

# Untersuchungen über die Immuneiweiss-Stoffe (IgG-, IgA-, IgM-Globulin)\* bei reif- und frühgeborenen Säuglingen in den Monaten nach der Geburt

Von

S. CSORBA, MÁRIA KÁVAI und L. KARMAZSIN

Kinderklinik und Pathophysiologisches Institut der Medizinischen Universität, Debrecen  
(Eingegangen am 31. Januar 1967)

Die Einführung der Papierelektrophorese hat es ermöglicht, die vorübergehende Hypogammaglobulinämie zu untersuchen, aber erst seit Anwendung der immunoelektrophoretischen und immunochemischen Methoden sind wir in der Lage, das Verhalten der  $\beta_2$ -Immunglobuline zu verfolgen. Ungeachtet dessen, daß heute bereits eine umfangreiche Literatur über die mit den Immuneiweißstoffen der Neugeborenen zusammenhängenden Fragen zur Verfügung steht, hat sich in vielfacher Hinsicht noch kein einheitlicher Standpunkt entwickelt, wobei zweifellos auch die Verschiedenheit der untersuchten Stoffe und der angewendeten Methoden eine Rolle spielt. Besonders erschwert wird die einheitliche Bewertung durch den Umstand, daß sehr wenige wiederholte Untersuchungen an denselben Individuen durchgeführt worden sind, aus denen Schlüsse auf die individuelle Entwicklung gezogen werden können.

Deshalb haben wir diesbezügliche Selbstkontrolluntersuchungen an reifen und frühgeborenem Material vorgenommen.

## MATERIAL UND METHODEN

Wir haben das Serum von 31 reifgeborenen Säuglingen und 33 mit einem Gewicht von 1200–2500 g zur Welt gekommenen Frühgeborenen in den ersten 48 Stunden nach der Geburt sowie im Alter von 2 Wochen und 3 Monaten untersucht. Die Untersuchten haben keinerlei Behandlung erhalten, die den Serum-Immunglobulinspiegel hätte beeinflussen können. Die Frühgeborenen waren während der ganzen Untersuchungsdauer in konditionierten Zweibett-Boxen unserer Frühgeborenen-Abteilung untergebracht. Die reifen Säuglinge wurden für die 2. und 3. Untersuchung in die Klinik bestellt. Sämtliche untersuchten Säuglinge waren dem Alter und Reifezustand entsprechend entwickelt und gesund. Das Blut wurde in der Regel morgens aus einer Kopfvene entnommen und frisch aufgearbeitet.

Die Serumproben wurden in Parallelversuchen papier- und immunoelektrophore-

\* GammaG-,  $\text{Gamma}_2$ -, Gamma-Globulin, Gamma-ss-, 7 S-Gamma-Globulin, GammaA-,  $\text{Gamma}_1$ A-,  $\text{Beta}_2$ A-, 7 S-Gamma<sub>1</sub>-Globulin, Gamma M-,  $\text{Gamma}_1$  M-,  $\text{Beta}_2$  M, Gamma-Makroglobulin, 19 S-Gamma-Globulin

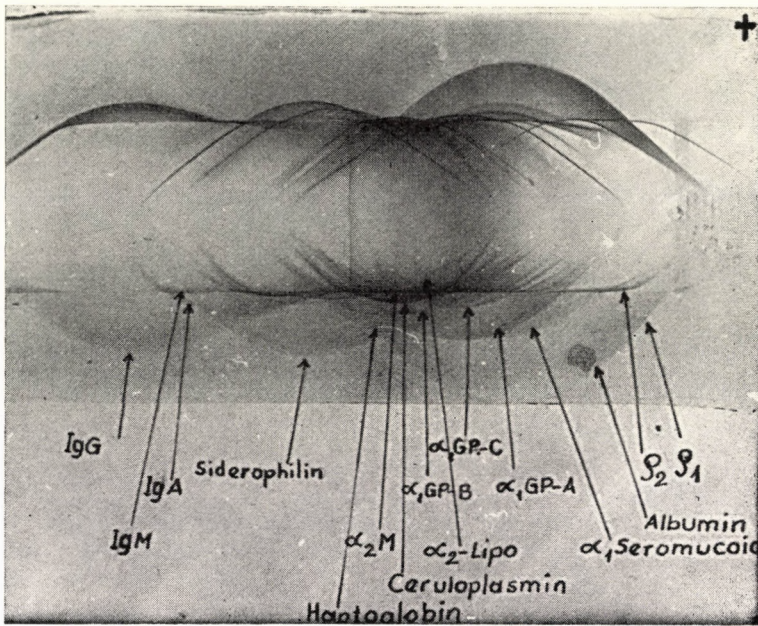


ABB. 1. Normales immunelektrophoretisches Bild

tisch analysiert; der Gesamteiweißwert wurde gleichzeitig kjeldahlometrisch bestimmt.

Die immunelektrophoretische Analyse der Serumproben erfolgte nach dem quantitativen Verfahren von BACKHAUSZ und Mitarb. [2]. Im Zusammenhang damit sei folgendes hervorgehoben:

*Antigen:* Serum der untersuchten Säuglinge und als Kontrolle das gemischte Serum von 10–12 Jahre alten gesunden Kindern, in den Verdünnungen 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 8.

*Antikörper:* Antihumanserum-Pferdeserum (Human, Budapest) in den Verdünnungen 1 : 2 und 1 : 8.

Elektrophorese des Antigens (0,08 ml) auf  $5 \times 10$  cm großen Glasplatten in 1,5%iger Agarlösung in Veronal-Na-HCl-Puffer  $\text{pH} = 8,2$  mit der Ionenstärke 0,06, bei 12 mA.

*Immunreaktion:* Im mittleren Drittel der Glasplatte befand sich das elektrophorierte Serumantigen, im oberen Drittel die 1 : 2 verdünnten Antikörper, im unteren

Drittel die 1 : 8 verdünnten Antikörper. Die Präzipitationsbogen entwickelten sich in der Feuchtkammer bei  $22 - 24^\circ\text{C}$  innerhalb von 5 Tagen. Anschließend wurden die Platten in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und dann nach GRASSMANN-HANNIG [22] mit Amidoschwarz 10B gefärbt.

Das so erhaltene immunelektrophoretische Bild zeigt Abb. 1.

