

Optimale Orotsäuredosierung zur Verhütung der toxischen Hyperbilirubinämie Frühgeborener

Von

G. K. HINKEL, R. SCHWARZE und H.-W. KINTZEL

Neonatologische Abteilung der Kinderklinik der Medizinischen Akademie
"Carl Gustav Carus" Dresden

(Eingegangen 7. Juli, 1972)

Orotsäure senkt bei unreifen Neugeborenen die Serumbilirubinkonzentration. Der Effekt ist dosisabhängig.

Während nach oraler Applikation von täglich 100 mg Orotsäure ($n = 48$) nur ein geringer Einfluß erkennbar ist, werden mit 300 mg/d ($n = 124$), 500 mg/d ($n = 72$) und mit 200 mg/kg/d ($n = 71$) die Serumbilirubinkonzentrationen signifikant erniedrigt. Entsprechend konnte die Frequenz der Blutaustauschtransfusion verringert werden. Während in der Kontrollgruppe in 28,8% eine Hyperbilirubinämie über 18 mg/100 ml auftrat, war das nach Behandlung der Frühgeborenen nur noch in 5,6% der Fall.

Die Prophylaxe der Hyperbilirubinämie Frühgeborener mit Orotsäure hat gegenüber Phenobarbital den Vorteil, daß nach oraler Applikation in den angegebenen Dosierungen keine Nebenwirkungen auftreten. Der Wirkungsmechanismus der Orotsäure wird mit einer Steigerung der Synthese von Coenzym bzw. Nukleinsäuren erklärt.

In den letzten Jahren sind die Bemühungen, der toxischen Hyperbilirubinämie bei Früh- und Neugeborenen durch Verabreichung verschiedener Substanzen entgegenzuwirken, intensiviert worden. Zur Prophylaxe der drohenden Hyperbilirubinämie Früh- und Neugeborener wurden Enzyminduktoren eingesetzt, die neben der direkten Glucuronyltransferase-Aktivitätssteigerung eine verstärkte Aufnahme von nicht konjugiertem Bilirubin in die Leberzelle und eine vermehrte Exkretion des konjugierten Bilirubins aus der Leberzelle in die Gallekapillaren verursachen.

Wir konnten zeigen, daß es durch Verabreichung von Orotsäure an un-

reife Neugeborene gelingt, den Bilirubinspiegel signifikant zu senken und somit die Zahl der erforderlichen Blutaustauschtransfusionen erheblich zu reduzieren [15]. Wir sind dabei von der Vorstellung ausgegangen, daß neben der verminderten Glucuronyltransferaseaktivität auch ein Mangel an dem Coenzym Uridindiphosphat-Glucuronsäure den Glucuronidierungsprozeß des Bilirubins beim Neugeborenen limitieren könnte. Die Synthese dieses Coenzym erfolgt über das Intermediärprodukt Orotsäure [1, 22]. Nach exogener Zufuhr von markierter Orotsäure wird diese Substanz in Pyrimidinnukleotide eingebaut und weiter zu RNS synthetisiert [2, 18]. Neben der direkten Synthese der

Orotsäure zu Pyrimidinnukleotiden wird nach Orotsäurezufuhr auch eine Steigerung der Syntheserate der Purinnukleotide gefunden [21, 30].

Es wäre also denkbar, daß durch die Anwendung von Orotsäure beim Neugeborenen über eine erhöhte Eiweißsynthese Einfluß auf die begrenzenden Enzyme der Bilirubinkonjugation genommen werden könnte. Des weitem muß ein vermehrter Einbau von Orotsäure in das Coenzym der Glucuronidierungsreaktion, die UDP-Glucuronsäure, in Betracht gezogen werden, so daß es durch eine verstärkte Neusynthese dieses Coenzym zu einer gesteigerten Bilirubinkonjugation kommen könnte.

Die Verabreichung von Orotsäure an Neugeborene schien uns vertretbar, da dieser biogene Baustoff ein natürlicher Bestandteil von Frauen- und Kuhmilch ist. Während Frauenmilch nur relativ wenig Orotsäure enthält, kann in Kuhmilch etwa 50–100 mg pro Liter nachgewiesen werden [5, 14].

