

OVER MOEDERMELK GESPROKEN

door prof. dr. J.G. Bindels



WAGENINGEN UNIVERSITEIT

Inaugurele rede gegeven op 29 juni 2000 ter gelegenheid van zijn benoeming tot bijzonder hoogleraar Voeding tijdens Groei en Ontwikkeling aan Wageningen Universiteit

OVER MOEDERMELK GESPROKEN

Mijnheer de Rector, dames en heren toehoorders

Inleiding

De unieke waarde van borstvoeding voor de pasgeborene is boven elke discussie verheven, en staat als dusdanig ook vermeld op elke verpakking van industrieel gefabriceerde moedermelk-vervangende-producten die ik in het vervolg zuigelingenvoeding zal noemen. Deze zuigelingenvoeding is op veel gebieden aangepast aan haar biologische standaard moedermelk, maar de meningen zijn verdeeld of het gat langzaam gedicht kan worden, dan wel dat het nooit zal lukken moedermelk-vervangende-producten te ontwikkelen die tot een volledig gelijkwaardige fysiologische respons bij de zuigeling leiden, zowel op korte als op lange termijn. Dat er bij deze discussie naast feitelijke en wetenschappelijk argumenten soms bewust en vooral onbewust emotionele overwegingen meespelen zal u niet verbazen. Ik zal mijn betoog beginnen door de kennis over moedermelk en borstvoeding in Nederland gedurende de tweede helft van de 19e eeuw te schetsen, de periode waarin ook de basis voor de moderne voedingswetenschappen gelegd werd. Vervolgens zal ik mijn visie beargumenteren dat de samenstelling van moedermelk een fascinerend, evolutionair bepaald samenspel weergeeft waarbij recht gedaan wordt aan enerzijds de behoeften van de zuigeling en anderzijds de belangen van de moeder zodat de "kosten" voor de lactatie op een acceptabel en herstelbaar niveau gehandhaafd kunnen worden. Ik zal dit toelichten aan de hand van het calcium. Verder geeft deze zienswijze ruimte voor welhaast ketterse gedachten dat er mogelijk aspecten in moedermelk zijn die nog niet echt optimaal zijn voor de zuigeling, maar geëvolueerd zijn als compromis tussen de belangen van kind en moeder, of simpelweg verloren

dreigen te gaan als gevolg van ons steeds eenzijdiger wordende "westerse eetpatroon". Tenslotte zal ik langere tijd stilstaan bij de voornaamste uitdagingen en mogelijkheden voor de komende 5 tot 10 jaar om te komen tot een dieper inzicht in de samenhang tussen moedermelk en borstvoeding en de ontwikkeling van het immuunsysteem. Gestimuleerd door een groot aantal observationele epidemiologische aanwijzingen zijn wij nu op zoek naar liefst korte termijn indicatoren met voorspellende waarde voor lange termijn aspecten en morbiditeit zoals infectieziektes, atopie, diabetes, en leukemie. Alvorens te investeren in kostbare interventiestudies met aangepaste zuigelingenvoedingen dient er eerst een plausibel mechanisme gepostuleerd en onderbouwd te worden voor toevoeging van nieuwe componenten of wijzigingen anderszins. Idealiter worden er bij dergelijke onderzoeken drie groepen bestudeerd, een moedermelkgroep (niet blind en buiten mededinging) en twee formula groepen waarbij de studie in de laatste twee groepen dubbelblind uitgevoerd dient te worden met alleen verschillen in de te bestuderen bestanddelen van de voeding.

moedermelk in de 19 e eeuw (1)

Ons inzicht over de macronutriënten in melk gaat terug tot 1827 toen de Londense arts William Prout de in melk voorkomende organische verbindingen classificeerde als suikerachtig, olieachtig en eiwitachtig. Aangezien melk als een volwaardig voedsel te beschouwen is - de zuigeling gebruikt alleen melk en kan zich met dat voedsel goed ontwikkelen - moest voeding volgens Prout bestaan uit producten uit deze categorieën. De Duitse arts Simon wees in 1838 op verschillen in de zuurgraad en de wijze van stremming tussen moedermelk en koemelk. Ook stelde hij

toen reeds het lagere eiwitgehalte en asgehalte van moedermelk in vergelijking met koemelk vast en rapporteerde de variabiliteit van moedermelk in de loop van de lactatie en de veranderingen tijdens één voeding.

Het pleidooi voor borstvoeding in het midden van de 19e eeuw werd reeds gevoerd met wetenschappelijke argumenten zoals gegevens over zuigelingensterfte waaruit bleek dat borstvoeding bij alle standen de overlevingskans van het kind aanmerkelijk vergrootte (tabel 1).

Tabel 1 Voeding van kinderen overleden in het eerste levensjaar te Hilversum (1850-1860)

stand der ouders	moedermelk	koemelk	pap	totaal
fabrieksarbeider	21 (3%)	112 (18%)	495 (79%)	628
dagloner	4 (5%)	23 (26%)	61 (69%)	88
landbouwer	3 (10%)	8 (27%)	19 (63%)	30
burger	15 (14%)	24 (22%)	68 (64%)	107
totaal	43 (5%)	167 (20%)	643 (75%)	853

In die tijd gebruikte men ook veelvuldig ideële argumenten. Deze benadering voor het propageren van borstvoeding kwam voort uit het pleidooi van Rousseau voor een natuurlijke opvoeding dat in de 19e eeuw weerklink vond in de Nederlandse literatuur en beeldende kunst. Er werden aan moedermelk ook immateriële waarden zoals karakter en liefde toegeschreven zoals Moleschott in 1850 schreef (1):

"Het is geen ijdel vooroordeel, het is het echte geloof aan de alzijdige heerschappij eener bewezene natuurlijke waarheid, dat het wezen der moeder ook door de melk op het kind overgaat".

Dit stelde natuurlijk ook het gebruik van de "minnen" ter discussie. Een interessante vermelding uit deze tijd was de overtuiging dat de moedermelkproductie ook gedeeltelijk genetisch beïnvloed wordt. Zo was men ervan overtuigd dat brunettes een betere melkproductie hadden dan blonde vrouwen en waren roodharige vrouwen ongeschikt om als min te functioneren. Zoals we later zullen zien is er inderdaad een genetische factor betrokken bij de variabiliteit van moedermelk in de oligosacharidenfractie, namelijk de Lewis-bloedgroepen die echter niet van invloed is op de melkproductie.

