

Vergleichende Untersuchung der zirkulierenden Serumeiweisswerte bei Frühgeborenen in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens

Von

S. CSORBA

Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 5. Oktober 1966)

Mit der Entwicklung der Serumeiweißstoffe in der postnatalen Periode haben sich viele Forscher beschäftigt. REISS [54] hat — gestützt auf die Bestimmung der Blutkonzentration — bereits 1909 darauf hingewiesen, daß der Serumeiweißwert beim Säugling im Durchschnitt um 2 g% niedriger ist als bei größeren Kindern und Erwachsenen und daß das Frühgeborene noch um weitere 0,5—1 g% weniger aufweist. Die auf die Hypoproteinämie sowohl der reifen wie der frühgeborenen Säuglinge bezüglichen Beobachtungen wurden später von mehreren Autoren bekräftigt [2, 10, 23, 44, 52]. Die Papierelektrophorese, anschließend die Immunelektrophorese und in jüngster Zeit die immunchemischen Methoden ermöglichten eine genauere Untersuchung der einzelnen Eiweißfraktionen. Die Literaturangaben ergeben indessen nur insoweit ein einheitliches Bild, als sich sowohl bei reifen wie frühgeborenen Säuglingen Hypoproteinämie und Hypogammaglobulinämie in den postnatalen Wochen oder Monaten entwickeln, die bei Frühgeborenen ausgeprägter und anhaltender in Erschei-

nung treten. In bezug auf das Ausmaß und die Dauer der Hypoproteinämie und Hypogammaglobulinämie, insbesondere aber bezüglich des Verhaltens der anderen Eiweißfraktionen wurden abweichende Befunde mitgeteilt. Laut NYMAN [49] enthält das Nabelschnurblut von reifen Säuglingen $5,48 \pm 0,32$ g%, das Blut von Neugeborenen $5,13 \pm 0,51$ g% Eiweiß. Ähnliche Werte teilten auch mehrere andere Autoren mit [13, 18, 22, 27, 28, 44, 52, 53, 58, 59]. PINCUS und Mitarbeiter [51] fanden den Serumeiweißspiegel bei Frühgeborenen einheitlich niedriger, und 6—8 Wochen lang sei ihrer Meinung nach noch eine weitere Senkung zu beobachten. Nach SEVERI und MATTEIS [63] sinkt der natale Wert von 5,21 g% binnen 45 Tagen auf 4,25 g%. NORTON und Mitarbeiter [48] stellten bei 27 Frühgeborenen fest, daß die Werte eine große individuelle Streuung zeigen und der Wert von 6 g% nach einem Monat auf 4,5 g% sinkt. TUDVAD und Mitarbeiter [71] bestimmten bei 21 mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen wöchentlich die Serumgesamteiweißwerte:

nach einem Ausgangswert von 5,63 g% wurden im Alter von 8 Wochen nur noch 4,03 g% gefunden. WERDERKIND [74] fand bei einer Frühgeborenengruppe unter 1500 g im Alter von 21—40 Tagen $4,2 \pm 1,33$ g%, bei den über 1500 g schweren $4,38 \pm 0,80$ g% Gesamteiweiß; im Alter von 41—70 Tagen nahm der Wert ab, um sich zwischen dem 71. Tage und der 26. Woche auch über den Ausgangswert zu erhöhen. HITZIG [26] vertritt ebenfalls die Meinung, je unreifer das Frühgeborene, um so niedriger sei der Serumgesamteiweißspiegel gegenüber dem Wert bei den reifen Neugeborenen. SCHMIDT [58] fand gegenüber dem von 6,8 g% auf 5,8 g% sinkenden Gesamteiweißwert der reifen Säuglinge bei den Frühgeborenen im allgemeinen um 0,3 g% niedrigere Werte. GRUNEWALD und ROMINGER [23] stellten gleichfalls niedrigere Werte bei den Frühgeborenen fest. Die Beobachtungen über die Dauer der Hypoproteinämie divergieren [5, 37, 38, 44, 55, 56, 71, 73, 74].

Unter den Eiweißfraktionen haben sich die meisten Autoren mit der postnatalen Entwicklung der Gammaglobulinfraktion befaßt, deren Tendenz von mehreren auch bei reifen Säuglingen als ausgesprochen absinkend festgestellt wurde [14, 15, 27, 30, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 46, 47, 52, 53, 58, 59]. Allgemein gebräuchlich wurde die Bezeichnung physiologische Hypogammaglobulinämie [5, 8, 11, 24, 25, 27, 28, 30, 34, 36, 42, 50, 52, 53, 58], deren Vorhandensein auch papierelektrophoretische [1, 36, 39, 42, 46, 47, 48, 55, 71] sowie immuno-

elektrophoretische und immunochemische Verfahren [24, 25, 57, 73, 75] bestätigten. HITZIG [24] und andere beobachteten die Senkung der Gammaglobulinkonzentration bis zum Alter von 2—3 Monaten. LAUT MURALT und GUGLER [47] sowie HITZIG [24] und ZAK [75] erreicht der Gammaglobulinwert des Neugeborenen im Alter von 6—10 Wochen bei 0,4 g% das Minimum. SCHMIDT [60] konstatierte im Alter von 2 Monaten $1/4$ — $1/8$ des Ausgangswertes. Nach KNAPP und ROUTH [32] sowie ZAPP [76] fällt der Anfangswert von 950 mg% bereits am Ende des ersten Monats auf 400 mg%.

NORTON und Mitarbeiter [48] beobachteten, daß die Gammaglobulinkonzentration der Frühgeborenen (0,7 g%) im Alter von 6 Wochen auf 0,2 g% abgefallen war, während TUDVAD und Mitarbeiter [71] bis zur 8. Woche eine Senkung von 1 g% auf 0,5 g% wahrnahmen. SEVERI und MATTEIS [63] beobachteten eine Senkung von 0,98 g% auf 0,45 g%. An mehr oder minder umfangreichem Frühgeborenenmaterial haben sich außer den erwähnten Autoren auch andere [7, 8, 17, 19, 20, 51, 64, 68] mit der Frage der Hypogammaglobulinämie bei Frühgeborenen befaßt. Mehrere [25, 26, 37, 38, 42, 55, 56, 74] meinen, es bestehe schon bei der Geburt ein direkter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Gammaglobulinspiegel.

Während in bezug auf Gammaglobulin Abweichungen lediglich hinsichtlich des Ausmaßes und der Dauer der Synthese zutage treten, läßt sich

bezüglich Albumin sowie die alpha- und beta-Globuline die Richtung der Veränderung nicht einheitlich beurteilen [7, 8, 19, 20, 26, 38, 44, 48, 51, 55, 56, 63, 64, 69, 71, 72, 73, 74].

Im Hinblick darauf, daß in der auch unsererseits untersuchten Periode des Säuglingsalters bedeutende Veränderungen in den Wasserräumen des Organismus vor sich gehen, welche die Konzentration der Serumproteine in hohem Maße beeinflussen können, dürften unsere einschlägigen Untersuchungen von Interesse sein.

MATERIAL UND METHODEN

Es wurden 31 gesunde Frühgeborene von 1200–2500 g Geburtsgewicht am 1.–2. Tage nach der Geburt sowie im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten untersucht. Das Material umfaßt nur Frühgeborene die an keiner den Flüssigkeitshaushalt beeinflussenden Erkrankung litten und in der Untersuchungsperiode keiner Flüssigkeitstherapie teilhaftig wurden.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf die papierelektrophoretische und immunoelektrophoretische Bestimmung* des Plasmavolumens, Serumgesamteiweißspiegels sowie der Serumeiweißfraktionen. Die Bestimmung des Plasmavolumens erfolgte mit der Farbstoffverdünnungsmethode mit Evansblau (ausführliche Beschreibung s. [9]). Den Gesamteiweißwert bestimmten wir mit der Mikro-Kjeldahl-Methode.