In einer ersten Untersuchungsreihe verabreichten wir an unreife Neugeborene 100 mg Orotsäure pro Tag. Bei diesem Versuch konnten wir eine mäßige Senkung des Serumbilirubinspiegels und eine gute Verträglichkeit nachweisen [6]. Nach Erhöhung der Dosierung auf 300 mg Orotsäure pro Tag, die vom 1–6. Lebenstag an Frühgeborene verabreicht wurde, gelang es, die Zahl der wegen drohender Hyperbilirubinämie notwendig werdenden Blutaustauschtransfusionen auf ein Zehntel zu reduzieren [15].

Aufgrund der guten therapeutischen Ergebnisse und dem Nichtauftreten von Nebenwirkungen bei dieser Orotsäuredosierung [7] wurden die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt, um die optimale Orotsäuredosierung zu ermitteln, die einen maximal bilirubinsenkenden Effekt hervorruft.

MATERIAL UND METHODE

Für diese Untersuchungen wurden unreife Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g unter gleichen Bedingungen herangezogen. Sie erhielten vom 1–6. Lebenstag folgende Orotsäuredosierungen:

1. 100 mg Orotsäure pro 24 Std. oral in 2 Einzeldosen
2. 300 mg Orotsäure pro 24 Std. oral in 3 Einzeldosen
3. 200 mg/kg Orotsäure pro 24 Std. oral in 3 Einzeldosen
4. 500 mg Orotsäure pro 24 Std. oral in 3 Einzeldosen
5. Keine Orotsäure (Kontrollgruppe)

Die Ernährung erfolgte in allen Gruppen nach dem gleichen Prinzip. Frühfütterung von Frauenmilch und Glucose sowie zusätzliche orale bzw. parenterale Flüssigkeitszufuhr. Die bei einem Teil der Säuglinge erforderliche antibiotische Therapie wurde nach den Vorschlägen von MARGET [19] durchgeführt. Bei allen Säuglingen wurde vom 3–6. Lebenstag die Bestimmung des gesamten und des indirekt reagierenden Bilirubins nach der Methode von JENDRASSIK und GRÓF bzw. JENDRASSIK und CLEGHORN [12, 13] vorgenommen. Eine Blutaustauschtransfusion erfolgte, wenn das nichtkonjugierte Serumbilirubin die Grenze von 18 mg% überschritten hatte. Da bei reifen Neugeborenen kein bilirubinsenkender Effekt nachweisbar war [26], erfolgte nachträglich eine Elimination aller reifen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g

TABELLE I
Einteilung der Frühgeborenen in Gewichtsklassen

	Gewichtsklassen				durchschnittliches Körpergewicht
	1000—1500 g	1501—2000 g	2001—2500 g	gesamt	
Orotsäure 100 mg	2	26	20	48	1960 g
Orotsäure 300 mg	11	65	48	124	1900 g
Orotsäure 200 mg/kg	13	37	22	72	1834 g
Orotsäure 500 mg	7	36	29	72	1837 g
Kontrollgruppe	5	29	18	52	1873 g

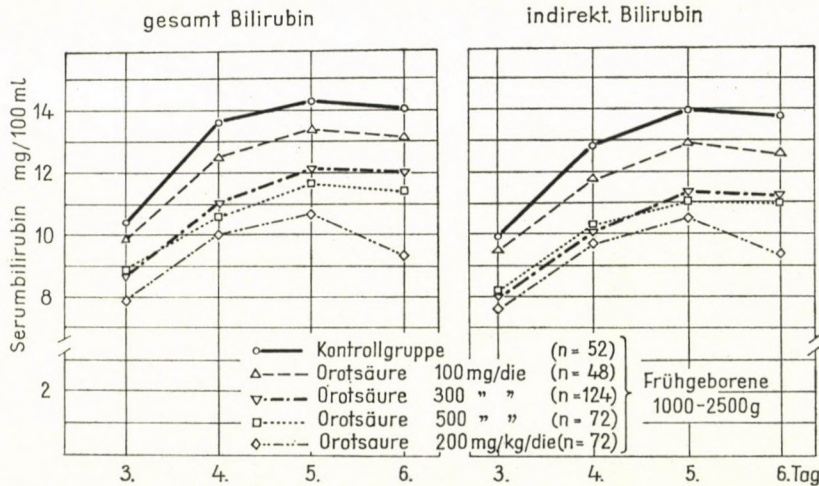


ABB. 1. Mittelwerte der Serumbilirubinkonzentrationen Frühgeborener, die vom 1—6. Lebenstag mit Orotsäure unterschiedlicher Dosierung behandelt wurden. Die dazugehörigen Signifikanzprüfungen sind in Tab. III enthalten

bei einem Mindestgestationsalter von 37 Wochen (small for dates). Für jede Behandlungsgruppe wurden 3 Gewichtsklassen gebildet (Tab. I), um einen Vergleich der Serumbilirubinverläufe innerhalb der einzelnen Gewichtsklassen durchführen zu können.

