

3 Stillen – anatomische, physiologische und biologische Grundlagen

3.3 Biologische Eigenschaften und Inhaltsstoffe von Kolostrum und reifer Frauenmilch

A. Parlesak

Die Zusammensetzung von Frauenmilch ändert sich vor allem in den ersten Stillwochen erheblich, wobei diese Änderung in engem Zusammenhang mit den wechselnden Bedürfnissen des Säuglings steht. Dies gilt sowohl für die nutritiven Komponenten als auch für die zahlreichen Inhaltsstoffe, deren Wirkung für das Kind weit über den Nutzen von ‚reinen‘ Nährstoffen hinausgeht. Neben der ausreichenden Ernährung des Säuglings steht hierbei die passive und aktive Unterstützung der kindlichen Immunabwehr im Vordergrund.

3.3.1 Energiegehalt und Makronährstoffe

- **Energiedichte**

Der Kaloriengehalt der Muttermilch nimmt vom Kolostrum (58 kcal/100 g) über die transitorische Milch (66 kcal/100 g) hin zu reifer Frauenmilch (72 kcal/100 g) kontinuierlich zu (Souci et al. 1989, Garza et al. 1983). Im Mittel kann von einer Energiedichte von 65 kcal/dl ausgegangen werden (Riordan 1998). Muttermilch beeinflusst auf z. T. noch ungeklärte Weise den Stoffwechsel des Säuglings. Gestillte Säuglinge haben einen verminderten Energiestoffwechsel, eine herabgesetzte Herzfrequenz und eine niedrigere

Körpertemperatur (Butte et al. 1995). Der niedrigere Energiebedarf dieser Kinder führt dazu, dass gestillte Kinder nach acht Monaten ca. 30 000 kcal weniger zu sich genommen haben als mit der Flasche ernährte Säuglinge, was zu einem theoretischen Gewichtsunterschied von ca. 2,7 kg führen müsste, der jedoch nicht eintritt (Butte et al. 1990). Aus diesem Grund kann der Energiegehalt der Muttermilch nicht dem von Muttermilchersatzprodukten gleichgesetzt werden.

- **Proteine, freie Aminosäuren und andere stickstoffhaltige Substanzen**

Proteine

Im Verlauf der ersten dreißig Tage der Stillzeit nimmt der Proteingehalt von ca. 2,1 g/dl auf ca. 1,4 g/dl ab (Anderson 1985). Vom Gesamtprotein entfallen nur ca. 40% auf Kasein (ungefähr halb so viel wie in Kuhmilch) und 60% auf Molkenproteine. Die im sauren Milieu des Kindsmagens koagulierenden Molkenproteine bilden im Gegensatz zu Kasein einen lockeren, flockigen Niederschlag mit großer Oberfläche, der einen leichten enzymatischen Abbau gewährleistet. Molkenprotein besteht aus den fünf Hauptkomponenten alpha-Laktalbumin,

Serumalbumin, Laktoferrin, Immunglobulin und Lysozym, wobei den drei letztgenannten Bestandteilen eine außerordentliche immunologische Bedeutung zukommt. In niedrigeren Konzentrationen sind in Frauenmilch eine Reihe von Enzymen, Wachstumsfaktoren und Hormonen enthalten, die aktiv Einfluss auf das Stoffwechselgeschehen des Kindes nehmen.

Andere stickstoffhaltige Substanzen

Weitere stickstoffhaltige Inhaltsstoffe der Muttermilch, die oft zur Berechnung des Gesamtproteins herangezogen werden, streng genommen aber nicht zu den Proteinen zu zählen sind, sind freie Aminosäuren, Peptide, Nukleotide und Harnstoff. Der erhöhte Gehalt stickstoffhaltiger Verbindungen in Kolostrum im Vergleich zu reifer Frauenmilch ist vor allem auf den höheren Gehalt an freien Aminosäuren und den immunologisch aktiven Komponenten Immunglobulin und Laktoferrin zurückzuführen.

Aminosäuren

In den ersten Tagen der Stillzeit stellen die freien Aminosäuren einen Anteil von 45% der gesamten stickstoffhaltigen Substanz (Riordan 1998). Der im Verhältnis erhöhte Anteil der essentiellen Aminosäuren in Kolostrum ist in diesem Zusammenhang von besonderer Wichtigkeit. Taurin, das nicht zu den klassischen 20 Aminosäuren gezählt wird, ist die zweithäufigste Aminosäure in humaner Milch und spielt eine wichtige Rolle in der frühen Hirnreifung des Kindes (Gaul 1985) und bei der Fettverdauung (Riordan 1998).

Taurin ist bisher in Formuladiäten auf Kuhmilchbasis nicht enthalten.

Nukleotide

In Frauenmilch enthaltene Nukleotide, die als Bausteine der Erbsubstanz und Bestandteile von Kofaktoren enzymatischer Reaktionen eine Rolle spielen, sind darüber hinaus in der Lage, immunkompetente Zellen (B-Lymphozyten und NK-Zellen) des Kindes zu aktivieren (Leach et al. 1995) und leisten so einen Beitrag zum „Nestschutz“. (s. Kap. 3.3.4).

• Kohlenhydrate

Der Kohlenhydratgehalt von Frauenmilch, der zum größten Teil aus Laktose besteht, ändert sich während der Stillphase nur wenig und liegt bei annähernd 7 g/dl (Garza et al. 1983). Geringe Konzentrationen von Oligosacchariden, Fruktose und Galaktose wurden ebenfalls nachgewiesen. Das Enzym Laktase, das von Geburt des Säuglings an von der Dünndarmschleimhaut des Kindes gebildet wird, spaltet Laktose zu Glukose und Galaktose, die nach Isomerisierung gleichfalls endogen in Glukose umgewandelt wird. Bei ausreichender Versorgung mit Kohlehydraten wird nahezu ausschließlich Glukose vom wachsenden Gehirn des Kindes als Energieträger verwertet, die im längerfristigen Hungerzustand bis zu 70 % durch Ketonkörper (Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure) ersetzt wird. 0,4% - 0,6% Gewichtsanteile der Frauenmilch bestehen aus komplexen Oligosacchariden, die in Kuhmilch nicht vorkommen (Kunz und Rudloff 1993). Insbesondere fukosylierte Oligosaccharide können das Anhaften von Pathogenen an

die Darmwand des Kindes hemmen und tragen auf diese Weise zum Schutz vor bakterieller Fehlbesiedlung bei (Newburg 1999).