Die papierelektrophoretische Wanderung der Eiweißfraktionen erfolgte auf Schleicher-Schüll-Papier 2043b im Veronal-Na-Na-acetat-Puffer mit Ionenstärke 0,06

* Methode und Resultate der immunoelektrophoretischen Untersuchungen werden wir in einer folgenden Arbeit mitteilen.

bei pH = 9 und Zimmertemperatur. Wanderungsdauer 18 Stunden je Streifen bei Stromstärke 1 mA. Färbung mit saurem Fuchsin, Elution mit 0,1 n NaOH. Photometrieren mit Blutzucker-Kolorimeter auf Wellenlänge 530 m μ in 1 cm-Küvette.

Das für die Untersuchungen benötigte Blut wurde stets morgens nach 6–8stündigem Hungern aus der Stirnvene entnommen. Die Sera haben wir frisch, noch am Tage der Entnahme aufgearbeitet. Die Bestimmungen wurden während der ganzen Beobachtungszeit unter den gleichen Untersuchungsbedingungen von derselben Person vorgenommen.

Die g%-Werte von Serumgesamteiweiß und Fraktionen wurden mit Hilfe des Plasmavolumens auf zirkulierende g- bzw. mg-Werte umgerechnet, sodann diese auf kg Körpergewicht bezogen und die so zutage tretenden Zusammenhänge analysiert.

Bei Errechnung der zirkulierenden Eiweißmengen berücksichtigten wir nicht die Durchschnitts-, sondern die individuellen Plasmavolumenwerte [9].

ERGEBNISSE

In Tabelle I sind die im angegebenen Zeitpunkt bestimmten Plasmavolumen-Durchschnittswerte zusammengefaßt, um darzustellen, daß die auf 1 kg Körpergewicht bezüglichen Plasmavolumenwerte in der postnatalen Periode wachsende Tendenz zeigen. Obgleich die Streuung nicht gering ist, sind die Differenzen nicht nur zwischen den Ergebnissen der I. und II., sondern auch zwischen den Resultaten der II. und III. Untersuchung signifikant.

Tabelle II enthält die g%-Werte der Gesamtproteine, des Albumins und der Globuline. Wie ersichtlich, sinkt der bei der Geburt festgestellte Ge-

TABELLE I

Plasmavolumen ml/kg					
Untersuchungen	n	\bar{x}	S \pm	t	p
I.	31	56	6,75	5,332	0,1%
II.	31	63	8,82		3,270
III.	31	66	8,87		

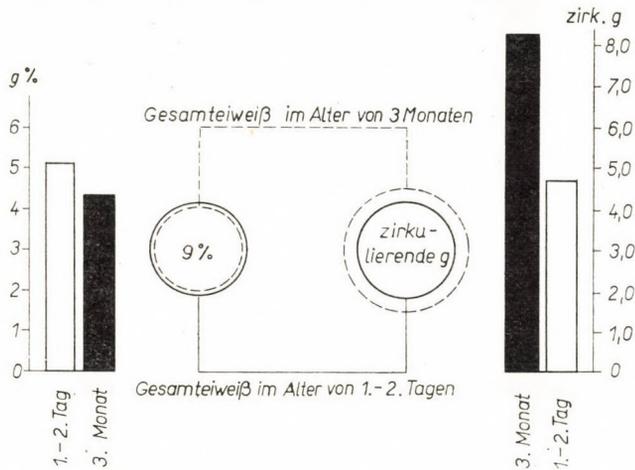


ABB 1. Gesamteiweiß in g% und zirkulierendes Eiweiß in g, nach der Geburt und im dreimonatigen Alter

samteiweißwert von 5,13 g% bis zum Alter von 3 Monaten allmählich auf 4,35 g%. In derselben Zeit sinkt der Albuminwert von 3,40 g% auf 2,82 g% und vermindern sich die Globuline von 1,73 g% auf 1,53 g%. Während jedoch der Gesamteiweißwert in den untersuchten Perioden signifikant abnimmt, obschon das Ausmaß der Spiegelsenkung sich nach dem Alter von 6 Wochen verlangsamt, sinkt der Albumingehalt nur in den auf die Geburt folgenden ersten 6 Wochen signifikant; anschließend ist die Differenz zwischen den Werten

bereits gering, und die Veränderung zeigt auch nicht eindeutig sinkende Tendenz. Bei den Globulinen aber folgt auf die anfängliche signifikante Senkung nach der 6. Woche eine Stagnation des Durchschnittswertes.

Ein ganz anderes Bild gewinnen wir von den Globulinen, wenn wir das Gammaglobulin herausheben (Tabelle III). Dann fällt der sehr starke Abfall des Gammaglobulin-g%-Wertes und zugleich die Erhöhung der Serumkonzentration der anderen Globulinarten in die Augen. Alle diese Veränderungen ergaben in sämtlichen untersuch-

TABELLE II

	Gesamteiweiß g%			Albumin g%			Globulin g%		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	5,54	4,96	4,63	3,79	3,34	3,06	1,75	1,62	1,57
2.	5,36	4,95	4,80	3,62	3,27	3,10	1,74	1,68	1,70
3.	4,87	4,03	3,73	3,18	2,61	2,41	1,69	1,42	1,32
4.	4,71	4,53	4,25	3,22	2,93	2,75	1,49	1,60	1,50
5.	4,98	3,56	3,58	3,34	2,29	2,32	1,64	1,27	1,26
6.	5,12	4,38	4,62	3,35	2,83	3,02	1,77	1,55	1,60
7.	5,57	4,45	4,58	3,62	3,01	3,05	1,95	1,44	1,53
8.	5,39	4,66	4,25	3,67	3,14	2,74	1,72	1,52	1,51
9.	5,28	4,10	4,26	3,56	2,75	2,82	1,72	1,35	1,44
10.	4,76	4,06	3,74	3,19	2,69	2,38	1,57	1,37	1,36
11.	4,89	4,12	3,85	3,12	2,72	2,41	1,77	1,40	1,44
12.	5,36	4,04	4,49	3,67	2,66	2,89	1,69	1,38	1,60
13.	4,59	3,75	3,83	3,05	2,50	2,53	1,54	1,25	1,30
14.	4,85	4,20	4,12	3,14	2,78	2,64	1,71	1,52	1,48
15.	5,62	5,28	4,96	3,73	3,55	3,18	1,89	1,73	1,78
16.	4,93	3,85	3,60	3,38	2,84	2,97	1,55	1,01	0,63
17.	5,08	4,51	4,58	3,32	2,98	3,02	1,76	1,41	1,56
18.	5,57	5,30	5,22	3,65	3,50	3,29	1,92	1,80	1,93
19.	5,27	4,75	4,86	3,47	3,10	3,04	1,80	1,65	1,82
20.	5,06	4,19	4,28	3,34	2,73	2,69	1,72	1,46	1,59
21.	5,49	4,78	4,65	3,57	3,15	3,01	1,92	1,63	1,64
22.	5,68	4,82	4,96	3,71	3,13	3,17	1,97	1,69	1,79
23.	4,73	3,92	3,74	3,12	2,57	2,37	1,61	1,35	1,37
24.	5,29	5,21	4,87	3,61	3,45	3,10	1,68	1,76	1,77
25.	5,42	5,04	4,87	3,56	3,25	3,16	1,86	1,79	1,71
26.	5,58	4,64	5,16	3,70	3,08	3,21	1,88	1,56	1,95
27.	4,98	4,70	4,31	3,22	3,12	2,76	1,76	1,68	1,55
28.	4,76	3,79	3,54	3,16	2,41	2,25	1,60	1,38	1,29
29.	4,87	4,30	4,05	3,14	2,83	2,60	1,73	1,47	1,45
30.	5,17	5,14	4,95	3,35	3,31	3,12	1,82	1,83	1,83
31.	4,69	3,82	3,70	3,05	2,53	2,38	1,64	1,29	1,32
Durchschnitt:	5,13	4,45	4,35	3,40	2,93	2,82	1,73	1,51	1,53
Sd. ±	0,33	0,51	0,51	0,24	0,33	0,32	0,13	0,19	0,26
t [30]	=11,330 2,125			11,068 1,199			8,548 0,467		
p	<0,1% <5%			<0,1% >20%			<0,1% >60%		

