Über den 24-Stunden-Rhythmus der Kalorienerzeugung bei Frühgeborenen

Von

B. Kövér und Gy. Beregszászi

Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. L. Kulin) der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 19. Oktober 1962)

Von der Rhythmik der Erscheinungen und Prozesse nicht nur in der lebenden, sondern auch in der leblosen Natur weiß man seit langer Zeit. In den letzten Jahrzehnten wurde in vielen Studien [9, 10, 11, 12, 15, 16, 30, 32) auf die Wichtigkeit dieser Rhythmik hingewiesen. Die Frage der Ursache, der Herkunft des Rhythmus ist auch heute noch nicht abgeschlossen. Während Kleitman [15, 16] den extrinsic-Ursprung mit dem Rhythmusbegriff eng verknüpft, betont Bunning [5] die endogene Herkunft insbesondere des am meisten untersuchten 24-Stunden-Rhythmus. Hierfür zeugen auch die Untersuchungsergebnisse von Petrén und Sollberger [26]. Zahlreiche Forscher halten den Rhythmus für eine fundamentale Lebenseigenschaft, die jedoch von den Umweltbedingungen weitgehend, wenn auch nicht grundlegend verändert werden kann.

Bei der Untersuchung der Rhythmik der menschlichen Lebenserscheinungen hat man sich vor allem mit dem 24-Stunden-Rhythmus beschäftigt. Der wissenschaftlich zuerst untersuchte menschliche Diurnalzyklus war die rhythmische Veränderung der Körpertemperatur [9—12]. Später mehrte sich ständig die Zahl der Mitteilungen, die bei der Untersuchung der verschiedenen Lebenserscheinungen ihre rhythmischen Veränderungen feststellen. In seiner 1935 erschienenen Übersicht befaßte sich Jores [9] kritisch mit den bis dahin erschienenen Arbeiten. Wichtig im Zusammenhang mit der Funktion der innersekretorischen Drüsen sind die Angaben von Halberg [8], welche die rhythmische Tätigkeit der Nebennieren bestätigten. Aschoff [2] führte bereits 40 menschliche Funktionen an, deren 24-Stunden-Rhythmus vom Zentralnervensystem bzw. von den damit eng zusammenhängenden Systemen reguliert wird. In den seither verstrichenen Jahren hat ihre Zahl noch zugenommen.

Unsere Kenntnisse über die Rhythmik bei Säuglingen und Kindern sind wesentlich bescheidener. Hier haben sich die Forscher gleichfalls in erster Linie mit dem 24-Stunden-Rhythmus der Körpertemperatur beschäftigt. Schon Jundell [13] konstatierte, daß nicht nur die Körpertemperatur der Kinder und Säuglinge 24-Stunden-Rhythmusveränderungen zeigt, viel-

mehr seien diese auch bereits im Neugeborenenalter anzutreffen. JUNDELLS grundlegende Feststellungen wurden später von anderen bestärkt [6, 15, 16, 7]. Untersucht hat man weiterhin die Tages- und Nachtschwankungen des Blutzuckerspiegels der Säuglinge [22], die rhythmischen Veränderungen im Serumeisengehalt der Kinder [20, 28] und die tageszeitlichen Veränderungen der Blutgerinnungszeit [24]. STRÖDER und Mitarbeiter [31] fanden rhythmische Schwankungen in der Aminosäurenausscheidung, KÖTTGEN und KÖSTER [17] in der Wasser-Chlorausscheidung, BRÜCK [4] in der Blutversorgung der Haut von Frühgeborenen. Über diesbezügliche Untersuchungen der Kalorienerzeugung im Kindesalter stehen nur sehr wenige Angaben zur Verfügung. ARON [1] hat zwar festgestellt, der Grundumsatz von Kindern sinke nachts und sei niedriger als am Tage, indessen wendeten die Forscher, die sich früher mit dem Grundumsatz der Säuglinge beschäftigten, dem Zeitpunkt der Untersuchungen keine besondere Aufmerksamkeit zu. KARLBERG [14] teilte mit, die O_2-Verbrauchswerte seien bei Säuglingen zwischen 11 und 13 Uhr höher als 4—5 Stunden später. Daraus schloß er, der Energiemetabolismus ändere sich bei den Säuglingen im Tages-Nachtrhythmus.

