

Untersuchung der Immunglobuline und spezifischen Antikörper im Serum von Föten und Neugeborenen

Von

S. CSORBA, Judit JEZERNICZKY und Éva DVORÁČSEK

Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 21. Oktober 1973)

Im mittels Herz- bzw. Venenpunktion gewonnenen Blut von wegen Gebärmuttermundinsuffizienz abortierten und darauffolgend verstorbenen Föten, Frühgeborenen sowie reifen Neugeborenen wurden der Reifeprozess des Serum-eiweißes, sowie die maternal-fötalen Verhältnisse der Immuneiweiße, der speziellen antibakteriellen Antikörper und des Serum-Transferrins untersucht.

Die vom IV. Fötalmonat in monatlicher Aufschlüsselung zusammengestellten Ergebnisse zeigten, daß sich die Serum-Gesamteiweiß-Konzentration der Frucht im Laufe der Schwangerschaft relativ gleichmäßig erhöht, obwohl sich in der Zusammensetzung des Serum-Eiweißes mittlerweile bedeutende Änderungen abspielen. Anstatt der im IV. Monat registrierbaren 10—12 Fraktionen, gibt es bei der Geburt bereits 20—25 Fraktionen, außerdem ändert sich auch das Verhältnis der einzelnen Eiweißfraktionen untereinander und zum Gesamteiweiß. Das Albumin verringert sich im fötalen Serum z.B. von 90% auf 60%, während sich sein Wert auf mehr als das Doppelte erhöht. Das Verhalten der einzelnen Globulinfraktionen, unter denen in vorliegender Arbeit in erster Linie die Gestaltung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) sowie des Transferrins registriert wurden, weist aber bedeutende Unterschiede auf. Im Zusammenhang damit konnte festgestellt werden, daß das aus dem mütterlichen Organismus frei transportierte IgG bereits im IV. fötalen Monat in meßbarer Konzentration anwesend ist, eine bedeutendere Konzentrationserhöhung aber nur nach dem VI. Monat in Erscheinung tritt, bis sich schließlich am Ende der Schwangerschaft eine noch intensivere Titererhöhung registrieren läßt. IgA war vor dem VIII. Monat quantitativ nicht meßbar und sogar die einige mg% ausmachenden Durchschnittswerte in der darauffolgenden Zeit bzw. bei der Geburt sind nur deshalb wahrnehmbar, weil durch die wenigen Werte um 20 mg% die in der Mehrzahl ermittelten „0“ Werte ausgeglichen werden. IgM kann im fötalen Serum vom VII. Monat an quantitativ gemessen werden, obwohl der Durchschnitt auch hier durch einige extrem hohe Werte beeinflusst wird. Bei der Geburt kann IgM praktisch in jedem Serum nachgewiesen werden.

Die maternalen-fötalen Verhältnisse der auf dem Immunogramm angeführten spezifischen antibakteriellen Antikörper sprechen dafür, daß das Neugeborene den gramnegativen Bakterien gegenüber praktisch ungeschützt ist. Die unzureichende Widerstandsfähigkeit gegenüber *E. coli* unterstützt auch die Gestaltung der Proportion des im spezifischen Immunschutz eine Rolle spielenden gebundenen und freien Transferrins.

Die Fragen wird besprochen, weshalb die mit *Staphylococcus-Alpha*-Antitoxin relativ gut versorgten Neugeborenen gegenüber *Staphylococcus*-Infektionen empfindlich sind und weshalb der Antikörper IgM-Typs ansonsten leicht produzierende Säugling auf eine *E. coli*-Infektion nicht mit entsprechender, spezifischer Antikörperproduktion reagiert.

Seitdem EHRlich die Möglichkeit des plazentaren Transfers der Immunität experimentell bewiesen hat, herrschte lange Zeit hindurch die Ansicht, daß die fötalen Antikörper ausnahmslos von der Mutter stammen und daß weder die Frucht, noch das Neugeborene zu einer aktiven Immunantwort fähig sind. Seit einiger Zeit ist es aber bekannt, daß einerseits nicht jeder mütterliche Antikörper durch die Plazenta gelangt, andererseits daß die gewissen Antigeneinwirkungen ausgesetzte Frucht bereits im intrauterinen Leben zur Antikörperproduktion fähig ist [1, 13, 22, 23, 26, 29, 39, 48, 49, 58, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 77]. Demnach kann der Fötus in der Ausbildung seines Immunstatus eine aktive Rolle spielen und ist — im Gegensatz zur früheren Hypothese — kein einfacher Rezipient. Die Problematik des mütterlich-fötalen Transfers umfaßt aber auch heute noch zahlreiche offene Fragen und steht sowohl in der Human-, als auch in der Veterinärmedizin unverändert im Mittelpunkt des Interesses [6, 19, 29]. Das Interesse richtet sich hauptsächlich auf die Qualität der erworbenen und selbständig produzierten Antikörper, auf dem Zeitpunkt, in dem diese im fötalen Serum erscheinen, auf die Interferenz der passiv erworbenen — mütterlichen — Antikörper und auf die Eigenarten der Immunreaktionen der postnatal verabreichten Schutzimpfungen [15, 44, 50, 51, 52, 53, 62, 63, 66, 69, 70].

Die Probleme, die wir in vorliegender Arbeit untersuchten, sind wie folgt: Welchen Einfluß haben die

sich zur Serumeiweiß-Reife gesellenden dynamischen Änderungen in der fötalen Periode auf die Immunglobuline und auf das im spezifischen Abwehrmechanismus des Organismus eine Rolle spielende Transferrin; auf welche Weise gestalten sich die mütterlich-fötalen Verhältnisse der Antikörperversorgung gegenüber den am häufigsten vorkommenden bakteriellen Krankheitserregern und welcher Art sind die sich in der unmittelbaren postnatalen Phase abspielenden Serumeiweiß-Änderungen.

MATERIAL UND METHODIK

Das Untersuchungsmaterial bestand aus wegen Gebärmuttermund-Insuffizienz abortierten und darauffolgend verstorbenen Föten sowie aus Frühgeborenen und reifen Neugeborenen. Die Blutentnahme erfolgte in der ersten Gruppe mittels Herzpunktion und bei den anderen zwei Gruppen mittels Venenpunktion. Die von den Müttern gleichzeitig entnommenen Blutproben wurden ebenfalls analysiert. Die Zahl der untersuchten Früchte war vom IV. Fötalmonat beginnend in monatlicher Aufschlüsselung angegeben [4, 11, 9, 28, 21, 16], außerdem wurden die Untersuchungen bei 26 Neugeborenen und bei 19, 20 bzw. 32 1-, 2- bzw. 3monatigen Säuglingen vorgenommen.

