

Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter

VII. Zur Differentialdiagnose des Ikterus bei Neugeborenen*

Von

G. SZÁSZ, L. BALOGH, L. KIRÁLY, Judith MESTER und Éva VÉRTES

Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M., und Heim Pál Kinderkrankenhaus, Budapest

(Eingegangen am 1. Oktober 1964)

Die Probleme der Differentialdiagnostik bei den verschiedenen Formen des Verschlussikterus im Neugeborenenalter haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich geändert. Vor 30 Jahren konnte noch LADD [33] die Möglichkeiten auf die biliäre Atresie, fötale Erythroblastose, hämolytische Sepsis und Syphilis beschränken. Heute wird die Abgrenzung des »surgical type« vom »medical type« des Ikterus als das Wichtigste betrachtet. Eine operative Herstellung des Gallenabflusses kommt praktisch nur bei Mißbildungen der extrahepatischen Gallenwege in Frage [41, 51]. Auf operativem Wege kann bei intrahepatischem Verschluss zur Zeit wenig erreicht werden, der Eingriff ist sogar kontraindiziert, da Patienten mit intrahepatischem Verschluss, Erwachsene [50] wie auch Säuglinge [41, 65], eine Operation erfahrungsgemäß schlecht vertragen.

Ein weiteres Problem ist die Differenzierung zwischen den häufigsten Formen des intrahepatischen Ver-

schlusses: Aplasie [2, 18, 36, 47, 49], oder nach HARRIS [19] Reabsorption der feinsten intrahepatischen Gallenwege, Galleneindickungs-Syndrom, die verschiedenen Formen der Neugeborenen-Hepatitis [14, 19, 20, 52] und die Zirrhosen ohne Mißbildung der Gallenwege [12, 64].

Neben der Anamnese und dem klinischen Bild wurden zur Differentialdiagnose schon seit langem verschiedene Laboratoriumsuntersuchungen herangezogen, doch keine von diesen erwies sich als absolut zuverlässig. Gallenfarbstoff im Stuhl [41, 46, 50, 65] sowie Urobilinogen im Harn [41, 65] konnte man in einzelnen Fällen sogar bei völligem Verschluss nachweisen. Die Turbiditäts- und Flokkulationsproben werden ziemlich spät, erst bei der Entwicklung zirrhotischer Erscheinungen positiv [21, 32]. Von den traditionellen Methoden wird noch am allermeisten den in gewissen Zeitabständen wiederholt bestimmten Serum-bilirubinwerten (gesamt und konjugiert) eine Bedeutung zugemessen.

* Teilweise vorgetragen am X. Internationalen Kongreß für Kinderheilkunde, Lissabon 1962.

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase-Aktivität wird auch seit Jahrzehnten ohne eindeutige Ergebnisse verwendet [2, 11, 21, 50].

Die Einführung der Transaminase-Bestimmungen war ein wesentlicher Fortschritt. Hohe Werte, über 800 Wróblewski E sprechen für eine Hepatitis, wogegen beim inspissated bile syndrome, Atresien der extra- oder intrahepatischen Gallenwege sowie bei Zirrhosen die Werte meistens unter 400–500 E bleiben [25, 26, 27, 54, 56, 57, 65]. KOVE u.a. [28] wiesen sogar auf die Möglichkeit der Differenzierung zwischen dem Galleneindickungs-Syndrom und den angeborenen Mißbildungen der Gallenwege hin. Bei Mißbildungen der intra- oder extrahepatischen Gallenwege werden während des ersten Lebensmonats normale Transaminase-Aktivitäten gemessen, und mit erst 6–8 Wochen kommt es zu erhöhten Werten; dagegen wird beim inspissated bile syndrome gleich nach dem Einsetzen des Verschlusses, also in den ersten Wochen, eine gesteigerte Aktivität gefunden. Der praktische Wert dieser wichtigen Beobachtung ist leider gering, die Atresie-Fälle werden überwiegend erst mit 4–8 Wochen aufgenommen, die Diagnosestellung erfolgt also im allgemeinen zu einem Zeitpunkt, wo dieser Unterschied schon verschwunden ist [55].

Ein weiterer und sehr beträchtlicher Nachteil der GOT-Bestimmungen* ist, daß es zwischen der 1.

und 6. Lebenswoche zu einem Aktivitätssturz kommt, wobei sich der obere Grenzwert auf etwa die Hälfte verringert [1, 7, 24, 57, 63]. Mit anderen Worten, gerade in der von KOVE [28] empfohlenen, kritischen Zeitperiode (2. bis 4. Lebenswoche) kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob die gemessene Aktivität noch im physiologischen Bereich ist oder als pathologisch betrachtet werden soll.

Die Bestimmung der Leucin-Amino-peptidase-Aktivität schien auch vielversprechend. Histochemische Untersuchungen der Leber zeigten, daß die LAP überwiegend im Epithelium der Gallenwege lokalisiert ist, wobei die Parenchymzellen relativ LAP-arm sind [40, 45, 47]. Außerdem wird die LAP von der Leber in die Galle ausgeschieden: Die Blasen-galle enthält die LAP in einer zehnmal so hohen Konzentration wie das Serum [35], außerdem verhält sich LAP im Serum und in der Galle bei der elektrophoretischen Trennung gleich [29]. Diese Beobachtungen erklären an sich die erhöhte LAP-Aktivität im Serum beim Verschluß-ikterus [4, 5, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 37, 38, 39, 42, 53 usw.]. Gesteigerte LAP-Aktivität wurde auch bei Hepatitis gefunden, die sich aber mit dem Parenchymschaden allein nicht erklären läßt [13, 61].

Schon 1960 [38, 53] und später 1963 [3] wurde über erhöhte LAP-Werte bei einzelnen Fällen von Gal-

* Abkürzungen: LAP = Leucin-Amino-peptidase; GOT = Glutaminsäure-Oxal-essigsäure-Transaminase; GPT = Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase; APh = alkalische Phosphatase

lengangsatresie berichtet. Zur Differenzierung zwischen Gallengangsatresie und Hepatitis wurde die LAP erst 1961–62 herangezogen [43, 48]. Unsere vorläufigen Ergebnisse hatten wir 1962 veröffentlicht, wobei besonders auf den Wert der gemeinsamen Bestimmung von LAP und Transaminasen hingewiesen wurde [58]. In einer vorangehenden Mitteilung haben wir über deutlich erhöhte Werte bei Neugeborenen auch während des Verlaufs einer Hyperbilirubinämie berichtet, wobei es zu erhöhten LAP-Werten vornehmlich erst nach dem 4.–5. Lebenstag kam und eine solche bis zum 25.–30. Lebenstag gemessen wurde. Als Ursache dieser Erscheinung wurde eine »Abortivform« des inspissated bile syndrome angenommen [62]. Ähnliche Beobachtungen hat auch KJELLMAN gemacht [23].

TABELLE I

Normbereich der einzelnen Enzymaktivitäten		Enzymaktivitäten
LAP	Neugeborene	117–234
	Säuglinge (1–12 Monate)	110–210
GOT	Neugeborene	38–115
	Säuglinge (1–12 Monate)	20–62
GPT	Neugeborene	– 90
	Säuglinge (1–12 Monate)	– 45
Aph	Neugeborene	– 30
	Säuglinge (1–12 Monate)	– 30

UNTERSUCHUNGSMATERIAL und METHODEN

Die in dieser Arbeit zusammengefaßten Fälle wurden von mehreren tausend in einer Zeitspanne von 3 Jahren durch-

geführten Untersuchungen ausgewählt. Es handelt sich um Neugeborene und Säuglinge, mit 2 Ausnahmen im ersten Lebensjahr, mit Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Die Untersuchungen dehnen sich auf die Bestimmung der LAP- und GOT- sowie teilweise die der GPT- und Aph-Aktivität im Serum aus.

Die Bestimmung der LAP-Aktivität erfolgte durch die enzymatische Freisetzung von β -Naphthylamin aus dem als Substrat verwendeten L-Leucyl- β -Naphthylamid-hydrochlorid. Als 1 E wurde die Aktivität von 1 ml Serum betrachtet, die in 1 Stunde bei 37° C 2,0 μ g β -Naphthylamin freisetzt. Einzelheiten über die Methode wurden an anderer Stelle bereits beschrieben [59].