De kwantitatieve analyse van macronutriënten in moedermelk tegen het einde van de 19e eeuw verschilde nog maar nauwelijks van de huidige. In die tijd was er veel interesse voor de melk van andere diersoorten en achtte men vooral ezinnenmelk uitermate geschikt als vervanging voor moedermelk vanwege het vergelijkbare lage eiwit- en asgehalte en het hogere lactosegehalte. Tevens werd er op het relatief hoge gehalte aan weieiwit in ezinnenmelk gewezen. In Amsterdam werden toen verscheidene ezinstallen geëxploiteerd en ezinnenmelk was commercieel verkrijgbaar. In Frankrijk werden zuigelingen zelfs direct bij ezinnen aangelegd. Het besef dat ezinnenmelk toch niet ideaal is werd in 1897 door de Duitse kinderarts Schlossmann beargumenteerd vanwege het lage vetgehalte en de resultaten van het toen nieuwe calorimetrische onderzoek. Over de ontwikkeling van kunstmatige voeding voor zuigelingen op koemelkbasis die in de tweede helft van de 19e eeuw van de grond kwam, zal ik het hier niet verder over hebben.

calcium en lactatie: het belang van het kind en het belang van de moeder

Het calcium gehalte in moedermelk is tamelijk constant gedurende de hele lactatie (tussen 20 en 35 mg / 100 ml) en nagenoeg onafhankelijk van de voeding van de moeder (2). Kunstmatige zuigelingenvoeding bevat bijna 2 keer zo veel calcium: van 45 tot 55 mg en als we de Britse reference nutrient intake (RNI) voor calcium voor zuigelingen erbij halen, 500 mg per dag, betekent dat dus dagelijks 1 liter zuigelingenvoeding of 2 liter moedermelk. Dat laatste is natuurlijk onrealistisch en de auteurs geven dan ook aan dat deze aanbeveling niet van toepassing is op borstkinde- ren. Hier is dus iets bijzonders aan de hand. De opname van calcium uit moedermelk is namelijk exceptioneel hoog met absorptiecoëfficiënt tussen 60 en 70%, terwijl we in standaard zuigelingenvoeding met percentages tussen 30 en 40% te maken hebben. Een van de trucs die de natuur hiervoor inzet is dat het meest voorkomende verzadigde vetzuur in moedermelk, het palmitinezuur, voor bijna driekwart op de middenpositie van het triglyceride veresterd is en er vanwege de selectieve splitsing van het maaglipase en het pancreaslipase met name de buitenste vetzuren afgesplitst worden, waarna het palmitinezuurmonoglyceride intact geabsorbeerd kan worden (3-5). Dit is van belang voor het calcium omdat palmitinezuur als vrij vetzuur bij een pH van 8 en hoger samen met calcium makkelijk onoplosbare calciumzepen kan vormen en op deze wijze dus een gedeelte van het calcium niet-absorbeerbaar wordt. Een vergelijkbaar hoog percentage palmitinezuur op de middenpositie is ook nog bij de melk van cavia's gevonden. Bij de meeste andere onderzochte species worden gehalten van ongeveer 50% waargenomen en bij die species die de mens heeft gedomesticeerd voor melk-

productie, koe, geit en schaap, is er geen sprake meer van selectieve verestering met percentages van 30 tot 40% van het palitinezuur op de middenpositie van het glycerolmolecuul (3,4). Is dit een aardigheidje van de natuur of hebben we hier met een noodzakelijke adaptatie te maken? Ik hoop u te overtuigen dat het laatste van toepassing is. De calciumhuishouding van de moeder gedurende zwangerschap en vooral tijdens lactatie kan gerust als kritiek beschouwd worden. De moeder moet alle zeilen bijzetten. Tijdens de zwangerschap kan ze nog wel haar eigen calciumabsorptie verhogen, maar na de geboorte is dat niet het geval en worden haar botreserves aangesproken. Gedurende lactatie kan een reductie van 3 tot 9% in botdichtheid worden aangetoond (6-8). Gelukkig herstelt de botdichtheid zich weer na het beëindigen van de lactatie, maar het moge duidelijk zijn dat dit een biologisch hoogstandje is dat samen met de specifieke verestering van het palmitinezuur ervoor zorgt dat het kind net genoeg calcium kan krijgen en de moeder er net geen blijvende schade van ondervindt. De fijne mechanistische details over het reversibele karakter van de afname van botdichtheid en het herstel daarna zijn nog niet helemaal helder en het is best mogelijk dat deze ons nieuwe aanknopingspunten geven om de niet-reversibele botafbraak op oudere leeftijd tot stilstand te brengen of zelfs om te keren en zo het optreden van osteoporose te kunnen uitstellen. Over het nut van calciumsupplementen voor zogende moeders woedt op dit moment een hevige wetenschappelijke discussie. De Engelse groep rondom Ann Prentice stelt resoluut dat vrouwen die borstvoeding geven geen extra calcium hoeven te nemen omdat het botmineraalgehalte van de moeder naderhand toch weer normaliseert (8). De Amerikaanse groepen rondom Kalkwarf (6) en Krebs (7)

tonen daarentegen aan dat de afname van botdichtheid weliswaar niet voorkomen kan worden door extra calcium, maar het herstel wel kan worden versneld door het gebruik van calcium supplementen.

meervoudig onverzadigde langketige vetzuren

In tegenstelling tot het calciumgehalte in moedermelk dat met uitzondering van extreme omstandigheden nagenoeg constant blijft, is de vetzuursamenstelling sterk afhankelijk van de voeding van de moeder. Het schoolvoorbeeld voor deze afhankelijkheid is de langzame stijging van het linolzuurgehalte van moedermelk in de VS van 7 a 8 % in de 50-er jaren naar 16% in de 80-er jaren, geheel parallel aan de sterke toename van de consumptie van linolzuurrijke plantaardige olie. Het gegeven dat moedermelk naast de basis w-6 en w-3 vetzuren linolzuur en a-linoleenzuur ook de derivaten zoals arachidonzuur en DHA, de zogenaamde long-chain polyunsaturated vetzuren, LCP, bevat heeft in de afgelopen 20 jaar tot een groot aantal studies geleid. Deze interesse is terug te voeren op het feit dat kunstmatige zuigelingenvoeding deze vetzuren niet bevat, dat biochemische parameters aangeven dat de endogene synthesecapaciteit voor deze vetzuren wellicht onvoldoende is en dat beide vetzuren hoofdbestanddelen zijn van hersenweefsel en andere delen van het neurale systeem zoals bijvoorbeeld het nervlies (5). Het zou dus zo kunnen zijn dat juist de aanwezigheid van deze LCP's in moedermelk verantwoordelijk is voor de voordelen van borstkinderen t.o.v. flessenkinderen op het gebied van de neurale en cognitieve ontwikkeling. In dit verband geeft de recente meta-analyse ons een aanwijzing over de grootte van het mogelijke voordeel, namelijk 3 punten op de IQ schaal na correctie van alle bekende interfererende factoren, zoals soci-

