

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Band:** 17 (1961)

**Artikel:** Das Bluteiweissbild im Säuglingsalter

**Autor:** Hitzig, W.H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307484>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 01.11.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus der Universitätskinderklinik Zürich – Direktor: Prof. G. Fanconi

## **Das Bluteiweißbild im Säuglingsalter**

*Von W. H. Hitzig*

Über das Bluteiweißbild im Säuglingsalter existieren bereits zahlreiche Arbeiten. Ein weiterer Beitrag dazu ist nur an Hand von neuen Befunden, die möglicherweise neue Einblicke eröffnen, gerechtfertigt. Zur Erreichung dieses Zieles haben wir versucht, bisher nicht benutzte Untersuchungsmethoden anzuwenden. Die erhaltenen Resultate scheinen uns mitteilenswert.

### *Methoden*

Es wird notwendig sein, die benutzten neuen Methoden kurz zu skizzieren. Bei einer Durchsicht der heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Charakterisierung eines Eiweißgemisches muß es auffallen, daß von den zahlreichen verschiedenartigen Methoden eigentlich nur zwei Eingang in das klinische Routinelaboratorium gefunden haben, nämlich verschiedenartig modifizierte Aussalzungsverfahren und die Papierelektrophorese. Die Grenzen dieser beiden Verfahren sind jedem von Ihnen deutlich bewußt. Im Bestreben, die Untersuchungstechnik zu verfeinern, studierten wir zahlreiche weitere Verfahren, die vor allem eine spezifische Bestimmung physiologisch wichtiger Eiweißfraktionen erwarten ließen. Diese Anforderungen werden in besonders hohem Maße von den immunochemischen Methoden erfüllt. Tatsächlich brachte die Immunoelktrophorese ganz wesentliche neue Einblicke in die Zusammensetzung des Serumeiweißgemisches, indem sie die Aufspaltung der gewöhnlich unterschiedenen 5 elektrophoretischen in etwa 25–30 spezifische Fraktionen erlaubte. Etwa zwei Dutzend Untersucher haben die Immunoelktrophorese in den letzten Jahren auf Säuglingsseren angewendet und sind dabei zu interessanten und im wesentlichen übereinstimmenden Resultaten gekommen, die wir kürzlich für das Buch von *Grabar* und *Burtin* [6] zusammengefaßt haben. Deshalb wird hier nicht mehr im gesamten darauf eingegangen, sondern ich werde lediglich einzelne Punkte im Verlaufe der weiteren Diskussion wieder aufgreifen.

Tabelle 1  
Quantitative Messung von Immunpräzipitaten

1. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl (klassische Methode nach *Heidelberger* und *Kendall* [8])
2. Nephelometrie (*Goodman* [5], *Hoigné* [13], *Schultze* und *Schwick* [20])
3. Immunodiffusion:
  - a) eindimensionale Diffusion (*Oudin* [18])
  - b) zweidimensionale Diffusion (*Ouchterlony* [17]), z. B. « Rosetten-Methode »

Unsere eigenen Erfahrungen im Laufe dieser Arbeit zeigten aber auch die Grenzen der Immunoelktrophorese, die besonders in der Schwierigkeit quantitativer Aussagen liegen. Seit längerer Zeit suchten wir daher nach Verfahren, die ebenso spezifisch, aber gleichzeitig quantitativ sein sollten. Dabei gaben wir immunologischen Methoden den Vorzug, da niemand, der einmal damit gearbeitet hat, mehr die große Spezifität der immunochemischen Bestimmungen missen möchte. Tatsächlich waren quantitative immunochemische Methoden theoretisch schon weitgehend ausgearbeitet, und sie mußten lediglich an die praktischen Bedürfnisse adaptiert werden. Sie basieren alle auf der Präzipitation des zu messenden Antigens durch ein spezifisches Antiserum; im optimalen Konzentrationsbereich steht die Menge des Immunpräzipitates in direkter Relation zur Quantität des Antigens. Das Problem verlagert sich also auf die quantitative Bestimmung der Immunpräzipitatmenge. Dafür sind im wesentlichen drei Methoden gebräuchlich (Tab. 1).

Zur Ergänzung der immunochemischen Befunde wurden weitere Methoden beigezogen, die sich zur Bestimmung einzelner Proteinfractionen bewährt haben. Von diesen Verfahren wurden drei in unser definitives Programm aufgenommen, nämlich die Bestimmung des Coeruloplasmins mit der enzymatischen Methode nach *Ravin* [19], die Bestimmung der  $\beta_1$ -Lipoproteine mit der nephelometrischen Methode nach *Burstein* [1] und

Tabelle 2  
Korrelationskoeffizient  $r$  zwischen verschiedenen Methoden der Bestimmung spezifischer Eiweißfraktionen

Eiweißfraktion	1. Methode	2. Methode	$r$
Albumin	Papierelktrophorese	Oudin	0,75
$\alpha_2$ -Coeruloplasmin	Ravin	Rosette	0,87
$\beta_1$ -Lipoprotein	Burstein	Rosette	0,92
$\gamma$ -Globulin	Papierelktrophorese	Oudin	0,78
$\gamma$ -Globulin	Papierelktrophorese	Rosette	0,54
$\gamma$ -Globulin	Papierelktrophorese	Kunkel*	0,83

\* nur Werte über 0,7 g% [16]

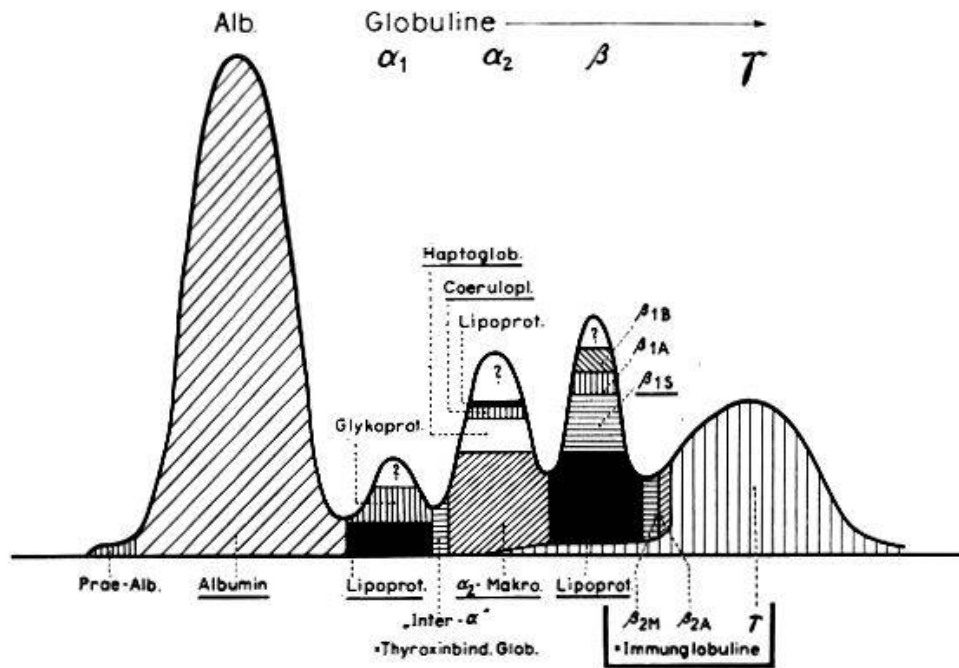


Abb. 1. Schematische Darstellung der mit spezifischen Methoden möglichen Aufspaltung der elektrophoretischen Eiweißfraktionen. Die in dieser Studie bestimmten Fraktionen sind unterstrichen.

die Haptoglobinbestimmung mit der chemischen Methode nach *Jayle* [14].

