

Aus dem Fachbereich Medizin
Zentrum der Neonatologie des Bürgerhospitals
60318 Frankfurt am Main Nibelungenalle 37-41

Abteilung für Neonatologie
Leiter : Privat - Doz. Dr. med. Werner Rettwitz-Volk

Transkutane Bilirubinmessung bei den Neugeborenen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang
Goethe -Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nasrin Sabet - Gahromi
aus Shiraz / Iran

Frankfurt am Main, 2003

Dekan : Prof. Dr. J. Pfeilschifter
Referent : Priv-Doz. Dr. med. W. Rettwitz-Volk
Koreferent : Prof. Dr. med. E. Siebzehnrübl

Tag der mündlichen Prüfung : 18.02.2004

Danksagung

Herrn Privat- Doz. Dr. med. Werner Rettwitz-Volk, Chefarzt der Abteilung für Neonatologie am Bürgerhospital Frankfurt am Main danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für seine großzügige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Stein, Chefarzt der Abteilung für Frauenheilkunde am Bürgerhospital Frankfurt am Main für die freundliche Genehmigung zur Durchführung der Studie in seiner Abteilung.

*Transkutane Bilirubinmes-
sung
bei den Neugeborenen*

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Fragestellung	1
Physiologische Besonderheiten des Blutes im Kindesalter	2
Bilirubin- Synthese	4
Leberfunktion	7
Perinatale Störung des Bilirubinstoffwechsels	7
Material und Methode	14
Patienten, Methoden	15
Die Methode der transkutanen Bilirubinmessung	15
Die Methode der Bilirubinmessung im Labor	15
III.Ergebnisse	17
IV.Diskussion	41
V.Zusammenfassung	53
Summary	56
VI.Anhang	58
Literaturverzeichnis	59

I. Einleitung und Fragestellung

Physiologische Besonderheiten des Blutes im Kindesalter

Bilirubin- Synthese

Leberfunktion

Perinatale Störung des Bilirubinstoffwechsels

Physiologische Besonderheiten des Blutes im Kindesalter

Die Beurteilung hämatologischer Veränderungen im Kindesalter setzt die Kenntnis der entwicklungsbedingten Besonderheiten des hämatopoetischen Systems voraus. Die Unterschiede im Vergleich zum Erwachsenen sind quantitativer und qualitativer Art.

Funktionelle Besonderheiten der Blutzellen in den ersten Lebensstagen bedingen zusammen mit anderen Faktoren hämatologische Krankheitsbilder, die jenseits des Neugeborenenalters nicht mehr vorkommen. Zudem manifestieren sich die hereditären Defekte des hämatopoetischen Systems im frühen Kindesalter.

Blutbildung und Blut im intrauterinen Leben

Die Blutbildung erfolgt in den ersten Entwicklungswochen zunächst außerhalb des Körpers, vorwiegend im Dottersack, danach in der Leber, im geringeren Maße auch in der Milz (hepatolienale Periode). Vom 5. Monat an tritt zunehmend das Knochenmark in Funktion (myelische Periode), während die Hämatopoese in der Leber bis zur Geburt stetig abnimmt.

Die Hämoglobinkonzentration im Blut stetig im Laufe der intrauterinen Entwicklung von 9-10 g/dl im 3.-4. Monat auf etwa 16 g/dl im 8. Monat. Zu dieser Zeit sieht man im Blutausschlag kernhaltige rote Zellen (rund 0,05 % der Erythrozyten bzw. 20 - 30 Erythroblasten auf 100 weiße Zellen) und eine „Linksverschiebung“ der Granulozyten bis zu den Myelozyten. Beides hängt mit der noch vorhandenen extramedullären Blutbildung zusammen. Im übrigen besteht eine relative Lymphozytose.

Die Erythrozyten des Fetus sind voluminöser als die späteren Lebens und unterscheiden sich auch in bezug auf die Ausstattung mit Hämoglobinen und Zellfermenten.

Fetales Hämoglobin (HbF)

Es differiert in zahlreichen Eigenschaften vom adulten Blutfarbstoff (HbA). Der Ersatz des fetalen Hb durch HbA beginnt bereits intrauterin; bei termingerechte Geburt sind noch 60-80% HbF vorhanden. 4 - 5 Monate nach der Geburt

ist HbF bis auf geringe Reste verschwunden. HbF ist relativ stabil gegenüber Alkalienwirkung; dies wird zur quantitativen Bestimmung ausgenutzt. Außerdem lässt sich HbF zytologisch in den Erythrozyten von Blutaussstrichen darstellen. Die quantitative Bestimmung von HbF ist bei der Diagnostik vor allem von Thalassämien und einigen Hämoglobinopathien wichtig.

Während HbA aus zwei α - und zwei β -Polypeptidketten besteht, besitzt HbF statt der β -Ketten γ -Ketten. Fetales Blut hat eine höhere Sauerstoffaffinität als Erwachsenenblut. Dies liegt zu einem guten Teil daran, daß die γ -Ketten nicht mit 2,3-diphosphoglycerat reagieren, während in Erwachsenenerythrozyten durch Reaktion der β -Ketten mit dieser Substanz die Sauerstoffaffinität gesenkt, d.h. die O_2 -Dissoziationskurve nach rechts verschoben wird.

Blutbildung nach der Geburt

Unter normalen Verhältnissen ist im postfetalem Leben die Hämatopoese auf das Knochenmark beschränkt. Bei Kindern kann unter erhöhten Anforderungen auch eine extramedulläre Blutbildung in Leber und Milz auftreten, und zwar um so leichter, je jünger die Kinder sind. Das macht sich durch Erscheinen von kernhaltigen roten Zellen und von Myelozyten im Blutbild bemerkbar. In den ersten Lebensstagen sind Hb-Konzentration und Hämatokrit im Kapillarblut um 10 - 15 % höher als im Venenblut. Diese Differenz verschwindet innerhalb weniger Wochen.

Bilirubin-Synthese

Die Bilirubin-Synthese geschieht in den Reticulumzellen praktisch aller Organe in einem enzymatischen Zwei - Schritt - Prozeß . Zuerst bindet sich Häm an der Membran - gebundener Enzym, (in der) Häm- Oxygenase. Das Eisen- III - Häm (Fe³⁺) wird zu Eisen II - Häm (Fe²⁺) reduziert und an die Oxidationsreaktion von NADPH zu NADP gekoppelt, die durch die NADPH Zytochrom-c P450 Reduktase katalysiert wird .Das Eisen II - Häm durchläuft dann eine alpha-spezifische oxidative Spaltung und bildet equimolare Anteile von Biliverdin und Kohlenmonoxid (CO) , welche dann über die Lunge ausgeatmet wird. Das Biliverdin wird rasch durch die zytosolische Enzym - Biliverdin-Reduktase zu Bilirubin reduziert. Anhand der Messung des ausgeatmeten Kohlenmonoxid erhält man eine guten Anhaltspunkt für den Häm - Abbau und die Bilirubinsynthese. Das produzierte CO bindet sich an das zirkulierende Hämoglobin und bildet Karboxyhämoglobin (COHB), bevor es über den pulmonalen Gasaustausch abgegeben wird .

Die Einleitung der Häm - Oxygenase erfolgt rasch durch eine Anzahl von Substanzen , u.a. von bakteriellen Toxine, Stress, Fieber und Hunger. Zusätzlich ist das Häm selbst wichtigste Induktionsagens für die Häm-Oxygenase.

Bilirubintransport im Plasma

Nach dem Zwei-Schritt-Abbau des Häm gelangt das Bilirubin von der Reticulumzellen in den Blutkreislauf und wird für den Transport an ein Trägerprotein, Albumin, gebunden. Das Alpha-fetoprotein spielt wahrscheinlich auch eine Rolle beim Bilirubintransport in der Neonatalperiode .

Ein kleiner Anteil Bilirubin ist im Plasma frei oder nicht gebunden und kann ins Gehirn gelangen und dort neuronale Schäden verursachen. Zunächst ging man davon aus, bei Azidose würde Bilirubin vom Albumin getrennt, jedoch haben diverse Studien ergeben, daß die Bindung an das Albumin durch Veränderungen der Wasserstoff-Ionenkonzentration im physiologischen pH-Bereich nicht wesentlich beeinflusst wird.

Bilirubintransport in der Leber

Im Bereich der Leber wird das Bilirubin an der Sinusoid-Membran aufgefangen, jedoch gelangen dann ca. 40% des Pigmentes zurück ins Plasma. Der Albumin-Bilirubin-Komplex scheint sich besser an die spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche der Sinusoid-Membran der Leberzellen zu binden als das Bilirubin alleine.

In der Leberzelle, der einzigen Zelle im Körper, die zu einem effizienten, hochwirksamen Stoffwechsel und exkretorischen Transport des Bilirubins in der Lage ist, finden Aufnahme, Konjugation, Stoffwechsel und Exkretion des Bilirubins statt. Beim Neugeborenen ist jeder dieser Schritte im Vergleich zum Erwachsenen von geringer Wirkung. Für den Transport des Bilirubins vom Plasma in die Leberzelle ist die Trennung des Bilirubins vom Albumin, sein Andocken und der Durchgang durch die Leberzellmembran und seine Aufnahme in das Zytoplasma erforderlich. Das Bilirubin bindet sich hauptsächlich an die Glutathion-S-Transferase und verhindert so den Rückstrom des Bilirubins in das Plasma. An die Membranen des endoplasmischen Reticulums wird das Bilirubin durch das intrazelluläre Protein, Ligandin, transportiert und wasserlöslich gemacht.

Die Bildung der Bilirubin-Glykosiden wird durch die UDP-Glykosyltransferase katalysiert. Das Monoglucuronid kann durch das gleiche Enzymsystem in Diglucuronid umgewandelt werden, das in die Galle abgegeben wird. Bei Neugeborenen ist das Monoglucuronid das vorherrschende Konjugat. Wenn ein Mangel an hepatischer Glucuronil-Transferase mit einer deutlich erhöhten Bilirubinmenge auftritt, kommt es zu einer Hyperbilirubinämie, was zur Gelbsucht führt.

Außerdem ist das konjugierte Bilirubin instabil und wird leicht zu unkonjugiertem Bilirubin hydrolysiert; beides geschieht spontan und unter dem Einfluß des Darmenzym Beta-Glucuronidase, welches bei Neugeborenen in zehnmal höherer Konzentration existiert als bei Erwachsenen. Weiterhin ist der Darm bei Neugeborenen im wesentlichen steril, und das Bilirubin wird nicht in lösliche Produkte, wie Urobilinogen und Stercobilin durch Darmbakterien, besonders der Clostridial-Organismen, umgewandelt.

Durch das Zusammenspiel dieser Faktoren erhöht sich die Menge des unkonjugierten Bilirubins im Darm, welches leicht von der Schleimhaut aufgenommen und über die Portarzirkulation zur Leber zurückgeführt wird. Die enterohepatische Bilirubin-zirkulation kann beim Neugeborenen bis zu 9 Wochen anhalten.

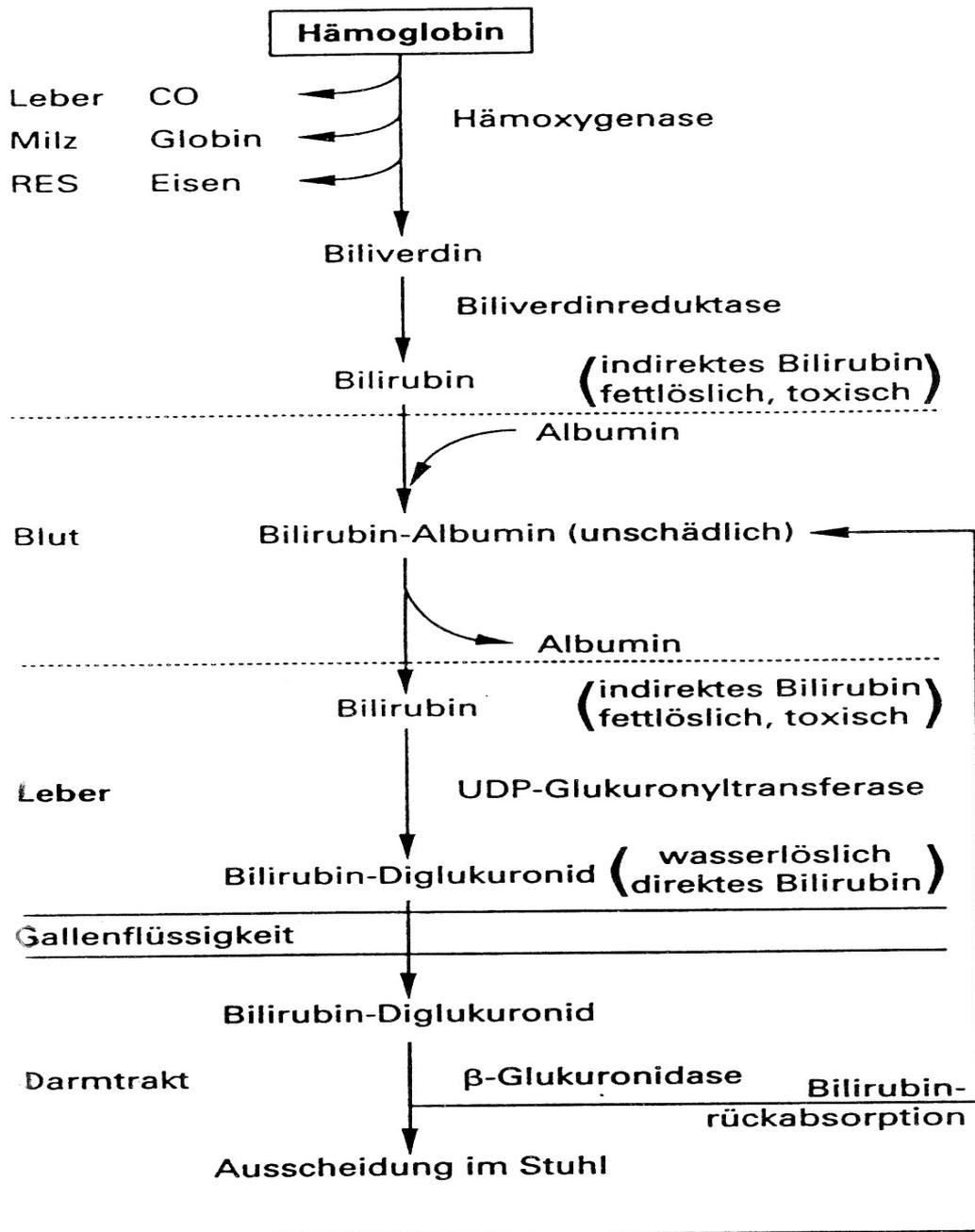


Abb. 1

Vereinfachte Darstellung des Hämoglobin- und Bilirubinstoffwechsels bei Neugeborenen einschließlich des in dieser Lebensphase noch bedeutsamen enterohepatischen Kreislaufs

Leberfunktion

Die fetale Leber ist, wie alle wachsenden Gewebe, reich an Enzymen, die für die Synthese von DNA, Polyaminen und Pentosen sowie für die Energiegewinnung via Glykolyse notwendig sind. Sie ist noch kaum für die intrauterin wenig geforderte Glukoneogenese, für die Fettsäuresynthese und für „ Entgiftungsleistungen „ ausgestattet. Diese Funktionen müssen entsprechend den postnatalen Anforderungen erst entwickelt werden.

Perinatale Störung des Bilirubinstoffwechsels

Eine vorübergehende Hyperbilirubinämie tritt bei 60% bis 70% der reifen Neugeborenen und praktisch bei allen Frühgeborenen auf. Etwa 70% des Bilirubins stammt aus dem Zerfall des Blutzellen-Häms, der Rest aus der Umwandlung anderer Hämoproteine , einschließlich Myoglobin , Zytochrome Katalase, Zyklooxygenase , Stickoxyd-synthese und Peroxidasen . Dieser vorübergehende Anstieg hängt u.a. mit folgenden Faktoren zusammen:

- der abrupten Beendigung der Bilirubinreinigung durch die Plazenta ,
- der kürzeren Lebensdauer der roten Blutkörperchen von nur etwa 70 bis 90 Tagen,
- der erhöhten Zirkulationsmenge der roten Blutkörperchen ,
- der vorübergehenden Unfähigkeit der Aufnahme durch die Leber, der Enzym - Konjugation und -Ausscheidung, sowie des Fortbestehens der enterohepatischen Bilirubin- Zirkulation.