Die Aktivität beider Transaminasen wurde nach REITMAN—FRANKEL [44] und die der Aph nach KING—ARMSTRONG [22] bestimmt.

ERGEBNISSE

Normalwerte (Tabelle I). Der physiologische Bereich der LAP- und GOT-Aktivität wurde auf Grund der Ergebnisse einer Kontrollgruppe ermittelt; die Einzelheiten haben wir an anderer Stelle besprochen [59, 60]. Die oberen Grenzwerte der GPT- und Aph-Aktivität sind empirische Ergebnisse.

Inspissated bile syndrome wurde in 2 Fällen beobachtet.

Fall 1. (Abb. 1): Mit 2 900 g Gewicht geboren; Blutgruppe des Kindes O; Rh positiv, der Mutter B, Rh positiv; direkte und indirekte Coombs-Reaktion negativ. Blutbild: RBK. 4 600 000, WBZ. 6 400, Thrombo. 130 000, Hgb. 13,6 g^o/_o; Erythroblast 6/100 Leukozyten; Leber 2 1/2, Milz 3 2/2 Querf. Im Harn Bilirubin

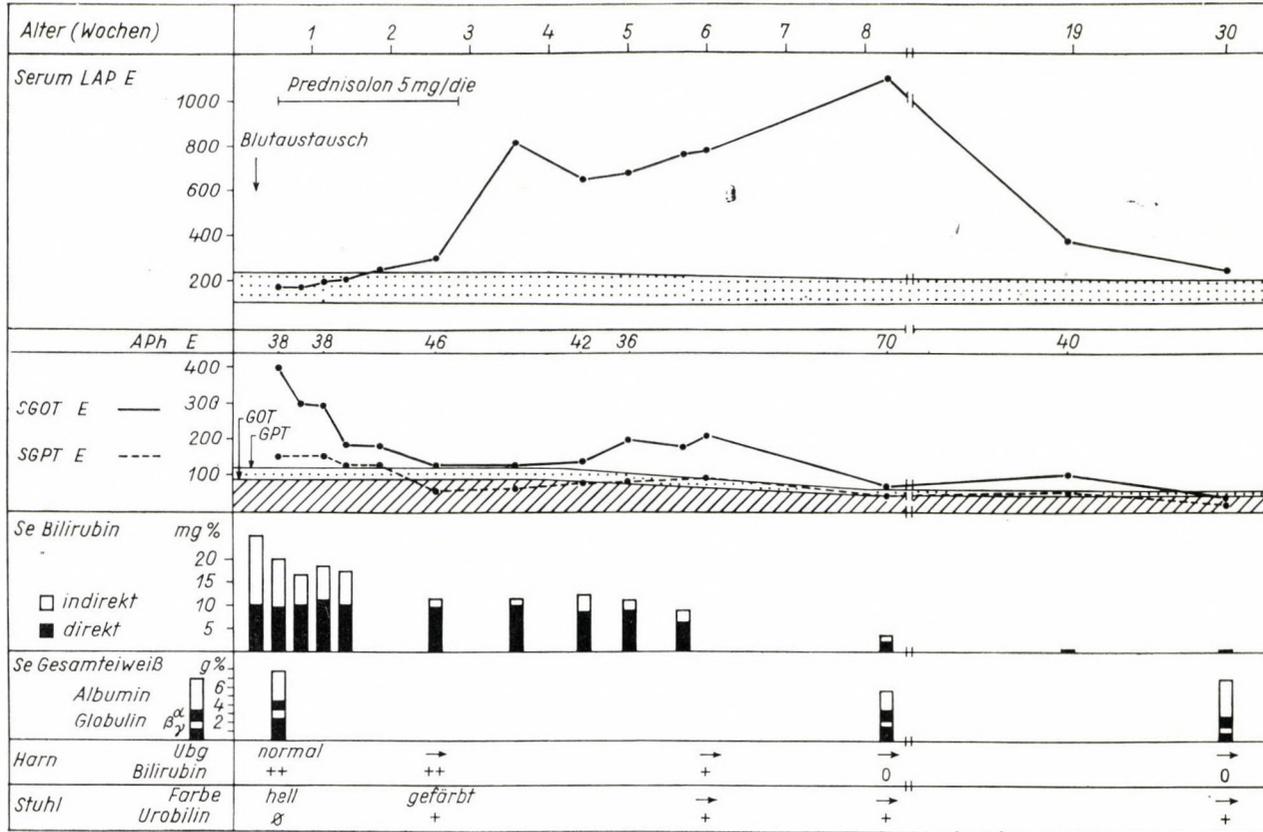


Abb. 1. Fall 1, inspissated bile syndrome

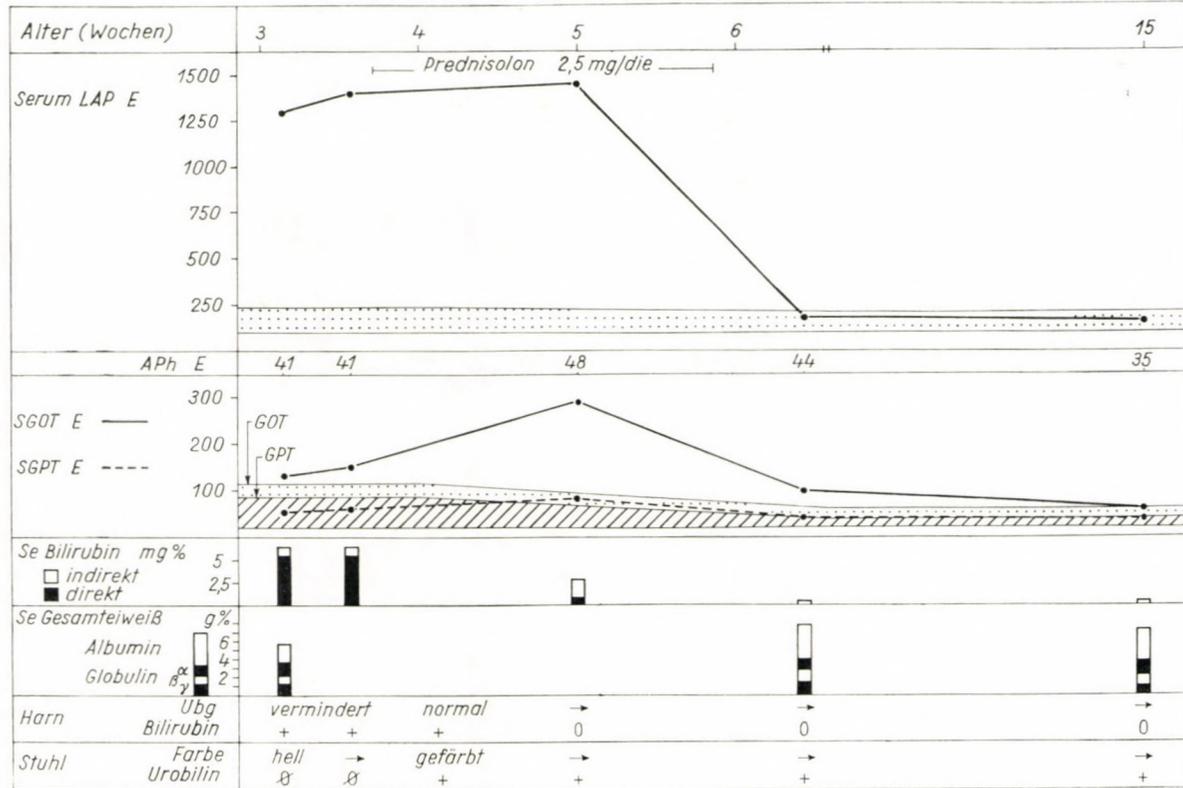


ABB. 2. Fall 2, inspissated bile syndrome

nachweisbar, Ubg. normal. Der Stuhl war hell, aber nicht völlig acholisch, die Schmidt-sche Sublimatprobe fiel negativ aus. Im Duodenalsaft war Bilirubin in Spuren nachweisbar. Syphilis und Toxoplasmose wurden durch Wassermann-, Kahn- und Citochol- bzw. Sabin — Feldmann-Reaktion ausgeschlossen.

Wegen des hohen Serumbilirubinwertes (gesamt: 25,0 mg%, direkt: 10,0 mg%) am 2. Lebenstag Austauschtransfusion mit 600 ml O, Rh positivem Blut. Der Bilirubingehalt nimmt allmählich ab, die Beteiligung des konjugierten Bilirubins an der Gesamtbilirubinmenge wächst an.