ERGEBNISSE

Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumbilirubinkonzentrationen vom 3—6.

Lebenstage sind für die Behandlungsgruppen sowie für die Kontrollgruppe tabellarisch dargestellt (Tab. II, Abb. 1). Auf die Wiedergabe der Werte des nichtkonjugierten Serumbilirubins wurde verzichtet, da sie den Werten des Gesamtbilirubins parallel laufen.

Die geringe Zahl von unreifen Neugeborenen in der Gewichtsklasse 1000—1500 g läßt keine Schlußfolgerungen für diese Gewichtsklasse zu. Die Bilirubinverläufe der Kontroll-

TABELLE II
Serum-Gesamtbilirubin in mg/100 ml in den einzelnen Behandlungsgruppen

	3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		Anzahl der Kinder
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
<i>Kontrolle</i>									
1000—1500 g	10,5	2,7	13,2	2,5	12,6	2,2	13,3	3,7	5
1501—2000 g	10,7	3,4	14,0	4,6	14,0	3,0	14,5	4,6	29
2001—2500 g	10,2	2,5	13,3	2,9	15,5	3,5	13,7	3,4	18
gesamt	10,5	2,8	13,7	3,9	14,4	3,1	14,1	3,7	52
<i>Orotsäure 100 mg/die</i>									
1000—1500 g	10,2	—	9,5	—	8,6	—	10,5	—	2
1501—2000 g	9,6	3,6	12,2	3,7	13,3	3,3	13,4	3,4	26
2001—2500 g	10,5	3,0	13,3	2,6	14,0	3,3	13,3	4,6	20
gesamt	10,0	3,0	12,6	3,0	13,5	3,3	13,3	4,0	48
<i>Orotsäure 300 mg/die</i>									
1000—1500 g	9,6	2,6	10,8	2,7	11,9	2,9	9,4	4,3	11
1501—2000 g	8,4	2,3	10,6	3,4	11,6	3,6	11,8	3,9	65
2001—2500 g	9,2	2,0	11,7	3,0	13,0	3,7	12,9	3,3	48
gesamt	8,8	2,3	11,1	3,3	12,2	3,5	12,1	3,5	124
<i>Orotsäure 500 mg/die</i>									
1000—1500 g	8,6	3,2	10,2	2,6	11,5	3,5	11,5	3,7	7
1501—2000 g	8,9	3,1	10,7	3,2	11,7	3,8	10,9	3,8	36
2001—2500 g	8,9	2,2	10,8	2,7	11,8	3,9	12,8	4,7	29
gesamt	8,9	2,7	10,7	2,9	11,8	3,7	11,5	4,6	72
<i>Orotsäure 200 mg/die</i>									
1000—1500 g	6,6	2,0	9,1	1,7	9,6	2,9	8,7	3,4	13
1501—2000 g	8,1	2,5	10,3	3,1	10,6	3,2	9,5	3,3	37
2001—2500 g	8,5	2,5	10,8	3,2	12,1	4,5	11,0	3,7	22
gesamt	8,0	2,4	10,2	3,0	10,8	3,7	9,5	4,3	72

und Behandlungsgruppen der einzelnen Gewichtsklassen zeigten ein gleichsinniges Verhalten. Deshalb konnten die 3 Gewichtsklassen jeweils vereinigt werden. Tabelle III gibt einen Überblick über die statistische Berechnung. Wir benutzten für den Mittelwertvergleich den t-Test, p gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit in Prozent an.

