

Aussagewert postmortaler Immunglobulin-Konzentrationen bei plötzlichen Kindstodesfällen*

Helmut Althoff

Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Köln,
Melatengürtel 60-62, D-5000 Köln 30

Critical Examination of Postmortem IgA-, IgG- and IgM Serum Levels in Sudden Unexpected Deaths during Infancy

Summary. Postmortem concentration of the three immunglobulins IgA, IgG and IgM has been studied by single radial immunodiffusion in 81 cases of sudden unexpected death in infancy and in 6 deaths between 2 and 11 years of age. The examinations of serum were repeated after several days after the sera had been kept at different temperatures. For comparison the serum immunglobulin levels of IgA, IgG and IgM were determined in 11 corpses of adults directly after death and again 1 or 2 days later. Results: With the radial immunodiffusion method postmortem serum immunglobulins are determinable. A critical estimation of postmortem IgA-, IgG- and IgM serum levels has to consider postmortem protein modifications and keeping sera at higher temperatures (+44°C., + 20°C.) For determinations at a later date sera must be kept at –35°C. The measured postmortem serum levels of IgA and IgG in cases of sudden unexpected death in infancy correspond with the normal variation of value in healthy children of the same age. The lowest concentrations of IgG were found about the 5th. month in infancy. Many of the IgM levels were higher than the normal mean value in healthy children of the same age. This is not caused by postmortem influences. The higher IgM concentration in sera suggest an active immunological reaction before death.

Zusammenfassung. Die radiale Immundiffusion eignet sich zum postmortalen semi-quantitativen Nachweis von IgA, IgG und IgM im Serum. Postmortal bestimmte Immunglobulin-Konzentrationen im Serum sind wegen des Protein-Katabolismus

* Auszugsweise vorgetragen auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Frankfurt/M. 22.9–27.9.1975

nur bedingt aussagefähig und müssen in Abhängigkeit von Leichenzeit bzw. Aufbewahrungszeit und -temperatur interpretiert werden. Die bei plötzlichen Säuglingstodesfällen postmortal festgestellten IgA- und IgG Konzentrationen entsprechen weitgehend den Normwerten gesunder gleichaltriger Kinder. Die nachgewiesenen, im Vergleich zur Streubreite der Normwerte erhöhten IgM Konzentrationen sind nicht durch postmortale Einflüsse erklärbar, sie können wie bei Lebenden als Ausdruck einer aktiven humoralen Immunantwort auf Antigene interpretiert werden.

Key words. Plötzlicher Kindstod, Serum-Immunglobuline – postmortale Veränderungen, Serum-Immunglobuline

Seit den Untersuchungen von Mancini u. Mitarb. (1965), Fahey u. McKelvey (1965), Becker u. Mitarb. (1968/69), Stege u. Gugler (1968), Lamerz u. Mitarb. (1973) u.a. gehört die radiale Immundiffusion zur klinischen Standarddiagnostik. Mit den z.B. von den Firmen Behring, Hyland und Oxford inzwischen entwickelten Immundiffusionsplatten können zur Zeit 24 verschiedene Proteine bestimmt werden. Mit Hilfe spezifischer Antikörper gelingt es, Proteine in biologischen Flüssigkeiten zu identifizieren und semiquantitativ zu bestimmen.

Patientenserum wird in Ausstanzungen eines Agar-Gels gegeben, ein monospezifisches Antiserum ist gleichmäßig im Gel verteilt, die gelösten Antigene diffundieren, es kommt zur Bildung eines Präzipitatrings, dessen kreisförmige Fläche am Ende der Diffusion der Menge des Antigens direkt proportional ist. Durch Ringdiameter von Standardseren mit bekannter Antigenkonzentration auf derselben Testplatte gewinnt man die Eichkurve. Das Verfahren bedarf keines großen Aufwands. Die Fehlerbreite der Methode schwankt zwischen 5 und 10 %.

Fragestellung und Methodik

Es interessierten uns folgende Fragen:

1. Lassen sich mit dieser Methode postmortal Immunglobuline nachweisen?
2. Wie aussagefähig sind die Ergebnisse im Hinblick auf Vergleichswerte bei Lebenden?
3. Wie verändern sich die Serumimmunglobulinkonzentrationen
 - a) in der Leiche in den ersten Tagen nach dem Tode
 - b) bei Langzeitversuchen in vitro in Abhängigkeit von Aufbewahrungszeit und -temperatur?

Wir benutzten zu unseren Untersuchungen die Partigenplatten und Standard-immunseren der Fa. Behring und zum Ablesen des Präzipitaturchmessers ein Stereomikroskop mit Meßokular.