Da sich diese Feststellungen KARLBERGS auf Säuglinge bezogen, schien es interessant zu untersuchen, ob der seinerseits wahrgenommene Tages-Nachtrhythmus charakteristisch sei und auch im Energieumsatz der Frühgeborenen in Erscheinung trete, zumal STRÖDER [32] auf Grund einer Analyse der Literaturangaben über die Tagesschwankungen der Körpertemperatur bemerkt, daß bei Frühgeborenen die Temperaturkurve häufig nur minimale Tages-Nachtschwankungen aufweist, wenn man dafür sorgt, daß die Frühgeborenen während der Messungen keinen Wärmeverlust erleiden.

METHODIK

Den O_2-Verbrauch der Frühgeborenen bestimmten wir nach einer offenen Methode mit dem für Säuglinge konstruierten KIPPschen Diapherometer; aus den gewonnenen Werten wurde der Grundumsatz bzw. die dem aktuellen O_2-Verbrauch entsprechende Kalorienproduktion errechnet. Vorher befanden sich die untersuchten Frühgeborenen bei 30° C auf der automatisch konditionierten Abteilung; wir waren bemüht, diese Temperatur während der ganzen Untersuchung zu gewährleisten. Die Temperatur der Respirationskammer war somit 30° C; im Verlauf der Untersuchung lagen sie in der Respirationskammer — wie vorher im Bett — leicht bekleidet (Hemdchen, Windel). Während der Untersuchungsperiode blieben auch die sonstigen Verhältnisse der Frühgeborenen unverändert, so bekamen sie auch die Nahrung zur gewohnten Zeit. Infolgedessen sind die gewonnenen Kalorienwerte nicht als »Grundumsatz« zu betrachten, hingegen vermochten wir auf diese Weise sicherzustellen, daß möglichst keine Veränderung im Lebensrhythmus der Frühgeborenen eintrete und die Untersuchungen — von den Untersuchungen am Morgen abgesehen — im selben Zeitpunkt nach der Nahrungsaufnahme vorgenommen werden konnten. Eine Stunde vor der Untersuchung wurden sämtlichen Frühgeborenen — unabhängig vom Alter und Gewicht — 2—4 Diäthylbarbiturat-Trop-

fen verabreicht; von diesem Präparat haben andere Autoren (27, 3, 14), aber auch wir (18) festgestellt, daß es die Energieerzeugung nicht beeinflußt. Die aktivitätsbedingten Veränderungen vermochten wir auf diese Weise zu eliminieren. Bei sämtlichen Frühgeborenen — einen Fall ausgenommen — wurde der O_2-Verbrauch täglich viermal, um 6, 12, 18 und 24 Uhr, bestimmt. Stets wurden 2, mitunter auch 3 Messungen ausgeführt und deren Mittelwerte bei der Auswertung der Resultate zugrunde gelegt. Gleichzeitig mit der Messung des O_2-Verbrauchs wurde teils mit dem Telethermometer, teils mit einem gewöhnlichen Thermometer auch die Rektaltemperatur registriert. Die Untersuchungen nahmen wir an Frühgeborenen vor, die klinisch als gesund zu betrachten waren.

Ergebnisse

Bei 14 Frühgeborenen wurden der O_2-Verbrauch und die Rektaltemperatur nach dem beschriebenen Verfahren und unter den genannten Bedingungen festgestellt. Tabelle I enthält die wichtigeren Angaben. Erwähnt sei, daß das Alter der Frühgeborenen zwischen 1 und 60 Tagen variierte, die Untersuchungen bei der Hälfte der Frühgeborenen jedoch in den ersten beiden Wochen ihres Lebens durchgeführt wurden. Tabelle I enthält weiterhin den in der angegebenen Zeit bestimmten O_2-Verbrauch in ml/min der einzelnen Frühgeborenen sowie die daraus errechnete Kalorienerzeugung und die Rektaltemperatur.

