

Dynamische Änderung der immunologischen Verhältnisse im Säuglingsalter

Von

ÉVA KAISER und TERÉZ JOÓ SZABADOS

Kinderklinik der Medizinischen Universität Pécs
und Heim Pál-Kinderkrankenhaus Budapest

(Eingegangen am 19. Juni 1972)

Bei Neugeborenen mit verschiedenem Gestationsalter (24.—33. Woche, 34.—36. Woche, 37.—42. Woche) wurden bis zum Alter von 1 Jahr folgende Parameter laufend registriert: Serum-Gesamteiweißspiegel, die drei Haupt-Immunglobulinfraktionen (IgG, IgA und IgM) sowie zirkulierender Antikörperspiegel.

Betreffs der Gestaltung des Serum-Gesamteiweißwertes war zwischen den vor der 36. und nach der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen ein charakteristischer Unterschied vorzufinden, welcher bis zum Ende des 1. Lebensjahres bestand.

Im Laufe der quantitativen Bestimmung des IgG-Immunglobulins zeigte sich, daß zwischen den Säuglingen mit dem niedrigsten Gestationsalter und den zu Termin Geborenen ein signifikanter Unterschied besteht.

Hinsichtlich der IgA- und IgM-Immunglobuline ließen sich vom 3.—6. Monat an in allen drei Gestationsgruppen signifikante quantitative Abweichungen verzeichnen; der Entwicklungsgang war innerhalb der einzelnen Gestationsgruppen identisch.

Die Zahl der in den ersten Lebenstagen nachweisbaren Antikörper war bei den vor der 37. Gestationswoche geborenen Säuglingen signifikant niedriger, als bei den nach der 37. Woche Geborenen. Damit kann die gesteigerte Empfindlichkeit der Früh- und Neugeborenen gegenüber enteralen Infektionen erklärt werden.

Die Dynamik der postnatalen Adaptation ist eine Funktion der Synthese der biologisch aktiven Proteine, welche nicht durch die Gestationszeit, sondern eher durch die Stimulation der exogenen Antigene beeinflusst wird [8].

Die Immunglobuline bilden die biologisch wichtigste Gruppe der Antikörper. Diese Antikörper repräsentieren die Endprodukte der Immunantwort, die ein komplexer, gut registrierbarer Prozeß ist. Im Laufe dieses Prozesses werden durch verschiedene Antigene

Antikörperantworten ausgelöst und diese Antikörper reagieren nur mit dem stimulierenden Antigen.

Unter den drei Haupt-Immunglobulinen passiert IgG die Plazenta-Barriere. Das bei der Geburt im Nabelschnurblut vorfindbare IgG-Globulin ist fast gänzlich mütterlichen Ursprungs, welches sich im Fötus pränatal nur in Spuren nachweisen läßt, d. h. daß der bei der Geburt registrierbare IgG-Spiegel die Funktion der mütterlichen Serumkonzentration ist [1, 2, 3, 4, 6]. Nach

JANEWAY [7] synthetisiert die normale Frucht eine geringe Menge sämtlicher Globuline; seiner Ansicht nach verfügt der menschliche Fötus auch über eine gewisse Menge eigener IgG-, IgM- und IgA-Globuline. VAN FURTH und Mitarb. [13] haben mittels Immunfluoreszenz in den Milzzellen der menschlichen Frucht von der 20. Gestationswoche an IgG und IgM nachgewiesen; zu ähnlichen Ergebnissen führten die Knochenmarkuntersuchungen von MATSEN und Mitarb. [10]. MARTENSSON und FUDENBERG [9] untersuchten die fötale IgG-Produktion, wobei ihnen der Nachweis von IgG im Nabelschnurblut gelang, dessen Gm-Gruppen den väterlichen Globulinen ähnlich waren und bei der Mutter fehlten.

Hinsichtlich der für die Synthese der IgG- und IgM-Globuline verantwortlichen Reize sind mehrere Hypothesen bekannt geworden.

