

Hyperbilirubinämie

Besonderheiten des Bilirubinmetabolismus und -managements bei späten Frühgeborenen

Von Sonja Ersfeld

Viele Neugeborene und späte Frühgeborene haben in den ersten Lebenstagen Gelbsucht. Im Gegensatz zu den meisten reifen Neugeborenen bedarf diese bei fast 50 Prozent der späten Frühgeborenen einer Therapie, um eine schwerwiegende und irreversible Schädigung des Gehirns im Rahmen einer Bilirubinenzephalopathie zu vermeiden. Da es keine Therapie der Bilirubinenzephalopathie gibt, ist die Prävention von grösster Bedeutung. Die Hyperbilirubinämie tritt bei späten Frühgeborenen häufiger auf, sie dauert in der Regel länger und ist vor allem gefährlicher als bei Termingeborenen! Darum braucht es besondere Aufmerksamkeit bei der Betreuung später Frühgeborener hinsichtlich der Hyperbilirubinämie nicht nur während der Hospitalisation, sondern auch nach der Entlassung nach Hause, um langfristige Folgeschäden zu verhindern.

Um die Besonderheiten im Bilirubinmetabolismus später Frühgeborener besser verstehen zu können, sind einige Begriffsklärungen vorab sinnvoll. Der Ikterus per se ist eine klinisch fassbare Gelbfärbung der Haut infolge Übertritts von Abbauprodukten des Hämoglobins zunächst ins Blut und durch das Gefässendothel in die Haut, die Konjunktiven und das übrige Körpergewebe. Der Ikterus kann Symptom verschiedener Grundkrankheiten sein. Mit dem Begriff *Icterus praecox* bezeichnet man das vorzeitige Auftreten in den ersten 24 Lebensstunden eines neugeborenen Kindes. *Icterus prolongatus* hingegen bezieht sich auf eine persistierende Gelbfärbung und erhöhte Bilirubinwerte im Blut über

den 14. Lebenstag (bei reifen Neugeborenen) beziehungsweise über den 21. Lebenstag (bei Frühgeborenen) hinaus. Der Begriff Hyperbilirubinämie beschreibt erhöhte Serumbilirubinwerte. Wichtig zu wissen ist, dass stets das totale Bilirubin gemessen wird, welches sich zusammensetzt aus dem indirekten, unkonjugierten Bilirubin und dem direkten, konjugierten Bilirubin.

Bilirubinmetabolismus bei Neugeborenen

Bilirubin entsteht beim Abbau von Erythrozyten. In niedriger Konzentration schützt es gegen Oxydanzien, in hoher Konzentration ist es ein Zellgift, dessen

Wirkmechanismus unter anderem in einer Verminderung des Membranpotenzials besteht.

Nach der Geburt kommt es zu einem vermehrten Anfall von Bilirubin, einerseits aufgrund der verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten von zirka 60 bis 90 Tagen bei Neugeborenen und nur 35 bis 50 Tagen bei Frühgeborenen im Vergleich zu zirka 120 Tagen bei Erwachsenen. Andererseits kann es postnatal zu einer verstärkten Hämolyse kommen, beispielsweise durch die Resorption geburtstraumatischer Hämatome, bei einer Polyglobulie, im Rahmen einer Blutgruppeninkompatibilität oder kongenitaler Defekte der Erythrozyten, wie die Sphärozytose oder der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Im Blut erfolgt der Transport von Bilirubin an Albumin gebunden hin zur Leber, wobei eine hohe Bindungsaffinität besteht. Bilirubintoxizität entsteht, wenn die Albuminbindungskapazität überschritten oder Bilirubin aus der Albuminbindung verdrängt wird, beispielsweise durch Medikamente, und das freie, lipidlösliche Bilirubin an Zellmembranen vor allem des Zentralnervensystems bindet.