Der Anschaulichkeit halber schien es zweckmäßig, die zu den einzelnen Tageszeiten ermittelte Kalorienerzeugung graphisch darzustellen. Abb. 1 zeigt die Schwankungen der Kalorienproduktion sämtlicher Fälle innerhalb von 24 Stunden und zugleich in einer besonderen gestrichelten bzw. punktierten Linie die Schwankungen der Kalorienproduktion bei den Frühgeborenen, die weniger bzw. mehr als 2 Wochen alt waren. Wie aus den Kurven eindeutig hervorgeht, muß auch bei der Energieproduktion

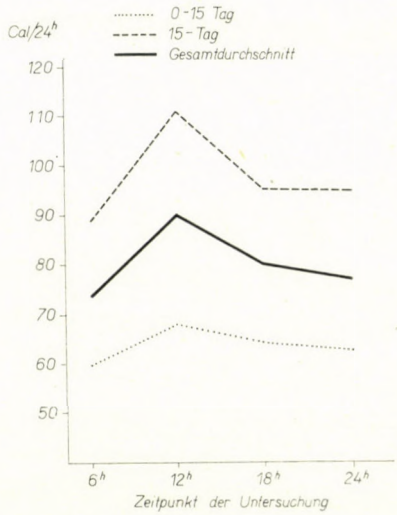

Abb. 1. Tageszeitliche Schwankungen in der Kalorienerzeugung nach Altersgruppen und im Durchschnitt

der Frühgeborenen mit der 24-Stunden-Rhythmusschwankung gerechnet werden. Den Höhepunkt zeigt die Kalorienerzeugung in den Mittagsstunden, in den Nachmittags- und Abendstunden läßt sie nach und erreicht den Tiefstand in den frühen Morgenstunden. Dieselbe Tendenz weisen die Kalorienerzeugungskurven auf, wenn wir die Untersuchungsergebnisse der weniger als 14 Tage alten von denen der noch jüngeren Frühgeborenen trennen. Indessen

kann man beim Studium der Kurven nicht außer acht lassen, daß die Kalorienerzeugungskurve der weniger als 14 Tage alten Frühgeborenen flacher verläuft als die der älteren. Zugleich versteht es sich von selbst, daß die Durchschnittskurve der Kalorienerzeugung bei den zu verschiedenen Altersgruppen zählenden Frühgeborenen mit abweichendem Gewicht von einer anderen Ebene ausgeht. Nach den Tabellenangaben ist die Standard-Deviation des Durchschnitts der in sämtlichen untersuchten Fällen gemessenen Kalorienerzeugung ziemlich groß, sie schwankt zwischen ±20,4 und ±28,1. Teilen wir die Frühgeborenen in zwei Altersgruppen, so ist nicht nur das Niveau der Durchschnittskurve der Kalorienerzeugung unterschiedlich, sondern auch der Wert der Standard-Deviation der Durchschnittsergebnisse sinkt im Verhältnis zum Durchschnitt sämtlicher Fälle in bedeutendem Maße. Den Tageszeitlichen Schwankungen entsprechend (Zeitpunkt der Untersuchungen) beträgt der Wert der Standard-Deviation bei der jüngeren Altersgruppe ±16,2, ±16,4, ±14,05 und ±18,8, bei der älteren Altersgruppe ±15,25, ±17,85, ±12,5 und ±13,45. Wie diese Angaben zeigen, tritt zwar die tageszeitliche Schwankung der Kalorienerzeugung in der Mehrzahl der Fälle ausgeprägt zutage, doch wäre es im Interesse der statistischen Auswertung (Standard-Deviation) vorteilhafter gewesen, wenn die Möglichkeit bestanden hätte, die Untersuchungen an Säuglingen gleichen Alters und Gewichts durchzuführen.

