

Die medikamentöse Behandlung des Icterus gravis Frühgeborener

Von

GERTRUD WOHLMUTH und P. KISS

Städtisches Schöpf Merei Frühgeborenenhospital, Budapest

(Eingegangen am 25. Oktober, 1959)

Die Entstehung des seit langem bekannten physiologischen Icterus der Neugeborenen wurde mit den verschiedensten Theorien erklärt, bis VIRCHOW im Jahre 1851 feststellte, daß dieser Zustand auf hämolytischer Grundlage zustande kommt. Der Zerfall der roten Blutkörperchen beruht auf der mit dem extrauterinen Leben einhergehenden höheren Sauerstoffsättigung des Blutes. Neben dem physiologischen Neugeborenenikterus kennen wir eine charakteristische, zumeist letal ausgehende Erkrankung der Neugeborenen, den Kernikterus, der zuerst von ORTH 1875 beschrieben wurde [26]. Hiernach beschäftigte sich eine lange Reihe von Autoren mit diesem Krankheitsbild unbekannter Ätiologie, bis die Forschungen von LENART und BIRÓ [20] sowie LANDSTEINER und WIENER [19] seine Pathogenese erhellten. Es wurde festgestellt, daß bei heterospezifischer Gravidität die Rh-, ABO- oder andere seltenere Blutgruppensysteme durch Isoimmunisation eine gesteigerte pathologische Hämolyse verursachen. Dadurch wird viel Hämoglobin frei, und es entsteht eine Übermenge von Bilirubin. Letzteres wird an den Prä-

dilektionsstellen des Zentralnervensystems abgelagert. Nach SURÁNYI [32] sind jene pathologisch-anatomischen Veränderungen von ausschlaggebender Bedeutung die sich auf solche Sektionen des Zentralnervensystems beziehen, welche eine wichtige physiologische Rolle spielen und mit den Eigentümlichkeiten der Frühgeborenen im Zusammenhang stehen, so der Boden der Fossa rhomboidea, das Pallidum, der Nucleus caudatus und der Putamen. Neben diesen gibt es aber sozusagen keinen Abschnitt des Zentralnervensystems, dessen gelbe Verfärbung man bei Kernikterus noch nie beobachtet hätte. Die Unreife der Nervenzellen, die damit einhergehende gesteigerte Permeabilität, die blutungs- oder anoxiebedingte Läsion der Gehirnsubstanz, begünstigen die Bilirubinablagerung. Der in den Nervenzellen nachweisbare Farbstoff ist immer indirektes Bilirubin.

Im Laufe der Jahre wurden indessen immer mehr Mitteilungen über den auf nicht isohämolytischer Grundlage entstehenden Kernikterus veröffentlicht [6, 8, 11, 29]. Diese hauptsächlich bei Frühgeborenen vorkommende Form des Kernikterus unter-

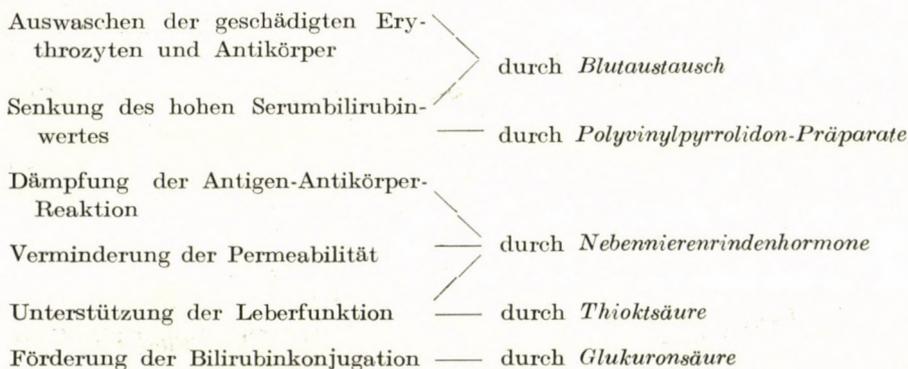
scheidet sich in ihrem klinischen Verlauf kaum, in ihrem pathologisch-anatomischen Bild hingegen überhaupt nicht von dem durch Morbus haemolyticus neonatorum verursachten Kernikterus. Die zur Klarstellung seiner Entstehung durchgeführten Untersuchungen führten zum Verständnis des Pathomechanismus vom Icterus gravis, der ebenfalls ein für Frühgeborene bezeichnendes Krankheitsbild ist. Unter Icterus gravis verstehen wir einen Ikterus, der früher auftritt, ausgeprägter ist (Serumbilirubin über 12 mg %) und länger währt als der physiologische Neugeborenenikterus. Neben Hinfälligkeit, Appetitlosigkeit, mäßiger Leber- und Milzschwellung wird er meistens auch von neurologischen Symptomen begleitet. Der nicht auf Isoimmunisation beruhende Kernikterus ist ebenso, wie der Icterus gravis, in erster Linie eine Erkrankung Frühgeborener. Die Leberfunktion Frühgeborener ist gerade infolge ihrer Unreife unzureichend. Nachdem bei reifen Neugeborenen ein so schwerer Ikterus nur als Begleiterscheinung einer Grundkrankheit (Sepsis, Pneumonie, pathologische Gravidität oder Entbindung) vorkommt, wo ebenfalls eine vorhergegangene Schädigung der Leber angenommen werden kann, wandte sich die Aufmerksamkeit der Rolle zu, welche die Leber in diesem Prozeß führt. Nach den Untersuchungen der letzten Jahre [4, 5] geht die Bilirubinausscheidung folgendermaßen vor sich: das aus der Hämolyse stammende indirekte Bilirubin wird vom Enzymsystem der Leber zu direktem