#### AUSWERTUNG

Nach der quantitativen Methode von BACKHAUSZ steht das Ausmaß der dem Antikörper gegenüber entstandenen Antigenbogen, so auch der maximale Abstand vom Interfacium im Verhältnis zur Antigenkonzentration. Die zweierlei Antikörperkonzentrationen beeinflussen nicht nur das Ausmaß der Bogen, sondern ermöglichen zugleich die Entwicklung von

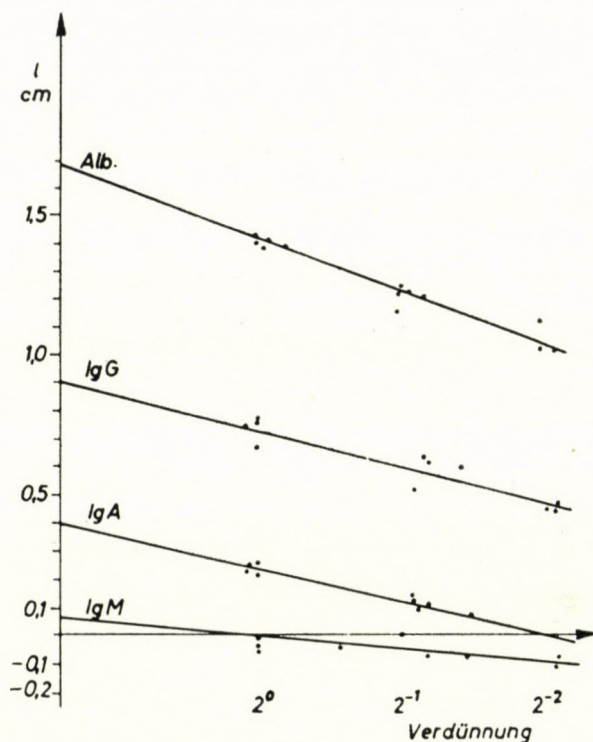


ABB. 2. Kalibrationskurve, an der 1 cm einer Verdünnung von  $2^{-0,2}$  entspricht

zwei verschiedenen Antigen-Antikörper-Verhältnissen. Manche Bogen entwickeln sich optimal in der konzentrierteren, andere in der stärker verdünnten Antikörperzone. Den maximalen Abstand des IgG-Globulin-Bogens kann man in beiden Antikörperverdünnungen, die Bogen der IgA- und IgM-Globuline in der stärker verdünnten Antikörperzone messen.

In Abb. 2 ist die vom Interfacium gemessene maximale Entfernung der in der 1 : 8 verdünnten Antikörperzone zur Entwicklung gekommenen IgG-, IgA-, IgM-Globulin- und Albumin-Bogen in dem 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 verdünnten Mischserum von der

Verdünnung dargestellt. Die Verdünnung wurde auf log 2 Basis ausgedrückt.

Die Bogenausmaße werden neben der Antigen- und Antikörperkonzentration noch von zahlreichen unspezifischen Faktoren beeinflusst, z. B. von der Innentemperatur und vom Feuchtigkeitsgehalt, die schwer standardisiert werden können. Die Wirkung der unspezifischen Faktoren vermögen wir am einfachsten zu berücksichtigen, wenn sich unter den untersuchten Antigenbogen eines befindet, dessen Konzentration konstant oder bekannt ist, so daß das Ausmaß des Bogens nur von den unspezifischen Faktoren

abhängt. In unserem Fall war das der Albuminbogen der untersuchten Sera. Deswegen haben wir an der Kalibrationskurve auch die Konzentrationsabhängigkeit des Ausmaßes des Albuminbogens angegeben. Erleidet das Ausmaß der Antigenbogen der untersuchten Sera eine Veränderung unter Wirkung von unspezifischen Faktoren, so tritt diese Wirkung auch in der Veränderung des Albuminbogens zutage, die im übrigen der Verdünnung  $2^\circ$  der Kalibrationskurve entspräche. Deshalb verglichen wir die Antigenbogenmaße der Serumproben mit den Bogenmaßen der zu ihrem Albuminbogen gehörigen IgG-, IgA- und IgM-Globuline und drückten die Abweichung von diesen in cm aus.

#### ERGEBNISSE

In Tabelle I sind die bei der Geburt (I), im Alter von 2 Wochen (II) und im Alter von 3 Monaten (III) gemessenen individuellen Werte der Immunglobuline bei den reifgeborenen Säuglingen angegeben. Tabelle II enthält die entsprechenden Befunde der Frühgeborenen.

Die Gammaglobulin-Konzentration im Serum der reifen Neugeborenen stimmt zumeist mit der Kontrolle überein oder steht dieser nahe, zeigt aber im Alter von 2 Wochen bereits eine sinkende Tendenz, die zum Teil auch noch im Alter von 3 Monaten in Erscheinung tritt. Zum Teil ist in diesem Alter aber schon eine Erhöhung zu beobachten, ja es kommen bereits Normalwerte vor. Demgemäß folgen die mit der immunelektropho-

retischen Methoden gewonnenen Werte der Tendenz, die in den papier-elektrophoretisch ermittelten Werten zutage tritt (Abb. 3). — Die Gammaglobulinwerte der Frühgeborenen stimmen in den ersten 48 Stunden nur in einigen Fällen mit den Kontrollwerten überein; in den meisten Fällen bleiben sie wesentlich hinter diesen zurück. Später ist die Niveausenkung ausgeprägter als bei den reifen Säuglingen. Die Werte der einzelnen Altersklassen schwanken innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Bei der Anfertigung der die Gammaglobulinkonzentration anzeigenden Kurven haben wir je zwei Resultate früherer Untersuchungen verwertet.

Der IgA-Globulin-Präzipitationsbogen war im immunelektrophoretischen Bild sowohl der reifen wie der frühgeborenen Säuglinge in etwa  $2/3$  der Fälle zu erkennen. Die Konzentration variiert sehr stark. Wir fanden nach dieser Methode sowohl gar nicht genau zu ermittelnde (in der Tabelle mit »vorhanden« bezeichnet) als auch nur einen sehr kleinen Bruchteil der Erwachsenenwerte ausmachende sowie annähernd mit den Kontrollen übereinstimmende Werte. Im Alter von 2 Wochen kommt es eher zu einer Steigerung der Werte, während diese in etwa  $1/3$  der Fälle zurückgehen. Wiederholt war in diesem Alter der Präzipitationsbogen von IgA-Globulin zum erstenmal zu erkennen. Im Alter von 3 Monaten konnte im allgemeinen eine weitere Spiegelerhöhung beobachtet werden, und die Werte der reifen Säuglinge stehen zumeist den Kontrollwerten nahe, ob-

TABELLE I  
Die Immunglobulinwerte bei reifen Säuglingen  
im Prozentsatz der Erwachsenen-Kontrollwerte

Nr.	Ig-G-Globulin			Ig-A-Globulin			Ig-M-Globulin		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	+1	-1.5	-3	vorhanden	∅	-2	-6	+	-2
2.	-1	-3	-5	-1	vorhanden	-5	∅	vorhanden	-5
3.	+2.5	-5.5	-10	-6	-4	-3	-9	-3	-3
4.	+	-5	-7	-6	-9	-2	vorhanden	-4	-3
5.	-1	-5	-6	∅	vorhanden	-2	∅	-2	-4
6.	-1	-2	-5.5	∅	-4	-1	∅	vorhanden	vorhanden
7.	-1	+	-8	vorhanden	vorhanden	-3	vorhanden	vorhanden	-8
8.	+1	-3	-2	-9	∅	-5	-4	-1	+
9.	-2	-4	-5	-3	-1	-3	-3	+1	+
10.	-3.5	+	+1	-5	vorhanden	-10	-3	-1	-3
11.	-3	-6	-7	-3	-8	-1	-7	-8	-5
12.	+	-6	-1	-8	-6	-4	-3	+	+
13.	-2.5	-9	-5	-4	-7	-2	vorhanden	-4	-2
14.	+	+	-6	-5	vorhanden	-7	-2.5	+	-7
15.	-2	-4	-2	∅	-6	+	vorhanden	-5	-5
16.	+	-3	+	vorhanden	vorhanden	-2	∅	vorhanden	-6
17.	+	-2.5	-7	-9	-4	-3	∅	-11	-5
18.	+	-3	-5	∅	-5	-4	vorhanden	∅	-3
19.	-2	-4	-3	∅	∅	-1	∅	∅	-4
20.	+1	-8	-8	vorhanden	∅	-2	∅	-5	-1
21.	-1	-5	+	-6	+	+	-8	-2	+
22.	-2	-4	-6	-4	-1	-2	-5	+	-2
23.	+	-3	-5	-6	-3.5	-2	∅	-7.5	-3
24.	+	-6	-3	∅	-5	-1	-5	+	-2
25.	-1.5	-1.5	-6	∅	-2	-3	-3	-3	-1
26.	-2	-2	-4	vorhanden	-4	-1	-4	-6	-7
27.	-2	+	+	vorhanden	+	+	-3	+	-2
28.	+	-3	+	∅	-6	-6	-1	-4	+
29.	-2	-8	-6	∅	-3	-7.5	+	+	-5
30.	-1	-2	-5	∅	-2	+	vorhanden	vorhanden	-4
31.	+2	-1	-4	-3	-7	-2	-9	-6	-3