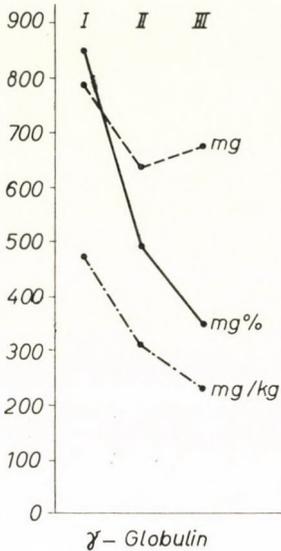


ABB. 2. Gammaglobulin mg%, zirkulierendes Gammaglobulin in g und mg/kg, bei der Geburt, im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten

ten Perioden eine signifikante Differenz.

In den Tabellen IV und V sind die zirkulierenden Gesamteiweißmengen in g bzw. mg angegeben. Hier sei lediglich darauf hingewiesen, daß — im Gegensatz zu allen anderen Werten — im Falle von Gammaglobulin auch der zirkulierende Gesamt-mg-

Wert bis zum Alter von 6 Wochen sinkt, und obzwar nachfolgend eine Erhöhung zu beobachten ist, dieser Wert im Alter von 3 Monaten noch immer niedriger bleibt als der Ausgangswert (Tabelle V).

Tabelle VI veranschaulicht die zirkulierenden g-Eiweißwerte je kg Körpergewicht. Auch ohne Signifikanzberechnung läßt sich feststellen, daß sowohl der Gesamteiweiß- wie die Albumin- und Globulinwerte bei der Geburt sowie im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten im wesentlichen übereinstimmen, d. h. daß sich die auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Eiweißmengen in dieser Zeitperiode nicht ändern.

Auch in dieser Beziehung muß jedoch das Gammaglobulin von den alpha- und beta-Globulinen getrennt werden, weil dann offensichtlich wird, daß zwar bei den Gesamtglobulinen ebenso wie beim Gesamteiweiß und bei Albumin keine Veränderung der auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Werte eintritt, jedoch die kreisenden Gammaglobulin-mg/kg-Werte ausgesprochen abfallen und die entspre-

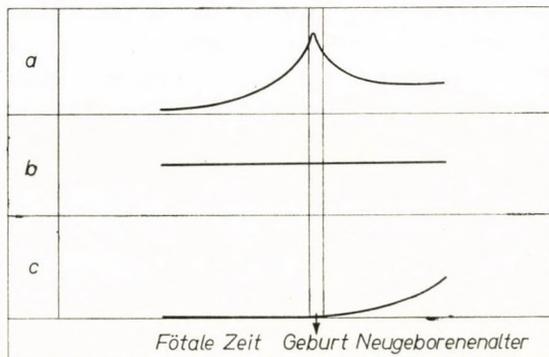


ABB. 3. Intra- und extrauterine Entwicklungsschema der Serumeiweiße

TABELLE III

	Gamma-Globulin g%			Alpha- und beta-Globulin g%		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	0,74	0,52	0,31	1,01	1,10	1,26
2.	0,85	0,56	0,26	0,89	1,12	1,44
3.	0,69	0,40	0,38	1,00	1,02	0,94
4.	0,76	0,43	0,40	0,73	1,17	1,10
5.	0,81	0,55	0,30	0,83	0,72	0,96
6.	0,93	0,58	0,26	0,84	0,97	1,37
7.	0,98	0,54	0,28	0,97	0,90	1,25
8.	0,75	0,40	0,36	0,97	1,12	1,15
9.	0,89	0,47	0,42	0,83	0,88	1,02
10.	0,68	0,50	0,40	0,91	0,87	0,96
11.	0,94	0,51	0,52	0,83	0,89	0,92
12.	1,07	0,62	0,53	0,62	0,76	1,07
13.	0,72	0,37	0,29	0,82	0,88	1,01
14.	0,90	0,45	0,32	0,81	1,07	1,16
15.	0,88	0,49	0,25	1,01	1,24	1,53
16.	0,65	0,32	0,30	0,90	0,69	0,33
17.	0,70	0,38	0,24	1,06	1,03	1,32
18.	1,02	0,57	0,48	0,90	1,23	1,45
19.	0,82	0,46	0,39	0,98	1,19	1,43
20.	0,78	0,59	0,33	0,94	0,87	1,26
21.	1,12	0,63	0,46	0,80	1,00	1,18
22.	0,86	0,45	0,35	1,11	1,24	1,44
23.	0,79	0,42	0,28	0,82	0,93	1,09
24.	0,67	0,41	0,37	1,01	1,35	1,40
25.	0,96	0,49	0,46	0,90	1,30	1,25
26.	0,94	0,57	0,43	0,94	0,99	1,52
27.	0,86	0,56	0,41	0,91	1,12	1,14
28.	0,71	0,44	0,30	0,89	0,94	0,99
29.	0,90	0,53	0,32	0,83	0,94	1,13
30.	1,09	0,64	0,39	0,73	1,19	1,44
31.	0,83	0,46	0,29	0,81	0,83	1,03
Durchschnitt:	0,84	0,49	0,35	0,89	1,02	1,18
Sd. ±	0,13	0,08	0,08	0,10	0,17	0,25
t [30] =	20,720	9,622		4,305	6,093	
p	<0,1%	<0,1%		<0,1%	<0,1%	