Bilirubin (Glukuronsäure-Ester) umgestaltet, das mit Harn und Stuhl ausgeschieden wird. Die Bilirubinkonjugation schließt zahlreiche Enzymstufen in sich. BROWN und Mitarbeiter [7] wiesen nach, daß zwei Stufen dieses Enzymsystems (Uridindiphosphatglukuronsäure-dehydrogenase und Glukuronyltransferase) in der Leber des Fötus und des Neugeborenen mangelhaft sind. Der Ikterus Neugeborener bleibt demnach nur dann innerhalb physiologischer Grenzen, wenn *a*) keine pathologisch erhöhte Hämolyse vorliegt und *b*) die Leber keiner besonderen Belastung ausgesetzt ist. Das mangelhafte Enzymsystem der Leber ist nur in diesem Fall imstande, das indirekte Bilirubin in genügendem Maß in direktes Bilirubin umzuwandeln. Wenn das Enzymsystem der Leber infolge von Unreife oder von Infektionskrankheiten und Bakterientoxinen, (auch die Krankheiten der graviden Mutter, wie Viruserkrankungen, Syphilis, Cytomegalie usw.) bzw. anderen toxischen Substanzen (z. B. Sulfonamidpräparaten) insuffizient wurde, kann also die Hyperbilirubinämie auch ohne gesteigerte Hämolyse zustande kommen. Falls dieser Prozeß nicht nur zu einem Icterus gravis, sondern zur Entwicklung eines Kernikterus führt, kann zumeist eine vorhergegangene anoxie- oder blutungsbedingte Schädigung oder auch eine hochgradige Unreife des Zentralnervensystems nachgewiesen werden.

*

Auf Grund vorstehender Angaben über den Pathomechanismus ergibt

es sich, daß die Behandlung je nach den bei der Entstehung der Krankheit mitwirkenden Faktoren auf verschiedenen Wegen eingeleitet werden kann. Das veranschaulicht folgendes Schema:



INDIKATIONSGBIET

Auf Grund der Literaturangaben und eigener Erfahrungen kam es an unserer Abteilung zu folgender Praxis.

Blutaustausch ist angezeigt

a) bei serologisch bestätigter Isoimmunisation;

b) wenn der Serumbilirubinspiegel im Nabelschnurblut 3 mg% und am 3.—4. Tage 18 mg% übersteigt [16].

Medikamentöse Behandlung ist indiziert

a) wenn der Serumbilirubinwert am 3.—4. Tage ungefähr 10 mg% ausmacht und eine steigende Tendenz zeigt;

b) in Grenzfällen, sei es wegen der Hyperbilirubinämie oder des serologischen Befundes;

c) als Adjuvansbehandlung zur Ergänzung des Blutaustausches. Die rechtzeitig eingeleitete medikamen-

töse Behandlung läßt Zeit zur Durchführung der Laboratoriums- und serologischen Untersuchungen und macht die Wiederholung des Blutaustausches überflüssig;

d) in sämtlichen Fällen, wo der

Blutaustausch angezeigt wäre, doch seine Ausführung zu große Gefahr bedeutet. Hier kommen in erster Linie Hirnblutung, weiterhin die mit schweren Kreislauf- und Respirationsstörungen einhergehende fötale Atelektasie, Pneumonie und kongenitales Vitium in Frage. Letzteren kommt in dieser Beziehung seit Einführung der Chlorpromazinbehandlung eine geringere Bedeutung zu [16, 35].

*

Es sei indessen betont, daß die medikamentöse Behandlung bei Morbus haemolyticus neonatorum die Austauschtransfusion nicht zu ersetzen vermag. Wenn eine Kontraindikation vorliegt, kommt die konservative Therapie lediglich als Notlösung in Betracht.

Die richtige Entscheidung zwischen den möglichen therapeutischen Ver-

fahren kann nur nach sorgfältiger Erwägung des klinischen Bildes sowie der Laboratoriumsbefunde und anamnestischen Angaben getroffen werden. In dieser Beziehung kommt neben der frühzeitigen genauen Diagnose der systematischen Nachprüfung des Serumbilirubinspiegels und des neurologischen Status die größte Bedeutung zu.

KRANKENGUT UND BEHANDLUNGSVERFAHREN

Vom 1. Juli 1957 bis zum 30. Juni 1959 haben wir 190 Kranke ausschließlich medikamentös behandelt, während diese Therapie in 16 Fällen zur Ergänzung des Blutaustausches diente. Das Gewicht der behandelten Frühgeborenen zeigt Tabelle I.

TABELLE I.

Körpergewicht der vom 1. Juli 1957 bis zum 30. Juni 1959 wegen Icterus gravis behandelten Frühgeborenen

Gewicht g	Medikamentös behandelt	Blutaustausch + medikamentöse Behandlung	Insgesamt
—1000	2		2
1010—1250	14	3	17
1260—1500	48	3	51
1510—1750	49	5	54
1760—2000	61	3	64
2010—2250	12	1	13
2260—2500	4	1	5
Insgesamt	190	16	206

Unsere medikamentöse Behandlung besteht aus der gleichzeitigen

Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen und Polyvinylpyrrolidon-Präparaten (im weiteren PVP). Daneben gaben wir in etwa 20 Fällen als Adjuvans auch Thioktsäure.