In einer methodischen Studie wurden die mit verschiedenen Verfahren erreichten Ergebnisse miteinander und mit den Angaben in der Literatur verglichen [12]. Besondere Beachtung wurde dabei der Fehlerbreite der einzelnen Methoden geschenkt (Tab. 2).

Einzelheiten zur Methodik wurden bereits an anderen Orten bekanntgegeben. Das Schema Abb. 1 gibt eine Übersicht über die verwendeten Methoden; darin wurden die bestimmten Eiweißfraktionen in ihrer ungefähren Relation in das bekannte Elektrophoresediagramm eingezeichnet. Es zeigt, daß 10 Eiweißfraktionen spezifisch quantitativ bestimmt werden konnten; weitere 2  $\beta_1$ -Fraktionen wurden aus der Immunelektrophorese semiquantitativ geschätzt.

### Material

Zur Erlangung gültiger Normalwerte wurden die Seren von ca. 100 gesunden Säuglingen durchuntersucht. Die Auswahl dieser Normalkinder, bei denen es sich nicht um Spitalpatienten, sondern um Pflegekinder städtischer Kinderheime handelt, erfolgte nach strengen klinischen Kriterien. Alle Kinder mit Ernährungsstörungen oder klinischen oder laboratoriumsmäßigen Hinweisen auf entzündliche Erkrankungen wurden ausgeschaltet. Ferner wurde eine Gruppe von Mutter-Kind-Paaren

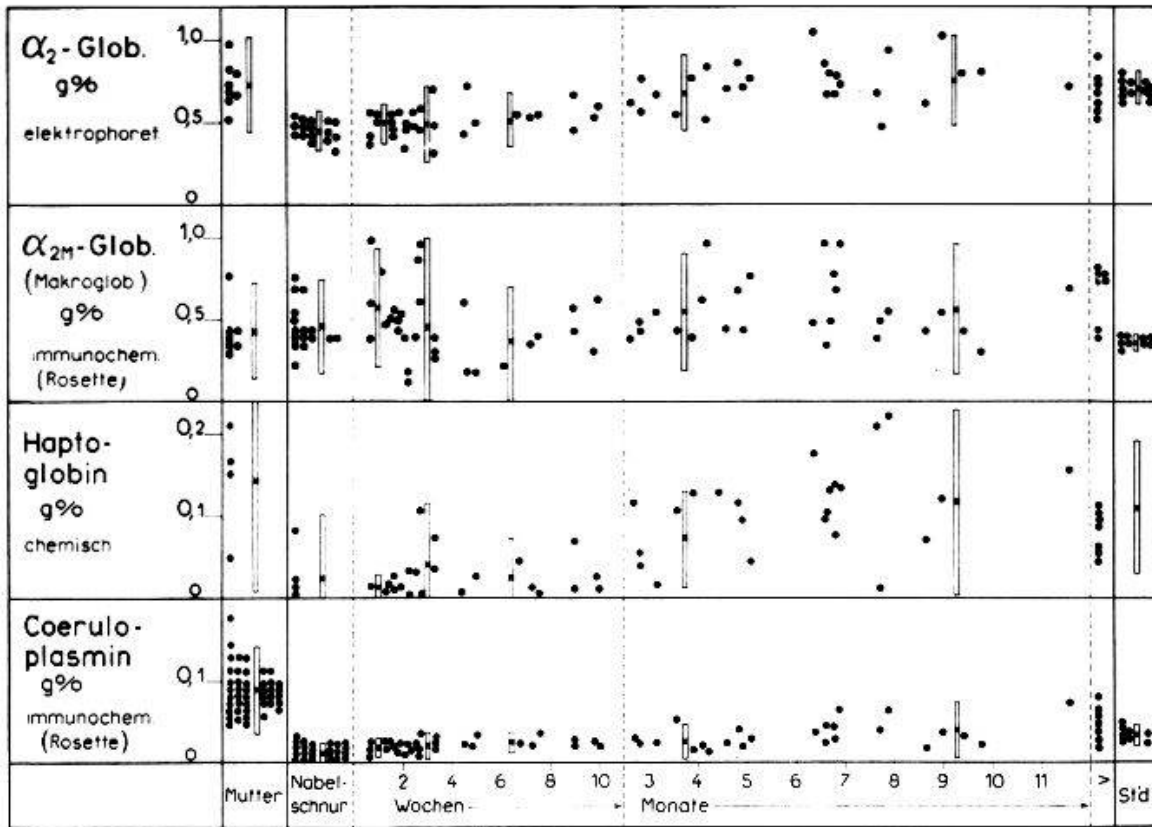


Abb. 2. Verlaufskurve für  $\alpha_2$ -Globuline und ihre spezifischen Unterfraktionen im ersten Lebensjahr. Bis zur 10. Woche ist die Zeitskala auf die doppelte Distanz gedehnt. Jeder Punkt stellt einen Einzelwert dar. Die Mittelwerte sind als schwarzes Quadrat in der Mitte der entsprechenden Gruppe, die doppelten Standardabweichungen  $2\sigma$  als offene Säulen dargestellt.

bei der Geburt untersucht, die uns von der Universitätsfrauenklinik Zürich zur Verfügung gestellt wurden. In dieser Serie figurieren nur Frauen, die am Ende einer ungestörten Schwangerschaft termingerecht ein gesundes Kind zur Welt brachten. Bei den Müttern wurde sub partu Blut entnommen, bei den Kindern Nabelschnurblut durch Punktion der Nabelvene.

Als Vergleich mit normalem Erwachsenenserum diente das vom Schweizerischen Roten Kreuz hergestellte Standardserum aus einem Pool von ca. 100 gesunden jüngeren Blutspendern.

Aus diesem Material wurden durch willkürliche Unterteilung 8 Altersgruppen gebildet. Die zeitliche Entwicklung der Eiweiße wurde in Diagrammen dargestellt, in denen jeder Wert auf den Tag genau eingetragen wurde. Die Zeitskala ist in den ersten drei Monaten auf die doppelte Distanz wie später gedehnt. Im zeitlichen Mittelpunkt jeder Gruppe wurde der statistisch berechnete Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung  $2\sigma$  eingetragen. Als Beispiel zeige ich Ihnen die entsprechenden Ergebnisse für die Gruppe der  $\alpha_2$ -Globuline: in der ober-

sten Linie die globale Bestimmung der elektrophoretischen  $\alpha_2$ -Fraktion, darunter die Unterteilung in Makroglobulin, Haptoglobin und Coeruloplasmin (Abb. 2). In einer vereinfachten synoptischen Darstellung wurden lediglich die Mittelwerte miteinander verbunden und die Standardabweichung als schraffierte Fläche dargestellt [s. 11].