Die Bilirubinkonzentrationen der mit 300 mg Orotsäure pro Tag, 500 mg Orotsäure pro Tag und mit 200 mg/kg pro Tag behandelten unreifen Neugeborenen sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p < 1\%$); zwischen den mit 100 mg Orotsäure behandelten Frühgeborenen und der Kontrollgruppe bestehen dagegen keine statistisch signifikanten

TABELLE III

Mittelwertvergleich mit dem t-Test für Serumgesamtbilirubin zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen

Vergleich	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
Kontrolle zu 100 mg Orotsäure	—	—	—	—
Kontrolle zu 300 mg Orotsäure	1	1	1	1
Kontrolle zu 500 mg Orotsäure	1	1	1	1
Kontrolle zu 200 mg/kg Orotsäure	1	1	1	1
100 mg Orotsäure zu 300 mg Orotsäure	1	1	5	—
100 mg Orotsäure zu 500 mg Orotsäure	5	1	5	5
100 mg Orotsäure zu 200 mg/kg Orotsäure	1	1	1	1
300 mg Orotsäure zu 500 mg Orotsäure	—	—	—	—
300 mg Orotsäure zu 200 mg/kg Orotsäure	5	—	5	5
500 mg Orotsäure zu 200 mg/kg Orotsäure	5	—	—	5

Angegeben sind die Irrtumswahrscheinlichkeiten p kleiner als 1% bzw. p kleiner als 5%, — bedeutet p größer als 5%.

TABELLE IV

Häufigkeit der Hyperbilirubinämie

	Anzahl der Kinder				
	Kontrolle	Orotsäure 100 mg	Orotsäure 300 mg	Orotsäure 200 mg/kg	Orotsäure 500 mg
Hyperbilirubinämie über 18 mg/100 ml	15	5	6	4	5
über 18 mg/100 ml in Prozent	28,8	10,4	4,8	5,6	6,9
Hyperbilirubinämie über 15 mg/100 ml in Prozent	26	16	29	10	18
	50	33,3	23,4	13,9	25
Gesamtzahl der Kinder	52	48	124	71	72

Differenzen. Zwischen den Gruppen 300 mg und 500 mg Orotsäure bestanden ebenfalls keine beweisbaren Unterschiede. Die optimale Dosierung der Orotsäure hinsichtlich der niedrigsten Serumbilirubinkonzentration war mit 200 mg/kg pro Tag eindeutig zu erkennen. Gegenüber der Frühgeborenenengruppe, die 300 mg Orotsäure pro Tag erhalten hatte, waren die Bilirubinmittelwerte am 3., 5. und 6. Tag mit $p < 5\%$ statistisch signifikant niedriger.

Verhalten der Bilirubinmaxima

Die dosisabhängige Wirkung der Orotsäure läßt sich auch an der Häufigkeit der Bilirubinmaxima demonstrieren (Tab. IV). Die Hyperbilirubinämien über 15 mg/100 ml nahmen mit Dosissteigerung ab. Während bei unbehandelten Frühgeborenen Hyperbilirubinämien über 15 mg/100 ml bei 50% der Kinder auftraten, betrug die Häufigkeit der Hyperbilirubinämien bei unreifen Neuge-

borenen, die 300 mg Orotsäure pro Tag und 500 mg Orotsäure pro Tag erhalten hatten, noch 23,4% bzw. 25% und bei der Orotsäuredosis von 200 mg/kg pro Tag nur noch 13,9%, um nach einer weiteren Dosiserhöhung auf 500 mg Orotsäure pro Tag (250–280 mg/kg) wieder auf 25% anzusteigen. Die Häufigkeit der Hyperbilirubinämien bei unbehandelten Frühgeborenen entspricht den Literaturangaben. Zum Beispiel fand SCHELLONG [25] bei einer größeren Anzahl unreifer Neugeborener in 43,9% Hyperbilirubinämien über 15 mg/100 ml. Der Rückgang der Frequenz der Blutaustauschtransfusionen war bereits bei der Dosierung mit 100 mg Orotsäure pro Tag mit $p < 5\%$ statistisch sicher. Bei den übrigen Behandlungsgruppen bestehen sogar hochsignifikante Differenzen zur Kontrollgruppe ($p < 0,1\%$, χ^2 -Methode nach der 2×2 -Tafel). Der Verlauf der Serumbilirubinwerte der Frühgeborenen aus der Gruppe, die 500 mg pro Tag Orotsäure (d. h. 250–280 mg/kg pro Tag) erhalten hatte, zeigt, daß die Gabe von mehr als 200 mg/kg pro Tag Orotsäure keine weitere Resultatsverbesserung bedingt.