• Lipide

Der Fettgehalt der Milch, der ca. die Hälfte der Gesamtkalorien ausmacht, ist im Vergleich zu Protein und Laktose größeren Schwankungen unterworfen. Er variiert zwischen ca. 1,5 g/dl zu Beginn der Stillmahlzeit auf bis zu 6g/dl am Ende einer Stillmahlzeit und unterliegt starken circadianen Veränderungen mit einem Maximumwert zwischen 16 und 20 Uhr und einem verringertem Fettgehalt während der Nacht (Jackson et al. 1988). Außerdem erhöht sich deutlich, wenn die Brust fast vollständig geleert worden ist. Vergleichsstudien mit Stillen an einer Brust bzw. beiden Brüsten haben ergeben, dass nicht die Gesamtmenge der konsumierten Milch, sondern die vom Säugling aufgenommene Fettmenge konstant bleibt (Woolridge et al. 1990).

Bei Müttern, deren Kinder nicht vorzeitig geboren wurden, steigt der Lipidgehalt der Milch nach vier Wochen Stilldauer von 1,9 g/dl auf 3,1 g/dl an. Bei Müttern von Frühgeborenen kann er bis zu 30% höher sein als in der Milch von Frauen, deren Kinder um den errechneten Termin zur Welt kamen (Atkinson et al. 1980). Dieser erhöhte Fettanteil bleibt die ersten Wochen der Stillzeit erhalten (Anderson 1985).

Der Lipidanteil der Milch besteht zu über 98% aus Triglyzeriden, die sowohl durch die Lipase des Säuglings als auch durch eine in der Muttermilch enthaltene Lipase in Glycerin bzw. Monoacylglycerol und freie Fettsäuren zerlegt werden (Hamosh 1985).

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Eine besondere Rolle spielen die in Frauenmilch enthaltenen essentiellen Fettsäuren Docosahexaensäure (DHS C22:6 ω 3) und Arachidonsäure (C20:4 ω 6). Die Konzentration von DHS in der Muttermilch steigt im Verlauf der Stilldauer an (Beijers und Schaafsma 1996). DHS wird im visuellen Cortex des gestillten, nicht jedoch des mit der Flasche gefütterten Kindes angereichert. Diese Anreicherung wird mit einer schnelleren Entwicklung des Sehapparates vor allem von Frühgeborenen in Verbindung gebracht (Birch et al. 1993). Bei ausreichender Schwangerschaftsdauer konnten jedoch bei der Ausbildung der Sehkraft keine Unterschiede zwischen gestillten und nicht gestillten Kindern nachgewiesen werden (Innis et al. 1996).

! Die Zusammensetzung von Frauenmilch ist an den jeweiligen Entwicklungsstand des Säuglings angepasst. Über die ersten zwei Wochen der Stillzeit nimmt vom Kolostrum über die transitorische Milch hin zur reifen Frauenmilch der Proteingehalt ab, während der Fettanteil zunimmt. Über diesen Zeitpunkt hinaus ändert sich die Zusammensetzung der Muttermilch auch im Hinblick auf Mikronährstoffe nicht mehr wesentlich. Der Milchzuckergehalt steigt nur geringfügig an. Muttermilch enthält im Gegensatz zu herkömmlicher Flaschennahrung einen höheren Anteil an Molkenproteinen, Immun-globulinen, Taurin, Nukleotiden, Oligosacchariden, ω -3-Fettsäuren und anderen Minorbestandteilen. Diese Komponenten beeinflussen sowohl den Stoffwechsel als auch die Immunabwehr des Kindes wesentlich.

• **Kurzkettige Fettsäuren im Darmlumen**

Gestillte Kinder weisen im Darmlumen einen im Vergleich zu künstlich ernährten Säuglingen höheren Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren auf, vor allem an Essigsäure (Quinlan et al. 1995). Kurzkettige Fettsäuren tragen zur Nährstoffversorgung

von Schleimhautzellen des Darmes bei und besitzen vor allem im Zusammenspiel mit Monoglyzeriden eine antivirale und fungizide Wirkung (Siigur et al. 1993). Der Gehalt einiger ausgewählter Inhaltsstoffe in Kolostrum, transitorischer und reifer Muttermilch ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 3-1: Konzentrationen wichtiger Komponenten in Kolostrum (Tag 2 - 5 postpartum), transitorischer Frauenmilch (Tag 8 - 14 postpartum) und reifer Muttermilch (> Tag 36 postpartum); Werte aus Lönnerdal 2000, Riordan 1998, Emmett 1997, Prentice 1996, Prentice 1995, Chen 1995, Krebs 1995, Kunz 1992, Souci 1989, Lönnerdal 1985, Bitman 1983, Hibberd 1982.
^{a)}: durch Ernährung beeinflussbar ^{b)}: Gew.-% aller Fettsäuren

Nährwert / Nährstoff	Kolostrum	Transitorische Milch	Reife Frauenmilch
Proteine (g/dL)	1,9-3,1	0,9-1,5	0,8-1,4
Molkeprotein (g/dL)	2,7 ± 2,0	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2
Freie Aminosäuren (mg/dL)	82	38	35
Kohlenhydrate (g/dL)	4,9-6,6	6,6-6,9	7,1-7,2
Lactose (g/dL)	5,1-5,2	5,4-6,0	6,5-6,8
Oligosaccharide (g/dL)	2,4	-	0,6-1,3
Lipide (g/dL)	1,9-3,1	2,9-3,9	3,1-4,1
Phospholipide (mg/dL)	21-34	22-31	18-25
Cholesterol (mg/dL)	31-35	20-24	16-17
mehrf. unges. Fettsäuren ^{a) b)}	-	-	0,7-3,4
Natrium (mg/dL)	47-92	30-37	15-34
Kalium (mg/dL)	55-70	57-70	49-70
Kalzium (mg/dL)	28-29	-	20-34
Magnesium (mg/dL)	3,0-3,3	3,0-3,5	3,1-3,8
Zink (mg/L)	8,0-12	3,0-3,9	0,15-0,85
Eisen (µg/dL)	48-80	40-70	29-40
Kupfer (µg/dL)	50-80	40	20-40
Jodid (µg/dL)	-	2,4	6,3-6,5
Vitamin A (µg/dL)	155-200	85-88	58-62
Vitamin E (mg/dL)	1,1-1,3	0,48 – 1,3	0,27-0,34
Vitamin D (ng/dL)	29	-	37-84
Vitamin K ^{a)} (µg/dL)	0,34	-	0,12-0,92
Vitamin C ^{a)} (mg/dL)	-	-	4-17
Thiamin ^{a)} (µg/dL)	10	20	17-24
Folat ^{a)} (µg/dL)	2	0,5-3	5,0 – 8,8
Pantothenat ^{a)} (µg/dL)	120	200-290	200-250
Vitamin B ₆ ^{a)} (µg/dL)	-	-	9-31
Cyanocobalamin ^{a)} (ng/dL)	-	36	16-97
Biotin ^{a)} (µg/dL)	Spuren	0,2	0,5-0,9