Das übrige Material besteht aus Seren von Säuglingen mit einer Vielzahl verschiedenartigster Erkrankungen sowie von gesunden und kranken Frühgeborenen. Es ist zurzeit noch nicht möglich, einen umfassenden Überblick darüber zu geben; wir können lediglich einzelne Erkrankungen oder charakteristische Veränderungen herausgreifen.

## Ergebnisse

### 1. Normalwerte bei gesunden Säuglingen

Für den Pädiater ist die Kenntnis der Veränderungen des Serum-eiweißbildes beim Säugling von großer Bedeutung, da schon sein natürlicher Ablauf recht dynamisch ist (Abb. 3).

Im *Gesamteiweißwert* drücken sich diese Veränderungen kaum aus. Er ist im ganzen 1. Lebensjahr gegenüber dem normalen Erwachsenenserum mäßig vermindert. Die Schwankungsbreite ist jedoch recht groß und überlappt fast immer mit den Erwachsenenwerten; besonders groß sind die Schwankungen im ersten Trimenon.

Es ist überraschend, daß der *Albuminwert* von diesen Schwankungen kaum betroffen wird, sondern durch das ganze erste Lebensjahr konstant fast auf dem Spiegel des Erwachsenen bleibt. Besonders auffallend ist die deutliche Differenz zwischen dem Wert bei Schwangeren und dem im Nabelschnurblut. Die Verminderung des Gesamteiweißwertes im ersten Halbjahr geht also rein auf Kosten der Globuline, oder, anders gesagt, beim normalen Säugling besteht regelmäßig eine relative Albuminvermehrung. Dies steht im Gegensatz zur monotonen Reaktion des Bluteiweißbildes beim Erwachsenen, die immer mit einer Verschiebung des Albumin/Globulin-Verhältnisses zuungunsten des Albumins einhergeht. Diese Feststellung ist deshalb wichtig, weil verschiedene Autoren dem absoluten Albumingehalt eine gewisse Bedeutung beimessen.

Von den  $\alpha_1$ -*Proteinen* ist schon seit langem bekannt, daß sie im Säuglingsalter vermindert sind. Von den dabei beteiligten Fraktionen konnten wir lediglich das  $\alpha_1$ -Lipoprotein spezifisch bestimmen. Während diese Fraktion bei den Schwangeren stark erhöht ist, allerdings mit sehr großer Schwankungsbreite, ist sie im Nabelschnurblut eindeutig vermindert. Schon in der Neugeborenenperiode erfolgt jedoch ein deutlicher Anstieg, und im zweiten Trimenon sind die Normalwerte des Erwach-

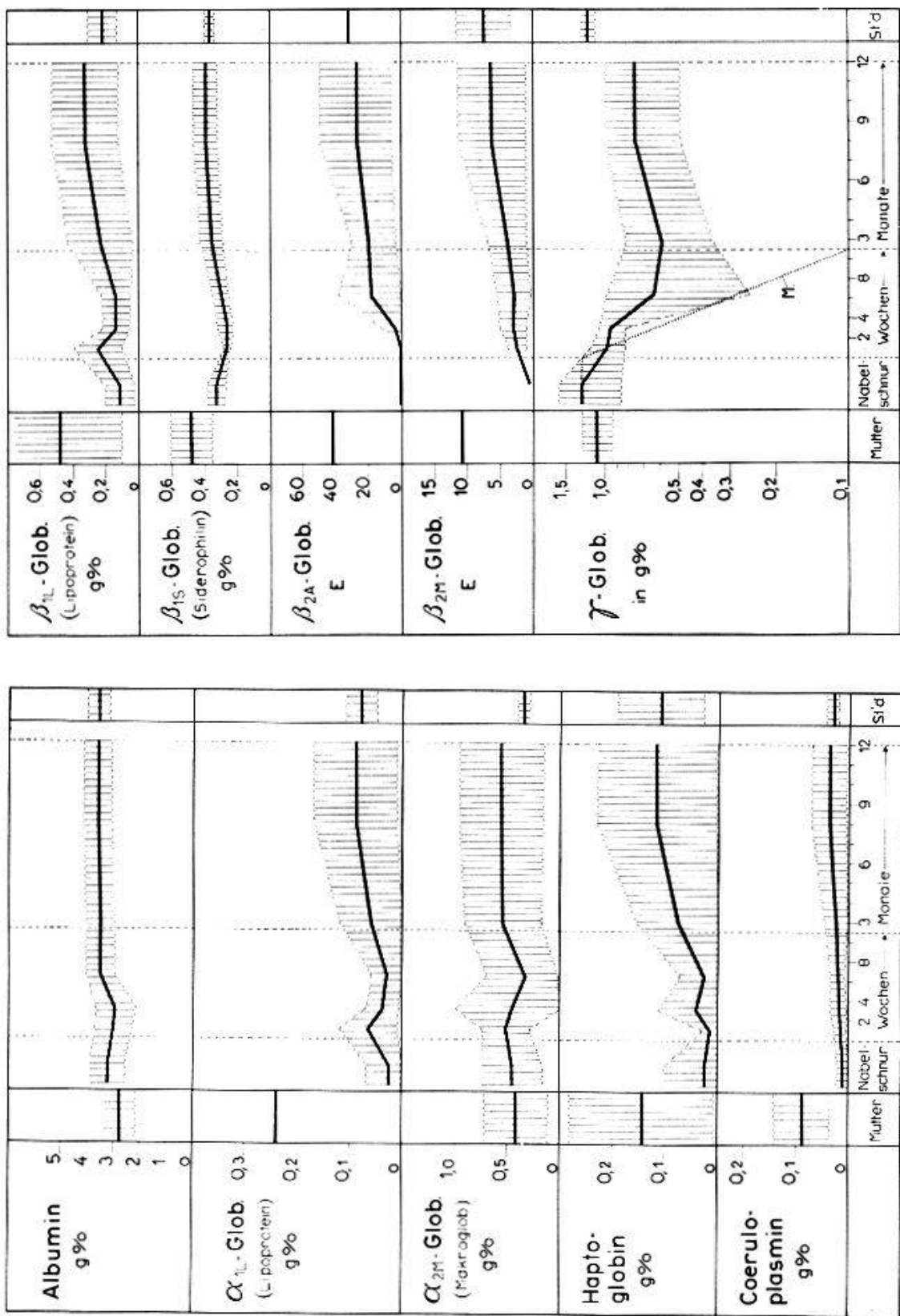


Abb. 3. Synopsis der Entwicklung von 10 mit spezifischen Methoden bestimmten Proteinfractionen. Die Mittelwerte werden durch eine feste Linie miteinander verbunden, die doppelte Standardabweichung  $2\sigma$  als schraffierter Bereich eingezeichnet.

senen erreicht. Dieser Befund bestätigt zahlreiche Angaben in der Literatur; mit verschiedenen Methoden fanden mehrere Autoren einen sehr niedrigen Wert im Nabelschnurblut, der sich schon im Laufe der ersten Lebensstage beinahe normalisierte.