Die LAP-Aktivität nimmt ständig zu, überschreitet aber erst am 13. Lebenstag die obere Grenze des Normbereichs und schwankt vom 25. Lebenstag zwischen 650 und 1100 E, wobei der Höchstwert am 60. Lebenstag erreicht wurde, der Gesamtbilirubinwert war gleichzeitig 3,6 mg% (direkt: 2,6 mg%). In der 19. Lebenswoche war der Ikterus schon völlig verschwunden, dabei die LAP-Aktivität aber noch immer beträchtlich erhöht (480 E) und nach 6 Monaten war eine mäßig gesteigerte LAP-Aktivität (250 E) vorhanden.

Die GOT-Aktivität war während der Verlaufsuntersuchungen immer pathologisch, eine stark erhöhte Aktivität wurde schon am 4. Lebenstag gemessen. Die GPT-Aktivität lag dauernd niedriger und fiel nur teils pathologisch aus.

Die APh-Aktivität war ständig mäßig bis stark erhöht, die beiden Höchstwerte der APh (70 E) und der LAP wurden gleichzeitig beobachtet.

Fall 2 (Abb. 2) wurde erst am 21. Lebenstag aufgenommen. Anamnese: wegen Schwangerschaftstoxikose durch Kaiserschnitt mit 2 400 g Gewicht geboren. Blutgruppe: A, Rh positiv, Mutter: O, Rh positiv, Coombs negativ. Der Ikterus nahm seit der Geburt ständig zu. Bei der Aufnahme war das Serumbilirubin 6,5 mg% (direkt: 5,4 mg%), der Stuhl hell, etwas grünlich, im Harn das Bilirubin positiv, Ubg. vermindert. Die Anämie (RBK. 3 000 000, WBZ. 9 000, Thrombo. 124 000,

Hgb. 8,0 g%) deutet auf einen hämolytischen Vorgang, vermutlich infolge Hauptgruppen-Inkompatibilität hin.

Schon bei der ersten Untersuchung war eine stark erhöhte LAP-Aktivität vorhanden, die sich erst nach dem Verschwinden des Ikterus normalisierte. Die anfangs gering erhöhte GOT-Aktivität nahm im Verlauf zu und normalisierte sich später als die LAP-Aktivität. Die GPT war manchmal höher als normal, die APh-Aktivität war ständig mäßig erhöht.

Beide Fälle wurden auch später kontrolliert, das letztmal im Alter von etwa 2 Jahren: sie sind altersgemäß entwickelt, klinisch unauffällig, die Laboratoriumsbefunde fielen normal aus.

Mißbildungen der Gallenwege. 9 Fälle konnten wir beobachten, davon war bei 6 eine extrahepatische Gallenwegsstenose und bei den weiteren 3 eine intrahepatische Gallenabflußstörung vorhanden. Die Diagnosen wurden durch Operations- oder Obduktionsbefunde gesichert. Bei sämtlichen 9 Fällen lag biliäre Zirrhose vor.

Zwischen den Fällen mit extra- und intrahepatischem Verschuß läßt sich im histologischen Bild ein deutlicher Unterschied feststellen: Bei der intrahepatischen Stauung ist weniger, dafür aber viel feiner verteiltes Bindegewebe vorhanden, das auch die einzelnen Zellen umschließt. Eine primäre Schädigung der Leberzellen liegt nur in den Zonen der Gallenimbibition vor.

Die Ergebnisse der Enzymuntersuchungen sowie die Serumbilirubinwerte, die bei den 9 Fällen im Verlauf der Krankheit insgesamt 44 mal

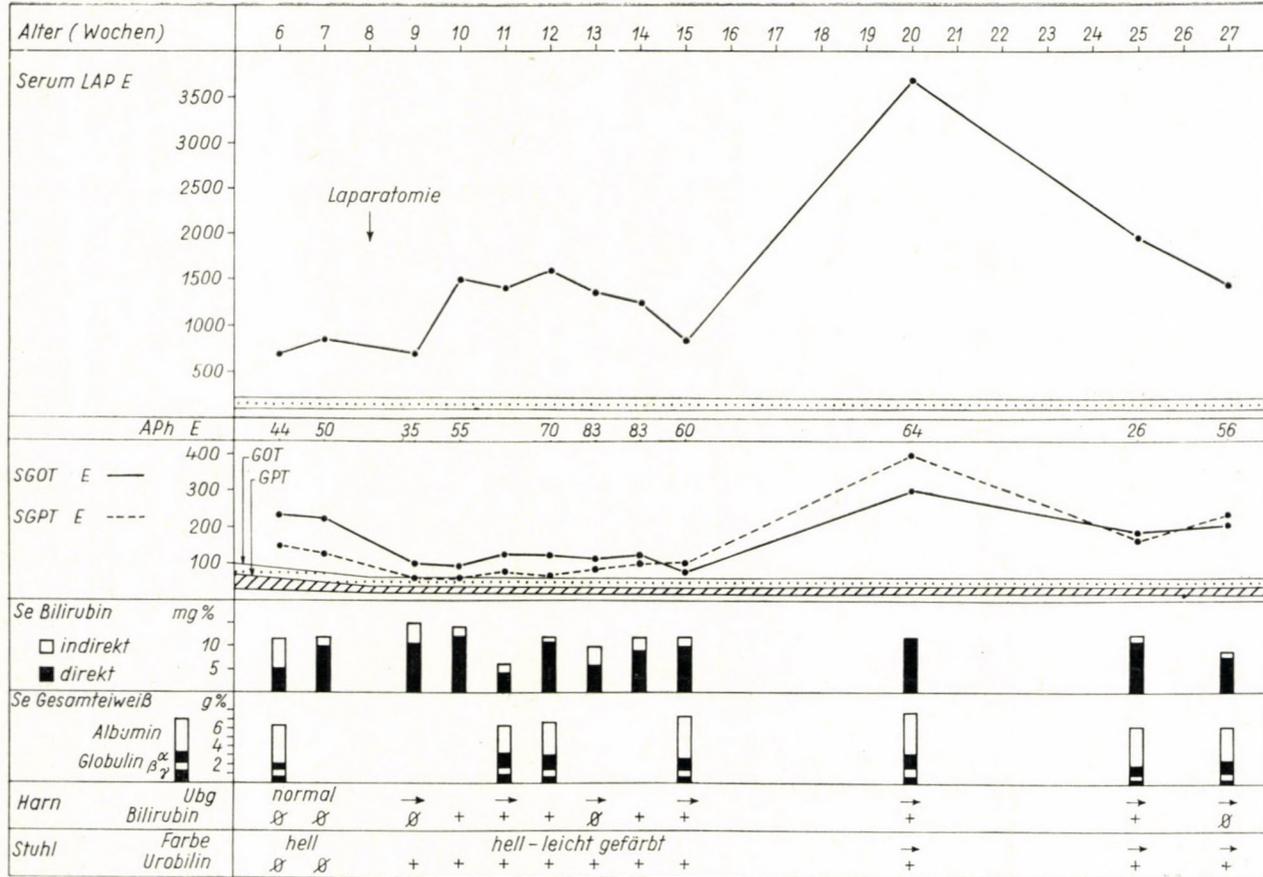


ABB. 3. Fall 9, Aplasie der intrahepatischen Gallengängen

vorgenommen wurden, sind in Tabelle II zusammengestellt. LAP-Werte etwas niedriger als 400 E wurden bei den Fällen mit extrahepatischer Atresie lediglich bei Fall 3 und 8, je einmal bei der ersten Untersuchung im Alter von 4 Wochen gefunden (395

Sehr stark erhöhte LAP-Aktivität wurde auch bei Fall 10 (Abb. 4) gefunden: nach der 5. Lebenswoche lagen alle Werte zwischen 1000 und 2000 E.

