

consilium

Hebamme

Hyperbilirubinämie





pädiatrisch gut beraten

IMPRESSUM

Ausgabe

Heft 15 der Reihe *consilium* Hebamme

Autoren

Dr. Stephan Illing

Redaktion

Dr. Kristin Brendel-Walter

Dr. Dirk Schilling

Herausgeber

Pädia GmbH

Von-Humboldt-Straße 1

64646 Heppenheim

Telefon: +49 6252 9128700

E-Mail: kontakt@paedia.de

www.paedia.de

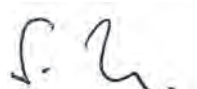
ISSN 2628-412X



Hyperbilirubinämie

Liebe Leserinnen und Leser*,

sehr viele Geburtskliniken bezeichnen sich heute als „babyfreundlich“. Wird dieser Anspruch in der Realität umgesetzt, so vermindert dies tatsächlich auch die Häufigkeit einer Hyperbilirubinämie. Die klinische Ersteinschätzung auf einer Neugeborenenstation ist essenziell, um gefährdete Kinder schnell einer weiteren Untersuchung zuzuleiten. Doch auch in Ländern mit sehr gut strukturiertem Gesundheitssystem kommt es immer wieder zu Fehlern und Fehleinschätzungen. So nehmen gefährliche Situationen aktuell leider wieder etwas zu. Mehr als jedes dritte Neugeborene in Deutschland hat heute Eltern(-teile) mit ausländischen Wurzeln, Mütter verlassen im Schnitt schon nach 3,3 Tagen die Klinik, ca. 68 Prozent davon stillen ihr Kind ausschließlich. All diese Faktoren spielen im praktischen Umgang mit der Neugeborenenengelbsucht eine nicht zu unterschätzende Rolle. Es braucht eine zuverlässige Hilfs- und Überwachungsstruktur für betroffene Familien, mit einer zeitgemäßen lebensnahen Therapie. Wie das funktionieren kann, zeigt dieses Heft. Eine informative Lektüre wünscht Ihnen.



Ihr Stephan Illing



Dr. Stephan Illing

Dr. med. Stephan Illing ist Kinderarzt und Autor einer Vielzahl von Fachbüchern. Er ist langjährig in der Hebammenausbildung tätig, aktuell beim Studiengang Hebammenwissenschaften bei der DHBW Stuttgart und war Oberarzt am Olgahospital in Stuttgart im Bereich pädiatrische Pneumologie und Allergologie.

Inhalt

1	Der Stoffwechselprozess des Bilirubins	4
2	Der Kernikterus	6
3	Epidemiologie	8
4	Symptome der Hyperbilirubinämie	9
5	Ursachen der unkonjugierten Hyperbilirubinämie	11
6	Grenzwerte	13
7	Muttermilchinduzierter Ikterus.	14
8	Ursachen der konjugierten Hyperbilirubinämie (neonatale Cholestase)	15
9	Klinische Untersuchung	17
10	Messmethoden	18
11	Diagnostik	20
12	Therapieoptionen	21
13	Organisatorische Präventionsmaßnahmen.	24
14	Ausblick	25
15	Literatur	27

*Alle Leserinnen und Leser sind uns unabhängig von ihrem Geschlecht gleichermaßen wichtig und willkommen. Zur besseren Lesbarkeit verwenden wir in diesem Heft überwiegend die männliche Form. Wir danken für Ihr Verständnis.

1 Der Stoffwechsel des Bilirubins

Um die Entstehung einer Hyperbilirubinämie rechtzeitig zu erkennen und sie zielgerichtet zu behandeln, ist es wichtig, den Stoffwechselprozess des gelben Gallenfarbstoffs im Detail zu kennen. Prä- und postpartal unterliegt er einigen Besonderheiten, von zentraler Bedeutung ist die Beobachtung von Grenzwerten und deren zeitlicher Verlauf.

1.1 Definitionen

Bilirubin ist eines der physiologischen Abbauprodukte des Hämoglobins (wobei der Name „Bilirubin“ etwas irreführend erscheint, da es gelb und nicht rot ist, wie der Name suggerieren könnte).

Im Rahmen des kontinuierlichen Abbauprozesses besitzen die Erythrozyten des roten Blutfarbstoffs eine Art „Verfallsdatum“ und werden regelhaft nach ca. 120 Tagen in drei Gruppen von Bestandteilen „recycelt“:

- > Eisen wird dabei als potenzieller Mangelstoff gespeichert und wiederverwendet
- > Eiweiß wird in die Bestandteile zerlegt und wiederverwendet
- > Der „Eisenkäfig“, also das Häm-Molekül, kann nicht wiederverwendet werden, sondern wird zu Biliverdin aufgespalten, aus dem in einem weiteren Schritt das Bilirubin entsteht

Kugelmodell der Häm-Tasche

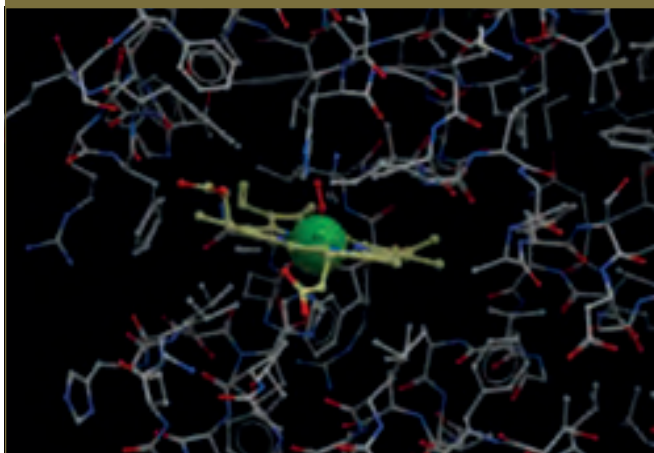


Abb. 1: Hämoglobin β -Untereinheit mit Häm, Eisen (grün) und Disauerstoff (1)

Unkonjugiertes Bilirubin ist nicht wasserlöslich, sondern lipophil. Zum Transport ist es an Albumin gebunden. Diese Bindung verhindert beim Neugeborenen den Übertritt in das Zentralnervensystem. Unkonjugiertes Bilirubin ist von der Leber noch nicht zur Ausscheidung markiert und im Labor nur indirekt nachweisbar.

Strukturformeln von Hämoglobin und Bilirubin

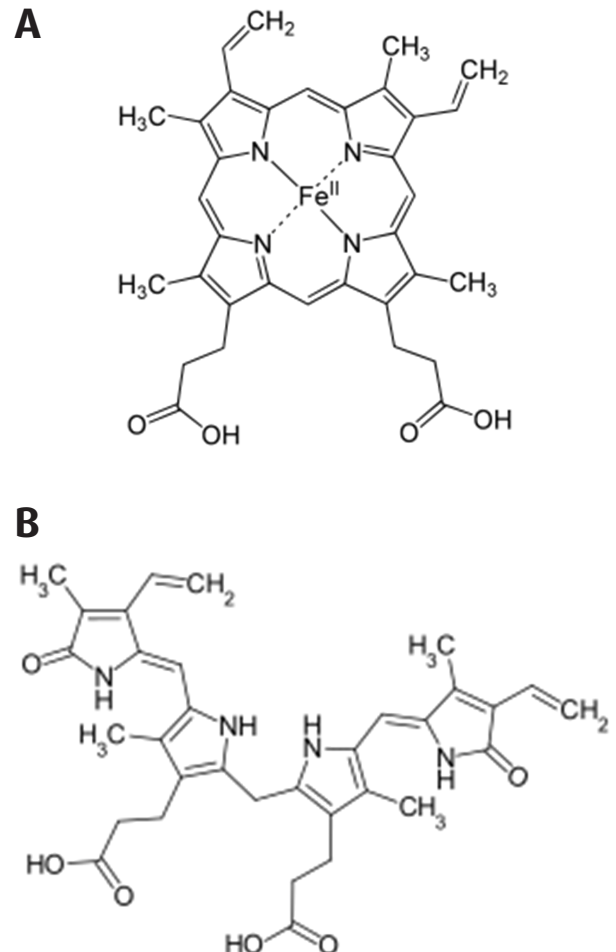


Abb. 2: Bilirubin ist eines der physiologischen Abbauprodukte des Hämoglobins (hier Häm b) (1).

Freies Bilirubin ist unkonjugiertes, nicht an Albumin gebundenes Bilirubin. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften kann es die noch nicht ausgereifte Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden, in Gehirnzellen eindringen und diese nachhaltig schädigen. Freies Bilirubin tritt auf, wenn zu viel wasserunlösliches Bilirubin anfällt, sodass die Bindungskapazität des Albumins nicht mehr ausreicht. Auch wenn das Bilirubin durch Übersäuerung oder Medikamente durch Albumin verdrängt wird, fällt freies, nicht proteingebundenes wasserunlösliches Bilirubin an.

Konjugiertes Bilirubin ist in der Leber an Glukuronsäure gebunden (mittels der Uridin-Diphosphat-Glukuronosyl-Transferase = UGT 1A1). Diese Reaktion wird nicht nur für Bilirubin, sondern auch für viele andere ausscheidungspflichtige lipophile Substanzen benötigt. Darunter fallen auch zahlreiche Medikamente bzw. deren Metaboliten, die auf diesem Wege über die Leber ausgeschieden werden.

Transport- und Ausscheidungswege des Bilirubin-Stoffwechsels

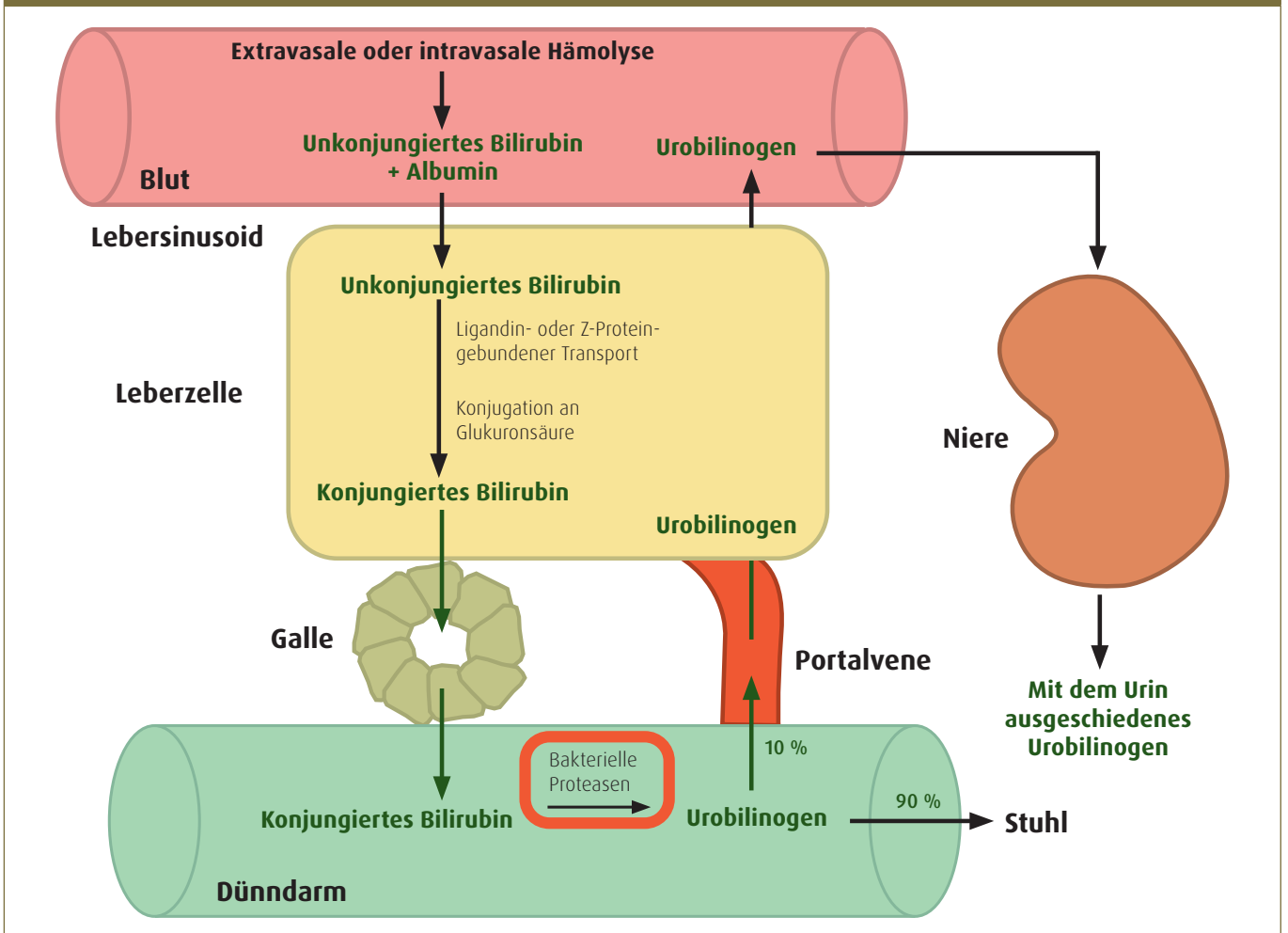


Abb. 3: Unkonjugiertes Bilirubin ist zum Transport an Albumin gebunden und wird in der Leber an Glukuronsäure konjugiert.

Nach der Glukuronidierung ist das Bilirubin wasserlöslich und kann aktiv in die Gallenkanäle ausgeschieden werden. Der Transporter für die Ausscheidung hat eine Sättigungsgrenze. Auf diese Weise konkurriert konjugiertes Bilirubin mit anderen ausscheidungspflichtigen Substanzen.

Bilirubin wird nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen an Glukuronsäure gebunden. Vor allem die intestinale UGT 1A1 spielt bei Neugeborenen eine große Rolle bei der Konjugation von Bilirubin. Die intestinale UGT 1A1 wird durch Muttermilch inaktiviert. Daher steigen bei gestillten Neugeborenen die Bilirubin-Werte oft höher an (**Muttermilch-Ikterus**) (2).

Im Labor wird konjugiertes Bilirubin direkt nachgewiesen. Ist der Blutwert für das konjugierte Bilirubin erhöht, handelt es sich eher um eine Ausscheidungsstörung (**Cholestase**).

Gesamt-Bilirubin beschreibt die Summe von direktem und indirektem Bilirubin. Bei intakter Leber und jenseits der Neugeborenen-Periode ist der Anteil des indirekten Bilirubins an der Gesamtmenge gering.

Nach dem Ausscheiden des konjugierten Bilirubins über die Gallenwege gelangt es ggf. nach Zwischenspeicherung in der Gallenblase in das Duodenum und wird zu 80-90 % im Darm weiterverarbeitet. Über mehrere Zwischenschritte entsteht Stercobilin, das dem Stuhl seine braune Farbe verleiht. Etwa 10 bis 20 % des Bilirubins werden als Urobilinogen wieder von der Darmwand aufgenommen und gelangen über die Portalvene erneut in die Leber („enterohepatischer Kreislauf“).