In der Leber wird Bilirubin durch die UDP-Glukuronyltransferase zu direktem, wasserlöslichem Bilirubin konjugiert, sodass es aktiv in die Gallenkanälchen sezerniert und auch mit dem Urin ausgeschieden werden kann. Zirka 15 Prozent des anfallenden Bilirubins wird über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang, dass bei Neugeborenen und Frühgeborenen die Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase im Vergleich zu Erwachsenen stark vermindert ist. Dies erklärt unter anderem, warum insbesondere Frühgeborene häufiger von einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie betroffen sind.

Besonderheiten des Bilirubinmetabolismus bei Frühgeborenen

Frühgeborene haben im Vergleich zu reifen Neugeborenen nicht nur deutlich höhere Bilirubin-Spitzenkonzentrationen. Es kommt bei Frühgeborenen einerseits zu einem schnelleren Anstieg des Bilirubins bereits am 1. oder 2. Lebenstag, weshalb eine frühe Diagnostik notwendig ist. Andererseits findet sich das Maximum des Serumbilirubinspiegels bei Frühgeborenen erst zwischen dem 5. und 7. Lebenstag, während die Spitzenkonzentrationen bei Termingeborenen in der Regel bereits am 3. oder 4. Lebenstag gemessen werden. Zudem weisen Frühgeborene häufig eine längere Dauer des Ikterus auf, über den 14. Lebenstag hinaus.

Es ist immer noch unklar, ab welchen Bilirubinwerten Frühgeborene einen Kernikterus entwickeln (Absterben von Nervenzellen durch Eindringen und Bindung unkonjugierten Bilirubins ins ZNS, Bilirubinenzephalopathie, siehe unten). Es ist jedoch mit Sicherheit so, dass die Grenzwerte deutlich tiefer als bei reifen Neugeborenen liegen. Darum brauchen Frühgeborene unbedingt eine zuverlässige Überwachung und eine engmaschige Nachbetreuung, unter Umständen müssen auch ambulante Bilirubinkontrollen durchgeführt werden.

Die Ursachen für die Besonderheiten im Bilirubinmetabolismus von Frühgeborenen sind die Leberunreife, die deutlich verminderte Aktivität der UDP-Glukonyltransferase und ein häufig verstärkter enterohepatischer Kreislauf im Rah-

men einer Trinkschwäche sowie bei verzögerter Mekoniumpassage. Frühgeborene haben zudem eine geringere Albuminbindungskapazität und eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke. Diese ist verstärkt bei Asphyxie, Azidose, Hyperkapnie, Blutdruckproblemen oder im Rahmen einer Sepsis – Probleme, von denen Frühgeborene häufig betroffen sind.

Erhöhtes Risiko für Bilirubinenzephalopathie

Aufgrund der genannten Besonderheiten im Bilirubinstoffwechsel haben Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Bilirubinenzephalopathie durch Einlagerung von freiem, nicht an Albumin gebundenem Bilirubin in die Zellen der Basalganglien, des Globus pallidus, des Nucleus caudatus (Kernikterus), des Hypothalamus, in verschiedene Kerngebiete von Hirnnerven, aber auch in die Grosshirnrinde. Es kommt zur Hemmung mitochondrialer Enzyme, die eine irreversible Zellschädigung zur Folge hat.

Im frühen Stadium ist eine Bilirubinenzephalopathie klinisch charakterisiert durch Apathie, Muskelhypotonie und abgeschwächte Neugeborenenreflexe, Trinkschwäche, Erbrechen und schrilles Schreien. Später zeigen sich dann typischerweise eine vorgewölbte Fontanelle, eine opisthotone Körperhaltung bei muskulärer Hypertonie, sowie zerebrale Krampfanfälle. Überlebende Kinder weisen häufig eine mentale Retardierung, choreoathetische Bewegungsmuster und Taubheit auf. Da es keine Therapie der Bilirubinenzephalopathie gibt, ist die Prävention von grösster Bedeutung. Nachdem sie in vielen Ländern schon völlig verschwunden war, wurde in den letzten Jahren wieder eine zunehmende Zahl an Bilirubinenzephalopathien beobachtet, an der Frühgeborene einen grossen Anteil haben. Zurückzuführen ist diese stei-

gende Inzidenz, abhängig vom jeweiligen Land, am ehesten auf Überwachungsdefizite auf Wochenbettstationen und frühzeitige Entlassungen, aber auch auf die Unterschätzung oder sogar Banalisierung der toxischen Wirkung des Bilirubins auf das Nervensystem. Darum wurden 2006 aktualisierte Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie zur Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab einem Gestationsalter von 35⁰/₇ Schwangerschaftswochen veröffentlicht, die auf der Homepage www.neonet.ch im Detail nachzulesen sind.