NEBENNIERENRINDENHORMONE

Über die günstige Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Verlauf des Icterus gravis haben bereits zahlreiche französische, deutsche und italienische Autoren berichtet [10, 17, 22, 24, 25, 30]. Der gute therapeutische Effekt dieser Hormone bei hämatologischen und allergischen Krankheiten ist allgemein bekannt. Auf Grund der Ähnlichkeit zwischen den hämolytischen Anämien und dem Morbus haemolyticus neonatorum ist von diesen Mitteln auch bei der letzteren Erkrankung ein günstiges Resultat zu erwarten. Laut MAYER und Mitarbeitern [24] ist die Anwendung von Cortison neben dem Blutaustausch wegen der Unmöglichkeit eines vollständigen Austausches der zirkulierenden Blutmenge angezeigt. Die im Kreislauf und in den Geweben zurückgebliebenen Antikörper können zur Quelle einer neuen Sensibilisierung werden, so daß sich die Notwendigkeit einer Wiederholung des Blutaustausches ergibt. Letzteres läßt sich durch Cortisonverabreichung vermeiden. Die Austauschtransfusion kann auch bei größter Vorsicht eine Störung im Elektrolytgleichgewicht hervorrufen, welche das Cortison mit seiner Wirkung auf die Aldosteronproduktion gleichfalls günstig beeinflusst. Außer-

dem hemmt es die Hämolyse und setzt die Antigen-Antikörperreaktion sowie die Permeabilität der Erythrozytenmembran den Antiglobulinen gegenüber herab. Endlich beeinflusst das Cortison die Erythrophagozytose vorteilhaft und wirkt günstig auf die Leber-, kollagenen- und Nervengewebe. Beachtenswert scheint uns fernerhin sein choleretischer Effekt, welcher die Gallenausscheidung fördert und dadurch die Erhöhung des Serumbilirubinspiegels verhindert. Die Nebennierenrindenhormone hemmen dabei die Entwicklung des Schocks und leisten in der Prävention der postikterischen Anämie eine wirk-same Hilfe.

Aus diesen Gründen erachten wir die Verabfolgung der Nebennierenrin-denhormone nicht nur bei der hämo-lytischen sondern bei jeder Art von Hyperbilirubinämie für angezeigt.

Anfangs gaben wir Cortison aus-schließlich intramuskulär 5—6 Tage lang in der Tagesdosis von $2 \times 2,5$ mg. Später gingen wir zu peroral 10 mg /die Cortison bzw. 2 mg/die Predni-son über. Die Tagesmenge wurde in vier gleichen Teilgaben in der Nah-rung, gewöhnlich in Frauenmilch gelöst und zusammen mit 0,1 g/kg/die Kalium aceticum (per os) und zweimal 100 000 IE Penicillin (i. m.) verabfolgt. Wenn die Kohlenhydrat-aufnahme des Säuglings in den ersten Tagen unzureichend war, so wurde das Gleichgewicht des Kohlenhydrat-stoffwechsels durch perorale Darrei-chung einer 20—40 %igen Dextrose-lösung, seltener durch intravenöse Einspritzung einer 10 %igen Lösung

aufrechterhalten. Die perorale Corti-sondarreichung währte in allen Fällen 10 Tage, mit stufenweise verringerter Dosierung in den letzten 4 Tagen. Abgeschlossen wurde die Kur mit 2tägiger ACTH-Behandlung (5 IE/die). Die schwer ernährbaren Säuglinge wurden durch eine Polyäthylen-Dauersonde gefüttert.

Es sei erwähnt, daß die frühzeitige Behandlung mit Nebennierenrinden-hormonen bei Frühgeborenen sehr niedrigen Körpergewichtes (unter 1250 g) nach unseren Erfahrungen auch an und für sich eine gute Wir-kung zeitigt, da eben bei den beson-ders unreifen Frühgeborenen die Ne-bennierenfunktion recht mangelhaft ist.

Hirnödem oder andere schädliche Nebenwirkungen haben wir nach Darreichung der Nebennierenrinden-hormone nicht beobachtet.

POLYVINYLPIRROLIDON- PRÄPARATE

Von den PVP-Präparaten erwarten wir, daß sie das pathologisch ver-mehrte Bilirubin in vivo binden und aus der Blutbahn entfernen. Diese Präparate wurden ursprünglich als Plasmaersatzmittel benützt, haben sich aber auch als sehr wirksame Detoxikationsmittel erwiesen [3]. Die PVP-Verbindungen gleichen im Hin-blick auf ihre gamma-Butyro-lactam-Gruppe den Eiweißen nicht nur in der Struktur, sondern auch in ihren physikochemischen Eigenschaf-ten. Sie verfügen über eine Schutz-

kolloidwirkung und sind laut SCHUBERT [31] ebenso wie die Proteine imstande, Farbstoffe und gewisse toxische Substanzen, z. B. auch Bilirubin, *in vivo* zu binden. Diese Bindung ist so stark, daß die gebundenen Substanzen als PVP-Farbstoffkomplex durch die Nieren aus dem Organismus ausgeschieden werden [12].

Bisher sind zweierlei PVP-Präparate im Handel: Solche (Periston N, Bayer) die ein Molekulargewicht von 12 600 haben und rasch durch die Niere ausgeschieden werden, während die Präparate mit einem Molekulargewicht von 40 000 (Periston, Bayer und Subtosan, Specia) langsamer ausgeschieden werden. Alle kommen in isotonischer Lösung in Verkehr, erstere in 6%iger, die letzteren in 3,5%iger Konzentration.