Urobilinogen entsteht durch bakteriellen Abbau, vor allem im Darm. Es kann nach der Wiederaufnahme in die Leber wieder ausgeschieden werden, ist aber auch nierengängig. Bei Funktionsstörungen der Leber treten höhere Konzentrationen im Urin auf.

1.2 Besonderheiten des Bilirubin-Stoffwechsels beim Neugeborenen

Fetales Hämoglobin hat eine festere Sauerstoffbindung, was Voraussetzung dafür ist, dass innerhalb der Plazenta ein ausreichender zuverlässiger Sauerstofftransfer in Richtung Fetus stattfinden kann. Postpartal haben die Organe einen höheren Sauerstoffbedarf, sodass der kindliche Organismus auf „normales“ Hämoglobin umstellen muss (s. Abb. 4). Daher werden nach der Geburt besonders viele Erythrozyten abgebaut und neue gebildet.

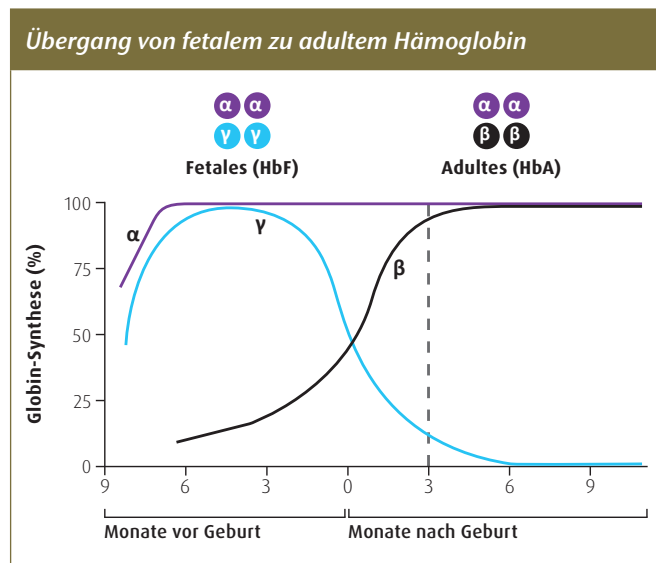


Abb. 4: Nach der Geburt muss der kindliche Organismus auf „normales“ Hämoglobin umstellen (modifiziert nach [3]).

Diesem erhöhten Anfall von Häm-Abbauprodukten steht eine noch geringe Stoffwechselaktivität der Leber gegenüber. Vor der Geburt scheidet das Kind Bilirubin und andere lipophile Abbauprodukte noch nicht in die Galle aus, da eine Elimination aus dem Körper auf diesem Wege ja noch nicht möglich ist. Die Enzymaktivität der UDP (s. o.) muss demnach postpartal also erst „angeschaltet“ werden.

In den ersten 5-7 Tagen nach der Geburt ist ein stetiger Anstieg des unkonjugierten Bilirubins physiologisch und meist ohne klinische Relevanz (4). Durch die Aktivierung der Glukuronidierung in der Leber und die enterale Ernährung fallen die Werte dann schnell ab. Normalerweise bleiben die Bilirubinwerte unter 12 mg/dl, wobei die meisten Neugeborenen nur ca. 5-7 mg/dl erreichen. Der Spitzenwert kann 18 mg/dl (95. Perzentile) bis 20 mg/dl (99. Perzentile, = 340 μ M) erreichen, was bei reifen, sonst gesunden und klinisch unauffälligen Neugeborenen unbedenklich ist (2).

Unkonjugiertes Bilirubin kann die noch unreife Blut-Hirn-Schranke passieren und Nervenzellen nachhaltig schädigen.

In den allermeisten Fällen handelt es sich bei der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen um einen Anstieg des unkonjugierten Bilirubins. Dabei spielen sowohl vermehrter Anfall als auch verlangsamter Abbau eine Rolle (zu den Ursachen vgl. unten).

Reicht die Transportkapazität des Albumins nicht aus bzw. steigen die Werte aus unterschiedlichsten Gründen sehr stark an, kann unkonjugiertes Bilirubin dank seiner lipophilen Eigenschaften die noch unreife Blut-Hirn-Schranke passieren und Nervenzellen nachhaltig schädigen. Dies betrifft vor allem die zellreichen Nervenzellen im Stammhirn und den zentralen Hirnregionen (vgl. unten Kernikterus) (5)

Ein Spitzenwert über 25 mg/dl (430 μ M) kommt bei ca. 0,1 % aller Neugeborenen vor, über 30 mg/dl (510 μ M) bei 0,01 %. Bilirubinbedingte Todesfälle zählen hierzulande zu den Raritäten. Die Zahl der Kernikterus-Fälle wird in Deutschland mit ca. 5/Jahr angegeben (4). Ohne systematische Erkennung und Vorsorge wären diese Zahlen wesentlich höher. Dies kann man in Ländern mit geringen medizinischen Ressourcen bedauerlicherweise gut beobachten.

Sehr viel seltener und meist erst verzögert kommt es bei Neugeborenen zum Anstieg des konjugierten Bilirubins. Grundsätzlich kann man die Ursachen in verschiedene Gruppen einteilen (6):

- > verminderter Fluss in den Gallenwegen mit Rückstau („obstruktive Cholestase“)
- > Störungen der Leberzellen = nicht obstruktive Cholestase
- > isolierte Problematik der kanalikulären Exkretion

2 Der Kernikterus

Weil die Blut-Hirn-Schranke bei Neugeborenen noch nicht ausgereift ist, können lipophile Substanzen wie nicht konjugiertes Bilirubin sehr leicht ins Zentralnervensystem gelangen. Meist liegen die Bilirubinwerte über 20 mg/dl, wenn es zu einem Kernikterus kommt, eine exakte Grenze lässt sich allerdings nicht definieren, weil verschiedene Faktoren das Risiko beeinflussen. Beim Kernikterus sind bevorzugt die zellreichen Bereiche der Stammganglien im Hirnstamm betroffen. Die meisten Neugeborenen mit Kernikterus sind zunächst gesund, gestillt und reif, bevor sie auffällig werden. Risikofaktoren wie Unreife, Asphyxie sowie weitere neonatale Komplikationen und Erkrankungen erhöhen das Risiko. Auch in Industrieländern ist durch Frühentlassung und lückenhafte Vorsorge der Kernikterus nach wie vor Thema (48).

Potenzielle Folgen eines Kernikterus sind

- > neurologische Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes
- > eine lebenslange (Mehrfach-) Behinderung im Extremfall tödlich
- > zusätzliche Folgeerscheinungen bei nicht erkannten Grunderkrankungen

Folgen des Kernikterus im Gehirn

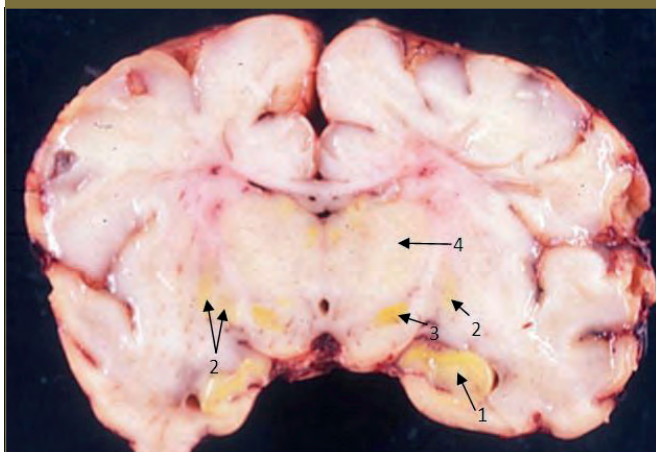


Abb. 5: Beim Kernikterus sind bevorzugt die zellreichen Bereiche der Stammganglien im Hirnstamm betroffen (7).

2.1 Neurologische Spätsymptome eines Kernikterus

Wenn es nicht gelingt, das Bilirubin bei einem beginnenden Kernikterus schnell zu senken, ist mit dauerhaften Folgen zu rechnen. Dabei korreliert der Schweregrad der Symptome nicht immer mit dem maximalen Bilirubinspiegel (7).

In vielen Fällen lässt sich bei einer Entwicklungsverzögerung gar nicht zweifelsfrei feststellen, ob die Hyperbilirubinämie der entscheidende Faktor war oder ob andere Schädigungen vorliegen. Durch die Verbesserung der MRT-Technik lassen sich aber auch noch in den ersten Lebensjahren Indizien finden, die für eine bilirubinbedingte Schädigung typisch sind. Diese Verfahren sind allerdings sehr aufwendig und nur Spezialabteilungen vorbehalten (8). So können einige motorische Störungen einem hohen Bilirubin-Spiegel in der Neonatalzeit zugeordnet werden. Typisch sind Veränderungen im Globus pallidus, aber auch in den subthalamischen Kernen (und dem Kleinhirn). Deswegen gibt es häufig Störungen der Koordination und eine ausgeprägte Dyskinesie.

Im 1. Lebensjahr äußert sich der Kernikterus durch unspezifische Symptome wie zentral ausgelöste Apnoen, eine abnorme motorische Kontrolle, abnorme Spontanbewegungen und einen abnormen Muskeltonus (9).

Ab dem 2. Lebensjahr zeigen sich dann die typischen Spätsymptome (10, 11):

- > (dyskinetische) Zerebralparese
- > Dystonie oder Athetose
- > Autismus
- > (sensoneurale) Hörstörung bis zur Taubheit
- > Störungen der Sprachentwicklung
- > Störung der Augenmotilität, besonders betroffen ist der Blick nach oben
- > Zahnschmelzdefekte

Das Ausmaß der allgemeinen Schädigung kann sehr unterschiedlich sein, daher sind betroffene Kinder nie direkt vergleichbar. Bei einer schweren **Zerebralparese** zeigen die Kinder sehr ausgeprägte ungezielte dyskinetische Bewegungen. Nach milderer Schädigung entsteht eher eine Dystonie mit oder ohne Athetose oder einfach nur eine motorische Entwicklungsverzögerung (12).

Bei einer bilirubininduzierten **Hörstörung** ist weniger das Ohr selbst betroffen, es liegt vielmehr eine Beeinträchtigung des Hirnstamms vor (**ANSD** = auditory neuropathy spectrum disorder). Der Sinneszellapparat und die Schallleitung sind dabei intakt. Die Ergebnisse der als Routine-Hörtest bei Neugeborenen erfassten **OAE** (Otoakustische Emissionen) sind daher auch normal und eignen sich hier nicht als Test, sondern nur die **ABR** (auditory brainstem response) (13). Mit etwas Glück ist die Hörstörung vorübergehend. Eine spontane Verbesserung der Hörsituation innerhalb des ersten Lebensjahres ist möglich, vor allem wenn die OAE nicht verlorengegangen sind. Dann ist ein Cochlea-Implantat auch nicht notwendig oder sinnvoll (10, 13).

Wie immer bei Hörstörungen kommt es parallel häufig zur Sprachentwicklungsstörung.

Auch ohne die Entwicklung einer Cerebralparese kommt es häufig zu Folgen wie etwa Lernschwierigkeiten, beim Sprachverständnis oder in anderen Teilbereichen. Der Zusammenhang ist nicht immer

eindeutig, zumal Neugeborene mit Kernikterus oft auch andere Risikofaktoren haben. Auch ADHS wurde mit Hyperbilirubinämie in Verbindung gebracht, allerdings mit sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Bei Autismus-Spektrum-Störungen gibt es hingegen ernstzunehmende Hinweise für ein deutlich erhöhtes Risiko (11).

Eine weniger dramatische Folge einer schweren Hyperbilirubinämie sind Schmelzdefekte und eine dauerhafte gelbliche Verfärbung der Milchzähne (10).

Folgen der Hyperbilirubinämie im Milchgebiss



Abb. 6: Anzeichen einer ausgeprägten Gelbsucht sind auch Schmelzdefekte und eine dauerhafte gelbliche Verfärbung der Milchzähne (7).

3 Epidemiologie

In den ersten 5-7 Tagen nach der Geburt ist ein stetiger Anstieg des unkonjugierten Bilirubins physiologisch und meist ohne klinische Relevanz. Die 95. bzw. 99. Perzentile des Spitzenwertes der blutig gemessenen Bilirubinkonzentration bei reifen Neugeborenen liegt bei ca. 18 bzw. 20 mg/dl (340 μ M). Die Häufigkeit eines Spitzenwertes von mehr als 25 mg/dl (430 μ M) bzw. 30 mg/dl (510 μ M) wird in Deutschland mit 1:1.000 bis 1:10.000 angegeben. Hierzulande ist mit 2-7 Kernikterusfällen pro Jahr zu rechnen. Todesfälle im Rahmen einer Hyperbilirubinämie zählen zu den seltenen Ereignissen (4).

Weltweit ist die Anzahl sehr viel höher, mit mindestens 75.000 Fällen von Kernikterus und mehr als 100.000 Todesfällen jährlich, die meisten davon in Subsahara-Afrika und Südasien (14). Vor allem in Ländern mit niedrigem Einkommen und/oder mangelhaft organisiertem Gesundheitssystem sind die schwere Hyperbilirubinämie und der Kernikterus ein relevantes Problem. Eine unzureichend professionalisierte Geburtshilfe und wenig strukturierte bzw. fehlende Nachsorge sind die größten Risikofaktoren (15).



Die Häufigkeit des Kernikterus nimmt seit einigen Jahren nach einem vorübergehenden Rückgang weltweit wieder etwas zu, vor allem auch in vielen Industrieländern und dies mit großen regionalen bzw. nationalen Unterschieden. Dies kann an der großzügigeren Auslegung von Therapieindikationen liegen, aber auch an der häufigeren Frühentlassung aus der Geburtsklinik und lückenhafter Nachsorge (12).

4 Symptome der Hyperbilirubinämie

4.1 Äußerlich sichtbare Symptome

Das wichtigste, augenscheinlichste und auch namensgebende Symptom ist die **Gelbfärbung**. Sie fällt wie auch später im Leben zunächst der Konjunktiven (Bindehäuten) auf. Dann ist der Ikterus zunehmend an der ganzen Haut sichtbar, wobei die Gelbfärbung im Gesicht früher auffällt als am Körper oder den Extremitäten.



Abb. 7: Hyperbilirubinämie mit Gelbfärbung der Haut bei einem Neugeborenen.

4.2 Allgemeinsymptome

Neben der sichtbaren Gelbfärbung haben Neugeborene häufig unspezifische Symptome, wenn das Bilirubin ansteigt.

Dies sind (10):

- > Apathie
- > Trinkschwäche
- > Zeichen der Kreislaufinstabilität wie Fieber bzw. Temperaturschwankungen

Wenn Eltern in der häuslichen Umgebung die Apathie als Schläfrigkeit fehlinterpretieren und ihren Säugling einfach als „liebes ruhiges Kind“ ansehen, das viel schläft und schon durchschläft, wird es gefährlich. Daher müssen diese unspezifischen Warnsymptome gut bekannt sein, wenn das Wenn Eltern in der häuslichen Umgebung die Apathie als Schläfrigkeit fehlinterpretieren und ihren Säugling einfach als „liebes ruhiges Kind“ ansehen, das viel schläft und schon durchschläft, wird es gefährlich. Daher müssen diese unspezifischen Warnsymptome gut bekannt sein, wenn das

Neugeborene zu Hause in Obhut seiner Eltern ist. Ein zu spätes Reagieren kann ein sich selbst verstärkendes Problem auslösen: Durch die Apathie kommt es zur mangelnden Flüssigkeits- und vor allem Nahrungsaufnahme und in der Folge dazu, dass noch weniger Bilirubin über den Darm eliminiert werden kann.