TABELLE IV

	Zirkulierendes Gesamteiweiß g			Zirkulierendes Albumin g			Zirkulierendes Globulin g		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	4,321	6,596	9,584	2,956	4,442	6,334	1,365	2,154	3,250
2.	4,931	6,881	9,024	3,330	4,545	5,828	1,601	2,335	3,196
3.	4,285	4,150	6,527	2,798	2,688	4,217	1,587	1,462	2,310
4.	4,144	6,024	10,300	2,834	3,897	6,600	1,310	2,227	3,700
5.	4,581	4,912	8,413	3,073	3,160	5,452	1,508	1,752	2,961
6.	4,710	7,402	11,781	3,092	4,783	7,701	1,718	2,619	4,080
7.	5,570	6,586	8,793	3,620	4,455	5,856	1,950	2,131	2,937
8.	4,743	6,337	8,712	3,230	3,270	5,617	1,513	3,067	3,095
9.	5,438	6,191	10,504	3,667	4,153	6,881	1,771	2,038	3,623
10.	4,331	4,547	6,632	2,903	3,013	4,264	1,428	1,534	2,368
11.	4,325	5,108	6,121	2,746	3,373	3,832	1,579	1,735	2,289
12.	5,798	5,534	9,114	3,964	3,644	5,867	1,834	1,890	3,247
13.	3,304	4,050	6,366	2,196	2,700	4,063	1,108	1,350	2,303
14.	3,783	5,040	7,580	2,449	3,346	4,858	1,334	1,694	2,722
15.	5,058	6,705	8,630	3,357	4,508	5,533	1,701	2,197	3,097
16.	3,648	4,158	5,688	2,512	3,067	4,693	1,136	1,091	0,995
17.	5,080	6,314	9,618	3,320	4,162	6,342	1,760	2,152	3,276
18.	4,734	6,360	9,865	3,103	4,200	6,218	1,631	2,160	3,647
19.	5,173	6,792	9,157	3,401	4,433	6,354	1,772	2,359	2,803
20.	4,351	5,488	9,316	2,872	3,576	5,918	1,479	1,912	3,398
21.	6,390	5,927	9,114	3,927	3,906	5,900	2,463	2,021	3,214
22.	4,544	5,494	8,332	2,968	3,568	4,426	1,576	1,926	3,906
23.	4,115	3,880	5,909	2,714	2,544	3,745	1,401	1,336	2,164
24.	5,025	7,658	9,058	3,430	5,172	5,766	1,585	2,486	3,292
25.	5,745	7,056	8,619	3,774	4,550	5,593	1,971	2,506	3,026
26.	4,798	7,099	11,352	3,182	4,672	7,062	1,616	2,427	4,290
27.	3,834	4,700	6,249	2,479	3,120	4,002	1,355	1,580	2,247
28.	3,445	3,776	4,141	2,433	2,338	2,633	1,012	1,438	1,508
29.	4,285	3,784	5,791	2,763	2,490	3,718	1,522	1,294	2,073
30.	7,341	7,298	8,959	4,757	4,700	5,647	2,584	2,598	3,312
31.	4,349	5,615	6,993	2,959	3,719	4,498	1,390	1,896	2,495
Durchschnitt:	4,715	5,724	8,266	3,123	3,745	5,333	1,592	1,979	2,933

TABELLE V

	Zirkulierendes gamma-Globulin mg			Zirkulierendes alpha- und beta-Globulin mg/kg		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	577	692	642	788	1462	2608
2.	782	778	469	819	1657	2727
3.	607	412	665	980	1050	1645
4.	669	572	960	641	1655	2740
5.	745	759	705	763	993	2256
6.	856	980	663	862	1639	3417
7.	980	799	538	970	1342	2399
8.	660	544	738	853	2523	2357
9.	917	710	1025	854	1328	2598
10.	619	560	720	809	974	1648
11.	827	632	827	752	1103	1462
12.	1156	849	1076	678	1041	2171
13.	518	400	470	590	950	1833
14.	702	540	589	632	1154	2133
15.	792	622	435	909	1575	2662
16.	481	346	474	655	745	521
17.	700	532	504	1060	1620	2772
18.	867	684	907	764	1476	2740
19.	804	658	815	968	1701	2088
20.	671	773	726	808	1139	2672
21.	1232	781	902	1231	1240	2312
22.	688	513	588	888	1413	3318
23.	687	416	442	724	920	1722
24.	637	603	688	948	1883	2604
25.	1018	686	814	953	1820	2212
26.	808	872	902	808	1550	3388
27.	655	560	595	700	1020	1652
28.	547	427	351	465	1011	1157
29.	792	466	458	730	828	1615
30.	1548	909	706	1036	1689	2606
31.	805	676	548	585	1220	1947
Durchschnitt:	785	637	679	807	1342	2254
Sd. ±	222	162	189			
t [30] =		5,329	1,233			
p		<0,1%	>20%			

TABELLE VI

	Zirkulierendes Gesamteiwweiß g/kg			Zirkulierendes Albumin g/kg			Zirkulierendes Globulin g/kg		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	2,701	3,472	3,423	1,848	2,338	2,262	0,853	1,132	1,161
2.	2,627	2,870	2,735	1,850	1,894	1,766	0,889	0,973	0,968
3.	3,296	2,442	2,719	2,152	1,582	1,757	1,221	0,860	0,963
4.	2,988	3,171	3,552	2,024	2,051	2,276	0,935	1,172	1,276
5.	3,054	2,729	2,714	2,048	1,755	1,755	1,005	0,973	0,955
6.	2,243	2,847	3,465	1,472	1,839	2,265	0,818	1,007	1,200
7.	2,932	2,745	2,931	1,905	1,898	1,952	1,026	0,888	0,979
8.	3,162	3,169	3,226	2,147	1,635	2,080	1,009	1,534	1,146
9.	2,472	2,211	2,919	1,667	1,487	1,911	0,805	0,727	1,009
10.	3,095	2,675	2,652	2,073	1,772	1,706	1,020	0,902	0,947
11.	2,703	2,432	2,267	1,716	1,606	1,419	0,987	0,826	0,848
12.	2,416	1,976	2,604	1,652	1,302	1,676	0,766	0,675	0,928
13.	2,753	2,700	3,031	1,830	1,800	1,935	0,923	0,900	1,096
14.	2,522	2,652	2,915	1,633	1,761	1,868	0,889	0,892	1,047
15.	3,161	3,048	2,631	2,098	2,049	1,908	1,063	0,998	1,068
16.	2,806	2,310	2,370	1,932	1,704	1,955	0,874	0,606	0,415
17.	3,387	3,508	3,315	2,213	2,312	2,439	1,173	1,195	1,260
18.	2,630	2,544	3,182	1,724	1,680	2,006	0,906	0,864	1,176
19.	3,043	3,234	3,157	2,001	2,111	2,191	1,042	1,123	0,966
20.	2,719	2,888	3,005	1,795	1,882	1,909	0,924	1,006	1,096
21.	2,778	2,195	2,604	1,707	1,447	1,686	1,071	0,748	0,918
22.	2,865	2,747	2,976	1,855	1,784	1,578	0,985	0,963	1,395
23.	2,939	2,425	2,178	1,939	1,590	1,628	1,001	0,831	0,941
24.	3,350	3,170	3,019	2,288	2,463	1,922	1,057	1,184	1,097
25.	2,872	2,714	2,968	1,887	1,750	1,928	0,986	0,964	1,043
26.	2,822	2,958	3,243	1,872	1,946	2,018	0,951	1,011	1,226
27.	2,731	2,765	2,403	1,771	1,835	1,539	0,968	0,929	0,865
28.	2,871	2,517	1,801	2,027	1,559	1,145	0,843	0,959	0,656
29.	2,678	2,226	1,868	1,842	1,465	1,430	1,015	0,761	0,797
30.	2,936	2,516	2,422	1,903	1,621	1,526	1,034	0,896	0,895
31.	2,899	3,119	2,582	1,972	2,062	1,666	0,926	1,053	0,924
Durchschnitt:	2,886	2,755	2,832	1,898	1,809	1,843	0,963	0,957	1,014
Sd. ±	0,269	0,364	0,442	0,185	0,269	0,287	0,101	0,180	0,191
t [30] =	1,785 0,944			2,043 0,324			0,422 1,705		
p	> 5% > 30%			~5% > 70%			> 60% > 5%		