Ein Absinken der Konzentration einzelner Nährstoffe im Verlauf der ersten Wochen ist nicht mit einer Herabsetzung der Versorgung des Säuglings gleichzusetzen, da im gleichen Zeitraum die aufgenommene Milchmenge von durchschnittlich 37 ml am ersten Tag auf über 500 ml am 5. Tag stark ansteigt. Zwischen 3 und 5 Monaten werden etwa 750 ml und mit 6 Monaten durchschnittlich 800 ml Muttermilch täglich produziert (Neville et al. 1988).

3.3.2 Mineralstoffe und Spurenelemente

- **Kalzium und Magnesium**

Die Kalzium- und Magnesiumkonzentration von Frauenmilch steht, solange keine schweren Mangelzustände auftreten, in keinem Verhältnis zu ihrem Gehalt im Serum der Mutter (Lönnerdal 2000). Selbst bei einem deutlichen Abfall von Kalzium im Serum (177 mg/L i. Vgl. zu 254 mg/L bei gesunden Kontrollen) kann der niedrige Gehalt der Frauenmilch nicht durch Supplementation erhöht werden (Prentice et al. 1995). Die Brustdrüse scheint demnach über eigene Kontrollmechanismen zu verfügen, die nach gleicher Stilldauer eine vergleichbare Gesamtzufuhr dieser Kationen mit der Frauenmilch ermöglichen. Die Konzentrationen von Magnesium und Kalzium bleiben über die Stillzeit hinweg relativ konstant (s. Tab. 3-1). Es gibt keine Hinweise auf eine Unterversorgung des gestillten Säuglings mit Mineralstoffen. Der im Vergleich zu Kuhmilch geringe Gehalt an Kalzium, Phosphat, Natrium und Kalium trägt zu einer geringen Belastung

der kindlichen Niere bei und hilft, eine Dehydratation des Kindes zu vermeiden (Lönnerdal 2000).

- **Eisen, Kupfer, Zink und Selen**

Wie bei den o. g. Kationen ist die Milchkonzentration von Eisen- und Kupferionen (Tab. 1) nicht vom Serumspiegel der Mutter abhängig und kann nicht durch Supplementierung beeinflusst werden. Auch im Falle einer durch Eisenmangel bedingten Anämie bleibt der Gehalt an Eisen in Frauenmilch, das hier an das Transportprotein Laktoferrin gebunden ist, im Vergleich zu gesunden Müttern unverändert (Dorea 2000).

Der Zinkgehalt nimmt während der Stillzeit von ca. 3,9 mg/L in der zweiten Stillwoche auf ca. 0,85 mg/L im siebten Monat ab (Krebs et al. 1995). Die anfänglich hohe Konzentration dieses Spurenelements deckt den durch die große Zellteilungsrate (essentieller Bestandteil DNA-replizierender Enzyme) bedingten Bedarf des Neugeborenen. Selen bildet eine Ausnahme hinsichtlich der Beeinflussbarkeit seiner Konzentration in der Muttermilch. Die Ernährung der Mutter beeinflusst direkt die Selenkonzentration im Plasma. Diese Veränderung wirkt sich unmittelbar auf den Gehalt von Selen in der Muttermilch aus (Trafikowska et al. 1998).

! Die Konzentration an Mineralstoffen und Spurenelementen in Frauenmilch ist von der Nahrungszufuhr seitens der Stillenden weitgehend unabhängig, solange keine ausgeprägten Mangelzustände auftreten. Selen bildet eine Ausnahme hinsichtlich dieser Regel.

3.3.3 Vitamine

- **Fettlösliche Vitamine**

Während die Konzentration der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K in der Milch ausreichend ernährter Mütter über die Stilldauer abnimmt, nimmt im Schnitt die der meisten wasserlöslichen zu (Bates und Prentice 1994). Innerhalb der Wissenschaft herrscht allgemeines Einverständnis darüber, dass die Versorgung des Säuglings mit allen Vitaminen durch das Stillen gewährleistet ist, wenn die Mutter sich nicht über einen längeren Zeitraum mit extremen Diätformen wie Veganismus oder Makrobiotik ernährt. Eine Ausnahme wird in der ein- bis zweimaligen Gabe von Vitamin K unmittelbar nach der Geburt und einer sich über die Stillzeit hinziehende Supplementierung mit Vitamin D gesehen, die meist aus Prophylaxegründen (Rachitis) und nicht zur Aufhebung einer Mangelversorgung verabreicht wird.

Vitamin A, das für eine kontrollierte Zellproliferation, vor allem von Schleimhautzellen und für die Ausbildung des Hornhautepithels unerlässlich ist, ist erst nach monate- bis jahrelanger Mangelversorgung der Mutter in nicht mehr ausreichender Menge in der Milch vorhanden. In einem solchen Fall kommt es nicht nur zu einer dauerhaften Schädigung des Augenlichts, sondern auch zu einer geschwächten Immunabwehr des Säuglings (Bates und Prentice 1994, West et al. 1986). Der Vitamin A-Gehalt reifer Frauenmilch liegt bei ca. 60 µg/dl (Souci et al. 1989) und muss bei Müttern aus Industrienationen nicht supplementiert werden (Underwood 1994).

Vitamin D stellt eine Ausnahme hinsichtlich der Nivellierung der Konzentration fettlöslicher Vitamine in der Milch dar, da niedrige Serumkonzentrationen bei der Mutter zu einem niedrigen Gehalt in der Muttermilch führen (Bates 1994). Ein für den Säugling kritischer Vitamin D-Mangelzustand der Mutter, der z. B. bei veganer Ernährung auftreten kann und zu Störungen des Kalziumhaushalts (Rachitis) und einer gestörten Ausbildung des Schleimhautepithels führt, kann durch Vitamin D-Supplementierung korrigiert werden (Specker et al. 1985).