Wichtige klinische Alarmsymptome

Etwa 90 % der Neugeborenen mit Kernikterus sind zunächst gesund, reif und meist gestillt. Sie fallen (oftmals erst zu Hause) auf durch

- > schrilles Schreien
- > neurologische Zeichen wie muskuläre Hypotonie und Übergang in Hypertonie und Hirndruckzeichen wie Apnoen und Überstrecken des Kopfes
- > plötzliches Erbrechen, ein Warnhinweis, dem unmittelbar und konsequent nachgegangen werden muss; zwar kann eine Mahlzeit auch aus anderen Gründen erbrochen werden, es kann sich, aber auch um das erste Zeichen einer Beeinträchtigung des Zentralnervensystems handeln
- > einen (generalisierten) Krampfanfall, als untrügliches Zeichen für eine zerebrale Beteiligung

Laborchemische Warnsymptome

- > Anstieg um $> 5 \text{ mg/dl/Tag}$ an den ersten Lebenstagen als kritischer Hinweis (16)
- > direktes Bilirubin über 2 mg/dl zu jedem Zeitpunkt

Bei der Beurteilung des ikterischen Kindes kommt es nicht nur auf die absolute Höhe des Bilirubinspiegels an, sondern auch auf dessen Verlauf. Kritische Punkte im Verlauf sind:

- > zu früh: sehr schneller bzw. sehr hoher Anstieg des Wertes innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt (spricht für Hämolyse)
- > zu hoch: Anstieg über die Alarmsgrenzen
- > zu lang: kein oder unzureichender Rückgang der Werte bzw. Übergang von unkonjugierter in konjugierte Hyperbilirubinämie (deutet auf Cholestase hin)
- > Wiederanstieg: erneuter Anstieg nach bereits erfolgtem deutlichem Rückgang der Werte
- > Übergang von gelb zu grünlich-gelb: Hinweis auf Cholestase

4.3 Symptome des Kernikterus

Ein Kernikterus lässt sich zumindest in der Frühphase nicht eindeutig klinisch diagnostizieren, aber es gibt deutliche Hinweise darauf. Hier muss man unterscheiden zwischen den mehr oder weniger unspezifischen Warnsymptomen (s. Kasten), den Frühsymptomen in der akuten Phase und den Spätsymptomen im Rahmen der Folgezustände durch die Zellschädigung.

Neurologische Akutsymptome bzw. Hinweise auf einen Kernikterus sind (10, 17):

- > Phase 1 (erste 1-2 Tage): Trinkschwäche, Lethargie, muskuläre Hypotonie, Verlust des Moro-Reflexes, (generalisierte) Krampfanfälle
- > Phase 2 (1. Woche): muskuläre Hypertonie, vor allem der Extensionsmuskulatur, Opisthotonus, gespannte Fontanelle, Fehlen der Muskeleigenreflexe, Sonnenuntergangs-Phänomen, Fieber
- > Phase 3 (nach der 1. Woche): muskuläre Hypertonie

Typische Körperhaltung beim Kernikterus



Abb. 8: Der Kernikterus zeigt sich durch eine Rückwärtsneigung des Kopfes und eine Überstreckung von Rumpf und Extremitäten (7).

Typisches Gesicht bei Kernikterus



Abb. 9: Deutlich betroffen sind auch die Augäpfel (18).

5 Ursachen der unkonjugierten Hyperbilirubinämie

Verschiedene peri- und pränatale Faktoren können das Risiko für einen frühen oder schweren Ikterus erhöhen. Die häufigsten Probleme sind Hypertonie und Diabetes mellitus, unabhängig ob Typ I oder Gestationsdiabetes (27).

Ein immunologisch ausgelöster **Hydrops** führt postpartal fast immer zu einem schnellen und hohen Bilirubin-Anstieg. Hinweisend sind fetale Ödeme, oft auch Pleura- und Perikardergüsse sowie ein Aszites. Bei bestehender Rh- oder anderweitiger Blutgruppen-Unverträglichkeit sind die plazentar übertragenen mütterlichen Antikörper gegen kindliche Erythrozyten bis zum endgültigen Verbrauch weiter wirksam, sodass die Kombination von Hämolyse und Anämie eine unverzügliche intensiv medizinische Behandlung erfordert.

Neben der immunologisch bedingten Hämolyse kann ein Hydrops auch durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Herzinsuffizienz, pränatale Infektionen, Stoffwechsel- und Speicherkrankheiten sowie zahlreiche weitere seltene Ursachen ausgelöst sein, mit unterschiedlicher Auswirkung auf den Bilirubin-Wert (17).

Grundsätzlich gibt es nach der Geburt zwei Mechanismen, die zu einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie führen können: der vermehrte Anfall von Substrat, d. h. ein vermehrter Abbau von Erythrozyten, und zum anderen der Stau bei der Weiterverarbeitung, d. h. ein verlangsamter Abbau von Bilirubin. Für beide Mechanismen gibt es typische Ursachen:

Vermehrter Abbau von Erythrozyten (Hämolyse)

- > Rhesus oder ABO-Unverträglichkeit = Zerstörung kindlicher Erythrozyten durch mütterliche Antikörper, wenn das Kind Blutgruppenmerkmale hat, die bei der Mutter nicht vorkommen.
- > Hämatome, z. B. große Blutergüsse wie Kephalhämatome, Hirnblutungen oder andere innere Blutungen
- > Polyglobulie (dystrophe Kinder)
- > genetische Erkrankungen mit Hämolyse

Verlangsamter Bilirubin-Abbau

- > Unreife
- > Erkrankungen (z. B. virale und bakterielle Infektionen) mit direkter oder indirekter Beeinträchtigung der Leber
- > Stoffwechseldefekte
- > Unterkühlung
- > Azidose, z. B. nach Asphyxie
- > Abfluss-Störungen, z. B. durch Fehlbildungen im Bereich der Gallenwege

Ursachen einer indirekten Hyperbilirubinämie

Diagnose	Hinweise/Anamnese	Diagnostik	Besonderheiten
Hydrops	ausgeprägte Ödeme, Asphyxie, schlechter AZ	klinisch; Ursachenabklärung	Cave: weitere Hämolyse nach Geburt
Unreife	fehlende Reifezeichen	klinisch	spezielle Grenzwerte beachten
Hämolyse	Blutgruppen-Konstellation	Blutbild, Coombs-Test, Retikulozyten	engmaschige Kontrollen, solange die Hämolyse fortbesteht
Hämatom	Kephalhämatom, andere große sichtbare Hämatome	klinisch; Sonographie	früher Beginn des Ikterus
Hirnblutung	Krampfanfall, neurologische Symptome	Sonographie	Cave: zusätzliche Schädigung des ZNS durch Bilirubin
Sepsis	schlechter AZ, capillary refill, Organomegalie, eher ab dem 3. Lebenstag bis zu einer Woche	klinisch; Entzündungsparameter, Blutkultur	Verwechslung mit Stoffwechsel-Defekten möglich
Azidose	wie Asphyxie		
Asphyxie	Geburts-Anamnese; Apgar-Werte	pH-Wert postpartal, Laktat	Cave: weitere Organschäden
Unterkühlung	Protokoll nach Übernahme/ Reanimation		Cave: zerebrale Blutung und weitere Komplikationen
Polyglobulie	dystrophes NG? fetofetale Transfusion?	Blutbild	ggf. Aderlass sinnvoll
genetische Erkrankungen mit Hämorrhagie	Sphärozytose? Elliptozytose?	Familienanamnese; hämatologische Diagnostik; Genetik	

Weiterhin kann auch die Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung durch Pharmaka zum Problem werden. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei Sulfonamiden und Moxalactam, Azidose, erhöhten freien Fettsäuren durch Hypoglykämie, Hunger oder Hypothermie.

Haupttrisikofaktoren für eine kritische Hyperbilirubinämie

(abgesehen von akuten Erkrankungen, s. o.):

- > hoher Bilirubin-Wert bei Entlassung (kurz unterhalb des Grenzwertes)
- > sichtbarer Ikterus in den ersten 24 Lebensstunden
- > Blutgruppen-Unverträglichkeit
- > anamnestisch bekannte (genetische) Erkrankung mit Hämolyse-Gefahr
- > Unreife
- > GA 35-36 SSW
- > Kephalhämatom bzw. traumatische Geburt mit Quetschungen
- > ausschließliches Stillen (ohne ausreichende Beratung und Überwachung)
- > süd-/ostasiatische Herkunft der Familie

Weitere Risikofaktoren

- > mittelhoher Bilirubin-Wert bei Entlassung
- > 37-38 SSW
- > sichtbarer Ikterus bei Entlassung
- > Geschwisterkind mit Hyperbilirubinämie
- > Makrosomie bzw. mütterlicher Diabetes
- > ältere Schwangere
- > männliches NG

Risiko-minimierende Faktoren

- > niedriger Bilirubin-Wert bei Entlassung
- > reifes NG
- > reine Formula-Ernährung
- > Entlassung aus der Geburtsklinik > 72 h

modifiziert nach (17)

Ein verspäteter Mekoniumabgang kann die Hyperbilirubinämie verstärken, denn Mekonium enthält große Mengen Bilirubin (33). Sehr kleine **Frühgeborene** können auch nach mehreren Wochen noch eine signifikante Hämolyse entwickeln und haben dann das Risiko eines spät auftretenden Kernikterus. Dies kann bis zu 5 Wochen nach der Geburt auftreten. Deswegen sollten Serum-Bilirubin und Blutbild bei diesen Kindern laufend kontrolliert werden (20).

Auch das **späte Abnabeln** gilt als Risikofaktor für eine Hyperbilirubinämie. In den meisten diesbezüglichen Studien wird das frühe Abnabeln innerhalb von 30 Sekunden nach Geburt vom späten Abnabeln nach dem Auspulsieren der Nabelschnur unterschieden. Die entsprechenden Studien sind von der Definition und den Ausgangsparametern sehr uneinheitlich, auch die Indikationsstellung zur Phototherapie bzw. die Definition der Hyperbilirubinämie ist nicht einheitlich. Es ist zu vermuten, dass spätes Abnabeln den Bilirubin-Wert minimal erhöht (21). Das Ausstreichen der Nabelschnur Richtung Kind erhöht den Bilirubin-Wert eher und sollte nicht erfolgen bzw. allenfalls bei Frühgeborenen, um Transfusionen zu vermeiden (22).



Die konnatale **Hypothyreose** wird häufig als Risikofaktor für einen verlängerten und verstärkten neonatalen Ikterus angegeben (auch noch in der Leitlinie! (4)). Klinische Symptome sind Apathie, „Schläfrigkeit“, Trinkschwäche mit relativ geringer Gewichtsabnahme, aber kein pathologischer Verlauf des Neugeborenen-Ikterus (4, 23).

6 Grenzwerte

Für die Entscheidung, ob eine Behandlung notwendig ist, gibt es Grenzwerte für das unkonjugierte Bilirubin. Wichtige Entscheidungsparameter neben dem absoluten Bilirubinwert sind:

- > Lebensalter in Stunden
- > Reife
- > zusätzliche Komplikationen/akute Erkrankungen

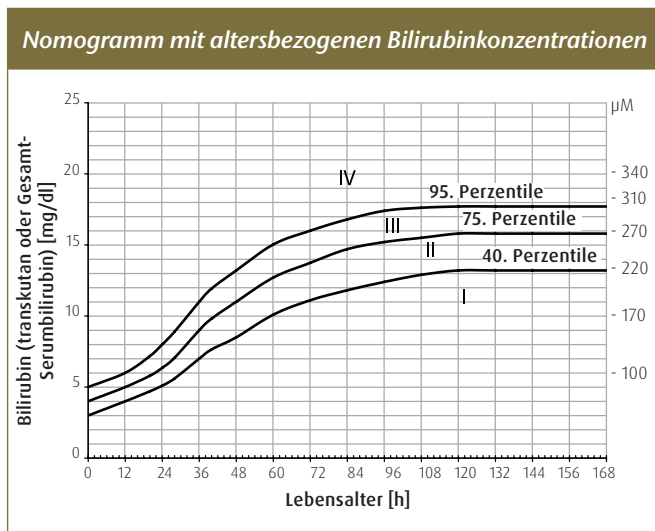


Abb. 10: TcB (transkutan bestimmtes Bilirubin) oder GSB (Gesamtserumbilirubin) zur Risikoabschätzung (4).

In Deutschland wird der Bilirubin-Wert in den meisten Fällen in mg/dl angegeben. In vielen Kliniken und international werden SI-Einheiten verwendet, also die Angabe in $\mu\text{M/l}$ ($= \mu\text{Mol/l}$). Die Umrechnung erfolgt nach der Formel: $1 \text{ mg/dl} = 17,1 \mu\text{M/l}$

Normkurven lassen abschätzen, ob ein gesundes Neugeborenes sicher außerhalb des kritischen Bereiches liegt oder aber einer engmaschigen Überwachung bedarf.

Je nach Region bzw. Fachgesellschaft gibt es abweichende Kurven für die Intervention, die sich aber nur graduell unterscheiden und letztlich auf einer Konsensfindung beruhen. Schädigungen wie ein Kernikterus sind unterhalb der Interventionsgrenzen nicht mit letzlicher Sicherheit ausgeschlossen, und umgekehrt kommen viele Kinder, deren Werte deutlich oberhalb der Interventionsgrenzen liegen bzw. lagen, ohne Schädigung davon.

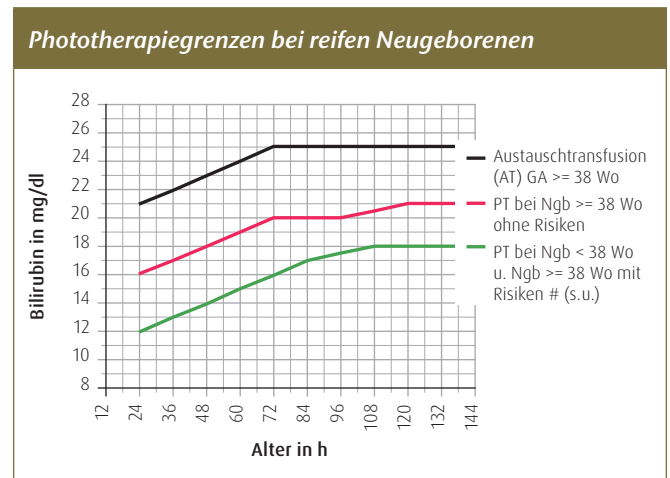


Abb. 11: Risiken sind: Hämolyse, Z.n. Asphyxie, Krampfanfälle, Hypoproteinämie, G6PD-Mangel (Olgahospital Stuttgart, Dr. med. M. Vochem, modifiziert nach [4]).