Unser Hauptinteresse war auf Todesfälle im Säuglings- und Kindesalter gerichtet, da in der Literatur häufig die Bedeutung der Immunglobulinkonzentrationen bei plötzlichen Säuglingstodesfällen diskutiert wird (Spain u. Mitarb. 1954, Coe u. Hartmann 1960, Valdes-Dapena u. Eichmann 1963, Stürner 1966, Balduzzi u. Mitarb. 1968, Stiehm u. Gold 1968, Ehrhardt u. Thoß 1973); andererseits aus klinischem Bereich sehr zahlreiche Untersuchungen über Entwicklung und Normwerte der Serumproteine, speziell der

Immunglobuline vorliegen (Pfau 1954, Stiehm u. Fudenberg 1966, Johansson u. Berg 1967, Allansmith u. Mitarb. 1968, Buckley u. Mitarb. 1968, Stege u. Gugler 1968, Miller u. Mitarb. 1969, Stoop u. Mitarb. 1969, Geiger u. Hoffmann 1970, Nejedla u. Wagner 1973, Cegla 1974, Prellwitz u. Mitarb. 1974, Vivell 1974).

Wir mußten bei den meisten der von uns untersuchten Todesfällen im Kindesalter die Ungewißheit über den genauen Todeszeitpunkt in Kauf nehmen. Unter möglichst sterilen Kautelen wurde Herzblut meistens bis 24 Stunden nach dem Auffinden der gestorbenen Kinder entnommen und anschließend sofort zentrifugiert.

Es wurden Seren von 76 gestorbenen Säuglingen, 5 Kleinkindern und 6 Kindern im Alter zwischen 2 und 11 Jahren untersucht. Serum wurde teils direkt auf Partigenplatten gebracht, und je nach vorhandener Menge wurden am 4., 7., 11., 15., 18. und 22. Tag die Untersuchungen wiederholt, nachdem die Seren bei verschiedenen Temperaturen, z.B. Zimmertemperatur (20°C) bei 4°C und bei -35°C aufbewahrt worden waren.

Außerdem haben wir bei Erwachsenen, die unmittelbar vor der Einlieferung in unser Institut gestorben waren, an 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen Subclaviablut mit Hilfe der Partigenplatten auf IgA-, IgG- und IgM-Gehalt untersucht. Die Leichen blieben zwischenzeitlich bei 6–7°C aufbewahrt. Die Anzahl der geeigneten Leichen war mit 11 relativ klein.

Ergebnisse und Diskussion

Die Abbildungen 1–3 enthalten die gemessenen Immunglobulinkonzentrationen im Säuglings- und Kindesalter. Neben den einzelnen Meßergebnissen und deren Mittelwerten wurde nach Literaturangaben der Normbereich bei gesunden gleichaltrigen Kindern gestrichelt eingezeichnet. Es gibt allerdings nicht unerhebliche Schwankungsbreiten dieses Normbereichs, je nach Untersucher und Untersuchungsmethode.

Unsere Werteverteilung betreffend IgA weist eine erhebliche Streuung auf (Abb. 1). Deshalb und wegen einiger zahlenmäßig zu gering besetzter Altersgruppen sowie der Unkenntnis über den genauen Todeszeitpunkt mußte auf eine mathematisch-statistische Korrelationsberechnung verzichtet werden.

Versucht man die Mittelwerte mit den Untersuchungsergebnissen bei gesunden Kindern zu vergleichen, so ergeben sich übereinstimmende Tendenzen, nämlich eine starke Streuung der IgA-Konzentration weitgehend im Normbereich gesunder gleichaltriger Säuglinge und nach der Geburt ansteigende IgA-Konzentrationen.

Bekanntlich setzt die meßbare IgA-Produktion erst nach der Geburt ein, wenn keine pränatalen Infektionen abgelaufen sind (Vivell, 1974). IgA-Antikörper können Toxine neutralisieren, aber kein Komplement aktivieren. Die Halbwertszeit beträgt 5–6 Tage (Humphrey u. White, 1971, Kienholz u. Mitarb., 1973, Loos, 1975). Da es vor allem in Körpersekreten und Schleimhäuten nachweisbar ist, wird ihm eine besondere Schutzfunktion an Schleimhautoberflächen zugesprochen (Gabl u. Pastner, 1973, Terrahe u. Radü, 1974). Isolierter IgA-Mangel soll gerade bei Kindern gehäuft zu Infekten der oberen Luftwege und des Darmes führen (Eibl 1972). Bei Säuglingen in den ersten 5 Lebensmonaten nimmt die Produktion deutlich zu. Nach Ende des 1. Lebensjahres werden ca. 25–30 % und erst im Alter von ca. 12 Jahren 100 % des Erwachsenenwertes mit ca. 170 mg/100 ml erreicht.