BESPRECHUNG

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß der bilirubinsenkende Effekt der Orotsäure dosisabhängig ist, und daß eine maximale Bilirubinsenkung durch die Dosierung von 200 mg/kg pro Tag erreicht wird.

Die weitere Steigerung der Orotsäureverabreichung bringt keine besseren Resultate. Hinsichtlich der Häufigkeit der auftretenden Hyperbilirubinämien kommt gleichermaßen die dosisabhängige Wirkung der Orotsäure zum Ausdruck, wobei wiederum die niedrigste Zahl von Hyperbilirubinämien bei der Dosierung von 200 mg/kg pro Tag auftrat (Tab. IV). Während bei einer Gabe von 100 mg pro Tag Orotsäure ein Rückgang der Hyperbilirubinämiefrequenz auf 33,3% gegenüber der Kontrollgruppe mit 50% erfolgte ($p < 5\%$), bestehen bei den übrigen Behandlungsgruppen hochsignifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ($p < 0,1\%$).

Um eine allgemeine Orotsäureapplikation für unreife Neugeborene empfehlen zu können, muß die Frage nach den Nebenwirkungen gestellt werden. Wie einleitend erwähnt, handelt es sich bei der Orotsäure um eine biogene Verbindung, die der Körper als Intermediärprodukt beim Aufbau der Nucleinsäuren selbst synthetisieren muß. Zur Gichtbehandlung wurden beim Menschen bis zu 5 g Orotsäure täglich verabreicht; Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [4]. Im Gegensatz dazu wurden bei Ratten Leberverfettung [24, 28, 29] und nach parenteraler Zufuhr von Orotsäure Auskristallisation der Orotsäuren in den Nierentubuli nachgewiesen [20].

Bei den mit Orotsäure behandelten unreifen Neugeborenen konnten wir keine Nebenwirkungen erkennen. Die Zahl der Todesfälle lag bei Frühgeborenen, die mit unterschiedlich ho-

hen Dosen Orotsäure behandelt worden waren und bei unbehandelten Frühgeborenen in gleicher Höhe.

Die Leberpunktate von Frühgeborenen, die verschieden große Mengen Orotsäure erhalten hatten, wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Während nach Verabreichung von Enzyminduktoren in den Leberzellen eine erhebliche Vermehrung des rauhen und des glatten endoplasmatischen Retikulums beobachtet werden kann, kommt es nach Orotsäuregabe nur bei hohen Dosen zu einer Vermehrung der glatten und rauhen Membranen des endoplasmatischen Retikulums [9].

Bei den mit Orotsäure behandelten Frühgeborenen bestanden gegenüber einer Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede der Transaminasenaktivität und der Bromsulphaleinsekretion [11].

Durch unsere Untersuchungen mit Hilfe der Sephadexgelfiltration konnten wir nachweisen, daß keine bedeutende Bindung von Orotsäure an Serumalbumin erfolgt, und mittels Bestimmung der Resteiweißbindungskapazität ließ sich eine Verdrängung des nichtkonjugierten Bilirubins aus seiner Albuminbindung ausschließen [10, 16].

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß es nach Gabe von 300 mg Orotsäure pro Tag zu keiner Aktivitätssteigerung der leberabhängigen Blutgerinnungsfaktoren gegenüber einer Kontrollgruppe kam. Im Gegensatz dazu konnte nach Verabfolgung des Enzyminduktors Phenylbutazon sowohl eine Steigerung der Glucuro-

nyltransferaseaktivität als auch eine Aktivitätserhöhung der leberabhängigen Gerinnungsfaktoren festgestellt werden [24].

Aufgrund der klinischen Unwirksamkeit der Orotsäure bei reifen Neugeborenen, der pathologisch-anatomischen Befunde, der ausbleibenden Aktivitätssteigerung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Untersuchungen von KLINGER [17], der keine Enzyminduktionswirkung nach Verfütterung bei der Ratte feststellen konnte, nehmen wir am ehesten einen Substitutionseffekt auf das Coenzym der Glucuronyltransferase, die UDP-Glucuronsäure bzw. eine Förderung der Nucleinsäurebildung in den Leberzellen an. Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei unreifen Neugeborenen, konnten wir bei reifen Neugeborenen durch die Gabe von 200 mg Orotsäure pro Tag keine Senkung des Serumbilirubinspiegels erreichen [26]. Eine Erhöhung der Dosierung auf 600 mg pro Tag führte zu einem signifikanten Anstieg der Serumbilirubinspiegel ($p < 1\%$), was möglicherweise auf eine Substrathemmung der Pyrimidinsynthese zurückzuführen ist [27].

