

Vergleichende Ultrazentrifugenuntersuchungen des Serum-Makroglobulinspiegels bei gesunden reifen Neugeborenen

Von

S. CSORBA, M. SZABOLCS und L. KARMAZSIN

Kinderklinik und Zentralforschungslaboratorium der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 16. März 1966)

Im Vergleich zu den Erwachsenenwerten zeigen die Serumeiweißwerte bei Neugeborenen und jungen Säuglingen zahlreiche Abweichungen. Zum Studium dieser Unterschiede steht eine ganze Reihe von qualitativen und quantitativen Serumeiweißbestimmungsverfahren zur Verfügung. Die mit der Ultrazentrifuge durchgeführte Analyse beansprucht indessen — obschon sie als die sicherste und präziseste physikochemische Methode anzusehen ist — eine kostspielige Apparatur und lange Arbeitszeit. Vielleicht beruht es darauf, daß dieses Untersuchungsverfahren seltener zur Anwendung kommt. Über die Bestimmung des physiologischen Makroglobulinspiegels bei Neugeborenen und jungen Säuglingen mit Hilfe der Ultrazentrifuge gibt es sehr wenige Arbeiten.

Seit langer Zeit weiß man, daß Makroglobuline im normalen Humanserum anwesend sind [30, 39]. Dieses mit 18—20 Svedberg-Einheiten (S) sedimentierende Eiweiß mit einem Molgewicht von ungefähr 1

* Synonyme: Beta_{2M} , Gamma_{1M} , Gamma_M , IgM.

Million macht im allgemeinen 2—5% der Serumgesamteiweißstoffe aus [30, 39]. In der Ultrazentrifuge ist es homogen, bei der Elektrophorese von 18—20 S Makroglobulin nicht einheitlich, sondern besteht aus zwei verschiedenen Proteinen: Beta_{2M} * und Alpha_{2M} -Globulin [6, 36, 40]. Literaturangaben [10, 12, 17, 19, 29] und eigene vorangegangene Untersuchungen [13] sprechen dafür, daß der Makroglobulinspiegel bereits unmittelbar nach der Geburt hoch ist und späterhin noch weiter ansteigt.

Die hier besprochenen Untersuchungen verfolgten den Zweck, unsere mittels Papier- und Immunelektrophorese gewonnenen Resultate [4, 13] durch Bestimmungen mit Hilfe der Ultrazentrifuge zu ergänzen.

MATERIAL UND METHODIK

In den ersten 24 Stunden, noch vor der Nahrungsaufnahme, wurde das Serum von 23 reifen, gesunden Neugeborenen untersucht. Im Alter von 3 Monaten untersuchten wir 15 Säuglinge, von denen 8 (Nr. 1—8 in Tabelle II) innerhalb der ersten 24 Stunden bereits untersucht

worden waren. Wir wollten nämlich in den Besitz von Werten gelangen, welche auch die individuelle Entwicklung spiegeln und damit als Selbstkontrolle dienen. Die im Alter von 3 Monaten Untersuchten waren gleichfalls normal entwickelt und gesund.

Den Makroglobulingehalt der Sera bestimmten wir in der Ultrazentrifuge Phywe U 77 bei einer Eiweißkonzentration von 10 mg/ml. Die Sera wurden mit 0,15 M NaCl-Lösung pH 7 verdünnt. Die Ultrazentrifugierung erfolgte stets mit 42 000 Touren/min bei 20–22 °C in einer analytischen Zelle mit 12 mm Schichtstärke unter Anwendung der Philpot-Swenssonschen Optik.

Bei der Bestimmung des Sedimentationskoeffizienten und des Makroglobulingehalts machten wir 4 Aufnahmen, und zwar 16, 26, 36 und 46 min nach Erreichung von 42 000 Touren/min.

Die mit Hilfe des ABBEschen Kompartormikroskops ausgewerteten Sedimentationskoeffizienten geben wir auf 20 °C und Wasser als Lösungsmittel bezogen ($s_{20,w}$) an.