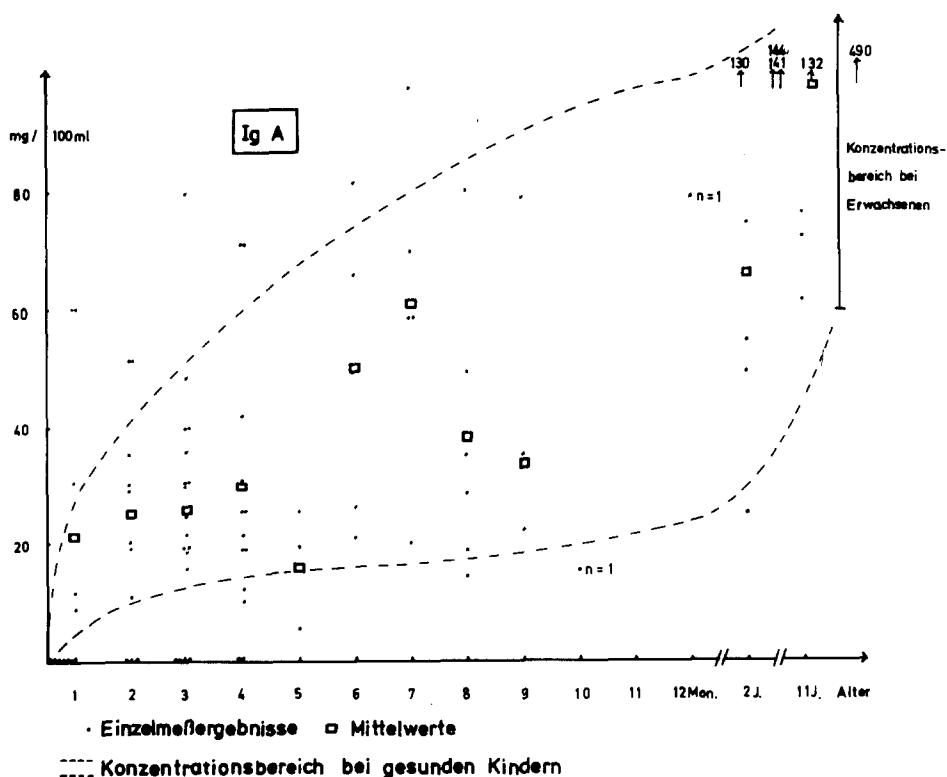


Abb. 1

Die gefundenen IgA-Konzentrationen im Serum erlauben somit zunächst keinen sicheren Rückschluß auf extreme IgA-Mangelzustände bei plötzlich verstorbenen Kindern.

Auch die im Serum gefundene Werteverteilung der IgG-Konzentration in den verschiedenen Altersgruppen entspricht weitgehend dem Streubereich gleichaltriger gesunder Kinder (Abb. 2).

Die IgG-Konzentration liegt zunächst bei der Geburt wegen der diaplazentaren Passage in Höhe der Erwachsenenwerte bei ca. 1000–1500 mg/100 ml. Das von der Kindesmutter erhaltene IgG wird vom Säugling bis zum 3.–4. Lebensmonat abgebaut auf Werte zwischen 300 und 400 mg/100 ml. Die Halbwertszeit von IgG beträgt etwa 20 Tage. IgG und auch IgM können in Gegenwart von Komplement gramnegative Bakterien *in vitro* abtöten. IgG liegt auch wie IgM und IgD als Oberflächenimmunglobulin auf der Zellmembran der B-Lymphozyten vor. Die meisten Lymphozyten haben jeweils nur eine der Immunglobulinklassen auf ihrer Membran, nur die IgM-positiven Lymphozyten besitzen gleichzeitig auch IgD an der Oberfläche und umgekehrt (Fateh-Moghadam, 1975).

Bei einer IgG-Konzentration unter 200 mg/100 ml soll eine ausgeprägte Infektneigung bestehen (Ohlenschläger u. Berger, 1974). Die meisten Antikörpermangelzustände bei Kindern betreffen IgG (Mietens 1975). Meistens handelt es sich aber nicht nur um rein humorale Immundefekte, denn jede humorale Reaktion gegen ein Antigen ist ohne Mitwirkung des lymphatischen Systems, besonders der T-Zellen nicht möglich (Thoenes, 1974). Bei Aplasie oder Hypoplasie des lymphatischen Systems muß man deshalb mit Unterfunktion zweier wichtiger Abwehrsysteme rechnen; es fehlt sowohl die