Fall 9. Mit einem Gewicht von 3000 g ohne jegliche Schädigung geboren. Seit

TABELLE II
Fälle mit extra- und intrahepatischem Verschlúßikterus

No.	Name	Alter (Wochen)	LAP	LAP GOT	GOT	GPT	Aph	Bilirubin mg%	
								Gesamt	Direkt
12	H. J.	12	450	0,23	2000	2500		3,6	2,4
13	L. L.	42	340	0,04	8100	4400	30	6,5	5,5
14	K. S.	26	470	0,43	1100	440		5,8	2,9
15	Á. T.	35	370	0,62	600	1300	52	5,0	4,0
16	L. A.	25	160	0,20	800			0,6	—
		25½	205						
		26	295	0,28	1050			15,6	10,6
17	Cs. J.	60	370	0,12	3000	1300	44	18,5	7,5
		61	330	0,09	3500	1100	27	12,5	11,5

bzw. 380 E). Schon 2 Wochen später lagen die LAP-Werte beider Fälle deutlich höher. Eine 1000 E überschreitende Aktivität war bei extrahepatischer Atresie nur ein einziges Mal — bei Fall 3 — vorhanden, die übrigen lagen im Bereich zwischen 400—1000 E.

Bei 2 der 3 Fälle mit intrahepatischem Verschlúß lagen die LAP-Werte deutlich höher. Bei Fall 9 (Abb. 3) war die LAP-Aktivität schon bei der ersten Untersuchung stark erhöht (700 E), 4 Wochen später war eine Aktivität von 1500 E vorhanden, weiterhin schwankte sie im stark pathologischen Bereich, im Alter von 20 Wochen wurde sogar eine Aktivität von 3700 E gemessen.

der Entbindung milder Ikterus, mit 3 Wochen Serumbilirubin 10,0 mg% (direkt: 5,0 mg%). Bei der Aufnahme, im Alter von 6 Wochen war im Harn kein Bilirubin vorhanden, Ubg. normal, Stuhl hell, jedoch nicht völlig acholisch, die Schmidtsche-Probe fiel negativ aus, Serumbilirubin 11,5 mg% (direkt: 5,0 mg%). Stark erhöhter LAP-Wert und deutlich gesteigerte Transaminase-Aktivität. Bei der Laparotomie: Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase waren intakt, in der Gallenblase war 1—2 ml dünne Flüssigkeit vorhanden (Gesamtbilirubin: 90,0 mg%, direkt: 90,0 mg%, LAP: 520 E), das in die Gallenblase injizierte Kontrastmaterial erschien im Duodenum. Leberhistologie: Anfangsphase der biliären Zirrhose, die Cholostase war verhältnismäßig gering, jedoch unverkennbar. Die feinsten Gallenkapillaren fehlten völlig (Abb. 5).

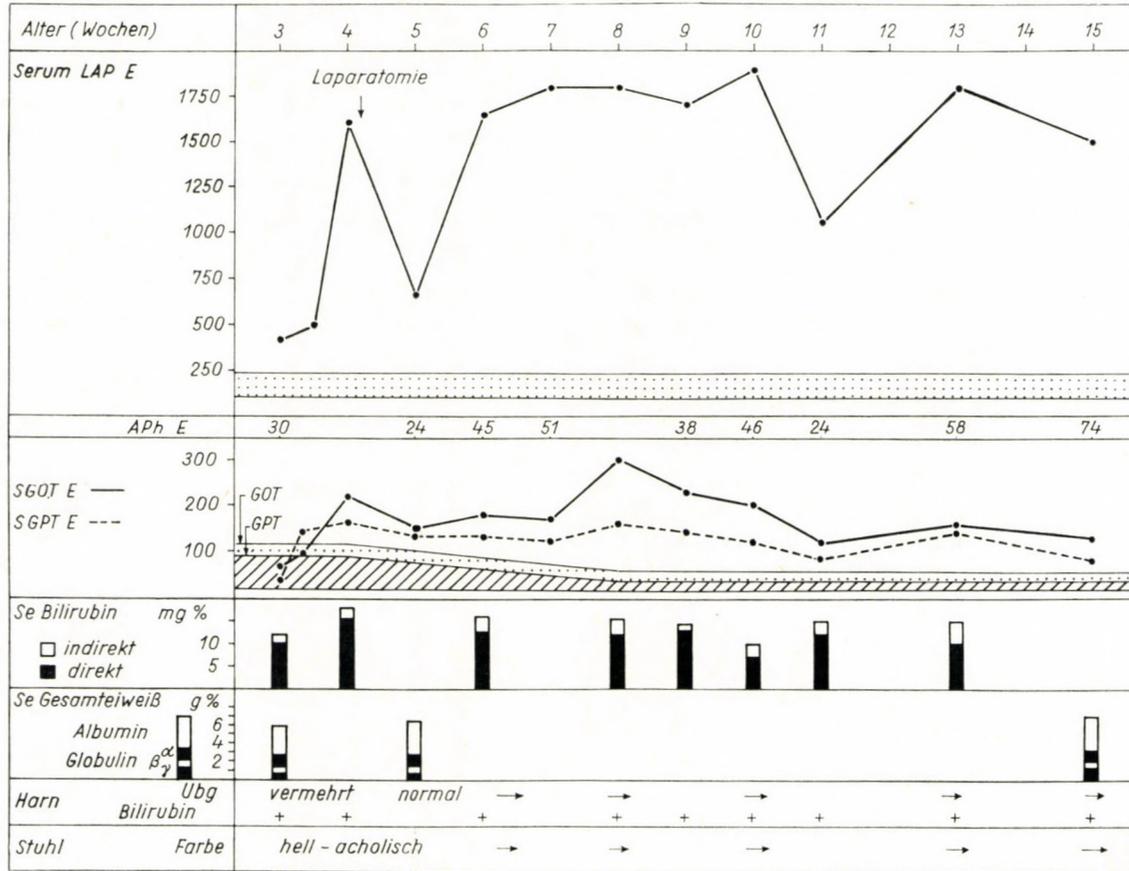


ABB. 4. Fall 10, intrahepatischer Verschuß, infolge nicht ausgeheiltem inspissated bile syndrome

Fall 10. Geburtsgewicht: 3 400 g, komplikationslose Entbindung, weder Isoimmunisation noch Hyperbilirubinämie. Bei der Aufnahme wegen protrahiertem Ikterus im Alter von 3 Wochen Gesamtbilirubin: 12,0 mg% (direkt: 10,0 mg%). Im Harn Bilirubin in Spuren, Ubg. sogar vermehrt. Stuhl hell, aber nicht acholisch. Bei der Laparotomie wurden normal aus-

lich. Anämie: RBK. 2 160 000, WBZ, 9 200, Hgb. 8,3 g%. Laparotomie: etwas erweiterte extrahepatische Gallenwege, in der Gallenblase etwa 4—5 ml grüngelbliche dünne Flüssigkeit. Leberhistologie: mitunter größere Gallenwege, die feinsten Gallenkapillaren fehlen völlig. Zwischen den Zellen sind grobe Gallenschollen erkennbar, die größeren Gallen-

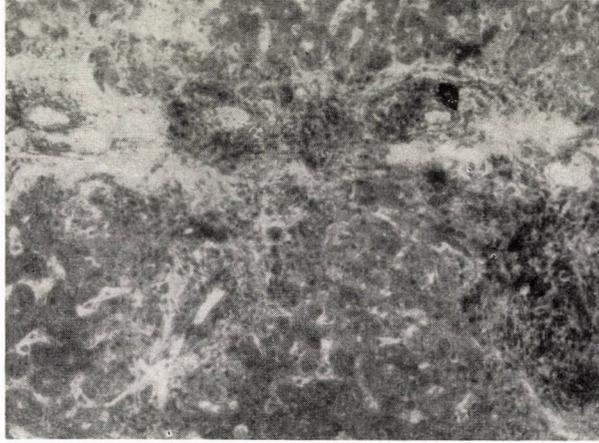


ABB. 5. Fall 9, Histologie der Leber

gebildete extrahepatische Gallenwege und Gallenblase gefunden. Leberhistologie: Frühstadium der biliären Zirrhose. In den Gallenkapillaren war eine große Menge eingedickter Galle vorhanden, die man bis zu den kleinsten Gängen verfolgen konnte. In der Umgebung der ausgeprägten Cholestase war das Parenchym stark degeneriert, grobe mesenchymale Proliferation im Interstitium.

Im Alter von 6 Wochen wurden im Abstand von 3 Tagen 2 Enzymuntersuchungen durchgeführt: die LAP-Aktivität war bei beiden Gelegenheiten im Normbereich, wogegen eine deutlich erhöhte Transaminase- und Aph-Aktivität vorlag.