Das relative prozentuale Verhältnis der verschiedenen Sedimentationskoeffizienten bestimmten wir auf 4,5fachen Vergrößerungen der Sedimentationsdiagramme mit dem MOM-Polarplanimeter.

Den von den einzelnen Sera gewonnenen Makroglobulin-Prozentsatz multiplizierten wir mit der Serumweißkonzentration. Das Multiplum dieser beiden Werte ergibt den Makroglobulingehalt im Serumwert von 1g Eiweiß/100 ml.

Die Bestimmung des Eiweißgehalts der Sera erfolgte nach dem Mikro-KJELDAHL-Verfahren.

ERGEBNISSE

In Humansera lassen sich bei der Ultrazentrifugenuntersuchung bekanntlich drei Fraktionen, die A-, G- und M-Fraktion, differenzieren. Der Sedimentationskoeffizient der A-

Fraktion ist im allgemeinen 4,5 S, der der G-Fraktion 6,5–7 S, der der M-Fraktion 18 S. Im Falle von Normalsera macht die A-Fraktion 83,5 \pm 2%, die G-Fraktion 11,4 \pm 1,5%, die M-Fraktion 2 \pm 0,9% aus; außerdem kennen wir aus der Literatur [3] eine sog. X-Komponente mit einem Mol-Gewicht von ungefähr 1 Million, deren Menge 3,3 \pm 1% beträgt. Da die Trennung der A- und B-Fraktion ein Ultrazentrifugieren von etwa 2–3 Stunden mit 50 000 Touren/min erfordert und weil uns hier die Entwicklung des Makroglobulinspiegels interessierte, haben wir die beiden Fraktionen nicht voneinander getrennt. Infolgedessen sind am Sedimentationsdiagramm der untersuchten Sera die Fraktionen A + G und M, d. h. zwei Komponenten zu sehen (Abb. 1). Die Aufnahmen erfolgten von rechts nach links.

Die Makroglobulin-Prozentwerte im Neugeborenenalter sowie die g Eiweiß/100 ml-Serumwerte und — von einigen Fällen abgesehen — die Sedimentationskoeffizienten sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle II veranschaulicht dieselben Untersuchungsergebnisse von den 3 Monate alten Säuglingen.

Wie aus den Tabellenangaben hervorgeht, beträgt das mit der Ultrazentrifuge bestimmte relative prozentuale Serummakroglobulin-Verhältnis bei der Geburt 5,40 \pm 1,75%, und bis zum Alter von 3 Monaten erhöht es sich auf 7,41 \pm 1,64%. Die Differenz ist signifikant ($p < 0,1\%$).

Der g%-Wert entsprach zur Zeit der ersten Untersuchung 0,311 g Mak-

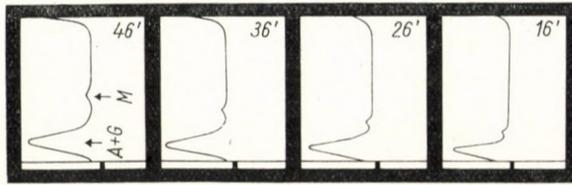


ABB. 1. Vergleichende Ultrazentrifugierung der Serummakroglobuline bei gesunden reifen Neugeborenen

TABELLE I

Nr.	Makroglobulin		A + G	M
	rel. %	g/100 ml		
1.	5,06	0,304	4,47	17,4
2.	5,90	0,334	4,17	18,9
3.	2,40	0,134	4,15	19,2
4.	6,0	0,345	4,08	15,13
5.	4,10	0,220	4,02	16,07
6.	3,40	0,196	4,06	18,05
7.	6,20	0,346	3,80	17,64
8.	4,80	0,299	4,12	17,74
9.	4,70	0,246		
10.	5,40	0,311		
11.	5,10	0,266	4,16	18,9
12.	5,70	0,325		
13.	5,40	0,225		
14.	2,30	0,127	4,45	19,0
15.	8,0	0,540	4,09	18,3
16.	6,90	0,483		
17.	9,20	0,506	4,25	19,1
18.	6,25	0,409		
19.	6,40	0,368	4,23	18,73
20.	4,0	0,231	4,21	18,30
21.	8,0	0,419	4,96	18,95
22.	2,80	0,162	4,0	19,0
23.	6,30	0,367	4,47	17,80
Durchschnitt	5,40	0,311	4,22	18,13
S. d.	$\pm 1,75$	$\pm 0,113$	$\pm 0,26$	$\pm 1,18$