Die  $\alpha_2$ -Globulin-Gruppe zeigt sehr eindruckliche Veränderungen (Abb. 2 und 3): global mit der Papierelektrophorese bestimmt, zeigt diese Fraktion wenig Auffälliges. Dagegen geht aus der Bestimmung der Einzelproteine folgendes hervor:

Die Konzentration des  $\alpha_2$ -Makroglobulins liegt im ganzen Säuglingsalter hoch, im Mittelwert deutlich höher als beim Erwachsenen und etwa gleich hoch oder etwas höher als bei der Schwangeren. Dieser Befund ist meines Wissens neu. Aus Ultrazentrifugenuntersuchungen (Koch, Schultze und Schwick [15]; Franklin und Kunkel [3]) war lediglich bekannt, daß das Serum von Säuglingen bereits makromolekulare Substanzen enthält. Die Methode erlaubt jedoch keine Differenzierung der großmolekularen Stoffe, d. h. insbesondere keine Auftrennung in  $\alpha_2$ - und  $\beta_2$ -Makroglobuline. Über die Funktion des  $\alpha_2$ -Makroglobulins ist noch kaum etwas bekannt; sein Vorhandensein schon bei Neugeborenen und, wie man aus der Immunoelktrophorese schließen darf, sogar schon bei Föten, scheint die Annahme einer spezifischen Transportfunktion, die mehrfach geäußert wurde, zu bestätigen.

Demgegenüber zeigen die beiden andern  $\alpha_2$ -Fraktionen, das *Haptoglobin* und das *Coeruloplasmin*, einen vollkommen andersartigen Verlauf, indem sie bei der Geburt noch fast fehlen und erst allmählich im Laufe des ersten Lebensjahres zur Normalkonzentration des Erwachsenen ansteigen.

Die  $\beta$ -Globuline zeigen bei papierelektrophoretischer Bestimmung ein beträchtliches Gefälle zwischen Mutter und Kind. Wie aus der spezifischen Untersuchung hervorgeht, liegt der Unterschied vor allem bei den  $\beta_1$ -Lipoproteinen. Auch der hier von uns gefundene Verlauf ist aus der Literatur seit längerer Zeit bekannt: Stark erhöhte Werte bei der Schwangeren, sehr niedrige Werte im Nabelschnurblut, die innert kurzer Zeit den Spiegel des gesunden Erwachsenen erreichen.

Die Veränderungen des *Siderophilins* oder *Transferrins*, d. h. des eisenbindenden Globulins, sind ebenfalls sehr interessant: auch hier besteht ein großes Konzentrationsgefälle zwischen Mutter und Kind. In der Neugeborenenperiode sinken die Werte ziemlich stark ab und steigen dann bis in das zweite Lebenshalbjahr allmählich wieder auf leicht über dem normalen Erwachsenenpiegel liegende Werte an. Die Streubreite ist bei der verwendeten Bestimmung bemerkenswert klein. Dieses Verhalten ist aus den umfassenden Untersuchungen von Hagberg [7] über



die Eisenbindungskapazität des Serums schon seit längerer Zeit bekannt. Es konnte hier durch direkte Messung des Proteins, das für diese Eisenbindung verantwortlich ist, bestätigt werden.

Die Bestimmung der  $\beta_2$ -Globuline war bis jetzt nur durch Schätzung aus der Immunelektrophorese möglich. Wegen ihrer niedrigen Konzentration um 0,1 g% waren diese Bestimmungen außerordentlich schwierig und ungenau. Mit spezifischen Antisera, deren Überlassung ich Prof. Schultze verdanke, gelang es, eine quantitative Bestimmung durchzuführen. Das Ergebnis bestätigt und präzisiert die früheren Angaben über die Entwicklung dieser für die Immunitätsvorgänge wichtigen Globuline. Tatsächlich fehlen sie im Nabelschnurblut vollständig, sind aber schon bald nach der Geburt nachweisbar. Das gilt vor allem für das  $\beta_{2M}$ -Globulin, das schon in der Neugeborenenperiode deutlich meßbare Spiegel erreicht und im zweiten Lebenshalbjahr annähernd zur Konzentration des Erwachsenen ansteigt. Dagegen finden wir für das  $\beta_{2A}$  noch am Ende des ersten Lebensjahres Mittelwerte, die etwa halb so hoch liegen wie die des normalen Erwachsenen.

Besonders wichtig sind für den Pädiater die dramatischen Veränderungen der  $\gamma$ -Globulin-Konzentration. Sie wurden schon früh richtig erkannt und in zahlreichen Arbeiten immer wieder bestätigt. Es genügt deshalb, hier darauf hinzuweisen, daß die physiologische Hypogammaglobulinämie, die wir bei gesunden Säuglingen finden, weniger ausgesprochen ist als in vielen Arbeiten, die ein unkontrolliertes Material benutzten, behauptet wird. Auf der andern Seite muß betont werden, daß die normale Schwankungsbreite doch recht groß ist (Abb. 3). Dies gilt besonders für die zweite Hälfte des ersten Trimenons, d. h. für das Alter von 6–12 Wochen. In der hier gewählten semilogarithmischen Darstellung kann eine Verminderung durch Katabolismus sehr einfach durch eine Gerade dargestellt werden, aus der eine Halbwertszeit direkt abgelesen werden kann; sie ist für das transplacentar übertragene  $\gamma$ -Globulin in der Abb. 3 durch die gebrochene Linie M angedeutet. Es ist offensichtlich, daß auch die  $\gamma$ -Globulin-Synthese durchschnittlich schon in den ersten Wochen einsetzt. Andererseits kann jedoch der Konzentrationsabfall bei gesunden Säuglingen auch bis zur 8. Woche genau der theoretisch errechneten Linie folgen, woraus auf ein Ausbleiben der eigenen Synthese während dieser Zeitspanne zu schließen ist. Die Schwankungsbreite ist also sehr groß.

## 2. Befunde bei Frühgeborenen

Es ist bekannt, daß das frühgeborene Kind mit einem kleineren Eiweißvorrat zur Welt kommt als das ausgetragene. Die physiologische