Fall 11. Mit 2 500 g geboren, seit der Entbindung zunehmende Gelbsucht. Bei der Aufnahme Gesamtbilirubin 20,0 mg% (direkt: 15,0 mg%), im Harn Bilirubin nachweisbar, Ubg. normal, Stuhl acholisch.

gänge sind jedoch leer. Die zugrunde gegangenen Zellen sind mit Galle durchtränkt. Die mesenchymale Infiltration ist deutlich, aber verhältnismäßig gering. 5 Tage nach der Laparotomie ist das Kind gestorben.

In der Transaminase- sowie in der Aph-Aktivität konnte zwischen extra- und intrahepatischem Verschluss kein Unterschied festgestellt werden. Die Transaminase-Aktivität überschritt bis auf eine Untersuchung (Fall 11) nicht 500 E, auch Werte unter 100 E kamen ziemlich oft vor, insbesondere bei der GPT. Die niedrigste Aktivität beider Transaminasen wurde bei Fall 10 im Alter von 3 Wochen beobachtet (GOT: 65 E,

TABELLE III
Fälle mit Hepatitis

No.	Name	Alter (Wo-chen)	LAP	LAP	GOT	GPT	Aph	Bilirubin mg%					
				GOT				Gesamt	Direkt				
3	Sz.L.	4	395	3,0	130			7,3	5,0	Choledochusatresie			
		6	510	1,5	350			18,8	11,2				
		8	820	1,9	440			16,0	10,0				
		11	480	2,3	210			11,2	7,3				
		12	420	3,1	136			8,6	5,4				
		13	670	2,2	300			11,6	10,2				
		15	400	1,3	300		24	15,0	11,2				
		16	440	1,2	380			13,0	8,2				
		21	450	3,0	150			14,0	10,0				
4	Sz.L.	22	480	1,8	260		48	9,0	5,5	Choledochusatresie			
5	É.E.	18	1300	2,7	500	500	70	17,0	17,0	Atresie des Chole- dochus, Cysticus und Hepaticus			
6	B.Á.	9	450	3,0	150	120	21	19,5	16,2	Choledochusatresie			
7	A.A.	13	480	1,8	270	220	42	8,6	4,2	Atresie des Chole- dochus, Cysticus und Hepaticus			
		15	920	2,5	420	350	34	9,5	4,5				
		4	380	2,9	130	85	90	10,0	7,0		Choledochusatresie		
8	B.Á.	6	610	2,1	290	120	100	13,0	11,5				
		7	850	4,2	200	150	120	15,0	11,5				
9	K.T.	6	700	3,2	230	140	44	11,5	5,0	Intrahepatische Aplasie			
		7	850	3,6	220	120	50	12,0	11,0				
		9	700	7,4	95	55	35	15,0	11,5				
		10	1500	16,8	90	60	55	14,0	12,0				
		11	1400	11,5	120	80		6,0	4,0				
		12	1600	13,3	120	70	70	12,0	11,0				
		13	1450	12,6	115	90	83	10,0	6,0				
		14	1250	10,4	120	100	85	12,0	9,0				
		15	850	10,6	80	100	60	12,0	10,0				
		20	3700	12,3	300	400	64	12,0	12,0				
26	1950	10,3	190	180	26	12,5	10,8						
28	1450	6,9	210	220	56	9,0	8,0						
10	S.M.	3	420	6,5	65	35	30	12,0	10,0	Intrahepatische Cholestase, Galleneindickungs- Syndrom			
		3½	500	5,3	95	140		18,5	16,0				
		4	1600	7,3	220	160							
		5	640	4,3	150	130	24						
		6	1650	9,2	180	130	45	16,0	12,5				
		7	1800	10,6	170	120	51						
		8	1800	6,0	300	160		15,5	12,0				
		9	1700	7,4	230	140	38	14,5	13,5				
		10	1900	9,5	200	120	46	10,0	7,0				
		11	1050	8,7	120	85	24	15,0	12,0				
		13	1800	11,2	160	140	58	15,0	10,0				
		15	1500	11,5	130	80	74						
		11	F.S.	6	230	0,5	460	460	48		20,0	15,0	Intrahepatische Aplasie
				6½	230	0,5	460	530	43				

GPT: 35 E). Die GOT-Aktivität lag im allgemeinen höher als die der GPT, der DeRitische Quotient schwankte zwischen 0,7—2,4, wobei Werte unter 1 lediglich 7mal vorlagen.

Als unzuverlässigste Untersuchung erwies sich die APH-Aktivität: ein beträchtlicher Teil aller Bestimmungen lag im Normbereich (unter 30 E) und nur etwa $\frac{2}{3}$ waren über 40 E. Die Höchstwerte wurden bei Fall 8 gemessen.

Hepatitis. Bei 6 Säuglingen wurde der Einfluß einer Hepatitis auf die Enzymaktivität beobachtet. Vermutlich waren alle Fälle Inokulationshepatitiden mit Ikterus. Die LAP-Werte lagen zwischen 160 und 470 E. Als niedrigste GOT bzw. GPT-Aktivität wurden am Anfang der Erkrankung 600 E bzw. 440 E gemessen. Die APH-Aktivität lag zwischen 30 und 52 E (Tabelle III).

3 Fälle verdienen eine Erörterung. Bei Fall 13 wurden extrem hohe Werte gemessen, der Säugling starb an der Erkrankung.

Fall 16 stand mit Infektionskrankheiten und Hepatomegalie unter Behandlung, infolgedessen konnte seine Hepatitis auf Grund der hohen GOT-Aktivität schon 4 Tage vor dem Auftreten des Ikterus erfaßt werden. Zu einer erhöhten LAP-Aktivität kam es erst eine Woche später.

Fall 17 wurde mit Wilms-Tumor aufgenommen. Der Säugling wurde während der nach der Operation durchgeführten Röntgenbestrahlung ikterisch, sein Stuhl farblos. Auf Grund der Anamnese bestand der Verdacht auf ein Obstruktionsikterus infolge Metastasen, die Serumenzym-Konstellation (stark erhöhte Transaminase- und nur mäßig gesteigerte LAP-Aktivität) sprach jedoch für eine Hepatitis.

Verschiedene Erkrankungen. In dieser Gruppe wurden 18 Säuglinge mit verschiedenen Erkrankungen mit und ohne Ikterus zusammengefaßt, in der Mehrheit war eine erhöhte, teils eine stark erhöhte LAP-Aktivität vorhanden. Die Ergebnisse der insgesamt 33 LAP- sowie anderer Enzymbestimmungen sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Eine LAP-Aktivität über 400 E kann als Seltenheit betrachtet werden und Werte über 500 E kamen nur bei Fall 19 und 24 vor. Bei Fall 19 wurden im späteren Verlauf der Erkrankung noch viel höhere Aktivitäten beobachtet, mit einem Höchstwert von 2300 E. Die Diagnose (Laënnec'sche Zirrhose) wurde bei der Obduktion histologisch gesichert.

Bei Fall 24 handelte es sich um eine chronische Osteomyelitis, mit schwerer Sepsis; die gleichzeitig gemessenen GOT-Werte entsprachen denen einer Hepatitis.

Transaminase-Aktivitäten über 400 E waren außer Fall 24 lediglich bei Fall 23 mit toxischer Hepatitis vorhanden; beide hatten einen anikterischen Verlauf.

Im Gegensatz zu Fall 24 blieben bei Fall 25, gleichfalls mit Sepsis und starkem Ikterus, die Aktivitäten aller Enzyme im physiologischen Bereich.