Diagnose und Grenzwerte

Für Frühgeborene, die vor der vollendeten 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden, liegen keine verbindlichen Grenzwerte vor. Deshalb wird empfohlen, diese Kinder auf eine Abteilung für Neonatologie zu verlegen. Das Management ikterischer Frühgeborener unterscheidet sich zwar nicht grundlegend von dem reifer Neugeborener, dennoch gibt es einige Besonderheiten, die zu beachten sind.

Am Anfang der Diagnose steht die klinische Beurteilung durch die betreuenden Pflegenden, die in regelmässigen Abständen, möglichst bei jedem Windelwechsel, aber mindestens alle 8 bis 12 Stunden erfolgen sollte. Da Frühgeborene häufig einen schnelleren Anstieg des Bilirubins aufweisen und bei ihnen zudem niedrigere Grenzwerte als Indikation für eine Therapie gelten, sollte die Beurteilung bewusst auch schon am ersten Lebenstag durchgeführt werden. Wichtig ist dabei nicht nur der optische Eindruck, der wesentlich durch die Lichtquelle beeinflusst wird (Beurteilung möglichst bei Tageslicht durchführen), sondern auch die Hautanämisierung mittels Fingerdruck. In diesem Zusammenhang findet häufig die Kramer-Regel Anwendung, die die kraniokaudale Ausdehnung des Ikterus mit zunehmender Hyperbilirubinämie veranschaulicht.

Bei reifen Neugeborenen wird eine Kontrolle des Serumbilirubins empfohlen, wenn sich ein ikterisches Kolorit auch an Händen und Füssen zeigt, da dann der Serumbilirubinspiegel in der Regel über

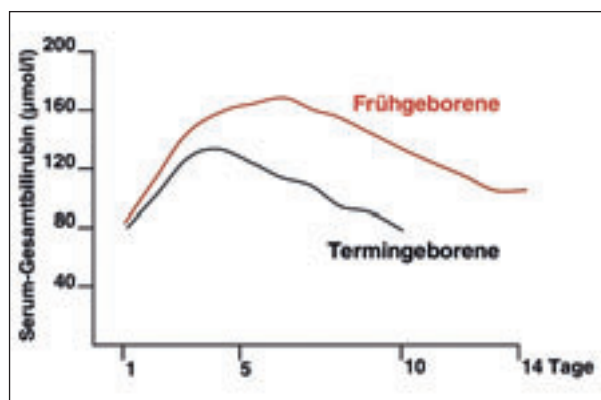


Abbildung 1: Verlauf der Serumbilirubinkonzentration bei Früh- und Termingeborenen