TABELLE VII

	Zirkulierendes gamma-Globulin mg/kg			Zirkulierendes alpha- und beta-Globulin mg/kg		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	361	364	229	492	768	942
2.	434	325	142	455	648	826
3.	467	242	277	754	618	686
4.	478	301	331	457	871	945
5.	497	422	228	508	551	727
6.	408	377	195	410	630	1005
7.	515	333	179	511	555	800
8.	440	272	273	569	1262	873
9.	417	254	285	388	473	724
10.	442	329	288	578	573	659
11.	517	301	306	470	525	542
12.	482	303	307	284	372	621
13.	432	267	224	491	633	872
14.	468	284	227	421	608	820
15.	495	283	150	568	713	918
16.	370	191	198	504	415	217
17.	466	296	194	607	899	1066
18.	482	274	292	424	590	884
19.	532	313	281	510	810	685
20.	419	407	234	505	599	862
21.	535	289	258	536	459	660
22.	430	257	210	555	706	1185
23.	491	260	192	510	571	749
24.	425	287	226	632	897	871
25.	509	256	281	455	708	762
26.	534	363	258	417	648	968
27.	468	329	229	500	600	636
28.	456	285	153	387	674	503
29.	528	275	176	487	486	621
30.	619	314	191	415	582	704
31.	536	376	203	390	677	721
Durchschnitt:	473	307	232	490	650	782
Sd. ±	54	50	51	89	172	186
t [30] =	13,429 5,102			6,300 3,893		
P	<0,1% <0,1%			<0,1% <0,1%		

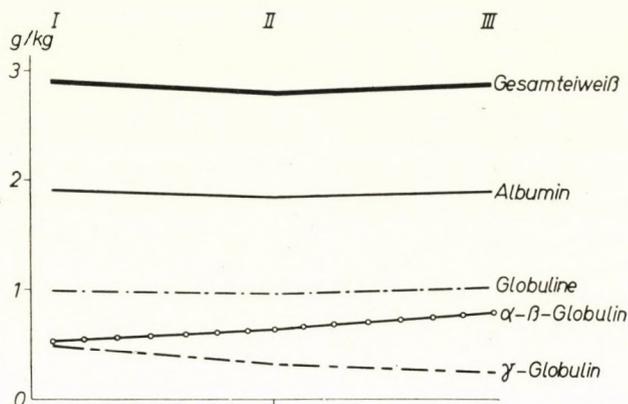


ABB. 4. Serumeiweiß in g/kg bei der Geburt, im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten

chenden alpha- und beta-Globulinwerte beträchtlich ansteigen (Tabelle VII).

BESPRECHUNG

In den meisten Arbeiten, die sich mit den Serumeiweißveränderungen bei Neugeborenen und Säuglingen beschäftigen, wird nur die Entwicklung der prozentualen Zusammensetzung der Serumproteine berücksichtigt. Im allgemeinen hat man nicht festgestellt, wie sich die Gesamtmenge der in der ganzen Blutbahn zirkulierenden Eiweißstoffe in der Periode der »physiologischen Hypoproteinämie« verändert. Auf deren Bedeutung haben in anderem Zusammenhang auch SCHULER [61] und MILTÉNYI [45] hingewiesen. Besonders wichtig erscheint diese Frage anlässlich des Studiums der Serumeiweißstoffe von Frühgeborenen, weil deren Plasmavolumen im I. Trimenon zunimmt.

SMITH [66] fand, das Frühgeborene verfüge über ein relativ größeres

Plasmavolumen als der reife Säugling oder der Erwachsene. SCHULMAN und SMITH [62] geben das Plasmavolumen nach der Untersuchung von 38 (1—94 Tage alten) Frühgeborenen mit 62 ml/kg an. SISSON und Mitarbeiter [65] konstatierten bei 51 Frühgeborenen, daß der in der ersten Woche bestimmte Plasmavolumwert von $59,3 \pm 10,55$ ml/kg in der 6. Woche auf $73,4 \pm 1,49$ ml/kg gestiegen sei. Ebenfalls eine Erhöhung des auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Volumens beobachteten GOMIRATO-SANDBRUCCI und NICOLA [21] an 21 (14—95 Tage alten) Frühgeborenen. Die eigenen Untersuchungsbefunde [9] sprechen gleichfalls dafür, daß das Frühgeborene schon bei der Geburt ein verhältnismäßig großes Plasmavolumen besitzt, das sich späterhin — auf 1 kg Körpergewicht bezogen — signifikant vermehrt. Wenn es sich aber so verhält, so ist es zur realeren Beurteilung der Serumeiweißwerte des Frühgeborenen in der postnatalen Periode unerlässlich, auch die Entwicklung des Plasmavolumens zu berücksichtigen, wie

dies in bezug auf reife Neugeborene und Säuglinge schon TREVORROW [70] betont hat.

Die zitierten Literaturangaben geben keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob die Zunahme der Blutmenge, des Plasmavolumens bei den jungen Frühgeborenen im Verlauf des I. Trimenons eine gleichmäßig steigende Tendenz zeigt, obwohl man dies unbedingt wissen muß, um beurteilen zu können, ob die Menge der Serumproteine bei den Frühgeborenen in der untersuchten Periode tatsächlich abnimmt oder ob es sich nur um eine Konzentrationsenkung handelt.

Auf Grund der eigenen Resultate dürfen wir feststellen, daß in der Entwicklung des Serumeiweißspiegels bei den Neugeborenen dem Dilutionsfaktor eine Rolle zufällt und sich dessen Wirkung im I. Trimenon kontinuierlich manifestiert. Dies bedeutet zugleich, daß die Inkongruenz zwischen Eiweißabbau und Eiweißsynthese, die angesichts der Ergebnisse der üblichen Routinebestimmungen angenommen werden könnte, nicht besteht.

Die prozentuale Verminderung der Serumeiweißwerte tritt ein, weil der mit der raschen Entwicklung einhergehende intensive Stoffwechsel eine große Blutmenge beansprucht, die das Frühgeborene — ebenso wie der sich im Klimamiliu entwickelnde Atrophiker oder der sich im Pubertätsalter befindliche Jugendliche — hauptsächlich durch Vermehrung des Plasmavolumens gewährleistet. Mit diesem ständig wachsenden Volumen vermag die Eiweißsynthese beim

Frühgeborenen nicht Schritt zu halten. So bildet das Frühgeborene vergebens selbst eine größere als die verbrauchte Eiweißmenge: die Serumkonzentration wird dauernd solange sinken, bis einerseits der auf 1 kg Körpergewicht entfallende Plasmavolumwert nicht mehr weiter steigt, andererseits aber — hauptsächlich infolge Reifung des Eiweißsynthesevermögens der Leber — das Tempo der Synthese sich dem der reifen Säuglinge nähert. Abb. 1 zeigt ebenfalls, daß die bei Frühgeborenen selbst einen extrem niedrigen Grad erreichende »physiologische Hypoproteinämie« nicht auf insuffizienter Synthese beruht. Stellen wir nämlich die natalen Serumgesamteiweiß-g%-Werte und die gesamten zirkulierenden g-Werte mit Kreisen aus einer fortlaufenden Linie dar, deren Radius jeweils 2 cm beträgt, und die Werte im Alter von 3 Monaten mit Kreisen aus gestrichelten Linien, deren Gebiet sich zu dem des Kreises mit 2 cm Radius so verhält, wie der natale Serumgesamteiweißspiegel zu dem im Alter von 3 Monaten, so fällt beim g%-Wert der den Wert im Alter von 3 Monaten anzeigende Kreis innerhalb, im Falle des zirkulierenden g-Wertes außerhalb des natalen. Die Senkung des auf 100 ml Serum entfallenden Eiweißspiegels bzw. die Erhöhung des zirkulierenden Gesamteiweißwertes bringen auch die zu beiden Seiten der Abbildung untergebrachten Säulendiagramme deutlich zum Ausdruck.