Man betrachtet den Neugeborenenikterus als physiologisch, wenn zwischen den 3. und 6. Lebenstag beim Termingeborenen des Gesamtbilirubin unter 13 mg / dl, beim Frühgeborenen unter 15 mg / dl bleibt und zum 14. Tag Normalwerte erreicht sind.

Eine noch „physiologisch“ aussehende Hyperbilirubinämie kann gleichwohl pathologische Ursachen haben.

Alle Prozesse, die zu einem erhöhten Blutabbau führen, erzeugen beim Neugeborenen aufgrund der bei ihm gegebenen Bedingungen eine sich rasch verstärkende Hyperbilirubinämie.

Ikterus beim Neugeborenen ist aus zwei Gründen zu beachten:

- Die Hyperbilirubinämie kann zum Kernikterus führen.

- Die Gelbsucht kann Indikator einer behandlungsbedürftigen Grundkrankheit sein.

Icterus Neonatorum

Die während der ersten Tage noch geringe Detoxikationskapazität ,die u.a. auf einem Mangel an Aktivität der Glukorynoltransferase beruht , macht sich bei etwa der Hälfte aller Kinder in einem um den 3. Tag deutlich sichtbaren Ikterus von Haut und Skleren bemerkbar .

Das vor allem aus dem Erythrozythenabbau anfallende Bilirubin wird vorübergehend unzureichend in ausscheidungsfähigen Gallefarbstoff umgewandelt. Im Serum reifer Neugeborener findet sich dann im Mittel etwa 7 mg / dl Bilirubin, doch sind Werte über 10 mg / dl keine Seltenheit. Im Harn wird keine unkonjugiertes Bilirubin ausgeschieden, doch können die Zellen des Sediments gelb gefärbt sein. Der Neugeborenenikterus (Icterus neonatorum simplex) klingt wenige Tage später ab.

Bei Frühgeborenen pflegt der Ikterus stärker zu sein, seinen Höhepunkt später zu erreichen und länger anzuhalten: Bei einer Dauer von über 10 Tagen spricht man von Icterus prolongatus . Ein Ikterus, der bereits am ersten Tag auftritt (Icterus praecox) , erfordert in jedem Fall die diagnostische Klärung und meist eine therapeutische Intervention.

Der Neugeborenenperiode wichtige Ursachen eines verstärkten oder verlängerten Ikterus

Vermehrung des indirekten Bilirubins

Hämolyse

- Blutgruppenunverträglichkeit (Rh, ABO, andere).
- Hereditäre hämolytische Anämie (Sphärozytose, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase -Mangel , Pyruvat-Kinase-Mangel , α -Thalassämie) .
- Infektion (bakterielle und virale Sepsis) .
- Vermehrte Anfall von abzubauenden Erythrozyten
- Polyglobulie , Hämatome.

Gestörte Bilirubinaufnahme in der Leberzellen und gestörte Bilirubinkonjugation

- Hereditärer Defekt (Crigler-Najjar-Syndrom)
- Hypothyreose, Hypopituitarismus
- Infektion

- Transitorische familiäre Hyperbilirubinämie
- Hyperinsulinismus (diabetische Mutter)
- Medikamente (z.B. Sulfonamide).

Vermehrte enterale Rückresorption von Bilirubin

- Gastrointestinale Obstruktion
- Hunger.

Unklare Ursache

- Muttermilchikterus

Vermehrung des Bilirubins mit hohem Anteil an direktem Bilirubin

Intrahepatische Cholestase

- Neonatale Hepatitis , infektiöse Hepatitis
- Zytomegalie , Röteln, Toxoplasmose
- Galaktosämie, Fructoseintoleranz, Tyrosinose, Antitrypsin-Mangel
- Parentrale Ernährung
- Intrahepatische Gallenganghypoplasie

Extrahepatische Galleflußstörung

- Gallengangatresie
- Tumoren, Choledochuszyste
- Zystische Fibrose.

Bilirubinenzephalopathie und Kernikterus

Bilirubin verursacht in vitro eine Depression der Zellatmung, eine Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung, es hemmt zahlreiche Enzyme und die DNA -Synthese.

Im Zentralnervensystem verursacht es Schäden, die sich als Enzephalopathien äußern, mit Lethargie, Muskelrigidität, Opisthotonus, schrillum Schreien, Fieber und Krämpfen. Die durch Inhibition der geschädigten Zellgebiete in den Stammganglien des Gehirns durch Bilirubin erzeugte Gelbfärbung nennt man Kernikterus. Unbehandelt sterben viele Kinder, und viele Überlebende entwickeln eine Choreoathetose, Taubheit und / oder eine mentale Retardierung.

Dieser eindeutige Sachverhalt darf nicht darüber hinweg täuschen , dass man von den Mechanismen , mit denen Bilirubin in vivo seinen toxischen Effekt auf Zellen ausübt, bisher wenig weiß. Toxische Wirkung hat wohl nur das schwer nachweisbare „ freie“ nicht an Protein gebundene nichtkonjugierte Bilirubin , und Voraussetzung für einen ist die Passage der Blut-Hirn-Schranke. Deshalb tragen Faktoren , die beides begünstigen, zum Schaden wesentlich bei . Das sind: Hypalbuminämie, Azidose, Hypoxie, Hyperkapnie, Hyperosmolarität, intrazerebrale Blutung, Unreife, Sepsis, Hypothermie.

Man muss beim Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie die Gesamtsituation und die Symptomatik berücksichtigen, „kritische“ Grenzwerte von Bilirubin lassen sich nicht verbindlich definieren.

Diagnose und Differentialdiagnose

Besondere Aufmerksamkeit ist geboten wenn :

- Der Ikterus während der ersten 24 Stunden auftritt,
- Die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum um mehr als 5 mg/dl täglich zunimmt,
- Die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum beim Termingeborenen 12,9 mg/dl, beim Frühgeborenen 14,9 mg/dl übersteigt,
- Das „direkte“ Bilirubin mehr als 2 mg/dl beträgt,
- Ein termingeborenes Kind länger als eine Woche, ein Frühgeborenes länger als 2 Wochen ikterisch ist.

In diesen Fällen sind, außer häufigen Bilirubinkontrollen, auch weitere Untersuchungen indiziert wie z.B.

- Bilirubin im Serum – gesamt und direkt
- Blutgruppe von Mutter und Kind
- Coombs-Test
- Blutbild, Blutkultur
- Infektionsserologie (Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalie, Lues)
- Galaktose-1-phosphaturidyltransferase in Erythrozyten
- TSH - T4
- Tyrosin, Alpha-1-antitrypsin
- Sonographie der Leber.

Therapie der Hyperbilirubinämie

- Hemmung der Hämoxygenase durch Metallo-Protoporphyrine
- Induktion der Glukuronyltransferase durch Barbiturate oder Nicethamid
- Gabe von D - Penicillamin
- Enterale Applikation von Colestryamin oder Agar- Agar
- Frühzeitige Ernährung sowie Gabe von Glukoselösung und/ oder Tee
- Darmspülung zur beschleunigten Mekonientleerung
- Fototherapie mit Blau-, Weiß- oder Grünlicht

- Austauschtransfusion.

Fototherapie

Licht wandelt durch eine fotochemische Reaktion (Fotoisomerisation) das praktisch unlösliche Bilirubin in eine wasserlösliche Form um. Dadurch wird eine Ausscheidung über Galle und Harn ohne Glukuronisierung in der Leber möglich. Maximal wirksam ist der blaue Anteil des Spektrums beim Bilirubinabsorptionsgipfel 460 nm. Der Effekt ist abhängig von der bestrahlten Oberfläche, der vorhandenen Bilirubinmenge und der effektiven Bestrahlungsstärke.

Die Fototherapie ist die häufigste Behandlungsmaßnahme auf einer Neugeborenenstation ; etwa 50% der in eine Kinderklinik verlegten Neugeborenen werden bestrahlt. Die Fototherapie ist relativ einfach durchzuführen, vergleichsweise risikoarm und nachweislich wirksam.

Indessen sind Langzeitwirkungen noch nicht auszuschließen. D.h. die Therapie muß indiziert sein und braucht Überwachung. Krankheiten, die eine spezifische Behandlung benötigen, dürfen nicht übersehen werden. Einem erhöhten Wasserverlust (durch die Haut, über den Darm) ist mit erhöhter Zufuhr zu begegnen. Vorübergehend kann lactosearme Nahrung angezeigt sein. Die Augen des Kindes müssen abgedeckt werden.

Indiziert ist die Fototherapie, wenn der Serumbilirubinwert etwa 25% unter der „Austauschgrenze“ liegt. Man kann mit einer Abnahme des Bilirubinspiegels um etwa 3-4 mg/dl innerhalb 8-12 Stunden rechnen bzw. einer äquivalenten Bilirubinelimination. Regelmäßige Kontrollbestimmungen sind nötig. Die Bestrahlungsdauer ist auf die kürzest mögliche Zeit zu begrenzen. Eine Fototherapie ist desto wirksamer, je höher die Bilirubinspiegel ist. Prophylaktische Fototherapie ist wertlos.

Mögliche Nebenwirkung einer Fototherapie

- Verschiebung des Wasser- und Elektrolythaushaltes
- Dermatitis Solaris
- Netzhautschädigung
- Bildung von Cu-Protoporphyrin (Bronzebaby)
- Verlust von Riboflavin und Pyridoxin
- Entstehung von freien Radikalen
- Oxydation von freien Fettsäuren
- DNS-Brüche und erhöhte DNS-Synthese

- Schädigung der membrangebundenen ATPase
- Vorzeitiger Stillabbruch .

Blutaustauschtransfusion

Sie ist die wirksamste Maßnahmen zur Entfernung von unerwünschten Substanzen und Elementen im Blut und Gewebe . Unter streng sterilen Bedingungen wird über einen Nabelvenenkatheter mit Blut der adäquaten Blutgruppe in Portionen von 10-20 ml ausgetauscht . Bei hydropischen bzw. stark anämischen Kindern wird der Austausch mit Erythrozytenkonzentrat begonnen.

Nach Blutaustauschtransfusion wird oft eine Thrombozytopenie und eine Anämie beobachtet, als Folge eine Markdepression und / oder verbliebener Antikörper. Die Kinder benötigen ab 6. Woche eine Eisensubstitution.

Phenobarbital

Medikamente zur Induktion der Glukuronyltransferase sind , allerdings weniger bei Frühgeborenen, effektiv, wenn sie der Mutter mindestens 2 Wochen vor der Entbindung verabreicht werden . Eine generelle Prophylaxe ist nicht praktikabel.

Transkutane Bilirubinmessung

Der Icterus neonatorum ist die bei weitem häufigste Adaptationsstörung des Neugeborenen, wobei bis heute keine endgültige Übereinstimmung besteht , ab welchem Bilirubinspiegel ein Ikterus Krankheitswert besitzt . Bei kaum einem Problem in der Neugeborenenperiode besteht so ein Missverhältnis zwischen Überdiagnostik, Übertherapie und Kosten und dem möglichen Risiko für das Kind.

Unnötige Klinikaufenthalte wegen einer Bilirubinämie mit Trennung von Mutter und Kind können verstärkt zu einem gestörte Mutter- Kindverhältnis führen. Eine rationalere und zugleich biologisch orientierte Einstellung gegenüber dem Neugeborenenikterus und Berücksichtigung der jeweiligen Risiken und der Ursachen sollten dazu beitragen, nicht nur Kosten zu sparen, sondern vor allem Mutter und Kind vor unnötiger Belastung zu bewahren.

Die Einführung der transkutanen Bilirubinmessung in Säuglingsabteilungen soll folgenden Erwartungen erfüllen :

- Sicheres Erfassen von Neugeborenen mit erhöhtem Serumbilirubin,

- Reduktion der Zahl unnötiger schmerzhafter kapillärer Blutentnahmen,
- Frühere Entlassung von Mutter und Kind,
- Ambulante Weiterbetreuung,
- Schnelle, überall verfügbare Möglichkeit der Bilirubinbestimmung,
- Kostengünstiger Betrieb des Gerätes.

II. Material und Methode

Patienten, Methoden

Die Methode der transkutanen Bilirubinmessung

Die Methode der Bilirubinmessung im Labor

Patienten, Methoden

Es wurden retrospektiv die Krankenakten von 639 Neugeborenen ausgewertet, die in der Zeit vom 1. Januar bis zum 31. Dezember 1999 in der Frauenklinik des Bürgerhospitals Frankfurt a. Main geboren wurden. Hierbei wurden die transkutan gemessenen Bilirubinwerte den gleichzeitig bestimmten laborchemischen Werten für das Gesamtbilirubin gegenübergestellt. Die Gruppen der korrelierenden Laborwerte wurden mittels des Hahn-Prognose-Intervall - Verfahrens für Methodenvergleichstatistisch untersucht. Hierbei wurde zusätzlich zu einem 95 % Vertrauensintervall (97.5 % als einseitiger Bereich) ein p-Wert von 0.998 verwendet, der in einem einseitigen Ansatz einem p-Wert von 0.999 entspricht und somit ein Vertrauensintervall von nahezu 100 % erreicht wird. Die Grenzwerte für das Gesamtbilirubin wurden den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften entnommen.

Die Methode der transkutanen Bilirubinmessung

Die durch Bilirubin verursachte Gelbfärbung der Haut wurde mit einem Gerät mit Hilfe von Lichtreflektion und spektraler Filtration objektiviert. Diese Methode wurde erstmals 1980 vorgestellt. Dieses Gerät (Air Shields Transkutan - .Bilimeter von Minolta ,Gewicht: 300 g) wird auf die Haut aufgesetzt und sendet einen gebündelten Lichtblitz aus einer Xenonröhre.

Das kurz erleuchtete Haut- und Unterhautgewebe reflektiert das Licht und das Messgerät wandelt dieses in digitale Messzahlen um.

Gemessen wurde in dieser Studie an der Stirn , denn an dieser Körperregion ist am frühesten ein Ikterus erkennbar .Hautdicke und Hautfarbe beeinflussen den tcB-index. Das reflektierte Licht ist abhängig von Messstelle , Gestationsalter und Geburtsgewicht

Die Methode der Bilirubinmessung im Labor

Für die Vergleichsmessung wurde eine kapilläre Blutentnahme und eine Bilirubinmessung im Labor verwandt. Diese werden üblicherweise aus der Ferse vorgenommen. Nachblutungen und Infektionen der Inzisionsstelle sind nicht selten.

Erst wird der Haut hyperämisiert, dann Inzision mit einer 2 mm lange Klinge und Auffangen der Blutropfen in einer Glaskapillare , dann Bilirubinmessung im Labor.

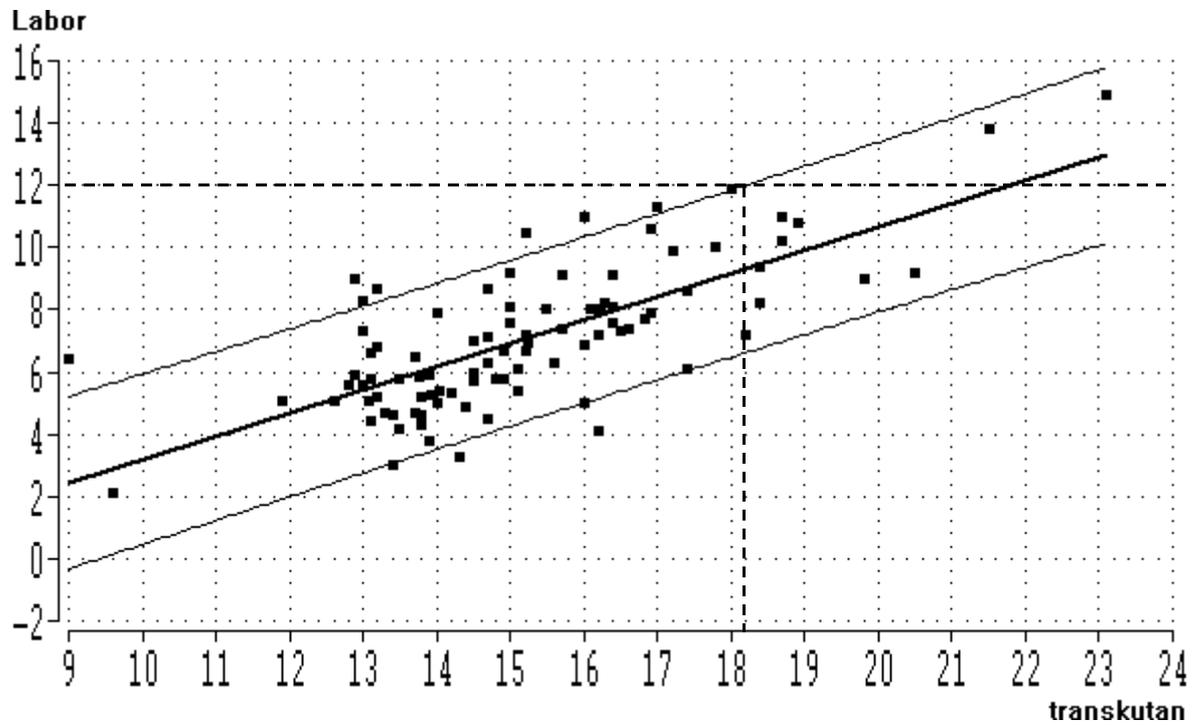
Die Transkutanbestimmung wurden mit der Blutentnahme zusammengelegt. Aus den vorhandenen transkutane Bilirubinmessung und Serumbilirubinwerten wurden Eichkurven für Neugeborenen erstellt.