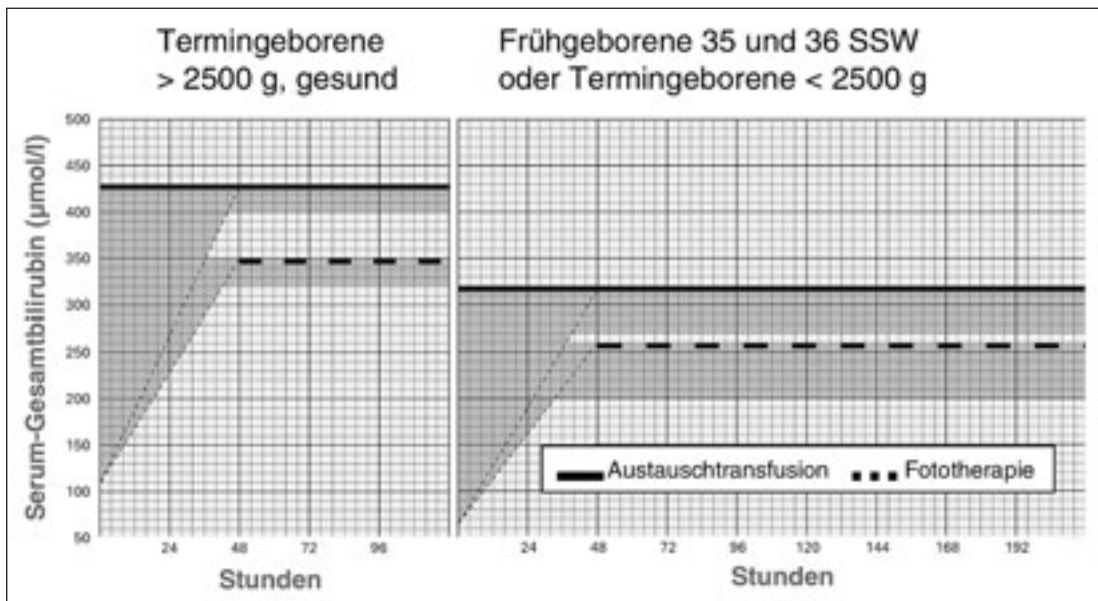


Abbildung 2:
Nomogramme für die
Indikation zur Foto-
therapie oder Aus-
tauschtransfusion bei
Früh- und Termin-
geborenen.

250 $\mu\text{mol/l}$ angestiegen ist. Da Frühgeborene aber niedrigere Grenzwerte haben, muss bereits viel früher als bei reifen Neugeborenen eine Bestimmung des Serumbilirubins erfolgen.

Unterstützend zur klinischen Beurteilung wird vielerorts die transkutane Bilirubinmessung eingesetzt, da es sich um eine einfache und nicht invasive Untersuchung handelt. Dabei ist zu beachten, dass nicht alle Geräte für die Anwendung bei Frühgeborenen zugelassen sind und dass sie zum Teil unzuverlässige Resultate liefern. Dies muss vorab mit dem Hersteller geklärt werden. Auf keinen Fall sollte die transkutane Bilirubinmessung angewendet werden bei einem Icterus praecox. Auch zur Indikationsstellung einer Therapie (Fototherapie oder Austauschtransfusion) oder zur Verlaufskontrolle während beziehungsweise nach Fototherapie ist eine transkutane Bilirubinmessung alleine nicht ausreichend. In diesem Fall sollte immer eine Serumbilirubinbestimmung erfolgen.

Die Grenzwerte für den Beginn einer Fototherapie beziehungsweise einer Austauschtransfusion sind in der *Tabelle* und in *Abbildung 2* dargestellt. In der Regel werden jeweils die oberen Grenzwerte in der vom Gestationsalter abhängigen Gruppe gewählt, sodass ein reifes Neugeborenes normalerweise eine sogenannte Lampengrenze von 350 $\mu\text{mol/l}$ hat. Ein sonst gesundes spätes Frühgeborenes mit einem Gestationsalter zwischen 35⁰/₇ und

36⁶/₇ Schwangerschaftswochen bekommt hingegen eine Lampengrenze von maximal 260 $\mu\text{mol/l}$.

Bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (subpartale oder neonatale Warnzeichen, neurologische Symptome wie Apathie oder Lethargie, ein rascher Bilirubinanstieg von mehr als 10 $\mu\text{mol/l/h}$) müssen die Therapiegrenzen in allen Gruppen entsprechend tiefer gewählt werden. In den ersten 48 Lebensstunden (Graubereich über den schrägen, dünn gestrichelten Linien) sind diese Grenzwerte jedoch unter Vorbehalt zu sehen. Unter Umständen muss beispielsweise bei sehr hohen Werten oder einem raschen Anstieg des Bilirubins bereits deutlich früher eine Therapie etabliert werden.