(Das Zeichen + bedeutet eine mit dem Kontrollwert übereinstimmende Konzentration, während die Zahlen mit den Vorzeichen + und - die Richtung und Größe der Abweichung vom Kontrollwert anzeigen. *vorhanden* = Der Präzipitationsbogen ist vorhanden, seine Amplitude aber nicht meßbar.)

TABELLE II  
Die Immunglobulinwerte bei Frühgeborenen

Nr.	Ig—G-Globulin			Ig—A-Globulin			Ig—M-Globulin		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	-8.5	-10	-5	Vorhanden	Ø	-3	-3	+	+
2.	-2	-5	-8.5	-2	-3	-5	+	-1	-3
3.	-2	-4.5	-7	-4	-6	-3	-7	-3	-5
4.	-5	-11	-9	Ø	-10	-4	Ø	-8	-2
5.	-10	-12	-13	Ø	Ø	-8	Ø	Vorhanden	-7
6.	-8	-9	-12	Ø	Ø	-7	Ø	-5	-1
7.	-2.5	-8	-10.5	Ø	-8	-5	-4	-2	+
8.	-7	-9	-5	Ø	-4	-6	-1	+	-2
9.	-7	-9	-12	-3	-8	-3	-6	-2	+
10.	+	-1	-3	-6	-3	-1	-2	+	-1
11.	-3	+	+	-8	-6	-7	-5	-3	-4
12.	-3	-5	-7	-9	-10	-2	Ø	Ø	Ø
13.	-5	-10	-14	Ø	-7	-9	Ø	Vorhanden	-6
14.	-2.5	-3.5	-5	-2	-5	-1	-3	-1	-3
15.	-1.5	-3	-8	-7	Ø	Ø	-2	-5	-2
16.	-4	-5	-6	-5	Ø	-8	-4	-3	-1
17.	-2	+	-3	Ø	Ø	Ø	-8	-6	-6
18.	-1.5	-3.5	-5	-6	-3	+	Vorhanden	-7	-4
19.	-8	-8.5	-5	-4	-5	-2	-5	-2	-4
20.	-5	-11	-8	Vorhanden	-9	Ø	Ø	-4	-5
21.	-1	-4	-6	Ø	-4	-3	-4	-6	-3
22.	-3	-7	-6	-4	-1	+	-2	-2	+
23.	+	-3	+	-3	+	-4	+	+	-1
24.	+	-5	-3	Ø	Ø	Ø	-6	-7	-4
25.	-8	-10	-7	Ø	Ø	-11	-7	-3	-5
26.	-2	+	+	Vorhanden	-8	-5	-2	-1	+
27.	-2	-7	-3	-1	+	+	-5	-3	-1
28.	-5	-13	-8	-6	-3	-1	-9	-5	-3
29.	-2.5	-4	-6	-2.5	-9	-6	-3	+	-4
30.	-9	-10	-5	-4	-7	-3	Ø	Vorhanden	-8
31.	-7	-9	-10	Ø	-10	-7	Ø	Ø	Vorhanden
32.	-4	-6	-8	-12	-4	-5	Ø	Ø	-6
33.	-3	-7	-5	-9	-3	-3	-2	+	-3

(Das Zeichen + bedeutet eine mit dem Kontrollwert übereinstimmende Konzentration, während die Zahlen mit den Vorzeichen + und - die Richtung und Größe der Abweichung vom Kontrollwert anzeigen. *Vorhanden* = Der Präzipitationsbogen ist vorhanden, seine Amplitude aber nicht meßbar.)

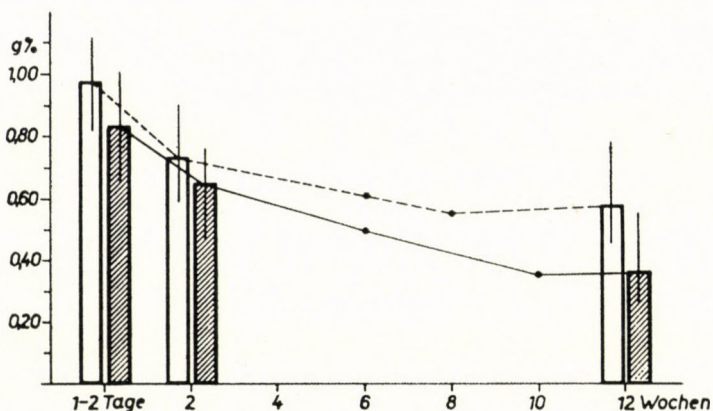


ABB. 3. Papierelektrophoretische Gammaglobulinwerte in verschiedenen Lebensaltern. (Die weißen Säulen zeigen die Werte der reifen Säuglinge, die punktierten Säulen die der Frühgeborenen an. Die mit schwarzen Kreisen markierten Werte stammen von früheren eigenen Untersuchungen. Die senkrechten Linien an den Säulen zeigen die extremen Werte an.)

schon auch in diesem Alter eine ziemlich große individuelle Streuung wahrzunehmen ist. Im Alter von 3 Monaten zeigen die Frühgeborenen — obgleich anlässlich der ersten und zweiten Untersuchung kein wesentlicher Unterschied in der Nachweisbarkeit und Konzentration von IgA-Globulin vorhanden war — etwas niedrigere Werte als die reifen Säuglinge, und in einigen Fällen fehlt auch so noch der Präzipitationsbogen von IgA-Globulin.

Der Präzipitationsbogen von IgM-Globulin ist in den ersten 48 Stunden bei den Neugeborenen etwas häufiger zu erkennen. Seine Konzentration schwankt sowohl bei reifen wie bei frühgeborenen Säuglingen innerhalb weiter Grenzen. Das Serum eines reifen Säuglings und von zwei Frühgeborenen ergab mit den Kontrollen übereinstimmende Werte. Im Alter von 2 Wochen steigen die Ausgangs-

werte, auch erscheinen die anlässlich der ersten Untersuchung noch fehlenden Präzipitationsbogen. Die Streuung der individuellen Werte ist aber auch dann groß, obgleich die Werte in diesem Alter nicht selten das Erwachseneniveau erreichen oder diesem nahekommen. In der nachfolgenden Periode wird das Tempo der Spiegel-erhöhung langsamer, ja in etwa 1/3 der Fälle tritt eine Senkung ein. So bleibt im Alter von 3 Monaten die IgM-Globulin-Konzentration — obzwar auch den Kontrollen entsprechende Werte vorkommen — sicher unter dem Spiegel der Erwachsenen. Bei der dritten Untersuchung haben wir den Präzipitationsbogen von IgM-Globulin bei einem Frühgeborenen nicht beobachten können, aber dessenungeachtet stimmen die Werte der beiden Gruppen und die Richtung der Konzentrationsveränderung im wesentlichen überein.