Hinsichtlich der IgA-Produktion im normalen Fötus gehen die Meinungen auseinander. Im allgemeinen wird angenommen, daß das perinatal vorfindbare IgA mütterlichen Ursprungs ist und die Produktion durch fötomaternale Infektionen — ohne die es keine fötale IgA-Produktion gibt — in Gang gesetzt wird.

CSORBA und Mitarb. [5] beobachteten im Serum von zu Termin geborenen und auch von frühgeborenen Säuglingen eine Konzentrationsverminderung, welche ihren Tiefpunkt im Alter von 3 Monaten erreichte, in manchen Fällen kam sogar ein für Agammaglobulinämie charakteristischer niedriger Spiegel vor.

MATERIAL UND METHODIK

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war die Registrierung der dynamischen Änderung des Immunglobulinspiegels von Säuglingen mit verschiedenem Gestationsalter, im Laufe des ersten Lebensjahrs und die parallele Bestimmung der zirkulierenden Antikörper.

Das Untersuchungsmaterial setzte sich aus 94 infektionsfreien gesunden Säuglingen zusammen.

In den mittels Venenpunktion gewonnenen Blutproben wurde nach Zentrifugierung, Serum-Gesamteiweiß-Bestimmung (mit dem Biuret-Verfahren), Papier- und WIEMESCHE Agargel-Elektrophorese, Immunelektrophorese (mit der SCHEIDEGERSCHEN Methode) durchgeführt. Zur quantitativen Bestimmung der drei Hauptimmunglobulin-Fractionen (IgG, IgA und IgM) diente die radiale Immundiffusions-Plattenmethode von MANCINI und CARBONARA, während die Bestimmung der zirkulierenden Antikörper mit dem von BACKHAUSZ ausgearbeiteten Immunogramm erfolgte: Zur Bestimmung kamen das gegen Salmonella Ty Vi, Ty O, Paratyphus A, B, Flexner 1, 2, 3, Sonne- und enteropathogene E. coli-Antigene gerichtete Antikörperviveau sowie die gegen Schaferythrozyten gerichteten Hetero- und die gegen A und B Erythrozyten gerichteten Iso-Antikörper. Nebst den in die IgM- und IgA-Gruppen gehörenden Antikörpern repräsentieren die Antikörper IgG-Typs das Anti-*a*-Staphylolysin, welches mittels Hämolysinhemmung untersucht wurde. Bei den immunelektrophoretischen Untersuchungen kamen polyvalentes antihuman Pferdeserum (Human 249) sowie monovalente anti-IgG, anti-IgM und anti-IgA Immunsereen zur Anwendung.

ERGEBNISSE

Die Gestaltung der Serum-Gesamteiw eißwerte veranschaulicht Abb. 1. Unser Material wurde der Gestationszeit entsprechend in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I: 25, zwischen der 24. und 33. Gestationswoche geborene Säuglinge; Gruppe II: 20, zwischen der 34. und 36. Gestationswoche auf die Welt gekommene Säuglinge und Gruppe III, Kontrollgruppe: 49, nach normaler Gestationszeit, nach der

37.—42. Woche geborene Säuglinge. Die erste Untersuchung fand bei sämtlichen Gruppen innerhalb der ersten 10 Lebenstage, und die darauffolgenden im Alter von 1, 3, 6 und 12 Monaten statt.