TABELLE II
Säuglinge im Alter von 3 Monaten

Nr.	Makroglobulin		A + G	M
	rel. %	gr/100 ml	S _{20,0}	
1.	6,40	0,376	4,21	18,74
2.	6,40	0,374	4,19	17,30
3.	6,50	0,368	4,04	18,73
4.	6,40	0,391	4,17	18,55
5.	4,90	0,279	4,75	15,40
6.	8,60	0,473	3,84	15,12
7.	6,30	0,395	4,14	16,40
8.	9,0	0,497	4,06	17,20
9.	9,40	0,681		
10.	6,50	0,362	4,16	16,85
11.	10,40	0,544	4,19	17,30
12.	5,20	0,358		
13.	8,0	0,474	4,32	19,50
14.	8,20	0,500		
15.	9,0	0,598	4,74	18,15
Durchschnitt	7,41	0,442	4,23	17,44
S. d.	±1,64	±0,102	±0,27	±1,5

roglobulin/100 ml. Dieser Neugeborenenenspiegel ist bis zum Ende des I. Trimenons signifikant ($p < 0,1\%$) auf 0,442 g/100 ml gestiegen, ohne daß sich der Gesamteiweißspiegel im Alter von 3 Monaten von dem bei der Geburt wesentlich unterschieden hätte.

Der Makroglobulin-Sedimentationskoeffizient betrug im Neugeborenenalter 18,10 S, im Alter von 3 Monaten 17,50 S.

BESPRECHUNG

WALLENIUS [40] stellte den Makroglobulingehalt im normalen Humanserum mit 4%, SCHOLTAN [36] mit 3%

fest. KOCH, SCHULTZE und SCHWICK [19] sowie KINTZEL [17], die gleichfalls gesunde Erwachsene untersucht hatten, geben Werte von 2 bzw. 1,8% an. Letztgenannte Autoren [17, 19] ermittelten bei reifen Neugeborenen und Säuglingen einen höheren Serummakroglobulinspiegel als bei Erwachsenen, nämlich 2,8 bzw. 3,5%.

COOPER [3] fand bei Säuglingen und Kindern einen g%-Wert von 0,4 g/100 ml, bei Erwachsenen 0,3 g/100 ml. NYMAN [29] stellte im Nabelschnurblut von reifen Neugeborenen 0,454 g%, im Serum von 64–123 Tage alten Säuglingen 0,544 g% und bei Erwachsenen 0,356 g% Alpha₂-

Makroglobulin fest. HITZIG erwähnt dieselben Werte [10, 12].

Wie aus den erwähnten Literaturangaben festgestellt werden kann, ist das relative prozentuale Verhältnis der unsererseits bei Neugeborenen konstatierten Makroglobulinwerte nicht nur höher als die für Erwachsene [3, 30, 36, 39], sondern auch als die für Säuglinge [17, 19] angegebenen Werte. Dagegen stimmen die Beobachtungen in der Hinsicht überein, daß die 19 S Makroglobulin bei den jungen Individuen einen höheren Prozentsatz der Gesamteiweißstoffe ausmachen als bei gesunden Erwachsenen. Nach den Angaben von COOPER und NYMAN [3, 29] verhält es sich ebenso in bezug auf die g-Eiweiß/100 ml-Werte. Nach den eigenen Untersuchungsbefunden entspricht der g%-Wert im Neugeborenenalter ungefähr dem Erwachseneniveau, indessen steigt am Ende des I. Trimenons nicht nur der relative Prozentwert, sondern auch der g%-Wert bedeutend an.