aal-economische situatie, opleiding en leeftijd van de ouders (9). Om een dergelijk verschil van slechts 1/5 standaarddeviatie aan te tonen in één enkele studie, moet men minimaal van een groepsgrootte van ruim 2 x 300 studiedeelnemers uitgaan. In samenwerking met de Erasmus-universiteit Rotterdam en de Rijksuniversiteit Groningen voert Numico Research momenteel een grote studie uit met 300 borst- en 600 flessenkinderen, waarbij de flessenkinderen gerandomiseerd werden over zuigelingenvoeding met en zonder LCP's. Medio volgend jaar zullen de 18-maands testen van de kinderen van deze studie afgerond zijn, waarna hopelijk spoedig eerste resultaten beschikbaar komen. In dit verband moet opgemerkt worden dat de algemene ontwikkelingstesten zoals de Bayley mental developmental index en psychomotor developmental index (MDI en PDI) voor jonge kinderen verre van optimaal zijn omdat ze veeleer ontwikkeld zijn om kinderen met een afwijkende ontwikkeling op te sporen, dan om populaties met kleine verschillen te onderscheiden. Daarom worden er in de diverse studies ook nieuwere meer subtiële testen toegepast zoals het habituatie vermogen en het probleem-oplossend vermogen. Verder wordt als model voor de neurologische ontwikkeling in het algemeen ook de ontwikkeling van de visuele functie bestudeerd. Hier kan er door het meten van de snelheid van potentiaalgeleiding na een lichtflitsje een uitspraak gedaan worden over de rijping van het betrokken neurale weefsel. Alhoewel het discriminerend vermogen van deze testen veel beter is dan dat van de algemene ontwikkelingstesten, zijn ook hier de resultaten van de verschillende studies niet eensluidend hetgeen wellicht verbeterd zou kunnen worden door steeds de individuele DHA status van de zuigeling in de multiple regressie mee te nemen.

Dat de individuele DHA status van de zuigeling lange tijd gekoppeld is aan die van de moeder is recentelijk weer bevestigd. Guesnet et al. (10) konden 33 tot 66% van de variabiliteit in DHA status op de leeftijd van 6 weken verklaren met de status bij de geboorte. Dit effect was duidelijk sterker dan van het type voeding dat vanaf de geboorte tot de leeftijd van 6 weken gegeven was. Eerder toonde Margret Foreman-van Drongelen uit Maastricht dit reeds aan bij tevroeggeboren baby's.

Bij de borstgevoede zuigeling werkt de invloed van de DHA status van de moeder en haar DHA-inname ook nog door via de samenstelling van de moedermelk. Dit zou ik willen illustreren met de elegante studie van Gibson en Makrides (11) waarbij lacterende vrouwen gesupplementeerd werden met DHA variërend in hoeveelheden van 0,2 tot 1,3 gram per dag. Dit resulteerde zoals verwacht in een nagenoeg lineair opklimmende hoeveelheid DHA in de moedermelk: van 0,21 tot 1,13%. Vervolgens keken ze naar het DHA gehalte in het bloed van de zuigelingen. Dit bleek ook toe te nemen, maar niet meer lineair. De curve vlakke vanaf een moedermelkgehalte van 0,8% af, wat wijst op een verzadiging. Als vierde stap hebben de onderzoekers de baby's getest op ontwikkeling van visuele functie en de Bayley MDI op de leeftijd van 1 en 2 jaar. Bij dit laatste konden er behalve een associatie tussen DHA in de rode bloedcellen op leeftijd 12 weken en Bayley MDI op leeftijd 1 jr. geen verdere significante verschillen tussen de groepen aangetoond worden, hetgeen waarschijnlijk deels te verklaren is op basis van de beperkte grootte van de onderzoeksgroepen. Het belang van deze studie is de vraag cq de onzekerheid of het huidige gemiddelde DHA gehalte van bijvoorbeeld Nederlandse moedermelk van circa 0,2 tot 0,4% wel het meest optimale is. Er bestaan plausibele

theorieën dat de mens in het begin van zijn evolutionaire ontwikkeling veel meer DHA in de vorm van vis tot zich nam, waardoor de toenmalige moedermelk wellicht rijker was aan DHA was dan de huidige. Numico Research staat op het punt om ook een dergelijke dosis-respons studie te gaan uitvoeren in samenwerking met de afdeling Humane Biologie van de Universiteit van Maastricht waarbij ook de periode gedurende zwangerschap in het onderzoek betrokken wordt en we met bovengenoemde habituatie en andere testen hopen op een beter discriminerend vermogen dan bij de Australische studie. Tevens wordt er in deze studie gekeken naar effecten bij de moeder, zoals bijvoorbeeld het reactievermogen. Op basis van dit soort studies kan de vraag met betrekking tot het belang van DHA in moedermelk, maar ook in zuigelingenvoeding beantwoord worden. Ook krijgen we zo kwantitatieve inzichten in de wenselijke inname voor zowel de moeder als het kind.