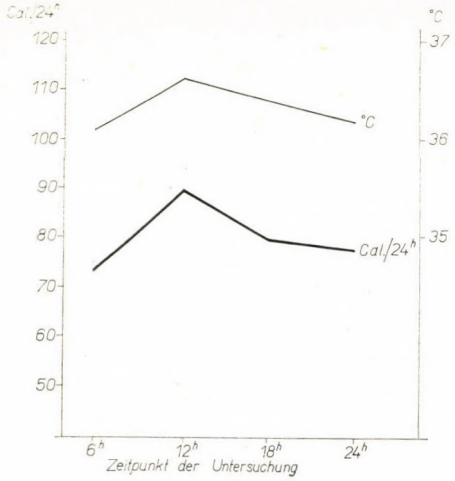

Abb. 2. Die Durchschnittswerte der Kalorienerzeugung und Rektaltemperatur

In Abb. 2 ist der Durchschnittswert der Kalorienerzeugung unserer 14 Frühgeborenen und der Durchschnittswert der im selben Zeitpunkt gemessenen Rektaltemperatur nebeneinander dargestellt. Die beiden Kurven verlaufen sehr ähnlich und beweisen damit, daß nicht nur in der Energieproduktion, sondern auch in der Körpertemperatur der Frühgeborenen Schwankungen wahrzunehmen sind, die auf den rhythmischen Verlauf dieser Lebenserscheinungen deuten.

Abb. 3 veranschaulicht die Kalorienerzeugungskurve von 2 am ersten Lebenstage untersuchten Frühgeborenen. Obschon beide der höheren Gewichtskategorie angehörten, versprach die Untersuchung der tageszeitlichen Entwicklung ihrer Kalorienerzeugung schon deshalb ein interessantes Ergebnis, weil diese Frühgeborenen überhaupt keine Nahrung

im Verlauf der Untersuchung bekommen haben. Natürlich können und dürfen aus 2 Fällen keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden. Indessen darf man soviel feststellen, daß bei der reiferen Kategorie der Frühgeborenen bereits am ersten Lebenstage Schwankungen in der Energieproduktion beobachtet werden können, aus denen — obzwar sie wesentlich weniger ausgeprägt als bei den

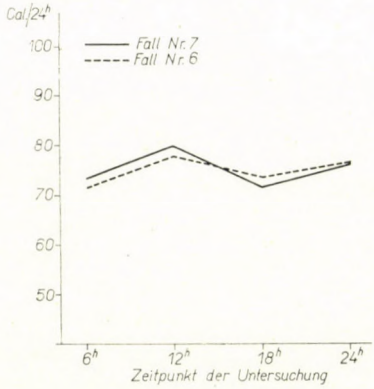

Abb. 3. Der Rhythmus in der Kalorienerzeugung von zwei am ersten Lebenstage untersuchten Frühgeborenen

älteren Frühgeborenen zutage treten — dennoch gefolgert werden kann, daß die Veränderungen des Energieumsatzes im 24-Stunden-Rhythmus bei den Frühgeborenen auch bereits am ersten Lebenstage vor sich gehen. An den Kurven, welche die Veränderungen der Kalorienerzeugung wiedergeben, fällt der morgens um 6 Uhr festgestellte außerordentlich niedrige Wert auf, den wir darauf zurückführen, daß im Hinblick auf die Mahlzeiteneinteilung bei unseren Frühgeborenen — sie wurden zweistündlich täglich 10mal ernährt — zwischen der nachts um 24 Uhr und morgens um 6 Uhr erfolgten Messung eine längere Ernährungspause eingeschaltet war, so daß die stoffwechselsenkende Wirkung des Hungerns zur Geltung kam.

Besprechung

Es wird heute allgemein anerkannt, daß der Rhythmus eine grundlegende Eigentümlichkeit der gesamten organischen und anorganischen Natur darstellt [21]. Die rhythmischen Erscheinungen sind veränderungsfähig und treten infolge der Adaptation an die Umweltbedingungen in Erscheinung. Für das Neugeborenenalter gilt ganz allgemein die Feststellung, daß die Schwankungen im Tages-Nacht-Rhythmus keineswegs so ausgeprägt eintreten. Verschiedene Autoren [13, 23, 15, 16] bringen den 24-Stunden-Rhythmus der einzelnen Lebenserscheinungen mit der Anpassung an die Kultur, mit den sozialen Lebensbedingungen des menschlichen Lebens in Zusammenhang. In der Entwicklung der rhythmischen Erscheinungen bei Neugeborenen wird der Umwelt gleichfalls große Bedeutung zugeschrieben. Laut Marquis [19] sei das Neugeborene praktisch vom Augenblick der Geburt an Objekt der Akkulturation, der Adaptation an die Umgebung, an die Licht-, Wärme-, Geräusch-, Ernährungs- und Pflegeverhältnisse. Alle diese stimulieren seine Aktivität und daher auch seinen Stoffwechsel in je einer bestimmten Phase der 24-Stunden-Periode. Der Meinung von Marquis widersprechen