Die Tatsache, daß der mittels Ultrazentrifugensedimentation bestimmbare Makroglobulinspiegel bei Neugeborenen den Erwachsenenwert bereits zur Zeit der Geburt erreicht oder übersteigt und daß dieser im Verlauf der Entwicklung steigende Tendenz zeigt, erfordert die Klarstellung einiger Fragen.

1. Welche Zusammensetzung weist das in der Ultrazentrifuge homogen erscheinende Serummakroglobulin in der Frühphase des Säuglingsalters auf, und auf welchen Eiweißkomponenten beruht die im Verlauf der Entwick-

lung zutage tretende Spiegelhöhung?

2. Stammt das im Neugeborenenalter nachweisbare Makroglobulin von der Mutter, oder wird es vom Säugling erzeugt?

3. Fällt dem in hoher Konzentration anwesenden Makroglobulin irgendeine für das junge Säuglingsalter charakteristische physiologische Funktion zu?

Ad 1. Mittels Ultrazentrifuguntersuchung kann der Antigentyp des Serummakroglobulins nicht festgestellt werden. Die für die einzelnen Altersstufen typische Zusammensetzung läßt sich nur mit quantitativen immunologischen Verfahren unter Benutzung von spezifischem Antiserum ermitteln. Laut SCHULTZE und HEIDE (zit. 12) besteht die Fraktion mit hohem Mol-Gewicht des normalen Erwachsenenenserums aus 65% Alpha_{2M} und 35% Beta_{2M}. Wie früheren Mitteilungen [9, 25, 26, 35] entnommen werden kann, konnte Beta_{2M} im Serum von Neugeborenen damals noch nicht nachgewiesen werden. SCHEIDEGGER [34] hat jedoch Alpha₂-Makroglobulin im 12 Wochen alten Fötus beobachtet. Demgemäß würde das mittels Ultrazentrifugensedimentation beim Neugeborenen bestimmte Makroglobulin ausschließlich Alpha_{2M} entsprechen. In neuerer Zeit sind jedoch Untersuchungsbefunde veröffentlicht worden [8, 10, 11, 15, 16, 21, 22, 27, 32, 37], laut welchen Beta_{2M}-Makroglobulin mittels Immunophorese auch im Serum eines Teils der Neugeborenen ermittelt werden kann. Eigene immunoelektrophoreti-

sche Untersuchungen [4] sprechen dafür, daß die Beta₂-Globuline frühzeitig beobachtet werden können. Ihre Konzentration im Blutserum von Neugeborenen und jungen Säuglingen ist jedoch derart niedrig [6, 21, 22, 23], daß die mit der Ultrazentrifuge bestimmbaren 19 S Makroglobuline bei der Geburt praktisch als Alpha_{2M} anzusehen sind. Aus der bis zum Ende des I. Trimenons in Erscheinung tretenden sehr langsamen Erhöhung der Beta_{2M}-Konzentration aber darf geschlossen werden, daß auch die nach der Geburt eintretende Makroglobulinspiegelerhöhung in erster Linie auf einer Steigerung der Alpha_{2M}-Globulinmenge beruht. Das zu diesem Zeitpunkt eintretende Anwachsen des Alpha_{2M}-Globulinwertes haben auch wir ebenso wie andere Autoren [19, 38] beobachtet [13].