moedermelk en obesitas

De recentelijk verschenen publicatie van Von Kries et al. uit München (12) over de cross-sectionele studie naar overgewicht bij 5 en 6 jarige kinderen in afhankelijkheid van hun voedingshistorie op zuigelingenleeftijd heeft nogal wat aandacht gekregen. Zij vonden in de groep van 4022 kinderen die alleen flesvoeding gekregen had een percentage van 4,5% obesitas (gedefinieerd als Quetelet index op en boven de 97ste percentiel) en in de groep van 5184 kinderen die ooit moedermelk gekregen had een percentage van 2,8%, waarbij dit percentage afnam al naar gelang de duur van de periode van volledige borstvoeding. De onderzoekers hebben hun best gedaan om te corrigeren voor alle mogelijke storende factoren uit het sociaal economische veld waar altijd rekening mee moet worden

gehouden bij de vergelijking borst – fles en speculeren verder dat de verschillen in samenstelling tussen moedermelk en zuigelingenvoeding zoals een lagere hoeveelheid metaboliseerbare energie en eiwit en de aanwezigheid van bioactieve factoren voor het gevonden verschil verantwoordelijk zijn. Zonder het probleem van obesitas bij kinderen en het verhoogde risico van cardiovasculaire ziektes op latere leeftijd te willen bagatelliseren, heb ik toch moeite met het inschatten van de relevantie van deze studie, vooral na ongeveer één uur in de VS rondgelopen te hebben. Een vergelijkbaar percentage van borstvoeding in de VS in acht nemende, kan ik mij niet aan de verleiding onttrekken te suggereren dat het moduleren van gedragsfactoren reeds op jonge leeftijd op zijn minst van vergelijkbaar belang zal zijn bij het voorkomen van obesitas bij kinderen dan het geven van borstvoeding.

moedermelk en bescherming tegen infectie

Ongeveer 10% van het eiwit in moedermelk is secretair-IgA specifiek gericht tegen antigenen, waaronder potentiële pathogenen voor het moederlijke intestinale en respiratoire systeem. Verder zijn er ook lymfocyten, macrofagen, specifieke oligosachariden, eiwitten met non-specifieke anti-bacteriële werking (zoals lactoferrine), cytokines en complement fracties aanwezig. Eén functie voor dit complete anti-infectieuze systeem is ongetwijfeld de bescherming van de lacterende borst tegen mastitis. Evolutionair gezien is dit een belangrijk functie en we vinden dergelijke systemen dan ook terug in meer of mindere vorm bij alle zoogdieren. Vijfentwintig jaar geleden kwam de interesse voor lactoferrine in koemelk alleen voort uit interesse voor een markt van mastitis. Tegenwoordig wordt bij de discussie over het belang van

het anti-infectieuze systeem in moedermelk vaak alleen nog maar de bescherming van het kind besproken waardoor de relevantie voor de moeder soms over het hoofd gezien wordt.

De duidelijkste aanwijzingen voor de beschermende werking van moedermelk tegen infectie komen uit onderzoeken in hoog-risicogebieden. Zo bleek in studies in Brazilië dat borstgevoede kinderen 14 keer minder kans hebben om aan diarree te overlijden en 17 keer minder kans hebben om in een ziekenhuis opgenomen te worden vanwege longontsteking (13,14). Deze effecten zijn niet beperkt tot hoog-risicopopulaties. In de Dundee Infant Feeding studie met 674 moeder-kind paren bleek ook dat borstvoeding de kans op gastro-intestinale en respiratoire infecties vermindert (15,16). Deze relaties werden ook gevonden in een grote retrospectieve studie in de VS met 7092 studiedeelnemers (17). Ook hier bleek dat kinderen met exclusieve borstvoeding minder vaak maagdarmluchtweginfecties hadden. Verder werd er in deze studie ook een voordeel t.a.v. oorinfecties, koorts en verkoudheid gevonden, maar alleen bij kinderen die geen ouder broertje of zusje hadden. Kennelijk schiet het beschermende effect van moedermelk onder deze omstandigheden net iets tekort. Een andere interessante observatie uit deze studie is dat er een duidelijke dosis-effect relatie bestaat met een drempelwaarde voor de passieve immuniteit van moedermelk bij een hoeveelheid tussen 50 en 75% moedermelk. Ter afsluiting van dit onderwerp nog een interessante waarneming gedaan bij analyse van de specificiteit van sIgA in melk en speeksel van Aziatische immigranten die al 5 jaar in Groot-Brittannië wonen. Hier kon namelijk nog steeds specificiteit vastgesteld worden tegen een aantal pathogenen die alleen in hun "moederland" voorkomen (18).

moedermelk en lange termijn immuun gerelateerde ziektes

De beschermende werking van moedermelk tegen infectie kan eenvoudig verklaard worden door passieve immuniteit verzorgd door het spectrum van aanwezige bioactieve componenten. Maar er is waarschijnlijk meer. Epidemiologisch onderzoek legt ook langere termijn verbanden bloot: het beschermende effect van borstvoeding tegen type 1 diabetes, acute leukemie en het ontwikkelen van atopie op latere leeftijd. Hierbij moet aangetekend worden dat er voor geen enkele van deze drie ziektes onomstotelijk bewijs is geleverd, maar de betrokkenheid van het immuunsysteem is wel duidelijk. Met betrekking tot het effect van borstvoeding op het risico voor type 1 diabetes is het laatste woord nog niet gesproken. Er verschenen recentelijk ook studies die de eerder vastgestelde relatie niet konden bevestigen. Verder is het stil geworden omtrent de auto-immuniteit inducerende peptiden uit runder serum albumine en b-caseïne. Wat de vermeende rol van de koemelkeiwitten betreft, is het wachten op de resultaten van de grote interventiestudie die in Finland en Canada loopt waarbij borstvoeding, standaard zuigelingenvoeding en zuigelingenvoeding op basis van extensief gehydrolyseerd caseïne gebruikt worden.

In 1988 verscheen de eerste publicatie over het beschermende effect van borstvoeding tegen acute leukemie (19) en alhoewel er ondertussen ook studies gepubliceerd werden die dat verband niet konden bevestigen, verscheen er recentelijk een "matched-controls" studie met 2200 kinderen met acute leukemie op leeftijd van 1 tot 17 jaar en 2418 daarbij passende gezonde kinderen (20). Alhoewel de informatie over borstvoeding slechts achteraf via telefoon-interviews werd verkregen, was het resultaat opmerkelijk:

kinderen die ooit borstvoeding kregen vertonen een circa 20% lager risico om één van beide types acute leukemie te krijgen. Een verder argument dat deze verbanden plausibel zijn is dat het effect sterker is bij kinderen die langer met moedermelk gevoed zijn dan kinderen die slechts gedurende korte tijd borstvoeding kregen. Bij een nadere analyse van de resultaten (tabel 2) zien we echter iets bijzonders, namelijk dat het effect het duidelijkst is bij kinderen die ook in het tweede levenshalfjaar moedermelk kregen. Kennelijk is deze periode dus bijzonder gevoelig voor externe invloeden die kunnen leiden tot een afwijking in de verdere ontwikkeling van het immuunsysteem en uiteindelijk in acute leukemie.