Für Frühgeborene gelten andere Kurven, die in den entsprechenden Leitlinien aufgeführt werden. Je nach Unreife sind die Grenzwerte deutlich niedriger. Dies hat seinen Grund in der niedrigeren Albumin-Bindungskapazität, der Unreife der Leber und in der größeren Empfindlichkeit des Zentralnervensystems.

Tab. 1: Diagnostisches Vorgehen (4)

Klinische Situation	Diagnostisches Vorgehen
Ikterus in den ersten 24 Lebensstunden	Blutige Messung (GSB), ggf. weitere Abklärung (Gesamtblutbild mit Retikulozyten, kindliche Blutgruppe mit Rhesusfaktor, Coombs-Test)
Ikterus jenseits von 24 Lebensstunden	Bestimmung des TcB, Beurteilung des Wertes im lebensalterbezogenen Nomogramm
TcB/GSB über Phototherapiegrenze	GSB, Hämoglobin oder Hämatokrit, kindliche Blutgruppe mit Coombs-Test
TcB über 95. Perzentile (oder weniger als 2 mg/dl unter Phototherapiegrenze) (Zone IV)	GSB; TcB-Wiederholung nach 12–24 h
TcB zwischen 75. und 95. Perzentile (Zone III)	Wiederholung der Messung nach 24–48 h
TcB zwischen 40. und 75. Perzentile (Zone II)	Wiederholung der Messung nach 48–72 h
TcB unter 40. Perzentile (Zone I)	Klinische Kontrolle nach 72–96 h

GSB: Gesamtserumbilirubin (kein Abzug von direktem Bilirubin); TcB: Transkutanes Bilirubin

Wichtig ist die frühzeitige Unterscheidung zwischen Hyperbilirubinämie und Cholestase. Bei Werten des direkten Bilirubins über 1 mg/dl muss unabhängig von den Symptomen eine weitere Klärung erfolgen. Auch recht niedrige direkte Bilirubin-Werte um 0,3–0,4 mg/dl (5–7 µMol/l) können in den ersten beiden Lebenstagen auf eine Cholestase hinweisen, wenn der Anteil mehr als 10 % des gesamten Bilirubins ausmacht (24).



7 Muttermilchinduzierter Ikterus

Gestillte Neugeborene haben durchschnittlich einen höheren Bilirubin-Anstieg verglichen mit Kindern, die ab Geburt Formelnahrung erhalten. In der Vergangenheit wurden schon viele und sehr verschiedene Ursachen für dieses Phänomen vermutet, u. a. Steroide bzw. Steroidhormone aus der Muttermilch, vermehrte Rückresorption des intestinalen Bilirubins, erhöhte Zytokine (IL1, IL10, TNF-alpha in MM), niedrige antioxidatorische Kapazität in MM, Variation im HO-1-Gene Promotor, Variation im UGT1A1-Gen bzw. deren Aktivierung durch Glukose, niedrigere Titer in Serum und Milch für EGF (epidermal growth factor), höheres alpha-Fetoprotein im Serum, höheres Cholesterol, anderes Mikrobiom, Beta-Glucuronidase und Weiteres (25, 2).

Die Bedeutung, der Anteil bzw. die Interaktion dieser Faktoren sind noch völlig unklar. Etwa 2 % der reifen vollständig gestillten Neugeborenen entwickeln noch nach dem 7. Lebenstag einen Ikterus mit Bilirubin-Werten über 10 mg % in der 2. bis 3. Lebenswoche (17).

Denkbar ist auf jeden Fall, dass die beta-Glucuronidase in der Muttermilch zur Folge hat, dass der reabsorbierte Anteil des Bilirubins steigt. Das hat einen verstärkten enterohepatischen Kreislauf zur Folge. Parallel dazu wird die intestinale UGT1A1 durch Muttermilch inaktiviert, sodass die Konjugation und damit die Ausscheidung des Bilirubins verlangsamt wird. Der biologische „Sinn“ dieser Faktoren ist nicht verstanden (2).

Unterschied „non-feeding“ und Muttermilch-Ikterus (mod. nach [25])

	zu geringe Trinkmenge	MM-induziert
typisches Zeitfenster	2.–5. Lebenstag, Ende innerhalb 2 Wochen	2.–5. Lebenstag, bis zu drei Monaten
Gewicht	kontinuierlicher Gewichtsverlust	Zunahme >30 g/Tag
Stuhlentleerung	< 5/Tag, schwarz, braun oder grün	häufig, gelblich
Urinentleerung	< 5/Tag mit Urin mit rötlichen Kristallen	> 8/Tag, normale gelbe Farbe
Klinik	oft <38. SSW, oft schläfrig, muss zu den Mahlzeiten geweckt werden	meldet sich 8–12 mal pro Tag zum Stillen

Hinzu kommt, dass die Menge der aufgenommenen Nahrung eine entscheidende Rolle spielt und bei gestillten Neugeborenen in den ersten Lebenstagen tendenziell geringer ist. Daher

ist ein muttermilchinduzierter Ikterus nur schwer von einem „non-feeding“-Ikterus zu unterscheiden (25) und in den ersten 24–48 h kann die Zuordnung „muttermilchinduzierter Ikterus“ nicht erfolgen. Erst wenn bei guter Gewichtszunahme der Ikterus persistiert oder ansteigt, kann ein MM-Ikterus vermutet werden. Der Muttermilch-Ikterus dauert in der Regel mehr als zwei Wochen und oft 2–3 Monate. Nach 28 Tagen hat jedes 5. voll gestillte Kind noch einen sichtbaren Ikterus, etwa 1/3 noch ein transkutan gemessenes Bilirubin über 5 mg/dl. Wichtig ist einzig der Ausschluss einer Cholestase.

7.1 Strategien zur Prävention und Behandlung des muttermilch-induzierten Ikterus

Optimierung der Stillberatung:

- > *frühes Stillen* ist essenziell, um das Problem nicht durch unzureichende Nahrungsaufnahme zu verstärken
- > Ermutigung zum *häufigen Stillen* (Nahrungsmenge, Darmfüllung, Entleerung der Brust); es gibt eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Stillmahlzeiten und Bilirubin in den ersten Lebenstagen
- > keine Supplemente oder Formula nötig bei ausreichender MM
- > gute Schulung bezüglich Interaktion zwischen dem Neugeborenen und der Mutter
- > Erkennung von Risikokindern bezüglich Hyperbilirubinämie
- > Vorgeschichte mit Hyperbilirubinämie, Blutgruppen, Diabetes erfragen
- > Hämatome, Geburtsverletzungen, Quetschungen erkennen und überwachen
- > Bilirubin-Kontrolle bei Entlassung bzw. am 3. und 5. Lebenstag (25)

Weitere Maßnahmen sind nur selten notwendig. Unterbrechung des Stillens ist extremen Fällen mit sehr hohem Bilirubin trotz Phototherapie vorbehalten.



8 Ursachen der konjugierten Hyperbilirubinämie (neonatale Cholestase)

Bei etwa einem von 2.500 Neugeborenen und meist erst verzögert kommt es zum Anstieg des konjugierten Bilirubins. Grundsätzlich kann man die Ursachen in Gruppen einteilen (6):

- > Störungen der Leberzellen
- > verminderter Fluss in den Gallenwegen = obstruktive Cholestase
- > nicht-obstruktive Cholestase
- > isolierte Problematik der kanalikulären Exkretion

Störungen der Hepatozyten

Hepatozyten können durch vielerlei Einflüsse geschädigt werden. Die meisten dieser Auslöser sind vorübergehender Natur bzw. behandelbar, sodass die Schädigung meist reversibel ist.

Viele Infektionen können Hepatozyten vorübergehend oder sogar dauerhaft schädigen. Bei Neugeborenen kommen vor allem (teils pränatale) Infektionen durch Zytomegalie, EBV und zahlreiche weitere Viren in Frage. Eine bakterielle Sepsis kann die Leberzellen vorübergehend schädigen. Toxoplasmose kann als pränatal übertragene Infektion auch die Leber schädigen.

Manche durch mütterliche Antikörper ausgelösten immunologischen Erkrankungen können die Leber beeinträchtigen, aber auch kindliche Erkrankungen wie Histiozytose, Tumoren und neonatale Leukämie.

Metabolische Erkrankungen

Metabolische Erkrankungen können auf verschiedene Weise eine Cholestase auslösen. Bei Mukoviszidose (CF) besteht ein erhöhtes Risiko, wenn gleichzeitig ein CF-bedingter Mekoniumileus vorliegt. Der alpha-1-Antitrypsin-Mangel führt meist erst im Kindesalter zu schwerwiegenden hepatischen Komplikationen, gelegentlich aber auch schon bei Neugeborenen. Viele genetische Stoffwechseldefekte, vor allem die klassische Galaktosämie, Störungen im Aminosäure-Stoffwechsel und auch Mitochondriopathien können ein sepsisähnliches Krankheitsbild mit akutem Leberversagen verursachen. In Ländern mit höherer Häufigkeit für den Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel muss man gehäuft mit einer Cholestase bei Neugeborenen rechnen (26). Ein Schnelltest zum Ausschluss dieser Erkrankung ist etabliert (27).

Letztlich gibt es eine Reihe von sekundären Ursachen für die Beeinträchtigung der Leberzell-Funktion, in erster Linie (extreme) Frühgeburtlichkeit, aber auch Faktoren wie parenterale Ernährung, Schock, Herzversagen, Asphyxie und diverse Medikamente.

Verminderter Fluss in den Gallenwegen

Fehlbildungen der Gallenwege betreffen meist die extrahepatischen galleführenden Strukturen. Etwa eines von 3.500 Neugeborenen hat eine Gallengangsatresie. Dies führt zu einem

zunehmenden konjugierten Ikterus mit grünlich-gelber und manchmal fast grauer Hautfarbe („Verdinikterus“).

Besonders auffällig ist der entfärbte mehr oder weniger weiße Stuhlgang, weil die normalerweise ausgeschiedenen Abbauprodukte des Bilirubins fehlen. Bei diesen Kindern entwickelt sich innerhalb weniger Monate eine biliäre Zirrhose. In den ersten Lebensmonaten kann durch einen Eingriff (Kasai-Operation, möglichst in einem spezialisierten überregionalen Zentrum) die Gallenflüssigkeit direkt von der Leber in den Darm geleitet werden. Wird dies verpasst, haben die Kinder ohne Lebertransplantation keine realistische Überlebenschance. Daher ist die Früherkennung extrem wichtig. Hebammen und Kinderärzte haben hier eine hohe Verantwortung.

Eine sehr gute Früherkennungsmöglichkeit ist eine Stuhlfarbenkarte, die dem U-Heft entweder zur Verwendung durch die Eltern beigelegt oder von Hebamme bzw. Kinderarzt/Kinderärztin ausgehändigt wird. Diese Stuhlfarbenkarte ist preiswert und bei breiter Anwendung auch sehr effektiv, wenn die Eltern sie zur U2 bekommen.

Wenn die Gallengangsatrie bis zur U3 vermutet ist, dann hat ein betroffenes Kind sehr gute Chancen, rechtzeitig exakt untersucht und entsprechend behandelt zu werden. Damit kann eine frühzeitige Lebertransplantation mit allen Folgeproblemen sehr oft vermieden werden.

Eine Sonderform der Gallengangsatrie ist das Alagille-Syndrom, mit zusätzlichen Symptomen, vor allem Gesichtsanomalien mit prominenter Stirn und tiefsitzenden Augen, Veränderungen in der vorderen Augenkammer, Fehlbildungen der Wirbelsäule mit „Schmetterlingswirbeln“, Anomalien der zentralen Gefäße, in erster Linie Pulmonalarterien-Stenosen und weiteren Fehlbildungen. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, mit sehr unterschiedlicher Ausprägung auch innerhalb derselben Familie.

Weiterhin kommen Anomalien der Gallenwege vor bei Kindern mit Heterotaxie-Syndromen (6), wenn also die Körperasymmetrie der Bauchorgane fehlerhaft angelegt ist. Hauptzeichen sind Poly- und Asplenie, Malrotation, Pfortader-Anomalien, atypische Herzfehler mit Fehlbildungen der zentralen Gefäße.

Modellprojekt und App Stuhlfarbenkarte

In einem bundesweiten Pilotprojekt einer medizinischen Hochschule und einer Krankenkasse und mit Unterstützung durch den »Verein leberkrankes Kind e.V.« wurden seit 2016 mehr als 200.000 sogenannte Stuhlkarten zur Früherkennung der Gallengangsatrie an stationäre Geburtskliniken verschickt und dort in das »Gelbe Heft« eingelegt. Eine Umfrage ergab, dass 94 % der Geburtskliniken die Stuhlfarbe einsetzen.

2021 wurde das Programm weiterentwickelt und die kostenlose App »Lebercheck für Babys«, die die Stuhlfarbe digitalisiert, zur Verfügung gestellt. Die Stuhlfarbe des Neugeborenen wird zwar bereits heute im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U3 zwischen der 3. und 8. Lebenswoche mit den Eltern besprochen. Dieser Zeitpunkt kann für den Erhalt der Leber der Neugeborenen aber schon zu spät sein. Die Entscheidung, ob ein Befund auffällig ist oder nicht, trifft in jedem Fall ein Arzt oder eine Ärztin – die App soll aber eine Hilfe sein, auffällige Stuhlfarben zu erkennen.

Die App »Leber-Check für Babys« können sie entweder über den App-Store oder einfach über die (rechts) angegebenen QR-Codes herunterladen.

Stuhl-Karte
Neonatale Cholestase Screening

normal

1 2 3 4 5 6 7

abnormal

Sehr geehrte Eltern,
Wir gratulieren Ihnen zu Ihrem Nachwuchs. Gerade in den ersten Lebenswochen ist es wichtig, dass Sie die Stuhlfarbe Ihres Neugeborenen beobachten. Falls die Stuhlfarbe den Bildern 5-7 gleicht (entfärbte Stühle), sollte eine frühzeitige Vorstellung beim Kinderarzt, noch vor der U3, erfolgen.

Dear Parents,
Congratulations on your offspring. Especially in the first weeks of life, it is important that you observe the stool color of your newborn. If the stool color equals images 5-7 (discolored stools), an early appointment with a pediatrician should be made, before U3-examination.

Kinder-Gastroenterologie

Pediatric gastroenterology

Seit diesem Jahr bieten wir Ihnen zudem die virtuelle Stuhl-Karte für Smartphones, mit dem Namen „Leber-Check für Babys“, an. Diese können Sie entweder über den App-Store oder einfach über die angegebenen QR-Codes runterladen.

Mit freundlicher Unterstützung

MHH Medizinische Hochschule Hannover

IOs: [QR Code]

Android: [QR Code]

Als vorübergehende Störung beim Gallenabfluss ist das Syndrom der eingedickten Galle zu nennen: Bei Neugeborenen und vor allem bei Frühgeborenen kann es durch die physiologisch weniger dünnflüssige Galle zu Konkrementen oder Sludge (= „Grieß“) kommen, was zur Obstruktion der Gallenwege führen kann. Oft kommt es zur spontanen Lyse, sobald das Neugeborene normal ernährt ist. Im Einzelfall ist eine Therapie mit UDCA oder sogar eine Extraktion bzw. „Spülung“ mittels ERCP nötig.