die Beobachtungen von MULLIN [23], der die Aktivität junger Säuglinge beobachtete und im Verhältnis der Tages- und Nachtaktivität erst vom 3. Monat an einen ausgesprochenen Unterschied konstatierte. Je jünger der Säugling, desto mehr schläft er bekanntlich, desto gleichmäßiger verteilt sich sein Schlaf und desto bewegungsärmer ist er in den Perioden des Wachseins. In noch stärkerem Maße gilt dies für die Frühgeborenen, die — je unreifer — desto mehr schlafen und um so bewegungsärmer sind. Die Untersuchung des 24-Stunden-Rhythmus der Kalorienerzeugung unserer Frühgeborenen scheint die Auffassung zu bekräftigen, daß die Umwelt, die Aktivität, das Verhältnis zwischen Schlaf und Wachsein usw. an der Auslösung des 24-Stunden-Rhythmus stark beteiligt sind. Die Tatsache, daß die rhythmischen Schwankungen nach unseren Untersuchungsergebnissen in den ersten beiden Lebenswochen weniger ausgeprägt in Erscheinung treten als bei den älteren Frühgeborenen, bedarf im Sinne vorstehender Ausführungen keiner besonderen Erklärung, selbst dann nicht, wenn wir berücksichtigen, daß die Wärmeschwankungen der Umwelt bei ihrer Pflege weitgehend ausgeschaltet wurden und auch ihre Ernährungsperioden nicht mit den rhythmischen Veränderungen der Kalorienerzeugung übereinstimmten. Der Verlauf der Kurve der am ersten Lebenstage untersuchten beiden Frühgeborenen weist aber darauf hin, daß schon in den ersten Lebensstunden — wenn auch wesentlich weniger ausgeprägt — Schwankungen in der Energieproduktion beobachtet werden können, für deren Auslösung exogene Faktoren kaum verantwortlich gemacht werden können. Ohne die Möglichkeit des endogenen Rhythmus zu leugnen, muß man auch berücksichtigen, daß die verschiedensten physischen Umweltfaktoren sich bereits im intrauterinen Leben manifestiert haben können und der schon in dieser Zeit entwickelte Grundrhythmus in der Periode nach der Geburt mit fortschreitendem Alter unter dem Einfluß der verschiedenen Reize verstärkt wird. Die Versuchsergebnisse von PETRÉN und SOLLBERGER [26] scheinen diese Auffassung zu unterstützen. Wie immer es sich aber auch mit der Frage der endogenen oder exogenen Herkunft des 24-Stunden Rhythmus verhalten mag, scheint auf Grund unserer Untersuchungsresultate kein Zweifel möglich, daß die Lebenserscheinungen der Frühgeborenen, und unter diesen auch ihre Energieproduktion, tageszeitliche Schwankungen mit einem Maximum und Minimum aufweist, die als ein 24-Stunden-Rhythmus aufgefaßt werden können, der nach der gegenwärtigen Auffassung vom neuroendokrinen System reguliert wird.

ZUSAMMENFASSUNG

1. An 14 Frühgeborenen wurde die Entwicklung der Kalorienerzeugung in vier verschiedenen Tagesperioden untersucht.

2. Nach dem Ergebnis der Untersuchungen ist die Energieproduktion

TABELLE I

Die wichtigsten Angaben über die untersuchten Frühgeborenen und die tageszeitliche Entwicklung des O_2-Verbrauchs, der Kalorienproduktion und der Rektaltemperatur