Der Serumeiweiß-Gehalt wurde kjeldahlometrisch bestimmt, zur Analyse der einzelnen Eiweißfraktionen diente die auf die übliche Weise ausgeführte Papierelektrophorese. Immunglobuline und Transferrin wurden mit der von uns modifizierten MANCINISCHEN Technik [17, 37] bestimmt. Bei den Untersuchungen kamen mono- und polyvalente Antihuman-Immunsera (Budapest) zur Anwendung.

Das Immunogramm wurde nach der Methode von BACKHAUSZ und MERÉTEY [3] verfertigt; der Methode liegt das Prinzip

zugrunde, daß die auf gewisse Umweltsantigene einwirkenden Antikörper im Serum normaler Erwachsenen mit 80–90%iger Häufigkeit nachzuweisen sind. Unter den am häufigsten vorkommenden Antikörpern werden jene ausgewählt, deren Titer mit der Mikromethode leicht gemessen werden kann. So eignet sich z. B. zur Bestimmung des Titers der Anti-A- und Anti-B-Isohämagglutinine die direkte Hämagglutination und zur Analyse der Shigellen, Salmonellen und Escherichien die indirekte Methode, während der Titer des Staphylococcus-Alpha-Antitoxins mit der auf Hämolysehemmung beruhenden Mikromethode untersucht werden kann. Die in internationaler Einheit (IE) bzw. in Log 2 ausgedrückten Werte dieser Ergebnisse können im Kreisdiagramm dargestellt werden.

ERGEBNISSE

Auf Abbildung 1 sind nebst den Serum-Gesamteiweißwerten auch die in relativ % und g % ausgedrückten Albumin- und Globulinwerte angeführt. Der Verlauf der die Änderungen des Gesamteiweiß-Spiegels darstellenden Kurve zeigt, daß die Konzentrationssteigerung in der intrauterinen Periode gleichmäßig ist: zwischen dem IV. und VI. Monat beträgt die Konzentrationserhöhung im Durchschnitt 1,5 g %, zwischen dem VI. und VIII. Monat 1,6 g % und zwischen dem VIII. und X. Monat 1,3 g %. Was die Zusammensetzung anbelangt, ist es beachtenswert, daß das niedrige Gesamteiweiß zu Beginn etwa zu 90 % aus Albumin besteht und der Anstieg der g %-en Menge des letzterwähnten Eiweißes dadurch entsteht, daß sich die Proportion des Albumins innerhalb des stufenweise ansteigenden Eiweißes laufend vermindert.

Der Wert der Globuline zeigt von Beginn an, ob relativ % oder g % berücksichtigt werden, eine ansteigende Tendenz. Die Angaben der Tabelle I sprechen ferner dafür, daß die Serum-Eiweißwerte der im VII–VIII. Monat auf die Welt gekommenen Frühgeborenen im Vergleich zu den Werten der reifen Neugeborenen nicht so niedrig sind, wie das früher, anhand der Hypothese, daß sich die Serum-Eiweißkonzentration im IX–X. Schwangerschaftsmonat sprunghaft erhöht, angenommen wurde.

Aus den auf der rechten Seite der Abb. 1 angeführten Ergebnissen geht hervor, daß sich die Serum-Eiweißkonzentration nach der Geburt — mit einem Tiefpunkt im zweiten—dritten Monat — um mehr als 1 g % vermindert. Diese Verringerung bezieht sich nebst Beibehaltung der relativen Proportion sowohl auf Albumin, als auch auf Globulin. Anhand unserer früheren Arbeiten ist es aber bekannt, daß die Verringerung des Gesamt-Globulinspiegels im I. Trimester praktisch auf Gammaglobulin fällt.

Abb. 2 veranschaulicht die Werte der drei über Antikörper-Eigenschaften verfügenden Haupt-Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) in der Funktion der fötalen und extrauterinen Zeitperiode. Wie ersichtlich, vermochten wir selbst im Serum des jüngsten untersuchten Fötus in bewertbarer Menge IgG vorzufinden, eine bedeutendere Konzentrationserhöhung ließ sich aber nur nach dem VI. Monat registrieren: zwischen dem VI. und VII. Monat verdoppelt sich die IgG-

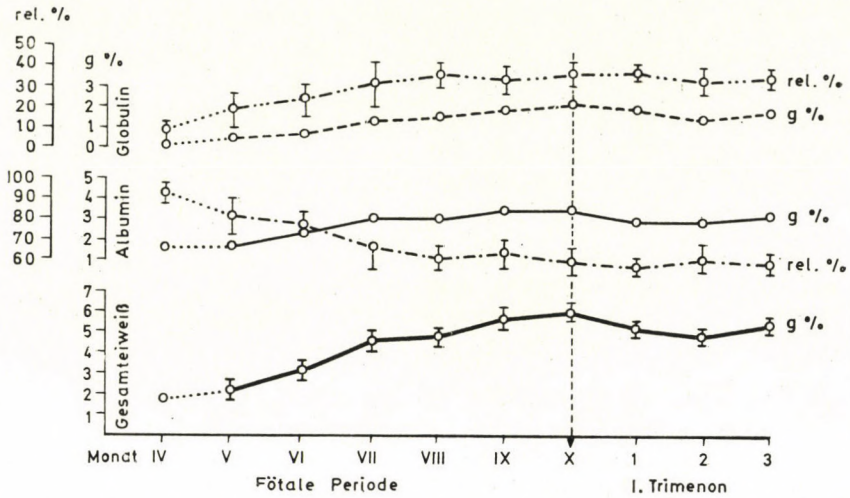


ABB. 1. Gestaltung des Serum-Gesamteiweißes sowie des Albumins und Globulins in der fötalen Periode und im I. Trimenon. (Die Punktierung der Kurven zwischen dem IV. und V. Monat erfolgte wegen der geringen Zahl — 4 — der Fälle)