Durch einen Mangel an Vitamin E, das Zellmembranen vor oxidativer Schädigung schützt, sind in erster Linie Frühgeborene betroffen. Im Extremfall kann es zu hämolytischer Anämie kommen, die jedoch sehr selten auftritt.

Vitamin K, das eine essentielle Rolle bei der Bildung von Blutgerinnungsfaktoren spielt, wird zumindest zum Teil von der intestinalen Flora synthetisiert, die sich in den ersten Tagen nach der Geburt des Kindes im Darm etabliert. Eine prophylaktische orale Gabe (bis 2 mg) in den ersten Lebenstagen zur Absenkung des Risikos von Hirnblutungen gilt derzeit als Standard.

- **Wasserlösliche Vitamine**

Die Bedeutung der wasserlöslichen Vitamine (Ascorbinsäure, Thiamin, Riboflavin, Pyridoxal, Cyanocobalamin, Folsäure, Niacin, Biotin, Panthotensäure) für den Säugling kann im Rahmen dieses Beitrages nicht im Einzelnen diskutiert werden. Ihr Gehalt in Frauenmilch korreliert -mit Ausnahme von Folsäure- eng zum Plasmaspiegel der Mutter und ist entsprechend über die Ernährung

beeinflussbar. Auch hier gilt, dass bei ausgewogener Ernährung der Mutter keine Mangelversorgung für den Säugling zu befürchten ist. Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) und Folsäure seien besonders hervorgehoben; sie sind von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung des Nervensystems und für eine funktionierende Bildung von Blutkörperchen (Hämatopoese) verantwortlich. Der Mangel an Cyanocobalamin manifestiert sich vor allem dann, wenn die Mutter langfristig auf den Konsum tierischer Produkte (auch Fisch, Eier und Milchprodukte) verzichtet. Neben einer körperlichen und geistigen Retardierung führt die Mangelversorgung des Kindes mit diesen Vitaminen zu einer gestörten Bildung von Erythrozyten (megaloblastische Anämie). Im Falle einer solchen mütterlichen Ernährungsweise ist die zusätzliche orale Gabe dieser Vitamine an die Mutter zu empfehlen.

! Bei Vermeidung extremer Diätformen ist die Versorgung des gestillten Kindes mit fast allen Vitaminen gewährleistet.

Zur Verringerung der Blutungsneigung unmittelbar nach der Geburt wird die zweimalige Gabe von Vitamin K und zur Rachitisprophylaxe die Supplementierung mit Vitamin D empfohlen.

3.3.4 Immunaktive Komponenten der Frauenmilch

Neben ihren an die Bedürfnisse des Kindes angepassten nutritiven Eigenschaften zeichnet sich Frauenmilch durch ihre sowohl passiven als auch aktiven Immunschutz vermittelnden Komponenten aus. Ausschließlich gestillte Kinder

erkranken signifikant seltener an Infektionen des Gastrointestinaltraktes, der Atemwege oder des Mittelohrs (Aniansson et al. 1994; s. Kap. 6.4). Diese Eigenschaft der Muttermilch wird für die geringere Mortalität von Säuglingen vor allem in Entwicklungsländern verantwortlich gemacht (Molbak et al. 1994). Die Verbesserung der Immunabwehr hält über den Zeitraum des Stillens hinaus an (Hanson 1999). Von besonderer Bedeutung ist das Stillen für Frühgeborene: in einer Multicenter-Studie wurde herausgefunden, dass mit der Flasche ernährte Säuglinge mit sechs- bis zehnfach erhöhter Wahrscheinlichkeit an einer nekrotisierenden Enterokolitis erkrankten als gestillte Frühgeborene (Lucas und Cole 1990).

• Passiver unspezifischer Schutz

Passiver Immunschutz wird durch unspezifische, d. h. gegen unterschiedliche Keimgruppen wirksame Bestandteile der Milch vermittelt und wirkt sowohl beim Säugling als auch in und an der Brustdrüse selbst. Hierzu gehören in erster Linie Laktoferrin, Lysozym, Laktoperoxidase, Komplementfaktoren, Leukozyten und Oligosaccharide.

Bakterizide Proteine

Laktoferrin (ca. 1 g/L) bindet mit hoher Affinität Eisenionen und hemmt das Wachstum von Pathogenen zumindest zum Teil durch das Herabsetzen von dessen Verfügbarkeit (Vorland 1999). Eine bakterizide und antivirale Wirkung dieses Proteins wurde mehrfach nachgewiesen. Aus der enzymatischen Spaltung des Laktoferrins (z. B. durch bakterielle Proteasen) resultieren Peptide, deren

bakterizide Wirkung stärker ist als die des Laktoferrins selbst (Tomita 1994). Das vom Kind über die Muttermilch aufgenommene Laktoferrin wird nicht vollständig verdaut, sondern gelangt teilweise in den Blutkreislauf. Dort wirkt es über eine Verminderung der Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine entzündungshemmend (Lønnerdal und Iyer 1995). Ein Teil des zirkulierenden Laktoferrins wird über die Niere ausgeschieden, und kann nachfolgend in der Blase und den Harnwegsleitern des Kindes seine bakterizide Wirkung entfalten (Hutchens et al. 1991). Ein Teil der keimabtötenden Wirkung von Muttermilch wird durch Enzyme vermittelt, die Zellwände von Keimen lysieren (Lysozym bei grampositiven Bakterien) oder durch die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (Laktoperoxidase) zur Synthese von Substanzen beitragen, die Keime abtöten können.

Komplementfaktoren

Komplementfaktoren sind eine Gruppe von speziesspezifischen Proteinen, die sich an die Oberfläche aller nicht-körper eigenen Zellen anlagern und nach Komplexierung Poren in die Zellmembran des Erregers ‚stanzen‘ und gleichzeitig die Phagozytose (= Zerstörung von Keimen durch weiße Blutkörperchen, sog. Phagozyten) fördern. Von einem engen Zusammenspiel zwischen den Komplementfaktoren und in der Muttermilch enthaltenen Phagozyten ist auszugehen, wobei diese Wirkung in erster Linie auf die Brust der Mutter und den Mund-/Rachenraum des Säuglings bis zur Speiseröhre beschränkt ist (Buescher und Pichering 1986).