III. Ergebnisse

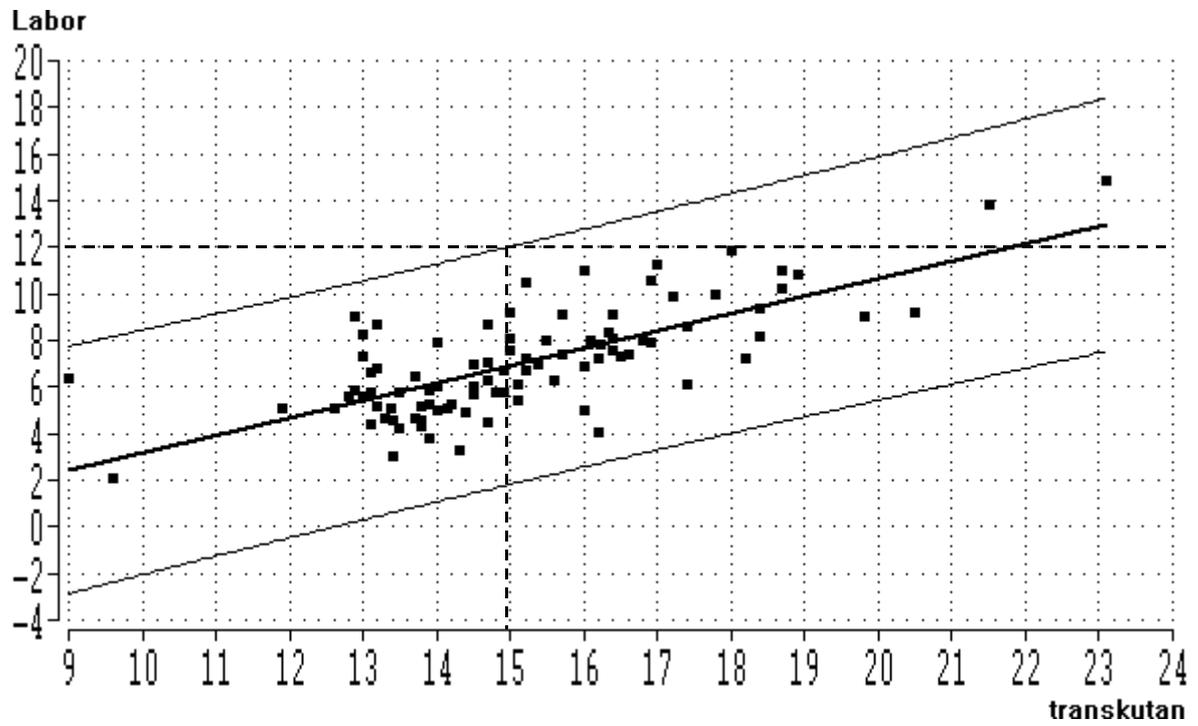
Ergebnisse

Insgesamt konnten 314 vergleichende Bestimmungen von 639 Neugeborenen untersucht werden. Hierbei entfielen auf den 2. Lebenstag 92 Bestimmungen, auf den 3. Lebenstag 100, auf den 4. Lebenstag 76 Bestimmungen, auf den 5. Lebenstag 29 Bestimmungen und auf den 6. Lebenstag 17 Bestimmungen. 27 Neugeborene hatten ein Geburtsgewicht von weniger als 2500 g, 38 Neugeborene wurden vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren. Da ausschließlich die oberen Grenzwerte definiert werden sollten wurde auf die Berechnung von Korrelationskoeffizienten verzichtet, die Regressionskoeffizienten sind jeweils angegeben.

Die 92 Bestimmungen des 2. Lebenstages zeigten das folgende Ergebnis: bei einer Interventionsgrenze von 12 mg/dl Gesamtbilirubin ergab sich für die transkutane Bestimmung ein Wert von 18.2 mg/dl, wenn eine Sicherheit von 95 % zugrunde gelegt wurde (Abb.2), und bei einer Sicherheit von 99.9 % lag der transkutane Wert bei 14.9 mg/dl . (Abb. 3).



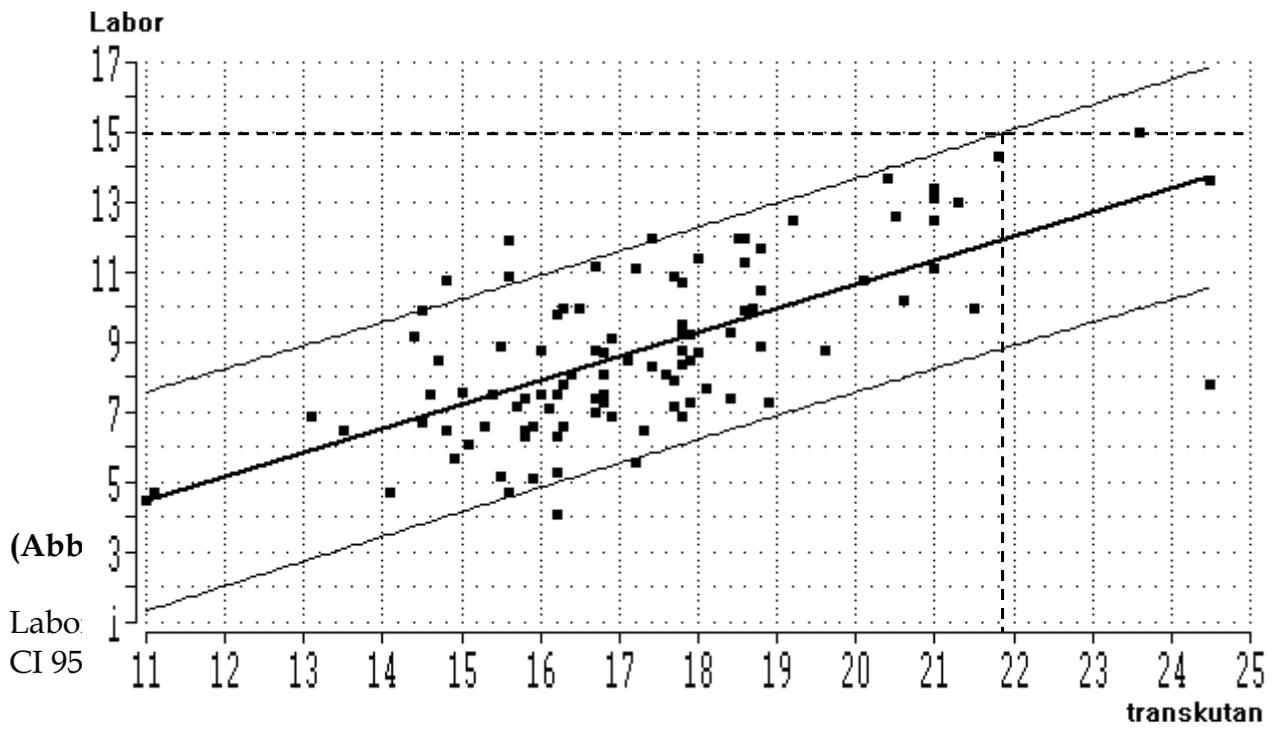
Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 2. Lebenstag
CI 95 %
Der Regressionskoeffizient beträgt 0.746.

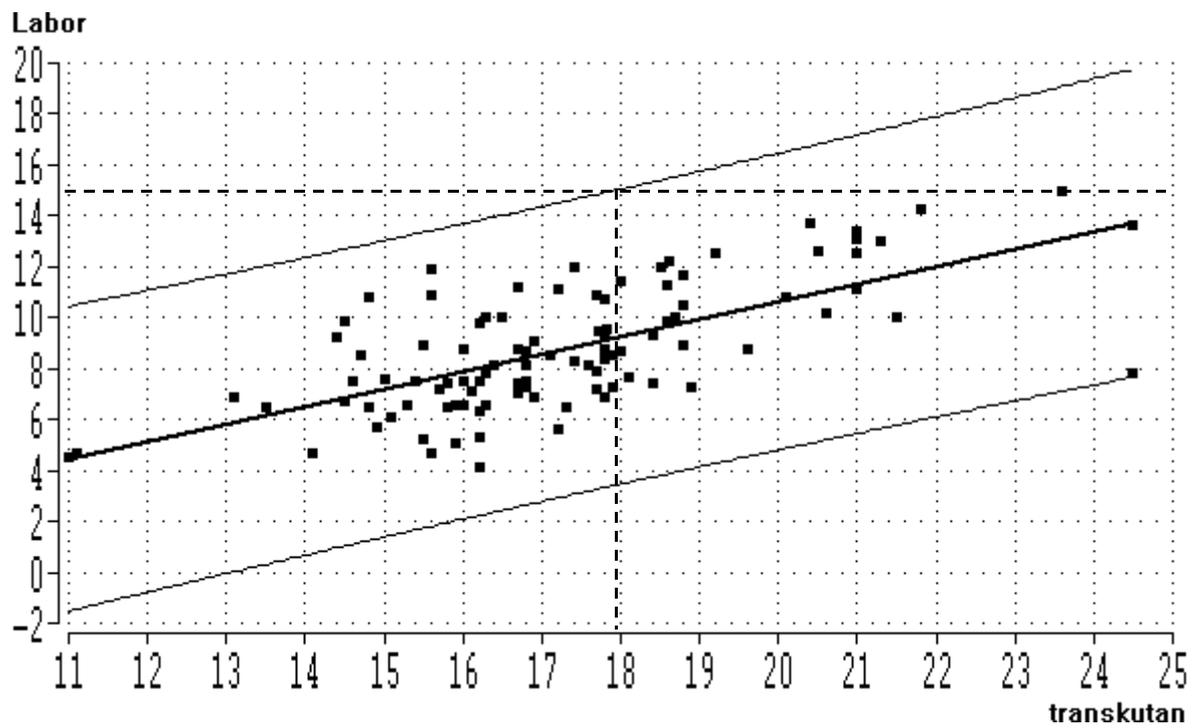


Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 2. Lebenstag
CI 99.9 %

Am 3. Lebenstag wurden 100 Bestimmungen durchgeführt, die Interventionsgrenze liegt bei 15 mg/dl. Bei einer 95 %-igen Sicherheit liegt der transkutane Grenzwert bei 21.8 mg/dl (Abb.4), bei 99.9 %-iger Sicherheit bei 17.9 % (Abb. 5).

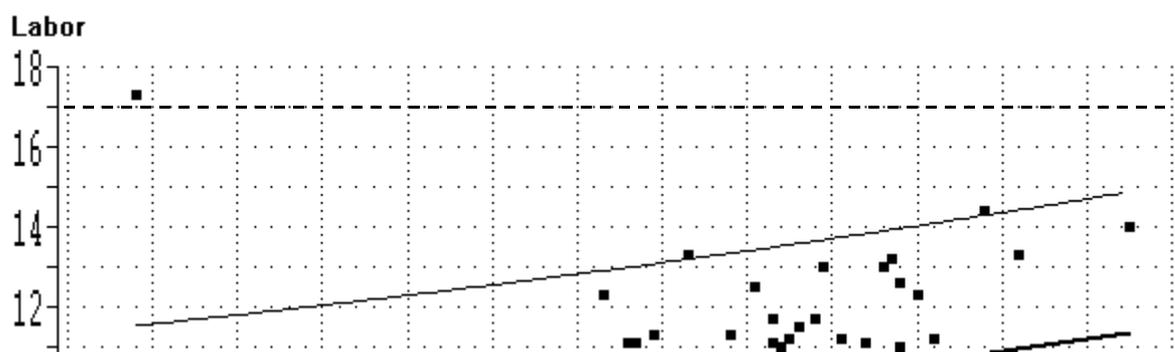
Der Residuen-Ausreißer-Test (Grubbs/David) zeigt hier einen Ausreißer, der in der Analyse nicht korrigiert wurde, da der kritische Wert für die Laborbestimmung nicht überschritten wurde. Der Regressionskoeffizient beträgt 0.696.





Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 3. Lebenstag
CI 99.9 %

Die 75 simultanen Bestimmungen am 4. Lebenstag mit einer Interventionsgrenze von 17 mg/dl zeigten für eine Sicherheit von 99.9 % einen Transkutanwert von 19,2 mg/dl. (Abb. 7) für das obere 95 %-Prognose-Intervall lässt sich keine Grenze ermitteln (Abb.6).

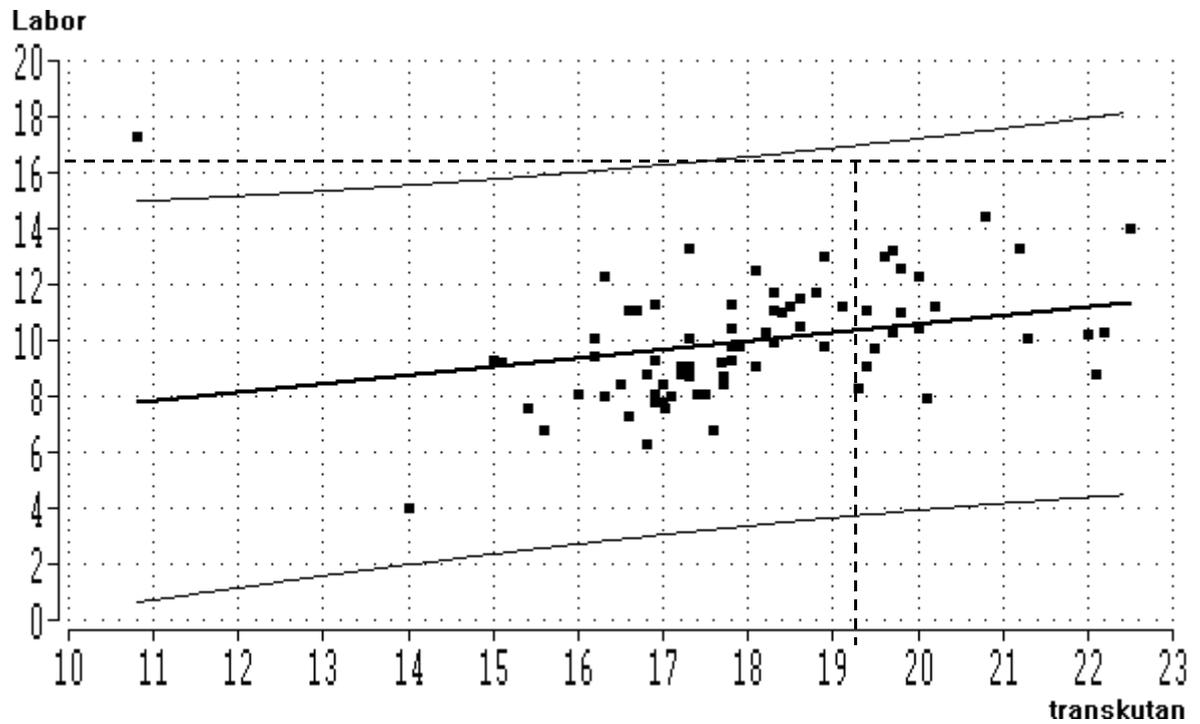


(Abb. 6)

Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 4. Lebenstag

CI 95 %

Der Regressionskoeffizient liegt bei 0.3015.