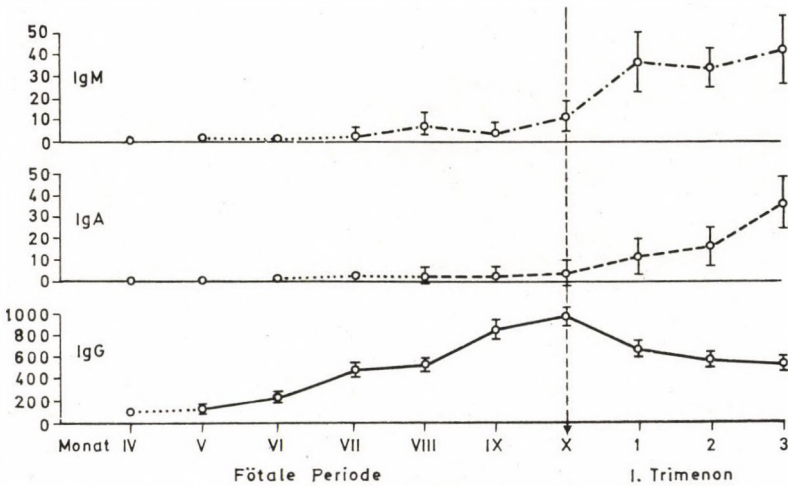


ABB. 2. Konzentration von IgG, IgA und IgM in der fötalen Periode und im I. Trimenon. (Bedeutung der Punktierung der Initialabschnitte der Kurven: IgG: geringe Fallzahl; IgA und IgM: die sich auf der Immunoplate eventuell zeigende Präzipitation konnte quantitativ nicht gemessen werden)

Konzentration. Die intensivste Konzentrationserhöhung vollzieht sich aber in den beiden letzten fötalen Monaten, was — im Gegensatz zur Gesamteiweiß-Versorgung — zur Fol-

ge hat, daß das vor dieser Zeit auf die Welt gekommene Frühgeborene im Vergleich zu den reifen Neugeborenen einen bedeutenden IgG-Mangel aufweist.

In der von uns untersuchten frühesten Zeitperiode waren weder IgA noch IgM nachzuweisen; nicht einmal die bis zum VII. bzw. VIII. fötalen Monat beobachtete Präzipitation war quantitativ meßbar. In den darauffolgenden Monaten gaben wir für IgA einen Durchschnittswert von 2–3 mg% und für IgM von 2–8 mg% an. Es sei aber betont, daß eine meßbare IgA- bzw. IgM-Konzentration nur in 10 bzw. 30% der in dieser Periode untersuchten Sera nachzuweisen war, in einigen Fällen kamen jedoch Werte über 20% vor. Ohne diese Fälle würde sich die durchschnittliche IgA-Konzentration bei der Geburt dem Nullpunkt annähern, während IgM in einer Konzentration von 5–10 mg% fast stets anwesend ist.

Im Neugeborenenalter vermindert sich die IgG-Konzentration rasch: im 1monatigen Alter können 2/3 des ursprünglichen Wertes und im Alter von 2–3 Monaten kaum mehr als die Hälfte desselben gemessen werden. IgA fehlt in den ersten Wochen in nahezu der Hälfte der Fälle, so daß sich der Durchschnittswert lediglich auf rund 10 mg% beläuft. Ein ausdrücklicherer Konzentrationsanstieg vollzieht sich nur gegen Ende des I. Trimenons, die Streuung ist aber ziemlich groß und selbst in diesem Zeitpunkt kommen immer wieder Sera vor, in denen kein IgA nachgewiesen werden kann. Der IgM-Spiegel beginnt sich bereits in den ersten Tagen nach der Geburt zu erhöhen; dieser intensive Konzentrationsanstieg hat zur Folge, daß sich der bei der Geburt gemessene

Mittelwert bis zum Ende des 1. Monats etwa verdreifacht. Hiernach läßt sich eine gewisse Stagnation des Durchschnittswertes erkennen, was zeitlich mit der Ingangsetzung der selbständigen IgG-Synthese zusammenfällt. Obwohl die individuellen Werte in dieser Phase des I. Trimenons noch große Streuungen aufwiesen, gab es kein einziges Serum in unserem Untersuchungsmaterial, in dem IgM in dieser Zeit nicht nachzuweisen gewesen wäre.

Nachdem wir die Erscheinung der Immunglobuline im fötalen Serum und die Gestaltung ihrer Konzentrationen in der fötalen Periode sowie im Neugeborenenalter überblickt haben, gingen wir auf die Untersuchung der an die Anwesenheit der Immunglobuline gebundenen Antikörper über. In Abbildung 3 wurden die speziellen antibakteriellen Antikörperkonzentrationen im Serum der Mutter und der zu Termin auf die Welt gekommenen Neugeborenen verglichen. Schon beim ersten Blick fällt es auf, daß sich die Gebiete, welche die entsprechenden Punkte der einzelnen Antikörpertiter verbindende gestrichelte Linie begrenzt, voneinander wesentlich unterscheiden. Vergleicht man aber die symmetrischen Punkte der Kreisdiagramme, so stellt sich heraus, daß es unter den angeführten 11 Antitoxin-Typen einen gibt, — namentlich Staphylococcus-Alpha-Antitoxin — dessen Werte übereinstimmen. Mit der Bedeutung dieser Tatsache und der Gestaltung der untersuchten spezifischen Antikörper in der intrauterinen Periode wollen

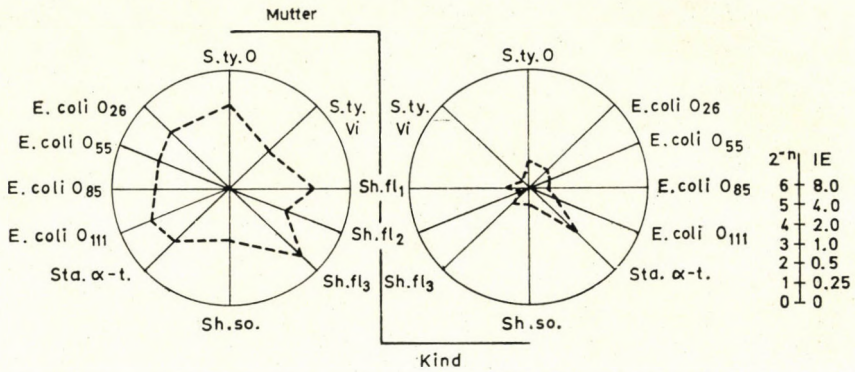


ABB. 3. Antikörperspiegel von Mutter und Frucht in bezug auf die angeführten Krankheitserreger. Staphylococcus-Alpha-Antitoxin ist in IE und die übrigen Antikörper sind in Log 2 ausgedrückt

wir uns des weiteren noch ausführlich befassen. Abbildung 4 dient als Illustration dafür, daß außer dem Staphylococcus-Alpha-Antitoxin auch andere — gegenwärtig nicht untersuchte — Antikörper von der Mutter in die Frucht transferiert werden. Demnach vollzieht sich der mütterlich-fötale Transfer jener Antikörper, deren diaplazentare Passage überhaupt möglich ist, in linear ansteigenden Mengen.