Im Einklang mit den Angaben von LINNEWEH [8] und SCHMIDT [12] meldete sich im ersten Lebensmonat bei allen drei Gruppen eine Verminderung des Serum-Eiweißspiegels, hiernach begannen sich die Werte zu erhöhen und erreichten oder übertrafen im

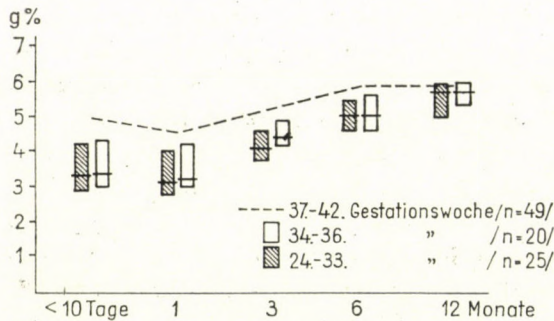


ABB. 1. Signifikanz der durchschnittlichen Abweichung zwischen den vor der 36. und nach der 37. Gestationswoche Geborenen

10tägige	t = 32,40	p < 0,001
1monatige	t = 14,50	p < 0,001
3monatige	t = 12,30	p < 0,001
6monatige	t = 9,90	p < 0,001
12monatige	t = 1,53	p > 0,10

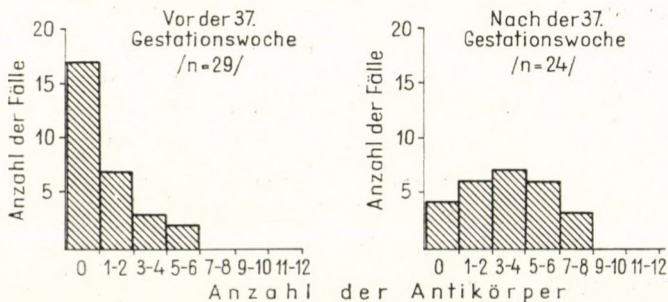


ABB. 2. Verteilung der am 1. Lebenstag nachgewiesenen enteralen Antikörper
 Untersuchte Antikörper: S. typhi Vi; S. typhi O; S. paratyphi A.; S. paratyphi B.; Sh. flexneri 1/b; Sh. flexneri 2a; Sh. flexneri 3; Sh. sonnei; E. coli O26, E. coli O55, E. coli O86, E. coli 111.

dritten Monat die im Laufe der ersten 10 Tage registrierte Konzentration. In den ersten beiden Gruppen vollzog sich die Erhöhung der Serum-Eiweißwerte wesentlich langsamer, annähernde Normalwerte konnten nur im 6. Monat vorgefunden werden; eine den gleichaltrigen, zu Termin geborenen Säuglingen entsprechende Konzentration ließ sich indessen erst am Ende des ersten Lebensjahrs verzeichnen. Die Ergebnisse wiesen somit auf eine signifikante Abweichung in Funktion der Gestationszeit; auffallend war der im Vergleich zu den reifen Neugeborenen vorgefundene niedrigere Wert bei den vor der 36. Gestationswoche geborenen Säuglingen.

Die Resultate der quantitativen Untersuchungen sind in Tabelle I dargestellt: Wie ersichtlich, ist jener Zeitpunkt, in dem sich der IgG-Spiegel des Säuglings auf etwa die Hälfte des im Laufe der ersten 10 Tage registrierten Wertes vermindert, unterschiedlich. Den niedrigsten IgG-Spiegel fanden wir im Alter von ungefähr 3 Monaten und zwar betrug der Durchschnittswert bei den Säuglingen mit niedrigem Gewicht 400 mg% und bei den eutrophischen, zu Termin Geborenen 460 mg%. Von MURALT [11] hat die niedrigsten IgG-Werte im Laufe der 6.—10. Lebenswoche beobachtet. Nach dem ersten Trimenon vollzog sich als Ergebnis der endogenen IgG-Produktion bis zum Ende des 1. Lebensjahres eine langsame Erhöhung der IgG-Konzentration, die bis zu diesem Zeitpunkt einen Durchschnittswert von 700 mg% erreichte. Physiologische Varianten, welche

wesentlich unter diesem Niveau geblieben waren, kamen in unserem Untersuchungsmaterial nicht vor.