Nicht-obstruktive Cholestase

Defekte der Gallensäuresynthese und viele Defekte auf zellulärer Ebene können dazu führen, dass das konjugierte Bilirubin gar nicht erst ausgeschieden wird. Diese Erkrankungen sind extrem selten. Mit der damit verbundenen Schädigung der Zellen beobachtet man meist einen Anstieg der Transaminasen.

Isolierte Problematik der kanalikulären Exkretion

Darüber hinaus gibt es einige sehr selten vorkommende Störungen der Bilirubin-Ausscheidung aus den Zellen in die ganz feinen Gallengänge. Beispiele sind das eher gutartig verlaufende Dubin-Johnson-Syndrom und das etwas problematischere Rotor-Syndrom, die nicht unbedingt bei Neugeborenen schon manifest sind und erkannt werden und zu einer ausgeprägten Cholestase führen können.

Eine ausführliche Übersicht aller ca. 80 verschiedenen Krankheiten, die zu einer neonatalen Cholestase führen können, findet sich bei (6) sowie bei (17). Eine sehr gute Übersicht findet sich in der 8/2020 überarbeiteten Leitlinie AWMF 068/015 „Cholestase im Neugeborenenalter“. Neben Ursachen und Diagnostik werden auch spezielle Aspekte bei Frühgeborenen beschrieben. Die aktuellen therapeutischen Optionen sind ausführlich dargestellt.

9 Klinische Untersuchung

Die gründliche körperliche Untersuchung des Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie ist selbstverständlich Pflicht. Besonders wichtig ist der Allgemeinzustand des Kindes. Die wichtigsten klinischen Zeichen bzw. Fragen sind:

- > Ist es vital und wach, trinkt es normal, hat es typische Spontanbewegungen, ist die Hautfarbe rosig? Schon auf den ersten Blick sieht man, ob das Kind ikterisch ist (zur groben Einschätzung des Bilirubinwertes vgl. die Tabelle auf S. 18).
- > Die meisten **Blutungen**, z. B. ein Kephalthämatom, sind äußerlich gut sichtbar, ebenso Weichteilblutungen, die im Rahmen einer traumatischen Geburt entstanden sind. Gerinnungsstörungen lassen sich meist nur im Labor feststellen.
- > **Geburtsverletzungen** an Knochen, Nerven und Weichteilen deuten auf eine eher komplizierte Geburt hin und können mit inneren Hämatomen einhergehen.
- > **Neurologische Zeichen** können sowohl Hinweise geben auf eine Ursache für eine verstärkte Hämolyse, z. B. eine Hirnblutung, aber auch das hohe Bilirubin kann neurologische Symptome hervorrufen, was eine sehr schnelle Intervention nach sich ziehen muss. Daher ist vor allem auf Somnolenz, Reflexe (normal, gesteigert, abgeschwächt?) und Krampfanfälle zu achten.
- > Zur klinischen Untersuchung gehört die **Auskultation** von Herz und Lunge, um akute Erkrankungen und auch Fehlbildungen zu erkennen. Bei der **Palpation** der Bauchorgane geht es in erster Linie um Größe und Struktur der Leber sowie die Frage einer Milzvergrößerung.
- > **Dysmorphiezeichen** können auf viele Krankheiten bzw. Syndrome hinweisen, die mit Hyperbilirubinämie einhergehen können oder sogar zu einer Cholestase führen. Aus den Perzentilen ergeben sich weitere Hinweise (Dystrophie, Hypertrophie).
- > Zur Untersuchung gehört auch die Beurteilung von Stuhl bzw. Mekonium, der Stuhlfarbe (s. o.) und des Urins.

Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung müssen gut dokumentiert sein, auch die Uhrzeit der Untersuchung, denn gerade bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie können schnell relevante Änderungen eintreten.

Aus den pathologischen klinischen Zeichen ergeben sich Hinweise für die weitere Abklärung und ggf. auch für die notwendigen therapeutischen Maßnahmen.

10 Messmethoden

Die Messung des Bilirubins dient dazu, gefährdete Neugeborene zu erkennen bzw. ungefährdete Neugeborene sicher zu identifizieren. Nähert sich der Bilirubin-Wert dem kritischen Bereich, ist eine exakte Messung zur Einschätzung, Therapieplanung und -kontrolle notwendig. Bei Neugeborenen im kritischen Bereich sind weitere Werte von essenzieller Bedeutung, vor allem der **Albuminwert**. Dies bedeutet wiederum, dass diese Kinder unbedingt eine Laborkontrolle benötigen.

Bilirubin kann auf verschiedene Weise gemessen werden:

- > Messung aus dem Venenblut = genaueste Bestimmungsmethode, Unterscheidung zwischen direktem und indirektem Bilirubin möglich
- > Messung aus Kapillarblut = schnell, aber nur in großen Kliniken bzw. Notfallambulanzen verfügbar
- > transkutane Messung (TcB, „Blitz“)
- > (Schätzen, mit oder ohne Hilfsmittel)
- > (Smartphone-App)

10.1 Die Labormessung

Die Messung des direkten, indirekten und ggf. freien Bilirubins erfolgt meist aus venös entnommenem Blut und dann oft parallel mit weiteren Laborwerten. Das Blut zur Bilirubin-Bestimmung sollte zügig ins Labor gelangen und darf in der Zwischenzeit nicht dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden, da dies angesichts einer Halbwertszeit von einer Stunde zu falsch niedrigen Werten führen kann. Dies spielt in der Klinik meist keine Rolle, bei Blutentnahme in der Praxis ist auf einen kurzen Transportweg zu achten, ggf. mit Lichtschutz.

Die Messung aus dem Kapillarblut ist auf größeren neonatologischen Stationen und in den Notfallambulanzen großer Kliniken möglich. Damit kann eine schnelle Orientierung gelingen. Die Ergebnisse der kapillären und der venösen Bestimmung unterscheiden sich nicht wesentlich (28). Albumin wird in den meisten Kliniken nicht automatisch mitbestimmt. Nur in speziellen Situationen mit sehr schwer kranken Neugeborenen ist dies sinnvoll. Bei Frühgeborenen ist der physiologisch niedrigere Albumin-Wert einer der Gründe für die niedrigere Phototherapie-Grenze.

Das freie Bilirubin ist sowohl bei reifen als auch unreifen Neugeborenen ein geeigneter Parameter zur Abschätzung des Risikos für neurologische Folgeschäden (29), ebenso die Bilirubin-Albumin, vor allem bei Frühgeborenen (9). In der klinischen Routine spielt dies aber keine Rolle, denn im Grunde ist dies der Messung des Gesamt-Bilirubin nicht überlegen (5). Das COHb wird als zusätzlicher Parameter bei Blutgasanalyse-Geräten mit angegeben. Es kann als Hinweis auf eine relevante Hämolyse verwendet werden.

10.2 Die Schätzung des Bilirubin-Wertes

Die klinische Ersteinschätzung ist Übungssache und wichtig, um gefährdete Kinder schnell einer weiteren Untersuchung zuzuleiten. Als Anhaltspunkt kann die Tabelle unten dienen. Diese Einschätzung gilt nur bei Tageslicht und für hellhäutige, reife, sonst gesunde Neugeborene. Durch Anspannen der Haut kann die Farbe besser beurteilt werden.

Bei Anämie, nicht-hellhäutigen Kindern, ungünstigen Lichtverhältnissen und kranken Neugeborenen können gravierende Fehleinschätzungen vorkommen.

<i>Klinische Ersteinschätzung</i>	
Was ist gelb?	geschätzter Bilirubinwert
Skleren	2–4 mg/dl
Kopf (Stirn)	8–10 mg/dl
Körperstamm	10–12 mg/dl
Füße bzw. ganzer Körper	12–14 mg/dl oder darüber
Fußsohle	20 mg/dl

Cave: Bei Anämie, nicht-hellhäutigen Kindern, ungünstigen Lichtverhältnissen und kranken Neugeborenen können bei der klinischen Ersteinschätzung des Bilirubins schnell gravierende Fehler entstehen.

Das 1954 von Gosset erfundene **Ictrometer** (30) ist immer noch erhältlich und in einigen Ländern in Gebrauch, teils mit Modifikationen. Es handelt sich um ein einfaches Farben-Lineal mit verschiedenen gelben Streifen bzw. Feldern, die entsprechende Bilirubin-Werte repräsentieren. Es wird auf der Nasenspitze des Neugeborenen platziert und die Hautfarbe mit der Skala verglichen. Die Einschätzungen sind relativ zuverlässig, wenn es um den Ausschluss hoher Bilirubin-Werte geht. Auch hier ist es allerdings wichtig zu betonen, dass die Anwendung nur bei sonst gesunden reifen und (relativ) hellhäutigen Kindern sinnvoll ist.

Eine modernere Variante aus den USA ist der **bili-ruler®**, mit denselben Limitierungen im Gebrauch.

Einfache Instrumente zur Ersteinschätzung von Bilirubin

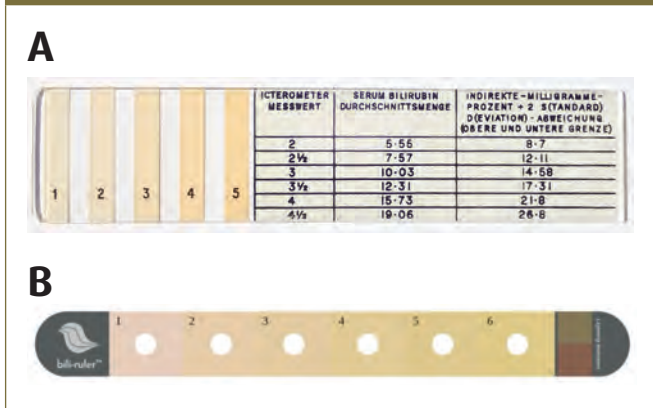


Abb. 12: A Gosses-Icterometer (eigenes Foto) B bili-ruler® (Foto Hersteller: Little Sparrows Technologies)

10.3 Transkutane Messung (TcB)

Technisch beruht die transkutane Messung auf einer photometrischen Methode. Ein kurzer Lichtimpuls („Blitz“) wird reflektiert und bezüglich der absorbierten Strahlung ausgewertet. Da Bilirubin blaues und grünes Licht (450 nm bzw. 550 nm) absorbiert, kann aus der Differenz zwischen abgegebenem und reflektiertem Licht die Gelbfärbung der Haut recht genau ermittelt werden.

Dabei ist das Mess-System so ausgelegt, dass die Struktur und Dicke der Epidermis herausgerechnet wird und auch die Pigmentierung der Haut keine nennenswerten Verfälschung verursacht. So gibt das Gerät einen repräsentativen Wert für das Bilirubin im subkutanen Gewebe an.

Photometrik der transkutanen Messung

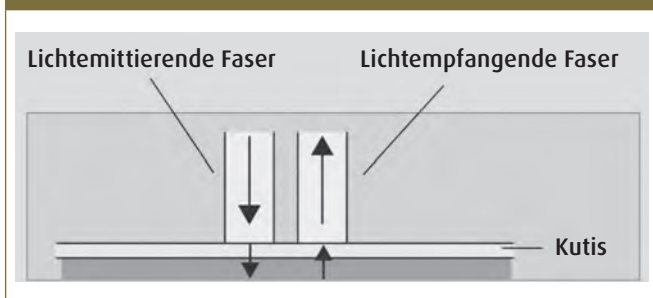


Abb. 13: Die transkutane Messung ermittelt die Gelbfärbung der Haut aus der Differenz zwischen abgegebenem und reflektiertem Licht (modifiziert nach 31).

Die Geräte verschiedener Hersteller (JM-105® Draeger, Bilichek® von Royal Philips, JM-103® Konica Minolta, Bilicare® Mennen Medical und weitere) funktionieren nach demselben Grundprinzip. Die gemessenen Werte unterscheiden sich bei den verschiedenen Geräten minimal. Deshalb ist es wichtig, dass bei demselben Kind

zur Verlaufskontrolle möglichst derselbe Gerätetyp verwendet wird. Die Messung erfolgt durch senkrecht Aufsetzen des Gerätes an der Stirn oder am Thorax über dem Brustbein. Der „Blitz“ wird durch leichten Druck ausgelöst. Bei der Messung am Thorax sind die Werte tendenziell etwas geringer. Daher ist es bei Verlaufskontrollen ratsam, dieselbe Lokalisation zu wählen, wenn keine Gründe dagegensprechen.

Wichtig: Neugeborene, die bereits zu Hause sind bzw. dem Sonnenlicht direkt oder indirekt ausgesetzt waren, sollten nicht an der Stirn, sondern nur am Sternum gemessen werden, da sonst der Wert falsch zu niedrig sein kann.

Korrekte Positionierung des Messgeräts

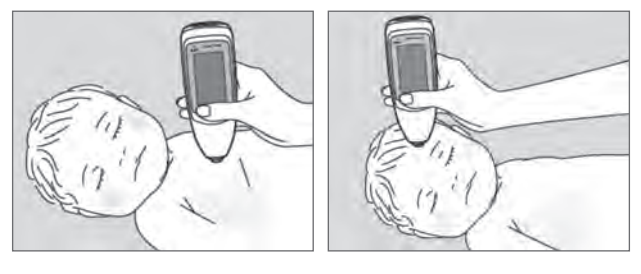


Abb. 14: Der Messfühler wird senkrecht auf das Sternum oder die Stirn aufgesetzt (31).

Im Prinzip funktioniert die transkutane Messung bei allen Neugeborenen und auch bei Frühgeborenen. Bei sehr kleinen Frühgeborenen ist die Messgenauigkeit allerdings etwas geringer, und es sollte bei diesen Kindern die Messung an der Stirn bevorzugt werden.

Wichtig ist die richtige Messtechnik. Der Messfühler muss flach auf der Haut aufliegen, ein Verkanten ist unbedingt zu vermeiden. Bei Neugeborenen mit sehr dunkler Hautfarbe können fehlerhaft zu niedrige Werte angezeigt werden (32).

Während und kurz nach einer Phototherapie ist die Messung ungenau, weil durch die Blaulicht-Bestrahlung das Bilirubin teilweise eliminiert ist. Es kommt also zu größeren Differenzen zwischen TcB und Serum-Bilirubin. Die Differenz normalisiert sich innerhalb von 24 h (4). Deshalb müssen die Kontrollen unter und direkt nach der Phototherapie kapillär oder venös erfolgen (28).

Die Übereinstimmung der TcB-Werte mit gleichzeitig gemessenem Serum-Bilirubin ist gut. Je höher der Serum-Wert, desto eher wird der TcB-Wert unterschätzt. Daher ist es bei Werten im Grenzbereich immer notwendig, eine Laborkontrolle durchzuführen.

