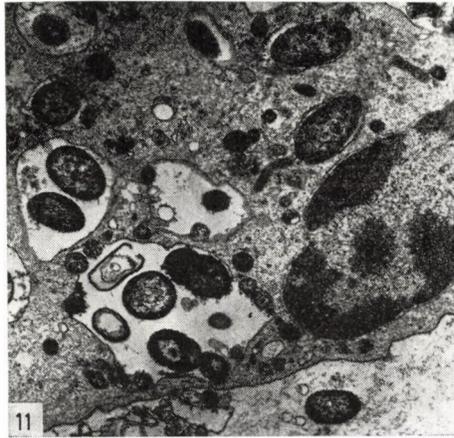


ABB. 11. Microphag-Phagozyt, mit Staphylokokken in den lysosomalen Vakuolen. (Scanning elektronenmikroskopisches Bild)

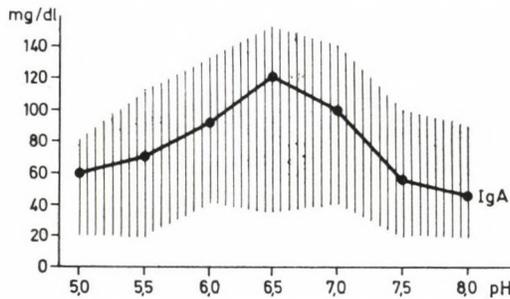


ABB. 12. Sekretorische IgA-Produktion der aus dem Kolostrum preparierten Zellen bei verschiedenen pH-Werten

Nährlösung — anhand der produzierten Immunglobulinmenge gemessen werden. Abbildung 12 zeigt, daß die *in vitro* bedeutende Produktion des sekretorischen IgA — ebenso wie die Vitalität der Zellen — in neutralem und mäßig basischem Milieu am intensivsten ist. Der Umstand, daß durch das auch *in loco* produzierte IgA nicht nur die erläuterte Schutzwirkung entfaltet, sondern auch die Phagozytenfunktion der dazu geeigneten Zellen gesteigert wird — ist eine praktische Bedeutung beizumessen. Der letzterwähnte Effekt ließ sich auch in

bezug auf das in kleinen Mengen anwesende Endotoxin beobachten.

Was die Rolle der T-Lymphozyten der Muttermilch anbelangt, sind unsere Kenntnisse lückenhaft. Einige Daten scheinen aber dafür zu sprechen, daß durch die Lymphozyten von der Mutter in die Frucht zelluläre Schutzwirkungen übertragen werden und daß sich die T-, B-Zellen, ihrer bekannten Kooperation zufolge, auch an der Bildung der Immunglobuline, des antiviralen Interferons und sonstiger Schutzfaktoren beteiligen [5, 16, 34, 36, 42, 47, 50].

Heute lautet die Fragestellung somit nicht so, ob die Muttermilch dem Neugeborenen einen Schutz bietet sondern so, ob sich die protektive Wirkung der Muttermilch nur in passiver Form manifestiert? Aus dem Gesagten geht deutlich hervor, daß nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft, außer der Gegenwart zahlreicher aspezifischer Faktoren und passiv übergelangender Antikörper auch die aktive Zellfunktion für bewiesen gilt und daß die Phagozytenfunktion, die spezifische Antikörperproduktion sowie die Interferon-, Komplement- und Laktoferrinproduktion dieser Zellen einen unermeßlichen Vorteil bei der Abwehr der heutzutage ziemlich häufigen Infektionen der Neugeborenen bedeutet.