Wir führten die PVP-Präparate zur Behandlung des Icterus gravis auf der Grundlage obiger Überlegungen sowie der günstigen Erfahrungen anderer Autoren ein [10, 18, 23]. Nach unseren ersten Erfolgen [34] haben wir die PVP-Behandlung an größerem Material angewandt und mit Nebennierenrindenhormonen kombiniert. Im allgemeinen gaben wir täglich einmal intravenös 12—15 ml/kg Subtosan oder Periston N. Nach längeren Erfahrungen erhöhten wir diese Menge auf 15—20 ml/kg. Mit dieser Dosis vermochten wir eine Kreislaufbelastung bei Frühgeborenen niedrigen Gewichtes zu vermeiden, nötigenfalls verabfolgten wir aber auch 0,01 mg/kg Strophanthin. Als Adjuvantien wurden stets 100 mg Vitamin C und 10 mg Vitamin B₁ gegeben. Bei Säuglingen

mit höherem Gewicht (über 2300 g) erzielten wir in mehreren Fällen mit Periston N in Dauertropfinfusion eine gute Wirkung. Diese Darreichungsform ermöglicht die kontinuierliche Zufuhr einer größeren Menge des PVP-Präparates, ohne den Kreislauf oder die Ausscheidungsorgane zu belasten. Besonders bewährt hat sich dieses Verfahren zur Ergänzung des Blutaustausches. Eine Wiederholung der Austauschtransfusion wurde dadurch unnötig.

Die Behandlung wurde beim Auftreten oder nach Vertiefung des Ikterus, also gewöhnlich am 3.—4. Tag nach der Geburt eingeleitet. Ihre Dauer hing von der Gestaltung des klinischen Bildes ab, wobei wir den Serumbilirubinspiegel fortlaufend kontrollierten. Die Serumbilirubinbestimmung erfolgte stets aus Venenblut. (Methode: JENDRASSIK—GRÓF).

Schädliche Nebenwirkungen haben wir nach Verabreichung der PVP-Präparate nicht beobachtet, dagegen oft ihre ödemvermindernde Wirkung. Da diese Präparate in isotonischer Kochsalzlösung in den Organismus gelangen, gewährleisteten sie den behandelten Säuglingen gleichzeitig einen Flüssigkeitsersatz in der Periode der initialen Gewichtssenkung.

THIOKTSÄURE

Von den modernen Leberschutzpräparaten werden in letzter Zeit diejenigen fett- und aminosäureartigen Verbindungen bevorzugt, welche eine SH-Gruppe enthalten. Zu diesen zählt auch die Thioktsäure (α -Liponsäure).

Ihrer chemischen Struktur nach ist sie 6—8 Dithiooctansäure, die laut der neuesten biochemischen Untersuchungen [27] als Koenzym einiger Enzyme in der Oxydation sowohl der Fettsäuren wie auch der Glukose eine wesentliche Rolle spielt. Diese Verbindung ist in jedem Organ anzutreffen, in größerer Menge kommt sie in der Leber vor. Therapeutisch sind ihre leberschützende detoxizierende und diuresesteigernde Wirkung am wichtigsten. Bei chronischer Hepatitis und Leberkoma vermag Thioktsäure den Stoffwechsel zu normalisieren [28]. JIRSOVA und Mitarbeiter [14] haben in 2 Fällen von hartnäckigem Icterus gravis in der zweiten Phase mit ähnlichen Präparaten gute Ergebnisse erzielt. Bisher behandelten wir 20, an Icterus gravis leidende Frühgeborene mit Thioktsäure. Wir gaben 5 mg/die i. m. 5—6 Tage hindurch. Bei Icterus prolongatus, wenn gleichzeitig auch Verdauungsstörungen (Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen) vorlagen, zeigten die subjektiven Beschwerden eine gewisse Besserung. Die Senkung des Serumbilirubinspiegels war jedoch nicht signifikant. Erst weitere eingehende Untersuchungen der Leberfunktion können darüber entscheiden, ob die therapeutische Anwendung dieses Präparates berechtigt ist.

GLUKURONSÄURE

Von der Annahme ausgehend, daß die Zufuhr einer größeren Menge von Glukuronsäure die Bilirubinkonjugation fördern müßte, haben 1958 DA-

NOFF und Mitarbeiter die Wirkung dieses Mittels auf die Hyperbilirubinämie Neugeborener mit günstigen Resultaten [9] erprobt. Die Versuche anderer Autoren führten indessen zu weniger günstigen Ergebnissen [13]. JOHNSON und Mitarbeiter nehmen nach ihren tierexperimentellen Befunden an [15], daß die Glukuronsäure neben ihrer serumbilirubinsenkenden Wirkung auch einen schädlichen, möglicherweise gerade den Kernikterus steigernden Effekt ausübt. Ihre Wirkung ist jedenfalls noch nicht ganz klargelegt, weshalb wir es für zweckmäßig halten, vor ihrer Anwendung die Resultate weiterer Untersuchungen abzuwarten.