## BESPRECHUNG

In der ersten Periode des extrauterinen Lebens gerät das Neugeborene unter den Einfluß zahlreicher exogener Wirkungen, denen es vor Beginn des selbständigen Lebens nicht ausgesetzt war. Die veränderten Lebensbedingungen beanspruchen eine hochgradige Adaptation. Der biologische Reifungsprozeß geht stufenweise bis zum Status des erwachsenen Individuums vor sich. Da die Funktionen sich in ständiger Reifung befinden, bilden hiervon auch die Serumeiweißstoffe — und unter diesen die über spezifische Antikörpereigenschaft verfügenden Immunglobuline — keine Ausnahme. Dementsprechend beweisen zahlreiche Untersuchungen, daß das Neugeborene nicht das für Erwachsene charakteristische Serumweißbild zeigt [1, 7, 12, 17, 24, 25, 26, 29, 32, 36, 37, 41, 50, 51, 52, 54, 59, 62, 63, 64]. Die Untersuchungen über die Verhältnisse bei den Frühgeborenen aber deuten darauf hin, daß die Abweichung im Serumweißbild noch prägnanter als bei reifen Säuglingen zutage tritt und der Reifungsprozeß erheblich mehr Zeit in Anspruch nimmt [7, 12, 17, 26, 32, 41, 42, 45, 47, 52, 58, 63, 64].

Unter den Immunglobulinen läßt sich auch heute die postnatale Gestaltung des Gammaglobulinwertes am besten verfolgen. Gammaglobulin erhält das Neugeborene bekanntlich — trotz einiger gegensätzlicher Meinungen [13, 14, 66, 67] — diaplazentar von der Mutter [3, 4, 6, 11, 23, 27, 38, 41, 60, 65]. Nachdem die das Gam-

maglobulin erzeugenden Plasmazellen frühestens in der 1.—2. Lebenswoche erscheinen [5, 53, 55, 56, 57], kann die eigene Synthese erst zu diesem Zeitpunkt einsetzen. Diese Produktion reicht aber noch wochenlang nicht aus, um die sich aus dem Abbau des mütterlichen Gammaglobulins und aus dem Wachstum des Plasmavolumens ergebende Konzentrationssenkung auszugleichen. Demzufolge entwickelt sich die von vielen beschriebene transitorische, physiologische Hypogammaglobulinämie, deren Ausmaß und Dauer wir auch heute noch nicht genau kennen [29]. Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß der durchschnittliche Serum-Gammaglobulinspiegel bei ausgetragenen Neugeborenen nicht unter 500 mg % sinkt, wenn auch individuell wesentlich niedrigere Werte vorkommen (Abb. 3), was in Ungarn von KOLTAY und ÉBREY [33] sowie von ZIMÁNYI und BARANYAI [68] gleichfalls beobachtet wurde. Den Tiefpunkt der physiologischen Hypogammaglobulinämie beobachtet man bei reifen Säuglingen in der 8.—10. Woche.

Beim Frühgeborenen geht der Gammaglobulinspiegel von einem tieferen Punkt aus als beim reifen Säugling. Die Senkung der Serumkonzentration zeigt ein größeres Ausmaß und erreicht den Tiefpunkt etwa im Alter von 10—12 Wochen. Indessen muß darauf hingewiesen werden, daß die auf Grund des g %-Wertes beobachtete Serum-Gammaglobulinkonzentration den Anschein erweckt, als ob das Frühgeborene lange Wochen hindurch nur über das passiv erworbene



Gammaglobulin verfügen würde und zur eigenen Gammaglobulinbildung in dieser Periode nicht imstande wäre. Eigene frühere Untersuchungen [7, 8, 9] sprechen gegen diese Annahme. Die unter Berücksichtigung des Plasmavolumens bestimmte zirkulierende Gammaglobulinmenge zeigt bereits von der 6. Woche an eine steigende Tendenz [9]. Infolgedessen bringt die ausgeprägte Senkung der Gammaglobulinkonzentration und der im Alter von 3 Monaten wahrnehmbare Tiefpunkt nicht das langdauernde Fehlen der Synthese zum Ausdruck, vielmehr stellen sie eine Folgeerscheinung der unzureichenden Synthese und der Dilution dar. Wie aus den Untersuchungen von mehreren Autoren [10, 35, 43, 44, 59, 61] sowie aus eigenen Beobachtungen [7] hervorgeht, ist die Fähigkeit zur Antikörperbildung schon im Neugeborenenalter vorhanden, doch manifestiert sie sich erst dann, wenn entsprechende Antigenreize auf das Retikuloendothelien-System einwirken. Die Antigenstimulation kann auch schon bei Frühgeborenen effektiv sein. Aus dem Gesichtswinkel der Reifung des Retikuloendothelien-Systems ist nämlich weniger das Gestationsalter als eher die extrauterin verbrachte Zeit wesentlich, in der die Antigenreize der Umwelt ständig auf das Kind einwirken. Damit erklärt sich die Beobachtung, daß das Frühgeborene im vorberechneten Geburtszeitpunkt immunbiologisch reifer ist als der rechtzeitig geborene Säugling, d. h. die vorzeitig geborenen Säuglinge verfügen bei Erreichung des normalen Geburtsge-

wichtes über ein besseres Antikörperbildungsvermögen als die ausgetragenen Säuglinge unmittelbar nach der Geburt. Wahrscheinlich handelt es sich darum, daß die Antigenreize der Umwelt eine um so größere Wirkung auf das Retikuloendothelien-System ausüben, je tiefer der Titer der passiv erworbenen Antikörper gesunken ist. Den Einfluß der Interferenz der mütterlichen Antikörper auf die eigene aktive Immunglobulinbildung zeigen auch die Arbeiten von OSBORN und Mitarbeitern [10, 43, 44].

Es ist heute noch kaum möglich, die beiden Gammaglobulinarten, d. h. die von der Mutter stammenden und die selbst gebildeten, zu differenzieren und genau zu bestimmen. Die von mehreren Autoren [26, 29, 41, 50, 62] beschriebene und in einigen Fällen auch von uns wahrgenommene Verdopplung des Präzipitationsbogens ist nicht konsequent zu beobachten, so daß eher die Auffassung von GRABAR und BURTIN [21] als zutreffend erscheint, wonach diese elektrophoretische Erscheinung auf die Heterogenität von Gammaglobulin hinweist.

In bezug auf die  $\beta_2$ -Immunglobuline war es sogar lange fraglich, ob sie im Nabelschnurblut bzw. im Serum des Neugeborenen überhaupt anwesend sind. In ihren ersten immunoelektrophoretischen Arbeiten haben GRABAR und Mitarbeiter [19, 20, 39] auf den Mangel von  $\beta_2$ -Globulin im Nabelschnurblut hingewiesen. Auch die nach Mitteilung der Mikromethode von SCHEIDEGGER [48] erschienenen sich mit den  $\beta_2$ -Globulinen be-

schäftigenden Abhandlungen [40, 49, 50] deuteten klar darauf hin, daß diese Immuneiweißstoffe—im Gegensatz zu Gammaglobulin—im Nabelschnurblut nicht in der Konzentration vorhanden sind, die der mütterlichen Serumkonzentration entspräche. Es wurde auch festgestellt, daß die  $\beta_2$ -Globuline vor der 4. Lebenswoche im Serum des Neugeborenen nicht nachgewiesen werden können.