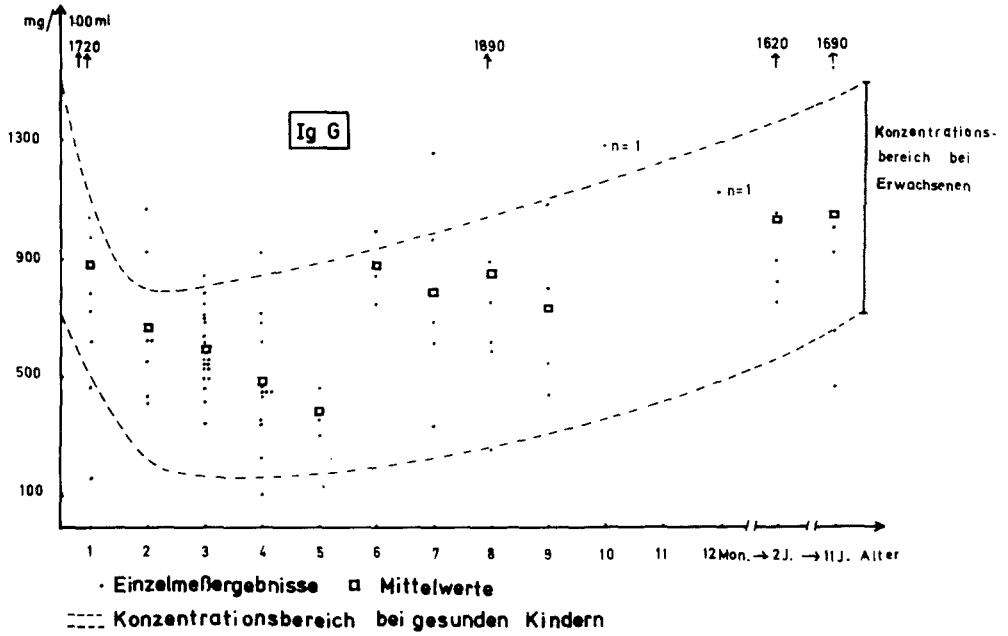


Abb. 2

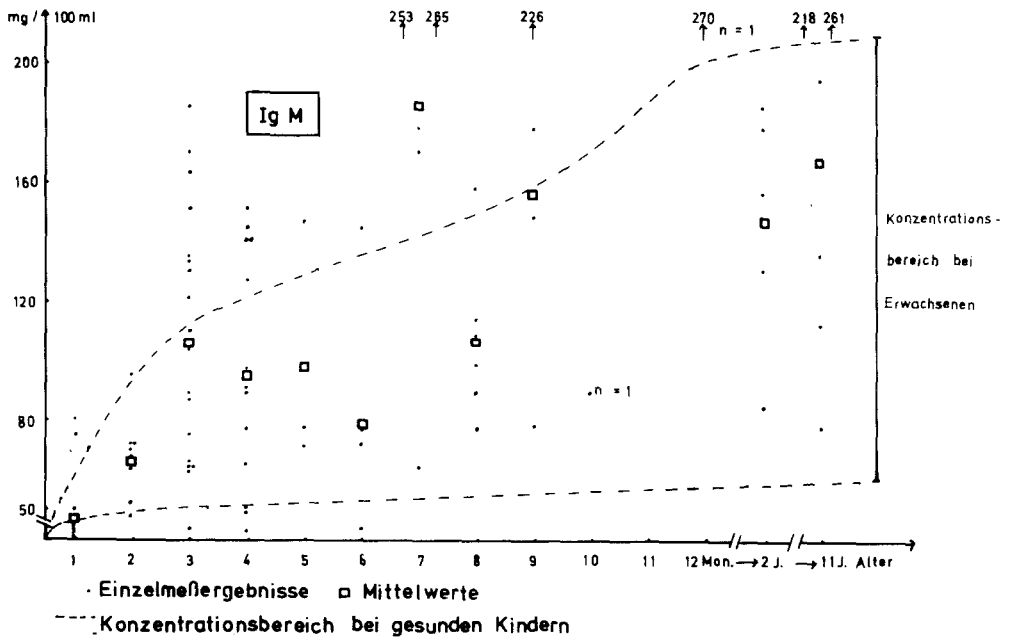


Abb. 3

zelluläre wie auch die humorale Immunreaktion (Hitzig u. Mitarb., 1968, Waldmann u. Strober, 1969, Gutzeit u. Oehme, 1974, Hopf u. Mitarb., 1974, Justus u. Kotte, 1974, Oehme u. Ritter 1975).

Die ungestörte Eigenproduktion von IgG setzt beim Säugling zwar früh ein, es wird aber der Abfall des maternen IgG nicht voll ausgeglichen, so daß normalerweise erst nach dem 1. Trimenon ansteigende IgG-Werte gemessen werden können. Postnatale Werte werden wieder im Alter von 7 Jahren erreicht.

Die Mittelwerte unserer gemessenen IgG-Konzentrationen zeigen die gleiche abfallende Tendenz auf altersübliche Konzentrationen, allerdings verlängert bis zum 5. Lebensmonat. Ein extrem niedriger IgG-Gehalt wurde nur bei einem 4 Monate alt gewordenen Säugling beobachtet.