Tabel 2 Borstvoeding en de kans op acute myeloïde leukemie (AML) en acute lymfoblaste leukemie (ALL)

duur borstvoeding	AML+ALL	AML	ALL
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
geen borstvoeding	1	1	1
1-3 maanden	0,88 (0,74-1,05)	1,12 (0,73-1,72)	0,85 (0,70-1,03)
4-6 maanden	0,80 (0,70-1,03)	0,81 (0,54-1,23)	0,87 (0,68-1,08)
7-9 maanden	0,65 (0,51-0,83)	0,48 (0,28-0,82)	0,70 (0,53-0,92)
10-12 maanden	0,63 (0,49-0,81)	0,69 (0,39-1,23)	0,61 (0,46-0,80)
> 12 maanden	0,81 (0,64-1,03)	0,58 (0,31-1,08)	0,85 (0,66-1,11)

Over het beschermende effect van moedermelk op het ontstaan van atopische aandoeningen (astma, hooikoorts, eczeem, allergie) na de periode van borstvoeding is veel geschreven en Yvan Vandenplas uit Brussel concludeert in zijn recente overzicht (21) dat het nog maar de vraag is of het effect van het geven van borstvoeding meer is dan het tijdelijk vermijden van koemelkeiwitantigenen met als

resultaat minder eczeem en koemelkallergie op de zuigelingsleeftijd. In dit verband poneert hij ook dat de minimale hoeveelheid koemelkeiwitten in moedermelk mogelijk een belangrijke rol spelen bij het induceren van tolerantie als voorbereiding op latere blootstelling aan grotere hoeveelheden koemelkeiwitten. Dat dit mechanisme helaas niet altijd werkt en er bij een kleine groep borstgevoede zuigelingen allergie, voornamelijk eczeem, ontstaat werd recentelijk weer bevestigd door Erika Isolauri (22). Zij adviseert de moeder een allergeen-arm dieet te laten volgen en voor sommige gevallen stelt ze dat het beter is om de borstvoeding te staken, vooral bij kinderen die dreigen een groeiachterstand op te lopen.

moedermelk en de ontwikkeling van het immuunsysteem

Ondanks de twijfels over de onomstotelijkheid van het "bewijs" voor de lange termijn effecten van moedermelk op immuun-gemediceerde ziektes zijn er wel degelijk goede aanwijzingen dat de ontwikkeling van het immuunsysteem in het eerste levensjaar anders verloopt bij borstkinderen dan bij flessenkinderen.

In een recente studie van de groep van Bob Gibson uit Adelaide (23) is gevonden dat de samenstelling van lymfocyten subtypes van 79 borstkinderen en 69 flessenkinderen op de leeftijd van 6 maanden subtiele maar duidelijk verschillen vertoont. Hieruit concluderen zij dat de rijping van het immuunsysteem van borstkinderen op die leeftijd iets verder is dan die bij flessekinderen. Pabst et al. (24) kozen een andere benadering waarbij zij naar het vermogen tot activering van de verschillende lymfocyten keken. In hun studie bleek de basisactivatie bij flessenkinderen hoger te zijn dan die bij borstkinderen. Dit zou kunnen

betekenen dat bij gebeurtenissen waarbij het immuunsysteem op de proef gesteld wordt, zoals immunisatie, borstkinderen een sterkere reactie kunnen geven. Dit zou passen in de theorie dat de algemene toename van atopie en allergie in de westerse wereld te maken heeft met onze "overdreven" hygiëne en het feit dat het immuunsysteem nauwelijks meer op de proef gesteld wordt (25). Een verdere aanwijzing is de observatie dat er verschil is in grootte van de thymusklier, oftewel zwezerik die belangrijk is voor de differentiatie van de T-lymfocyten. Bij borstkinderen is de thymus op de leeftijd van 4 maanden groter dan bij flessenkinderen en ook op de leeftijd van 10 maanden is er nog een verschil, vooral bij die kinderen die nog geen infectie hebben doorgemaakt (26). Verder is bekend dat de thymus ook bijzonder gevoelig is voor nutritionele stress en dat een aantal van de veranderingen in immuunreactie tijdens en na ondervoeding op schade aan de thymus terug te voeren zijn (27). Daarom wordt er momenteel op verschillende plaatsen door middel van echoscopie naar de grootte van de thymus als niet-invasieve marker voor de ontwikkeling van het immuunsysteem gekeken. Dat er hier nog veel vragen onbeantwoord zijn, blijkt uit de publicatie van Thompson et al. (28) die geen enkel verschil konden vinden in thymusgrootte van borst- of flessenkinderen die aan wiegendood overleden waren.

De ontwikkeling en rijping van het immuunsysteem van de zuigeling is dus een heel delicaat proces en het lijkt erop dat deze idealiter grofweg de eerste driekwart jaar behoedzaam dient te verlopen waarna het kind in staat is adequaat te kunnen reageren. Een belangrijke rol bij de ontwikkeling van het immuunsysteem en de bescherming tegen heftige aanvallen van de buitenwereld is de darmflora. De snelle ontwikkeling van een uiterst stabiele en

gunstige bifidobacteriën dominante flora bij borstgevoede zuigelingen zou daarom wel eens een hele belangrijke factor kunnen zijn voor een behoedzame rijping van het immuunsysteem.