HITZIG [26, 28] fand nach Vermehrung der Antiserummenge, daß diese beiden Globulinarten frühestens im Alter von 8 Wochen, spätestens im Alter von 1 Jahr nachgewiesen werden können. MURALT und GUGLER [25, 41] konstatierten nach Vermehrung sowohl der Serum- wie der Antiserummenge im Serum von 9–10 Tage alten Säuglingen, daß IgA-Globulin in nahezu der Hälfte der Fälle, hingegen IgM-Globulin in fast allen Fällen nachzuweisen war. Ungefähr zur gleichen Zeit teilte KARTE [31, 32] auf Grund umfangreicher Untersuchungen mit, im Nabelschnurblut sei kein  $\beta_2$ -Globulin zu erkennen, dagegen im Alter von 4–18 Tagen — bei Verwendung einer grossen Immunserrummenge — 37% IgM-Globulin und 59% IgA-Globulin wahrnehmbar. Demgegenüber fehlte im Serum der mit weniger als 2000 g zur Welt gekommenen Frühgeborenen im Alter von 30 Tagen der Präzipitationsbogen von  $\beta_2$ -Globulin in 3/4 der Fälle. VIVELL, SICK und LIPS [62, 63] vermochten nach Einkonzentrierung der untersuchten Sera auf 1/5 in 11 von 12 Nabelschnurblutproben IgM-, in 9 Fällen IgA-Globulin nachzu-

weisen. FRANKLIN und KUNKEL [15, 16] haben durch Ultrazentrifugieren gewonnenes 19 S-Makroglobulin mittels Stärkeblock-Elektrophorese in seine Komponenten getrennt und im Serum von 14 Nabelschnurblutsera nur in einem Fall  $\beta_2$ M-Globulin gefunden. Dasselbe gelang in 12 Fällen nach der Methode von OUCHTERLONY unter Verwendung von gereinigtem Antiserum; die Menge machte 1/10–1/20 des Erwachsenenwertes aus.

In seinen neueren Arbeiten [29, 30] stellte HITZIG bei Anwendung der Agardiffusionsmethode von OUCHTERLONY das Fehlen von IgA-Globulin im Nabelschnurblut fest, fand aber im Neugeborenenalter bereits eine geringe IgA-Globulinmenge, deren Konzentrationssteigerung er im ganzen I. Trimenon beobachtete. In meßbarer Konzentration fand er IgM-Globulin lediglich in 2 von 11 Nabelschnurblutproben, im Neugeborenenalter vermochte er es in niedriger Konzentration stets nachzuweisen. Bei den Frühgeborenen ermittelte er niedrigere Werte als bei den reifen Säuglingen. ROTH [46] fand mit seiner semiquantitativen Methode sowohl im Nabelschnurblut als auch im Serum von Neugeborenen ausnahmslos IgM-Globulin, in den ersten 10 Tagen beobachtete er sogar eine bedeutende Konzentrationssteigerung. IgA-Globulin fand er weder im Nabelschnurblut noch im Serum der weniger als 20 Tage alten Säuglinge. Nach dieser Zeit konstatierte er eine zunehmende Konzentrationserhöhung. Aus seinen Ergebnissen darf man schließen, daß kein wesentlicher Un-

terschied im  $\beta_2$ -Globulinspiegel der Frühgeborenen und reifen Säuglinge besteht, obschon beim Vergleich der IgA-Globulinwerte eine größere Abweichung als bei den IgM-Globulinwerten in Erscheinung tritt. Dieselbe Feststellung machten SCHNEEGANS und Mitarbeiter [52].

WERDER-KIND [64] untersuchte zwei große Frühgeborenengruppen (unter und über 1500 g) und stellte fest,  $\beta_2$ M-Globulin sei im Alter von 16–40 Tagen stets nachweisbar und ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen weder in dieser Zeit noch im Alter von 41–70 Tagen vorhanden. Im Alter von 10 bis 26 Wochen trat aber bereits ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zutage. Der Autor vertritt die Meinung, daß die Frühgeborenen niedrigere Durchschnittswerte aufweisen. Er glaubt, daß der  $\beta_2$ M-Globulinwert im Alter von 6–10 Wochen sinkt und danach rasch ansteigt, da dann die Durchschnittswerte mit denen der reifgeborenen Säuglinge annähernd übereinstimmen. KOLTAY und Mitarbeiter [34] ermittelten mit Hilfe der linearen direkten Diffusionsmethode, daß das IgM-Globulin im Serum von 92% der Neugeborenen 5–20% des Durchschnittswertes der Erwachsenen ausmacht, d. h. im ersten Lebensmonat den Erwachsenendurchschnitt fast erreicht und dann im Alter von  $1\frac{1}{2}$ –3 Monaten auf etwa  $\frac{1}{3}$  dieses Wertes zurückfällt. Wir selbst konnten beide  $\beta_2$ -Globuline in vielen Fällen schon unmittelbar nach der Geburt nachweisen.

Es darf festgestellt werden, daß die Untersuchungsergebnisse über den Zeitpunkt des Erscheinens der  $\beta_2$ -Immunglobuline und über die Entwicklung ihrer Serumkonzentration kein eindeutiges Bild zeigen. Bei Frühgeborenen wird die Auswertung auch noch dadurch erschwert, daß ziemlich wenige an größerem Material gewonnene Resultate zur Verfügung stehen und die unmittelbar postnatale Periode bei diesen unberücksichtigt geblieben ist. Die abweichenden Meinungen stimmen am ehesten noch darin überein, daß sowohl im Nabelschnurblut wie im Serum von Neugeborenen IgM-Globulin häufiger nachgewiesen werden könne als IgA-Globulin, obschon KARTE [31, 32] letzteres im Serum von 4–18 Tage alten Neugeborenen häufiger beobachtet hat. Im eigenen Material war IgA- und IgM-Globulin ungefähr ebenso oft im Serum von reifen Säuglingen wie von Frühgeborenen vorhanden (Tabelle III). In denjenigen Fällen, in denen die Anwesenheit von  $\beta_2$ -Globulin noch nicht festgestellt werden konnte, bezog sich das Fehlen der Präzipitationsbogen einmal auf IgA-, ein anderes Mal auf IgM-Globulin oder auf beide (Abb. 4). Besonders auffallend ist das häufige Vorkommen von IgA-Globulin, das von anderen Autoren [25, 29, 30, 31, 32, 41] selbst in einer etwas späteren Periode seltener beobachtet wurde. ROTH [46] vermochte IgA-Globulin vor dem 20. Tage überhaupt nicht nachzuweisen.