Nr.	Name	Alter in Tagen	Geburts-gewicht (g)	Gewicht bei der Unter-suchung (g)	Körper-länge bei der Unter-suchung (cm)	O_2-Verbrauch ml/min				Kalorienerzeugung (cal/24h)				Rektaltemperatur (° C			
						6h	12h	18h	24h	6h	12h	18h	24h	6h	12h	18h	24h
1.	V. Z.	29	1350	1600	42	9,6	15,1	11,8	10,4	65,2	105,5	82,2	71,2	36,1	36,7	36,5	36,3
2.	J. M.	3	1460	1360	40,5	8,2	9,8	9,0	8,6	54,3	64,5	59,4	56,6	35,9	36,1	36,1	36,0
3.	J. E.	25	1900	2220	46	11,8	14,6	13,6	14,2	83,1	101,8	94,6	98,7	36,0	36,5	36,3	36,1
4.	K. S.	25	1900	1970	46	13,8	15,9	14,2	14,3	96,6	107,8	95,9	97,4	36,0	36,6	36,5	36,2
5.	J. E.	13	730	850	32	5,3	5,9	5,8	4,7	35,8	39,9	39,7	31,4	35,5	36,1	36,0	35,9
6.	R. P.	1	2190	2150	45	10,5	10,9	10,7	10,9	71,3	77,5	73,6	76,9	36,4	37,1	37,0	36,5
7.	K. M	1	2150	2130	44	10,8	11,4	10,6	11,2	73,2	79,8	71,4	76,2	36,2	36,7	36,5	36,4
8.	Sz. J.	15	1420	1480	41	10,9	12,6	11,7	10,6	72,7	88,0	79,9	73,4	36,1	36,5	36,2	36,1
9.	Sz. E	61	1300	2240	44	15,2	18,8	13,9	16,8	108,3	135,1	101,1	117,5	36,5	37,0	36,7	36,8
10.	L. J.	60	1600	2280	45	11,0	16,4	14,9	11,9	81,4	116,9	106,4	86,8	36,5	36,6	36,3	36,2
11.	D. E.	6	1500	1540	43	6,5	8,1	7,7	7,6	45,3	55,8	51,8	52,7	36,1	36,7	36,5	36,2
12.	V.M.	15	1700	1530	41	9,1	10,8	10,7	10,5	61,2	73,3	73,2	71,4	35,9	36,7	36,0	36,0
13.	H.K.	34	1460	1910	43	13,2	15,6	14,0	—	92,8	105,6	94,3	—	36,0	36,5	36,2	—
14.	D. J.	38	1300	1910	42	12,8	15,2	13,8	14,2	89,1	103,4	93,6	98,4	36,1	36,4	36,2	36,0
						Durchschnitt				73,5	88,6	80,5	77,06	36,07	36,57	36,35	36,16
						Standard-Deviation				±20,5	±25,6	±20,4	±28,1	±0,265	±0,294	±0,279	±0,246

der Frühgeborenen innerhalb von 24 Stunden rhythmischen Veränderungen unterworfen.