Fototherapie und Ernährung

Die praktische Durchführung der Fototherapie bei Frühgeborenen unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei reifen Neugeborenen. Sie kann prinzipiell im Bilirubinbett oder auf der fiberopti-

schen Matte erfolgen. Da bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen jedoch häufig auch Temperaturregulationsstörungen und Hypothermien auftreten und im Bilirubinbett nicht gleichzeitig eine Wärmezufuhr möglich ist, muss die Therapie oftmals im Inkubator oder unter dem Wärmestrahler mit Servo-Steuerung und somit auf einer Neonatologie-Abteilung durchgeführt werden. Leider ist die Therapie im Bilirubinbett häufig ungenügend, da ein grosser Teil der Körperoberfläche – der Kopf – nicht mitbestrahlt werden kann. Aus dem gleichen Grund sollten die Kinder auch eine möglichst kleine Windel tragen.

Während der Fototherapie muss sowohl bei reifen Neugeborenen als auch bei Frühgeborenen unbedingt auf einen Augenschutz geachtet werden (nicht im Bilirubinbett oder auf der fiberoptischen Matte). Es sollten Therapiepausen bis zu einer Stunde eingelegt werden, die für die Pflege und Ernährung des Kindes genutzt werden können. Das Stillen sollte möglichst von Beginn an gefördert wer-

Tabelle:
Serumbilirubin-Grenzwerte für die Indikation zur Fototherapie oder Austauschtransfusion bei Früh- und Termingeborenen

	Fototherapie	Austauschtransfusion
Frühgeborene 35 – 37 SSW	200–260 $\mu\text{mol/l}$	270–320 $\mu\text{mol/l}$
Termingeborene >2500 g, krank/Hämolyse	230–300 $\mu\text{mol/l}$	350–370 $\mu\text{mol/l}$
Termingeborene >2500 g, gesund	320–350 $\mu\text{mol/l}$	400–430 $\mu\text{mol/l}$

den – nicht nur zur Intensivierung der Mutter-Kind-Beziehung, sondern auch weil ein optimales Ernährungskonzept möglicherweise einer Hyperbilirubinämie vorbeugen kann, unter anderem durch Verminderung des enterohepatischen Kreislaufes.

Regelmässige Mahlzeiten mit adaptierter Milch werden empfohlen bei Frühgeborenen, bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g und untergewichtigen Kindern (< 10. Perzentile) aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos. Zudem sollte den Kindern zusätzliche Flüssigkeit angeboten werden bei Weinen und Unruhe trotz vorangegangener Brustmahlzeit, da diese als Durstzeichen interpretiert werden müssen. Auch ein Gewichtsverlust von mehr als 10 Prozent vom Geburtsgewicht oder eine anhaltende Gewichtsabnahme am 4. bis 5. Lebenstag erfordert zusätzliche Flüssigkeit, da dies erste Hinweise auf eine Dehydratation sein können. Die prinzipielle Verabreichung zusätz-

licher Flüssigkeit während und nur wegen der Fototherapie ist nach dem heutigen Wissensstand jedoch nicht notwendig. Mehrmals täglich sollten die Vitalparameter (Herz- und Atemfrequenz) und die Temperatur des Kindes überwacht werden. Regelmässig alle 8 bis 12 Stunden müssen Kontrollen des Serumbilirubins erfolgen. Liegt der Serumbilirubinwert über der Lampengrenze, muss die Therapie fortgesetzt werden; ist der Wert unter die Lampengrenze gefallen, kann eine Therapiepause eingelegt werden und es muss eine erneute Kontrolle nach zirka 8 bis 12 Stunden erfolgen. Transkutane Bilirubinkontrollen sind während beziehungsweise nach einer Fototherapie nicht zuverlässig. ☉

Korrespondenzadresse:

Sonja Ersfeld
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Neonatalogie, Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstr. 10
8091 Zürich
E-Mail: sadeks@gmx.net

Literatur:

- Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie. Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab 35/7 Schwangerschaftswochen. *Paediatrica* 2006; 17 (3): 26–29.
- Ives NK. Neonatal Jaundice. In: Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone 4th Edition: 661–678.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on hyperbilirubinaemia. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatr* 2004; 114: 297–316.
- Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 369–403.
- Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213–1217.