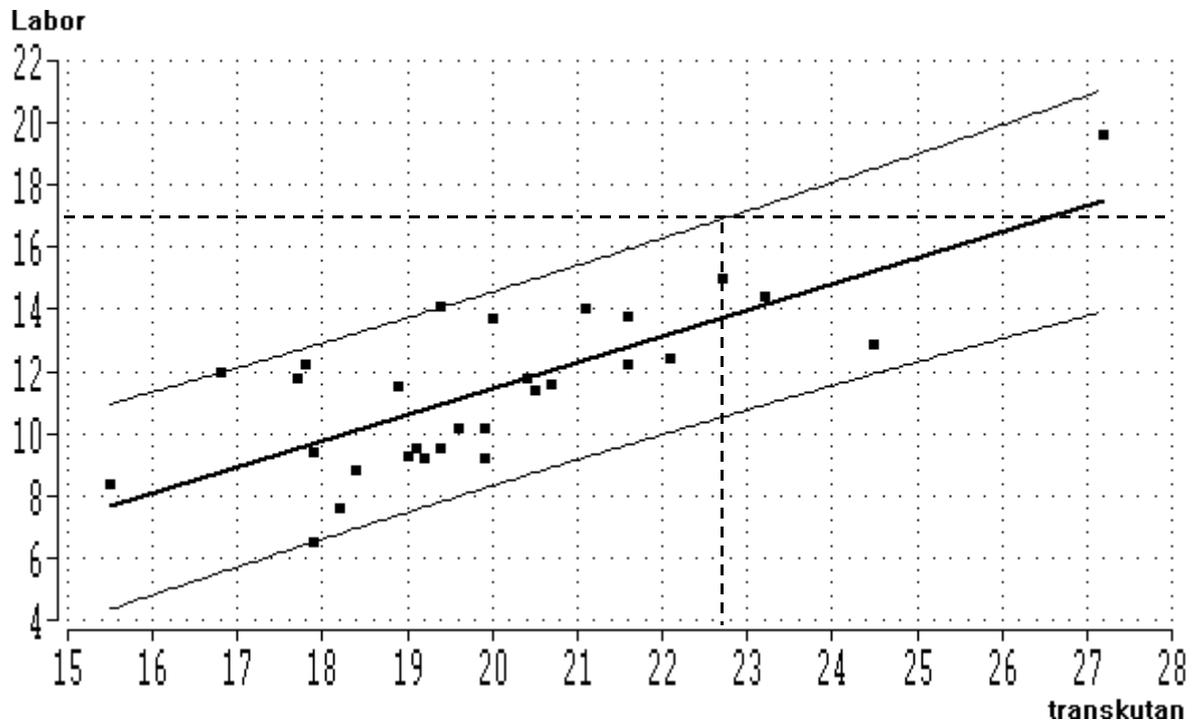
Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 4. Lebenstag
 CI 99.9 %

Für den 5. Lebenstag liegen je 29 Bilirubinbestimmungen vor, ab diesem Zeitpunkt wird ein Gesamtbilirubinwert von 17 mg/dl zwar nicht mehr als inter-

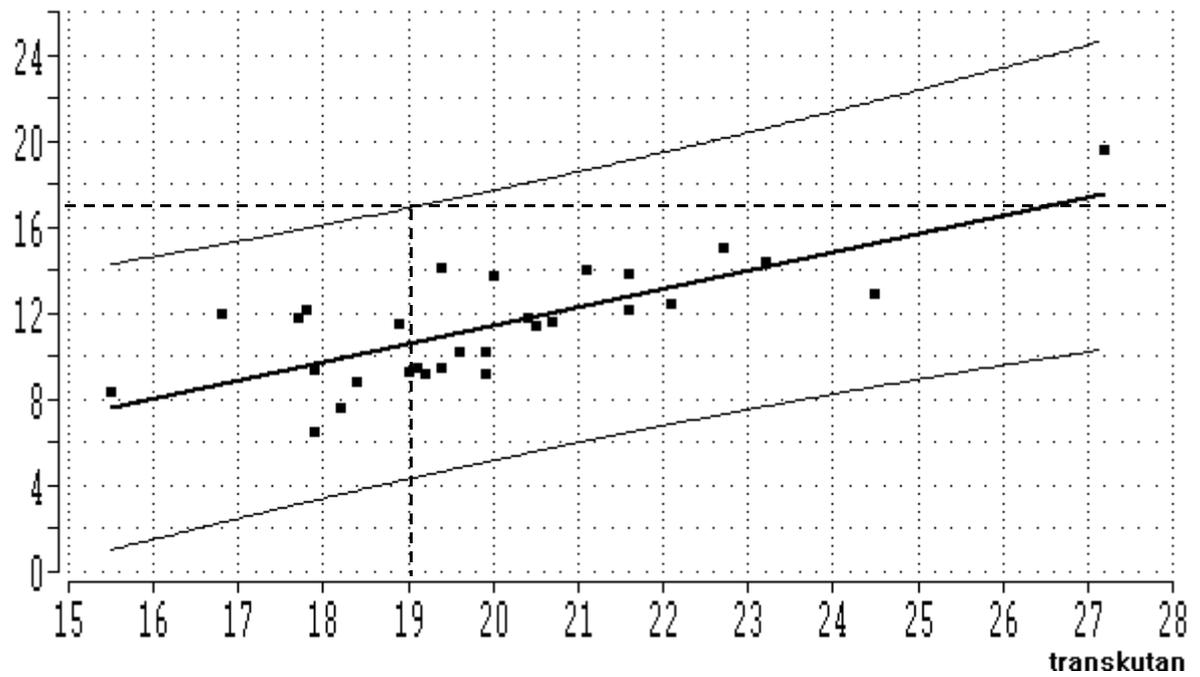
ventionsbedürftig erachtet, weiterhin sollte jedoch kurzfristig kontrolliert werden. Aus dem Grunde wurde diese Grenze für den fünften und den sechsten Lebensstag auch beibehalten.

Für die Annahme einer Sicherheit von 95 % lag der transkutan gemessene Wert bei 22.7 mg/dl (Abb.8), für eine Sicherheit von 99.9 % ergab sich ein transkutaner Wert von 19 mg/dl (Abb. 9).

Der Regressionskoeffizient beträgt 0.842.



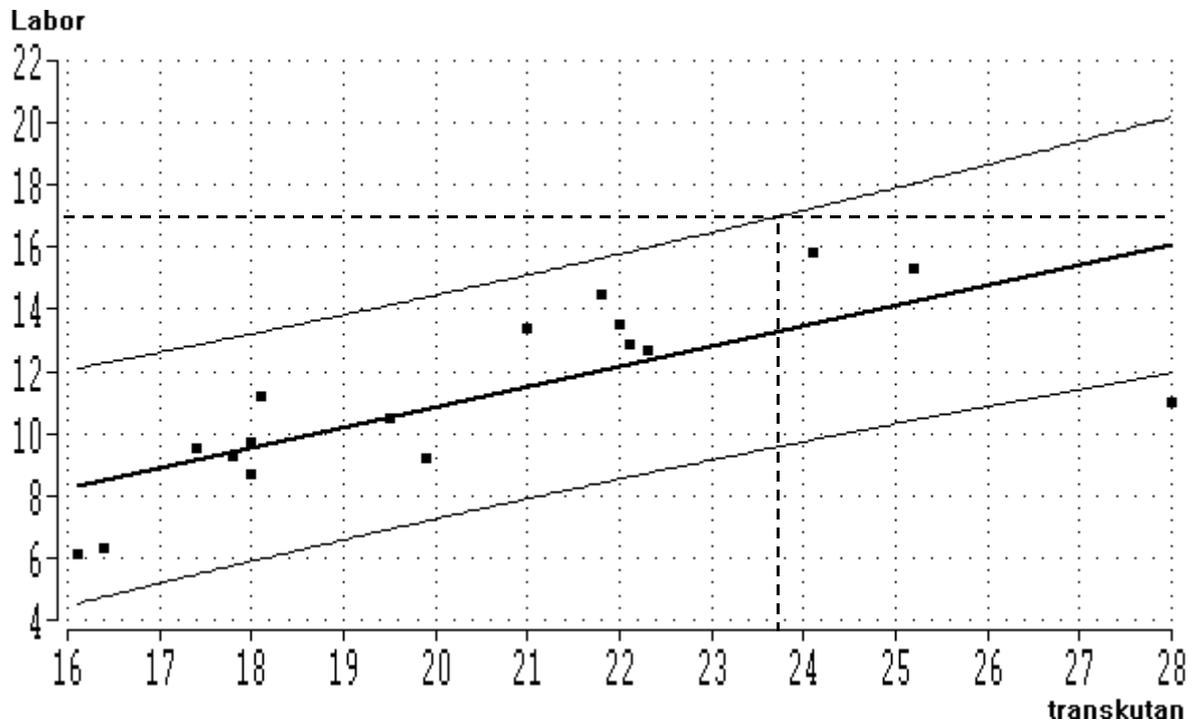
Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 5. Lebenstag
CI 95 %

Labor

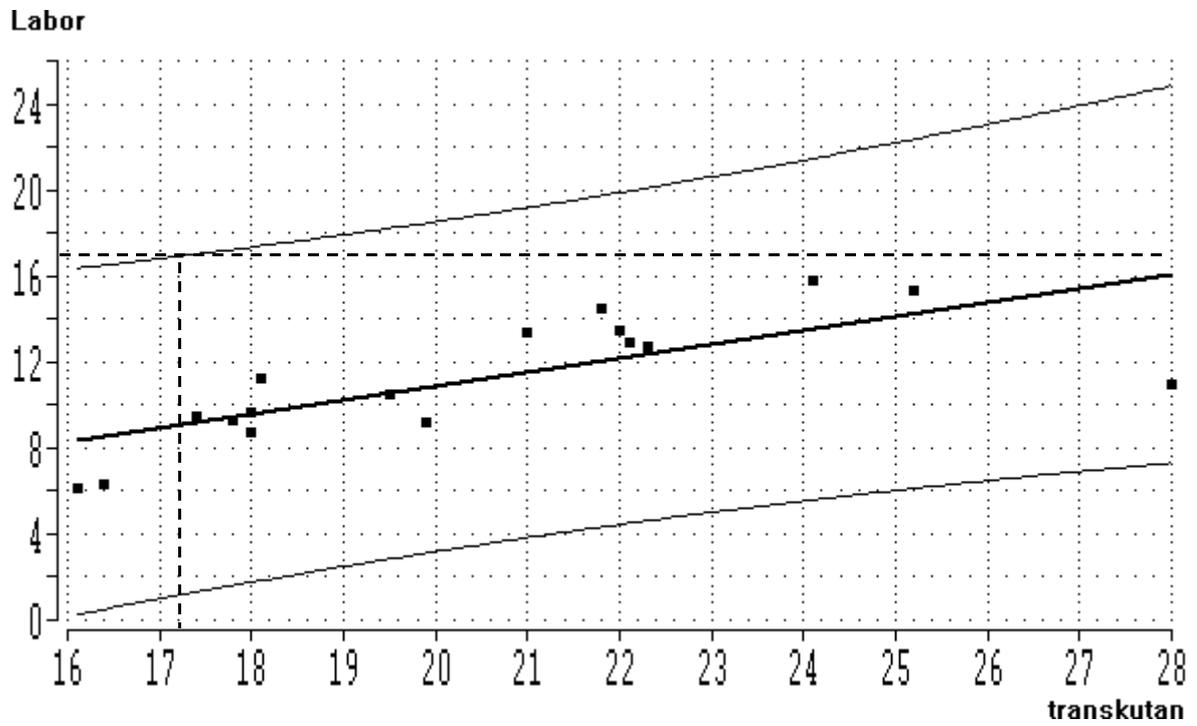
Laborchemisch und transkutan bestimmte Laborwerte am 5. Lebenstag
CI 99.9 %

Auch für die Bestimmungen des 6. Lebensjahres fand sich ein Ausreißer, der ebenfalls nicht korrigiert wurde, da er unterhalb der Interventionsgrenze lag. Für 95 %-ige Sicherheit wurde ein transkutan gemessener Wert von 23.7 mg/dl ermittelt, (Abb. 10) , und für 99.9 %-ige Sicherheit ein Wert von 17.2 mg/dl. (Abb. 11).

Der Regressionskoeffizient betrug ohne Korrektur des Ausreißers 0.652.



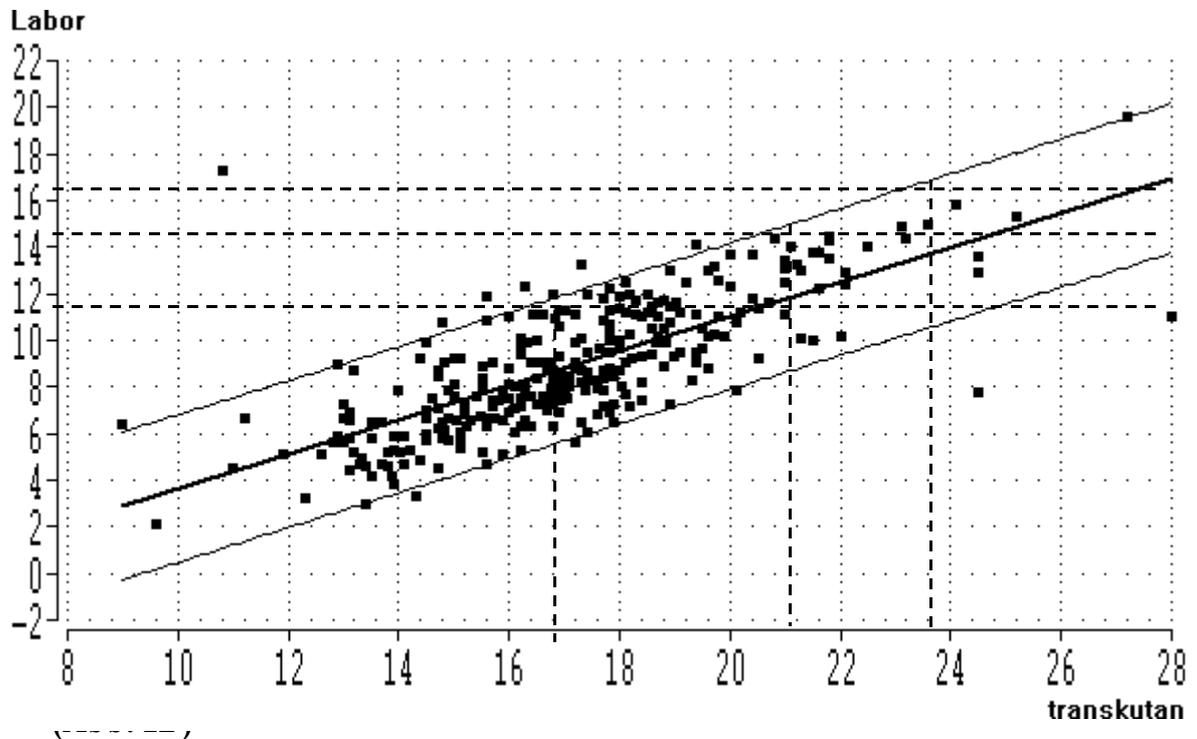
Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 6. Lebenstag
CI 95 %



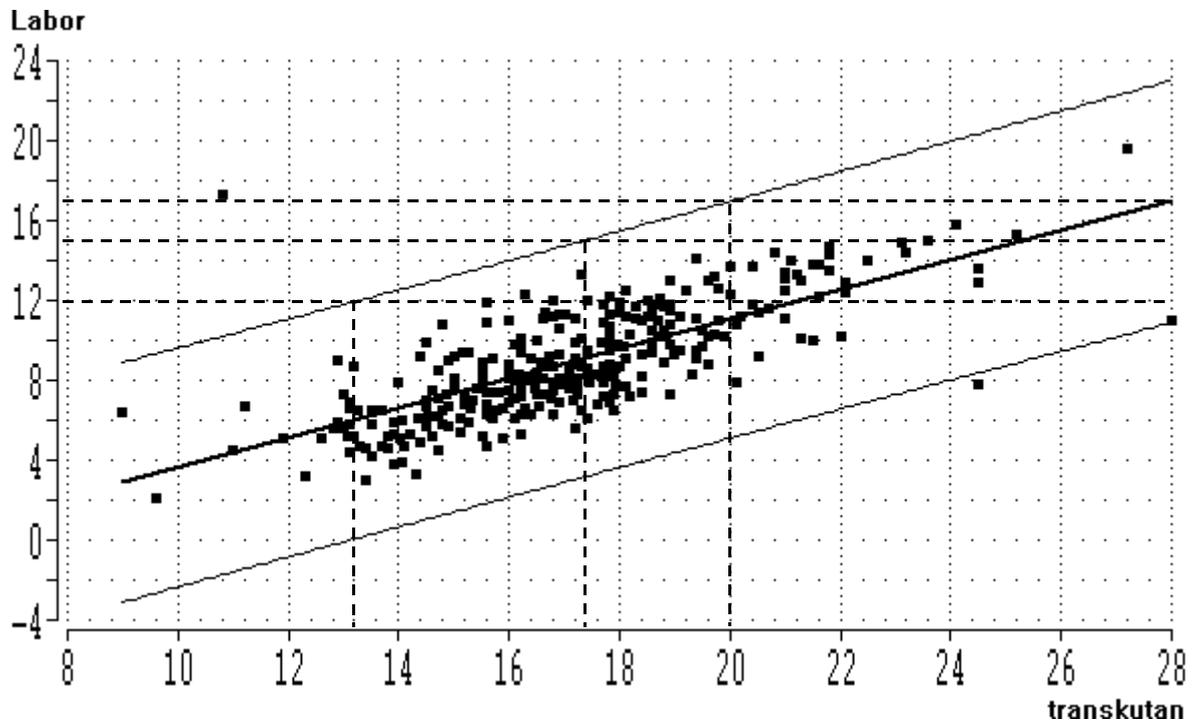
Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte am 6. Lebenstag
CI 99.9 %

Um einen Überblick zu erhalten zur Validität der Methode wurden die Werte aller reifer Neugeborener, d.h. aller Kinder, die jenseits der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, mittels des Hahn-Prognose-Intervalls verglichen.