Fall 18 wurde mit Gallengangsatresie eingewiesen. Normalgeburt mit 3 300 g Gewicht; 2—3 Tage nach der Entbindung war der Neugeborenen-Ikterus bereits abgeklungen. Mit 6 Wochen bekam der Säugling Fieber und wurde gelb. Bei der Aufnahme mit 9 Wochen war das Serum-bilirubin 9,2 mg% (direkt: 5,1 mg%). Die Stühle waren acholisch und enthielten

TABELLE IV

Fälle mit Leberzirrhose, Dystrophie, toxischen und septischen Erkrankungen. Abkürzungen: H. m. = Hepatomegalie, H. s. m. = Hepatosplenomegalie

No.	Name	Alter (Wochen)	LAP	GOT	GPT	APh	Bilirubin mg%		Diagnose
							Gesamt	Direkt	
18	K. I.	9	270	240		29	9,2	5,1	Zirrhose
		14	275	290			7,9	4,8	
		16	355	300			6,8	4,9	
19	K. L.	45	420	200		92	10,0	7,6	Laënnecsche Zirrhose
		46	640	350			6,1	5,8	
		47	710	75			5,2	4,3	
20	K. K.	35	320	65	30	23	8,0	7,0	Zirrhose, Dystrophie, Anämie
		38	340	120	110	20	8,0	5,0	
		40	275	75	60		2,3	1,8	
21	Gy. M.	9	280	54			sine	ictero	Pankreasfibrose, Zirrhose
22	Gy. Á.	10	375	50	33	46	,,	,,	Pankreasfibrose, Zirrhose
23	M. T.	36	400	650	350	53	,,	,,	Toxische Hepatitis, H.m.
		40	200	45	22		,,	,,	
24	S. N.	75	900	1050			,,	,,	Chr. Osteomyelitis, Sepsis, H. s. m.
		76	720	770			,,	,,	
		79	345	115			,,	,,	
25	Á. T.	28	240	350	190		8,3	3,0	Sepsis, Kernikterus
26	K. J.	8	135	32	13		17,0	13,0	Sepsis, H.s.m.
27	B. J.	9	380	300		66	3,0	1,5	St. p. encephalidem, H.s.m.
		10	420	75			4,0	1,4	
		11	380	52	42		sine	ictero	
28	K. M.	35	280	100	50		,,	,,	Toxikose, H.m.
29	K. M.	36	340	23			,,	,,	Z. n. RH-Inkompatibilität, H. m.
30	T. J.	9	430	30	17		3,7	2,1	Atrophie, Pemphigoide
31	B. Z.	40	265	180			sine	ictero	Dystrophie, H.s.m.
32	N. S.	47	350	73		34	,,	,,	Dystrophie, H.s.m., Frühgeborenes
33	R. M.	34	380	360	50		,,	,,	Dystrophie, H.s.m.
34	L. A.	15	110	57		15	,,	,,	Atrophie, H.s.m.
		18	125	90			,,	,,	
		19	220	145			,,	,,	
		23	160	85		12	,,	,,	
		23	160	85		12	,,	,,	
35	Sz. L.	35	350	270			,,	,,	Frühgeborenes, H.s.m.
		36	330	250		26	,,	,,	

keine Gallenfarbstoffe. Leber 3—4 Querf., mit scharfem Rand. Die gering erhöhten LAP-Werte sprachen gegen Gallengangs-atresie und die mäßig gesteigerte GOT-Aktivität gegen Hepatitis. Nach Swöchiger Prednisolonbehandlung war der Ikterus verschwunden, und der Allgemeinzustand hatte sich gebessert. Während der folgenden 2 Jahre kam es nach Pneumonie bzw. Otitis zweimal zu intermittierendem Ikterus. Dieser Fall wird als Leberzirrhose unbekannter Ätiologie betrachtet.

BESPRECHUNG

Die Bestimmung der LAP-Aktivität, insbesondere zusammen mit der der Transaminase hat sich in der Diagnose und Differentialdiagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen auch im Neugeborenen- und Säuglingsalter als wertvoll erwiesen. Die Vorteile und die Grenzen der LAP-Bestimmung werden in den folgenden Punkten zusammengefaßt.

1. Beim Vorliegen eines Ikterus spricht die erhöhte LAP-Aktivität für einen Verschuß der Gallenwege. Mit einer Ausnahme (Fall 11) erreichte die LAP stark pathologische Werte, 400 E oder mehr. Für die niedrigen Werte bei Fall 11 haben wir keine Erklärung gefunden: ebenso wie bei Fall 9, bei dem die LAP-Aktivität zwischen 700—3700 E schwankte, war auch bei Fall 11 eine Aplasie der feinsten Gallenwege vorhanden.

Bei den Hepatitis-Fällen wurde als Höchstwert 470 E gemessen, im Durchschnitt lagen also die Werte wesentlich niedriger, als beim Verschußikterus.

Eine weitere Möglichkeit zur Verfeinerung der Abgrenzung einer Hepa-

titis bietet die gleichzeitige Bestimmung der LAP- und der GOT-Aktivität. Der LAP/GOT Quotient erwies sich bei Hepatitis immer niedriger als 1 (0,04—0,62), bei Mißbildungen der Gallenwege lag er dagegen zwischen 1,2 und 16,8, mit der Ausnahme von Fall 11, wo sich ein Quotient von 0,5 ergab.

2. Nicht nur angeborene Mißbildungen der Gallenwege und inspissated bile syndrome, sondern auch andere Formen der mechanischen Obstruktion können mit Hilfe der LAP-Bestimmung vom Parenchym-Ikterus abgetrennt werden. RUTENBURG [48] beschrieb Säuglinge mit Cholelithiasis, Choledochuszyste und Pankreatitis. Bei Fall 17 ermöglichte die LAP- und GOT-Bestimmung die Diagnose einer Hepatitis, die man auf Grund der Anamnese und der klinischen Symptome für einen metastasenbedingten Ikterus gehalten hat.

3. Zur Differenzierung zwischen extra- und intrahepatischem Verschuß ist die LAP-Bestimmung weniger geeignet. Eine LAP-Aktivität über 1000 E, wie sie bei intrahepatischer Stauung und beim Galleneindickungs-Syndrom oft gemessen wird, kann bei nur extrahepatischer Mißbildung der Gallenwege als eine Seltenheit betrachtet werden. Die praktische Bedeutung dieser Beobachtung ist gering, da extra- und intrahepatischer Verschuß nicht selten gemeinsam vorhanden sind. SILVERBERG [55] beobachtete sogar das gemeinsame Vorkommen von extrahepatischer Atresie und Riesenzellenhepatitis.

Eine extrem hohe LAP-Aktivität bei extrahepatischer Atresie spricht immerhin für einen gleichzeitigen intrahepatischen Verschuß, deren Spätprognose sogar bei günstiger Operationsmöglichkeit ungünstig ist.

Der zeitliche Verlauf der Aktivitätskurve bietet auch keine eindeutige Möglichkeit zur Differentialdiagnose der extra- und intrahepatischen Stauung. Eine diagnostisch verwertbare Erhöhung der LAP-Aktivität ist erst um die dritte Lebenswoche zu erwarten, und falls es überhaupt einen Unterschied im zeitlichen Verlauf der LAP-Aktivität zwischen extra- und intrahepatischer Stauung gibt, — eine solche konnte von uns nicht festgestellt werden — so ist die individuelle Schwankung viel zu groß, um eindeutige Folgerungen zu erlauben. Übrigens haben sich die Transaminasen ähnlicherweise verhalten, wobei der Aktivitätssturz nach der Neugeborenenperiode die Beurteilung wesentlich erschwert.

4. Eine Differenzierung zwischen inspissated bile syndrome und angeborener Mißbildungen der intrahepatischen Gallenwege war durch die LAP-Bestimmung nicht möglich. Das ist auch durchaus verständlich. Ein Unterschied dieser beiden Formen des intrahepatischen Verschlusses besteht eigentlich nur histologisch. Unser Fall 10 ist auch ein an und für sich nicht ausgeheiltes Galleneindickungs-Syndrom: Der klinische Verlauf und seine Enzymwerte sind Fall 9 zum Verwechseln ähnlich, bei dem eine Aplasie der intrahepatischen Gallengänge vorlag. Außerdem behan-

deln wir mit biliärer Zirrhose ein anderes Mädchen, das inzwischen 5 Jahre alt geworden ist; ihre Zirrhose ist Folge eines unausgeheilten Galleneindickungs-Syndroms. Sie ist dauernd ikterisch, die LAP-Aktivität schwankte in den letzten 3 Jahren zwischen 330 und 2800 E.

5. Zu der frühzeitigen Beurteilung, ob ein Galleneindickungs-Syndrom im Entstehen ist, ist die LAP-Bestimmung nicht geeignet. Die Aktivitätskurve verläuft in den ersten 2 bis 3 Wochen sowohl bei der Abortivform [62], als auch bei der Vollform des inspissated bile syndrome gleich und hinkt dem Eindickungsprozeß und der Gelbsucht nach. Falls es aber während des Verlaufs zu stark erhöhten Werten etwa über 400 E kommt, besteht die Indikation zum sofortigen therapeutischen Eingriff, mit der bescheidenen Hoffnung, daß die Lösung der Gallenthromben noch rechtzeitig erzielt werden kann.