KASUISTIK

1. Ein serologischer Grenzfall von Icterus gravis

Gy. T. (136/1959), aus erster Graviddität stammender Frühgeborene von 2250 g, der 24 Stunden nach der Geburt wegen Status eclampticus und leichtem Ikterus eingewiesen wurde. Blutgruppe der Mutter: A Rh-positiv, des Säuglings B Rh-positiv. Serologischer Befund: Anti-B-Titer im Serum der Mutter in 512facher Verdünnung ++, der inkomplette Anti-B-Titer in 4facher Verdünnung +. Es wurde eine Chlorpromazinbehandlung eingeleitet (7,5 mg/die), die die allmähliche Rückentwicklung der neurologischen Symptome bewirkte. Wenige Stunden nach der Aufnahme verstärkte sich aber plötzlich der Ikterus, weshalb vom 2. Tage 5 Tage lang täglich 30 ml Subtosan und 2 mg Di-Adreson verabreicht wurden. Bei Abschluß der Behandlung war der Serumbilirubinwert von 13,5 mg% auf 4,6 mg% gesunken. Der Ikterus verschwand in etwa 10 Tagen (Abb. 1). Nach ungestörtem Krankheits-

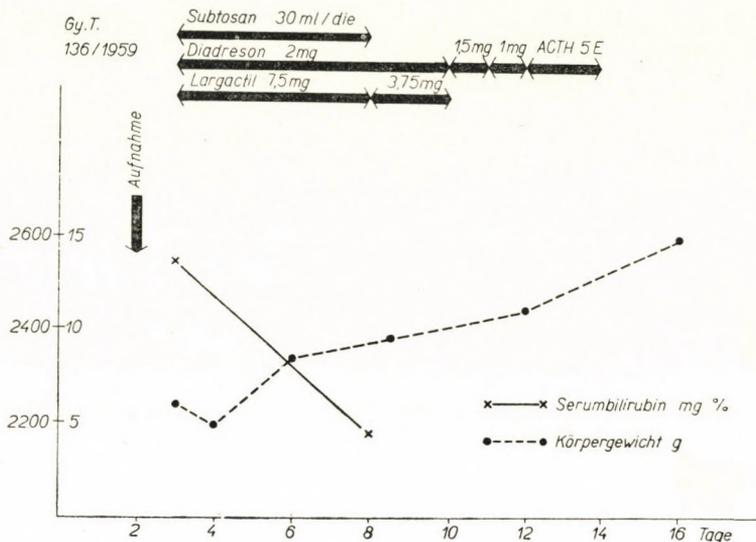


ABB. 1

verlauf wurde der Säugling im Alter von 5 Wochen mit 2660 g Körpergewicht entlassen. Die vorher durchgeführte neurologische Untersuchung ergab außer einer mäßigen Tonussteigerung in der Muskulatur der unteren Gliedmaßen keinen pathologischen Befund.

2. Adjuvansbehandlung zur Ergänzung des Blutaustausches

a) L. A. (437/1958), aus zweiter Gravität stammender mit 2300 g geborener Frühgeborene. Im Alter von 4 Tagen wurde er mit schwerem Ikterus zu uns eingewiesen. Aufnahmezustand: außerordentlich schwerer Ikterus mit grünlichgelber Schattierung. Herz, Lungen ohne Abweichung. Bauch etwas prall. Leber reicht 2 Querfinger über den Rippenbogen, Milz tastbar. Nervensystem: Sopor. Ausgeprägte Flexionsstonussteigerung und kleinstelliger Tremor an den unteren Extremitäten. Aus den Laborbefunden (Laboratorium des István-Krankenhauses) sei hervorgehoben, daß der Serumbilirubin Spiegel 40 mg%, die Erythrozytenzahl 2 900 000, die Blutgruppe A Rh positiv,

die Blutgruppe der Mutter O Rh positiv war. Wegen des außerordentlich hohen Serumbilirubinwertes wurde das Resultat der serologischen Untersuchungen nicht abgewartet, sondern sogleich die Austauschtransfusion eingeleitet. Nach dem Ablassen von 250 ml bzw. der Transfusion von 300 ml Blut mußte der Blutaustausch wegen des schlechten Kreislaufzustandes unterbrochen werden. Als Nachbehandlung gaben wir unter kontinuierlicher Kontrolle des Serumbilirubins 5 Tage lang täglich 50 ml Subtosan bzw. 10 Tage hindurch Di-Adreson. Der Serumbilirubinwert stieg nicht an, ein neuerlicher Blutaustausch war unnötig. Die nachträglich vorgenommene serologische Untersuchung ergab folgendes: Anti-A-Titer des Serums der Mutter bei 1024 facher Verdünnung + + +, incompletter Anti-A-Titer bei 64 facher Verdünnung + + +, zugleich Anti-B-Titer bei 8 facher Verdünnung +. Es unterlag demnach keinem Zweifel, daß wir es mit einer O-A-Isoimmunisierung zu tun hatten. Nach 9 Tagen war der Ikterus verschwunden. Im Alter von 14 Tagen wurde die Anämie des Säuglings mit Mikrotransfusionen korrigiert, und im