Mit einer Anzahl von 282 Untersuchungen handelt es sich um den größten Stichprobenumfang. Da es sich hierbei um die korrelierenden Bestimmungen der Lebensstage zwei bis sechs handelte, wurden die Interventionsgrenzen von 12 mg/dl, 15 mg/dl und 17 mg/dl angenommen. Der kontrollbedürftige Wert der Transkutanmessung für die Interventionsgrenze 12 mg/dl lag niedriger - bei 16.9 mg/dl für 95 %-ige Sicherheit (Abb. 12) , und bei 13.2 mg/dl für 99.9 %-ige Sicherheit, als die vergleichbaren Werte des zweiten Lebensstages, während die transkutan gemessenen Werte der Grenze 15 mg/dl bereits näher den für den dritten Lebensstag bestimmten Werte lagen (Abb. 13).



Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte bei Neugeborenen jenseits der 38. SSW. CI 95 %

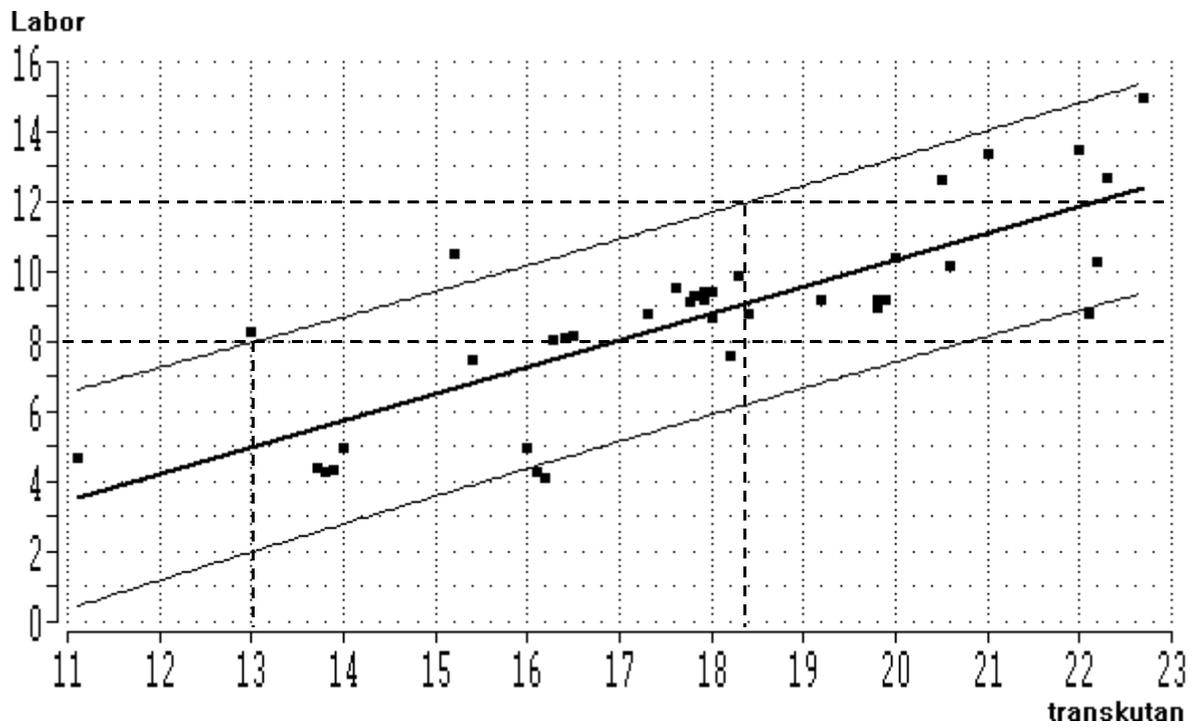


Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte bei Neugeborenen jenseits der 38. SSW. CI 99.9 % .

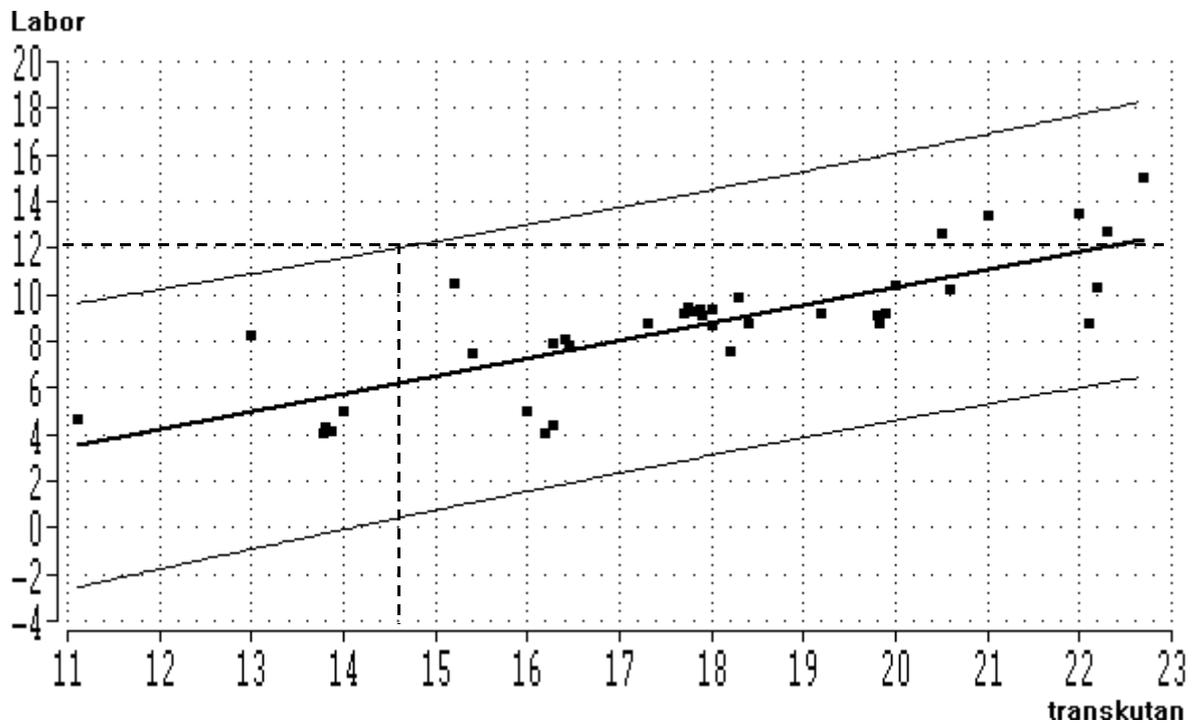
Die Erklärung hierfür dürfte der größere Stichprobenumfang sein. Der Regressionskoeffizient von 0.7637 zeigt jedoch eine gute Korrelation beider Bestimmungsmethoden an.

Gleiches gilt, wenn man die Gruppe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 37 Schwangerschaftswochen betrachtet (38 parallele Bestimmungen) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.764 (Abb. 14 und 15), und bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g (27 Bestimmungen) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.772, (Abb. 16 und 17).

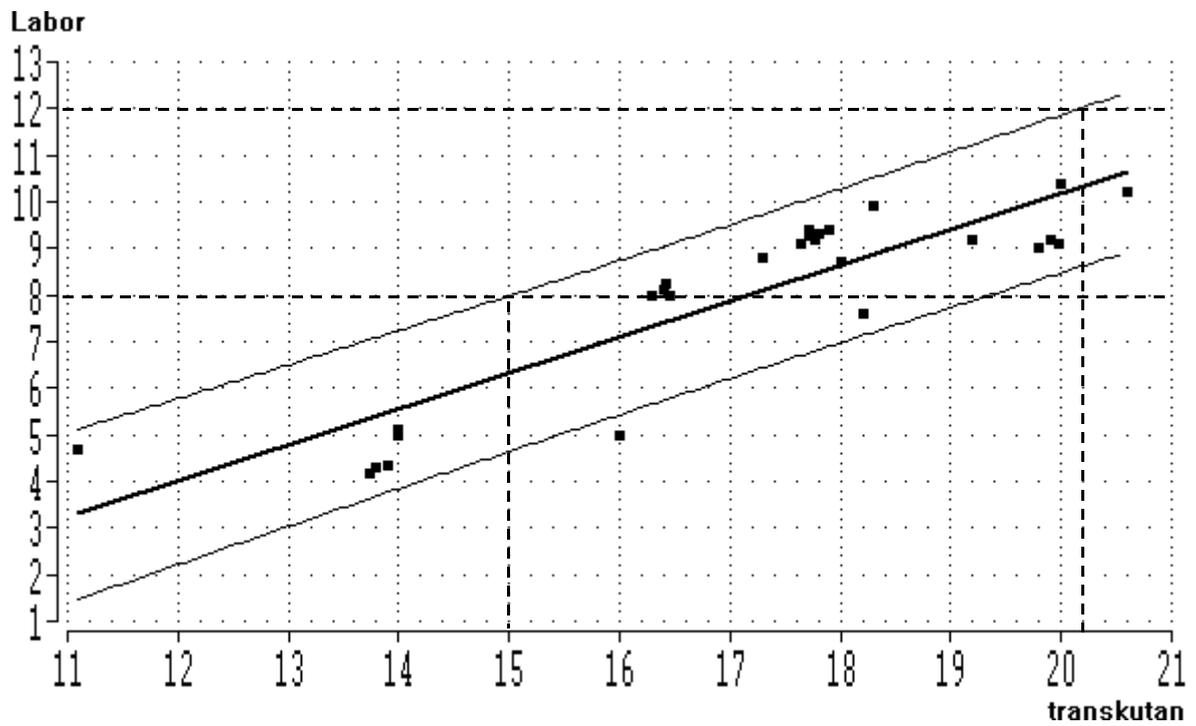
Da wir das Prognoseintervall zur Risikoabschätzung falsch negativer Resultate verwendete, sind unsere Ergebnisse nur bedingt mit denjenigen anderer Autoren zu vergleichen, die die Sensitivität und Spezifität ermittelten. Beispielsweise entdeckte die Arbeitsgruppe um WONG mit Hilfe des AirShields 100% aller Säuglinge mit einer Inter



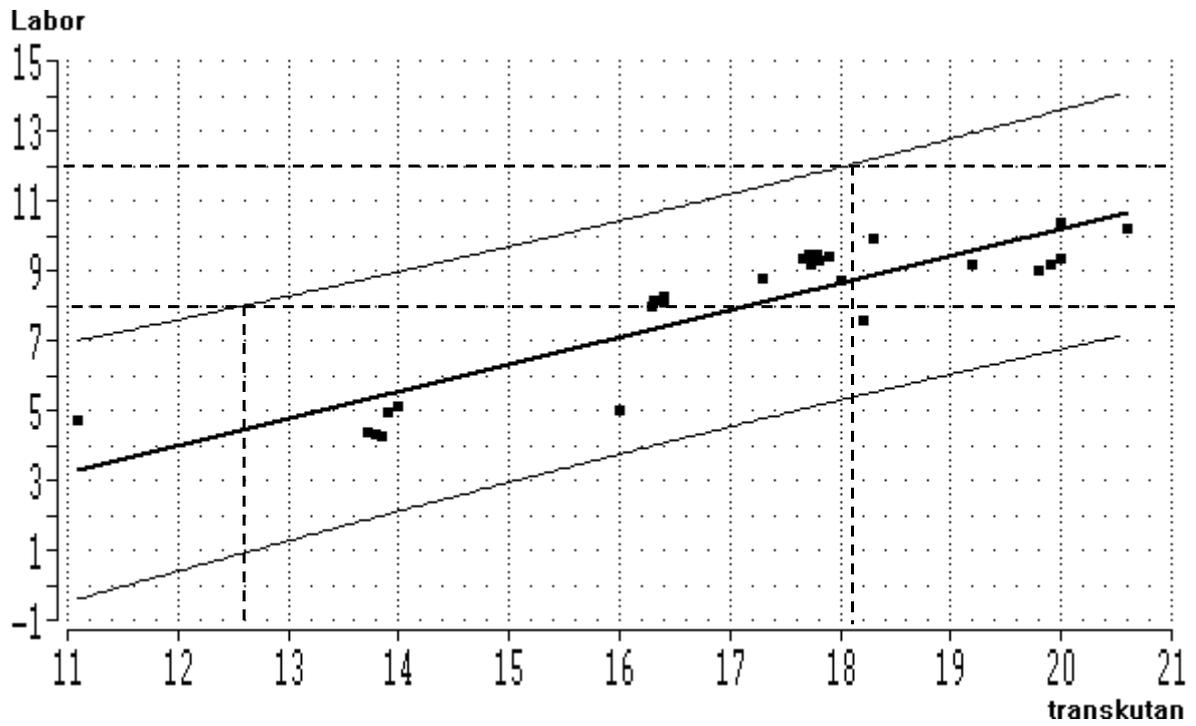
Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte bei Frühgeborenen unterhalb der 37. SSW. CI 95 %



Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte bei Frühgeborenen unterhalb der 37. SSW. CI 99.9 %



Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g. CI 95 %



Laborchemisch und transkutan bestimmte Bilirubinwerte bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g. CI 99.9 %

IV. Diskussion

Diskussion

Aus Sorge vor nachteiligen Folgen des Neugeborenenikterus wird eine engmaschige Überwachung der Bilirubinkonzentrationen von Säuglingen angestrebt. Auswirkungen einer Hyperbilirubinämie wie Hörstörungen und sonstige neurologische Auffälligkeiten kommen bei reifen gesunden Neugeborenen ohne Hämolyse praktisch nicht vor (NEWMAN und MAISELS 1992; STOCKHAUSEN 1993), und weltweit wurden seit Beginn der 90'er Jahre nur sieben Fälle von Kernikterus beschrieben (STOCKHAUSEN 1993; MAISELS und NEWMAN 1994; VERSMOLD und MARCINKOWSKI 1997). Der Notwendigkeit zur Verhütung des Kernikterus steht der Wunsch nach Vermeidung unnötiger diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen gegenüber, die den Einzelnen persönlich und das Gesundheitswesen finanziell belasten (BRISCOE et al. 2002; WONG et al. 2002).

Die transkutane Bilirubinbestimmung (tcB) hat sich als Screeninginstrument bewährt, um bei Neugeborenen die Zahl der Blutentnahmen zu reduzieren. Diese werden üblicherweise aus der Ferse vorgenommen, hier beträgt der Abstand zwischen Haut und Knochen aber nur etwa zwei Millimeter (MEITES 1980), und es besteht das Risiko einer akzidentellen Knocheninzision (DAI et al. 1997). Durch die tcB konnte die Zahl kapillärer Blutentnahmen um bis zu 79% gesenkt werden (SCHUBIGER et al. 1986).

Zahlreiche Studien haben eine hohe Korrelation zwischen den Gesamtbilirubinkonzentrationen und den tcB-Werten nachgewiesen, obwohl beide Methoden unterschiedliche Parameter erfassen: die tcB misst die Gelbfärbung der Haut, die Laboruntersuchung die Bilirubin-Konzentration im Blut. Bei sehr hohen Bilirubinkonzentrationen kann die tcB sogar genauer sein als die Serumbestimmung (YAMANOUCHI et al. 1980; ONKS et al. 1993; TAN et al. 1996; DAI et al. 1997; RUBALTELLI et al. 2001; BRISCOE et al. 2002; EBBESEN et al. 2002; ENGLE et al. 2002).