Zelluläre Bestandteile

Zelluläre Bestandteile der Milch bestehen zu 90% aus Phagozyten und ca. 4% Lymphozyten. Der geringe Anteil der Lymphozyten, die u. a. für die Abtötung körpereigener, mit Viren oder anderen intrazellulären Erregern befallenen Zellen verantwortlich sind, erreicht zum Ende der ersten Stillwoche ein Maximum und sinkt danach stetig. Obwohl ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Lymphozytenanteil der Milch und der Resistenz des Säuglings gegen Infektionen besteht (Riordan 1998), ist die Interaktion der von der Mutter stammenden Lymphozyten mit dem Immunsystem des Kindes noch weitgehend ungeklärt. Eine Translokation von mütterlichen Lymphozyten durch die Darmwand des Nachwuchses scheint sicher, da Lymphozyten aus der Muttermilch in den Lymphknoten, der Milz und der Lunge von Mäusen und Lämmern nachgewiesen wurden (Sheldrake und Husband 1985).

Oligosaccharide

Komplexe Oligosaccharide in der Muttermilch entfalten ihre infektionshemmende Wirkung über die Blockierung von keimeigenen Rezeptoren. Ohne ein Anheften an Darmzellen können Pathogene ihre infektiöse Wirkung nicht entfalten (Newburg 1999).

• Passiver spezifischer Schutz

Im Falle einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen einem pathogenen Keim und dem Immunsystem der Mutter kann diese gegen diesen Keim gerichtete Antikörper mit der Milch weitergeben und vermittelt so dem Kind spezifischen Schutz gegen dieses

Pathogen. Die Weitergabe von Antikörpern an den Säugling gehört zum passiven Immunschutz, da das Immunsystem des Kindes nicht direkt beeinflusst wird.

Antikörper

Die hochspezifischen Antikörper (Immunglobuline) gehören in erster Linie der Klasse IgA an, die sekretorisch an die Oberfläche von Schleimhäuten abgegeben werden (SIgA). SIgA kann sich fest an die Oberfläche von Keimen binden und vermindert dadurch deren Beweglichkeit sowie die Fähigkeit, sich an die Oberfläche von (Darm-)Schleimhäuten anzuhängen. Außerdem führt das Anheften der Antikörper (Opsonierung) zu einer ‚Markierung‘ der Pathogene, die sie für Phagozyten leichter erkennbar macht und der nachfolgenden Phagozytose zuführt. Obwohl die Konzentration von SIgA im Laufe der gesamten Stilldauer abnimmt, bleibt die dem Säugling zugeführte Menge durch das steigende Volumen an aufgenommener Milch in den ersten 6 Monaten konstant. Durch einen ungeklärten Steuerungsmechanismus steigt die SIgA-Konzentration in der Milch, wenn der Säugling wenig von dieser zu sich nimmt (Groer et al. 1994). Dies ist bei erkrankten Säuglingen von besonderer Bedeutung, da diese sehr häufig einen stark verringerten Appetit aufweisen.

Die Aktivierung der B-Zellen (=Antikörper-produzierende Zellen) findet in den ‚Primary Sites‘ (in erster Linie Payerschen Plaques) in einem vom Immunsystem der Mutter strikt kontrollierten Bereich des Dünndarms statt. Durch einen als ‚Homing‘ bezeichneten Prozess gelangt ein Teil der aktivierten B-Zellen, die nun als

Plasmazellen bezeichnet werden, in das Drüsengewebe der Mutter. Dort produzieren diese Zellen Antikörper vor allem gegen der Mutter ‚bekannte‘ Pathogene (Goldblum et al. 1996), was einen besonders intensiven Schutz gegen Keime aus der Umgebung von Mutter und Kind gewährleistet (Goldman 1993), den sog. ‚Nestschutz‘.

Die Antikörper (SIgA) sind gegen definierte Serotypen (Untergruppen von Bakterienfamilien) von Keimen gerichtet, unter anderem E. coli, und können, vor allem wenn sie gegen die Lipopolysaccharid-Kette gramnegativer Keime gerichtet sind, eine Translokation von Pathogenen durch die Darmwand verhindern (Albanese et al. 1994).

Der Anteil an IgA in der Muttermilch wird in erster Linie dafür verantwortlich gemacht, dass sich die Bakterienflora von gestillten und nicht gestillten Säuglingen grundlegend unterscheidet.

Die Darmflora des Säuglings

Die landläufige Meinung, dass sich die Darmflora der Mutter und des gestillten Kindes nicht unterscheiden, konnte zumindest teilweise widerlegt werden. In aktuellen Untersuchungen konnte nur bei einem Drittel der Mutter-Kind-Paare eine vergleichbare Darmflora nachgewiesen werden, beim Rest der Säuglinge erwiesen sich nicht von der Mutter stammende Keime der Umgebung als dominant (Fryklund et al. 1992). Die Erkenntnis, daß Stillen den Anteil an Enterokokken und Clostridien erniedrigt, und gleichzeitig den der Staphylokokken erhöht, kann als gesichert angesehen werden (Adlerberth et al. 1999).

Die Wirksamkeit des ‚Bifidus-Faktors‘ (György 1953), der bislang nicht

identifiziert werden konnte, bleibt umstritten, da die durch das Stillen zur Jahrhundertwende beobachtete Förderung der Besiedlung des Kindsdarms mit *Lactobacillus bifidus* in neueren Untersuchungen in der ursprünglichen Deutlichkeit nicht bestätigt werden konnte (Adlerberth et al. 1999). Der niedrige pH des Stuhls von gestillten Säuglingen dagegen scheint zu einer Erschwerung der Ansiedlung von pathogenen Keimen zu führen.

• Aktiver unspezifischer Schutz

Von einer unspezifischen Aktivierung des Immunsystems des Säuglings durch Muttermilch kann man sprechen, wenn deren Inhaltsstoffe zu einer Verbesserung der körpereigenen Immunabwehr des Säuglings beitragen. Das bereits oben erwähnte Laktoferrin gehört zu dieser Stoffgruppe, da es neben der oben erwähnten Wirkung auch als Wachstumsfaktor für regulatorische und antikörperproduzierende Zellen (T- und B-Lymphozyten) fungiert (Hashizune et al. 1983). Die im Rahmen einer Immunantwort unerlässliche Vermehrung (Proliferation) körpereigener Lymphozyten wird durch die in der Muttermilch enthaltenen Nukleinbasen stimuliert (Leach et al. 1995).