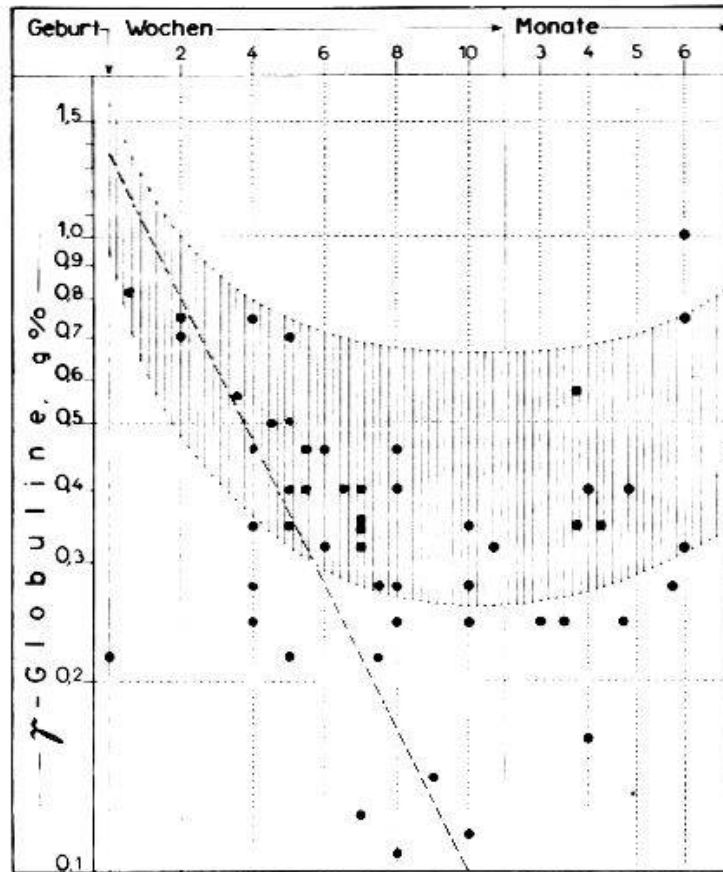


Abb. 4.  $\gamma$ -Globulin-Konzentrationen bei 46 Frühgeborenen in Beziehung zum Lebensalter. Normalbereich bei termingerecht geborenen Kindern schraffiert angegeben.

Hypoproteinämie erreicht im Laufe der ersten Lebensmonate oft extreme Werte; man zögert jedoch, diese Werte als pathologisch zu bezeichnen, da sie bei allen Frühgeborenen beobachtet werden. Eher könnte man von den «physiologischen Werten des pathologisch früh Geborenen» sprechen. Aus papierelektrophoretischen Untersuchungen war ferner bereits bekannt, daß die gleichen Abweichungen, wie sie beim normalen Säugling geschildert werden, auch beim Frühgeborenen vorkommen und nun extreme Ausprägung zeigen: vor allem ist die Globulinverminderung oft ganz enorm, während die Albuminkonzentration weniger von der Norm abweicht. Als Beispiel zeige ich (Abb. 4) unsere Befunde bei ca. 60 Frühgeborenen für das  $\gamma$ -Globulin, dessen physiologische Bedeutung besonders sinnfällig ist. Eine Anzahl von ihnen liegt unter dem schraffierten Normalbereich, teilweise sehr beträchtlich tiefer, und erreicht Werte in der Nähe der Agammaglobulinämie. Bei den noch innerhalb des Normalbereiches gefundenen Werten sind die tieferen Bereiche deutlich bevorzugt. Am Ende des zweiten Trimenons haben die meisten Frühgeburten aufgeholt und ihren Spiegel der Norm angenähert.

Die Entwicklung der  $\beta_2$ -Immunglobuline ist bei den Frühgeborenen ebenfalls stark verzögert.

Es ist für den Pädiater von größter Wichtigkeit, die Ursache dieser Erscheinung zu kennen. Drei Möglichkeiten müssen dafür in Betracht gezogen werden: späteres Einsetzen einer quantitativ geringeren Eigenproduktion des Kindes; Konzentrationsabnahme durch Verdünnung des mütterlichen Vorrates durch schnelleres Wachstum des Kindes; erhöhter Katabolismus. Für die letzte Möglichkeit bestehen keinerlei Hinweise, jedoch spricht alles dafür, daß die beiden ersten Gründe kombiniert zu dem beobachteten Endresultat führen. Das langsamere Ingangkommen der Produktion von Immunglobulinen beruht auf der verzögerten Entwicklung des reticulohistiocytären Produktionssystems, für dessen Wachstum nicht nur celluläre Faktoren, sondern auch exogene Stimuli verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang mag die Aufzucht von Frühgeborenen im möglichst keimarmen Milieu der Isolette zu einer geringeren Antigenzufuhr beitragen. Analogien zu den schönen und außerordentlich bedeutungsvollen Arbeiten über «germ-free animals» drängen sich hier auf. Diese Auffassung wird durch Beobachtungen bei Frühgeborenen mit Infektionen bestätigt, bei denen wir mehrfach schon in sehr frühem Lebensalter intensive Reaktionen der Immunglobulinfractionen beobachten konnten. Von *Dancis* u. Mitarb. [2] wurden schon vor vielen Jahren bei Frühgeborenen sichere Antikörperanstiege nach spezifischen Impfungen gemessen. Die Fähigkeit zur Immunreaktion ist also bei jedem extrauterin lebenden menschlichen Wesen, unabhängig vom Gestationsalter, prinzipiell vorhanden. Für den Grad ihrer Ausreifung scheint allein der Moment der Geburt entscheidend zu sein.

Das Verhalten der übrigen Globuline bei Frühgeborenen wird gegenwärtig mit den erwähnten Methoden studiert; wir können noch keine statistisch verwertbaren Angaben machen. Bis jetzt sehen wir jedoch im wesentlichen die gleiche Erscheinung wie bei den Immunglobulinen, d. h. gleichsinnige Entwicklungen wie bei ausgetragenen Säuglingen, deren Schwankungen aber gegen unten verbreitert sind. Auch hier fiel uns besonders die immer relativ hohe Konzentration des  $\alpha_2$ -Makroglobulins auf.

### 3. Kranke Säuglinge

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auch hier hauptsächlich auf Veränderungen der Immunglobuline, die für den Pädiater die größte praktische Bedeutung haben.

a) *Verzögerte Ausreifung der Immunglobuline.* – Abweichungen von den Werten der früher gezeigten Normalkurven sind häufig. Klinische Erscheinungen im Sinne eines Antikörpermangelsyndroms können dabei fehlen. Als Beispiel zeige ich Ihnen die Kurve eines Falles, der wegen