Es wird kontrovers diskutiert, ob die transkutane Messung oder Laboruntersuchung genauer die Bilirubin-Exposition des Zentralnervensystem reflektieren. Einerseits soll der tcB-Index repräsentativer für eine Gewebelastung mit Bilirubin sein (KNUDSEN und BRODERSEN 1989; KNUDSEN et al. 1993), während andererseits das im Blut zirkulierende Bilirubin leichter die Blut-Hirnschranke durchdringen soll (RUBALTELLI et al. 2001).

Bis heute herrscht Unklarheit, ab welchem Grenzwert der transkutanen Bilirubinbestimmung eine zusätzliche Blutentnahme zwingend erforderlich ist.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, exakte Grenzwerte zu bestimmen, bei denen die Spezifität¹ und Sensitivität² der transkutanen Bilirubinbestimmung maximal sind (Tabelle 1). Hierbei ist besonders die Sensitivität von Interesse, da sie falsch negative Ergebnisse berücksichtigt. Ein falsch negatives Ergebnis bedeutet, dass eine unter Umständen gebotene Maßnahme nicht ergriffen wird, während ein falsch positives Ergebnis lediglich zu einer unnötigen Blutentnahme führt. Wie hoch der Anteil der falschen Einstufungen ist, hängt maßgeblich von der Lage des Schwellenkriteriums ab, und eine Steigerung der Sensitivität bedingt eine Senkung der Spezifität. Dies bedeutet, je höher der gewünschte Prozentsatz falsch negativer Entscheidungen ist, desto größer wird auch der Prozentsatz falsch positiver Entscheidungen sein.

Bei der Betrachtung der Daten in Tabelle 1 fällt die große Spannweite der Werte für die Sensitivität und Spezifität auf. In Abhängigkeit vom gewählten Cutoff schwanken die Angaben von 33 bis 100%. Aber auch bei gleichen tcB-Grenzwerten kommt es zu starken Abweichungen. Im Rahmen einer Multicenter-Studie, für die 210 Kinder mit dem BiliCheck untersucht wurden, stellte RUBALTELLI et al. (2001) nur noch eine Sensitivität von 90% fest, wenn der Cutoff bei 17 mg/dl gesetzt wurde. Bei einer Interventionsgrenze von 14 mg/dl sank die Sensitivität weiter auf 87%.

DAI et al. (1996) werteten die Ergebnisse von 1623 AirShields-Untersuchungen an 488 Säuglingen aus, von denen sich jeweils die Hälfte entweder in intensivmedizinischer Betreuung oder auf der Wöchnerinnenstation befand.

$$^1 \quad \text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$^2 \quad \text{Spezifität} = \frac{\text{richtignegativ}}{\text{falsch positiv} + \text{richtig negativ}}$$

Bei einer Interventionsgrenze von 15 und einem Cutoff von 17 betrug die Sensitivität 100% bei einer Spezifität von 68% (DAI et al. 1996).

MAISELS und CONRAD untersuchten 157 reife Neugeborene mit Hilfe des AirShield und es wurde eine 100%ige Sensitivität bereits bei einem tcB-Grenzwert von 24 erreicht, während ENGLE et al. (2002) alle Resultate ihrer BiliCheck-Untersuchungen bis hinunter zu einem tcB-Index von 7 einbeziehen müssen, um kein falsch negatives Resultat zu erzielen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im Patientengut dieser Arbeitsgruppe hauptsächlich Kinder hispanischen Ursprungs eingeschlossen waren, von denen 31% eine Gesamtbilirubinkonzentration über 15 mg/dl aufwiesen, während es in einer Vergleichsgruppe von Kindern nicht-hispanischer Herkunft nur 9% waren.

Problematisch ist, dass niedrige tcB-Indices unter 7 nur bei 10-25% der Kinder auftraten, so dass eine zusätzliche Blutentnahme bei der Mehrheit der Kinder erforderlich wäre, da es unakzeptabel ist, dass auch nur ein einziges Kind mit einem hohen Serumbilirubingehalt der Untersuchung entgeht (SACKETT et al. 1981; ENGLE et al. 2002). Zusätzlich haben beide genannten Arbeitsgruppen unterschiedliche Geräte verwendet. Das auch von uns eingesetzte AirShields-Gerät misst das von der Haut reflektierte Licht bei zwei Wellenlängen (460 und 520nm) und generiert aus den beiden Werten einen Ikterus-Index, der in die entsprechende Bilirubinkonzentration konvertiert werden kann (YAMANOUCHI et al. 1980).

Im Gegensatz hierzu zeichnet der BiliCheck das gesamte Spektrum des sichtbaren Lichts (380-760nm) aus, das von der Haut des Neugeborenen reflektiert wird. Die Subtraktion der Werte interferierender Faktoren (Hämoglobin, Melanin und Hautdicke) ergibt die Menge des absorbierten Lichts, die durch die Anwesenheit von Bilirubin im Kapillarbett und im subkutanen Gewebe gebildet wird. Theoretisch erlaubt dies Messungen, die von ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Gewicht der Säuglinge unabhängig sind. Dennoch zeigte sich in einer Studie, in der an jedem Kind beide Geräte gleichzeitig verwendet wurden, kein besonderer Vorteil des BiliCheck gegenüber dem AirShields (WONG et al. 2002).

Tabelle 1: Literaturübersicht über Angaben zu Sensitivität und Spezifität der transkutanen Bilirubinbestimmung (A=AirShields, B=BiliCheck)

Population	Gerät	n	Interventionsgrenze Bilirubin (mg/dl)	tcB Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Autoren
weiß, reif	A	157	13	24	100	97	(MAISELS und CONRAD 1982)
weiß, reif	A	106	13	20	99	94	(SCHUMACHER et al. 1985)
arabisch, reif	A	155	12,5	21	74	90	(KARRAR et al. 1989)
weiß, reif	A	146	10	15	96	50	(KNUDSEN 1990)
		114	10	16	87	72	
		114	13	16	100	52	
		90	13	17	86	63	
5-14 Tage	A	58	17	15	100	35	(KNUDSEN et al. 1993)
			17	16	97	51	
Chinesisch	A	-	13	?	80	-	(LIN et al. 1993)
weiß, reif	A	76	10	16	100	-	(SUCKLING et al. 1995)
		76	14	18	100	-	
weiß, reif; Intensivstation, Wöchnerinstation	A	488	15	17	100	68	(DAI et al. 1996)
weiß, reif	A	45	15	17	100	68	(DAI et al. 1997)
weiß, unreif (23.-36. SSW)	B	145	?	?	78	73	(KNÜPFER et al. 2001)
Gemischtrassig	B	210	17	14	90	87	(RUBALTELLI et al. 2001)
			15	12	92	71	
			13	10	97	64	
ab 34. SSW geboren	A	469	14,5	18	100	45	(BRISCOE et al. 2002)
hispanisch, nicht-hispanisch	B	304	15	7	100	36	(ENGLE et al. 2002)
				12	85	74	
				15	33	96	

Aus den in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnissen geht hervor, dass nach derzeitigem Kenntnisstand keine verbindlichen Interventionsgrenzwerte für die transkutane Messung angegeben werden können. Daher haben wir als statistisches Instrument die Berechnung der Prognoseintervalle gewählt, um Grenzwerte für Blutentnahme oder weitergehende Interventionen in Abhängigkeit vom Lebensalter, Gestationsalter sowie Geburtsgewicht zu erstellen.

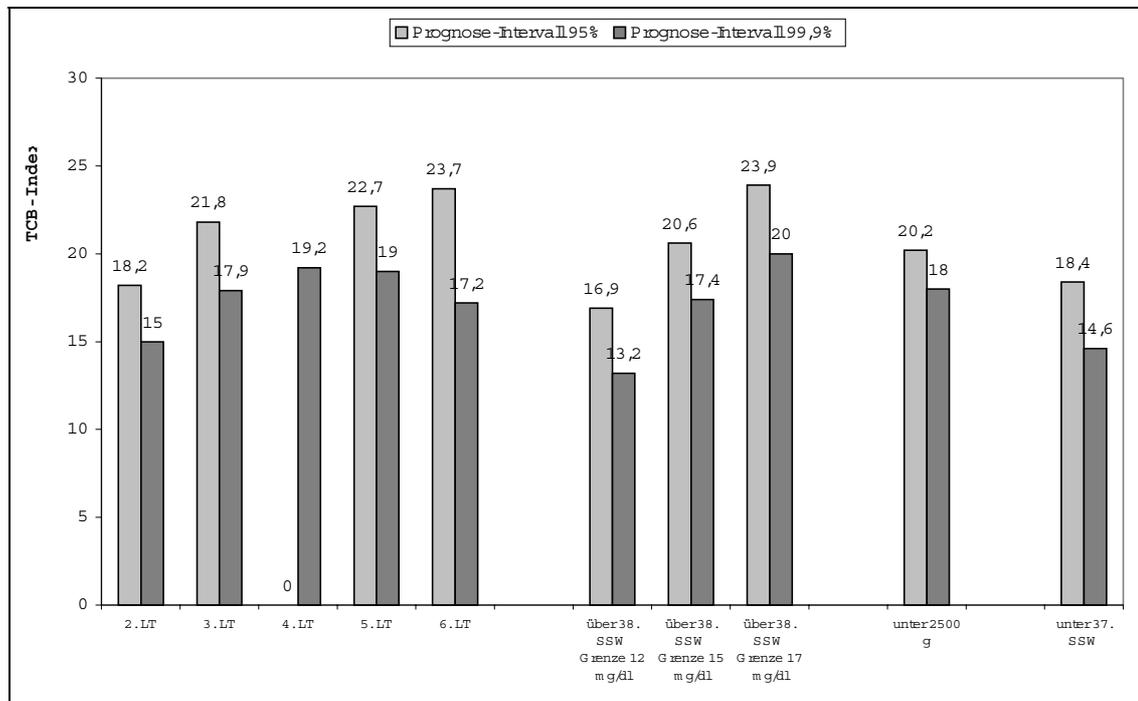
Das Prognoseintervall kennzeichnet den Zufallsstrebereich, in dem man die Realisation einer Schätzfunktion mit hoher Wahrscheinlichkeit findet. Dieses Intervall ist präziser als das häufig auch eingesetzte Konfidenzintervall: Das 95%-ige Konfidenzintervall ist der Bereich, in dem beispielsweise mit 95%iger Wahrscheinlichkeit der Erwartungswert der Schätzung liegt, das Prognoseintervall gibt den Bereich an, in dem mit 95%iger Wahrscheinlichkeit der wahre Wert liegt. Dieses Intervall ist natürlich höher und bei einer 99,9%igen Wahrscheinlichkeit das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses verschwindend gering.

Bezüglich der Grenzwertsetzung für die labortechnische Bilirubinbestimmung ermittelten wir die 95%- und 99,9%-Prognoseintervalle der ersten fünf Lebenstage. Das 95%-Prognose-Intervall lag bei Neugeborenen am zweiten Lebenstag bei einem tcB von 18,2 und das 99,9%-Prognoseintervall bei einem tcB von 15,0 ((Abb. 18). Der Regressionskoeffizient von 0,746 weist auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen den transkutanen und den Labor-Bilirubinbestimmungen hin.

Am dritten Lebenstag betragen die Prognoseintervalle 21,8 (95%) beziehungsweise 17,9 (99,9%). Bis zum fünften Lebenstag stieg die Interventionsgrenze des 99,9%-Prognoseintervalls kontinuierlich bis auf 19,0 an, während am 6. Lebenstag das 99,9%-Prognoseintervall auf annähernd den Wert des dritten postnatalen Tages zurückfiel. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Stichprobenumfang des 6. Lebenstages mit nur 17 Neugeborenen sehr gering war und eine weitere Studie an einer größeren Säuglingszahl eventuell zu einer Revidierung dieser Grenze führen könnte.

Unter den Werten des 3., 5. und 6. Lebenstages lag die Irrtumswahrscheinlichkeit des Residuen-Ausreißer-Tests nach GRUBBS und DAVID unter den geforderten $p > 0,10$. Es handelte sich jeweils um einzelne Ausreißer, bei denen die transkutane Bilirubinmessung deutlich niedriger als die entsprechende Gesamtbilirubinkonzentration ausgefallen war. Jedoch blieben auch die dazugehörigen Laborergebnisse unter den Interventionsgrenzen, so dass trotzdem kein Risiko gegeben war, worauf ja auch die hohen Regressionskoeffizienten deuten. Hiermit bestätigt sich auch nicht die Meinung anderer Autoren, die tcB-Indices

würden gerade hohe Bilirubinkonzentrationen unterschätzen (ENGLE et al. 2002; WONG et al. 2002).



(Abb. 18) :

95%- und 99,9%-Prognoseintervalle in Abhängigkeit vom postnatalen Alter, Geburtszeitpunkt und -gewicht

Bei der Literaturlauswertung fällt insgesamt auf, dass es zahlreiche Diskrepanzen bezüglich der Faktoren gibt, die das Ergebnis der tcB-Bestimmung beeinflussen. Beispielsweise fanden KNUDSEN und EBBESEN (1996) eine positive Korrelation zwischen dem tcB und dem postnatalen Alter, die auf Grund unserer Daten bestätigt werden kann. Es erhöhten sich sowohl die Werte der transkutanen Bilirubinmessungen als auch der Gesamtbilirubingehalt mit zunehmendem Lebensalter von Tag zu Tag. Andere Studien konnten dagegen keinen Zusammenhang zum Lebensalter aufzeigen (YAMANOUCI et al. 1980; EBBESEN und BRODERSEN 1982; TUDEHOPE 1982; KNUDSEN et al. 1993; RUBALTELLI et al. 2001). Die Ursachen für die Unterschiede zwischen den angeführten Resultaten sind vermutlich in unterschiedlichen Studiendesigns zu suchen. Während in der

vorliegenden Untersuchung die Bilirubinwerte der ersten fünf Lebenstage einbezogen wurden und eine weitere Auftrennung in reife, unreife und untergewichtige Säuglinge erfolgte, beschäftigen sich andere Arbeitsgruppen ausschließlich mit reifen Neugeborenen (YAMANOUCHI et al. 1980; KNUDSEN et al. 1993) oder fast reifen Kindern (TUDEHOPE 1982), die nur eine geringe Varianz bezüglich des Lebens- und Gestationsalters aufweisen.

Andere Untersucher beziehen die Patienten neonataler Intensivstationen ein (KNUDSEN und EBBESEN 1996; EBBESEN et al. 2002), so dass durch die Grunderkrankungen verursachte Effekte die Ergebnisse eventuell überlagern. Beispielsweise wurde gezeigt, dass das Vorliegen einer Neugeborenenasphyxie positiv mit den Ergebnissen der transkutanen Bilirubinmessung korreliert ist (KNUDSEN und EBBESEN 1996; KNÜPFER et al. 2001). Ursache hierfür ist vermutlich eine lockerere Bindung von Bilirubin an Albumin bei kranken Säuglingen (CASHORE und OH 1982; EBBESEN und BRODERSEN 1982; CASHORE et al. 1983; EBBESEN und KNUDSEN 1993).

RUBALTELLI et al. (2001) werteten die Daten von 210 Kindern aus, die unterschiedlichen ethnischen Gruppen angehören. Es handelte sich um 140 weiße, 31 asiatische, 14 hispanische und 9 afrikanische Säuglinge sowie um 16 Kinder mit anderer Rassenzugehörigkeit und fanden keine Korrelation zwischen Rasse und den tcB-Werten der BiliCheck-Messungen. Dagegen zeigten sich in einer anderen Studie deutliche Unterschiede bei hispanischen im Vergleich mit nicht-hispanischen Kindern (ENGLE et al. 2002).

Als Ursache für diese Diskrepanzen werden einerseits die unterschiedlichen Anteile hispanischer Kinder (81,6% vs. 6,7%) diskutiert. Andererseits wiesen 31% der hispanischen Säuglinge in der Studie von ENGLE et al. eine Bilirubin-konzentration von über 15mg/dl auf, während dies nur bei 1,1% der Patienten von RUBALTELLI et al. der Fall war.

Als weiterer Einflußfaktor auf die Bilirubinkonzentration wird das Gestationsalter angenommen. Einige Untersuchungen wiesen eine negative Korrelation zwischen dem tcB-Index und dem Gestationsalter nach (YAMANOUCHI et al. 1980; PALMER et al. 1982; TUDEHOPE 1982; KNUDSEN und EBBESEN 1996; BHUTANI et al. 2000; KNÜPFER et al. 2001), andere wiederum nicht (ERENBERGER und BHATIA 1983; RUBALTELLI et al. 2001).