de ontwikkeling van de darmflora

Het gegeven dat zuigelingen gevoed met moedermelk al vlak na geboorte een stabiele bifidobacteriën dominante flora ontwikkelen is reeds lange tijd bekend en men heeft sindsdien gezocht naar de zogenaamde bifidusfactor in moedermelk. In de 80-er jaren was men in Zweden opeens het spoor bijster en kon er bij borstgevoede zuigelingen geen bifidusflora meer gevonden worden. Als verklaring werd toen de super-steriele omstandigheden tijdens en na de bevalling aangegeven, maar er zou ook wel eens sprake kunnen zijn geweest van meer triviale problemen op het vlak van het kweken van bifidobacteriën op selectieve media. Dit illustreert een van de moeilijkheden bij het onderzoek naar darmflora aangezien slechts 10 tot 20% van de bacteriën uit fecesmonsters nog kweekbaar zijn en 'klassieke' kweekmethoden dus mogelijk een sterk vertekend beeld kunnen geven. De ontwikkeling van nieuwe methoden om de darmflora te karakteriseren is daarom van groot belang. Samen met het NIZO en de Rijksuniversiteit Groningen hebben wij recentelijk de ontwikkeling van de darmflora gerapporteerd bij 6 borstkinderen en 6 flessenkinderen gedurende de eerste 3 weken, bepaald met behulp van nieuwe moleculaire biologische technieken gebaseerd op 16S rRNA herkenning (29). Met deze nieuwe methode konden wij de betere resultaten t.o.v. de klassieke kweekmethoden bevestigen en zo de bakens verzetten voor toekomstig darmfloraonderzoek. Op Numico Research is ondertussen de fluorescentie *in situ* hybridisatie techniek

dusdanig geperfectioneerd dat het microscoperen en tellen automatisch kunnen verlopen. Om verdere nieuwe analytische mogelijkheden te verkrijgen en de biodiversiteit binnen bepaalde genera te kunnen kwantificeren is er samenwerking tot stand gekomen tussen Numico Research en het Laboratorium voor Microbiologie van Wageningen Universiteit.

Na u ons nieuwe instrumentarium geschetst te hebben voor het darmfloraonderzoek zult u waarschijnlijk benieuwd zijn naar de benoeming van de factor in moedermelk verantwoordelijk voor de bifidusflora. Helaas moet ik u het exacte antwoord hierop schuldig blijven, wellicht omdat het hier niet een eenduidige factor betreft. Wel is ondertussen duidelijk dat het antwoord in ieder geval gedeeltelijk te zoeken is in de oligosacharidenfractie van moedermelk, een uiterst heterogeen mengsel van honderden verschillende structuren opgebouwd uit glucose, galactose, fucose, siaalzuur en N-acetyl-glucosamine met een molecuulgrootte variërend van trimeren tot meervoudig vertakte oligomeren van circa 15 monomeren (30). Een aantal van deze oligosacchariden kan binden aan oppervlaktereceptoren van pathogenen zoals *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter pylori*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus suis*, *Mycoplasma pneumoniae*, influenza virus A, B en C. Anderen kunnen de receptoren op de enterocyt blokkeren zodat deze pathogenen niet kunnen binden. Ook is vastgesteld dat de selectiviteit van de Lewis bloedgroepen in de oligosachariden terug te vinden is. Om hun werk te kunnen doen in de darm, mogen de moedermelk oligosachariden niet verteerd worden door endogene enzymen en zijn zij ook als oplosbare vezel te betitelen. En hier zit nu waarschijnlijk een groot deel van de oplossing voor de

bifidusfactor verborgen. Het is wellicht zo dat een groot gedeelte van de moedermelk oligosacchariden in het colon gefermenteerd worden, volgens de schatting van Brand-Miller et al. (31) ongeveer 50%, en op deze wijze als substraat richting geven aan de ontwikkeling van de flora en deze daarna stabiliseren. Als dat zo is, zou het zo kunnen zijn dat de exacte structuur van de moedermelk oligosacchariden niet van cruciaal belang is en er met een gerichte keuze van beschikbare en veilige niet verteerbare oligosacchariden, de zogenaamde prebiotica, toegevoegd aan zuigelingenvoeding een analoog effect bereikt kan worden. Dit is in het kort het uitgangspunt van de studie die recentelijk als eerste AIO project vanuit deze leerstoel is opgestart in samenwerking met de afdeling Kindergeneeskunde van de Katholieke Universiteit Nijmegen en de Thuiszorgorganisatie Zuid-Gelderland. In dit onderzoek gaan wij natuurlijk ook zoeken naar de link tussen darmflora en ontwikkeling van het immuunsysteem en wordt er tevens gekeken naar de effecten van het toevoegen van levende bifidobacteriën (probiotica) om daarna tot een evenwichtige afweging prebiotica of probiotica te komen.

optimale duur van borstvoeding

Het is nauwelijks mogelijk een conclusie te trekken uit de vele studies omtrent de optimale of de minimaal wenselijke duur van borstvoeding om alle voordelen te benutten die moedermelk biedt. Dit komt omdat er bijna geen prospectieve studies zijn uitgevoerd waarbij de exacte duur van de borstvoeding vastgelegd werd en de kinderen langere tijd gevolgd werden. Bij studies met zuigelingenvoeding is zoiets wel mogelijk. In de LCP-studie die ik eerder schetste kregen de kinderen in de LCP groep in Rotterdam gedurende 6 maanden de LCP voeding, terwijl de supplemen-

tatieperiode in Groningen 2 maanden bedroeg. Bij de meeste epidemiologische studies wordt soms vele jaren later en dus achteraf gevraagd hoe lang de borstvoeding geduurd heeft en worden die gegevens dan gerubriceerd in blokken zoals 0-3 maanden, 3-6 maanden en 6-12 maanden. Verder zijn er natuurlijk ethische bezwaren om in het kader van onderzoek moeders te vragen de borstvoeding te stoppen.

Het is waarschijnlijk dat de minimaal wenselijke periode van borstvoeding per functie verschilt. Voor het effect op de neuromotorische ontwikkeling zou misschien 2 maanden al genoeg zijn als we ervan uitgaan dat DHA en arachidonzuur hier de beslissende factoren zijn, dat de uitgangspositie voor de zuigeling bij geboorte adequaat is en dat de endogene synthesecapaciteit na 2 maanden voldoende is. Voor bescherming tegen infectie vanwege de passieve immuniteit die moedermelk biedt zal de wenselijke periode samenvallen met de periode waarin bescherming gewenst is en het tijdstip waarop het kind in voldoende mate zijn eigen bescherming kan verzorgen. Het omslagpunt zou hier best wel eens tussen een leeftijd van 4 en 6 maanden kunnen liggen. Voor de optimale ontwikkeling van het immuunsysteem om de kans op lange-termijn-immuun gerelateerde ziektes te verlagen is de wenselijke periode voor borstvoeding mogelijk nog langer. De resultaten van het eveneens eerder geschetste onderzoek naar de kans op het ontwikkelen van acute leukemie wijzen op een gevoelige periode in het tweede levenshalfjaar, waardoor de aanbeveling op 9-12 maanden zou kunnen uitkomen. Een stukje relativering is hier echter ook op zijn plaats. De voordelen van moedermelk staan ondubbelzinnig vast, maar komen slechts tot uiting als we grote en soms zeer grote groepen bestuderen. Een direct en individueel meet-