Berechtigterweise stellt sich nunmehr die Frage, warum sich, sofern

die Serumeiweißspiegelsenkung des Frühgeborenen hauptsächlich auf »Verdünnung« beruht, das Gammaglobulin anders verhält, d. h. warum im Falle von Gammaglobulin auch der zirkulierende Gesamt-mg-Wert sinkt (Tabelle V, Abb. 2).

Es war schon in der Zusammenstellung der g%-Werte (Tabelle III) zu sehen, daß der Gammaglobulinpiegel postnatal fast sturzartig abfällt, d. h. in einem wesentlich größeren Tempo, als das Plasmavolumen sich vermehrt. Deshalb kann bei der Beurteilung des eigenartigen Verhaltens des Gammaglobulins der Umstand nicht außer acht gelassen werden, daß es sich hierbei um das einzige, auch bei der Geburt in hoher Konzentration meßbare Eiweiß mütterlichen Ursprungs handelt, dessen Synthese durch den Säugling erst später einsetzt. Infolgedessen stehen wir im Falle des Gammaglobulins tatsächlich dem Faktum gegenüber, daß Abbau und Synthese nicht im Einklang stehen und die Inkongruenz auch noch durch Dilution gesteigert wird.

In Abb. 3 ist dies schematisch dargestellt. Hier haben wir anhand der Literaturangaben drei mögliche Typen der intra- und extrauterinen Entwicklung der Eiweißfraktionen veranschaulicht: Unter a) sieht man die Entwicklung von Gammaglobulin, mit dem die Frucht im letzten Drittel der Gravidität in beträchtlichem Maße versorgt wird, wobei die Versorgung bei der Geburt den Höhepunkt erreicht. Nachdem das Neugeborene selbst noch kein Gammaglobulin pro-

duziert, tritt postnatal eine plötzliche Spiegelsenkung ein. Die mit b) bezeichnete Kurve gilt für den Fall, wo die Synthese gewisser Eiweißstoffe (z. B. Albumin, α_2 -Globulin) bereits intrauterin in Gang kommt und keine diaplazentare Übertragung besteht. In diesem Fall erfolgt durch die Geburt sozusagen keinerlei Veränderung, vielmehr geht die Synthese gleichmäßig weiter vor sich. Mit der Möglichkeit c) haben wir es zu tun, wenn vom Fötus irgendein Eiweiß (z. B. Immunglobulin A und M) nicht oder nur in unbedeutendem Maße erzeugt wird und auch die diaplazentare Übertragung fehlt oder spärlich ist. In diesem Fall stellen wir bei der Geburt eine sehr niedrige Konzentration oder das Fehlen der Fraktion fest, und zwar so lange, bis infolge Eingangkommens oder Steigerung der Eigenproduktion eine gleichmäßige Erhöhung eintritt.

Angesichts dieser Verhältnisse wird die Tatsache verständlich, daß in den postnatalen Wochen nicht nur der mg%-, sondern auch der zirkulierende Gesamt-mg-, ja sogar die mg/kg-Gammaglobulinwerte abnehmende Tendenz zeigen.

Schwieriger läßt sich die Frage beantworten, wie das biologisch unreife Frühgeborene imstande sein kann, die auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Gesamteiweiß-, Albumin- und Gesamtglobulinwerte ungeachtet der sich in hohem Maße verändernden Serumeiweißkonzentration auf gleichem Niveau zu halten, obschon selbst innerhalb der Globuline keine einheitliche Entwicklungstendenz in Er-

scheinung tritt (Tabelle VI, VII; Abb. 4). Sehr wahrscheinlich erfordert die Sicherung der Entwicklung, des Wachstums, die Ungestörtheit der physiologischen Funktionen die Anwesenheit eines gewissen konstanten Eiweißspiegels, an dessen Aufrechterhaltung vielleicht ein zentraler Regulationsmechanismus beteiligt ist. Bemerkenswert sei, daß Nährstoffeiweiß vom Frühgeborenen — wie auch die Befunde von BÁTHORY und Mitarbeiter [3] bezeugen — gut verwertet wird.

Selbst der mitunter sehr niedrige Bluteiweißspiegel des Frühgeborenen führt interessanterweise nicht zur Ödembildung. Ungeachtet der ständig sinkenden Konzentration der bei der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks eine große Rolle spielenden Serumeiweißkörper entwickelt sich Ödem in der Regel erst dann, wenn auch andere daran beteiligte Faktoren in Richtung auf eine Ödembildung wirken. Anscheinend gleichen sich diese intra- und extravasal wirkenden Kräfte den »physiologischen« Erfordernissen entsprechend aus, so daß wir bei dem sich gut entwickelnden Frühgeborenen wegen Ödembildung nur selten zum Eiweißersatz gezwungen sind.

Auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse wollen wir uns kurz noch mit der für die Praxis sehr wichtigen Frage der Gammaglobulin-Prophylaxe befassen. Bekanntermaßen hängt das Widerstandsvermögen den Infektionen gegenüber — neben anderen spezifischen und unspezifischen Faktoren — in hohem Maße auch von der Gammaglobulinkonzentration im Se-

rum ab. Hypogammaglobulinämie kommt laut KOLTAY und ÉBREY [33] sowie ZIMÁNYI und BARANYAI [77] im Säuglings- und Kindesalter nicht selten vor. Aus unseren Resultaten aber darf geschlossen werden, daß bei Frühgeborenen nicht nur die Konzentration von Gammaglobulin im Serum abnimmt, sondern sich im ersten Vierteljahr auch die Gesamtmenge des kreisenden Gammaglobulins vermindert. Da gerade in dieser Periode verschiedene iatrogene Schädigungen (z. B. Staphylokokken-Infektion) eine große Gefahr für das Frühgeborene bedeuten, scheint die — in der Praxis bereits mehr oder weniger verwirklichte — Gammaglobulin-Prophylaxe angezeigt zu sein. Indessen dürfen wir diese Frage trotz der unzweifelhaft günstigen Ergebnisse in der Praxis nicht einfach auf die Frage der Substitution vereinfachen, obschon uns ungeachtet der auftauchenden Besorgnisse gerade die günstigen statistischen Angaben dazu berechtigen, dem Frühgeborenen auch auf diese Weise über die kritischste Periode seines Lebens hinwegzuhelfen.

Die in vorliegender Arbeit mitgeteilten Ergebnisse zeigen, daß die physiologischen Eigentümlichkeiten der Frühgeborenen — so auch die Entwicklung bzw. Reifung der Serumeiweißstoffe — nur unter Berücksichtigung komplexer Faktoren studiert werden können. Unsere Arbeit kommt der Wirklichkeit am nächsten, wenn sie sich auf die Erforschung der individuellen Entwicklung stützt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 31 gesunden Frühgeborenen wurde das Plasmavolumen am 1.—2. Tage nach der Geburt sowie im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten bestimmt. Die gleichzeitig festgestellten g%-Werte des Gesamteiweißspiegels und der Eiweißfraktionen wurden mit Hilfe des Plasmavolumens auf zirkulierende g- bzw. mg-Werte umgerechnet.