Des weiteren wollen wir unsere sich auf das im aspezifischen Immun-

schutz vermutlich eine Rolle spielenden Transferrin beziehenden Angaben ausführlich darlegen. Das Säulendiagramm in Abbildung 5 veranschaulicht die mütterlich-fötale Relation des eisenbindenden Eiweißes in monatlicher Aufschlüsselung. Die schwarz-weiße Teilung der einzelnen Säulen zeigt den eisengesättigten bzw. freien Anteil von Transferrin. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß im Vergleich zu dem 10 E repräsentierenden Standard sich der mütterliche Serum-Transferringehalt nur am Ende

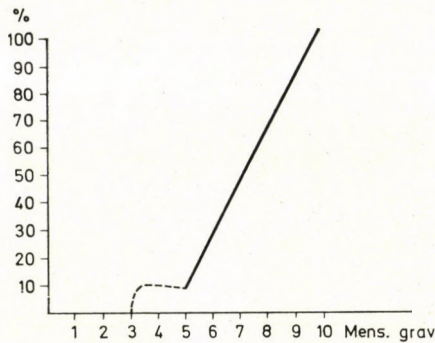


ABB. 4. Diaplazentare Passage verschiedener antiviraler Antikörper während der Schwangerschaft nach ST ELZNER (69)

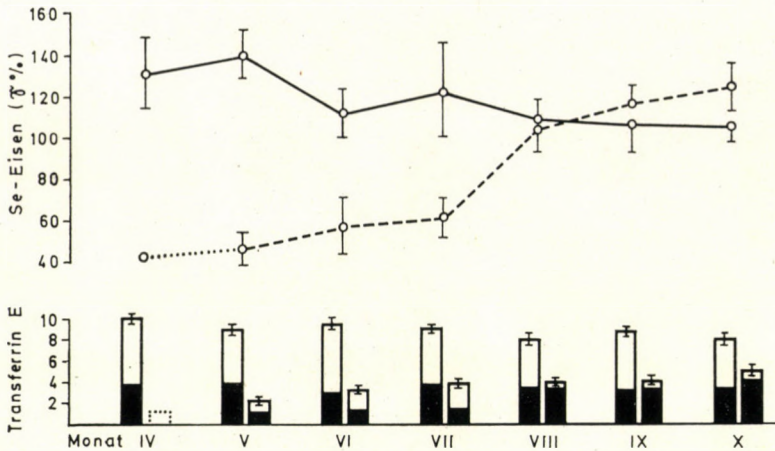


ABB. 5. Gestaltung des Serum-Transferrin- und Serum-Eisenspiegels bei Mutter und Frucht. Die höheren Säulen bedeuten die Transferrin-Werte der Mutter und die niedrigeren die der Frucht; die schwarzen Abschnitte der letzterwähnten Säulen zeigen den eisengesättigten Anteil von Transferrin. — Die laufend gezogene Kurve veranschaulicht die mütterlichen Serum-Eisenwerte, die gestrichelte diejenigen der Frucht. Die Punktierung der im IV. Monat ermittelten fötalen Werte erfolgte wegen der geringen Anzahl (4) der Fälle

der Schwangerschaft signifikant vermindert. In Anbetracht dessen jedoch, daß sich mittlerweile auch die Eisenkonzentration des Serums verringert, überschreitet der Quotient des gebundenen Transferrins den als physiologisch betrachteten Wert von $1/3$ entweder nicht oder zumindest nicht wesentlich.

Im fötalen Serum vermochten wir, selbst in der frühesten untersuchten Periode, die Anwesenheit von Transferrin zu registrieren; dessen Menge stieg von Monat zu Monat stufenweise an, eine bedeutendere Konzentrationserhöhung meldete sich jedoch nur im letzten Schwangerschaftsmonat.

Das bedeutet auch soviel, daß zwischen dem sich im Laufe der Schwangerschaft mäßig vermindern und am Ende der Schwanger-

schaft signifikant niedrigeren mütterlichen Transferrin-Wert und dem stufenweise ansteigenden fötalen Transferrinspiegel keine quantitative Korrelation besteht. Was indessen die Eisensättigung des fötalen Transferrins anbelangt, konnte festgestellt werden, daß das fötale Serum vom VII. Monat an — als der Serum-Eisengehalt sprunghaft ansteigt — größtenteils gebundenes Transferrin enthält.

BESPRECHUNG

Seitdem es bekannt geworden ist, daß die Bluteiweißzusammensetzung der Neugeborenen der einzelnen Tierpezies, im Vergleich zu der Mutter, auch von der, die betreffende Tierpezies charakterisierenden Plazentarstruktur abhängt [7, 36], wurden

ausgedehnte Untersuchungen zur Klärung der Frage in Gang gesetzt, welches der einzelnen Serumeiweiße bei der betreffenden Tiergattung mütterlichen Ursprungs ist bzw. welches durch die Frucht gebildet wurde. In der humanen Relation interessierte die Forscher vor allem der Ursprung der über Antikörper-Eigenschaften verfügenden Immusera, sowie der Zeitpunkt, in dem sie im fötalen Serum erscheinen. Die Mehrzahl der sich mit den mütterlich-fötalem Serum-Eiweißverhältnissen befassenden Arbeiten beschränkt sich jedoch auf die Untersuchung der Serumeiweiße der Neugeborenen, während in bezug auf die Gestaltung der Immuneiweiße, der spezifischen Antikörper und anderer Serumeiweiße in der fötalen Periode nur verhältnismäßig wenig Daten bekannt geworden sind [4, 18, 29, 35, 39, 46, 47, 54, 61, 69, 70, 78]. Gerade deshalb waren wir bemüht, in unseren Untersuchungen die zu solchen Studien bereits geeignete fötale Periode systematisch zu analysieren und aus den Gesetzmäßigkeiten der Eiweißreife einige Folgerungen zu ziehen. Vor allem sei darauf hingewiesen, daß die im fötalen Serum nachweisbare Gesamteiweißkonzentration keine sprungartigen Änderungen zeigt, sondern von Monat zu Monat gleichmäßig ansteigt. Die Zusammensetzung des Gesamteiweißes sowie die Proportion der nachweisbaren Eiweißfraktionen zueinander bzw. zum Gesamteiweiß ändert sich aber von Zeit zu Zeit. Das bedeutet gleichzeitig auch soviel, daß man über die sich in der fötalen Perio-