Bei den bestimmten IgM-Konzentrationen (Abb. 3) findet sich in den ersten 4 Lebensmonaten die größte Streuung der Meßwerte. Die errechneten Mittelwerte zeigen nicht die gleichmäßige Anstiegstendenz und liegen zwischen dem 3. und 5. Lebensmonat deutlich im oberen Normbereich gesunder gleichaltriger Kinder. Das gilt auch für die meisten untersuchten Fälle im 2. Lebenshalbjahr.

Ähnlich wie für IgA beginnt die meßbare IgM-Produktion nach der Geburt. Fast alle natürlichen Antikörper gegen bakterielle oder zelluläre Antigene gehören zur IgM-Klasse. Die Halbwertszeit beträgt 5–6 Tage. Die Synthese erfolgt in Lymphknoten und Milz. Die Aufgabe von IgM besteht in einer direkten Neutralisation von Toxinen, es hat damit eine bedeutsame Rolle bei der Infektabwehr. Die humorale Immunantwort erfolgt also überwiegend über IgM und nicht durch IgG. Hohe oder niedrige Antigendosen führen offensichtlich nur dann zur B-Zellstimulation und Antikörperproduktion, wenn aktivierte T-Zellen mitwirken (Thoenes, 1974, Loos, 1975).

Erhöhte IgM-Konzentrationen wurden beim Säugling nach perinatalen Infektionen festgestellt (Weippl u. Pantlitschko, 1974) auch bei Zytomegalie und Röteln (Tympner, 1971) sowie neurologischen Erkrankungen (Kolar u. Mitarb., 1972).

Nach Kontakt mit einem Antigen kann die Immunantwort des Kindes sehr rasch erfolgen, so daß bereits wenige Tage später erhöhte IgM-Konzentrationen meßbar sind. Normalerweise sind nach 4 Lebensmonaten 50 % der Erwachsenenwerte, im Alter von 2–3 Jahren bereits 100 % um ca. 100 mg/100 ml erreicht. Die Messung der IgM-Konzentration im Serum dient somit im Kindesalter als zusätzliches Hilfsmittel zur Diagnostik von Infekten, besonders bei klinisch inapparenten und atypischen Varianten (Alford u. Mitarb. 1967, Erdmann 1974).

Die von uns bei plötzlichen Kindstodesfällen bestimmten, im oberen Normbereich gesunder Gleichaltriger liegenden IgM-Konzentrationen, können eine aktive humorale Immunantwort des Kindes auf Antigene, z.B. Viren, Bakterien oder bakterielle Enzyme widerspiegeln, sie wären in Ergänzung zu unseren früheren morphologischen Untersuchungsergebnissen ein zusätzlicher Hinweis auf ein vor dem Tode bestehendes infektiöses Krankheitsgeschehen. Auch das bei den meisten plötzlichen Kindstodesfällen aktivierte, teilweise hyperplastische lymphatische System ließe sich durch diese immunologischen Ergebnisse bestätigen bzw. ergänzen (Althoff 1973).

Sind aber postmortal gemessene IgM-Konzentrationen in dieser Weise aussagefähig?

Mehrfach-Untersuchungen an Leichenseren an 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen und auch Langzeitversuche *in vitro* sollten nähere Auskunft geben.

Bereits 24 Stunden nach dem Tode waren im Serum der Leichen andere IgA-, IgG- und IgM-Konzentrationen meßbar als kurz nach dem eingetretenen Tod. Berücksichtigt man die Fehlerbreite der Methode, war die IgG-Konzentration bei der 2. und 3. Bestimmung in 7 Fällen deutlich niedriger als bei der ersten, bei 2 Fällen mäßig erhöht. IgA wies teils höhere, teils etwa gleichhohe, teils niedrigere Konzentrationen auf. Meistens

im gleichen Konzentrationsbereich blieben die IgM-Konzentrationen. Eine gesetzmäßige, von bestimmten Faktoren abhängige Konzentrationsänderung ließ sich bei der relativ kleinen Zahl zur Verfügung stehender geeigneter Leichen nicht nachweisen.

War das Blut bereits hämolytisch oder ein Proteinkatabolismus stärker eingetreten, so erwies sich das an unscharf begrenzten diffusen, teils auch stärker „hämolytischen“ Präzipitaten besonders bei IgG und IgM, so daß eine exakte Messung des Präzipitadurchmessers nicht mehr erfolgen konnte (Abb. 4).

Hinweise für eine Proteolyse ergaben sich auch bei den Langzeitversuchen in vitro. Bereits nach 4–6 Tagen war der IgG-Gehalt nicht mehr exakt meßbar, wenn Serum bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde. Relativ konstant blieben die Werte für IgA und IgM. Erst nach 15 Tagen traten Verschiebungen auf, die nicht regelmäßig und gleichartig waren. Meistens waren die späteren IgA-Werte gegenüber denen der Erstuntersuchung erniedrigt, wenige Seren hatten eine gering höhere IgM-Konzentration.