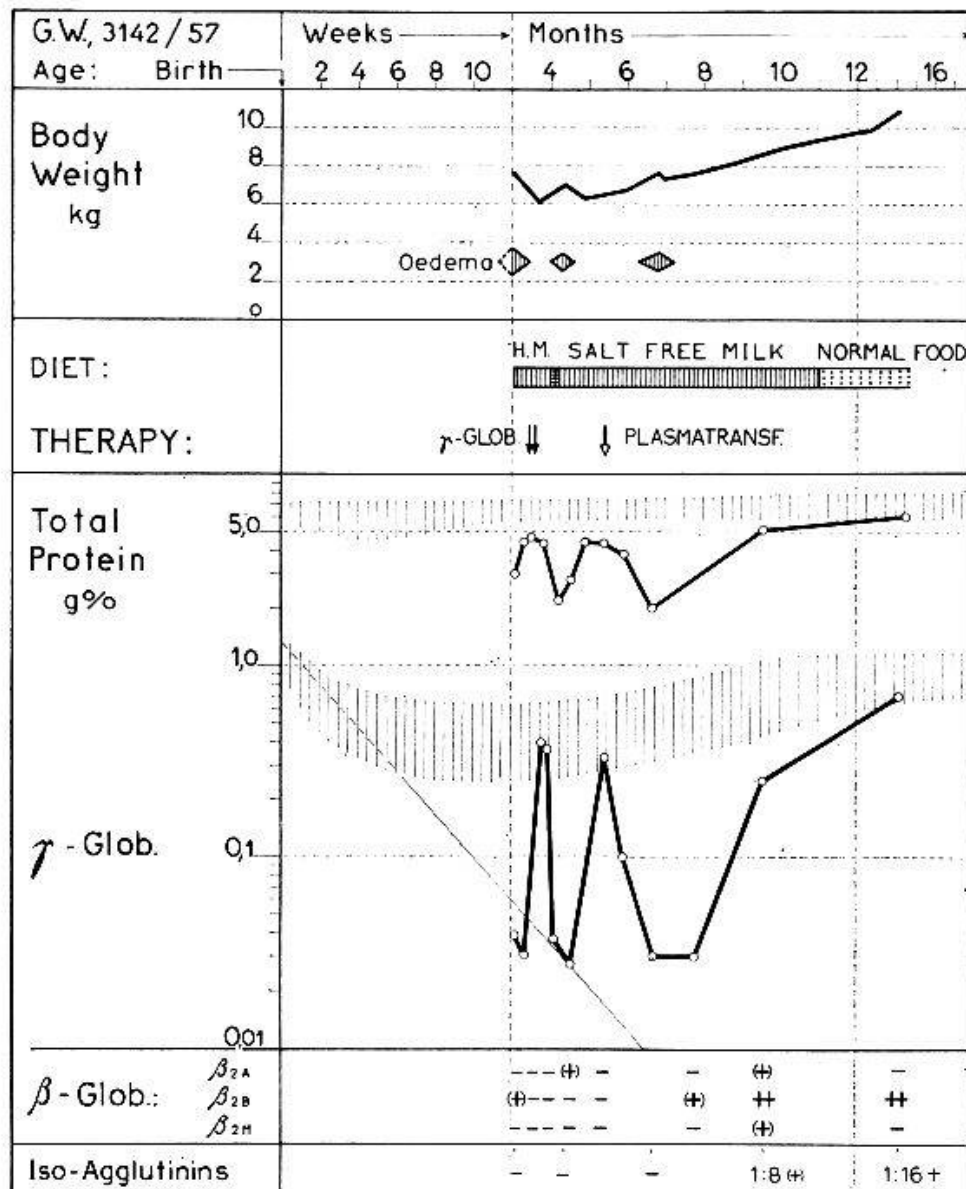


Abb. 5. Transitorische Hypogammaglobulinämie bei termingerecht geborenen Knaben, die im Alter von 3 1/2 Monaten entdeckt wurde und sich mit 14 Monaten spontan normalisierte.

leichter Gesichtsoedeme in unsere Behandlung kam (Abb. 5). Im Rahmen einer allgemeinen Hypoproteinämie fand sich eine extreme Hypogammaglobulinämie weit unter der willkürlich auf 0,1 g% festgesetzten Grenze der Agammaglobulinämie. Ersatztherapie durch Zufuhr von Plasma und konzentriertem  $\gamma$ -Globulin hatte nur ganz vorübergehenden Erfolg. Der Zustand blieb bis gegen Ende des ersten Jahres unverändert. Dann setzte ein allmählicher Anstieg ein bis zur Normalisierung sämtlicher Werte im Alter von 1 1/2 Jahren. Bemerkenswerterweise zeigte der Knabe nie eine Infektneigung. Er ist heute 4 Jahre alt und körperlich und geistig vollkommen normal entwickelt. Zwei weitere Fälle, ebenfalls Knaben, zeigten fast identische Befunde. Ähnliche, aber bedeutend

leichtere Fälle sind zahlreich. Wir konnten sie auch bei Mädchen beobachten, haben allerdings den Eindruck, daß sie bei Knaben viel häufiger vorkommen.

b) *Schwere eitrige Infekte.* – Im ersten und zweiten Trimenon besteht, wie gezeigt wurde, ein «physiologisches Antikörpermangelsyndrom». In dieser Zeit ist die Abwehrlage gegen eitrige Infektionen schlecht. Aus der klinischen Erfahrung ist das lange bekannt, indem Empyeme, Pyodermien und Nabeleiterungen im ersten Lebensjahr ganz besonders bösartig verlaufen. Bei 25 derartigen Fällen fanden wir im allgemeinen im Normalbereich liegende, d. h. gegenüber dem Erwachsenen deutlich erniedrigte  $\gamma$ -Globulin-Werte. Bei mehreren Kindern, deren Infektionskrankheit sich schon über einige Wochen erstreckte, waren wir jedoch überrascht, einen deutlich über dem Normalwert liegenden  $\gamma$ -Globulin-Spiegel zu finden. Besonders klar waren diese Verhältnisse bei den  $\beta_2$ -Immunglobulinen, die ja im Gegensatz zum  $\gamma$ -Globulin bei der Geburt vollständig fehlen. Schon bei 2 Wochen alten Säuglingen fanden wir eindeutig über der Norm liegende Werte. Besonderes Interesse kommt in dieser Beziehung den Infektionen mit gramnegativen Erregern zu, da die entsprechenden Antikörper von der Art der Typhus-O-Antikörper zur Hauptsache makromolekular sind und zur  $\beta_{2M}$ -Fraktion gehören. Da diese Globuline nicht von der Mutter auf das Kind übergehen, ist der kleine Säugling Salmonelleninfektionen vollständig schutzlos ausgeliefert. Bei den nicht seltenen perinatalen Infektionen kann dieser Ablauf genau verfolgt werden, da die relativ grobe immunochemische Bestimmung durch spezifische Antikörpertitermessungen ergänzt werden kann. In einem solchen Fall fanden wir bei einem 2 Wochen alten, sub partu infizierten Säugling neben deutlich meßbaren  $\beta_{2M}$ -Globulinen bereits einen Titer von 1:160 gegen Paratyphus B. Der Befund kann nur so gedeutet werden, daß das Kind durch die äußerst schwere septische Infektion, die kurze Zeit später zum Tode an einer Meningitis führte, zur intensiven Produktion von Antikörpern stimuliert wurde. Es ist evident, daß die septische Streuung zu einer stärkeren Reaktion des reticulo-histiocytären Systems Veranlassung gibt als eine lokalisierte Infektion.

Besonders kräftige Reaktionen der Immunglobuline sehen wir regelmäßig bei Kindern mit Mucoviscidosis. Bei dieser schweren kongenitalen Enzymstörung bestehen chronische Infektionen des Gastrointestinaltraktes und der Respirationsorgane. Das klinische Erscheinungsbild gleicht teilweise demjenigen des Antikörpermangelsyndroms. Im Gegensatz dazu finden wir aber regelmäßig enorme Vermehrungen sämtlicher Immunglobuline. Das bedeutet, daß die Abwehr des Körpers außer-

ordentlich intensiv ist. Trotzdem kann der Makroorganismus die Infektion nicht beherrschen, weil die lokalen Verhältnisse mit Sekretstauung, Fäulnisvorgängen usw. ihr Vorschub leisten.

c) *Granulocytopenie, Beziehungen zwischen cellulärem und humoralem Blutbild.* – Eine wirksame Bekämpfung bakterieller Infekte ist nur durch das Zusammenspiel der cellulären und der humoralen Abwehrmechanismen möglich. Bei chronischen Granulocytopenien sehen wir sehr häufig eine Zunahme der  $\gamma$ -Globuline, die wir als kompensatorisch auffassen. Am deutlichsten konnte dies bei einer Familie mit vererbter Agranulocytose bei einem Vater und seinen beiden Kindern demonstriert werden. Die drei Patienten wiesen eine ausgesprochene Infektanfälligkeit auf. Im Gegensatz zum humoralen Antikörpermangelsyndrom waren jedoch die Immunglobuline bei ihnen gewaltig vermehrt [9].