## LITERATUR

1. ADINOLFI, M., GLYNN, A. A., LINDSAY, M., MILNE, C. M.: Serological properties of Gamma-A antibodies to *Escherichia coli* present in human colostrum. *Immunology* **10**, 517 (1966).
2. AHLSTEDT, S., CARLSSON, B., HANSON, L. Å., GOLDBLUM, R. M.: Antibody production by human colostrum cells. *Scand. J. Immunol.* **4**, 535 (1975).
3. 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).
4. BELL, K., MCKENZIE, H. A.: Beta-lactoglobulins. *Nature (Lond.)* **204**, 1275 (1964).
5. BELLAMY, J. E., NIELSEN, N. O.: Immune-mediated emigration of neutrophils into the lumen of the small intestine. *Infect. Immun.* **9**, 615 (1974).
6. BJORKSTEN, B., GOTHEFORS, L., SIDENVALL, R.: The effect of human colostrum on neutrophil function. *Pediat. Res.* **13**, 737 (1979).
7. BRAUN, O. H.: Die Bedeutung enteralen Lysozyms für den Säugling. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 1458 (1969).
8. BRAUN, O. H.: Der Einfluß der Laktulose auf die Darmflora und die fäkale Lysozymaktivität beim Säugling. *Pädiat. Fortbildk.* **37**, 8 (1973).
9. BRAUN, O. H.: Über die infektionsverhütende Wirkung der Muttermilch und deren mögliche Ursachen. *Klin. Pädiat.* **188**, 297 (1976).
10. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J., LEIGH L.: Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *Brit. med. J.* **1**, 69 (1972).
11. CHANDAN, R. C., SHAHANI, K. M., HOLLY, R. G.: Lysozyme content of human milk. *Nature (Lond.)* **204**, 76 (1964).
12. CROSSE, V. M.: *The premature baby.* Churchill, London 1966. p. 43.
13. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁČSEK, Ě.: Serum transferrin, serum iron and total iron binding capacity: the role of transferrin in nonspecific immune defence. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **14**, 291 (1973).
14. CSORBA, S., NAGY, B., VARGA, S., MARÓDI, L., JEZERNICZKY, J.: Untersuchungen zur Leukozytenfunktion im Kolostrum. *M Schr. Kinderheilk.* **127**, 557 (1979).
15. CSORBA, S., NAGY, B., VARGA, S., MARÓDI, L., JEZERNICZKY, J.: Bietet die Muttermilch dem Neugeborenen nur einen passiven Schutz? *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **20**, 219 (1979).
16. EMÓDI, G., JUST, M.: Interferon production by lymphocytes in human milk. *Scand. J. Immunol.* **3**, 157 (1974).
17. EVANS, T. J., RYLEY, H. C., NEALE, L. M., DODGE, J. A., LEWARNE, V. M.: Effect of storage and heat on antimicrobial proteins in human milk. *Arch. Dis. Childh.* **53**, 239 (1978).
18. FERLAZZO, A., LOMBARDO, G.: Das Enzym von Fleming (Lysozym) und seine Bedeutung für die Säuglingsernährung. *Ann. paediat. (Basel)* **205**, 266 (1965).
19. GINDRAT, J. J., GOTHEFORS, 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).
20. GOLDMAN, A. S., SMITH, C. W.: Host resistance factors in human milk. *J. Pediat.* **82**, 1082 (1973).
21. GOTHEFORS, L., OLLING, S., WINBERG, S.: Breast feeding and biological properties of faecal *E. coli* strains. *Acta paediat. scand.* **64**, 807 (1975).
22. GRULEE, C. G., SANFORD, H. N., SCHWARTZ, H.: Breast and artificially fed infants. *J. Amer. med. Ass.* **104**, 1986 (1935).