6. Eine erhöhte LAP-Aktivität wurde bei zahlreichen anderen Erkrankungen — mit und ohne Ikterus — beobachtet, so z.B. bei Zirrhosen, toxischen und septischen Erkrankungen sowie bei Dystrophie. Diese Beobachtung schränkt aber keineswegs die Bedeutung der LAP-Bestimmung bei der Diagnosestellung eines Gallengangverschlusses ein. Sie hat sogar eine große praktische Bedeutung bei der Erkennung der Leberbeteiligung, auch bei Erkrankungen, die nicht unbedingt mit Leberschaden einhergehen. Dabei spricht eine erhöhte Transaminase-Aktivität für einen Parenchymschaden, und

die pathologischen LAP-Werte für Cholestase bzw. für eine intensive Beteiligung der intrahepatischen Gallenwege am Leberprozeß. Es sei erwähnt, daß sogar extrem hohe Werte auch bei anikterischen Fällen, und normale Aktivität bei starkem Ikterus gefunden wurden.

ZUSAMMENFASSUNG

An Hand von eigenen Untersuchungen werden Bedeutung und Grenzen der LAP-Bestimmung in der Differentialdiagnose des Neugeborenenikterus besprochen.

Die Bestimmung der LAP-Aktivität ermöglicht mit großer Wahrscheinlichkeit die Differenzierung zwischen Parenchym- und Verschlußikterus: LAP-Werte über etwa 400 E, wobei der LAP/GOT Quotient über 1 liegt, sprechen für einen Verschluß, während bei Hepatitis der Quotient 1 nicht erreicht.

Zur Differenzierung zwischen extra- und intrahepatischem Verschluß ist die LAP weniger geeignet. Extrem hohe Werte, über 1000 E, sprechen immerhin eher für eine intrahepatische Stauung, oder gleichzeitigen Verschluß der extra- und intrahepatischen Gallenwege.

Die Differenzierung zwischen inspissated bile syndrome und angeborenen Mißbildungen der intrahepatischen Gallenwege auf Grund der LAP-Aktivität ist nicht möglich: der zeitliche Verlauf der Aktivitätskurve ist praktisch identisch.

Die Ausbildung eines inspissated bile syndrome kann durch die LAP-

Bestimmung nicht frühzeitig erkannt werden. Die Aktivitätskurve ist in den ersten 2 bis 3 Wochen beim Abortiv- sowie bei der Vollform des inspissated bile syndrome sehr ähnlich, zu diagnostischen Werten kommt es im allgemeinen erst etwa mit 3 Wochen.

Erhöhte LAP-Aktivität wurde bei zahlreichen Erkrankungen — mit und ohne Ikterus — gefunden, so bei Zirrhosen ohne Mißbildungen der Gallenwege, bei Dystrophie und bei toxischen und septischen Erkrankungen. Die LAP-Bestimmung hat damit zur Erkennung der Leberbeteiligung auch bei nicht unbedingt einen Leberschaden verursachenden Erkrankungen beigetragen.

*

Für die sorgfältige Durchführung der Enzymbestimmungen sei Fr. T. DOBROVOLNI auch an dieser Stelle gedankt. Zur Bearbeitung des Manuskriptes hat Fr. H. MANKUT wertvolle Hilfe geleistet.

LITERATUR

1. ABELSON, N. M., BOGGS, T. R.: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in hemolytic disease of the newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **92**, 512 (1956).
2. AHRENS, E. H., HARRIS, R. C., MACMAHON, H. E.: Atresia of the intrahepatic bile ducts. *Pediatrics*, **8**, 628 (1951).
3. ANSANELLI, V., FIORE, M. R.: Sul valore diagnostico della leucinamino-peptidasi serica negli itteri infantili. *Pediatria (Napoli)* **72**, 623 (1963).
4. ARST, H. E., MANNING, R. T., DELP, M.: Serum leucine aminopeptidase activity: findings in carcinoma of the pancreas, pregnancy and other disorders. *Amer. J. med. Sci.* **238**, 598 (1959).

5. BANKS, B. M., PINEDA, E. P., GOLDBARG, J. A., RUTENBURG, A. M.: The clinical value of serum leucine aminopeptidase determinations. *New Engl. J. Med.* **263**, 1277 (1960).
6. BARDWILL, C., CHANG, C.: Serum lactic dehydrogenase, leucine aminopeptidase and 5-nucleotidase activities: Observations in patients with carcinoma of the pancreas and hepatobiliary disease. *Canad. med. Ass. J.* **39**, 755 (1963).
7. BERARDI, G., CAGINI, P., CECCARELLI, A.: Studio sulla attività transaminasica glutamica ossalacetica e glutamico piruvica in corso di varie malattie del bambino. *Aggiorn. pediat.* **10**, 733 (1959).
8. BRAUN, P., NÉMETH, E., PAPP, M., STECZEK, K.: Leucin-aminopeptidase aktivitás meghatározása egészségesek és betegek serumában. *Orv. Hetil.* **100**, 1414 (1959).
9. BRESSLER, R., FORSYTH, B. R., KLATSKIN, G.: Serum leucine aminopeptidase activity in hepatobiliary and pancreatic disease. *J. Lab. clin. Med.* **56**, 417 (1960).
10. CHRISTY, R. A., BOLEY, J. O.: The relation of hepatic fibrosis to concentration of bilirubin in the serum in congenital atresia of the biliary tract. *Pediatrics* **21**, 226 (1958).
11. CLATWORTHY, H. W., JR., McDONALD, V. G., JR.: The diagnostic laparotomy in obstructive jaundice in infants. *Surg. Clin. N. Amer.* **1956**, p. 1545.
12. CRAIG, J. M.: Sequences in the development of cirrhosis of the liver in cases of erythroblastosis fetalis. *Arch. Path.* **49**, 665 (1950).
13. CUTILLO, S., DiTORO, R., LUPI, L., ANSANELLI, V.: Sull'attività della L-leucinaminopeptidasi del siero nel bambino affetto da epatite infettiva acuta. *Pediatria (Napoli)* **5**, 69 (1961).
14. GELLS, S. S., CRAIG, J. M., HSIA, D. Y—Y.: Prolonged obstructive jaundice in infancy. IV. Neonatal hepatitis. *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 285 (1954).
15. GOLDBARG, J. A., RUTENBURG, A. M.: The colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases. *Cancer (Philad.)* **11**, 283 (1958).
16. GÖGGELE, K. H., CREUTZFELDT, W., MURUCAS, J.: Das Verhalten der Leucin-aminopeptidase und anderer Enzyme im Serum bei Leber-, Gallen- und Pankreaserkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 1756 & 1808 (1960).
17. GUTH, P. H.: Serum leucine aminopeptidase: Source and diagnostic value. *Amer. J. Gastroent.* **40**, 620 (1963).
18. HAAS, L., DOBBS, R. H.: Congenital absence of the intrahepatic bile ducts. *Arch. Dis. Childh.* **33**, 396 (1958).
19. HARRIS, C., ANDERSEN, D. H.: Intrahepatic bile duct atresia. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 783 (1960).
20. HSIA, D. Y—Y., PATTERSON, P., ALLEN, F. H., DIAMOND, L. K., GELLIS, S. S.: Prolonged obstructive jaundice in infancy: I. General survey of 156 cases. *Pediatrics* **10**, 243 (1952).
21. HSIA, D. Y—Y., GELLIS, S. S.: Prolonged obstructive jaundice in infancy. III. Liver function tests. *Amer. J. Dis. Child.* **85**, 13 (1953).
22. KING, E. J., ARMSTRONG, A. R.: A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Canad. med. Ass. J.* **31**, 376 (1934).
23. KJELLMAN, B.: Serum leucine aminopeptidase in icterus of the newborn. *Acta paediat. (Uppsala)* **53**, 158 (1964).
24. KOVE, S., GOLDSTEIN, S., WRÓBLEWSKI, F.: Activity of glutamicoxaloacetic transaminase in the serum in the neonatal period. *Pediatrics* **20**, 584 (1957).
25. KOVE, S., GOLDSTEIN, S., WRÓBLEWSKI, F.: Measurement of activity of transaminases in the serum as an aid in differential diagnosis of jaundice in the neonatal period. *Pediatrics* **20**, 590 (1957).
26. KOVE, S., GOLDSTEIN, S., WRÓBLEWSKI, F.: Serum transaminase activity in neonatal period: valuable aid in differential diagnosis of jaundice in the newborn infant. *J. Amer. med. Ass.* **168**, 860 (1958).
27. KOVE, S., PERRY, R., WRÓBLEWSKI, F.: Diagnosis of neonatal jaundice by patterns of serum transaminase. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 47 (1960).
28. KOVE, S., DISCHE, R. M., WRÓBLEWSKI, F.: Early diagnosis of biliary tract malformation in newborn infants by serum transaminase patterns. *N. Y. St. J. Med.* **63**, 3497 (1963).
29. KOWLESSAR, O. D., HAEFFNER, L. J., SLEISENGER, M. H.: Localization of leucine aminopeptidase in serum and body fluids by starch gel electrophoresis. *J. clin. Invest.* **39**, 671 (1960).
30. KÖNIG, H.: Verlaufsuntersuchungen über die Serum-Transaminaseaktivität in der Neugeborenen-Periode mit einer Micromodifikation des spektrophotometrischen Tests. *Z. Kinderheilk.* **82**, 526 (1959).