Ad 2. Nach zahlreichen Untersuchungsergebnissen (zit. 12) hängt der Durchtritt der einzelnen Eiweißmoleküle durch die Plazenta kaum vom Mol-Gewicht ab. Bei diesem Transportmechanismus spielt die aktivselektive Zellfunktion eine wichtige Rolle. Dennoch ist es unwahrscheinlich, daß Eiweißmoleküle mit einem Mol-Gewicht von 1-Million durch die Plazenta gelangen. Dies aber bedeutet zugleich, daß die bei der Geburt feststellbaren Makroglobuline vom Kind erzeugt werden. Außer der bei gesunden Säuglingen wahrnehmbaren Spiegelerhöhung deutet auf die Möglichkeit der Aktivierung auch der Umstand, daß bei gewissen Krankheitszuständen (kongenitale Toxoplas-

mose und Syphilis) eine hohe Makroglobulinkonzentration zustande kommt [18, 20]. Ebenfalls deutet auf die eigene Synthetisierungsmöglichkeit die Abweichung im postnatalen Verhalten des sicher von der Mutter stammenden Gammaglobulins. Die bereits erwähnte Arbeit von SCHEIDEGGER [34] spricht ebenfalls für die Möglichkeit einer frühzeitigen eigenen Produktion.

Ad 3. Das den größten Teil der Serummakroglobuline ausmachende Alpha_{2M} ist nach den Untersuchungsergebnissen von SANDOR [33] nicht nur im Säuglingsalter, sondern auch bei Kindern im Alter bis zu 10 Jahren in größerer Menge anwesend als im Serum von Erwachsenen. Demnach scheint es, daß dem in erhöhter Menge vorhandenen Makroglobulin — auch von Beta_{2M}-Immunglobulin abgesehen — eine wichtige Rolle in dem sich entwickelnden Organismus zufällt. DAGNALL [5] meinte, Alpha_{2M} sei als ein Glykoprotein mit hohem CH-Gehalt eine Begleiterscheinung der Gewichtszunahme. Auch wir glauben, daß der den Erwachsenenwert übersteigende hohe Alpha₂-Globulinspiegel eine physiologische Aufgabe hat, die mit denjenigen vielseitigen Transportfunktionen der Serumproteine in Zusammenhang gebracht werden kann, bei denen eine Vielfalt von Stoffen zu den Zellen gelangt, und die am Abtransport der physiologischen Zellprodukte und Zellstoffwechselabbauprodukte teilnehmen [7].

Auf eine aktive Transportfunktion darf auch aus der bei Infektionen im Säuglingsalter eintretenden bedeuten-

den Alpha₂-Vermehrung geschlossen werden [14, 24, 28, 41]. Nachdem es sich bei Alpha_{2M} — wie auch BACKHAUSZ [2] betonte — nicht um ein Immunglobulin handelt, betrachten wir die bei entzündlichen Prozessen zutage tretende Spiegelerhöhung als eine Notwendigkeit der erhöhten Transportaufgabe. Im Zusammenhang damit dürfte es nicht unwesentlich sein, darauf hinzuweisen, daß der Alpha₂-Globulinwert auch physiologisch gerade im Säuglingsalter am höchsten ist, wenn die Serumkonzentration der Immuneiweißstoffe den niedrigsten Stand zeigt.

Die Resultate unserer Ultrazentrifugenanalyse scheinen eine bessere quantitative Beurteilung des physiologisch höheren Makroglobulinspiegels bei dem in Entwicklung begriffenen Säugling zu ermöglichen und eine wertvolle Ergänzung der mit qualitativen immunologischen Methoden gewonnenen Ergebnisse unter normalen und pathologischen Verhältnissen darzustellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 23 reifen, gesunden Neugeborenen wurde der Serummakroglobulinspiegel in den ersten 24 Stunden

untersucht, ebenso bei 15 Säuglingen im Alter von 3 Monaten, von denen 8 zur ersten Gruppe gehörten.

Die Bestimmung des Makroglobulingehaltes der Sera erfolgte mit der Ultrazentrifuge Phywe U 77, die des Gesamteiweißwertes nach der Mikro-KJELDAHL-Methode.

Nach den Ergebnissen zeigt der bei der Geburt hohe Makroglobulinspiegel ($5,40\% \pm 1,75\%$) bis zum Ende des I. Trimenons eine signifikante Erhöhung ($7,41\% \pm 1,64\%$). Der g%-Wert betrug bei der ersten Untersuchung $0,311 \pm 0,113$, im Alter von 3 Monaten $0,442 \pm 0,102$ g Makroglobulin/100 ml.