3. Die für die Entwicklung dieses Rhythmus verantwortlichen Faktoren werden kurz erörtert.

Literatur

1. Aron: cit. Jores, A.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **48,** 574 (1935).
2. Aschoff, J.: Exogene und endogene Komponente der 24-Stunden-Periodik bei Tier und Mensch. — Naturwissenschaften **42,** 569 (1955).
3. Bauer, H.: Zur Technik der »Ruhe-Nüchtern-Umsatz«-Stimmung beim Säugling. Z. Kinderheilk. **47,** 227 (1929).
4. Brück, K.: Temperature Regulation in the Newborn Infant. Biol. Neonat. (Basel) **3,** 65 (1961).
5. Bunning, E. Буннинг, Е,: Ритмы физиологическиу процысов инлит. нздат. Медгиз Москва, 1961.
6. Gofferje, F.: Tagesschwankungen der Körpertemperatur beim gesunden und beim kranken Säugling. Jb. Kinderheilk. **68,** 131 (1908).
7. Gyllensward, A.: The Rhythm of Body Temperature in Children. Studied with Continuous Registration. Acta paediat. (Uppsala) **40,** Suppl. 83, 177 (1951).
8. Halberg, F.: Some Physiological and Clinical Aspects of 24-Hours Periodicity. J. Lancet **73,** 32 (1953).
9. Jores, A.: Physiologie und Pathologie der 24-Stunden Rhythmik des Menschen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **48,** 574 (1935).
10. Jores, A.: Zur Rhythmusforschung. Dtsch. med. Wschr. **64,** 737 (1938).
11. Jores, A.: Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Tagesperiodik. Dtsch. med. Wschr. **64,** 985 (1938).
12. Jores, A.: Die Ursache der Rhythmik vom Gesichtspunkt des Menschen. Dtsch. med. Wschr. **64,** 995 (1938).
13. Jundell, I.: Über die nykthemeralen Temperaturschwankungen im ersten Lebensjahr des Menschen. Jb. Kinderheilk. **59,** 521 (1904).
14. Karlberg, P.: Determinations of Standard Energy Metabolism. Acta paediat. (Uppsala) Suppl. 89 (1952.)
15. Kleitman, N.: Sleep and Wakefulness. University Press, Chicago 1939.
16. Kleitman, N.: Biological Rhythms and Cycles. Physiol. Rev. **29,** 1 (1949).
17. Köttgen, H. U., Köster, F.: Zur Frage einer rhythmischen Wasserausscheidung bei jungen Säuglingen. Klin. Wschr. **25,** 90 (1946).
18. Kövér, B., Kiss Szabó, A.: Vergleichende Untersuchungen über den Grundumsatz von atrophischen Säuglingen bei Zimmertemperatur und im konditionierten Milieu. Ann. paediat. (Basel) **188,** 129 (1957).
19. Marquis, D. P.: Learning in Neonate; Modification of Behaviour under 3 Feeding-Schedules. J. exp. Psychol. **29,** 263 (1941).
20. Maurer, L.: Serumeisen-Tageskurven bei Kindern. Z. Kinderheilk. **70,** 527 (1952).
21. Menzel, W.: Klinische Ziele der Rhythmusforschung, Verhandlungen der IV. Konferenz der internationalen Gesellschaft für biologische Rhythmusforschung. Stockholm, 1955.
22. Meyer, G., Wachholder, E.: Die Tag-Nachtrhythmik des Blutzuckers bei gesunden Säuglingen nach Zufuhr von Adrenalin. Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **14,** 1 (1954).
23. Mullin, F. J.: Development of the Diurnal Temperature and Motility Patterns in a Baby. Amer. J. Physiol. **126,** 589 (1939).
24. Neubert, B.: Über Tagesschwankungen der Blutungs- und Blutgerinnungszeit im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **20,** 289 (1952).
25. Otto, W.: Über Biorhythmen bei Neugeborenen. Endokrinologie **32,** 178 (1955).
26. Petrén, T., Sollberger, A.: Die 24 Stunden Rhythmik des Leberglykogens bei Hühnerembryonen und Küken verschiedenen Alters nebst Studien über die Unabhängigkeit der Rhythmik von äusseren Faktoren. Verhandlungen der III. Konferenz der internationalen Gesellschaft für biologische Rhythmusforschung. Stockholm 1953.
27. Schadow, H.: Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung bei gesunden Säuglingen im Vergleich mit Erwachsenen. Jb. Kinderheilk. **126,** 50 (1930).
28. Schäfer, K. H., Boenecke, I.: Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsels. Klin. Wschr **27,** 177 (1949).

29. SMITH, C. A.: The Physiology of the Newborn Infant. Thomas, Springfield, 1959.
30. SOLLBERGER, A.: Studies of Temporal Variations in Biological Variates. Stockholm 1960.
31. STRÖDER, J., GRUNHOFER, H., HEIM, L.: Aminosäureausscheidung und Nierenfunktion Frühgeborener. Ann. paediat. (Basel) **180,** 52 (1953).
32. STRÖDER, J.: in BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. II. Aufl. Bd. 2. Springer, Berlin 1954.
33. WACHHOLDER, K.: Die allgemeinen psychologischen Grundlagen der Entstehung von Lebensrhythmen. Verhandlungen der IV. Konferenz der internationalen Gesellschaft für biologische Rhythmusforschung. Stockholm 1955.

Dr. B. KÖVÉR
Gyermekklinika
Debrecen, Ungarn.