31. KROVETZ, L. J.: Congenital biliary atresia. I. Analysis of thirty cases with particular reference to diagnosis. *Surgery* **47**, 453 (1960).
32. KUMATE, J., BELTRÁN, F., BONAVIDES, L., FLORES, M. A.: Liver function tests in infants with biliary atresia. *Pediatrics* **26**, 630 (1960).
33. LADD, W. E.: Congenital obstruction of bile ducts. *Ann. Surg.* **102**, 742 (1935).
34. LENDING, M., SLOBODY, L. B., STONE, M. L., HOSBACH, R. E., MESTERN, J.: Activity of glutamic-oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in cerebrospinal fluid and plasma of normal and abnormal infants. *Pediatrics* **24**, 378 (1959).
35. LORENTZ, K.: Untersuchung von Enzymaktivitäten in der Blasengalle. *Klin. Wschr.* **41**, 18 (1963).
36. MACMAHON, H. E., THANNHAUSER, S. J.: Congenital dysplasia of interlobular bile ducts with extensive skin xanthoma: congenital acholangic biliary cirrhosis. *Gastroenterology* **21**, 488 (1952).
37. MERICAS, G., ANAGNOSTOU, E., HADZIYANNIS, ST., KAKARI, S.: The diagnostic value of serum leucine aminopeptidase. *J. clin. Path.* **17**, 52 (1964).
38. MILLER, M. C., WEINTRUB, I. W.: The diagnostic value of serum leucine aminopeptidase. *Canad. med. Ass. J.* **38**, 655 (1963).
39. MÜLLNER, T., NEUMAYR, A., PIETSCHMANN, H.: Die klinische Bewertung der Leucinaminopeptidasebestimmung im Serum. *Wien. klin. Wschr.* **74**, 321 (1962).
40. NACHLAS, M. M., MONIS, B., ROSENBLATT, D.: Improvement in the histochemical localization of leucine aminopeptidase with a new substrate, L-leucyl-4-methoxy-2-naphtylamide. *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 261 (1960).
41. NORRIS, W. J., HAYS, D. M.: Problems in diagnosis associated with obstructive neonatal jaundice. *Amer. J. Surg.* **94**, 321 (1957).
42. PINEDA, E. P., GOLDBARG, J. A., BANKS, B. M., RUTENBURG, A. M.: Serum leucine aminopeptidase in pancreatic and hepatobiliary disease. *Gastroenterology* **38**, 698 (1960).
43. PINEDA, E. P., GOLDBARG, J. A., LEVITAN, R., SILVERBERG, M., GELLIS, S. S., RUTENBURG, A. M.: Serum leucine aminopeptidase activity in neonatal jaundice. *Amer. J. Dis. Child.* **102**, 524 (1961).
44. REITMAN, S., FRANKEL, S.: A colorimetric method for determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Amer. J. clin. Path.* **28**, 56 (1957).
45. ROSENHOLTZ, M.: Use of the histochemical demonstration of aminopeptidase to distinguish small bile ducts and hepatic parenchymal cells. *Gastroenterology* **38**, 794 (1960).
46. ROSENTHAL, I. M., SPELLBERG, M. A., MCGREW, E. A., ROZENFELD, I. H.: Absence of interlobular bile ducts. *Amer. J. Dis. Child.* **101**, 228 (1961).
47. RUTENBURG, A. M., GOLDBARG, J. A., PINEDA, E. P.: Leucine aminopeptidase activity: Observations in patients with cancer of the pancreas and other diseases. *New Engl. J. Med.* **259**, 469 (1958).
48. RUTENBURG, A. M., PINEDA, E. P., GOLDBARG, J. A., LEVITAN, R., GELLIS, S. S., SILVERBERG, M.: Serum leucine aminopeptidase. Activity in normal infants, in biliary atresia, and in other diseases. *Amer. J. Dis. Child.* **103**, 47 (1962).
49. SASS-KORTSÁK, A., BOWDEN, D. H., BROWN R. J. K.: Congenital intrahepatic biliary atresia. *Pediatrics* **17**, 383 (1956).
50. SCHNEIDERBAUR, A., LHOTKA, E.: Zur Cholestase. *Wien. med. Wschr.* **113**, 796 (1963).
51. SCHNUG, G. E.: Importance of early operation in congenital atresia of the extrahepatic bile ducts. *Ann. Surg.* **148**, 931 (1958).
52. SCHREIER, K., KHODABAKHSH, I.: Hepatitis epidemica im Kindesalter. Erfahrungen bei 850 Fällen. *Dtsch. med. Wschr.* **38**, 1037 (1963).
53. SHAY, H., SUN, D. C. H., SIPLET, H.: Leucine aminopeptidase: Significance of serum elevations in diseases of the hepatobiliary-pancreatic system. *Amer. J. digest. Dis.* **5**, 217 (1960).
54. SHIMA, N.: Transaminasenaktivität im Säuglings- und Kindesalter. *Pediat. Univ. Tokyo*, **4**, 25 (1960).
55. SILVERBERG, M., CRAIG, J., GELLIS, S. S.: Problems in the diagnosis of biliary atresia. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 574 (1960).
56. STANTON, R. E., JOOS, H. A.: Glutamic-oxalacetic transaminase of serum in infancy and childhood. *Pediatrics* **24**, 362 (1959).
57. SZABÓ, L., SZABADOS, T., ECK, E. H.: Glutaminsäure-Oxaleissäure-Transaminase-Bestimmungen im Säuglings- und Kindesalter. II. Untersuchungen an Früh- und Neugeborenen. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **1**, 211 (1960).
58. SZÁSZ, G.: Serum leucine aminopeptidase activity in neonatal period and

- infancy. Trans. X. int. Congr. Pediat. Lisbon 1962, S. 480.
59. Szász, G., Kozák, E.: Photometriás ultramicro eljárás a serum leucinaminopeptidase aktivitásának meghatározására. Orv. Hetil. **103**, 971 (1962).
60. Szász, G.: Über die physiologische Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Serum und Liquor. Klin. Wschr. **40**, 1256 (1962).
61. Szász, G.: Serum-leucine-aminopeptidase activity in acute lesions of the liver parenchyma. Lancet, **1**, 441 (1964).
62. Szász, G., BALOGH, L.: Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter. VI. Untersuchungen beim Morbus haemolyticus neonatorum. Acta paediat. Acad. Sci. hung. (im Druck).
63. YANG, Y. M., CHEN, J. S.: Transaminase activity in the neonatal period. J. Formosan med. Ass. **58**, 775 (1959).
64. ZOLLINGER, H. U.: Die biliäre Leberzirrhose im Säuglings- und Kleinkindalter und ihre Beziehungen zur Morbus haemolyticus neonatorum. Helv. paediat. Acta, **1**, Suppl. II. 104 (1946).
65. ZUELZER, W. W., BROWN, A. K.: Neonatal jaundice. Amer. J. Dis. Child. **101**, 87 (1961).

DR. G. SZÁSZ

Städt. Krankenhaus

6230 Frankfurt a. M.—Höchst