Die Bestimmung des Plasmavolumens erfolgte nach der Farbstoffverdünnungsmethode mit Evansblau, die des Serumgesamteiweißwertes nach

dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren. Die Analyse der Serumeiweißfraktionen wurde papierelektrophoretisch vorgenommen.

Im Gegensatz zu den Gesamteiweiß-, Albumin- und Globulin-g%-Werten, die sich verringern, zeigen die zirkulierenden g-Werte steigende Tendenz. Dagegen weisen nicht nur die mg%-, sondern auch die zirkulierenden Gesamt-mg- und mg/kg-Gammaglobulinwerte sinkende Tendenz auf, wenngleich die Senkung der zirkulierenden mg-Werte weniger ausgeprägt zutage tritt als die der mg%-Werte.

LITERATUR

1. ANGELOPOULOS, B., BECHRAKIS, G.: Electrophoretic analysis of serum proteins, lipoproteins, and glucoproteins in healthy newborn infants, older infants, and children in Greece. — *J. Pediat.* **57**, 66 (1960).
2. BAKWIN, H.: Dehydration in newborns. — *Amer. J. Dis. Child.* **24**, 497 (1922).
3. BÁTHORY, P., GERGELY, K., SURÁNYI, GY.: Adatok a koraszülöttek nitrogénanyagcseréjéhez. — *Gyermekgyógyászat* **3**, 245 (1952).
4. BLEEK, H., HARTMANN, F.: Vergleichende elektrophoretische Untersuchungen über das Serumeiweißbild im Retroplacentar- und Nabelvenenblut, unmittelbar nach der Geburt. — *Klin. Wschr.* **29**, 257 (1951).
5. BORRONE, C., CERRUTI, P.: Studio immunoelettroforetico delle proteine seriche nel neonato prematuro ed a termine. — *Minerva pediat.* **12**, 1413 (1960).
6. BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. II. Auflage Springer Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1954.
7. CACCIARI, E., MUSIANI, S.: Comportamento delle proteine seriche e della bilirubinaemia nell'immaturo durante il primo mese di vita. — *Clin. pediat.* (Bologna) **41**, 180 (1959).
8. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J.: Serum protein values in premature infants in the first three months of life. — *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **5**, 411 (1964).
9. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J.: Plasma- und Blutvolumen bei Frühgeborenen im I. Trimenon. — *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **7**, 65 (1966).
10. DARROW, D. C., CARY, M. K.: Serum albumin and globulin of newborn, premature and normal infants. — *J. Pediat.* **3**, 573 (1933).
11. DE SARIO, P. N.: Il compartamento delle proteine totali, delle mucoproteine e delle polisaccaridi nel siero del cordone ombelicale. — *Minerva pediat.* **9**, 611 (1957).
12. DICKHOFF, J., SCHMIDT, J.: Zur Leberfunktion des reifen und unreifen Neugeborenen. — *Arch. Kinderheilk.* **159**, 113 (1959).
13. DIETEL, V., LOHMANN, D.: Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. — *Z. Kinderheilk.* **84**, 560 (1960).
14. DREYON, B., PIGEAND, H., DONIKIAN, R.: Sur les protéines du serum de nouveau-né (étude électrophorétique).

- Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **37**, 613 (1955).
15. EWERBECK, H., LEVENS, H. E.: Elektrophoretische Untersuchungen am Fetalserum. — *Klin. Wschr.* **28**, 582 (1950).
 16. EWERBECK, H., LEVENS, H. E.: Die Bildung der Serumeiweißkörper bis zur Geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen Serumeiweiß-Spektrum während der Schwangerschaft. — *M Schr. Kinderheilk.* **98**, 436 (1950).
 17. FELMANN, K.: Studies on the behaviour of serum immune globulins in premature infants, newborn infants, in healthy and in sick infants. — *Pediat. pol.* **39**, 153 (1964).
 18. FEWRALEWA, G. V.: Фебралеба, Г. В.: Делкобний а липоиднай соэйлав сиборолийки кроби новорожденнах Педиатрия **41/7**, 47 (1962).
 19. GALDO, A., MORENO MARTIN, J., MEDINA, D., MORA, J.: Estudio electroforetico de las proteinas y lipoproteinas en el prematuro. — *Rev. esp. Pediat.* **18**, 667 (1962).
 20. GATTO, A.: Il protidogramma serico nei neonati prematuri e a termine. — *Acta paediat. lat. (Reggio Emilia)* **13**, 58 (1960).
 21. GOMIRATO-SANDRUCCI, M., NICOLA, P.: Comportamento della massa plasmatica ed eritrocitaria nell'immaturo. — *Minerva pediat.* **12**, 401 (1960).
 22. GRELL, A., STÜRMER, K.: Der Bluteiweißgehalt von Feten und Neugeborenen mit Berücksichtigung übertragener Kinder. — *Arch. Gynäk.* **182**, 497 (1953).
 23. GRUNEWALD, E., ROMINGER, E.: Weitere Untersuchungen über den Wassergehalt des Blutes. — *Z. Kinderheilk.* **33**, 65 (1922).
 24. HITZIG, W. H.: Die physiologische Entwicklung der »Immunglobuline« (Gamma- und Beta₂-Globuline). — *Helv. paediat. Acta* **12**, 596 (1957).
 25. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. — *Helv. paediat. Acta* **16**, 46 (1962).
 26. HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. — Springer Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1963.
 27. IMPERATO, C.: Ricerche elettroforetiche sulle proteine seriche del lattante sano ed immaturo. — *Lattante* **22**, 449 (1951).
 28. IMPERATO, C.: Ricerche sulle proteine seriche del lattante in condizioni normali e patologiche mediante l'elettroforesi. — *Lattante* **23**, 321 (1952).
 29. JANEWAY, CH. A., GITLIN, D.: The gamma-globulins. — *Advanc. Pediat.* **9**, 65 (1957).
 30. KARTE, H.: Elektrophorese der Bluts erumproteine im Säuglingsalter. — *Z. Kinderheilk.* **73**, 467 (1953).
 31. KARTE, H.: Immunelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. — *M Schr. Kinderheilk.* **107**, 108 (1959).
 32. KNAPP, E. L., ROUTH, J. J.: Electrophoretic studies of plasma proteins in normal children. — *Pediatrics* **4**, 508 (1949).
 33. KOLTAY, M., ÉBREY, B. P.: Frequency of hypogammaglobulinaemia and its significance in pediatrics. — *Ann. paediat. (Basel)* **201**, 296 (1963).
 34. KÖRVER, G.: Ergebnisse über Gamma-hypoglobulinämie. — *Klin. Wschr.* **31**, 1036 (1953).
 35. KÖRVER, G.: Elektrophoretische Untersuchungen des Bluteiweißes im Kindesalter. — *M Schr. Kinderheilk.* **108**, 346 (1960).
 36. KROPP, E.: Elektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen im Kindesalter. — *M Schr. Kinderheilk.* **98**, 159 (1950).
 37. KULKARNI, B. S., SATOSKAR, R. S., PAKIKH, M. N., CHITRE, R. G.: Electrophoretic studies of serum protein patterns in newborn Indian infants. — *Arch. Dis. Childh.* **34**, 392 (1959).
 38. KÜNZER, W., ZANNER, J., ZEISEL, H.: Der Serumeiweißgehalt von Unreife geburten. — *Klin. Wschr.* **29**, 327 (1951).
 39. LEVY, F. M.: Évolution de l'immunité chez le nouveau-né et le nourrisson. — *Rev. Immunol. (Paris)* **24**, 31 (1960).
 40. LOMBOS, O., HUTÁS, Zs., SZŐNYI, L., GOFMAN, L.: Serum gamma globulin synthesis and the role of the bone marrow plasmocytes in early infancy. — *Ann. paediat. (Basel)* **201**, 86 (1963).
 41. LONGWORTH, L. G., CURTIS, R. M., PEMBROKE, R. H.: The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. — *J. clin. Invest.* **24**, 46 (1945).
 42. MARTIN DU PAN, R., SCHEIDEGGER, J. J., ROULET, H.: Étude électrophorétique des protéines sériques chez le prémature pendant les 4 premières années de sa vie. — *Arch. franç. Pédiat.* **10**, 1013 (1953).
 43. MARTIN DU PAN, R., SCHEIDEGGER, J. J., WENGER, P., KOECHLI, B., ROUX, J., RABINOWITZ, J.: Le passage transplacentaire de la gammaglobuline chez la femme. — *Étud. néo-natal.* **7**, 71 (1958).
 44. McMURRAY, L. G., ROE, J. H., SWEET, L. K.: Plasma protein studies on