23. GRÜTTNER, R., LEIBER, D. U.: Vorzüge der Ernährung mit Muttermilch. Mschr. Kinderheilk. **124**, 25 (1976).
24. GYÖRGY, P.: A hitherto unrecognized biochemical difference between human milk and cow's milk. Pediatrics **11**, 98 (1953).
25. GYÖRGY, P., DHANAMITTA, S., STEERS, E.: Protective effects of human milk in experimental staphylococcus infection. Science **137**, 338 (1962).
26. GYÖRGY, P.: Biochemical aspects of human milk. Amer. J. clin. Nutr. **24**, 970 (1971).
27. HANSON, L. Å.: Zur immunologischen Bedeutung der Frauenmilch. Pädiat. Fortbildk. **37**, 1 (1973).
28. HANSON, L. Å., WINBERG, J.: Breast milk and defence against infection in the newborn. Arch. Dis. Childh. **47**, 845 (1972).
29. HINTON, N. A., MAC GREGOR, R. R.: A study of infections due to pathogenic serogroups of Escherichia coli. Canad. med. Ass. J. **79**, 359 (1958).
30. HUMMELER, K., GYÖRGY, P., HOOVER, J. R. F., KUHN, R.: Fractions of human milk and virus multiplication. Science **118**, 781 (1953).
31. INGLIS, G. C., SOMMERVILLE, R. G., McCLELLAND, D. B. L.: Antirotavirus-antibody in human colostrum. Lancet **1**, 559 (1978).
32. JOCHIMS, J.: Eine dem Fettgehalt der Frauenmilch angeglichene Normalnahrung für junge Säuglinge. Dtsch. med. Wschr. **86**, 851 (1961).
33. JOLLÈS, P., JOLLÈS, J.: Lysozyme from human milk. Nature (Lond.) **192**, 1187 (1961).
34. KRUGMAN, A., GERSHON, A. A.: Infections of the fetus and the newborn infant. A. R. Liss, Inc., New York 1975.
35. LARGUIA, A. M., URMAN, H., CERIANI, J. M., O'DONELL, A., STOLIAR, O., MARTINEZ, J. C., BUSCAGLIA, J. C., WEILS, S., QUIRGA, A. Y., IRAZU, M.: Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino. Arch. Argent. Pediat. **72**, 109 (1974).
36. LAWTON, J. W. M., SHORTRIDGE, K. F., WONG, R. L. C.: Interferon synthesis by human colostrum leucocytes. Arch. Dis. Childh. **54**, 127 (1979).
37. MANNHEIMER, E.: Mortality of breast-fed and bottle-fed infants. A comparative study. Acta genet. **5**, 134 (1955).
38. MASSON, P. L., HEREMANS, J. F.: Studies on lactoferrin, the iron-binding protein of secretions. Protides Biol. Fluids **14**, 115 (1966).
39. MATA, L. J., URRUTIA, J. J., GARCIA B., FERNANDEZ, R., BÉHAR, M.: Shigella infection in breast-fed Guatemalan Indian neonates. Amer. J. Dis. Child. **117**, 142 (1969).
40. MATA, L. J., URRUTIA, J. J.: Intestinal colonisation of breast-fed children in a rural area of low socioeconomic level. Ann. N. Y. Acad. Sci. **176**, 93 (1971).
41. MILLER, T. E.: Killing and lysis of gram-negative bacteria through the synergistic effect of hydrogen peroxide, ascorbic acid, and lysozyme. J. Bact. **98**, 949 (1969).
42. MOHR, J. A.: The possible induction and/or acquisition of cellular hypersensitivity associated with ingestion of colostrum. J. Pediat. **82**, 1062 (1973).
43. MURAWSKI, V., EGGE, H., GYÖRGY, P., ZILLIKEN, F.: Inhaltsstoffe der Frauenmilch. VI. Nicht-methylenunterbrochene cis, cis-Octadecadiensäuren. Z. Naturforsch. **29**, 1 (1974).
44. MURILLO, G. J., GOLDMAN, A. S.: The cells of human colostrum II. Synthesis of IgA and Betalac. Pediat. Res. **4**, 71 (1970).
45. NAGAI, H., SUDO, M., KURODA, T., KURESE, T.: Host response to the immunization with live attenuated measles vaccine, observed in infants given linoleate-supplemented dried milk. Ann. pediat. jap. **9**, 314 (1963).
46. ORAM, J. D., REITER, B.: Inhibition of bacteria by lactoferrin and other iron-chelating agents. Biochim. biophys. Acta (Amst.) **170**, 351 (1968).
47. PARMELY, M. J., BEER, A. E., BILLINGHAM, R. E.: In vitro studies on the T-lymphocyte population of human milk. J. exp. Med. **144**, 358 (1976).
48. PETERSEN, B., BOHN, L., ANDERSEN, H.: Quantitative determination of immunoglobulins, lysozyme, and certain electrolytes in breast milk during the entire period of lactation, during a 24-hour-period and in milk from the individual mammary gland. Acta paediat. scand. **64**, 709 (1975).
49. PITT, J.: Breast milk leucocytes. Pediatrics **58**, 769 (1976).
50. SCHLESINGER, J. J., COVELLI, H. D.: Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast-feeding. Lancet **2**, 529 (1977).
51. SCHMIDT, E.: Grippevirus-hemmstoffe in Frauenmilch und Kuhmilch. Z. Kinderheilk. **84**, 339 (1960).
52. SCHMIDT, E., JANSSEN, M.: Der protektive Effekt von Frauenmilch- und Kuhmilchmukoiden bei der experimentellen Grippevirusinfektion der Maus. Z. Kinderheilk. **98**, 307 (1967).