de abspielenden Änderungen der einzelnen Eiweißfraktionen nur dann ein reales Bild erhält, wenn sowohl die relativ prozentualen als auch die g%-alen Werte berücksichtigt werden. Ein gutes Beispiel dafür ist das Albumin, dessen Proportion zu dem Gesamteiweiß sich im fötalen Serum von 90% auf 60% vermindert, während sich die g%-elle Konzentration auf mehr als das Zweifache erhöht. Die relativ gleichmäßige Konzentrationssteigerung der Globuline findet ihre Erklärung darin, daß inzwischen im Serum immer neuere Fraktionen erscheinen, was zur Folge hat, daß anstatt der im IV. Monat beobachtbaren 10–12 Fraktionen, bei der Geburt (mit polyvalentem Antihuman-Immuserum untersucht) bereits 20–25 Fraktionen anwesend sind. Eine jede dieser Eiweißfraktionen würde eine besondere Analyse verdienen, um über den sich in der fötalen Periode abspielenden Reife-prozeß der Serumeiweiße ein vollständigeres Bild zu erhalten; an dieser Stelle müssen wir uns aber mit der Registrierung der Immunglobuline und des Transferrins begnügen.

Wie aus zahlreichen Mitteilungen bekannt, gelangt unter den Immunglobulinen nur das IgG von der Mutter in die Frucht [1, 6, 14, 15, 19, 25, 27, 28, 40, 49, 68, 70, 72]. Völlig ungeklärt ist dagegen der Mechanismus, auf dessen Grundlage die Plazenta für das Eiweiß immer durchlässiger wird, was zur Folge hat, daß bis zum letzten Trimenon der Schwangerschaft die mütterliche IgG-Konzentration eher abnimmt, wäh-

rend die Frucht immer mehr IgG erhält. Bei der Geburt ist die IgG-Konzentration von Mutter und Frucht übereinstimmend.

In der ersten Periode nach Einführung der Immunelektrophorese vertraten mehrere Verfasser [30, 33, 34, 61] die Ansicht, daß die β_2 -Immunglobuline im Serum der Frucht und der jungen Säuglinge nicht nachzuweisen sind. Später konnte jedoch geklärt werden, daß auch diese diaplazentar nicht transferierten Immuneiweiße bei der Geburt im Serum des Neugeborenen anwesend sind, falls die Frucht im intrauterinen Leben einer Antigenwirkung ausgesetzt wurde, welche die Bildung von Antikörpern dieses Typs induziert [22, 23, 48, 63, 64, 65, 67, 71]. Mit empfindlichen immunelektrophoretischen oder Immundiffusionsverfahren kann auch das IgM praktisch im Serum eines jeden Neugeborenen nachgewiesen werden [1, 13, 14, 60, 68, 72, 77], ja sogar der 20wöchige Fötus verfügt unter Umständen über dieses Immuneiweiß [26]. Was das IgA anbelangt, lassen sich nur ausnahmsweise Konzentrationen über 1–2 mg% verzeichnen. Der Mangel bzw. das niedrige Serumniveau der β_2 -Immunglobuline im Neugeborenenalter hat bei der Diagnostizierung einer intrauterinen Infektion einen diagnostischen Wert [2, 19, 42, 43, 45, 73, 74, 76]. Werte über 20 mg% sprechen nämlich dafür, daß die Frucht intrauterin einer starken Antigeneinwirkung ausgesetzt war; diesem Titer pflegt man einen diagnostischen Wert beizumessen. Es darf aber nicht außer acht gelassen werden,

daß das über die 19 S IgM-Antigenität verfügende abnormale 7 S IgM die Plazenta passieren kann (55) und daß die Anomalien und Verletzungen der Plazenta auch den Transfer von IgA in den fötalen Kreislauf ermöglichen [76]. Angesichts des Gesagten darf behauptet werden, daß die im Serum des Neugeborenen beobachteten „erhöhten“ (über 20 mg%) IgA- oder IgM-Konzentrationen nicht als ein ausschließliches Zeichen der intrauterinen Infektion zu betrachten sind, sich aber dazu eignen, daß sie die Aufmerksamkeit auf die Notwendigkeit einiger ergänzenden Untersuchungen (bakteriologische, virologische und protozoologische) lenken. Derartige Untersuchungen können nicht nur zur Klärung der intrauterinen Infiziertheit der Neugeborenenpopulation eines geographischen Gebietes beitragen, sondern in manchen Fällen auch auf die Ursache der Frühgeburt hinweisen.

Die Existenz des diaplazentaren Transfers und der selbständigen Antikörperbildung kann nebst den Ergebnissen der Immunglobulinforschungen auch durch die Untersuchung der spezifischen antibakteriellen Antikörper bewiesen werden. Aus den Gesetzmäßigkeiten der diaplazentaren Transferierbarkeit der Immunglobuline folgt, daß der Fötus in erster Linie über Immunglobuline 7 S IgG-Typs verfügt, da diese von der Mutter frei in seinen Organismus gelangen. Aus der Praxis ist es tatsächlich bekannt und auch diesbezügliche Untersuchungen haben es bewiesen [69, 70], daß das Neugebore-