Serum, das bei 4°C aufbewahrt wurde, zeigte ebenfalls eine meßbare Ig-Konzentrationsänderung gegenüber der Erstuntersuchung. Die IgG-Werte waren bereits nach 5 Tagen deutlich reduziert, die IgA- und IgM-Werte veränderten sich meist erst nach 15 bzw. 18 Tagen. Dann lagen die Abweichungen allerdings in der Fehlerbreite der Methode.

Bei –35°C war in den ersten beiden Wochen der Aufbewahrung keine Differenz zu den Erstwerten meßbar. Nur bei einigen Seren ergaben sich nach 22 Tagen Aufbewahrung geringe Abnahme der IgA- und IgG-Konzentration, teilweise kombiniert mit geringer Erhöhung der IgM-Werte.



Abb. 4. Proteolytisch verändertes IgM Präzipitat

Die Ergebnisse lassen sich mit jenen vergleichen, bei denen man mittels Papierelektrophorese und anderen Methoden Blut- und Serumbestandteile in ihren Veränderungen nach dem Tode untersucht hat (Berg 1950, 1975, Schleyer 1950–1967, Im Obersteg 1954, Beneke 1959, Schmidt u. Mitarb. 1959, Robinson u. Kellenberger 1962, Leithoff u. Leithoff 1963, Martinez-Tello u. Mitarb. 1965, Bonte 1975).

Nach dem Tode beobachtete man sehr schnelle Verschiebungen der einzelnen Eiweißfraktionen. Hämolyse und Proteinkatabolismus bewirken meistens eine scheinbare Vermehrung der Globuline und Verminderung der Albumine. Eine postmortale Zunahme der Gesamteiweißmenge wurde nie beobachtet. Erst mit zunehmender Leichenzeit und erhöhter Gefäßwanddurchlässigkeit soll es zur Abwanderung feindisperser Eiweißkörper kommen. Schleyer (1954) wies auf unterschiedliche Veränderungen der Serumeiweiße in der Leiche und bei Aufbewahrung im Kühlschrank hin. Er fand bei Kühlschranktemperatur keine Erniedrigung der Globulinprozentage. Stephan (1974) beschrieb eine auffällig gute Lagerstabilität der Proteine in Biseko®.

Wenn es in unseren in vitro-Versuchen bei +4°C zu meßbaren Konzentrationsänderungen der Immunglobuline kam, läßt sich nur vermuten, daß zum Zeitpunkt der Blutabnahme an der Leiche bereits bakterielle oder autolytisch bedingte Proteinveränderungen angelaufen waren und anschließend gering in Gang blieben. Bei einer Aufbewahrungstemperatur von –35°C war dies allerdings nicht der Fall. Das erinnert an die Untersuchungen von Dotzauer (1962), der bezüglich der Änderung von Enzymaktivitäten nachwies, daß nur bei rascher Tiefrierung keine signifikante Aktivitätsänderung eintritt.

Die in unserem Versuch auffällige Diskrepanz zwischen den postmortalen IgG- und IgM-Konzentrationsveränderungen hängt sicher auch mit Molekularstruktur, Molekülgröße und Molekulargewicht zusammen. IgM mit seinem sehr hohen Molekulargewicht von ca. 1 Mio. ist offensichtlich kadaverösen Vorgängen gegenüber stabiler als IgG und diffundiert evtl. deshalb auch später durch die Gefäßwand als IgG.

Literatur

- Alford, Ch.A., Schaefer, J., Blankenship, W.J., Straumfjord, J.V., Cassady, G.: A correlative immunologic, microbiologic and clinical approach to the diagnoses of acute and chronic infections in newborn infants. *New Engl. J. Med.* **277**, 437 (1967)
- Allansmith, M., McClellan, B.H., Butterworth, M., Maloney, J.R.: The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediatr.* **72**, 276 (1968)
- Althoff, H.: Der plötzliche und unerwartete Tod von Säuglingen und Kleinkindern. Stuttgart: G. Fischer 1973
- Balduzzi, P.C., Vaughan, J.H., Greendyke, R.M.: Immunoglobulin levels in sudden unexpected deaths of infants. *J. Pediatr.* **72**, 689 (1968)
- Becker, W., Rapp, W., Schwick, H.G., Störko, K.: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. *Z. klin. Chem.* **6**, 16 (1968)
- Becker, W.: Determination of Antisera Titres Using the Single Radial Immunodiffusion Method. *Immunochemistry* **6**, 539 (1969)
- Beneke, G.: Zur Frage der Verwendbarkeit von Leichenseren zur Papierelektrophorese. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **99**, 389 (1959)
- Berg, S.: Das postmortale Verhalten des Blutes. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **40**, 1 (1950)