53. SCHMIDT, E., BUTT, W., CALIEBE, H., PULVERER, G.: Zum protektiven Effekt von Frauenmilch- und Kuhmilchfraktionen sowie einigen Ölen und ungesättigten Fettsäuren bei der experimentellen Staphylokokken-Infektion der Maus. *Z. Kinderheilk.* **99**, 65 (1967).
54. SCHMIDT, E., PICK, G., WEIDTMANN, V.: Hospitaldyspepsien bei Säuglingen unter dem Einfluß fettadaptierter und nicht fettadaptierter Milchen. *Z. Kinderheilk.* **102**, 95 (1968).
55. SCHMIDT, E.: Immunbiologische Probleme bei der Verwendung von Milchfertiernahrungen. *Mshr. Kinderheilk.* **122**, 245 (1974).
56. SCHMIDT, E.: Säuglingssterblichkeit 1900 und heute. 173. Tgg. der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztevereinigung. Düsseldorf 1975.
57. SCHMIDT, E.: Vorzüge der Muttermilchernährung des Säuglings. *Mshr. Kinderheilk.* **127**, 525 (1979).
58. SHIM, B. S., KANG, Y. S., KIM, W. J., CHO, S. H., LEE, D. B.: Self protective activity of colostrum IgA against tryptic digestion. *Nature* **222**, 787 (1969).
59. SIMES, M. A., VUORI, E., KUITUNEN, P.: Breast milk iron — a declining concentration during the course of lactation. *Acta paediat. scand.* **68**, 29 (1979).
60. SIMHON, A., MATA, L.: Anti-rotavirus antibody in human colostrum. *Lancet* **1**, 39 (1978).
61. SIMHON, A., YOLKEN, R. H., MATA, L.: S-IgA cholera toxin and rotavirus antibody in human colostrum. *Acta paediat. scand.* **68**, 161 (1979).
62. SMITH, C. W., GOLDMAN, A. S.: The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and functions. *Pediat. Res.* **2**, 103 (1968).
63. SPRÖSSIG, M., ESSIGKE, G., KÖDITZ, H.: Über die individuelle Schwankungsbreite der Inhibine der rohen Frauenmilch. *Mshr. Kinderheilk.* **104**, 380 (1956).
64. STICKL, H., AUFKOLK, H.: Neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen in ihrer Wirkung auf das Bakterienwachstum. *Z. Kinderheilk.* **85**, 583 (1961).
65. TASSAVATZ, B., KOTSITCH, A.: Le lait de femme et son action de protection contre les infections intestinales chez le nouveau-né. *Ann. Pédiat.* **8**, 285 (1961).
66. THOULESS, M. E., BRYDEN, A. S., FLEWETT, T. H.: Rotavirus neutralisation by human milk. *Brit. med. J.* **2**, 1390 (1977).
67. TOBLER, R.: Neuere Aspekte in der Ernährung des Neugeborenen und des Frühgeborenen. *Pädiat. Fortbildk.* **41**, 212 (1975).
68. TOMASI, T. B. JR., BIENENSTOCK, J.: Secretory immunoglobulins. *Acta immunol.* **9**, 1 (1968).
69. VUORI, E.: A longitudinal study of manganese in human milk. *Acta paediat. scand.* **68**, 571 (1979).
70. VUORI, E., KUITUNEN, P.: The concentrations of copper and zinc in human milk. *Acta paediat. scand.* **68**, 33 (1979).
71. WINBERG, J., WESSNER, G.: Does breastmilk protect against septicaemia in the newborn? *Lancet* **1**, 1091 (1971).
72. WOODBURY, R. M.: The relation between breast and artificial feeding. *Amer. J. Hygiene* **2**, 668 (1922).

Prof. Dr. S. CSORBA,  
Pf 32  
H-4012 Debrecen, Ungarn