Bei den beiden Frühgeborenen-Gruppen konnte bis zum Alter von 1 Monat keine bewertbare Menge von IgG-Globulin nachgewiesen werden; von diesem Zeitpunkt an setzte sich eine langsame Konzentrationserhöhung in Gang, am Ende des ersten Lebensjahres beliefen sich die Werte bereits auf 20% des Erwachsenenwertes.

IgM konnte in den ersten beiden Gruppen nach der Geburt nicht nachgewiesen werden; bei den reifen Neugeborenen betrug der Durchschnittswert 15 mg%. Vom 3. Monat an begann eine langsame Konzentrationserhöhung, die bis zum Ende des ersten Lebensjahres anhielt. In der eutrophischen Gruppe erreichte der IgM-Wert im 6. Monat die Hälfte des Erwachsenenwertes und stieg in der Folge soweit an, daß bei den 1jährigen Säuglingen bereits nahezu mit den durchschnittlichen Erwachsenenwerten übereinstimmende Konzentrationen vorzufinden waren.

Die angeführten Angaben erlauben die Feststellung, daß zwischen den Frühgeborenen (Gruppe I und II) und den zur rechten Zeit auf die Welt gekommenen eutrophischen Säuglingen (Gruppe III) hinsichtlich der Konzentration der drei Immunglobulinfraktionen ein signifikanter Unterschied besteht.

Die bei 24 zu Termin Geborenen und bei 29 Frühgeborenen durchgeführten immunographischen Untersuchungen ergaben dementsprechend,

ob es sich um einen vor oder nach der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säugling handelte, abweichende Ergebnisse. Die untersuchten 12 enteralen Antikörper fehlten bei 4 von 24 zu Termin Geborenen, und bei 17 von 29 Frühgeborenen. Die niedrige Konzentration oder das Fehlen der gegen die enteralen Krankheitserreger gerichteten Antikörper im Neugeborenenserum hängt aller Wahrscheinlichkeit nach damit zusammen, daß es sich hierbei um die Plazentabarriere nicht passierende Substanzen IgM- oder IgA-Typs handelt. Die Kenntnis dieses Umstands ist wegen der im Neugeborenen- und Säuglingsalter vorkommenden schweren pathogenen *E. coli*, *Klebsiella* usw. Infektionen von Wichtigkeit. In der Gruppe der reifen Neugeborenen war die Anzahl der Fälle, in denen mehrere Antikörper nachgewiesen werden konnten, wesentlich höher, als in der Gruppe der Frühgeborenen. Hinsichtlich des Anti- α -Staphylolysin-spiegels ließ sich unter den untersuchten Gruppen keine bewertbare Abweichung erkennen. Nach Ausschcheidung der maternalen Antikörper meldete sich in der Erscheinung der untersuchten zirkulierenden Antikörper unter den Säuglingen mit verschiedenem Gestationsalter bis zum Ende des ersten Lebensjahres kein charakteristischer Unterschied.

BESPRECHUNG

Wie wohlbekannt, verschwinden die transplazentar erworbenen mütterlichen Antikörper postnatal dem

normalen Katabolismus des IgG entsprechend stufenweise aus dem Organismus des Neugeborenen, bis sich schließlich die eigene Immunproduktion des Säuglings in Gang setzt.

Nach unseren Beobachtungen hängen Intensität des Abbaus und Ausmaß der Synthese auch vom Gestationsalter ab. In Hinblick auf den absoluten Wert der Serum-Gesamteiweißkonzentration besteht zwischen den vor und nach der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen ein wesentlicher Unterschied, die Dynamik der Änderung ist aber in allen Gruppen dieselbe, und die sich aus der Gestationszeit ergebenden quantitativen Abweichungen gleichen sich ungefähr im 12. Lebensmonat aus.