- Berg, S.: Leichenzersetzung und Leichenzerstörung. In: Berthold Mueller: Gerichtliche Medizin, S. 62 ff Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
- Bonte, W., Pohl, K., Sprung, R.: Die mikrobielle Beeinflussung des Proteinkatabolismus im Fäulnisexperiment. Vortrag auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Frankfurt 22.–27.9.75
- Buckley, R.H., Dees, S.C., O'Fallon, W.M.: Serum Immunoglobulins: I. Levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. *Pediatrics* **41**, 600 (1968)
- Cegla, U.H.: Zur statistischen Verteilung von IgA, IgG und IgM bei 20–30jährigen weiblichen und männlichen Normalpersonen. *Z. klin. Chem.* **12**, 207 (1974)
- Coe, J.I., Hartmann, E.E.: Sudden unexpected death in infancy. *J. Pediatr.* **56**, 786 (1969)
- Dotzauer, G.: Enzymatische Aktivitäts-Untersuchungen im Leichenserum. *Beitr. gerichtl. Med.* **XXII**, 78 (1962)
- Ehrhardt, G., Thob, K.: Papierelektrophoretische Untersuchungen des Serums bei plötzlich verstorbenen Säuglingen und Kleinkindern. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **117**, 328 (1973)
- Eibl, M.: Untersuchungen und Diagnose immunologischer Mangelkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **89**, 650 (1972)
- Erdmann, G.: Bronchiolitis. *Therap. Gegenw.* **112**, 550 (1973)
- Fahey, J.L., McKelvey, E.M.: Quantitative Determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.* **94**, 84 (1965)
- Fateh-Moghadam, A.: Vortrag auf der 14. Bayr. Internistentagung, München Nov. 1974, ref.: *Ärztl. Praxis* **27**, 1232 (1975)
- Gabl, F., Pastner, D.: Die immunologische Bedeutung von Immunglobulin A in Serum und Sekreten. *Wien. klin. Wschr.* **85**, 397 (1973)
- Geiger, H., Hoffmann, P.: Quantitative immunologische Bestimmung von 16 verschiedenen Serumproteinen bei 260 normalen, 0–15 Jahre alten Kindern. *Z. Kinderheilk.* **109**, 22 (1970)
- Gutzeit, D., Oehme, J.: Abwehrschwäche bei Kindern. Spezifische humorale und zelluläre Defekte. *Dtsch. Ärztebl.* **71**, 621 (1974)
- Hitzig, W.H., Biro, Z., Bosch, H., Huser, H.J.: Agammaglobulinämie und Alympozytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. *Helv. paediat. Acta.* **13**, 551 (1968)
- Hopf, U., Knolle, J., Bauchinger, M., Freudenberg, J., Meyer zum Büschenfelde, K.H.: A Case of Agammaglobulinemia Characterized by a Defect of B-Lymphocyte-Differentiation to Plasma Cells. *Klin. Wschr.* **52**, 527 (1974)
- Humphrey, J.H., White, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Stuttgart: G. Thieme 1971
- Im Obersteg, J.: Tod und Blutgerinnung. Experimentelle Untersuchungen über das postmortale Verhalten des Blutes in der 2. Phase der Blutgerinnung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **43**, 177 (1954)
- Johansson, S.G.O., Berg, T.: Immunglobulin Levels in Healthy Children. *Acta paediat. scand.* **56**, 572 (1967)
- Justus, J., Kotte, W.: Thymusaplasie mit zellulärem Immundefekt. *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 936 (1974)
- Kienholz, M., Bindewald, G., Stockinger, K.: Die Immunglobuline. *Dtsch. Ärztebl.* **70**, 1459 (1973)
- Kolar, O.J., Ross, A.T., Gilliam, H.: Serum IgG, IgA und IgM-Concentration in 1038 Patients with Various Neurological Disorders. *Z. Neurol.* **203**, 133 (1972)
- Lamerz, R., Fateh-Moghadam A., Knedel, M.: Zur quantitativen immunologischen Bestimmung von Serumproteinen. *Z. klin. Chem.* **11**, 491 (1973)
- Leithoff, H., Leithoff, I.: Immunoelktrophoretische Differenzierung der Proteine faulen Leichenblutes. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **54**, 286 (1963)
- Loos, M.: Humorale Abwehrmechanismen bei Infektionen. *Rhein. Ärztebl.* **29**, 253 (1975)
- Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965)
- Martinez-Tello, F., Braun, D., Sawade, H., Haferkamp, O.: Untersuchungen zum Verhalten der Eiweißkörper aus Leichenseren „in der Norm“ und bei Fällen mit akuter Entzündung und Nekrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 337 (1965)