Zytokine

Immunologische Reaktionen werden vor allem mit Hilfe von Botenstoffmolekülen,

den sog. Zytokinen, gestartet und zum Abklingen gebracht. Muttermilch enthält eine Reihe dieser Zytokine, die zwar zur Aktivierung der zellulären Immunantwort beitragen (Interferon gamma, IFN γ und Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF), gleichzeitig jedoch entzündlichen Prozessen entgegenwirken (Transforming Growth Factor beta, TGF- β und Cortisol) (Hawkes et al. 1999). Die biologische Wirksamkeit der Versorgung mit diesen in der Milch enthaltenen Zytokinen wurde eindrucksvoll bei Mäusen demonstriert (Letterio et al. 1994). Für Interleukin 6, das gleichfalls in Frauenmilch enthalten ist, konnte eine protektive Wirkung im Hinblick auf die Translokation pathogener Keime durch die Darmwand nachgewiesen werden (Rollwagen et al. 1997). Eine Übersicht immunaktiver Komponenten von Frauenmilch ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

! Stillen führt im Vergleich zur Ernährung mit Muttermilchersatzprodukten zu einer geringeren Infektanfälligkeit des Säuglings.
Die erhöhte Immunabwehr wird sowohl durch direkt wirksame keimabtötende Bestandteile der Muttermilch (Proteine und Zellen) als auch durch Botenstoffe erreicht, die das kindliche Immunsystem aktivieren. Die diesbezüglich wirksamen Bestandteile der Muttermilch sind Laktoferrin, Komplementfaktoren, Immunglobuline, Phagozyten, Lymphozyten und Zytokine.

Tab. 3-2: Immunaktive Komponenten von Muttermilch und ihre Wirkmechanismen

Zuordnung	Komponente	Wirkmechanismus
Passiv, unspezifisch	Laktoferrin	Kompetition um Eisenionen, beim Abbau Bildung bakterizider Fragmente
	Lysozym	Zerstörung bakterieller Zellwände
	Laktoperoxidase	Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen
	Komplementfaktoren	Integritätsstörung bakterieller Zellwände
	Oligosaccharide	Adhäsionshemmung pathogener Keime
Passiv, spezifisch	Phagozyten	Keimabtötung zwischen Brustdrüse und Kindsmagen
	Immunglobulin (SIgA)	Inaktivierung definierter Keimgruppen
Aktiv, unspezifisch	Nukleinbasen	Förderung der Proliferation kindseigener Lymphozyten
Aktiv, spezifisch	Zytokine	Steuerung der kindlichen Immunantwort
	Lymphozyten	Beeinflussung des kindseigenen Immunsystems

3.3.5 Antiallergische Eigenschaften

Im Gegensatz zum Schutz vor Infektionen ist die antiallergische Wirksamkeit von Muttermilch immer noch Gegenstand einer z. T. leidenschaftlich geführten Debatte (Vandenplas 1997). Zwar spricht die Mehrzahl der Studien für eine Verminderung der Häufigkeit vor allem von Lebensmittelallergien, doch scheint diese Reduktion nicht auf alle Regionen und soziokulturellen Rahmenbedingungen übertragbar zu sein. Bei der Diskussion um antiallergische Eigenschaften von Frauenmilch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass zusätzliche Faktoren die Entwicklung einer Allergie bei Kindern entscheidend beeinflussen. Dazu gehören eine genetische Prädisposition (Savilahti et al. 1987) und die Ernährung der Mutter (Chandra et al. 1986).

In zahlreichen Studien wurde zwar über eine Verminderung des Auftretens von Ekzemen und Allergien berichtet (Saarinen und Kajosaari 1995, Taylor 1982), dieser Unterschied konnte jedoch in anderen Studien nicht beobachtet werden (Hide und Guyer 1981, Italian Collaborative Study 1988). Autoren, die eine Schutzfunktion des Stillens vor Allergien erkennen, diskutieren eine verzögerte Konfrontation des kindlichen Immunsystems mit Fremdproteinen (meist Kuhmilchprotein) als Hauptursache. Da jedoch Kuhmilchprotein in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen wurde, die Milchprodukte konsumierten (Axelsson et al. 1986), bleibt die Exposition dieser Proteine für den Säugling unumgänglich, wenn die Mutter Milchprodukte nicht meidet. Eine entscheidende Rolle dieser Antigenpräsentation für das Immunsystem des Säuglings wurde jedoch mehrfach

angezweifelt (Herrmann et al. 1996). Für das Stillen zur Allergieprävention spricht, daß fäkale Konzentrationen von IgE, einem Immunglobulin, das besonders mit Allergien in Verbindung gebracht wird (Strimas und Chi 1988), bei gestillten im Vergleich zu nicht gestillten Kindern niedriger sind (Sasai et al. 1994). Aktuelle Untersuchungen konzentrieren sich u. a. auf Polyamine (Spermin und Spermidin), die in der Muttermilch, kaum aber in Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis enthalten sind und deren Gehalt in umgekehrtem Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Allergie beim Kind steht (Dandri-fosse et al. 2000).

Abgesehen von widersprüchlichen Studienergebnissen erschweren methodische Mängel Aussagen zum Ausmaß des Stilleffektes (Kramer 1988), so dass ein allergiesuppressiver Effekt des Stillens bisher nicht uneingeschränkt postuliert werden kann. Eine Studie allerdings, die auf ein gesteigertes Risiko für die Entstehung einer Allergie durch den Stillprozess hindeutet, ist dem Autor unbekannt.

3.3.6 Andere funktionale Inhaltsstoffe von Frauenmilch

Muttermilch enthält Enzyme, die zumindest teilweise zu einer Erleichterung der Verdauung des Säuglings beitragen. Lipase und α -Amylase tragen dazu bei, die noch geringe Sekretionsleistung des kleinkindlichen Pankreas vor allem zu Beginn der Stillperiode zu unterstützen (Hamosh et al. 1997).

Die Wachstumshormone ‚Epidermal Growth Factor‘ EGF, ‚Insulin-like Growth Factor‘ IGF, Thyroxin und die ‚Human

Growth Factors‘ HMGF I, II und III stimulieren die Zellproliferation (vor allem der intestinalen Schleimhaut) und somit das Wachstum des Säuglings (Riordan 1998). Die Prostaglandine PGE₂ und PGF_{2 α} sind in ca. 100-facher Konzentration im Vergleich zum Plasmaspiegel Erwachsener in Muttermilch enthalten und tragen zur Reifung sowie Integrität der Darmschleimhaut des Säuglings bei (Lucas und Mitchell 1980).

Cholezystokinin besitzt außer der Wirkung auf den Verdauungsprozess (z. B. Entleerung der Gallenblase) eine psychotrope Wirkung. Es wirkt sedierend, sättigend und trägt zur ‚Zufriedenheit‘ des Kindes bei. Die Konzentration im Blut des Säuglings erreicht zwei Maximalwerte nach 10 und ca. 30 – 60 Minuten (Uvnas-Moberg et al. 1993).