IgG, das einzige aktiv transportierte Immunglobulin, konnte in jeder der drei Gruppen nachgewiesen werden, bei den vor der 37. Gestationswoche Geborenen lagen aber die in mg% ausgedrückten Werte etwas niedriger. In den ersten drei Lebensmonaten vollzieht sich in allen drei Gruppen (nach und vor der 36. bzw. vor der 34. Gestationswoche geborene Säuglinge) eine Konzentrationsverminderung, so daß im Alter von 3 Monaten der IgG-Spiegel nicht einmal die Hälfte des Ausgangswertes erreicht.

Meßbare Mengen von IgA konnten im Laufe der ersten 10 Lebenstage in keiner Gruppe nachgewiesen werden, bei den vor der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen gelang dies im Alter von 1 Monat nicht. Mit

TABELLE I
Immunglobulinwerte

	Lebensalter	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	Se-Eiweiß g%
Normal	Erwachsene	1200—1400	200—400	100	7,4
Gestationsalter	10 Tage	1000	—	—	4,3
24—33 Wochen	1 Monat	530	—	20	4,0
(820—2130 g)	3 Monate	400	10	32	5,1
	6 „	460	20	40	6,0
	12 „	650	30	70	6,7
Gestationsalter	10 Tage	1030	—	—	4,4
34—36 Wochen	1 Monat	560	—	20	4,2
(1600—2600 g)	3 Monate	440	12	35	5,4
	6 „	480	25	45	6,0
	12 „	660	35	75	6,8
Gestationsalter	10 Tage	1200	—	15	5,9
37—42 Wochen	1 Monat	620	10	30	5,6
(2440—4900 g)	3 Monate	460	15	45	6,2
	6 „	500	30	50	6,8
	12 „	700	40	90	6,8

Signifikanz der allgemeinen Abweichung in bezug auf IgG-Immunglobulin zwischen den vor der 34. Woche und nach der 37. Woche Geborenen: $t = 3,10$, $p < 0,005$

In bezug auf IgA-Immunglobulin besteht unter den drei Gruppen, deren Gestationsalter verschieden ist, ein signifikanter Unterschied:

Zwischen der 24. und 33. Woche und der 34. und 36. Woche: $t = 2,89$, $p < 0,005$.

Zwischen der 34. und 36. Woche und der 37. und 42. Woche: $t = 3,61$, $p < 0,001$.

In bezug auf IgM-Immunglobulin besteht zwischen den beiden Gruppen mit niedrigem Gestationsalter vom 1. Lebensmonat an kein charakteristischer Unterschied, vom 6. Lebensmonat an lassen sich aber unter den drei Gruppen, deren Gestationsalter unterschiedlich ist, signifikante Abweichungen erkennen.

Zwischen der 24. und 33. Woche und der 34. und 36. Woche: $t = 2,55$, $p < 0,01$.

Zwischen der 34. und 36. Woche und der 37. und 42. Woche: $t = 5,09$, $p < 0,001$.

qualitativer Immunelektrophorese ließ sich dagegen die Anwesenheit des IgG bis zum 10. Lebenstag in der Mehrzahl der Fälle nachweisen

(auf dem Streifen erschien ein blasser Präzipitationsbogen). Bei den nach der 37. Gestationswoche Geborenen machten die Werte im Durchschnitt 10 mg% aus, während bei den Frühgeborenenengruppen dieser Wert nur im Alter von etwa 3 Monaten zu registrieren war. Dieser Unterschied glich sich nicht einmal bis zum Ende des ersten Lebensjahres aus, die quantitativen Daten der beiden Frühgeborenenengruppen sind nur annähernd dieselben, wie die der rechtzeitig geborenen Säuglinge.

IgM konnte in den ersten 10 Tagen nur bei den nach der 37. Gestationswoche Geborenen nachgewiesen werden; bei den beiden Gruppen der vor der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen waren meßbare IgM-Mengen nur nach dem ersten Lebensmonat vorzufinden, die Werte lagen aber niedriger als bei

den reifen Neugeborenen. Nach diesem Zeitpunkt erhöhte sich die IgM-Konzentration auch in diesen beiden Gruppen, am Ende des ersten Lebensjahres sind die Werte aber immer noch etwas niedriger, als bei den nach der 37. Gestationswoche Geborenen. Mit der SCHEIDEGGERSchen Methode war IgM praktisch in jedem Fall nachzuweisen.