- Mietens, C., Bernhard, A.: Antikörpermangelzustände bei Kindern. Dtsch. med. Wschr. **100**, 455 (1975)
- Miller, M.J., Sunshine, Ph.J., Remington, J.S.: Quantitation of cord serum IgM and IgA as a screening procedure to detect congenital infection: Results in 5.006 infants. J. Pediatr. **75**, 1287 (1969)
- Nejedla, Z., Wagner, V.: Die IgG, IgM, IgA, die Gesamteiweißwerte und ihre Fraktionen bei Kindern mit einem Morbus haemolyticus neonatorum. Mschr. Kinderheilk. **121**, 155 (1973)
- Oehme, J., Ritter, J.: Behandlung von Immundefekten bei Kindern. Dtsch. med. Wschr. **100**, 624 (1975)
- Ohlenschläger, G., Berger, I.: Konnatale IgA-Agammaglobulinämie. Med. Klin. **69**, 417 (1974)
- Pfau, P.: Die Serumproteine von Feten, Neugeborenen und übertragenen Säuglingen. Arch. Gynäkol. **185**, 208 (1954)
- Prellwitz, W., Kapp, S., Müller, D.: Vergleichende Methoden zur quantitativen immunologischen Bestimmung und Ermittlung von Normbereichen der Immunglobuline G, A, M, des Haptoglobins und Transferrins mit Hilfe der automatisierten Immunpräzipitation. Z. klin. Chem. **12**, 427 (1974)
- Robinson, D.M., Kellenberger, R.E.: Comparison of electrophoretic analyses of antemortem and postmortem serums. Amer. J. Clin. Path. **38**, 371 (1962)
- Schleyer, F.: Quantitative Untersuchungen über den Fibrinogenschwund im Leichenblut. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **211**, 292 (1950)
- Schleyer, F.: Papierelektrophoretische Untersuchungen des Eiweißbildes von Leichenserum. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **221**, 306 (1954)
- Schleyer, F.: Postmortale Blutviskosität, Blutzellvolumen, osmotische Erythrozytenresistenz und Blutkörperchensenkung in Beziehung zu Leichenalter und Todesursache. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 276 (1958)
- Schleyer, F.: Neuere Erkenntnisse über agonale und frühpostmortale chemische Vorgänge in den Körperflüssigkeiten. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **59**, 48 (1967)
- Schmidt, O., Lorke, D., Forster, B.: Studie über postmortale Abbauvorgänge. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **49**, 206 (1959)
- Spain, D.M., Bradess, V.A., Greenblatt, I.J.: Possible factor in sudden and unexpected death during infancy. J. Amer. med. Ass. **156**, 246 (1954)
- Stege, N., Gugler, E.: Die quantitative Bestimmung der Immunglobulinreifung mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusionsmethode. Helv. paediat. Acta **23**, 242 (1968)
- Stephan, W.: Hepatitis-sichere Fraktionen aus Humanblut. Biotest-Mitteilungen **35**, 27 (1974)
- Stiehm, E.R., Fudenberg, H.H.: Serum Levels of Immune Globulins in Health and Disease: A Survey. Pediatrics **37**, 715 (1966)
- Stiehm, E.R., Gold, E.: Immune globulin levels in the sudden death syndrome. Pediatrics **42**, 61 (1968)
- Stoop, J.W., Zegers, B.J.M., Sander, P.C., Ballieux, R.E.: Serum Immunglobulin levels in healthy Children and Adults. Clin. exp. Immunol. **4**, 101 (1969)
- Stürner, H.-H.: Die Bedeutung der Immunglobuline für die Resistenzschwäche beim plötzlichen Tod von Kleinkindern. In: J. Gerchow, An den Grenzen von Medizin und Recht, S. 5 ff Stuttgart: F. Enke 1966
- Terrahe, K., Radü, H.J.: Die Immunglobuline in der menschlichen Nasenschleimhaut. ref. Ärztl. Praxis **XXVI**, 3145 (1974)
- Thoenes, G.H.: Immunologische Regulation. Ärztl. Praxis **XXVI**, 363 (1974)
- Tympner, K.D.: Die Bedeutung quantitativer Immunglobulin-Bestimmungen (IgM, IgA) für die Diagnostik und Therapie von Infektionen in der Neugeborenen-Periode. Mschr. Kinderheilk. **119**, 287 (1971)
- Valdes-Dapena, M.A., Eichmann, M.F.: Sudden and unexpected death in infants. J. Pediatr. **63**, 290 (1963)
- Vivell, O., Sick, T.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. Z. Kinderheilk. **84**, 349 (1960)

- Vivell, O., Sick, T.: Klinische Bedeutung pränataler Infektionen. Diagnostik 7, 389 (1974)
Waldmann, Th.A., Strober, W.: Metabolism of Immunoglobulins. Progr. Allergy 13, S. 1–110,
Basel-New York: S. Karger 1969
Weippl, G., Pantlitschko, M.: IgM bei perinatalen Infektionen. Med. Welt 25, 329 (1974)

Eingegangen am 13. Oktober 1975