Charakterisierung der TSB-Werte

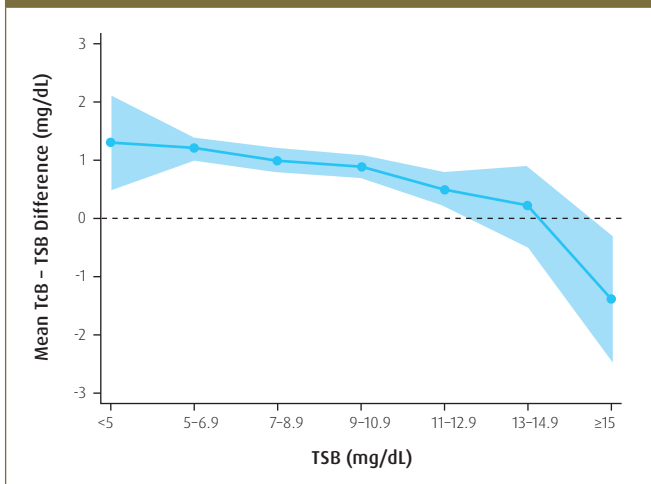


Abb. 15: Charakterisierung der TcB-TSB-Differenz bei unterschiedlichen TSB-Werten. Die gezeigten Daten sind Mittelwerte der Differenz in verschiedenen Bereichen von TSB-Werten. Der schattierte Bereich repräsentiert die 95 %-KIs um die Mittelwerte herum. (32)

Das TcB wird nicht nur zur Diagnostik bzw. Verlaufskontrolle eingesetzt, sondern in einigen Regionen auch als Screening-Methode zur Risikoeinschätzung. Es scheint aber zuverlässiger zu sein als eine klinische Risikoeinschätzung.

Leider ist die TcB-Messung für niedergelassene Hebammen und Kinderärzte eine nur selten genutzte Option zur Verlaufskontrolle. Das liegt an dem hohen Anschaffungspreis der Geräte. Auf Neugeborenenstationen ist das TcB wesentlich kostengünstiger trotz des hohen Anschaffungspreises, weil deutlich weniger Laboruntersuchungen notwendig sind (33).

Verschiedentlich wurden Anwendungen für Smartphones entwickelt, um den Bilirubinwert zu „messen“, doch keine dieser Apps ist validiert. Daher kann die Anwendung aktuell nicht empfohlen werden (s. u.).

11 Diagnostik

Bei ungewöhnlich verlaufendem Ikterus oder klinischen Hinweisen auf zugrunde liegende Erkrankungen können weitere diagnostische Maßnahmen sinnvoll werden.

Laborwerte

Neben Bilirubin (direkt/indirekt/gesamt) gehört das Blutbild zur Routine, bei Hämolyse auch die Retikulozyten, bei Blutgruppen-Unverträglichkeit auch Coombs-Test, Rhesus-Faktor und weitere Parameter. Blutzucker und Elektrolyte zählen ebenfalls zur Routine, vor allem, wenn eine Phototherapie und/oder Infusionsbehandlung nötig werden.

Bei Hinweisen auf **Infektionen** bzw. eine Sepsis werden Entzündungsparameter wie IL6, IL8, CRP, evtl. Blut-, Liquor- und Urinkulturen und ggf. gezielte Untersuchungen bezüglich einzelner Erreger vorgenommen.



Die „Leberwerte“ GOT, GPT und gamma-GT geben Hinweise auf die Schädigung der Leberzellen. Die gamma-GT ist vor allem bei mechanischer Obstruktion der Gallenwege erhöht. Es sind die altersentsprechenden Normwerte zu beachten.

Ist bei einer Cholestase die gGT normal, spricht dies für eine genetische Lebererkrankung.

Auch die alkalische Phosphatase ist bei einer Gallenwegsobstruktion erhöht. Zur Differenzierung müssen allerdings die Isoenzyme aus Skelett und Nieren beachtet werden, sodass die alleinige Bestimmung der AP nicht hinweisend ist.

Zur weiteren Abklärung einer unklaren **Cholestase** gehören auch die Bestimmung von Laktat und Ammoniak. Bei konkretem Verdacht auf genetische Stoffwechselstörungen sind Untersuchungen auf Aminosäuren bzw. Abbauprodukte und ein Lipidprofil weitere Schritte.

Die Bestimmung der Gallensäuren erfolgt erst im zweiten Schritt bei der Abklärung der Cholestase. Dabei kann zwischen primären Gallensäuren und sekundären Gallensäuren unterschieden werden. Letztere entstehen im Dünndarm durch bakteriellen Abbau. Bei Synthesedefekten sind die Serumwerte erniedrigt, bei Abflussstörungen erhöht. Eine Therapie mit UDCA stört diese Laborbestimmungen (24).

Durch Gen-Panel-Analyse und „whole exome sequencing“ können sehr viele extrem seltene Erkrankungen diagnostiziert werden (Übersicht bei 24).

Vor allem bei Cholestase ist die **Bildgebung** unverzichtbar. Bei der Abdomen-**Sonographie** wird die Größe und Lage der Organe dokumentiert. Ferner findet man z. B. das Fehlen der Gallenblase, Choledochuszysten, Gallensteine, Veränderungen der Leberstruktur und des Leberparenchyms, Aszites und natürlich auch Anomalien an den anderen Organen. Mit der Doppler-Sonographie kann man alle drei Gefäßsysteme (Arterien, Portal-vene, Lebervenen) beurteilen.

MRT bzw. MRCP können auch bei Neugeborenen angewendet werden, um die Anatomie des Gallengangssystems darzustellen. Allerdings ist die Auflösung des MRCP zu gering, um eine klare Aussage über die Gallenwege eines Neugeborenen zu ermöglichen (6), Narkose und potenzielle Toxizität der Kontrastmittel sind weitere Gegenstände, daher sind solche Untersuchungen speziellen Einrichtungen vorbehalten.

Biopsie und Histologie einschließlich Elektronenmikroskopie der Leber kommen nur bei konkretem Verdacht auf eine intrahepatische (genetische) Fehlanlage der Gallenwege oder weiteren meist genetischen Lebererkrankungen infrage, vor allem wenn die Diagnose auf andere weniger invasive Weise nicht gestellt werden kann (24).

12 Therapieoptionen

Gelangt ein Neugeborenes mit seinem Bilirubin-Spiegel in den therapiebedürftigen Bereich, ist die erste und wichtigste Option die Phototherapie. Entscheidend ist in jedem Fall eine ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr. Nur in wenigen Situationen ist eine Austauschtransfusion notwendig. Andere Therapieoptionen wie die Gabe von Immunglobulinen spielen eine untergeordnete Rolle. Wenn eine eindeutige Ursache für die Hyperbilirubinämie vorliegt, ergeben sich weitere gezielte therapeutische Optionen, vor allem bei Cholestase.

Phototherapie

Durch blaues Licht der Wellenlänge im Bereich von 450–490 nm wird Bilirubin in seiner räumlichen Struktur verändert. Das Umklappen einer Doppelbindung führt zu einer Drehung in einem der äußeren Ringe des Moleküls. Dann ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken nicht mehr möglich und die Moleküle sind deshalb polarer und besser wasserlöslich. Sie können dann auch ohne Bindung an Glukuronsäure, also unkonjugiert, über Leber und Galle ausgeschieden werden. Darüber hinaus können Moleküle durch Fotooxidation in Bruchstücke gespalten werden, was aber eine geringere Rolle spielt (17).

Phototherapie gelingt nur mit blauem Licht (450–490 nm)!

- > **Cave: Kein UV-Licht anwenden (ist schädlich und unwirksam!)**
- > **Tageslicht enthält auch Blau, aber auch das gesamte sonstige Spektrum, der Blauanteil ist zu gering**
- > **Mit Tageslicht bekommt man kranke Neugeborene nicht aus der Gefahrenzone**

Die Strahlungsintensität des Lichtes muss ausreichend sein. Besonders effektiv und mehr oder weniger Standard ist die Einstellung auf 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (1). Bei den meisten Lampen wird der Abstand zum Kind mit 30–40 cm angegeben (z. B. Bililux® Draeger, 470 nm, oder NeoBlue® Natus 455 nm). Es sind die entsprechenden Gebrauchsanweisungen zu beachten. Ferner gibt es in einigen Ländern auch eine Art Lichtmatte mit Fiberoptik, in die das Neugeborene eingewickelt wird (vgl. unten).

In den letzten Jahren hat sich die Verwendung von LED-basierter Phototherapie weitestgehend durchgesetzt, traditionelle Lampen werden kaum noch verwendet. Vorteile der LED-Lampen sind das gleichbleibende Spektrum über die gesamte (längere) Nutzungsdauer, die höhere Lichtintensität des gewünschten Spektrums und die stark reduzierte Wärmeabgabe.

Parallel zur Phototherapie muss für eine ausreichende **Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr** gesorgt werden. Das Bilirubin kann umso besser eliminiert werden, je mehr Nahrung und damit auch Stuhlgang vorhanden ist.

Neugeborenes mit Phototherapie

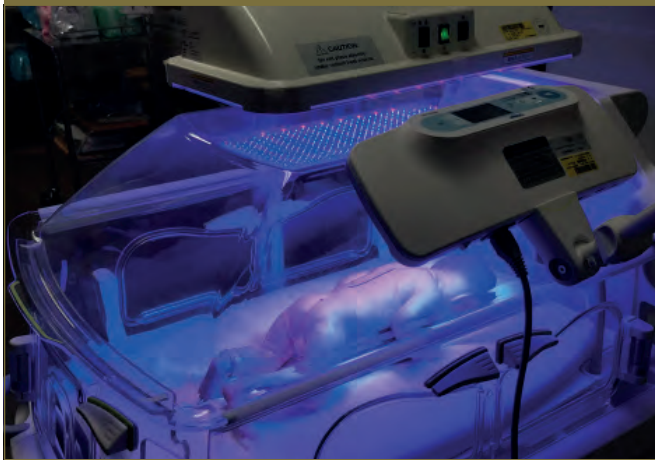


Abb. 16: Phototherapie gelingt nur mit blauem Licht (34).

Stillen (ggf. mit abgepumpter Milch) ist wünschenswert und sollte prinzipiell gefördert werden, wobei gestillte Kinder tendenziell etwas höhere Bilirubin-Werte haben (s. o.).

Formula-Ernährung kann die UGT1A1 im Darm aktivieren und damit zur besseren Ausscheidung des Bilirubins führen (2).

Die Empfehlungen zur Gabe von **Kohlenhydraten** sind nicht einheitlich. Glukose kann intestinale UGT1A1 induzieren im Tiermodell (35). Bei Neugeborenen ist die Effektivität dieser Maßnahme aber wissenschaftlich nicht nachgewiesen. In einigen Abteilungen gibt es Dextroneonat oder Maltodextrin (komplexer Zucker), um die Stuhllentleerung zu beschleunigen, damit das Bilirubin verstärkt ausgeschieden wird. Der Effekt ist allerdings ebenfalls nicht bewiesen.

Ebenso gibt es keine Evidenz für eine i. v.-Flüssigkeitsgabe, die also nur bei sonstiger medizinischer Indikation erfolgen sollte (36).

Ganz wichtig: **Augen abdecken!** Durch die intensive Belichtung kann es andernfalls zur Schädigung der Netzhaut kommen.

Zur Kontrolle des Therapieerfolges werden Bilirubin-Kontrollen nach 6 und 12 Stunden vorgenommen bzw. je nach klinikinternem Standard auch in anderen Abständen. Das Bilirubin wird kapillär oder venös gemessen. Eine transkutane Messung in bestrahlten Bereichen ist ungenau und darf erst 24 Stunden nach Beendigung der Therapie wieder erfolgen. Auch die Abdeckung von Messarealen ist kein sehr zuverlässiger Weg, um transkutane Messungen zu ermöglichen. Wichtig ist natürlich die Kontrolle anderer Parameter, vor allem auch des Blutbildes, um die Entwicklung einer Anämie zu erkennen. Die Bestrahlungsintensität kann gemessen werden.

Wie jede Behandlung hat auch die Phototherapie **Nebenwirkungen**, die allerdings gut zu beherrschen sind. Besonders häufig treten Durchfall (durch vermehrte Peristaltik?), Dehydratation, Exanthem, Überhitzung (bei Verwendung traditioneller Lampen) bzw. Hypothermie (bei LED-Lampen) auf. Das „bronze baby syndrome“ ist eine grau-braune Verfärbung der Haut. Es ist langfristig gutartig und tritt vor allem bei Kindern mit Cholestase auf, also wenn signifikante Mengen von direktem Bilirubin vorliegen. Die Veränderungen sind reversibel.

Durch die Therapie ist die **Mutter-Kind-Beziehung** vorübergehend beeinträchtigt, was man in Kauf nehmen muss und bei guter Kommunikation kein allzu großes Problem darstellen sollte. Immer wieder wurde über langfristige Auswirkungen spekuliert und im ersten Jahrzehnt der breiten Einführung wurden dann auch Risiken benannt, wie z. B. ein deutlich erhöhtes Risiko für die Manifestation eines Diabetes Typ 1 während des gesamten Kindesalters. Durch neuere populationsbezogene, sehr sorgfältig unternommene Untersuchungen mit einer sehr hohen Zahl von Kindern und in verschiedenen Ländern konnte dies eindeutig widerlegt werden (37). Es gibt durchaus perinatale Faktoren, die das spätere Diabetes-Risiko bei Kindern erhöhen. Dazu zählt Adipositas der Mutter, aber auch Infektionen unter der Geburt, nicht aber Hyperbilirubinämie bzw. Phototherapie (38). Auch zahlreiche andere Erkrankungen wurden mit einer Phototherapie in Verbindung gebracht, doch weder Asthma noch Tumoren treten bei Neugeborenen häufiger auf, wenn sie eine Phototherapie bekamen.



Sonnenlicht ist zur Phototherapie nicht geeignet. Der hohe UV-Anteil und die unkontrollierte Erwärmung sind kritische Probleme, eine Dosierung ist kaum möglich. In Ländern mit geringen finanziellen Ressourcen und zuverlässiger mehr oder weniger senkrechter Sonneneinstrahlung kann mittels gefiltertem Sonnenlicht unter guter Temperaturkontrolle eine effektive Phototherapie durchgeführt werden (39).

Eine **heimische Phototherapie** ist bei reifen und sonst gesunden

Kindern möglich, setzt aber ein geeignetes Equipment und entsprechende Strukturen voraus. Ohne tägliche Visite und Kontrolle durch geschultes Fachpersonal und ohne 24/7-Rufbereitschaft kann dies nicht funktionieren. Wenn die Voraussetzungen erfüllt sind, ist dies allerdings eine gute Alternative, um den Neugeborenen einen Klinikaufenthalt zu ersparen (40). Eine solche gut überwachte und begleitete heimische Phototherapie wird auch von den Eltern positiv beurteilt (41).