ne gegenüber zahlreichen Viren über einen entsprechenden Schutz verfügt und im Besitz der passiven mütterlichen Antikörper einige Monate lang auch nicht erkrankt. In der Gruppe der von der Mutter erworbenen Antikörper nimmt das Staphylococcus-Alpha-Antitoxin eine besondere Stellung ein. Wie auch aus unseren Untersuchungen hervorgeht, verfügt das Neugeborene bei der Geburt über einen, nahezu dem mütterlichen Wert entsprechenden Titer (der Serumspiegel erhöht sich im intrauterinen Leben parallel mit dem Anstieg der IgG-Konzentration). Trotzdem sind aber sowohl zu Termin geborene Säuglinge als auch die Frühgeborene-Staphylococcus-aureus-Infektion gegenüber bekanntlich außerordentlich empfindlich. Diese Tatsache findet ihre Erklärung darin, daß die gegen Staphylococcus wirkende antitoxische Immunität nicht mit der antibakteriellen parallel ist [20, 21, 41]. Durch das Alpha-Antitoxin, welches über keine antibakterielle Wirkung verfügt, werden nur die toxischen Symptome der allgemeinen Infektionen beeinflußt [20]. Andererseits ist auch die Tatsache bekannt, daß der Staphylococcus-Antikörper nicht nur von IgG, sondern auch von IgA- und IgD-Type sein kann [3, 56]. Über IgA verfügt das Neugeborene dagegen entweder nicht, oder nur ausnahmsweise und in unbedeutender Menge, während IgD im Serum des Säuglings im ersten Lebensjahr überhaupt nicht erscheint [38]. Die hier angeführten Angaben können zur Erklärung des Problems

beitragen, weshalb die Staphylococcus-Infektion bei Neugeborenen häufig vorkommt, obwohl sich zur Erwerbung der partiellen Immunität bereits im intrauterinen Leben eine Möglichkeit bietet.

Die auf dem Immunogramm vorkommenden weiteren antibakteriellen Antikörper können bei der Geburt nur in niedrigen, im Vergleich zur Mutter verschwindend geringen Titerwerten nachgewiesen werden. Es sei hinzugefügt, daß sie vor dem VII. Schwangerschaftsmonat aus dem fötalen Serum fast ausnahmslos fehlen. Diese Erscheinung wird im allgemeinen damit erklärt, daß diejenigen Immunglobuline (IgM und IgA), welche die Hauptträger der antigennegativen Antikörper sind, nicht von der Mutter in die Frucht transferiert werden. Nebst dem niedrigen Titer der Frucht und des Neugeborenen können wir aber dieses Argument nicht bedingungslos akzeptieren, da die Frucht bei anderen intrauterinen Infektionen (Toxoplasmose, Syphilis usw.) bekanntlich zur Bildung von Antikörpern IgM-Typs fähig ist. Somit dürfte angenommen werden, daß es unter den gramnegativen Bakterien Gruppen mit geringerer Antigenität gibt [5], noch wahrscheinlicher scheint es aber, daß die Reaktionsfähigkeit der Frucht gegenüber diesen Antigenen nicht befriedigend ist. Dies ist desto eher möglich, da nach gramnegativer Infektion nicht einmal der halbjährige Säugling eine entsprechende Immunantwort zu Tage bringt [16, 57]. Obwohl die enteralen Krankheitserregern gegenüber bestehende

Immunität keineswegs ausschließlich auf die Rechnung der Antikörper IgM-Typs gestellt werden kann, da ja in ihrer Bekämpfung auch das lokale sekretorische IgA und das Komplementsystem eine Rolle spielen, unterliegt es keinem Zweifel, daß für die im Neugeborenenalter auftretenden schweren gramnegativen Infektionen der Umstand verantwortlich ist, daß das IgM nicht diaplazentar in die Frucht gelangt und sich gegenüber diesem Krankheitserreger — von den vielen anderen Infektionen abgesehen — selbst im Säuglingsalter keine entsprechenden Mengen von Antikörpern bilden.

Die gegenüber gramnegative Krankheitserregern bestehende problematische Immunität unterstreicht die Bedeutung jener Beobachtung, laut der durch das eisenbindende Eiweiß der Milch bzw. des Serums — Laktoferrin bzw. Transferrin — die Resistenz des Organismus gegenüber diesen Krankheitserregern gesteigert wird [8, 9, 10, 11, 12, 24, 31, 32, 59]. Über die mögliche Rolle dieses Eiweißes in der aspezifischen Immunität haben auch wir berichtet [17]. Da in der zugänglichen Literatur keine Beschreibung von systematischen, bei einem umfangreichen Material im Fötus-Serum durchgeführten Untersuchungen vorzufinden war, stützen wir uns bei der Formulierung der nächststehenden Behauptung auf die eigenen Ergebnisse: die auf diesem Mechanismus beruhende spezifische Immunität der Frucht und des jungen Säuglings ist nicht befriedigend. Aufgrund unserer gegenwärtigen und früheren Angaben

[17] ist nämlich das Transferrin im letzten Trimenon und in den ersten Wochen des extrauterinen Lebens größtenteils saturiert, die bakterizide und bakteriostatische Wirkung dieses Eiweißes ist aber die Funktion des ungesättigten Transferrin-Anteils [10, 11, 12].

Vorliegende Arbeit hatte nicht die eingehende Analyse der immunbiologischen Probleme der Frucht und des Neugeborenen zum Ziel, sondern lediglich die Erläuterung einiger neueren Angaben, welche unsere, sich auf die in dieser Periode nachweisbare spezifische und aspezifische Immunität des Organismus beziehenden Kenntnisse ergänzen.

*

Herrn Dr. I. TAKÁCS (Klinik für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Debrecen) wollen wir für die Durchführung der Blutentnahmen mittels Herzpunktion auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank zukommen lassen.

LITERATUR

1. ALLANSMITH, R., McCLELLAM, B. H., BUTTERWORTH, M., MALONEY, J. R.: The development of immunglobulin levels in man. *J. Pediat.* **72**, 276 (1968).
2. ANTONIADIS, G.: Immunologischer Nachweis intrauteriner Infektionen. *Diagnostik* **5**, 590 (1972).
3. BACKHAUSZ, R., MERÉTEY, K.: Immunograms of normal and pathologic human sera. Fourth Congress of the Hungarian Association of Microbiologists. *Akadémiai Kiadó, Budapest* 1964.
4. BERG, T., NILSSON, B. A.: The foetal development of serum levels of IgG and IgM. *Acta paediat. scand.* **58**, 577 (1969).
5. BLANKENSHIP, W. J., CASSADY, G., SCHAEFER, J.: Serum gamma-M globulin responses in acute neonatal infections and their diagnostic significance. *J. Pediat.* **75**, 1271 (1969).
6. BRAMBELL, F. W. R.: The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins. *Lancet* **2**, 1087 (1966).