baar voordeel valt niet te verwachten. Verder leveren de diverse studies goede aanknopingspunten voor alternatieve strategieën, waarbij ik wederom op het belang van de darmflora zou willen inzetten. Indien we hopelijk binnenkort kunnen aantonen dat de darmflora van borstgevoede kinderen ook in het tweede levenshalfjaar ondanks de bijvoeding in gunstige zin verschilt van die van flesgevoede zuigelingen, dan biedt dit doelrijpe kansen voor de ontwikkeling van nieuwe voedingsconcepten voor het tweede levenshalfjaar en daarna. Tenslotte nog een opmerking over extrapolatie van het inzicht in de diverse aspecten van de functionaliteit van moedermelk voor toepassing bij andere doelgroepen dan zuigelingen. Deze mogelijkheden zijn veelvuldig aanwezig. Zo wordt lactoferrine momenteel getest bij HIV patiënten vanwege het effect om candida schimmelinfecties te voorkomen. Specifieke immunoglobulines gericht tegen Rotavirus worden momenteel in Australië ingezet ter preventie van Rotavirusinfectie in ziekenhuizen. Een aantal specifieke moedermelk oligosachariden of hun fysiologische surrogaten zal in de nabije toekomst getest worden op hun vermeende eigenschap om diarree te voorkomen. En zo zijn er nog vele andere mogelijkheden op te noemen.

conclusies

Dames en heren,

Ik heb u zojuist rondgeleid door de fascinerende wereld van moedermelk. Reeds in de 19e eeuw was de kennis hieromtrent behoorlijk ontwikkeld en herkennen we een aantal historische ontwikkelingen die geleid hebben tot de moderne voedingsleer. Het perfecte samenspel tussen de belangen voor de moeder en die voor het kind heb ik u toegelicht aan de hand van het calcium. Verder hebben we

het over de langketige meervoudig onverzadigde vetzuren gehad en de neurale ontwikkeling en is hierbij de vraag gesteld of de moedermelk van onze voormoeders wel van dezelfde samenstelling was als de huidige, en hoe relevant dat is. Wij hebben kort stilgestaan bij obesitas om daarna de korte-termijn bescherming tegen infectie en de lange-termijn reductie van de kans op immuun-gemedieerde ziektes te bespreken. Dit alles wijst op een gunstige invloed van moedermelk op de ontwikkeling van het immuunsysteem. De tijd belet mij om verder in te gaan op de grote verzameling van bioactieve componenten die hier ook mogelijk een rol spelen: van EPO tot leptine, van cytokines tot nucleotiden en polyamines, van lactoferrine en complement tot bekende en minder bekende groeifactoren. Toch hoop ik u mijn enthousiasme overgebracht te hebben om voor een pragmatische aanpak te kiezen en met niet-verteerbare oligosachariden de darmflora te sturen, net zoals de moedermelk oligosachariden dat doen en hierdoor een bijdrage te leveren aan de optimale rijping en ontwikkeling van het immuunsysteem van de zuigeling.

dankwoord

Meneer de Rector, leden van de benoemingscommissie, ik ben erkentelijk voor het door u getoonde vertrouwen dat heeft geleid tot mijn benoeming. Ik aanvaard de verantwoordelijkheid om mijn bijdrage te leveren aan het onderwijs en de opleiding van toekomstige voedingskundigen, vooral op het gebied van voeding tijdens groei en ontwikkeling.

De directies van de Koninklijke Numico en Numico Research hebben bijna twee jaar geleden ter gelegenheid van de opening van de hoofdvestiging van Numico Research in Wageningen het initiatief genomen tot instel-

ling van deze bijzondere leerstoel. Dit ter versterking van de onderlinge samenwerking en om synergievoordeel te behalen door het gezamenlijk uitvoeren van onderzoeksprojecten. Graag dank ik Albert Eenink en Hans van der Wielen hiervoor.

Met plezier blik ik terug op het overleg met de leiding van de afdeling Humane Voeding en Epidemiologie, de hooggeleerden Kok en Hautvast, waarbij wij vaststelden dat vooral het vakgebied Voeding tijdens Groei en

Ontwikkeling complementair zou zijn aan de reeds aanwezige expertise en dat dit gebied goed in te bedden zal zijn in het nieuwe aandachtsgebied "voeding en genomics".

Om het belang van de leerstoel verder te ondersteunen is besloten deze onder te brengen in de activiteiten van de Nutricia Research Foundation, een stichting onafhankelijk van de commerciële belangen van Numico en haar werkmaatschappijen met als doel het bevorderen van onderzoek op het gebied van de humane voeding in de ruimste zin van het woord. Naast het verlenen van onderzoeksubsidies, training fellowships, studentenprijzen en de prestigieuze Nutricia Research Foundation Award is er hieraan dus een nieuwe activiteit toegevoegd waarvoor ik de voorzitter van het bestuur emeritus hoogleraar David de Wied, de secretaris Kees Kool en mevrouw Hannie van Leeuwen uiterst erkentelijk ben.

Geachte collega's van Numico Research, ik beschouw het als een eer als één van jullie deze leerstoel te bezetten en hierdoor de brugfunctie te vervullen tussen de Universiteit en ons niet altijd even academische researchinstituut. Ik ben ervan overtuigd dat samenwerking met de Universiteit essentieel is om de grote verwachtingen die Numico aan haar researchorganisatie stelt waar te maken. Onder leiding van de hooggeleerde Wim van Gelder en de andere leden

van het MT zullen we wel eens laten zien wat er in Wageningen allemaal mogelijk is.

Geachte collega's van Wageningen Universiteit, ik heb reeds nu een hoge mate van collegialiteit ervaren, absoluut onevenredig met mijn de facto positie als 0.2 deeltijdmedewerker. Het complementaire karakter van onze expertise en de gezamenlijk eis om geen genoegen te nemen met minder dan het maximaal haalbare wetenschappelijke niveau staan garant voor een vruchtbare samenwerking. Geachte AIO's en studenten, ik heb er heel zin in jullie te begeleiden en ervoor te zorgen dat jullie de afstand van 800 meter tussen Universiteit en industrie niet als grens hoeven te ervaren.