Im weiteren wird auf Grund der mittels Immunelektrophorese gewonnenen Literaturangaben angenommen, daß die im Neugeborenenalter festgestellte hohe und späterhin noch ansteigende Serummakroglobulinmenge in erster Linie Alpha_{2M}-Globulin entspricht. Das Makroglobulin des Neugeborenen stammt wahrscheinlich nicht von der Mutter.

Dem vermehrten Makroglobulin — abgesehen vom Beta₂-Immunglobulin — fällt eine wichtige Rolle in dem sich entwickelnden Organismus zu. Alpha_{2M}-Glykoprotein dürfte als eine Begleiterscheinung der Gewichtsaufnahme Transportaufgaben versehen.

LITERATUR

1. BACKHAUSZ, R.: Immunopathiák serologiai diagnosisa. — Orv. Hetil. **104**, 1585 (1963).
2. BACKHAUSZ, R.: Waldenström—Makroglobulinaemia. In: Ritka kórképek. Herausg. P. BRAUN, Medicina, Budapest 1964, S. 199—211.
3. COOPER, G. R.: Electrophoretic and ultracentrifugal analysis of normal human serum. In "The Plasma Proteins"

- ed. FRANK W. PUTMAN, Academic Press New York 1960, Vol. I, Pp. (51—103.)
4. CSORBA, S., KARMAZSIN, L., KÁVAY, M.: Egészséges csecsemők immunglobulin (Gamma, Beta_{2A}, Beta_{2M}) szintje és annak jelentősége. Előadás: Gyermekgyógyász Nagygyűlés, Budapest 1965.
 5. DAGNALL, P.: Prognosis, degeneration and growth related to serum alpha mucoproteins. *Clin. chem. Acta* **2**, 381 (1957).
 6. FRANKLIN, E. C., KUNKEL, H. G.: Comparative levels of high molecular weight (19S) gammaglobulin in material and umbilical cord sera. *J. Lab. clin. Med.* **52**, 724 (1958).
 7. GERGELY, J.: A serum fehérjéi. *Orvosképzés* **40**, 345 (1965).
 8. GÜGLER, E., v. MÜRALT, G., BUTLER, R.: Die immunoelektrophoretische Analyse der menschlichen Serumproteine. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 703 (1959).
 9. HITZIG, W. H.: Die physiologische Entwicklung der »Immunglobuline« (Gamma- und Beta₂-Globuline). *Helv. paed. Acta* **12**, 596 (1957).
 10. HITZIG, W. H.: Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 1449 (1960).
 11. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. *Helv. paed. Acta* **16**, 46 (1962).
 12. HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer, Berlin 1963.
 13. KARMAZSIN, L., CSORBA, S., KÁVAY, M., SZOMBATHY, G.: Untersuchung von Serumglykoproteinen im Säuglingsalter. *Acta paediat. Acad. Sci. Hung.* **7**, 257 (1966).
 14. KARTE, H.: Elektrophorese der Blutsrumproteine im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **73**, 467 (1953).
 15. KARTE, H.: Immunelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. *Mshr. Kinderheilk.* **107**, 108 (1959).
 16. KARTE, H.: Die Immunelektrophorese in der Pädiatrie. *Klin. Wschr.* **37**, 571 (1959).
 17. KINTZEL, W. H.: Ultracentrifugennuntersuchungen des Blutsrumms von Neugeborenen und Frühgeborenen. *Arch. Kinderheilk.* **166**, 158 (1962).
 18. KOCH, FR., SCHLAGETTER, K., SCHULTZE H. E., SCHWICK, G.: Symptomatische Makroglobulinämie bei Lues connata. *Z. Kinderheilk.* **73**, 283 (1956).
 19. KOCH, FR., SCHULTZE, H. E., SCHWICK, G.: Makroglobulinbestimmungen im Serum gesunder Kinder während des ersten Lebensjahres. *Arch. Kinderheilk.* **159**, 3 (1959).