Die temporäre Granulocytopenie ist im Säuglingsalter eine häufige Erkrankung. Gasser [4] unterscheidet zwei Formen, die benigne mit absoluter Lymphocytose und die maligne, bei der auch die Lymphocytenzahl vermindert ist. Bei mehreren Fällen von benigner chronischer Granulocytopenie des Säuglings sahen wir keine konstanten Veränderungen der Immunglobuline. Diesem Befund entspricht die klinische Beobachtung, der zufolge die Patienten in der Regel wenig infektanfällig sind. Oft besteht eine Blutmonocytose, durch die offenbar eine celluläre Kompensation der mangelnden Neutrophilen zustande kommt. Die monocytäre Abwehr wird gegenüber den neutrophilen Leukocyten als eine primitivere Form der cellulären Abwehr aufgefaßt; möglicherweise kompensiert auch die hohe Lymphocytenzahl den Ausfall der Granulocyten. – Von der seltenen malignen Granulocytopenie konnten wir bis jetzt noch keinen Fall immunologisch untersuchen.

Auch diese Beobachtungen bestätigen die schon früher geäußerte Vermutung, daß die Vermehrung der Immunglobuline im wesentlichen eine reaktive Erscheinung ist: Die ständige Antigenstimulation beim chronischen Infekt führt zu einer höheren Einstellung des Immunglobulinspiegels.

d) *Die Störungen des reticulohistiocytären Systems.* – Darunter fassen wir zwei Gruppen von Krankheitsbildern zusammen:

1. die mangelhafte Entwicklung des reticulohistiocytären Systems,
2. die maligne Entartung des reticulohistiocytären Systems.

1. Die mangelhafte Entwicklung des reticulohistiocytären Systems manifestiert sich in verschiedenen Schweregraden (Tab. 3):

a) Der isolierte Ausfall der Plasmazellen führt zur kongenitalen Agammaglobulinämie.

Tabelle 3  
Ausfall des reticulohistiocytären Systems und seine Folgen

Klinisches Syndrom	Histologie			Ausfall
	Plasma- zellen	Lympho- cyten	Reticulum- zellen	
Agammaglobulinämie	+			Immunglobuline (IG)
Agammaglobulinämie mit Alympocytose [10, 21]	+	+		IG + lymphatisches System
Areticulose [22]	+	+	+	IG + Blutleukocyten + «Gewebsabwehr»

b) Die Kombination mit einer Entwicklungsstörung der lymphatischen Zellreihe ist die celluläre Basis für die Alympocytose. Mehrere Fälle dieses Syndroms wurden in Bern und bei uns beobachtet und ausführlich publiziert [10, 21]; ich brauche deshalb hier nicht näher darauf einzutreten.

c) Schließlich wurde kürzlich als schwerste Störung ein Mangel an Reticulumzellen, Plasmazellen und sämtlichen Blutleukocyten als «Areticulose» beschrieben [22].

Die Abwehrfunktion ist bei diesen Patienten in der Reihenfolge der Aufzählung in zunehmendem Maße gestört: bei isoliertem Ausfall der Plasmazellen ist lediglich die humorale Immunität insuffizient; sie kann durch  $\gamma$ -Globulin-Injektionen einigermaßen ersetzt werden. Bei Hinzutreten der Alympocytose ist auch die celluläre Abwehrfunktion des Blutes schwer beeinträchtigt. Bei den sehr seltenen Fällen von Areticulose ist überdies die Gewebeimmunität geschädigt, und diese Kinder sind kaum lebensfähig und sterben schon im frühen Säuglingsalter.

2. Die maligne Entartung des reticulohistiocytären Systems ist aus der klinischen Beschreibung schon seit Jahrzehnten bekannt. Sie tritt unter verschiedenartigen Formen, die als «maligne Granulome» zusammengefaßt wurden, auf. Bei einem Kleinkind mit Schüller-Christianscher Krankheit, das wir kürzlich beobachten konnten, zeigte die Papier-electrophorese eine enorme Vermehrung der  $\gamma$ -Globulin-Fraktion, die an eine Paraproteinämie erinnerte. Auch in der Immuno-electrophorese und mit spezifischen quantitativen Bestimmungen der Immunglobuline fand sich eine exzessive Vermehrung dieser Fraktionen und ganz besonders des  $\beta_{2M}$ , das auf das 20–30fache der Norm gesteigert war. Unter dem Verdacht einer Makroglobulinämie ließen wir eine Ultrazentrifuguntersuchung durchführen, die unseren Befund bestätigte, aber doch

quantitativ noch nicht die Diagnose einer Makroglobulinämie Waldenström zuläßt. Da auch die  $\gamma$ - und  $\beta_{2A}$ -Globulin-Fractionen vermehrt waren, jedoch keines der drei Immunglobuline immunochemisch irgendwelche Zeichen der Abartigkeit aufwies, müssen wir zum Schluß kommen, daß es sich um eine exzessive Vermehrung normaler Immunglobuline, ohne Anzeichen einer funktionellen Entartung, handelte. Dieser Befund ist jedoch keineswegs konstant. Bei einem andern Fall mit dem äußerst seltenen isolierten eosinophilen Granulom der Lymphknoten fanden wir keinerlei auffallende Veränderung der Immunglobuline. Der histologische Aspekt der wuchernden Zellen entspricht oft dem Bluteiweißbild: z. B. war im ersten Fall das Präparat mit reifen und unreifen Plasmazellen übersät, während im zweiten Fall Epitheloidzellen und Eosinophile das Bild beherrschten.

e) *Die Dystrophie.* – Aus dieser Gruppe seien lediglich die rein ernährungsbedingten Dystrophien herausgegriffen, also im wesentlichen die reine Eiweißmangeldystrophie, die bei uns selten geworden ist. Bei drei solchen Fällen fanden wir als auffälligsten Befund eine enorme Verminderung des Albumins, während die Globulinfraktionen teilweise erhöht waren. Dies traf vor allem auf das  $\alpha_2$ -Makroglobulin und die Immunglobuline zu. Nach dem vorher Gesagten muß die Vermehrung der Immunglobuline mit Vorsicht beurteilt werden; denn bei allen Patienten lag ein schwerer Pflegeschaden mit häufigen Infektionen vor, so daß es sich auch hier um eine reaktive Immunglobulinvermehrung handeln könnte. Aus der Literatur ist diese Erscheinung vom Kwashiorkor sehr gut bekannt, bei dem man in der Regel hohe oder sogar sehr hohe  $\gamma$ -Globulin-Spiegel, die sehr wahrscheinlich Ausdruck der chronisch recidivierenden Infekte sind, findet.