Unsere Selbstkontrolluntersuchungen bieten auch eine semiquantitative Möglichkeit zur Beobachtung der zeit-

TABELLE III

Anwesenheit der Präzipitationsbogen von  $\beta_2$ -Globulinen bei der Geburt sowie im Alter von 2 Wochen und 3 Monaten

Präzipitationsbogen		Ig-A Globulin			Ig-M Globulin		
Zeitpunkt der Untersuchung		I.	II.	III.	I.	II.	III.
Anzahl der positiven Fälle	reifegeborenen	21	27	31	23	29	31
	frühgeborenen	22	25	29	24	30	32
Prozentsatz im Verhältnis zur Gesamtzahl der Fälle	reifegeborenen	67,7	87,1	100	74,2	93,5	100
	frühgeborenen	66,6	75,8	87,9	72,7	90,9	97
Anzahl der untersuchten Fälle	reifegeborenen	31	31	31	31	31	31
	frühgeborenen	33	33	33	33	33	33

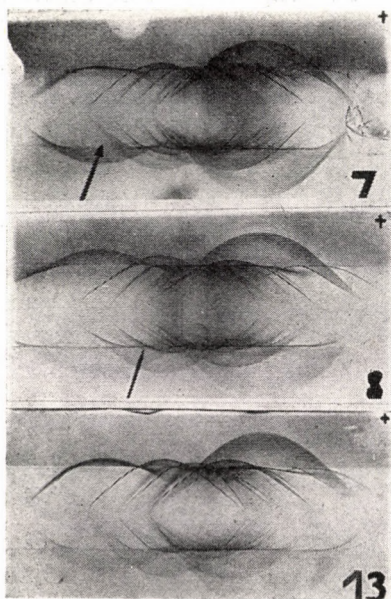


ABB. 4. Fehlen eines oder beider  $\beta_2$ -Globuline.  $\rightarrow$  = IgM-Globulin;  $-$  = IgA-Globulin

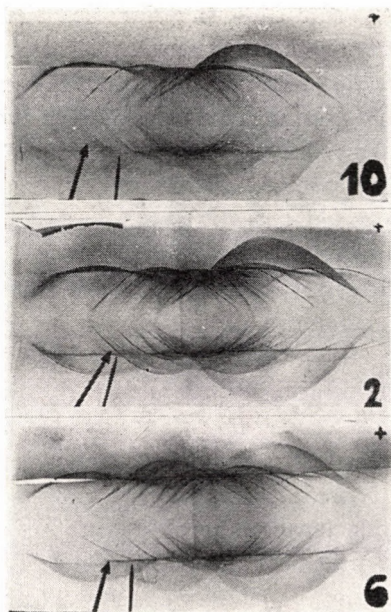


ABB. 5. Immunelektrophoretisches Bild eines Neugeborenen (I), eines 2 Wochen alten (II) und eines 3 Monate alten Säuglings (III).  $\rightarrow$  = IgM-Globulin;  $-$  = IgA-Globulin

lichen Veränderungen der Serumkonzentration (Abb. 5). Während der Gammaglobulinspiegel im Serum sowohl der reifen Säuglinge wie der Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen fast ausnahmslos gesunken ist, zeigten die  $\beta_2$ -Globuline — insbesondere das  $\beta_2$ M-Globulin — eine bedeutende Konzentrationssteigerung (Tabelle IV). Das Tempo der Spiegelerhöhung hält bei  $\beta_2$ A-Globulin auch in der folgenden Periode gleichmäßig an, obwohl der durchschnittliche Erwachsenenwert, von einigen Ausnahmen abgesehen, selbst im Alter von 3 Monaten nicht erreicht wird. Die anfängliche rasche Steigerung der  $\beta_2$ M-Globulinwerte verlangsamt sich später, ja in nicht wenigen Fällen kommt es zu einer Senkung.

Bis zu einem gewissen Maße deutet die postnatale Entwicklung der Serumkonzentration der  $\beta_2$ -Globuline auf deren Herkunft. Das von dem des Gammaglobulins abweichende Verhalten weist darauf hin, daß diese Eiweißstoffe von der Frucht selbst gebildet werden. Obwohl IgA-Globulin angesichts seiner Molekülgröße durch die Plazenta zu gelangen vermag, geschieht dies im Hinblick auf die aktive, selektive Zellfunktion der Plazenta nur in verschwindend geringem Maße. Gleichwohl kann bisweilen eine größere Menge im Serum des Neugeborenen nachgewiesen werden, als aus dieser Quelle auf diese Weise stammen könnte. Der Durchtritt von IgM-Globulin mit seinem Molekulargewicht von ungefähr 1 000 000 ist noch unwahrscheinlicher, und den-

noch kann es ebenso häufig wie das vorige, ja nach vielen Autoren noch häufiger im Serum von Neugeborenen gefunden werden. Die rasche Konzentrationssteigerung nach der Geburt spricht ebenfalls dafür, daß die Versorgung des Neugeborenen mit  $\beta_2$ -Globulin durch das Faktum der Geburt nicht unterbrochen wird, d. h. anders als bei Gammaglobulin aus dem Verlust der »mütterlichen Quelle« nach der Geburt keine Konzentrationsenkung im Serum des Neugeborenen resultiert. Für die Wahrscheinlichkeit der eigenen Synthese zeugt auch der Umstand, daß die Frühgeborenen eine der reifen Säuglinge ähnliche  $\beta_2$ -Globulin-Konzentration aufweisen und bald nach der Geburt auch bei ihnen eine Konzentrationserhöhung beobachtet werden kann. Da die Entwicklung der individuellen Werte von den Antigenreizen der Umwelt und von der in zwischen eintretenden Dilution ebenfalls in hohem Maße beeinflußt wird, schließt die mitunter wahrnehmbare vorübergehende Konzentrationsenkung die Möglichkeit der selbständigen Synthese nicht aus.

Aus der Annahme des fetalen Ursprungs der  $\beta_2$ -Globuline ergibt sich auch die Frage, ob die Frucht Zellen besitzt, die sich zur Synthese dieser Eiweißstoffe eignen, da ja die Gammaglobulin erzeugenden Plasmazellen erst 1–2 Wochen nach der Geburt erscheinen. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von FÜRTH und Mitarbeitern [18] beachtenswert, die nach der Immunofluoreszenzmethode im Milzgewebe von mehr als 20

TABELLE IV

Die Richtung der Konzentrationsveränderungen der einzelnen Immunglobuline zwischen der ersten-zweiten sowie der zweiten und dritten Untersuchung

Periode	Ig-G Globulin				Ig-A Globulin				Ig-M Globulin				Richtung der Veränderung	
	I-II		II-III		I-II		II-III		I-II		II-III			
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%		
Aufschlüsselung	reifgeboren	3	9,7	11	35,5	18	58,1	24	77,4	22	71,0	18	58,1	steigt
	frühgeboren	3	9,1	14	42,4	19	57,6	21	63,7	24	72,8	18	54,5	
	reifgeboren	25	80,6	18	58,1	10	32,2	4	12,9	4	12,9	9	29,0	sinkt
	frühgeboren	30	90,9	17	51,5	9	27,3	7	21,2	4	12,1	12	36,4	
	reifgeboren	3	9,7	2	6,4	3	9,7	3	9,7	5	16,1	4	12,9	unverändert
	frühgeboren	0	0	2	6,1	5	15,1	5	15,1	5	15,1	3	9,1	
	reifgeboren	31	100	31	100	31	100	31	100	31	100	31	100	Insgesamt
	frühgeboren	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100	