Austauschtransfusion

In seltenen Fällen reicht die Phototherapie nicht aus. Vor allem bei starker Hämolyse steigt das Bilirubin so schnell an, dass trotz intensiver Phototherapie mit einem weiteren Anstieg des Bilirubin-Wertes gerechnet werden muss. Außerdem gehen durch die Hämolyse Sauerstoffträger in relevantem Ausmaß verloren. Dann ist es notwendig, das Blut des Neugeborenen auszutauschen und auf diesem Wege das Bilirubin zu eliminieren. Dabei wird schrittweise das Blut des Neugeborenen entnommen und durch frisches Spenderblut ersetzt (s. Abb.). Die Austauschtransfusion wird unter intensivmedizinischer Kontrolle nach Protokoll durchgeführt.

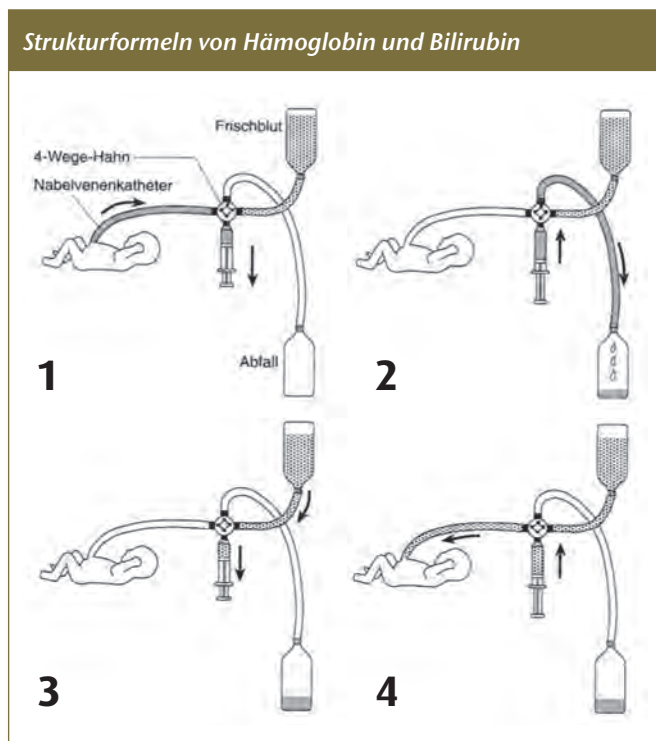


Abb. 17: Bilirubin ist eines der physiologischen Abbauprodukte des Hämoglobins (hier Häm b) (1).

Immunglobuline

Bei Hämolyse durch Blutgruppenunverträglichkeit gibt es die prinzipielle Möglichkeit, die Hämolyse von antikörperbeladenen Erythrozyten zu blockieren, indem man Immunglobuline (IVIg) gibt. Dadurch sollen Fc-Rezeptoren auf den Zellen des retikuloendothelialen Systems in Milz und Leber blockiert werden. Diese eher theoretisch begründete Therapie hat nur einen geringen Effekt. Dagegen stehen die potenziell erheblichen Neben-

wirkungen. Über die allgemeinen Risiken der Immunglobulingabe hinaus sind mehrere Fälle von nekrotisierender Enterocolitis bei reif geborenen Kindern durch IVIG-Gabe beschrieben. Der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen bei *M. haemolyticus neonatorum* kann deshalb nicht empfohlen werden (4).

Supportive Therapie

Eine theoretische Möglichkeit, den Serumspiegel des Bilirubins zu senken, ist die Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA). Diese wirkt im Tierversuch unabhängig von der Aktivität der UGT1A1 (43). Studien bei Neugeborenen gibt es nicht.

Vor einer Generation war die Gabe von Phenobarbital bei Hyperbilirubinämie üblich. Es induziert die UGT1A1 in der Leber, aber relativ langsam und um den Preis von deutlichen Nebenwirkungen. Phenobarbital ist ein Schlafmittel und Antiepileptikum, daher waren viele Neugeborene bei einer solchen Behandlung somnolent, was sowohl die Beurteilbarkeit des Allgemeinzustandes verschlechtert als auch den Nahrungsaufbau erschwert. Diese Behandlung ist heute obsolet und hatte nur in der Zeit vor der Einführung einer effektiven Phototherapie eine gewisse Berechtigung.

„Alternativmedizinische“ Therapie

Es gibt zahlreiche alternativmedizinische Therapien, die bei Neugeborenen-Ikterus vorgeschlagen wurden und werden. Im besten Falle sind sie unschädlich, einige dieser Medikamente können jedoch durchaus Schäden anrichten. Vor allem „pflanzliche“ Medikamente stehen hoch im Kurs. Es wurde tatsächlich auch im Zell- und Tierversuch gezeigt, dass bestimmte chinesische Kräuter einen Effekt auf die Exkretion von Bilirubin haben (44, 45). Bei Menschen oder gar Neugeborenen ist das aber nicht bewiesen. Einige dieser Kräuter werden oft mit verwandten teils stark giftigen Pflanzen verwechselt, sodass sich die Anwendung dieser Zubereitungen bei Neugeborenen verbietet.



13 Organisatorische Präventionsmaßnahmen

- > Die erste Herausforderung ist ein standardisiertes **Identifizieren von Risikokindern**. Dann muss entschieden werden, ob es bei einer rein klinischen Überwachung bleibt oder ob Kontrollen (TcB, kapillär oder venös) nötig sind bzw. in welchen Abständen.
- > Zur Prävention gehört auch die **Verhütung von Komplikationen**. Dies liegt in erster Linie in der Hand der Pädiater bzw. Neonatologen. Bei Einhaltung der Standards für Therapie und Kontrollen können Komplikationen der Hyperbilirubinämie mit großer Sicherheit verhindert werden.
- > Der dritte wichtige Pfeiler der Prävention ist eine strukturierte **Nachsorge**. Nach erfolgreicher Phototherapie kann es gar nicht so selten zu einem erneuten Bilirubin-Anstieg kommen. Dies muss genauso zuverlässig erkannt werden wie auch Probleme bei der Ernährung.

Sehr viele Geburtskliniken bezeichnen sich als „babyfreundlich“. Wird dieser Anspruch in der Realität auch tatsächlich umgesetzt, vermindert dies die Häufigkeit der Hyperbilirubinämie. Zentrale Maßnahmen sind eine bessere Stillberatung, weniger Stress, bessere Fürsorge und eine umfassende Aufklärung der Eltern (46).

Die Familienhebamme hat hier eine hohe Verantwortung, Neugeborene mit behandlungsbedürftiger Hyperbilirubinämie rechtzeitig zu erkennen und für eine zeitnahe Behandlung zu sorgen. Stichworte für eine gute Vor- und Nachsorgestruktur sind:

- > Zuverlässige Strukturen schaffen, damit alle gefährdeten Kinder erkannt und behandelt werden
- > Gute Dokumentation, auch für die weitere Planung einer eventuellen Therapie (u. a. Verwendung des Einlegeblattes, s. Kasten)
- > Übergabeprotokoll bei Abwesenheit, Überweisung etc.
- > Erreichbarkeit regeln
- > Leitlinien beachten (4)

Sobald die Eltern mit ihrem Neugeborenen zu Hause sind, hat die Familienhebamme (und ggf. der Kinderarzt/die Kinderärztin) die Verantwortung übernommen. Entscheidend ist die gute Aufklärung der Eltern, am besten mündlich und schriftlich. Dabei sind die wesentlichen Themen und Inhalte:

- > Bedeutung der Hyperbilirubinämie
- > Bedeutung der ausreichenden Nahrungszufuhr
- > Stillanleitung
- > Warnsymptome, wann die Eltern reagieren müssen (Schlafverhalten = „braves Kind“?, Trinkverhalten, Gewichtsabnahme, Muskeltonus)
- > „red flags“ mit den Eltern verabreden
sofort melden, wenn: schlaff, schrilles Schreien, mag nicht trinken

- > Notwendigkeit von Kontrollen wird durch Hebamme bestimmt, darüber wird auch nicht diskutiert
- Zuverlässige Einhaltung der Untersuchungstermine (in den ersten drei Lebenstagen zwei Besuche täglich)
- > Überprüfen, ob die Eltern alles verstanden und die Fähigkeit haben, richtig und zeitgerecht zu reagieren

Wie wichtig solche guten Strukturen sind, sieht man an der retrospektiven Untersuchung von Haftpflichtfällen. Die wichtigsten Versäumnisse sind demnach: keine Kontrollen, keine Erkennung und Dokumentation von Risikofaktoren, zu späte Erkennung und viel zu späte Konsequenzen, Sonnenlicht statt Phototherapie, organisatorische Mängel im Krankenhaus (zu lange Wartezeiten etc.) (47).

Auch in Ländern mit sehr gut strukturiertem Gesundheitssystem kommt es immer wieder zu Fehlern und Fehleinschätzungen. So fand sich in Schweden bei der landesweiten Nachuntersuchung von 1 Mio. Neugeborenen bei 13 Kindern ein Kernikterus. Ursachen waren bei 6 Kindern eine fehlende Bilirubin-Messung, bei 2 Kindern die fehlerhafte Interpretation des Messergebnisses durch Unkenntnis, bei einem Kind ein zu später Therapiebeginn und bei den restlichen Kindern, die viel zu späte Indikationsstellung zur Phototherapie (48). So nimmt die Häufigkeit gefährlicher Situationen aktuell leider wieder etwas zu.

Blatt zur Einlage in das gelbe Untersuchungsheft

Blatt zur Einlage in das gelbe Untersuchungsheft	
Name:	
Geburtsdatum und -zeit:	
Gestationsalter:	Geburtsgewicht:
Blutgruppe Mutter:	Blutgruppe Kind:
Nächste Messungen (ambulant)	
Wann:	Wo:
TcB über 95. Perzentile	GSB, Wiederholung der Messung nach 12-24 h
TcB über 75. Perzentile	Wiederholung der Messung nach 24-48 h
TcB über 40. Perzentile	Wiederholung der Messung nach 48-72 h
TcB unter 40. Perzentile	Kontrolltermin nach 72-96 h
Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 38 Wochen und bei Neugeborenen mit Hämolyse (etwa stark positiver Coombsstest) sollte innerhalb des angegebenen Intervalls ein früher Zeitpunkt gewählt werden.	
Bilirubinkonzentration – zeitgenaue Einträge:	
<input checked="" type="checkbox"/> Transkutan (TcB),	<input type="checkbox"/> Gesamtbilirubin (GSB), blutig gemessen

Quelle: AWMF-Leitlinie (4)

14 Ausblick

Medizin bedeutet immer auch Fortschritt. Bezüglich Erkennung und Behandlung der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen sollen hier exemplarisch drei neue Entwicklungen genannt werden, wobei nicht alles überall verfügbar ist und manches sich niemals durchsetzen mag:

Die kontinuierliche transkutane Messung

Für hochgradig gefährdete oder schwer kranke Neugeborene ist es wünschenswert, den Bilirubin-Wert kontinuierlich zu messen. Dazu wird der Mess-Sensor auf ein abgedecktes Hautareal, z. B. an der Stirn, aufgeklebt und die Messdaten werden fortlaufend weitergegeben.

Die Smartphone-App

Für Hebammen und Eltern wäre es dem Grunde nach sehr attraktiv, wenn man sein eigenes Smartphone zur Bilirubin-Messung verwenden könnte. Daher wurden und werden verschiedene Apps entwickelt, von denen aber bisher keine wirklich zugelassen ist.

Hauptprobleme bei der Anwendung sind die Beleuchtung (natürlich, künstlich, Schatten, Art der Lichtquelle, Handy-„Taschenlampe“), der Betrachtungswinkel und die Entfernung zur Kamera, die vielen unterschiedlichen Geräte mit sehr unterschiedlichen Kamerasystemen und auch die Hautfarbe des Neugeborenen.

Grundsätzlich gibt es drei Methoden (50, 51, 52)

- > Verwendung einer Farbkarte als „Standardisierung“ für die Kamera
- > Beurteilung eines Fotos der Augen von der Seite und dann nur Verwendung der aufgenommenen Skleren zur Beurteilung
- > Foto mit speziellem Filter direkt aufgenommen, Auswertung online



Abb. 19: Von den bisher entwickelten Apps ist noch keine zugelassen.

Kontinuierliche transkutane Messung

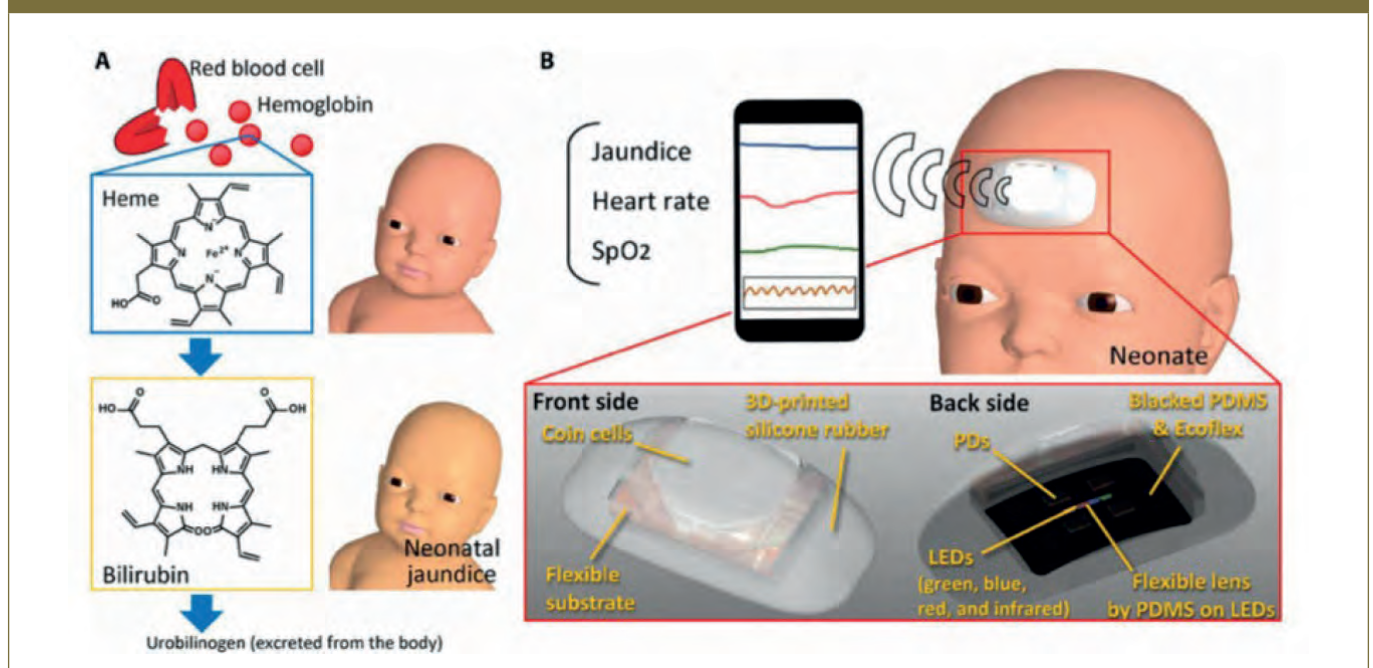


Abb. 18: Ein aufgeklebter Mess-Sensor gibt kontinuierlich Messdaten weiter (49).