3.3.7 Zusammenfassung

- Muttermilch zeichnet sich durch ein an die Bedürfnisse des Säuglings angepasstes Angebot praktisch aller erforderlichen Nährstoffe aus. Zu Beginn werden diejenigen Nährstoffe vermehrt angeboten, die der großen Syntheseleistung des kleinkindlichen Körpers in den ersten Wochen nach der Geburt entsprechen (Protein, Vitamine, Zink u. a.). Im weiteren zeitlichen Verlauf steht die ausreichende Versorgung mit Energie (steigender Fettgehalt der Milch) im Vordergrund.
- In der reifen Frauenmilch bleiben im ersten Lebensjahr mit Ausnahme von Zink und Kupfer die wichtigsten Makro- und Mikronährstoffe in ihrer Konzentration weitgehend unverändert.

- Eine Supplementierung des gestillten Kindes erscheint nur zweimalig mit Vitamin K (nach der Geburt) und mit Vitamin D während der Stillzeit angebracht.
- Eine herausragende Rolle spielt die Muttermilch bei der Prägung und Unterstützung des kindlichen Immunsystems, wobei zahlreiche Faktoren spezifischer und unspezifischer Natur die Ansiedlung und Translokation pathogener Keime unterdrücken. In diesem Zusammenhang sind fukosylierte Oligosaccharide, die ein Anheften von Pathogenen unterdrücken, der hohe Anteil des Immunglobulins IgA, das spezifisch definierte Serotypen von Keimen neutralisiert und die Aktivierung des kindlichen Immunsystems durch muttereigene Zytokine von besonderer Bedeutung.
- Eine antiallergene Wirkung der Muttermilch kann auf Grund der widersprüchlichen Studienergebnisse bisher nicht eindeutig postuliert werden.

3.3.8 Literatur

- Adlerberth I, Wold AE, Hanson LA (1999) The ontogeny of the intestinal flora. In: Sanderson IR (ed) Development of the gastrointestinal tract. BC Decker, Ontario
- Albanese CT, Smith SD, Watkins S, Kurkchubasche A, Simmons RL, Rowe MI (1994) Effect of secretory IgA on transepithelial passage of bacteria across the intact ileum in vitro. *J Am Coll Surg* 179: 679-688
- Anderson CH (1985) Human milk feeding. *Pediatr Clin North Am* 32: 338-352
- Aniansson G, Alm B, Andersson B, Hakansson A, Larsson P, Nysten O et al. (1994) A prospective cohort study on breast-feeding and otitis media in Swedish infants. *Pediatr Infect Dis J* 13: 183-188
- Atkinson SA, Anderson G, Bryan MH (1980) Human milk: comparison of the nitrogen composition of milk from mothers of premature infants. *Am J Clin Nutr* 33: 811-815
- Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B (1986) Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. *Acta Paediatr Scand* 75: 702-707
- Bates CJ, Prentice A (1994) Breast milk as a source of vitamins, essential minerals and trace elements. *Pharmacol Ther* 62: 193-220
- Beijers RJW, Schaafsma A (1996) Long-chain polyunsaturated fatty acid content in Dutch preterm breast milk: differences in the concentrations of docosahexaenoic acid and arachidonic acid due to length of gestation. *Early Hum Dev* 44: 215-223
- Birch E, Birch D, Hoffman D, Hale L, Everett M, Uauy R (1993) Breast-feeding and optimal visual development. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30: 30-38
- Bitman J, Wood L, Hamosh M, Hamosh P, Mehta NR (1983) Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr* 38:300-312
- Buescher ES, Pickering LK (1986) Polymorphonuclear leukocytes in human colostrum and milk. In: Howell RR, Morriss FH, Pickering LK (ed) Human milk in infant nutrition and health. Thomas, Springfield, IL, S 160-173
- Butte NF, Wong WW, Fiorotto M, Smith EO, Garza C (1995) Influence of early feeding mode on body composition of infants. *Biol Neonate* 67: 414-424
- Butte NF, Smith EO, Garza C (1990) Energy utilization of breast-fed and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 51: 350-358
- Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS (1986) Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allerg* 16: 563-569
- Chen ZY, Pelletier G, Hollywood R, Ratnayake WM (1995) Trans fatty acid isomers in Canadian human milk. *Lipids* 30:15-21
- Dandriofosse G, Peulen O, El Khefif N, Deloyer P, Dandriofosse AC, Grandfils C (2000) Are milk polyamines preventive agents against food allergy? *Proc Nutr Soc* 59: 81-86
- Dorea JG (2000) Iron and copper in human milk. *Nutrition* 16: 209-220
- Emmett PM (1997) Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Human Development* 49: S7-S28
- Fryklund B, Tullus K, Berglund B, Burman LG (1992) Importance of the environment and the faecal flora of infants, nursing staff and parents as sources of gram-negative bacteria colonizing