Die fehlende Beeinflussung der Serumbilirubinkonzentrationen bei ausgetragenen Neugeborenen möchten wir dahingehend interpretieren, daß bei reifen Neugeborenen der Gehalt an UDP-Glucuronsäure annähernd normal ist. Diese Ergebnisse sprechen gleichermaßen gegen eine Enzyminduktionswirkung der Orotsäure, wel-

che ebenfalls bei reifen Neugeborenen nachweisbar sein müßte. Inwieweit die von CHARBONNIER und SAGON [3] nachgewiesene choleretische Wirksamkeit der Orotsäure einen Einfluß auf die Bilirubinelimination hat, muß offenbleiben.

Die Kombination von 300 mg Orotsäure pro Tag mit 10 mg/kg/Tag Phenobarbital erbrachte bei unreifen Neugeborenen gegenüber der alleinigen Applikation von Orotsäure bzw. Phenobarbital nur eine geringgradige Resultatsverbesserung [8]. Ein ähnliches Verhalten beobachteten wir bei gleichzeitiger Gabe von Orotsäure mit Nikethamid [11].

Durch die hier mitgeteilten Untersuchungsergebnisse wird nachgewiesen, daß die optimale Dosierung von Orotsäure zur maximalen Senkung des Serumbilirubinspiegels bei unreifen Neugeborenen 200 mg/kg pro Tag beträgt. Da bei dem klinischen Einsatz von Orotsäure keine Nebenwirkungen beobachtet und durch die elektronenmikroskopischen sowie die biochemischen Untersuchungen keine nachteiligen Wirkungen nachgewiesen werden konnten, möchten wir die Orotsäure zur Prophylaxe der toxischen Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen empfehlen.

LITERATUR

1. ARVIDSON, H., ELIASSON, N. A., HAMMARSTEN, F., REICHARD, P., v. ÜBISCH, H., BERGSTRÖM, S.: Orotic acid as a precursor of pyrimidines in the rat. *J. biol. Chem.* **179**, 169 (1949).
2. CALDARERA, C. M., BARBIROLI, B., MARCHETTI, M.: (³H) Formate incorporation into liver nucleic acid of chick. Relationships between orotic acid and vitamin B₁₂. *Experientia* (Basel) **23**, 521 (1967).
3. CHARBONNIER, A., SAGON, J.: Découverte et étude expérimentale des propriétés cholérétiques de l'acide uracyl-6-carboxylique et ses dérivés. *Acta gastro-ent. belg.* **27**, 295 (1964).
4. DELBARRE, F., AUSCHER, C.: Traitement de la goutte par l'acide uracyl-6-carboxylique et ses dérivés. *Presse méd.* **71**, 1765 (1963).
5. HALLANGER, L. E., LAAKSO, J. W., SCHULTZE, M. O.: Orotic acid in milk. *J. biol. Chem.* **202**, 83 (1953).
6. HINKEL, G. K., KINTZEL, H.-W., SCHWARZE, R.: Der Einfluß der Orotsäure auf den Serumbilirubinspiegel Frühgeborener. *Kinderärztl. Prax.* **38**, 323 (1970).
7. HINKEL, G. K., KEMMER, CH., KINTZEL, H.-W., ROSCHLAU, G., SCHWARZE, R.: Zur Frage der Nebenwirkung der Orotsäure bei Frühgeborenen. *Kinderärztl. Prax.* **38**, 247 (1970).
8. HINKEL, G. K., SCHWARZE, R., KINTZEL, H.-W.: Der Einfluß einer kombinierten Behandlung mit Orotsäure und Phenobarbital auf den Serumbilirubinspiegel Frühgeborener. *Schweiz. med. Wschr.* **102**, 331 (1972).
9. HINKEL, G. K., KEMMER, CH.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Leberveränderungen bei Frühgeborenen nach Enzyminduktion. In Vorbereitung.
10. HINKEL, G. K., RICHTER, K.: Untersuchungen zur Proteinbindung der Orotsäure. In Vorbereitung.
11. HINKEL, G. K.: Untersuchungen über die Prophylaxe der Hyperbilirubinämie Früh- und Neugeborener mit Orotsäure und Enzyminduktoren. In Vorbereitung.
12. JENDRASSIK, L., CLEGHORN, R. A.: Photometrische Bilirubinbestimmung. *Biochem. Z.* **289**, 1 (1937).
13. JENDRASSIK, L., GRÓF, P.: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Serumbilirubins. *Biochem. Z.* **297**, 81 (1938).
14. KIERMEIER, F., BUCKL, A.: Einflüsse auf den Orotsäure-Gehalt in Kuhmilch. *Z. Lebensmitt.-Untersuch.* **138**, 284 (1968).
15. KINTZEL, H.-W., HINKEL, G. K., SCHWARZE, R.: The decrease in the serum bilirubin level in premature infants by orotic acid. *Acta paediat. scand.* **60**, 1 (1971).
16. KINTZEL, H.-W., BRAUN, W., HINKEL, G. K., KOSLOWSKI, H., SCHWARZE, R.:

- The effect of orotic acid on the bilirubin absorptive power of plasma albumins in newborn infants. *Acta paediat. scand.* Im Druck.
17. KLINGER, W.: Orotsäure und Enzyminduktion. Kolloquium zur Problematik des Wirkungsmechanismus der Orotsäure. VEB Jenapharm 9. 12. 69, Jena.
 18. MARCHETTI, M., PUDDU, P., CALDARERA, C. M.: Metabolic aspects of "orotic acid fatty liver". Nucleotide control mechanism of lipid metabolism. *Biochem. J.* **92**, 46 (1964).
 19. MARGET, W.: Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer Infektionen im Neugeborenenalter. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1848 (1967).
 20. POHLE, W.: Wirkung der Orotsäure auf die Niere. Kolloquium zur Problematik des Wirkungsmechanismus der Orotsäure. VEB Jenapharm. 9. 12. 69, Jena.
 21. RAJALAKSHMI, S., HANDSCHUMACHER, R. E.: Control of purine biosynthesis de novo by orotic acid in vivo and in vitro. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **155**, 317 (1968).
 22. REICHARD, P.: The function of orotic acid in the biogenesis of pyrimidines in slices from regenerating liver. *J. biol. Chem.* **197**, 391 (1952).
 23. REINICKE, E., ROGNER, G., FRENZEL, J., MAAK, B., KLINGER, W.: Die Wirkung von Phenylbutazon und Phenobarbital auf die Amidopyrin-Elimination, die Bilirubin-Gesamtkonzentration in Serum und einige Blutgerinnungsfaktoren bei neugeborenen Kindern. *Pharmacol. clin. (Berl.)* **2**, 167 (1970).
 24. ROHEIM, P. S., SWITZER, S., GIRARD, A., EDER, H. A.: The mechanism of inhibition of lipoprotein synthesis by orotic acid. *Biochem. biophys. Res. Comm.* **20**, 416 (1965).
 25. SCHELLONG, G.: *Icterus neonatorum*. G. Thieme, Stuttgart 1962.
 26. SCHWARZE, R., KINTZEL, H.-W., HINKEL, G. K.: The influence of orotic acid on the serum bilirubin level of mature newborn. *Acta paediat. scand.* **60**, 705 (1971).
 27. SCHWARZE, R.: Unveröffentlichte Ergebnisse.
 28. SIDRANSKY, H., VERNEY, E.: Chronic fatty liver without cirrhosis induced in the rat by dietary orotic acid. *Amer. J. Path.* **46**, 1007 (1965).
 29. STANDERFER, S. B., HANDLER, P.: Fatty liver induced by orotic acid feeding. *Proc. soc. exp. Biol. (N. Y.)* **90**, 270 (1955).
 30. WINDMUELLER, H. G., SPAETH, A. E.: Stimulation of hepatic purine biosynthesis by orotic acid. *J. biol. Chem.* **240**, 4398 (1965).

DR. G. K. HINKEL
Fetscherstr. 74
8019 Dresden DDR