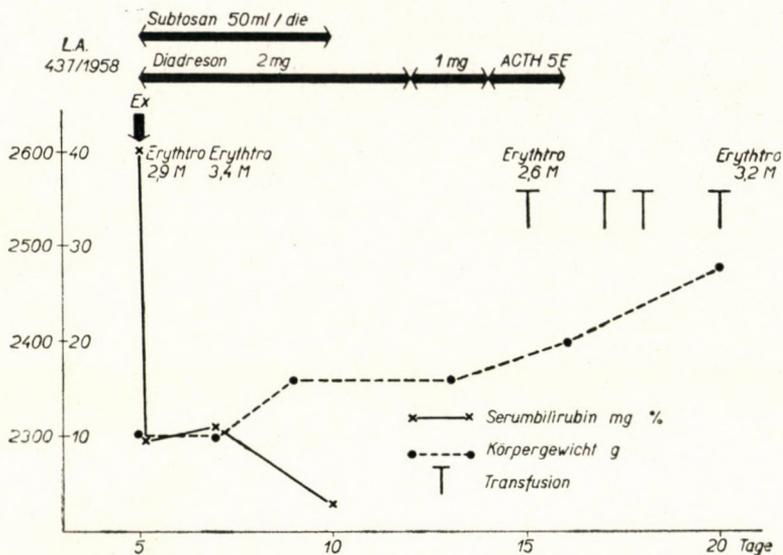


ABB. 2

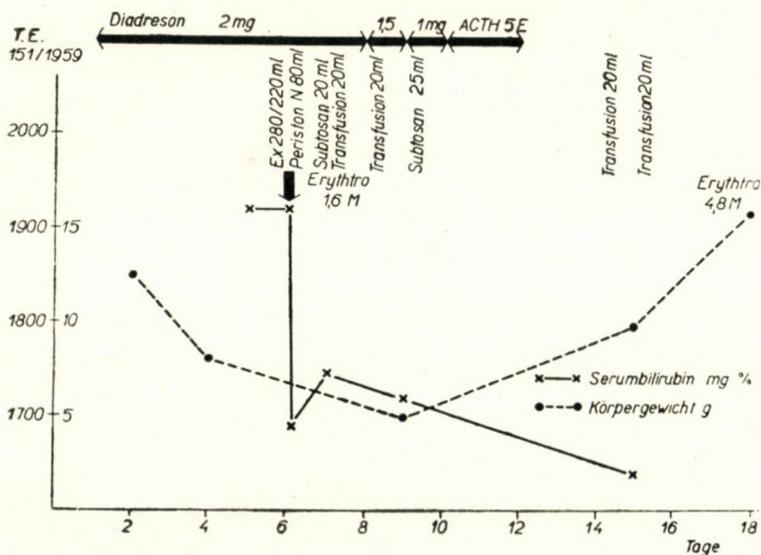


ABB. 3

Alter von 3 Wochen konnte er in gutem Allgemeinzustand entlassen werden (Abb. 2). Die bereits im Aufnahmestatus erwähnte Tonussteigerung in den unteren Extremitäten lag bei der Entlassung und auch anlässlich der im Alter von 2 Monaten vorgenommenen Kontrolluntersuchung unverändert vor.

b) T. E. (151/1959), aus erster Schwangerschaft stammender Frühgeborene von 1450 g Körpergewicht. Blutgruppe: B Rh positiv. Blutgruppe der Mutter: A Rh negativ. Direkte Coombs-Reaktion negativ. Serologischer Befund: Keine Rh-Antikörper im Serum der Mutter; ihr Anti-B-Titer in 1024facher Verdünnung + + +, inkompletter Anti-B-Titer in 32facher Verdünnung +. Wegen der vorhandenen A-B-Isoimmunisierung entschieden wir uns für den Blutaustausch, bei dem wir Blut der Gruppe O und wegen der gleichzeitigen Rh-Inkompatibilität Rh-negatives Blut benutzten. Den im wesentlichen ungestörten Krankheitsverlauf veranschaulicht Abb. 3.

3. Medikamentöse Behandlung wegen Kontraindikation des Blutaustausches

V. E. (159/1958), aus erster Schwangerschaft stammender Frühgeborene mit einem Aufnahmegewicht von 1280 g. Bei der Aufnahme waren auf Hirnblutung deutende neurologische Symptome festzustellen. Die Blutgruppe sowohl der Mutter wie des Neugeborenen war A Rh positiv. Der Ikterus war am 2. Tage aufgetreten. Am 4. Tage betrug der Serumbilirubinwert 18,2 mg%. Wegen der schweren Hirnblutung kam die Austauschtransfusion nicht in Frage. Wir mußten uns auf die medikamentöse Behandlung beschränken und gaben 15 ml/die Subtosan und 2 mg/die Di-Adreson. Der Ikterus besserte sich, aber im Alter von 9 Tagen starb der Säugling unter Symptomen von Kreislauf- und Respirationsinsuffizienz. Eine neuerliche Nachprüfung des Serumbilirubinspiegels war nicht mehr möglich. Pathologisch-anatomischer Be-

fund: Haemocephalus internus. Trotz des hohen Serumbilirubinwertes und der traumatischen Läsion der Hirnsubstanz kam es nicht zur Entwicklung eines Kernikterus, was wir der Wirkung der medikamentösen Behandlung zuschreiben.

BESPRECHUNG

Die Auswertung unserer Ergebnisse wird durch das Fehlen einer Kontrollgruppe erschwert. Bei der medikamentösen Behandlung haben wir — wie bereits erwähnt — keine schädlichen Nachwirkungen gesehen und über solche auch keine Hinweise in der Literatur gefunden. Aus diesem Grunde hielten wir es für unrichtig, eine Kontrollgruppe aufzustellen, weil dies im Hinblick auf die Entwicklung von Kernikterus ein zu großes Risiko bedeutet hätte. Wir sind der Meinung, daß die klinischen Resultate unsere Überlegungen bestätigen. Diese Ergebnisse veranschaulicht Abb. 4, aus der hervorgeht, daß die Zahl unserer medikamentös behandelten Icterus gravis-Fällen in der fraglichen 2jährigen Periode beträchtlich zugenommen hat. Zugleich zeigt die durch Kernikterus verursachte Mortalität eine ausgesprochene Senkung, obzwar der Prozentsatz der Blutaustauschfälle im wesentlichen unverändert blieb.