- newborns in three neonatal wards. *Infection* 20: 253-257
- Garza C, Johnson CA, Smith EO, Nichols BL (1983) Changes in the nutrient composition of human milk during gradual weaning. *Am J Clin Nutr* 37: 61-65
- Gaull GE (1985) Significance of growth modulators in human milk. *Pediatrics* 75 (suppl): 142-145
- Goldblum RM, Hanson LA, Brandtzaeg P (1996) The mucosal defense system. In: Stiehm ER (ed) *Immunologic Disorders in Infants and Children*. WB Saunders, Philadelphia, S 159-199
- Goldman AS (1993) The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J* 12: 664-671
- Groer MW, Humenick S, Hill P (1994) Characterizations and psychoneuroimmunologic implications of secretory immunoglobulin A and cortisol in preterm and term breast milk. *J Perinat Neonatal Nurse* 7: 42-51
- György P (1953) A hitherto unrecognized biochemical difference between human milk and cow's milk. *Pediatrics* 11: 98-104
- Hamosh M (1985) Human milk. In: Colon AR, Mohsen Z (ed) *Pediatric pathophysiology*. Little, Brown, Boston, S 69-85
- Hamosh M, Henderson TR, Ellis LA, Mao JI, Hamosh P (1997) Digestive enzymes in human milk: stability at suboptimal storage temperatures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:38-43
- Hanson LA (1999) Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr Suppl* 88: 42-46
- Hashizume S, Kuroda K, Murakami H (1983) Identification of lactoferrin as an essential growth factor for human lymphocytic cell lines in serum-free medium. *Biochem Biophys Acta* 763: 377-382
- Hawkes JS, Bryan DL, James MJ, Gibson RA (1999) Cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1, and TGF-beta2) and prostaglandin E2 in human milk during the first three months postpartum. *Pediatr Res* 46: 194-199
- Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, Radisch B, Dudenhausen JW, Bergmann R et al. (1996) Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 155: 770-774
- Hibberd CM, Brooke OG, Carter ND, Haug M, Harzer G (1982) Variation in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: implications for the feeding of preterm infants. *Arch Dis Child* 57:658-662
- Hide DW, Guyer BM (1981) Clinical manifestations of allergy related to breast and cows' milk feeding. *Arch Dis Child* 56:172-175
- Hutchens TW, Henry JF, Yip TT (1991) Structurally intact (78-kDa) forms of maternal lactoferrin purified from urine of preterm infants fed human milk: identification of a trypsin-like proteolytic cleavage event in vivo that does not result in fragment dissociation. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 2994-2998
- Innis SM, Nelson CM, Lwanga D, Rioux FM, Waslen P (1996) Feeding formula without arachidonic acid and docosahexanoic acid has no effect on preferential looking acuity or recognition memory in healthy full-term infants at 9 months of age. *Am J Clin Nutr* 64: 40-46
- Italian Collaborative Study (1988) Cow's milk allergy in the first year of life. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 348: entire issue
- Kramer MS (1988) Infant feeding, infection, and public health. *Pediatrics* 81: 164-166
- Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM (1995) Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 61: 1030-1036
- Kunz C, Lonnerdal B (1992) Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr* 81:107-112
- Kunz C, Rudloff S (1993) Biological functions of oligosaccharides in human milk. *Acta Paediatr* 82: 903-912
- Leach JL, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MB, Masor ML (1995) Total potentially available nucleotides of human milk by stage of lactation. *Am J Clin Nutr* 61: 1224-1230
- Letterio JJ, Geiser AG, Kulkarni AB, Roche NS, Sporn MB, Roberts AB (1994) Maternal rescue of transforming growth factor-beta 1 null mice. *Science* 264: 1936-1938.
- Lönnerdal B (1985) Biochemistry and physiological function of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 42: 1299-1317
- Lönnerdal B, Iyer S (1995) Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr* 15: 93-110
- Lönnerdal B (2000) Regulation of mineral and trace elements in human milk: exogenous and endogenous factors. *Nutr Rev* 58: 223-229.
- Lucas A, Mitchell MD (1980) Prostaglandins in human milk. *Arch Dis Child* 55: 950-952
- Lucas A, Cole TJ (1990) Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 336: 1519-1523

- Molbak K, Gottschau A, Aaby P, Hojlyng N, Ingholt L, da Silva AP (1994) Prolonged breast feeding, diarrhoeal disease, and survival of children in Guinea-Bissau. *BMJ* 308: 1403-1406.
- Newburg DS (1999) Human milk glycoconjugates that inhibit pathogens. *Curr Med Chem* 6: 117-127
- Neville NC, Keller R, Seacat J., Lutes V, Neifert M, Casey C et al. (1988) Studies in human lactation: milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr.* 48:1375-86.
- Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S (1995) Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 62: 58-67
- Prentice A (1996) Constituents of human milk. *Food Nutr Bull* 17: 305-316
- Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL (1995) The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20: 81-90
- Riordan J (1998) The biological specificity of breastmilk. In: Riordan J, Auerbach K (ed) *Breastfeeding and human lactation* Jones and Bartlett Publishers, Boston, S 121-161
- Rollwagen FM, Li YY, Pacheco ND, Baqar S (1997) Systemic sepsis following hemorrhagic shock: alleviation with oral interleukin-6. *Mil Med* 162: 366-370
- Saarinen UM, Kajosaari M (1995) Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 346:1065-1069
- Sasai K, Furukawa S, Kaneko K, Yabuta K, Baba M (1994) Fecal IgE in infants at 1 month of age as indicator of atopic disease. *Allergy* 49: 791-794
- Savilahti E, Tainio VM, Salmenpera L, Siimes MA, Perheentupa J (1987) Prolonged exclusive breast feeding and heredity as determinants in infantile atopy. *Arch Dis Child* 62: 269-273
- Sheldrake RF, Husband AJ (1985) Intestinal uptake of intact maternal lymphocytes by neonatal rats and lambs. *Res Vet Sci* 39: 10-15
- Siigur U, Ormission A, Tamm A (1993) Faecal short chain fatty acids in breast-fed and bottle-fed infants. *Acta Paediatr* 82: 536-538
- Souci SW, Fachman W, Kraut H (1989) *Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwerttabellen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 6-10
- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC (1985) Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infant. *J Pediatr* 107: 372-376
- Strimas JH, Chi DS (1988) Significance of IgE level in amniotic fluid and cord blood for the prediction of allergy. *Ann Allergy* 61: 133-136
- Taylor B, Wadsworth J, Golding J, Butler N (1982) Breast-feeding, bronchitis and admissions for lower-respiratory illness and gastroenteritis during the first five years. *Lancet* 1: 1227-1229
- Tomita M, Takase M, Wakabayashi H, Bellamy W (1994) Antimicrobial peptides of lactoferrin. *Adv Exp Med Biol* 357:209-218
- Trafikowska U, Sobkowiak E, Butler JA, Whanger PD, Zachara BA (1998) Organic and inorganic selenium supplementation to lactating mothers increase the blood and milk Se concentrations and Se intake by breast-fed infants. *J Trace Elem Med Biol* 12: 77-85
- Underwood BA (1994) Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr* 59 (2 Suppl): 517S-522S
- Uvnas-Moberg K, Marchini G, Windberg J (1993) Plasma cholecystokinin concentrations alter breastfeeding in healthy 4 day old infants. *Arcli Dis Child* 68: 46-48
- Vandenplas Y (1997) Myths and facts about breastfeeding: does it prevent later atopic disease? *Acta Paediatr* 86: 1283-1287
- Vorland LH (1999) Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS* 107: 971-981
- West KP Jr, Chirambo M, Katz J, Sommer A (1986) Breast-feeding, weaning patterns, and the risk of xerophthalmia in Southern Malawi. *Am J Clin Nutr* 44:690-697
- Woolridge MW, Ingram JC, Baum JD (1990) Do changes pattern of breast usage alter the baby's nutrient intake? *Lancet* 336:395-397