Die Ursachen hierfür sind vermutlich – wie oben bereits aufgeführt – methodischer Natur. Aus unseren Ergebnissen lässt sich indirekt eine Beziehung des tcB-Index zum Gestationsalter ableiten. Für Kinder, die vor Ablauf der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, lag der tcB-Grenzwert des 99,9%-Prognoseintervalls mit 18,4 etwas über dem Grenzwert der nach der 38. Woche

geborenen Kinder mit der gleichen Interventionsschwelle (16,9). Auch für die unreif geborenen Säuglinge ergab sich eine gute Korrelation zwischen den tcB-Werten und den Gesamtbilirubingehalten ($r=0,764$), und es waren in dieser Gruppe keine Ausreißer zu verzeichnen.

Als weiteren Faktor, der eventuell die Bilirubinkonzentrationen beeinflussen könnte, nahmen wir das Geburtsgewicht der Säuglinge an. KNÜPFER et al. (2001) konnten keine Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem tcB-Wert feststellen, es wurde aber gezeigt, dass sich die transkutane Bilirubinbestimmung auch für Neugeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht eignet (AMATO et al. 1990). Gerade bei diesen Kindern ist eine exakte Bilirubinmessung von besonderer Bedeutung, da bei unreifen Säuglingen die Blut-Hirn-Schranke noch durchlässig und das Risiko einer Kernikterusentstehung erhöht ist (AMATO et al. 1990; KNÜPFER et al. 2001). Für Kinder unter 2500 g ermittelten wir ein 99,9%-Prognoseintervall von 18 bei einer Interventionsgrenze von 12 mg/dl Gesamtbilirubin. Der Regressionskoeffizient betrug 0,772 und deutete auf eine gute Korrelation zwischen tcB-Index und Gesamtbilirubingehalt. Auch in dieser Gruppe kamen keine Ausreißer vor.

Zur Validierung der erhobenen Befunde ermittelten wir die Prognoseintervalle aller Kinder, die nach Vollendung der 38. Schwangerschaftswoche geboren worden waren. Bis zu einem Gesamtbilirubingehalt bis zu 12 mg/dl erfassten wir 95% aller Kinder mit einem tcB-Grenzwert von 16,9 und 99,9% aller Kinder mit einem tcB-Grenzwert bis zu 13,2. Der Regressionskoeffizient zeigte eine gute Korrelation zwischen tcB und Labor-Bilirubinbestimmung ($r = 0,740$), und es waren mit Hilfe des Residuen-Ausreißer-Tests keine Ausreißer zu verzeichnen. Gleiches gilt, wenn die Interventionsgrenze bei 17 mg/dl Gesamtbilirubin gesetzt wurde. Nun schloss das 95%-Prognoseintervall tcB-Werte bis 18,4 und das 99,9%-Prognoseintervall Werte bis zu 20,0 ein.

ventionsgrenze von 15 mg/dl Gesamtbilirubin, wenn sie den minimalen tcB-Index bei 15,5 setzten, während das 99,9%-Prognoseintervall unserer Neugeborenen bei gleicher Interventionsgrenze bei 17,4 lag.

Neben dem unterschiedlichen statistischen Ansatz könnte die Abweichung der Ergebnisse auch darauf beruhen, dass die Studie an einem Kollektiv erhoben wurde, dass zu 30% aus Frühgeburten der 31.-35. Schwangerschaftswoche stammte (WONG et al. 2002). In einer anderen, britischen Studie fielen die Ergebnisse ähnlich wie unsere aus. Bei 303 termingerecht geborenen Säuglingen wies ein AirShields-tcB-Grenzwert von 18 eine 100%ige Sensitivität auf. Als Grenze für eine signifikante Hyperbilirubinämie wurden auch hier 15 mg/dl gewählt (BRISCOE et al. 2002).

Einen anderen Weg zur Bestimmung der Interventionsgrenze gehen EBBESEN et al. (2002). Sie nennen keine konkreten Grenzwerte, sondern leiten generell eine Phototherapie ein, wenn der BiliCheck-tcB-Index 70% oder mehr des jeweiligen Serumbilirubin-Grenzwertes beträgt. Mit dieser Methode konnten sie ausnahmslos alle Phototherapie-pflichtigen Säuglinge erfassen. Dies betraf sowohl Kinder auf der neonatalen Intensivstation als auch reife und fast-reife gesunde Säuglinge. Eine Ausnahme stellten Frühgeburten dar, die vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden; hier konnten mit der „70%-Methode“ nur bei 14% der Kinder Blutproben vermieden werden, so dass die Autoren die tcB-Bestimmung für solche Kinder nicht empfehlen (EBBESEN et al. 2002).

Der Vollständigkeit halber soll noch eine englische Studie erwähnt werden, die an einer Population reifer Neugeborener durchgeführt wurde. Hier wurde das Gerät AirShields eingesetzt, um Babies mit einer Hyperbilirubinämie zu identifizieren. Eine Serumbilirubinbestimmung wurde nur bei Überschreiten des Grenzwertes von 15 vorgenommen, so dass eine Berücksichtigung etwa vorgekommener falsch negativer Resultate nicht stattfand (SUCKLING et al. 1995).

Die vorliegenden Resultate sollten zu weitergehenden Untersuchungen ermutigen, um mit Hilfe des Prognoseintervalls die Grenzwerte für Interventionen auf Grund der tcB-Bestimmung zu revidieren, da sich diese im Klinikalltag als zuverlässige, schnell durchführbare und für den Patienten schonende Methode bewährt hat.

Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Gruppe	N	Gesamtbilirubin (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	Transkutanes Bilirubin $\bar{x} \pm s$	Interventions- grenze Gesamt- bilirubin (mg/dl)	Prognose- Intervall 95%	Prognose- Intervall 99,9%	Regressions- koeffizient r	Ausreißer p
2. LT	92	7,1 \pm 5,4	15,2 \pm 5,1	12	18,2	15,0	0,746	> 0,10
3. LT	100	8,8 \pm 5,9	17,3 \pm 5,7	15	21,8	17,9	0,686	< 0,05
4. LT	76	10,0 \pm 4,5	18,0 \pm 3,7	17	keine	19,2	0,302	< 0,01
5. LT	29	11,5 \pm 7,2	20,0 \pm 5,8	17	22,7	19,0	0,842	> 0,10
6. LT	17	11,2 \pm 8,4	20,5 \pm 10,9	17	23,7	17,2	0,652	< 0,05
über 38. SSW	282	8,9 \pm 8,0	17,1 \pm 8,1	12	16,9	13,2	0,740	< 0,01
				15	20,6	17,4		
				17	23,9	20,0		
unter 2500 g	27	7,9 \pm 4,2	17,0 \pm 5,6	12	20,2	18,0	0,772	> 0,10
unter 37. SSW	38	8,7 \pm 7,5	17,8 \pm 8,2	12	18,4	14,6	0,764	> 0,10

V. Zusammenfassung

Summary

Zusammenfassung

Der Neugeborenenikterus ist ein häufiges Phänomen in der Neonatalperiode. Bis zur Hälfte der Neugeborenen sind in den ersten 3 – 5 Lebenstagen davon betroffen. Der Notwendigkeit zur Verhütung des Kernikterus steht der Wunsch nach Vermeidung unnötiger diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen gegenüber, die den Patienten und das Gesundheitswesen belasten.

Im Zeitraum vom 1. Januar bis zum 31. Dezember 1999 wurde in der Frauenklinik des Bürgerhospitals Frankfurt a. Main retrospektiv die Krankenakten von 639 Neugeborenen ausgewertet.

Hierbei wurden die transkutan gemessenen Bilirubinwerte den gleichzeitig bestimmten laborchemischen Werten für das Gesamtbilirubin gegenübergestellt.

Insgesamt konnten 314 vergleichende Bestimmungen von 639 Neugeborenen untersucht werden. Hierbei entfielen auf den 2. Lebenstag 92 Bestimmungen, auf den 3. Lebenstag 100, auf den 4. Lebenstag 76 Bestimmungen, auf den 5. Lebenstag 29 Bestimmungen und auf den 6. Lebenstag 17 Bestimmungen. 27 Neugeborene hatten ein Geburtsgewicht von weniger als 2500 g, 38 Neugeborene wurden vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren.

Die Gruppen der korrelierenden Laborwerte wurden mittels des Hahn-Prognose-Intervall - Verfahrens für Methodenvergleiche statistisch untersucht. Hierbei wurde zusätzlich zu einem 95 % Vertrauensintervall (97.5 % als einseitiger Bereich) ein p-Wert von 0.998 verwendet, der in einem einseitigen Ansatz einem p-Wert von 0.999 entspricht und somit ein Vertrauensintervall von nahezu 100 % erreicht wird. Die Grenzwerte für das Gesamtbilirubin wurden den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften entnommen.

Da ausschließlich die oberen Grenzwerte definiert werden sollten, wurde auf die Berechnung von Korrelationskoeffizienten verzichtet, die Regressionskoeffizienten sind jeweils angegeben.

Der hier eingesetzten transkutanen Meßmethode hat sich als Screeninginstrument bewährt, um bei Neugeborenen die Zahl der Blutentnahme zu reduzieren, dadurch konnte die Zahl kapillärer Blutentnahme bis zu 79% gesenkt werden.

In der vorliegenden Untersuchung haben wir erstmalig die Bestimmung des Prognoseintervalls als statistisches Verfahren eingesetzt, um Grenzwerte für

die Notwendigkeit einer Kontrolle der transkutanen durch die Serum-Bilirubinbestimmung zu erstellen.

Dies ist von besonderer Bedeutung, um in der tcB falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, die unter Umständen das Unterlassen therapeutischer Maßnahmen zur Folge haben. Das Prognoseintervall schließt falsch negative Ergebnisse mit hoher Präzision aus. Dies gilt besonders für das 99,9% Prognoseintervall, in dessen Bereich das Risiko falsch negativer Ergebnisse vernachlässigbar gering ist.

Wir zeigten die Anwendbarkeit des Prognoseintervalls zur Verlaufskontrolle während der ersten fünf Lebenstage und bei verschiedenen vorgegebenen Serumbilirubinwerten termingerecht geborener Kinder sowie bei Säuglingen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche oder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g geboren wurden.

Summary

Jaundice is a condition prevalent in the neonatal period - up to half of all newborns are affected during the first 3-5 days of life.

As a result, the desire to minimize unnecessary and invasive diagnostic and therapeutic measures, which could otherwise burden the individual and the health care system, is central to kernikterus prevention.

An evaluation from the medical records of 639 newborns from January 1st to December 31st, 2001, at the Department of Obstetrics & Gynecology at Bürgerhospital in Frankfurt am Main was conducted retrospectively: transcutaneously measured bilirubin levels were compared to lab evaluated blood samples for direct and indirect bilirubin.

Altogether 314 comparable measurements of 639 newborns could be examined, of which 92 measurements were evaluated on the 2nd day of life, 100 on the 3rd day of life, the evaluation of 76 measurements was on the 4th day, on the 5th day 29 measurements and on the 6th day 17 measurements.

The birth weight of 27 newborns was below 2500 g and 38 newborns were delivered before the finished 37th week of pregnancy.

The groups of correlated laboratory values were evaluated using the Hahn-Prognosis-Intervall method, which is for statistical comparison of used methods.

The Hahn-Prognosis-Intervall method helps avoid, with high degree of precision, negative and false results.

This is especially true for the 99,9% Interval in which the risk of false and negative results is very low.

The transcutaneous methods of measuring bilirubin being used here proved to be suitable as screening tools in order to reduce the number of blood sampling of newborns, which in effect reduced the total number of blood sampling by 79%.

In this study the suggestions of Hahn-Prognosis -Intervall method was used for the first time as a statistical- comparison method, to figure out the upper values, which suggest a necessary control of transcutan via bilirubin determination.

This is especially important, to avoid a false and negative TCB results which could lead to not taking necessary therapeutic measures.

We have shown the applicability of Hahn-Prognosis-Intervall method in order to control the progress of newborn icterus neonatorum during the first five days. We have also shown the applicability of the method to babies being

born at term having different predefined serum bilirubin values or to newborns delivered before the finished 37th week of pregnancy or with a birth below 2500 gr.

VI. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

LT	Lebenstag
n	Stichprobenumfang
p	Irrtumswahrscheinlichkeit, Probabilität
r	Regressionskoeffizient
s	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
tcB	transkutanes Bilirubin
\bar{x}	Arithmetischer Mittelwert

VII. Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. AMATO, M., HUPPI, P., MARKUS, D. (1990): Assessment of neonatal jaundice in low birth weight infants comparing transcutaneous, capillary and arterial bilirubin levels. *Eur J Pediatr* 150: 59-61.
2. ARAD, I., FAINMESSER, P.; BIRKENFELD, A., ET AL: Vacuum extraction and neonatal jaundice. *J. Perinat. Med.*; 10: 273-278, 1982.
3. ASHLEY, J.R., LITTLER, C.H.; BURGDORF, W.H., ET AL: Bronze baby syndrome. Report of a case. *J. Am. Acad. Dermatology*. 12:325-328, Feb. 1985.
4. AYYASH, H., HADJIGEORGIO, E., SAFATZIS, J. ET AL: Green light phototherapy in newborn infants with ABO haemolytic disease. *J. of Pediat.* 111:882-887, Dec. 1987.
5. BALLOWITZ, L. AND NATZSCHKA, J.: hyperbilirubinemia in newborn infants. *Experimental principles of phototherapy and enzyme induction. Pädiatrie and pädologie* 6: 342-356, 1971.
6. BALL, K.: Throwing light on neonate jaundice. *Aust. Nurses Journal*, 10: 36-38, May 1981.
7. BEHRMAN, R.E.: Glucose infusions for hyperbilirubinemia (LETTER) *J. PEDIAT.* , 102-392, MARCH. 1983.
8. BERGSMA, D. AND BLONDHEIM, S. H. EDD. : Bilirubin Metabolism in the Newborn (II) 2nd Intl. Symposium held April 1974, *Birth Defects: Original Article Series*, Vol. 12, No. 2 Amsterdam. Excerpta Medica, 1976.
9. BLAUER, G.: Physiochemical methods in the study of Bilirubin binding. Optical rotation and circular dichroism : pp 134-140 , *Bilirubin Metabolism in the Newborn (II) 2nd Intl. Symposium held April 1974 , Birth Defects : Original Article Series*, Vol. 12 , No. 2, BERGSMA, D. and BLONDHEIM, S. H. Edds. Amsterdam: Excerpta Medica , 1976

10. BHUTANI, V. K., GOURLEY, G. R., ADLER, S., KREAMER, B., DALIN, C., JOHNSON, L. H. (2000): Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 106: 17 (Abstr.).
11. BRISCOE, L., CLARK, S., YOXALL, C. W. (2002): Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 86: 190-192.
12. CASHORE, W., OH, W., BRODERSEN, W. (1983): Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant serum. *Acta Paediatr Scand* 72: 415-419.
13. CASHORE, W. J., OH, W. (1982): Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants. *Pediatrics* 69: 481-485.
14. CHUANG, J.L., AND HO, N.K.: Study on the correlation between venous and heel prick serum Bilirubin. *J. Singapore Paediatr. Soc.* 29:72-4, 1987
15. COSTARINO, A.T.; ENNEVER, J.F., BAUMGART, S., ET AL: Effects of spectral distribution on isomerization of Bilirubin in vivo. *J. Pediat.* 107:125-128, July 1985.
16. CREMMER, R.J. PERRYMAN , P.W. AND RICHARDS, D.H.: Influence of light on the hyperbilirubinemia of Infants . *Lancet*, 1: 1094, 1958.
17. DAI, J., KRAHN, J., PARRY, D. M. (1996): Clinical impact of transcutaneous bilirubinometry as an adjunctive screen for hyperbilirubinemia. *Clin Biochem* 29: 581-586.
18. DAI, J., PARRY, D. M., KRAHN, J. (1997): Transcutaneous bilirubinometry: Its role in the assessment of neonatal jaundice. *Clin Biochem* 30: 1-9.
19. EBBESEN, F. , BRODERSEN, R: Comparison between two preparations of human serum albumin in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta. Paediatr. Scand.* 71:85-90, 1982.