7. BRAMBELL, F. W. R.: The transmission of passive immunity from mother to young. North Holland Publ. Co. Amsterdam 1970.
8. BULLEN, J. J., CUSHNIE, G. H., ROGERS, H. J.: The abolition of the protective effect of Clostridium welchii type A antiserum by ferric iron. Immunology. **12**, 303 (1967).
9. BULLEN, J. J., WILSON, A. B., CUSHNIE, G. H., ROGERS, H. J.: The abolition of the protective effect of Pasteurella septica antiserum by iron compounds. Immunology **14**, 889 (1968).
10. BULLEN, J. J., LEIGH, L. C., ROGERS, H. J.: The effect of iron compounds on the virulence of Escherichia coli for guinea-pig. Immunology **15**, 581 (1968).
11. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J.: Bacteria iron metabolism and immunity to Pasteurella septica and Escherichia coli. Nature (Lond.) **224**, 380 (1969).
12. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J., LEIGH, L. C.: Iron binding proteins in milk and resistance to Escherichia coli infection in infants. Brit. med. J. **1**, 69 (1972).
13. CSORBA, S., KÁVAL, M., JEZERNICZKY, J.: Immune globulins in maternal, cord, and infant blood. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **10**, 53 (1969).
14. CSORBA, S.: Some facts on the problem of the appearance and quantitative relationships of beta₂ globulins. Helv. paediat. Acta **23**, 395 (1968).
15. CSORBA, S.: Koraszülöttek serumfehérje érésének életani sajátossága és néhány klinikai vonatkozása az első életévben. Thesis, Debrecen 1969.
16. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., HARSÁNYI, M., DVORÁCSEK, É.: Különböző infekciók immunháttere újszülött- és csecsemőkorban. Gyermekgyógyászat **22**, 489 (1971).
17. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁCSEK, É.: Serum transferrin, serum iron and total iron binding capacity: the role of transferrin and non specific immune defence. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **14**, 291 (1973).
18. DANCIS, H. M., MARTIN DU PAN, R., BUXTON, C. L.: An electrophoretic study of maternal, fetal and infant sera. Amer. J. Obstet. Gynec. **57**, 312 (1949).
19. DAVIES, P.: Bacterial infection in the fetus and newborn. Arch. Dis. Childh. **46**, 1 (1971).
20. DÓBIÁS, GY., BALLÓ, T., KEMÉNYVÁRI, J.: A csecsemőkori staphylococcus toxicosis aetiológiájáról. Gyermekgyógyászat **13**, 73 (1962).
21. DÓBIÁS, GY., BALLÓ, T., KEMÉNYVÁRI, J.: A staphylococcus alfa-antitoxin titer alakulása a csecsemő-, gyermek- és felnőttkori pyodermákban. Orv. Hetil. **100**, 394 (1959).
22. DUDGEON, I. A.: Maternal rubella and its effect on the foetus. Arch. Dis. Childh. **42**, 110 (1967).
23. EICHENWALD, H. F., SHINEFIELD, H. R.: Antibody production by the human fetus. J. Pediat. **63**, 870 (1963).
24. FLETCHER, J., GOLDSTEIN, E.: The effect of parenteral iron preparations on experimental pyelonephritis. Brit. J. exp. Path. **51**, 280 (1970).
25. FREDA, V. J.: Placental transfer of antibodies in man. Amer. J. Obstet. Gynec. **84**, 1756 (1962).
26. FURTH, R., SCHUIT, H. R. E., HIJMANS, W.: The immunological development of the human fetus. J. exp. Med. **122**, 1173 (1965).
27. GAERTNER, H.: Immunologische Probleme bei Schwangeren und Neugeborenen. Z. Geburtsh. Gynäk. **164**, 225 (1965).
28. GITLIN, D., KUMATE, J., URRUSTI, J., MORALES, C.: Selective and directional transfer of 7 S gamma₂-globulin across the human placenta. Nature (Lond.) **203**, 86 (1964).
29. GITLIN, D., BIASUCCI, A.: Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta_{1c}/beta_{1A}, C'Esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha₁-antitripsin, O-rosomucid, beta-lipoprotein, alpha-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. J. clin. Invest. **48**, 1433 (1969).
30. GRABAR, P., WILLIAMS, C. A.: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin. Biochim. biophys. Acta **10**, 193 (1953).
31. GRIFFITHS, E.: Bacteriostatic serum-reversal of inhibition macromolecular synthesis in Pasteurella septica by iron. Nature new Biol. **232**, 89 (1971).
32. GRIFFITHS, E.: Mechanism of action of specific antiserum on Pasteurella septica. Selective inhibition of net macromolecular synthesis and its reversal by iron compounds. Europ. J. Biochem. **23**, 69 (1971).
33. HITZIG, W. H., SCHEIDEGGER, J. J., BUTLER, R., GUGLER, E., HAESSIG, A.: Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline. Helv. med. Acta **26**, 142 (1959).
34. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. Helv. paediat. Acta **16**, 46 (1961).
35. HOBBS, J. R., DAVIES, J. A.: Serum-gamma-globuline levels and gestational