- normal newborn and premature infants. I. Plasma protein values for normal full term and normal premature infants. II. Use of concentrated normal human serum albumin in treatment of premature infant. — *Amer. J. Dis. Child.* **75**, 265 (1948).
45. MILTÉNYI, M.: Increase of plasma volume in rheumatic fever: its effect on serum protein pattern and erythrocyte count. — *Ann. paediat. (Basel)* **197**, 229 (1961).
46. MOORE, D. H., MARTIN DU PAN, R., BOXTON, C. L.: An electrophoretic study of maternal, fetal and infant sera. — *Amer. J. Obstet. Gynec.* **57**, 312 (1949).
47. MURALT, G. V., GUGLER, E.: Die Reifung der Immunglobuline. — *Helv. med. Acta* **26**, 410 (1959).
48. NORTON, P. M., KUNZ, H., PRATT, E. L.: Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infants. — *Pediatrics* **10**, 527 (1952).
49. NYMAN, M.: Serum haptoglobin. Methodological and clinical studies. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **11**, Suppl. 39 (1959).
50. PFAU, P.: Die Serumproteine von Feten, Neugeborenen und übertragenen Säuglingen. — *Arch. Gynäk.* **185**, 208 (1954).
51. PINCUS, J. B., GITTLEMAN, I. F., SCHMERZLER, E., BRUNETTI, N.: Protein levels in serum of premature infants fed diets varying in protein concentration. — *Pediatrics* **30**, 622 (1962).
52. POYNER-WALL, P., FINCH, E.: Protein requirements of infants. IV. Serum protein concentrations in normal full-term infants. — *Arch. Dis. Childh.* **25**, 129 (1950).
53. RAPOPORT, M., RUBIN, M., CHAFFEE, D.: Fractionation of the serum and plasma proteins by salt precipitation in infants and children. — *J. clin. Invest.* **22**, 487 (1943).
54. REISS, E.: Untersuchungen der Blutkonzentration des Säuglings. — *Jb. Kinderheilk.* **70**, 311 (1909).
55. RÖPKE, G.: Über die Serumeiweißverhältnisse bei frühgeborenen Kindern unter besonderer Berücksichtigung der plasmacellulären Pneumonie. — *Z. Kinderheilk.* **73**, 601 (1953).
56. SAITO, M., GITTLEMAN, I. F., PINCUS, J. B., SOBEL, A. E.: Plasma protein patterns in premature infants of varying weights on the first day of life. — *Pediatrics* **17**, 657 (1956).
57. SCHEIDEGGER, J. J., MARTIN DU PAN, R.: Étude immuno-électrophorétique des protéines sériques du nouveau-né et du nourrisson. — *Étud. néo-natal.* **6**, 135 (1957).
58. SCHMIDT, G. W.: Über das Verhalten des Serumeiweißgehaltes im ersten Lebensjahr. — *Z. Kinderheilk.* **70**, 476 (1952).
59. SCHMIDT, G. W.: Über die Veränderungen des Serumeiweißes im Säuglingsalter. — *Med. Klin.* **53**, 747 (1958).
60. SCHMIDT, G. W.: Klinische Befunde zur Gamma-Globulinbildung im 1. Trimenon. — *Msehr. Kinderheilk.* **108**, 499 (1960).
61. SCHULER, B.: Die Elektrophorese bei inneren Krankheiten. — In: Antweiler, H. J. (Herausg.): Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, Springer Verlag, Berlin 1952. S. 95.
62. SCHULMAN, I., SMITH, C. H.: The blood volume in premature infants. — *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 575 (1954).
63. SEVERI, F., MATTEIS, A.: Variazioni delle proteine seriche nell'immaturato in condizioni normali in seguito ad infezioni acute e sotto stimolazioni antigeniche artificiali. — *Aggiorn. pediat.* **9**, 491 (1958).
64. SEVERI, F., MATTEIS, A.: Comportamento delle proteine seriche nel nato immaturo dal quarto mese al terzo anno di età. — *Aggiorn. pediat.* **10**, 351 (1959).
65. SISSON, T. R., WHALEN, L. E., TELEK, A.: The blood volume of infants. II. The premature infant during the first year of life. *J. Pediat.* **55**, 430 (1959).
66. SMITH, C. A.: The physiology of the newborn infant. 3rd ed. — Blackwell, Oxford, 1959.
67. STIEHM, E. R.: Serum levels of immune globulins in health and disease. — *Pediatrics* **37**, 715 (1966).
68. TIRLEA, J., NOVAC, B., VENTURINI, E., ELIÁS, M.: Vorläufige Mitteilung über die Elektrophorese der Serumproteinämie bei Frühgeborenen. — *Pediatrics (Buc.)* **7**, 405 (1958).
69. TORDAY, F., FRÖHLICH, E.: Die Eiweißzusammensetzung der Blutflüssigkeit bei angeborener Lebensschwäche. — *Msehr. Kinderheilk.* **55**, 425 (1933).
70. TREVORROW, V. E.: Concentration of gamma-globulin in the serum of infants during the first three months of life. — *Pediatrics* **24**, 746 (1959).
71. TUDVAD, F., BIRCH-ANDERSEN, A., MARNER, I. L.: Serum protein values in premature infants. Paper electrophoresis. — *Acta paediat. (Stockh.)* **46**, 329 (1957).
72. TUR, A. F.: Der Eiweißgehalt im Blut bei jungen Kindern. — *Pediatrics* **8/9**, 8 (1934). Ref.: *Zbl. Kinderheilk.* **30**, 231 (1935).

73. VIVELL, O., SICK, T.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. — *Z. Kinderheilk.* **84**, 349 (1960).
74. WERDER-KIND, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. — *Helv. paediat. Acta* **18**, 450 (1963).
75. ZAK, S. J., GOOD, R. A.: Immunochemical studies of human gamma-globulins. — *J. clin. Invest.* **38**, 579 (1959).
76. ZAPP, E.: Immunelektrophoretische Untersuchungen zur Herkunft des Gamma-Globulins beim Neugeborenen. — *Mscr. Kinderheilk.* **108**, 120 (1960).
77. ZIMÁNYI, I., BARANYAI, P.: Hypoglobulinämisches Syndrom im Kleinkindesalter. — *Ann. paediat. (Basel)* **188**, 16 (1957).

DR. S. CSORBA
Gyermekklinika
Debrecen, Ungarn