Wochen alten Feten IgG- und IgM-Globulin produzierende plasmazellenartige große Lymphozyten und außerdem im Milzgewebe und im peripheren Blut ausschließlich IgM-Globulin enthaltende kleine Lymphozyten festgestellt haben. Die erwähnten Autoren sahen bei Feten kein auf die Produktion von IgA-Globulin deutendes Anzeichen, SCHNEEGANS und Mitarbeiter [52] teilten indessen mit, daß sie IgA-Globulin im Serum von Feten nachzuweisen vermochten. Aus dieser Tatsache sowie aus der Entwicklung der Serumkonzentration nach der Geburt schließen auch diese Autoren, daß beta<sub>2</sub>-Immunglobuline nicht plazentar in die Frucht gelangen. Es scheint demnach, daß die frühzeitige selbständige Bildung dieser beiden Immunglobuline nicht an die Anwesenheit der Gammaglobulin erzeugenden vollentwickelten Plasmazellen gebunden ist. Nachdem aber diesbezügliche beweiskräftige Untersuchungsbefunde heute noch fehlen, sind unsere Kenntnisse über die Herkunft, den Zeitpunkt des Erscheinens und über die Gestaltung der Serumkonzentration der Immuneiweißstoffe bei Neugeborenen noch unvollständig. Aus unseren Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die Frucht bzw. das Neugeborene im Gegensatz zur früheren Auffassung nicht lediglich als ein passiver Rezipient angesehen werden kann, weil zahlreiche Momente auf eine aktive Mitwirkung in der Entwicklung seines Immunstatus hinweisen. Diese aktive Mitwirkung kann selbst bei biologisch reifen Säuglingen von zahlreichen exogenen Wirkungen

beeinflußt bzw. erschwert werden, woraus sich zugleich — insbesondere bei Frühgeborenen — eine Veränderung im physiologischen Reifungsprozeß der Immuneiweißstoffe ergibt. Es ist die Aufgabe der täglichen Praxis, die unerwünschten Effekte der exogenen Wirkungen und Eingriffe auf ein Mindestmaß zu beschränken.

\* \* \*

Für das antihuman Pferdeserum bedanken wir uns auch an dieser Stelle dem Institut für Impfstoffforschung Human, Budapest.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der Konzentration von Gammaglobulin und beta<sub>2</sub>-Globulinen wurde in den ersten 48 Stunden nach der Geburt sowie im Alter von 2 Wochen und 3 Monaten im Serum von 31 reifgeborenen Säuglingen und 33 Frühgeborenen untersucht.

Die Selbstkontrolluntersuchungen gestatten folgende Schlußfolgerungen:

1. Im I. Trimenon folgt Gammaglobulin der Tendenz der papierelektrophoretisch gewonnenen Werte.

2. Die beta<sub>2</sub>-Globuline können in etwa 2/3 der Fälle und IgM-Globulin etwas häufiger bereits anlässlich der ersten Untersuchung nachgewiesen werden.

3. In allen untersuchten Perioden schwankt die Konzentration innerhalb weiter Grenzen, dennoch ist die Erhöhung insbesondere des IgM-Globulinspiegels schon im Alter von 2 Wochen zu beobachten; indessen bleiben die Konzentrationen auch im

Alter von 3 Monaten unter dem Erwachsenenwert.

4. Die beta<sub>2</sub>-Globulinwerte zeigen bei Frühgeborenen — im Gegensatz

zu Gammaglobulin — im Vergleich zu den Werten der reifen Säuglinge nur geringe Unterschiede.

#### LITERATUR

1. ANGELOPOULOS, B., BECHRAKIS, G.: Electrophoretic analysis of serum proteins, lipoproteins, and glycoproteins in healthy newborn infants, older infants, and children in Greece. *J. Pediat.* **57**, 66 (1960).
2. BACKHAUSZ, R., VERES, G., VETŐ, I.: Recherches immunologiques sur des gamma-globulines. Examen des antigènes et des anticorps à l'aide des méthodes d'immuno-électrophorèse et d'hémagglutination. — C. R. Symposium International d'Immunologie, Opatija 1959. S. 415—430.
3. BOORMAN, K.E., DODD, B.E., GUNTHER, M.: A consideration of colostrum and milk as sources of antibodies which may be transferred to the newborn baby. — *Arch. Dis. Childh.* **33**, 24 (1958).
4. BOWMAN, J.M.: Absorption of isohemagglutinins in the newborn. — *Pediatrics* **16**, 438 (1955).
5. BRIDGES, R.A., CONDIE, R.M., ZAK, S.J., GOOD, R.A.: The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. — *J. Lab. clin. Med.* **53**, 331 (1959).
6. COHEN, S.G.: The placental transmission of antibodies and serum gamma-globulins. — *J. infect. Dis.* **87**, 291 (1950).
7. 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).
8. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J.: Plasma- und Blutvolumen bei Frühgeborenen im I. Trimenon. — *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **7**, 65 (1966).
9. CSORBA, S.: Durch Plasmavolumenbestimmung ermittelte Werte des zirkulierenden Serumweißes bei Frühgeborenen im ersten Trimenon. — *Z. Kinderheilk.* **99**, 263 (1967).
10. DANCIS, J., OSBORN, J.J., KUNZ, H.W.: Studies of the immunology of the newborn infant. IV. Antibody formation in the premature infant. — *Pediatrics* **12**, 251 (1953).
11. DANCIS, J., BRAVERMAN, N., LIND, J.: Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta. — *J. clin. Invest.* **36**, 398 (1957).
12. DIETEL, V., LOHMANN, D.: Die Entwicklung der Serumweißkörper bei Frühgeborenen. — *Z. Kinderheilk.* **84**, 560 (1960).
13. EWERBECK, H., LEVENS, H.E.: Bildung der Serumweißkörper des kindlichen Organismus bis zur Geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen Serumweiß-Spektrum während der Schwangerschaft. — *M Schr. Kinderheilk.* **98**, 436 (1950).
14. EWERBECK, H., LEVENS, H.E.: Über die Bildung der Serumweißkörper und der Placenta sowie ihren Beitrag am Fettstoffwechsel des Feten. — *M Schr. Kinderheilk.* **99**, 297 (1951).
15. FRANKLIN, E.C., KUNKEL, H.G.: Immunology differences between the 19-S and 7-S components of normal human gammaglobulin. — *J. Immunol.* **78**, 11 (1957).
16. FRANKLIN, E.C., KUNKEL, H.G.: Comparative levels of high molecular weight (19-S) gamma globulin in maternal and umbilical cord sera. — *J. Lab. clin. Med.* **52**, 724 (1958).
17. FELLMANN, K.: Studies on the behaviour of immunoglobulins in the blood serum of premature, newborn and older infants, under normal and pathological conditions. — *Pediat. pol.* **39**, 153 (1964).
18. FURTH, R., SCHUIT, H.R.E., HJLMANS, W.: The immunological development of the human fetus. — *J. exp. Med.* **122**, 1173 (1965).
19. GRABAR, P., WILLIAMS, C. A.: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au serum sanguin. — *Biochim. biophys. Acta* **10**, 193 (1953).
20. GRABAR, P., WILLIAMS, C. A.: Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques. — *Biochim. biophys. Acta* **17**, 67 (1955).
21. GRABAR, P., BURTIN, P.: Analyse immuno-électrophorétique. — Masson, Paris 1960.