20. EBBESEN, F., BRODERSEN, R. (1982): Risk of bilirubin acid precipitation in preterm infants with respiratory distress syndrome: Considerations of blood/brain transfer equilibrium. *Early Hum Dev* 6: 341-355.
21. EBBESEN, F., KNUDSEN, A. (1993): The risk of bilirubin encephalitis, as estimated by plasma parameters, in neonates strongly suspected of having sepsis. *Acta Paediatr* 82: 26-29.
22. EBBESEN, F., RASMUSSEN, L. M., WIMBERLEY, P. D. (2002): A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr* 91: 203-213.
23. EBBESEN, F. : Low reserve albumin for binding of bilirubin with deficiency of Bilirubin excretion and bronze baby syndrome. *Acta. Paediatr. Scand.* 71: 415-420, May 1982.
24. EBBESEN, F.: Evaluation of the indications for early exchange transfusion in rhesus haemolytic disease during phototherapy. *Eur. J. Pedit.* 133:137-40, 1980.
25. ERENBERGER, A., BHATIA, J. (1983): Transcutaneous bilirubinometry in the neonate: Effect of gestational age. *Pediatr Re* 17: 311 (Abstr.).
26. ENGLE, W. D., JACKSON, G. L., SENDELBACH, D., MANNING, D., FRAWLEY, W. H. (2002): Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics* 110: 61-68.
27. ENTE; G: Phototherapy in hemolytic disease (letter) . *Pediatr.* 50:118 , July 1972.
28. ENTE; G . , COLLIP, P.J.: Light and neonatal jaundice .*Clin. pediat.*7:30, 1968.
29. FRANKLIN, A. W.: Influence of light on the hyperbilirubinemia of Infants *Lancet*, 1:1227, 1958.
30. GARBAGNATI, E.: phototherapy: description of photoproducts of bilirubin obtained in vitro and theories concerning the mechanisms of action the light in vivo. *Minerva Pediat.* 24:800-81, May 1972.

31. GOLDZIEHER, J.W.; ROBERTS, I., RAWIS,W.B., et al „Chemical“ analysis of the intact skin by reflectance spectrophotometry AMA Arch. Der. Syph. 64:533-548, Nov. 1951.
32. GROSS, S. J. AND LANDAW, S. A.: The effects of Vitamin E on bilirubinemia in preterm infants. (Abst) *Pediat. Res.* 12:525, April 1978.
33. HARPER, R. G.: KERNICTERUS 1980: Problems and practices viewed from the perspective of the practicing clinician. *Clin. Prenatal.* 1:75-92, March 1980.
34. INDYK, L.: Physical aspects of phototherapy; pp 23-29, *Bilirubin Metabolism in the Newborn (II)* 2nd Intl. Symposium held April 1974, *Birth Defects: Original Article Series*, Vol. 12, No. 2, BERGSMA, D. and BLONDHEIM, S. H. Edds. Amsterdam. Excerpta Medica, 1976.
35. JACOBSEN, J. AND BRODERSEN, R. : The effects of pH on albumin-Bilirubin affinity , pp 175-178 , *Bilirubin Metabolism in the Newborn (II)* 2nd Intl. Symposium held April 1974 , *Birth Defects : Original Article Series*, Vol. 12 , No. 2, BERGSMA, D. and BLONDHEIM, S. H. Edds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976
36. JAQUES, J.A. AND KUPPENHEIM, H.F.: spectral reflectance of human skin in the region 235-1000 m μ *J. Appl. Physiol.* 7:523-528, March 1955
37. KARRAR, Z., HABIB, S. A., BASIT, O. B. A., ASHONG, F., OSUNDWA, V. (1989): Transcutaneous bilirubin measurements in Saudi infants: The use of the jaundice meter to identify significant jaundice. *Ann Trop Pediatr* 9: 59-61.
38. KEENAN, W.J., NOVAK, K.K., SUTHERLAND, J.M., ET AL: Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatric.* 75:434-436, Feb. 1985.
39. KLEIN, R. M.: SHEDDING light on the use of light. *Pedit.* 50:118, July 1972.
40. KNUDSEN, A. (1990): Measurement of the yellow color of the skin as a test of hyperbilirubinemia in mature newborns. *Acta Paediatr Scand* 79: 1175-1181.

41. KNUDSEN, A., BRODERSEN, R. (1989): Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child* 64: 605-609.
42. KNUDSEN, A., EBBESEN, F. (1996): Transcutaneous bilirubinometry in neonatal intensive care units. *Arch Dis Childhood* 75: 53-56.
43. KNUDSEN, A., KRUSE, C., EBBESEN, F. (1993): Detection of hyperbilirubinemia by skin color measurements in icteric newborn infants at 5 to 14 days of age. *Acta Paediatr* 82: 510-513.
44. KNÜPFER, M., PULZER, F., BRAUN, L., HEILMANN, A., ROBELTILLIG, E., VOGTMANN, C. (2001): Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. *Acta Paediatr* 90: 899-903.
45. KRASNER, J. AND YAFFE, S. J. : Fluorescent properties of the Bilirubin-albumin complex , ; pp 168-174 , *Bilirubin Metabolism in the Newborn (II) 2nd Intl. Symposium held April 1974 , Birth Defects : Original Article Series, Vol. 12 , No. 2, BERGSMA, D. and BLONDHEIM, S. H. Edds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976*
46. LEE, K. S., AND GARTNER, L. M.: Management of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. *Semin. Liver. Dis.* 3:52-64, Feb. 1983.
47. LIN, Y. J., JU, S. H., LIN, C. H. (1993): The clinical application of transcutaneous bilirubinometry in full-term Chinese infants. *Acta Paed Sin* 34: 69-76.
48. LUCY, J. F.: The unsolved problem of kernicterus in the susceptible low birth weight infant. *Pediat.* 49: 646, 1971.
49. LUND, H.T. AND PETERSEN, I.: Beta-glucuronidase in duodenal bile of jaundiced newborn infants treated with phototherapy. *J. Pediat.* 85:268-270; Aug. 1974.
50. MACLEOD, P. STERN, L.: Natural variations in environmental illumination in a newborn nursery. *Pediat.* 50: 131, July 1972.
51. MANDELBAUM, A. : Mass spectrometry in the study of Bilirubin metabolism; pp 148-154 , *Bilirubin Metabolism in the Newborn (II) 2nd Intl. Symposium held April 1974 , Birth Defects : Original Article Series,*

Vol. 12 , No. 2, BERGSMA, D. and BLONDHEIM, S. H. Edds. Amsterdam: Excerpta Medica , 1976.

52. MAISELS, M. J., CONRAD, S. (1982): Transcutaneous bilirubin measurements in full term infants. *Pediatrics* 70: 464-467.
53. MAISELS, M. J., NEWMAN, T. B. (1994): Kernikterus occurs in full-term, healthy newborns without apparent hemolysis. *Pediatr Res* 35: 239 (Abstr.).
54. MEITES, S. (1980): Skin-puncture and blood-collecting technique for infants: Update and problems. *Clin Chem* 34: 1890-1894.
55. MATULICH, N.: Jaundice in the neonate: Theory and practice. *Current Pract. Pediat. Nurs.* 3:85-97, 1980.
56. MCDONAGH, A. F: The role of singlet oxygen in bilirubin photo-oxidation. *Biochemicals & Biophysical Research Communications*, 44: 1306-1311, 1971.
57. METZE, H.: Therapy of hyperbilirubinemia in premature and newborn infants using Phenobarbital and light therapy. *Arch. Kinderheilk.* 183:315-321, Nov. 1971.
58. MISRA, P. K. and KAUL, R.: phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Indian J. Pediatr.* 47: 109-115, March-April 1980
59. NAIMAN, J. L.: Current management of haemolytic disease of the newborn infant. *J. Pediat.* 60:1049, June 1972

60. NEWMAN, T. B., MAISELS, M. B. (1992): Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 89: 809-831.
61. ONKS, D., SILVERMAN, L., ROBERTSON, A. (1993): Effect of melanin, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr* 82: 19-21.
62. OSTROW, J. D.: Photo catabolism of labelled bilirubin in the congenitally jaundiced (Gunn) rat. *J. Clin. Investigate.* 50:707-718, 1971.
63. PALMER, D. C., ZENNER, E. M., DREW, J. H. (1982): Transcutaneous bilirubinometry: Use in Australia. *Aust Pediatr J* 18: 273-276.

64. PEARLMAN, M. A., GARTNER, L. M., LEE, K., ET AL: Absence of kernicterus in low -birth-weight infants from 1971 through 1976: Comparison with findings in 1966 and 1967. *Pediat. Acad. Sci. Hung.* 19:916, 1978.
65. PETERMAN, H. D.: Follow-up examinations of children who as newborn infants had been treated with blue light. *Kinderärztl. Prax.* 39:271, 1971.
66. PILDES, R. S., SISSON, T. R. C., KAPLAN, E.: phototherapy in ABO incompatibility (Letters). *J. Pediat.* 60:1049, June 1972.
67. PUNCHENOK, N. A.: The photochemical method of action on the hyperbilirubinemia in premature newborn infants. *Vopr. Okhr. Material Det.* 17:33-36, Aug. 1972.
68. ROY, R. N. AND SINCLAIR, J. C.: Hydration of low birth-weight infant. *Clin. Prenatal.* 2:398-417, Sept. 1975
69. RUBALTELLI, F. F., GOURLEY, G. R., LOSKAMP, N., MODI, N., ROTH-KLEINER, M., SENDER, A., VERT, P. (2001): Transcutaneous bilirubin measurement: A multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 107: 1264-1271.
70. RUSSO, G. AND MOLLICA, F.: The prevention of cerebral damage from hyperbilirubinemia. *Pediat. (Napoli)* 83:500-570, Sept. 1975.
71. SACKETT, D. L., RICHARDSON, W. S., ROSENBERG, W., HAYNES, R. B. (1981): Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Churchill-Livingstone, London.
72. SCHEIG, R. : Neonatal jaundice. *Am. Fam. Physician* 10:158-164, Oct. 1974
73. SCHREINER, R. L., HANNEMANN, R. E., DEWITT, D. P., ET AL: Determination of serum Bilirubin by skin reflectance. (Abst) *Pediat. Res.* 12:534, April 1978.

74. SCHUBIGER, G., MULLIS, P., KORBER, H. R. (1986): Transkutane Bilirubinmessung in Neugeborenenabteilungen: eine Nutzenanalyse. *Helv Paediatr Acta* 41: 183-186.
75. SCHUMACHER, R. E., THORNBERRY, J. M., GUTCHER, G. R. (1985): Transcutaneous bilirubinometry: Comparison of old and new methods. *Pediatrics* 76: 10-14.
76. SPECK, W.T. AND ROSENKRANZ, H. S.: Phototherapy for neonatal of hyperbilirubinemia - a potential environmental health hazard to newborn infants: a review. *Environ. Mutagen* 1:321-336, 1979.
77. STOCKHAUSEN, H. B. (1993): Indikation zur Therapie eines Ikterus neonatorum. *Pädiat Prax* 45: 385-392.
78. SUCKLING, R. J., LAING, I. A., KIRK, J. M. (1995): Transcutaneous bilirubinometry as a screening tool for neonatal jaundice. *Scott Med J* 40: 14-15.
79. TAN, K. L. AND JACOB, E.: The bronze baby syndrome. *Acta. Paediatr. Scand.* 71: 409-414, May 1982.
80. TAN, K. L., CHIA, H. P., KOH, B. C. (1996): Transcutaneous bilirubinometry in Chinese, Malay and Indian infants. *Acta Paediatr* 85: 986-990.
81. TELZROW, R. W., SYNDER, D.M., TRONICK, E., ET AL: The behaviour of jaundiced infants undergoing phototherapy. *Dev. Med. Child Neurol.* 22:317-326, June 1980
82. TUDEHOPE, D. (1982): Multiple site readings from transcutaneous bilirubinometry. *Aust Paediatr J* 18: 102-105.
83. VALDES, O. S., MAURER, H. M., SHUMWAY, C. N.: Light plus Phenobarbital in the reduction of serum bilirubin (Letter), *Pediatr.* , 50:165, July 1972.
84. VERSMOLD, H., MARCINKOWSKI, M. (1997): Hyperbilirubinämie des reifen gesunden Neugeborenen. Neues über Therapie und Diagnostik. *Perinatal Medizin* 9: 33-36.
85. VEST. M., OLAFSSON, A., SINGER, E. ,et al :treatment of neonatal hyperbilirubinaemie *Pathologica* 64:213-222 , May - June 1972.

86. VOGL, T. P., CHESKIN, H. S., BLUMENFELD, ET AL: Bilirubin dynamics in the Gunn rat. Dose response of intermittent and continuous phototherapy. *Bilo. Neonate.* 38:106-112, 1980.
87. WALKER, W.: Haemolytic naemia in the newborn infant. *Clin. Haematol.* 4:145-166. Feb. 1975.
88. WAXLER, M.; LAMANNA, A., Felten, R., et al: Experimental Studies. Investigation of the effects of the blue light phototherapy on hyperbilirubinemia. Bureau of Radiological Health for Fiscal year 1979.
89. WINDORFER, A. JR. AND KARITZKY, D.: The importance of the albumin bilirubin binding in light therapy in the newborn. *Mschr. Kinderheilk.* 123:27-30, Jan 1975.
90. WONG, C. M., VAN DIJK, P. J. E., LAING, I. A. (2002): A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta AirShields. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 87: 137-140.
91. WU, P.Y. K. ,WONG, W. H., HODGMAN, J. E.,LEVAN, N. E.: Changes in total blood flow on blood flow in the muscle and skin in infants with and without phototherapy. *Clin. Res.* 20: 28, 1972
92. WU, P.Y. K. & HODGMAN, J. E.: Changes insensible water loss in pre-term infants: changes with postnatal development and non-ionizing radiant energy with phototherapy. *Pediat.* 704-712, Dec 1974.
93. WU, P.Y. K., LIM, R. C., KOKOSKY, M. & HODGMAN, J. E.: Growth and neurological responses during the first four postnatal weeks in infants who receive continuous and intermittent phototherapy. *Proceedings of the Society for Paediatric Research, Atlantic City New Jersey, May 1971, p. 143*
94. WURTMAN, R. J. AND CARDINALI, D. P. : The effects of light on the human body ; pp 100-113 , *Bilirubin Metabolism in the Newborn (II) 2nd Intl. Symposium held April 1974 , Birth Defects : Original Article Series, Vol. 12 , No. 2, BERGSMA, D. and BLONDHEIM, S. H. Edds. Amsterdam: Excerpta MEDICA, 1976.*
95. YAMAUCHI, Y., YAMANOUCHI, I. : Transcutaneous bilirubinometry --- Effects of Irradiation on the Skin Bilirubin Index. *Biol.. Neonate,* 54(6): 314-319, 1988.

96. YAMANOUCHI, I., YAMAUCHI, Y., IGARASHI, I. (1980): Transcutaneous bilirubinometry: Preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama national hospital. *Pediatrics* 65: 195-202
97. YURDAKOK, M., ERDEM, G., TEKINALP, G. : Riboflavin in the Treatment of Hyperbilirubinemia. *Turkish Journal of Paediatrics*, 330:159-161, 1988.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtliche , dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johan Wolfgang Goethe- Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Transkutane Bilirubinmessung bei den Neugeborenen

In der Frauenklinik des Bürgerhospitals Frankfurt am Main unter Leitung von Priv. Doz. Dr. med. Rettwitz-Volk ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht,
noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main im Juni 2003

Nasrin Sabet - Gahromi

Lebenslauf

Name

Sabet-Gahromi

Vorname	Nasrin
Geburtstag	01.09.1961
Geburtsort	Shiraz- Iran
Familienstand	verheiratet
Kinder	eine Tochter
Staatsangehörigkeit	Deutsch / Iranisch

Studium :

April 1986	Immatrikulation zum Medizinstudium am Klinikum der Johan-Wolfgang-Goethe Uni- versität Ffm.
1990	Ärztliche Vorprüfung
1992	1. Abschnitt der Ärztliche Prüfung
1993	2. Abschnitt der Ärztliche Prüfung
1993-1994	Praktisches Jahr
1994	3. Abschnitt der Ärztliche Prüfung

Berufsausbildung

01.02.1995-31.10.1995	ÄiP in der Abteilung Pathologie Städtische Kliniken Darmstadt
01.12.1995 – 31.08.1996	ÄiP in der Abteilung Gynäkologie und Ge- burtshilfe Krankenhaus Sachsenhausen Ffm.
01.09.1996 – 31.12.1998	Assistenzärztin in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe Krankenhaus Sachsenhausen Ffm.
01.01.1999 - 31.10.2002	Assistenzärztin in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe Bürger-Hospital Ffm.

Facharztanerkennung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe 17.10.2001

Seit 01.11.2002	Fachärztin in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe Krankenhaus Sachsenhausen Ffm.
-----------------	---

Nasrin Sabet-Gahromi