Unsere Beobachtungen können bei der Bewertung der Immunantworten der im Neugeborenen- und Säuglingsalter aufgetretener Infektionen als Grundlage zu einem Vergleich bzw. der Erkennung der auslösenden Ursache dienen. Im Einklang mit zahlreichen Literaturangaben gelangten auch wir zur Feststellung, daß der IgG-Spiegel der reifen Neugeborenen mit dem Erwachsenenwert übereinstimmt, bei den Frühgeborenen dagegen eine niedrigere Konzentration vorzufinden ist. Auf Wirkung der sich nach der Geburt laufend wiederholenden Antigenreize entwickelt sich das lymphoretikuläre Zellsystem der Frühgeborenen gleichmäßig, es beginnt die Immunglobulinproduktion und der Gang der Entwicklung verläuft dem der reifen Früchte parallel. Anschließend sei betont, daß sich die IgM-Konzentration in allen drei untersuchten Gruppen in bedeutenderem Maße erhöhte und bis zum Ende des ersten Lebensjahres die Erwachsenenwerte fast erreichte, während die IgA-Konzentration einen mäßigeren Anstieg zeigte, so daß diese Werte im Alter von 1 Jahr noch weit von den Normalwerten der Erwachsenen zurückblieben.

LITERATUR

1. ALLANSMITH, M., MCCLELLAN, B. H., BUTTERWORTH, M., MALONEY, J. R.: The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediat.* **72**, 276 (1968).
2. BARANYAI, P., KOVÁCS, E., NAGY, I.: Serum immunoglobulin-szintek koraszülöttekben. *Gyermekgyógyászat* **22**, 460 (1971).
3. BERG, T.: Immunoglobulin levels in infants with low birth weights. *Acta paediat. scand.* **57**, 36 (1968).
4. BERG, T., NILSSON, B. A.: The foetal development of serum levels of IgG and IgM. *Acta paediat. scand.* **58**, 577 (1969).
5. CSORBA, S., KÁVAI, M., KARMAZSIN L.: Untersuchungen über die Immuneiweiß-Stoffe (IgG-, IgA-, IgM-Globulin) bei reif- und frühgeborenen Säuglingen in den Monaten nach der Geburt. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **3**, 405 (1965).
6. HOBBS, J. R., DAVIS, J. A.: Serum G globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* **1**, 757 (1968).
7. JANEWAY, CH.: The immunological system of the child. *Arch. Dis. Childh.* **41**, 358 (1966).
8. LINNEWEH, F.: Postnatale Adaptation. *Fortschr. Päd.* **1**, 1 (1965).
9. MARTENSSON, L., FUDENBERG, H. H.: Gm genes and gamma G globulin synthesis in the human foetus. *J. Immunol.* **94**, 514 (1965).
10. MATSEN, J. M., HEIMLICH, E. M., BUSSE, R. J.: Fetal immunoglobulins: immunofluorescent identification and localisation in bone marrow. *Ann. Allergol.* **25**, 607 (1967).
11. VON MURALT, G.: Die Immunglobuline beim Embryo, Neugeborenen und Säugling. *Fortschr. Päd.* **1**, 31 (1965).
12. SCHMIDT, G. W.: Über das Verhalten des Serumweißgehaltes im ersten Lebensjahr. *Z. Kinderheilk.* **476**, 1952 (1971).
13. VAN FURTH, R., SCHUIT, H. R. E., HIJMANS, W.: The immunological development of the human foetus. *J. exp. Med.* **122**, 1173 (1965).

DR. É. KAISER

Gyermekklinika
7601 Pécs, Ungarn