Wie ich zu zeigen hoffte, sind von der systematischen Erforschung spezifisch und quantitativ bestimmter Bluteiweißfraktionen noch wesentliche Einblicke in die Physiologie und Pathologie des Proteinstoffwechsels zu erwarten. Darüber hinaus ergeben sich aber schon heute wertvolle therapeutische Hinweise, die auf einzelnen Gebieten bereits unentbehrlich geworden sind.

### *Zusammenfassung*

In dieser Untersuchung wurden quantitative spezifische Methoden zur Bestimmung genau definierter Serumfraktionen verwendet; ihr Prinzip wird kurz angegeben. Die damit gewonnenen Ergebnisse erlauben neue Einblicke in das Verhalten der  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Globuline und bestätigen die schon bekannten Befunde bei der Albumin- und  $\gamma$ -Globulin-Fraktion.



Statistisch gesicherte Normalwerte von 100 gesunden Säuglingen können als Basis für klinische Untersuchungen dienen; die entsprechenden Kurven für 10 quantitativ bestimmte Proteinfractionen werden gezeigt. Das klinische Material umfaßt Seren von Frühgeborenen und von ausgetragenen Säuglingen mit verschiedenen Erkrankungen. Es wird versucht, Beziehungen zwischen cellulärem und humoralem Blutbild herzustellen. Der Spiegel der Immunglobuline wird sehr weitgehend durch exogene Antigenstimuli beeinflußt. Besondere Bedeutung scheint ferner die  $\alpha_2$ -Makroglobulin-Fraktion zu haben, die auch schon vor der Geburt regelmäßig vorhanden ist.

### *Résumé*

Au cours de ses recherches, l'auteur a utilisé quelques méthodes quantitatives spécifiques pour la détermination de fractions sériques bien définies. Le principe de ces méthodes est brièvement décrit. Les résultats obtenus donnent de nouveaux aperçus dans le comportement des globulines  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  et confirment ce que l'on savait déjà à propos des fractions des albumines et des  $\gamma$ -globulines.

Les valeurs normales de 100 nouveau-nés en bonne santé peuvent nous servir de base pour nos investigations cliniques. Les courbes des 10 fractions protéiniques déterminées quantitativement, chez ces 100 bébés, sont réunies dans un cliché. Le matériel clinique a été fourni par le sérum de nouveau-nés avant terme et de bébés nés à terme, mais atteints de diverses maladies. L'auteur s'efforce ensuite d'établir une relation entre le tableau sanguin cellulaire et humoral. La teneur en immunoglobines est influencée par des stimuli antigéniques extragènes. Il semble, d'autre part, que la fraction macroglobulinémique  $\alpha_2$  joue un rôle tout à fait particulier, car elle est déjà présente régulièrement avant la naissance.

### *Riassunto*

Per la determinazione di frazioni sieriche precisamente definite vennero usati in queste indagini metodi quantitativi specifici, di cui viene brevemente esposto il principio. I risultati in tal modo ottenuti rivelano nuovi aspetti del comportamento delle  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - e  $\beta_2$ -globuline e confermano i fatti già noti per la frazione albuminica e  $\gamma$ -globulinica.

Quali valori base per indagini cliniche vengono usati valori normali statisticamente accertati, ottenuti da 100 lattanti sani; si dimostrano le curve relative, per 10 frazioni proteiche, determinate quantitativamente. Il materiale clinico comprende sieri di prematuri e di lattanti a

termine affetti da diverse malattie. Si tenta di stabilire rapporti tra il quadro ematico cellulare ed umorale. Il tasso delle immunoglobuline è influenzato in larga misura da stimoli antigenici esogeni. Importanza particolare inoltre sembra rivestire la frazione delle  $\alpha_2$ -macroglobuline, frazione pure presente regolarmente già prima della nascita.

### Summary

In this investigation, quantitatively specific methods were used for the determination of exactly defined serum fractions. The principle of these methods is briefly described. The results obtained provide new insight into the behaviour of  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -globulins and confirm the findings which are already known for albumin- and  $\gamma$ -globulin fractions.

Statistically certain normal values of 100 healthy infants serve as the basis for the clinical investigations; the corresponding curves for 10 quantitatively estimated protein fractions are shown. The clinical material consists of series of prematures and infants born at term with various diseases. An attempt is made to find correlations between cellular and humoral blood pictures. The picture of the immune globulins is very extensively influenced by exogenic antigen stimuli. Special significance seems to attach to  $\alpha_2$ -macroglobulin fraction, which is regularly present even before birth.

1. *Burstein M. und Samaille J.*: Rev. Hémat. **12**, 679 (1957). – 2. *Dancis J., Osborn J. J. und Kunz H. W.*: Pediatrics **12**, 151 (1953). – 3. *Franklin E. C. und Kunkel H. G.*: J. Lab. clin. Med. **52**, 724 (1958). – 4. *Gasser C.*: Helv. paediat. Acta **7**, 426 (1952). – 5. *Goodman M., Newman H. S. und Ramsey D. S.*: J. Lab. clin. Med. **51**, 814 (1958). – 6. *Grabar P. und Burtin P.*: Analyse immuno-électrophorétique. Masson, Paris 1960. – 7. *Hagberg B.*: Acta paediat. (Uppsala) **42**, Suppl. 93, 1 (1953). – 8. *Heidelberger M. und Kendall F. E.*: J. exp. Med. **55**, 555 (1932). – 9. *Hitzig W. H.*: Helv. med. Acta **26**, 779 (1959). – 10. *Hitzig W. H., Biró Z., Bosch H. und Huser H. J.*: Helv. paediat. Acta **13**, 551 (1958). – 11. *Hitzig W. H.*: Helv. paediat. Acta **16**, 46 (1961). – 12. *Hitzig W. H.*: Int. Arch. Allergy (im Druck; mit ausführlichen Literaturangaben). – 13. *Hoigné R., Huber-Stoller E., Coley G., Rodriguez F. und Isliker H.*: Schweiz. med. Wschr. **88**, 331 (1958). – 14. *Jayle M. F.*: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **33**, 876 (1951). – 15. *Koch F., Schultze H. E. und Schwick G.*: Arch. Kinderheilk. **159**, 3 (1959). – 16. *Kunkel H. G.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **66**, 217 (1947). – 17. *Ouchterlony Ö.*: Acta path. microbiol. scand. **32**, 231 (1953). – 18. *Oudin J.*: Meth. med. Res. **5**, 335 (1952). – 19. *Ravin H. A.*: Lancet **1956**/I, 726. – 20. *Schultze H. E. und Schwick G.*: Quantitative immunochemische Bestimmung von Plasmaproteinen, in: Protides in biological fluids, 6th Colloquium, S. 15. Verlag Elsevier, Amsterdam 1959; ebenso in: Clin. chim. Acta **4**, 15 (1959). – 21. *Tobler R. und Cottier G.*: Helv. paediat. Acta **13**, 313 (1958). – 22. *de Vaal O. M. und Seynhaeve V.*: Lancet **1959**/II, 1123.

Dr. W. H. Hitzig, Kinderspital, Steinwiesstraße 75, Zürich 32.