22. GRASSMANN, W., HANNIG, K.: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. — *Z. physiol. Chem.* **290**, 1 (1952).
23. GREENBAUM, D. S., MILLER, L., FLEMINGTON, N. J.: Antibody in milk and its role in passive immunization. — *J. Lab. clin. Med.* **55**, 229 (1960).
24. GUGLER, E., VON MURALT, G., BÜTLER, R.: Die immunoelektrophoretische Analyse der menschlichen Serumproteine. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 703 (1959).
25. GUGLER, E., VON MURALT, G.: Über immunoelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilch-Proteinen. — *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 925 (1959).
26. HITZIG, W. H.: Die physiologische Entwicklung der „Immunglobuline“ (Gamma- und Beta<sub>2</sub>-Globuline). — *Helv. paediat. Acta* **12**, 596 (1957).
27. HITZIG, W. H.: Über die transplazentare Übertragung von Antikörpern. — *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 1249 (1959).
28. HITZIG, W. H., SCHEIDEGGER, J. J., BÜTLER, R., GUGLER, E., HÄSSIG, A.: Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline. — *Helv. med. Acta* **26**, 142 (1959).
29. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. — *Helv. paediat. Acta* **16**, 46 (1961).
30. HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. — Springer, Berlin 1963.
31. KARTE, H.: Die immunoelektrophorese in der Pädiatrie. — *Klin. Wschr.* **37**, 571 (1959).
32. KARTE, H.: Immunoelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. — *Mscr. Kinderheilk.* **107**, 108 (1959).
33. KOLTAY, M., ÉBREY, B. P.: Frequency of hypogammaglobulinaemia and its significance in pediatrics. — *Ann. paediat. (Basel)* **201**, 296 (1963).
34. KOLTAY, M., BACKHAUSZ, R., BÁTORY, G., VIRÁG, I.: Bestimmung der Beta<sub>2</sub>M- (IgM)-Globuline in Seren von Neugeborenen und Säuglingen. — *Z. Immun.-Forsch.* **130**, 368 (1966).
35. LEVY, F. M.: Evolution de l'immunité chez le nouveau-né et le nourrisson. — *Rev. Immunol. (Paris)* **24**, 31 (1960).
36. MARTIN DU PAN, R., SCHEIDEGGER, J. J., ROULET, H.: Étude électrophorétique des protéines sériques chez le prématuré pendant les 4 premières années de sa vie. — *Arch. franç. Pédiat.* **10**, 1013 (1953).
37. MARTIN DU PAN, R., SCHEIDEGGER, J. J.: Étude électrophorétique des protéines sériques du prématuré et du nouveau-né. — *Ann. paediat. (Basel)* **182**, 30 (1954).
38. 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).
39. MARTIN, E., SCHEIDEGGER, J. J., GRABAR, P., WILLIAMS, C. A.: L'analyse immuno-électrophorétique de sérum sanguin. — *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **10**, 193 (1954).
40. MARTIN, E., SCHEIDEGGER, J. J.: Aperçu des renseignements fournis par l'immuno-électrophorèse. — *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **13**, 526 (1957).
41. VON MURALT, G., GUGLER, E.: Die Reifung der Immunglobuline. — *Helv. med. Acta* **26**, 410 (1959).
42. NORTON, P. M., KUNZ, H., PRATT, E. L.: Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infant. — *Pediatrics* **10**, 527 (1952).
43. OSBORN, J. J.: Studies of the immunology of the newborn infant. I. Age and antibody production. — *Pediatrics* **9**, 736 (1952).
44. OSBORN, J. J., DANCIS, J., JULIA, J. F.: Immunology of the newborn infant. II. Interference with active immunization by passive transplacental circulating antibody. — *Pediatrics* **10**, 328 (1952).
45. 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).
46. ROTH, N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immunglobuline Beta<sub>2</sub>A und Beta<sub>2</sub>M im Neugeborenen- und Kindesalter. — *Ann. paediat. (Basel)* **199**, 548 (1962).
47. SAITO, M., GITTLEMAN, I. F., PINCUS, J. B., SOBEL, A. E.: Plasma protein pattern in premature infants of varying weights on the first day of life. — *Pediatrics* **17**, 657 (1956).
48. SCHEIDEGGER, J. J.: Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse. — *Int. Arch. Allergy* **7**, 103 (1955).
49. SCHEIDEGGER, J. J., MARTIN, E., RIOTTON, G.: L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours du développement fœtal. — *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 224 (1956).
50. 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).
51. SCHMIDT, G. W.: Über die Veränderungen

- gen des Serumeiweißes im Säuglingsalter. — *Med. Klin.* **53**, 474 (1958).
52. SCHNEEGANS, E., VON MURALT, G., BÜTLER, R., HEUMANN, G.: Immunologische Probleme bei Frühgeborenen. — *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **7**, 213 (1966).
  53. SCHULTZE, H. E.: The synthesis of antibodies and proteins. — *Clin. chim. Acta* **4**, 610 (1959).
  54. SEVERI, F., MATTEIS, A.: Comportamento delle proteine seriche nel nato immaturo dal quarto mese al terzo anno di età. — *Aggiorn. pediat.* **10**, 351 (1959).
  55. SILVERSTEIN, A. M., LUKES, R. J.: Fetal response to antigenic stimulus. I. Plasmacellular and lymphoid reactions in the human fetus to intrauterine infection. — *Lab. Invest.* **11**, 918 (1962).
  56. SMITH, R. T. in: Ciba Foundation Symposium on the Cellular basis of antibody formation. Churchill, London 1960.
  57. THORBECKE, G. J., KEUNING, F. J.: Antibody and gamma-globulin formation in vitro in haemopoietic organs. — *J. infect. Dis.* **63**, 157 (1956).
  58. TUDVAD, F., BIRCH-ANDERSEN, A., MARNER, I. L.: Serum protein values in premature infants. Paperoelectrophoresis. — *Acta paediat. (Uppsala)* **46**, 329 (1957).
  59. VAHLQUIST, B. C.: Immunity of full-term newborns and prematures. — *Lancet* **1**, 256 (1949).
  60. VAHLQUIST, B. C.: The transfer of antibodies from mother to offspring. — *Advanc. Pediat.* **10**, 305 (1958).
  61. VAHLQUIST, G.: Neonatal immunity. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 729 (1960).
  62. VIVELL, O., SICK, T.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. — *Z. Kinderheilk.* **84**, 349 (1960).
  63. VIVELL, O., SICK, T., LIPS, G.: Nachweis von Beta<sub>2</sub>-Fraktionen im Nabelschnurserum. — *Klin. Wschr.* **38**, 721 (1960).
  64. WERDER-KIND, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. — *Helv. paediat. Acta* **18**, 450 (1963).
  65. ZAK, S. J., GOOD, R. A.: Immunochemical studies of human serum gamma globulins. — *J. clin. Invest.* **38**, 579 (1959).
  66. ZAPP, E.: Immunelektrophoretische Untersuchungen zur Herkunft des Gamma-Globulins beim Neugeborenen. — *Mscr. Kinderheilk.* **103**, 120 (1960).
  67. ZAPP, E., KEUTEL, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über das Serumeiweißbild bei Mütter und Neugeborenen und über die Plazentaproteine. — *Clin. chim. Acta* **5**, 366 (1960).
  68. ZIMÁNYI, I., BARANYAI, P.: Hypoglobulinämisches Syndrom im Kleinkinderalter. — *Ann. paediat. (Basel)* **188**, 16 (1957).

DR. S. CSORBA  
Gyermekklinika  
DEBRECEN, UNGARN