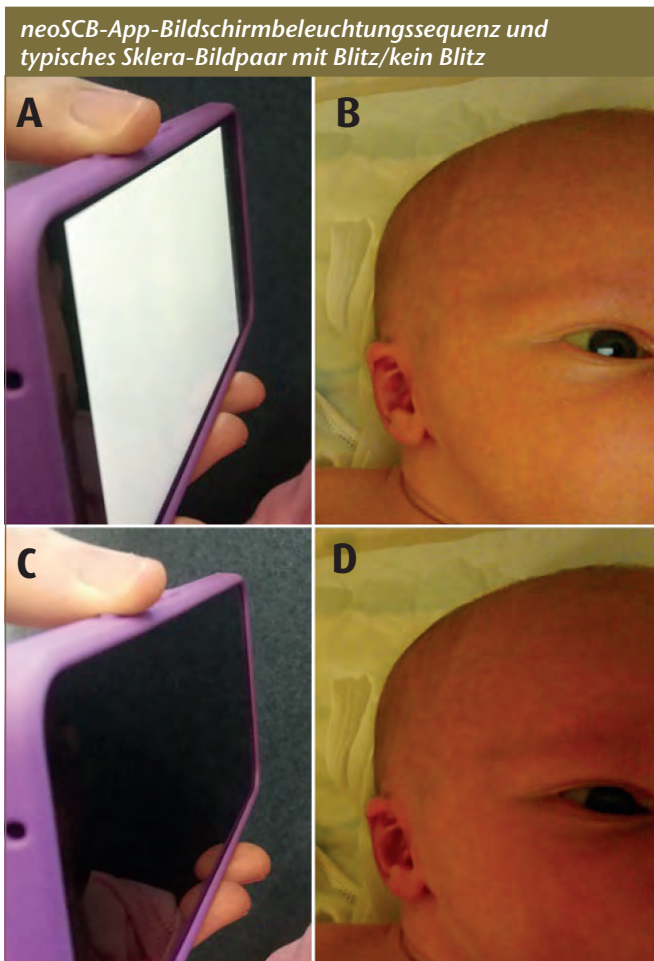


Abb. 20: A) Bildschirmbeleuchtung eingeschaltet für Blitz-Bildaufnahme. B) Beispiel für ein von der App aufgenommenes Blitz-Bild. C) Bildschirmbeleuchtung aus für Bilderfassung ohne Blitz. D) Entsprechendes Bild ohne Blitz, das von der App aufgenommen wurde. (14)

Wichtig für die Smartphone-App ist eine gute Datenbasis von Beispielbildern, an Hand derer die App dann einen aktuellen Wert ausgibt. Dazu sind verschiedene Bilirubin-Werte, unterschiedliche Hauttypen und weitere individuelle Faktoren entscheidend, auch die aktuellen Lichtverhältnisse. Trotz einem KI-basierten lernenden Algorithmus sind kritische Fehleinschätzungen immer noch möglich. Daher haben diese Anwendungen noch keine praktische Bedeutung und sollten auch nicht verwendet werden, letztlich auch aus juristischen Gründen.

Phototherapie mit Lichtmatten

Es gab und gibt viele Versuche, die Phototherapie einfacher zu gestalten und vor allem für die häusliche Anwendung praktikabel zu gestalten. Es gibt allerdings noch viele ungelöste Probleme, z.B. die Gewährleistung der Temperatur-Stabilität (53).



Abb. 21: Management von Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen ab 35 Schwangerschaftswochen (Foto Hersteller: Neolife BiliTool®)



Abb. 22: Der Einsatz des BUBOlight® wurde in einer Machbarkeits- und Sicherheitsstudie untersucht (54).

Die Voraussetzung für jede Art von häuslicher Therapie wird künftig nicht nur die Zulassung und Verfügbarkeit der Geräte sein, sondern auch das Vorhalten einer zuverlässigen Hilfs- und Überwachungsstruktur. Dies ist bislang nur in wenigen Gesundheitssystemen so verankert, dass es wirklich funktioniert und Risiken ausgeschlossen sind.

15 Literatur

1. <https://www.rcsb.org>
2. Fujiwara R, Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia; *Toxicol Appl Pharmacol* 2015 (289): 124-132.
3. Meisel R, Aktuelle genterapeutische Behandlungsansätze bei Hämoglobinoopathien, *Kinder- und Jugendmedizin* 2022;22, 16-22.
4. AWMF-Leitlinie: Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie, Register-Nr. 024/007, Klasse S2k, aktueller Stand 08/2015; verlängert, in Bearbeitung.
5. Iskander I, Serum Bilirubin and Bilirubin/Albumin ratio as predictors of Bilirubin encephalopathy; *Pediatrics* 2014; 134: e1330-e1339.
6. Melter M, Grothues D, Lang T, Knoppke B, Neonatale Cholestase, *Kinder und Jugendmedizin* 2020 (20), 141-59.
7. Karimzadeh P, Bilirubin induced encephalopathy; *Iran J Child Neurol* 2020 (14), 7-19.
8. Wisnowski J, Magnetic resonance imaging of Bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise; *Semin Perinatol* 2014 (38), 422-428.
9. Amin S, Bilirubin binding capacity in the preterm neonate; *Clin Perinatol* 2016(43): 241-257.
10. Das S, Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/Kernicterus; *Diagnostics* 2019, 9, 24; doi:10.3390/diagnostics9010024.
11. Wusthoff C, Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes; *Semin Fetal Neonatal Med* 2015 (20): 52-57.
12. Rose J, Movement disorders due to bilirubin toxicity; *Semin Fetal Neonatal Med* 2015 (20), 20-25.
13. Olds C, Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage; *Semin Fetal Neonatal Med* 2015 (20): 42-46.
14. Outlaw F, Smartphone screening for neonatal jaundice via ambient-subtracted sclera chromaticity; *PLoS ONE* 15(3): e0216970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216970>.
15. Slusher T, Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis; *BMJ Pädiatrisc Open* 2017;1: e000105. doi:10.1136/bmjpo-2017-000105.
16. Shaugnessy E, Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn/ Kernicterus; in Nelson, *Textbook of Pediatrics*, 21th ed., Philadelphia 2020, p. 953-961.
17. Nelson, *Textbook of Pediatrics*, 21th Edition 2020, Vol I, ch. 123.3, p. 953-961.
18. Volpe J, Inder T, Darras B et al.; *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th Edition - September 13, 2017.
19. McCarthy M, Newborn metabolic profile associated with hyperbilirubinemia with and without Kernicterus; *Clin Tranl Sci* 2019(12), 28-38.
20. Miyazono Y, Nationwide survey of late-onset hemolysis in very low birthweight infants; *Pediatrics International* 2021(63), 172-176.
21. McDonald SJ, Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD004074., DOI: 10.1002/14651858.CD004074.pub3.
22. Bolstridge J, A quality improvement initiative for delayed umbilical cord clamping in very low-birthweight infants; *BMC Pediatrics* 2016(16:155)10.1186/s12887-016-0692-9.
23. Binder G, angeborene Hypothyreose – keine Differenzialdiagnose der Cholestase. *MoKi* 2021(169), 657.
24. Lurz E, Bufler P Neonatale Cholestase: Hintergrund, Diagnostik und Therapie; *Monatsschr. Kinderheilk* 2021(169); 275-289.
25. Flaherman V, ABM clinical Protocol 22: Guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation – revised 2017; *Breastfeeding Medicine* 2017 (12) 250-257.
26. Cunningham A, G6PD deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus; *Clin Perinatol* 2016(43): 341-354.
27. Anderle A, Point-of-Care testing for G6PD Deficiency: Opportunities for screening; *Int J Neonatal Screen* 2018(4),34; doi:10.3390/ijns4040034.
28. Jegathesan T, Transcutaneous versus total serum bilirubin measurements in preterm infants; *Neonatology* 2011(118), 443-453.
29. Amin S, Unbound Bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice; *J Pediatr* 2016(173): 84-89.
30. Williams A, The 'Gosset' icterometer: a brief history, *WEMJ* 2016 (115), No 4, article 3.
31. Draeger Medical. JM-105® Draeger (<https://www.draeger.com/Products/Content/jm-105-sw-120-ifu-9510911-de.pdf>, zuletzt aufgerufen am 18.07.2022).
32. Taylor J, Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements; *Pediatrics* 2015 (135), 224-231.
33. McClean S, Cost savings with transcutaneous screening versus total serum bilirubin measurement for newborn jaundice in hospital and community settings: s cost-minimization analysis; *CMAJ Open* 2018 (6), E285-E291.
34. Abe S, Can exchange transfusion be replaced by double-LED phototherapy? *Open Medicine* 2021 (16), 992-996.
35. Aoshima N, Glucose induces intestinal human UDP-glucuronosyltransferase (UGT)1A1 to prevent neonatal hyperbilirubinemia; *Scientific reports*4, 6343; DOI:10.1038/srep06343 (2014).
36. Lai NM, fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinemia (Review); *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD011891. DOI: 10.1002/14651858.CD011891.pub2.
37. Newman T, Phototherapy and risk of type I diabetes; *Pediatrics* 2015(138) e20160687.
38. Waernbaum I, Perinatal risk factors for type I diabetes revisited: a population-based register study; *Diabetologia* 2019(62), 1173-1184.
39. Slusher T, Filtered sunlight versus intensive electric powered phototherapy in moderate-to-severe neonatal hyperbilirubinemia: a randomised controlled non-inferiority trial; *Lancet Glob Health* 2018; 6: e1122-31.
40. Pettersson M, Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates – an unblinded multicentre randomized controlled trial; *European Journal of Pediatrics* 2021 (180), 1603-1610.
41. Noureldein M, Home phototherapy for neonatal jaundice in the UK: a single-centre retrospective service evaluation an parental survey; *BMJ Pediatrics Open* 2021(5), e001027.
42. Illing S, *Kinderheilkunde für Hebammen*, 7. Aufl. Stuttgart 2022, S. 228-237.
43. Schoor L, Potential of therapeutic bile acids in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia; *Scientific reports*: doi.org/10.1038/s41598-021-90687-5.
44. Huang W, A traditional herbal medicine enhances bilirubin clearance by activating the nuclear receptor CAR; *J clin Invest* 2004(113); 137-143.
45. Lazar M, East meets West: an herbal tea finds a receptor; *J Clin Invest* 2004 (113); 23-25.
46. Hudson J, Baby-friendly Hospital initiative is associated with lower rates of neonatal hyperbilirubinemia; *Breastfeeding Medicine* 2020 (15), doi.org/10.1089/bfm.2019.0220.
47. Rennie J, Learning from claims: hyperbilirubinemia and kernicterus; *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104: F202-F204. doi:10.1136/archdischild-2017-314622.
48. Alkén J, Rates of extrem neonatal hyperbilirubinemia and Kernicterus in children and adherence to National Guidelines for screening, diagnosis and treatment in Sweden; *JAMA Network Open* 2019;2(3): e190858. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0858.

49. Inamori G, Neonatal wearable device for colorimetry-based real-time detection of jaundice with simultaneous sensing of vitals; *Sci Adv* 2021(7): eabe 3793.
50. Althnian A, Neonatal jaundice diagnosis using a Smartphone Camera based on eye, skin, and fused features with transfer learning; *Sensors* 2021 (21): 7038. <https://doi.org/10.3390/s21217038>
51. Aune A, Bilirubin estimates from smartphone images of newborn infants skin correlated highly to serum bilirubin levels: *Acta Paediatrica* 2020 (109): 2532–2538.
52. Munkholm S, The Smartphone camera as a potential method for transcutaneous bilirubin measurement: *Plos one*: doi.org/10.1371/journal.pone.0197938.
53. Lecomte F, Phototherapy using a light-emitting fabric (BUBOLight) device in the treatment of newborn jaundice: Protocol for an interventional feasibility and safety study; *JMIR Res Protoc* 2021 May; 10(5): e24808.

Selbsttest

Testen Sie Ihr Wissen! Die Antworten finden Sie unter dem Literaturverzeichnis.

1. indirektes Bilirubin

- A. ist ein Vorprodukt für Steroidhormone
- B. wird bei Cholestase verstärkt gebildet
- C. kann jenseits der Neugeborenen-Zeit unverändert ausgetrennt werden
- D. wird mittels UGT1A1 an Glukuronsäure konjugiert
- E. ist im Gegensatz zu direktem Bilirubin farblos

2. Kernikterus

- A. kann zur Cerebralparese führen
- B. ist oft mit zentraler Hörstörung kombiniert
- C. wird durch indirektes Bilirubin ausgelöst
- D. betrifft nie reife sonst gesunde gestillte Kinder
- E. wird durch Albumin verstärkt

3. Ursachen für eine direkte Hyperbilirubinämie können sein außer

- A. bakterielle Sepsis
- B. Fehlbildungen an den Gallenwegen
- C. Blutgruppenunverträglichkeit im ABO-System
- D. Galaktosämie und andere Stoffwechsel-Erkrankungen
- E. pränatale Infektion mit Zytomegalie

4. Ein Bilirubinwert von 20 mg% (= 310 µmol) am 5. Lebenstag ist

- A. ungefährlich, Kontrollen sind unnötig
- B. ungefährlich bei einem reifen Neugeborenen
- C. weniger gefährlich bei einem Frühgeborenen
- D. Überwachungspflichtig, Kontrolle nach 12 – 24 h
- E. Indikation für eine Austauschtransfusion

5. Ausschluss einer kritischen Hyperbilirubinämie ist möglich durch

- A. durch klinische Einschätzung der Gelbfärbung
- B. bei unkritischen Bilirubin-Werten in den ersten drei Lebenstagen
- C. durch eine kapilläre Blutentnahme
- D. durch frühen Milcheinschuss
- E. Beurteilung mittels einer Smartphone-App

6. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Hyperbilirubinämie sind

- A. Hämolyse
- B. Unreife des Neugeborenen
- C. Hypothyreose
- D. Diabetes der Mutter
- E. südasiatische Herkunft

7. Stillen

- A. schützt vor einem kritischen Ikterus
- B. ist bei Hyperbilirubinämie kontraindiziert
- C. sollte bei Hyperbilirubinämie ergänzt werden durch Supplemente
- D. Abstillen ist bei Phototherapie notwendig
- E. kann den Ikterus verstärken

8. Fototherapie

- A. kann durch Sonnenlicht ersetzt werden
- B. kann zu Durchfall und Flüssigkeitsverlust führen
- C. wird bei Bedarf stundenweise durchgeführt
- D. kann Hauttumoren auslösen
- E. beruht auf der Wirkung von UV-Strahlen

9. die transkutane Bilirubin-Messung

- A. kann an einer beliebigen Körperstelle vorgenommen werden
- B. dient zur Verlaufskontrolle während der Phototherapie
- C. stimmt bei Werten unter 15 mg% gut mit der venösen Messung überein
- D. funktioniert nur bei hellhäutigen Neugeborenen
- E. kann durch das Gosset-Bilimeter ersetzt werden

10. Frühsymptome des Kernikterus sind alle außer

- A. Trinkschwäche
- B. generalisierter Krampfanfall
- C. Lethargie
- D. muskuläre Hypotonie
- E. dyskinetische Bewegungsstörung