- age in premature babies. *Lancet* **1**, 757 (1967).
36. HUMPHREY, J. H., WHITE, R. G.: Immunology for students of medicine. 3rd. ed. Blackwell, Oxford 1970.
 37. JEZERNICZKY, J., KARMAZSIN, L.: Immunglobulinok quantitativ meghatározása során szerzett tapasztalataink. *Gyermekgyógyászat* **22**, 446 (1971).
 38. JOHANSSON, S. G. O.: Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int. Arch. Allergy* **34**, 1 (1969).
 39. JONES, W. R., Immunoglobulins in fetal serum. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlt* **76**, 41 (1969).
 40. KOHLER, P. F., FARR, R. S.: Evidence for an active placental IgG transport. Elevation of cord over maternal IgG immunglobulin. *Nature (Lond.)* **210**, 1070 (1966).
 41. KOROSSY, S., DÓBIÁS, Gy., BACKHAUSZ, R., GÓZONY, M.: Adatok a coccogen ekzémás betegnek staphylococcus anatoxin kezeléséhez. *Orv. Hetil.* **100**, 134 (1959).
 42. KRÄUBIG, H.: Toxoplasmose. *Diagnostik* **5**, 577 (1972).
 43. KRECH, U.: Serologie der intrauterinen und frühen postnatalen Zytomegalie. *Diagnostik* **5**, 575 (1972).
 44. LEWI, M. J., KRAWTSCHOW, F. E., LEWATOWA, T. M., SCHOCKIN, A. A., FOMENCKO, G. A.: **8**, 74 (1970).
 45. LUTHARDT, Th.: Zytomegalie. *Diagnostik* **5**, 573 (1972).
 46. MARTIN, E., SCHEIDEGGER, J. J.: Aperçu des renseignements fournis par l'immuno-électrophorèse. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **13**, 526 (1957).
 47. MARTIN DU PAN, R., MOORE, D.: Les protéines du sérum sanguin chez le foetus et le nourrisson de moins d'un an. *Ann. paediat.* **171**, 290 (1948).
 48. MCCRACKEN, G. H., SHINEFIELD, H. R.: Immunoglobulin concentrations in newborn infants with congenital cytomegalic inclusion disease. *Pediatrics* **36**, 933 (1965).
 49. MILLER, F. J. A. P.: Immunity in the foetus and the new-born. *Brit. med. Bull.* **22**, 21 (1966).
 50. NEJEDLA, Z.: Über den Einfluß wiederholter Gaben von Gammaglobulin auf die Immunkörperbildung bei Säuglingen. *Mschr. Kinderheilk.* **115**, 333 (1967).
 51. NIGRO, M., COLOMBO, M. L., BENSO, L.: Ricerche sull'immunità attiva provocata nell'immaturato. Titolazione degli anticorpi antivirali antibatterici, antitossici dopo vaccinazione. *Minerva paediat.* **16**, 819 (1964).
 52. 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).
 53. OSBORN, J. J., DANCIS, J., ROSENBERG, B. V.: Studies of the immunology of the newborn infant. III. Permeability of the placenta to maternal antibody during fetal life. *Pediatrics* **10**, 450 (1952).
 54. PFAU, P.: Die Serumproteine von Feten, Neugeborenen und übertragenen Säuglingen. *Arch. Gynäk.* **185**, 208 (1954).
 55. PERCHALSKI, J. E., CLEM, L. W., SMALL, P. A. JR.: 7S-Gamma-M-immunoglobulins in normal human cord serum. *Amer. J. med. Sci.* **256**, 107 (1968).
 56. RÁDL, J., MASOPUST, J., LACKOVÁ, E.: Selective hyperimmunoglobulinemia A and D in a case with chronic generalized eczema and prolonged sepsis. *Helv. paediat. Acta* **22**, 278 (1967).
 57. RALOVICH, B., HAJDI, Gy., BOGNÁR, Sz.: Dyspepsia coli okozta enteritisek immunológiája. *Gyermekgyógyászat* **22**, 506 (1971).
 58. REMINGTON, J. S., MILLER, M. J.: 19S and 7S antitoxoplasma antibodies in diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **121**, 357 (1966).
 59. ROGERS, H. J., BULLEN, J. J., CUSHNIE, G. H.: Iron compounds and resistance to infection. Further experiments with *Clostridium welchii* type A in vivo and in vitro. *Immunology* **19**, 521 (1970).
 60. ROTH, N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immunglobuline beta₂A und beta₂M im Neugeborenen- und Kindersalter. *Ann. paediat. (Basel)* **199**, 548 (1962).
 61. SCHEIDEGGER, J. J., MARTIN, E., RIOTTON, G.: L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours du développement fétal. *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 224 (1956).
 62. SCHNEWEISS, B., WIEGAND, U., BRIDIGKEIT, W.: Antitoxinverlaufsuntersuchungen nach Diphtherie- und Tetanusimpfung im frühen Säuglingsalter. *Wiss. Univ. Jena math. Reihe* **19**, 79 (1970).
 63. SCOTTI, A. T., LOGAN, L.: A specific IgM antibody test in neonatal congenital syphilis. *J. Pediat.* **73**, 242 (1968).
 64. SIEBER, O. F. JR., FULGINITI, V. A., BRAZIE, J., UMLAUF, H. J.: In utero infection of the fetus by herpes simplex virus. *J. Pediat.* **69**, 30 (1966).
 65. SILVERSTEIN, A. M.: Congenital syphilis and timing of immunogenesis in the human foetus. *Nature (Lond.)* **194**, 196 (1962).

66. SMITH, R. T.: Immunological tolerance as a developmental phenomenon. *Pediatrics* **34**, 14 (1964).
67. SOOTHILL, J. F., HAYES, K., DUDGEON, J. A.: The immunoglobulins in congenital rubella. *Lancet* **1**, 1385 (1966).
68. STEGE, N., GUGLER, E.: Die quantitative Bestimmung der Immunreifung mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusionsmethode. *Helv. paediat. Acta* **23**, 242 (1968).
69. STELZNER, A., KLINGER, G., SEEWALD, H. J.: Vergleichende Untersuchungen zum materno-fetalen Transfer spezifischer Antikörper. *Z. Immun.-Forsch.* **143**, 393 (1972).
70. STELZNER, A., NÖSCHEL, H., KUHNERT, A.: Foetale Antikörperbildung und mütterlich-foetaler Antikörper-Transfer. *Biol. Rundschau* **3**, 246 (1970).
71. STIEHM, E. R., AMMAN, A. J., CHERRY, J. D.: Elevated cord-macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections. *New Engl. J. Med.* **275**, 971 (1966).
72. THOM, H., MCKAY, E., GRAY, D.: Immunoglobulins in umbilical cord plasma. II. Healthy infants. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 259 (1967).
73. TYMPNER, K. D.: Die Bedeutung quantitativer Immunglobulin-Bestimmungen (IgM, IgA) für die Diagnostik und Therapie von Infektionen in der Neugeborenen-Periode. *M Schr. Kinderheilk.* **119**, 287 (1971).
74. TYMPNER, K. D., NEUHAUS, F.: Der IgM-Latex-Test. Ein einfaches Verfahren zum schnellen Nachweis von Infektionen in der Neugeborenenperiode. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 2003 (1972).
75. VIVELL, O.: Die Immunglobuline in den ersten Lebensjahren. *Arch. Kinderheilk.* **181**, 211 (1970).
76. VYAS, G. N., LEVIN, A. S., FUDENBERG, H. H.: Intrauterine isoimmunization caused by maternal IgA crossing the placenta. *Nature (Lond.)* **225**, 275 (1970).
77. WEST, C. D., HONG, R., HOLLAND, N. H.: Immunglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *J. clin. Invest.* **41**, 2054 (1962).
78. YOUNG, C. Y., HOBBS, J. R.: Serum gammaglobulin levels in normal, premature, postmature and "small-for dates" newborn babies. *Lancet* **1**, 1167 (1968).

DR. S. CSORBA

Gyermekklinika

H-4012 Debrecen, Ungarn