Die Entwicklung eines drohenden Kernikterus vermag man durch Blutaustausch zu vermeiden, während sich der Verlauf des Icterus gravis medikamentös gut beeinflussen läßt. Vollständige Genesung ist aber in beiden Fällen nur dann zu erwarten, wenn

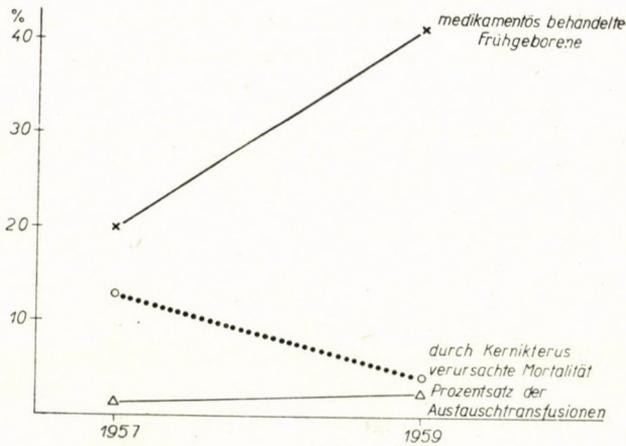


ABB. 4

der therapeutische Eingriff rechtzeitig, noch vor Entwicklung der irreversiblen neurologischen Schädigungen vorgenommen wird. Eine bedeutende Hilfe bietet die Frühdiagnose, die auf Grund der serologischen Reihenuntersuchung der Schwangeren (Blutgruppe, Rh-Faktor, Antikörper) leichter gestellt werden kann. Solange die Reihenuntersuchung nicht systematisch durchgeführt wird, empfiehlt es sich mit jedem eingewiesenen kranken Neugeborenen auch einige ml Mutterblut mitzusenden, um letzteres serologisch prüfen zu können. Wird dies versäumt, kann ein verhängnisvoller Zeitverlust entstehen.

Wir möchten auch auf die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Prävention hinweisen. Bei der Entbindung sollen die Neugeborenen durchschonende Geburtsleitungsweise wie möglich vor anoxischen Läsionen und traumatischen Blutungen bewahrt werden. Laut MARTIUS [22] kann der Icterus gravis auch als eine Erschei-

nungsform der Adaptationsstörung im Sinne FANCONIS aufgefaßt werden.

Von diesem Gesichtspunkt aus wäre die Verminderung des Geburtstraumas auf ein Mindestmaß ein wesentlicher Faktor. In pädiatrischer Beziehung ist größte Vorsicht in der Vitamin K-Therapie und Sauerstoffdarreichung zu empfehlen. Auf die Gefahren der Anwendung von Vitamin K haben WILLI [33] und ALLISON [1] als erste hingewiesen. Vor kurzem betonten LUCEY und DOLAN [21], daß der Mutter während den Wehen verabreichte große Vitamin K-Mengen eine beträchtliche Hyperbilirubinämie im Frühgeborenen herbeiführen können. Von der Sauerstoffüberdosierung wird laut BAKKER der Bilirubinspiegel durch verstärkte Hämolyse erhöht [2].

*

Die Ausgestaltung einer wirksamen Behandlungsmethode des Icterus gravis hat im Interesse von Senkung der

perinatalen Mortalität große Bedeutung. Ebenso wichtig ist sie aber auch als Prophylaxe chronischer Schädigungen des Nervensystems. Deshalb prüfen wir die Resultate der angewandten Therapie in systematischen katamnesticen neurologischen Untersuchungen der Überlebenden. Wir dürfen uns mit der signifikanten Senkung, die wir in der kernikterusbedingten Mortalität erzielten, nicht begnügen. Die Behandlung ist nur dann als wahrhaftig erfolgreich zu betrachten, wenn die jahrelangen

neurologischen Nachprüfungen der Kinder, die als Frühgeborene an Icterus gravis litten, eine wesentliche Verminderung der neurologischen Spätschädigungen ergibt.

*

Wir danken Oberarzt DR. R. NAGY-IVÁNYI für die Laboratoriums-, und Privatdozent DR. R. BACKHAUSZ (Impfstoff-erzeugungsinstitut Human, Budapest) für die serologischen Untersuchungen, sowie den Chemischen Werken *Homburg A. G.*, Frankfurt, für die uns zur Verfügung gestellte Thioktsäure.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Therapie des Icterus gravis kommt neben dem Blutaustausch auch der medikamentösen Behandlung eine Bedeutung zu. Auf Grund unserer Kenntnisse über den Pathomechanismus des Icterus gravis ist von einer Kombination der Nebennierenrindenhormone mit Polyvinylpyrrolidon eine günstige Wirkung zu erwarten. Vom 1. Juli 1957 bis zum 30. Juni 1959 wurde diese Behandlungsmethode beim Icterus gravis 206 Frühgeborener, und zwar in 190 Fällen allein und in 16 Fällen zur Ergänzung des Blutaustausches angewandt, ohne daß schädliche Nebenwirkungen zu beobachten waren. Seit Einführung der konservativen Behandlung ist in der Kernikterusmor-