Het is mij tevens een genoegen op deze plaats de grote delegatie van kinderartsen, werkzaam zowel aan de academische instellingen als in de periferie te bedanken. Uw belangstelling is voor mij de garantie op een vruchtbare samenwerking aangezien de medische wetenschap een essentieel ingrediënt is in de mix die nu Life Sciences genoemd wordt. In vrije interpretatie op de uitspraak van ons nationaal voetbalorakel Johan Cruyff dat elk nadeel een voordeel in zich heeft, kan ik stellen dat het feit dat Wageningen geen medische faculteit heeft als voordeel te betitelen is omdat wij zo veel beter op gelijke basis met vele medische faculteiten kunnen samenwerken in Nederland en ook daarbuiten.

Een bijzonder woord van dank zou ik willen richten aan twee personen. Op de eerste plaats emeritus hoogleraar Henk Visser. Henk, jij was het die in 1988 samen met de toenmalige directeur van Nutricia Research, Lex Muntjewerf, er wel heil in zag mij uit Duitsland naar Nederland terug te laten keren. Uit de talrijke ontmoetingen, besprekingen en overlegsituaties heb ik heel veel van

je geleerd, niet alleen over de voeding van het jonge kind. Ook in je rol als voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad van de Nutricia Research Foundation zul je niet makkelijk op te volgen zijn en ik ben er trots op je hierbij geassisteerd te hebben. Verder wil ik me richten tot Annemiek Goedhart. Mick, wij hebben vele jaren op een geweldige manier samengewerkt en ik ben nog steeds niemand tegengekomen die zo snel en zo accuraat de literatuur kan behappen, destilleren en verwerken. Mocht je je besluit om voorlopig af te zien van een academisch promotie-traject over een paar jaar wellicht herzien, dan vertrouw ik erop dat je dat als eerste hier in Wageningen bekend maakt.

Lieve Hilly, Lina en Daphne, soms vraag ik me af of de balans die we nu gevonden hebben tussen mijn wetenschappelijk werk en andere belangrijke zaken in het leven wel zo evenwichtig is. Ik dank jullie voor de steun en voor het stukje "vrijheid" dat ik daarbij mag nemen. Helaas zijn er vooraan ook twee stoelen leeg, eigenlijk bestemd voor mijn ouders die in hun leven maar weinig liever gewent zouden hebben dan deze dag mee te maken, ze zullen altijd in mijn gedachten blijven.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. van Eckelen, A (1984): Naar een rationele zuigelingenvoeding: voedingsleer en kindergeneeskunde in Nederland (1840-1914) – Proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen.
2. Harzer G, Haug M, Bindels JG (1986): Biochemistry of maternal milk in early lactation. *Human Nutrition: Applied Nutrition* 40: 11-8.
3. Freeman CP, Jack EL, Smith LM (1965): Intramolecular fatty acid distribution in the milk fat triglycerides of several species. *J Dairy Sci* 48: 853-8.
4. Parodi PW (1982): Positional distribution of fatty acids in triglycerides from milk of several species of mammals. *Lipids* 17: 437-42.
5. Goedhart AC, Bindels JG (1994): The composition of human milk as a model for the design of infant formulas: recent findings and possible applications. *Nutr Res Rev* 7: 1-23.
6. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC et al. (1997): The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 337: 523-8.
7. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M (1997): Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 65: 1738-46.
8. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA et al. (1998): Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 67: 685-92.

9. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT (1999): Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 70: 525-35
10. Guesnet P, Pugo-Gunsam P, Maurage C et al. (1999): Blood lipid concentrations of DHA and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr* 70: 292-8.
11. Gibson RA, Neumann MA, Makrides M (1997): Effect of increasing breast milk DHA on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr* 51: 578-84.
12. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T et al. (1999): Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 319: 147-50.
13. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP et al. (1987): Evidence of a strong protective effect of breast-feeding against infant death due to infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987 ii: 319-22.
14. César JA, Victora CG, Barros FC (1999): Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postnatal period in Brazil: nested case-control study. *BMJ* 318: 1316-20.
15. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA (1990): Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* 300: 11-6.
16. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA et al (1998): Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 316: 21-5.
17. Raisler J, Alexander C, O'Campo P (1999): Breast-feeding and infant illness: a dose-response relationship. *Am J Public Health* 89: 25-30.

18. Nathavitharana KA, Catty D, Raykundalia C, McNeish AS (1995): Presence of secretory IgA antibodies to an enteric bacterial pathogen in human milk and saliva. *Arch Dis Child* 72: F102-6
19. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI (1988): Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988 ii: 365-8.
20. Shu XO, Linet MS, Steinbusch M et al. (1999): Breast feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst* 91: 1765-72.
21. Vandenas Y (1997): Myths and facts about breast-feeding: does it prevent later atopic disease? *Acta Paediatr* 86: 1283-7.
22. Isolauri E, Tabvanainen A, Peltola T, Arvola T (1999): Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 134: 27-34
23. Hawkes JS, Neumann MA, Gibson RA (1999): The effect of breast feeding on lymphocyte subpopulations in healthy term infants at 6 months of age. *Pediatr Res* 45: 648-51.
24. Pabst HF, Spady DW, Pilarski LM (1997): Differential modulation of the immune response by breast- or formula-feeding of infants. *Acta Paediatr* 86: 1291-7.
25. Wold AE, Adlerberth I (1997): Does breast feeding affect the infant's immune responsiveness? *Acta Paediatr* 87: 19-22.
26. Hasselbach H, Engelman MDM, Ersbøll AK et al. (1999): Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *Eur J Pediatr* 158: 964-7.
27. Prentice AM (1999): The thymus: a barometer of malnutrition. *Br J Nutr* 81: 345-7.
28. Thomson JMD, Becroft DMO, Mitchel EA (2000): Previous breastfeeding does not alter thymic size in infants dying of sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 89: 112-4.

29. Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC et al. (2000): Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. *JPGN* 30: 61-7.
30. Kunz C, Rudloff S (1993): Biological functions of oligosaccharides in human milk. *Acta Paediatr* 82:903-12.
31. Brand-Miller JC, McVeagh P, McNeil Y, Messer M (1998): Digestion of human milk oligosaccharides by healthy infants evaluated by the lactulose hydrogen breath test. *J Pediatr* 133: 95-8.