 20. KOCH, FR., SCHULTZE, H. E., SCHWICK, G.: Symptomatische Makroglobulinämie bei konnataler Toxoplasmose. *Z. Kinderheilk.* **82**, 44 (1959).
 21. KOLTAY, M.: Dissertation, Budapest 1965.
 22. KOLTAY, M.: Ellenanyaghiányos állapotok és immunglobulinok. *Orvosképzés*, **40**, 368 (1965).
 23. KOLTAY, M., BACKHAUSZ, R., BÁTORY, G., VIRÁG, I.: Erscheint demnächst. zit. KOLTAY (2)
 24. KÖRVER, G.: Elektrophoretische Untersuchungen des Bluteiweißes im Kindesalter. *Mshr. Kinderheilk.* **108**, 346 (1960)
 25. MARTIN, E., SCHEIDEGGER, J. J., GRABAR, P., WILLIAMS, C. A.: L'analyse immuno-électrophorétique du sérum sanguin. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **10**, 193 1954.
 26. MARTIN, E., SCHEIDEGGER, J. J.: Aperçu des renseignements fournis par l'immuno-électrophorèse. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **13**, 526 (1957).
 27. MÜRALT, G. v. GÜGLER, E.: Die Reifung der Immunglobuline. *Helv. med. Acta* **26**, 410 (1959).
 28. MÜLKE, G., ZEISEL, H.: Beobachtungen von transitorischer »idiopathischer« Hypoproteinämie. Typ Hypalbuminämie. *Arch. Kinderheilk.* **162**, 71 (1960).
 29. NYMAN, M.: Serum haptoglobin. Methodological and clinical studies. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **11**, Suppl. 39 (1959).
 30. PEDERSEN, K. O.: Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions. *Almqvist and Wiksell, Uppsala* 1945, S. 162.
 31. RAJKA, Ö.: Az allergológiai — immunológiai kutatások újabb eredményei. — *Orv. Hetil.* **106**, 578 (1965).
 32. ROTH, N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immunglobuline Beta_{2A} und Beta_{2M} im Neugeborenen- und Kindesalter. *Ann. paediat.* **199**, 548 (1962).
 33. SANDOR, G.: Quelques considérations concernant la pathogénie de l'augmentation du taux des glucoprotéides et des alpha-globulines du sérum sanguin. *Sang* **27**, 597 (1956).
 34. SCHEIDEGGER, J. J., MARTIN, E., RIOTTON, G.: L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours du développement fétal. *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 224 (1956).
 35. SCHEIDEGGER, J. J., MARTIN DU PAN, R.: Étude immunoélectrophorétique des protéines sériques du nouveau-né et du

- nourrisson. *Etud. néo-natal.* **6**, 135 (1957).
36. SCHOLTAN, W.: Klinische Ultrazentrifugen-Studien. I. Ultrazentrifugendiagramm des normalen menschlichen Serums. *Z. ges. exp. Med.* **121**, 574 (1953).
37. VIVELL, O., SICK, T., LIPS, G.: Nachweis von Beta₂-Fraktionen im Nabelschnurserum. *Klin. Wschr.* **38**, 721 (1960).
38. VIVELL, O., SICK, T.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. *Z. Kinderheilk.* **84**, 349 (1960).
39. WALDENSTRÖM, J.: Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta med. scand.* **117**, 216 (1944).
40. WALLENIUS, G., TRAUTMAN, R., KUNKEL, H. G., FRANKLIN, E. G.: Ultracentrifugal studies of major non-lipide electrophoretic components of normal human serum. *J. biol. Chem.* **225**, 253 (1957).
41. WERDER-KIND, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. *Helv. paed. Acta* **18**, 450 (1963).

Dr. S. CSORBA
Gyermekklinika
Debrecen, Ungarn