talität eine wesentliche Senkung eingetreten, ohne aber daß sich dabei die Blutaustauschfälle vermehrt hätten. Zur endgültigen Beurteilung der Ergebnisse dieser Behandlungsmethode ist indessen eine mehrjährige, systematische neurologische Nachprüfung der behandelten Frühgeborenen nötig. Zur Prophylaxe des Icterus gravis werden folgende Maßnahmen empfohlen: Systematische serologische Untersuchung der Schwangeren zur Sicherung der Frühdiagnose; größte Sorgfalt und Schonung bei der Entbindung, um das Geburtstrauma der Neugeborenen auf ein Minimum zu reduzieren; Vorsicht und Zurückhaltung mit der Vitamin K- und Sauerstoffdarreichung bei Frühgeborenen.

LITERATUR

1. ALLISON, A. C.: Danger of Vitamin K to Newborn. *Lancet* **1**, 669 (1955).
2. BAKKER, J. C. W.: Über den Icterus gravis und Kernicterus bei Frühgeburten ohne nachweislichen ABO und Rhesus Blutgruppenantagonismus. *Acta paediat. (Uppsala)* **43**, 529 (1954).
3. BEUCHELT, H.: Zur Wirkung von Periston N. *Medizin und Chemie* **5**, 235 (1954).
4. BILLING, B. H., COLE, P. G., LATHE, G. H.: Increased Plasma Bilirubin in Newborn Infants in Relation to Birth Weight. *Brit. med. J.* **2**, 1263 (1954).
5. BILLING, B. H., COLE, P. G., LATHE, G. H.: Excretion of Bilirubin as a Diglucuronide Giving the Direct van den Bergh Reaction. *Biochem. J.* **65**, 774 (1957).
6. BROWN, A. K., ZUELZER, W. W., Studies in Hyperbilirubinemia I. Hyperbilirubinemia of the Newborn Unrelated to Isoimmunisation. *Amer. J. Dis. Child.* **93**, 263 (1957).
7. BROWN, A. K., ZUELZER, W. W., BOLLET, A. J.: Further Studies in Glucuronide Conjugation in the Newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **96**, 487 (1958).
8. CROSSE, V. M., MEYER, T. C., GERRARD, J. W.: Kernicterus and Prematurity. *Arch. Dis. Childh.* **30**, 501 (1955).
9. DANOFF, S., BOYER, A., HOLT, L. E. JR.: The Treatment of Hyperbilirubinemia of the Newborn with Sodium-Glucuronate. *Pediatrics* **23**, 570 (1959).
10. HEMPEL, H. C., SCHMIDT, L.: Medikamentöse Zusatztherapie zum Blutaustausch bei Morbus haemolyticus neonatorum. *Kinderärztl. Prax.* **25**, 57 (1957).
11. IVÁDY, GY., BACKHAUSZ, R., NEUBAUER, GY.: Adatok a magikterusz kórképéhez (Zum Krankheitsbild des Kernikterus). *Gyermekgyógy. (Budapest)* **2**, 33 (1951).
12. JANCsó, N.: Storage of Proteins and Vinylpolymers in Histiocytes and in the Renal Epithelium. *Acta med. hung.* **7**, 173 (1955).
13. JELIU, G., SCHMID, R., GELLIS, S. S.: Administration of Glucuronic Acid to Icteric Newborn Infants. *Pediatrics* **23**, 92 (1959).
14. JIRSOVA, V., JIRSA, M., JANOVSKY, M.: Importance of the Quantitative Determination of Direct and Indirect Bilirubin in Hemolytic Disease of the Newborn. *Acta paediat. (Uppsala)* **47**, 179 (1958).
15. JOHNSON, F., SARMIENTO, R., DAY, R.: Studies of Kernicterus in Genetically Jaundiced Rats. *Amer. J. Dis. Child.* **96**, 504 (1958).
16. KISS, P.: Beiträge zur Behandlung des Icterus gravis von Frühgeborenen. *Kinderärztl. Prax.* **27**, 290 (1959).
17. KÖBL, H.: Zum Problem des Kernikterus. *Wien. klin. Wschr.* **68**, 589 (1956).
18. KUTOR, J.: Koraszülöttek magikterusának megelőzése Peristonnal (Prophylaxe des Kernikterus von Frühgeborenen mit Periston). *Gyermekgyógy. (Budapest)* **9**, 41 (1958).
19. LANDSTEINER, K., WIENER, A. S.: An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immune Sera for Rhesus Blood. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **43**, 223 (1940).
20. LENART, G., BIRó, S.: Die Isoagglutination bei den Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Icterus neonatorum. *Jb. Kinderheilk.* **124**, 77 (1929).
21. LUCEY, J. F., DOLAN, R. G.: Hyperbilirubinemia of Newborn Infants Associated with Administration of Vitamin K. *Pediatrics* **23**, 553 (1959).
22. MARTIUS, G.: Pathogenese und Behandlung des Belastungsikterus bei Frühgeborenen und operativ entwickelten Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1681 (1958).
23. MARTIUS, G., PREDIGER, F.: Die zusätzliche Behandlung der fetalen Erythroblastose mit Periston N. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 1134 (1955).
24. MAYER, M., DUCAS, P., SRIBER, A.: Le traitement des nouveau-nés atteints de maladie hémolytique par sensibilisation au facteur Rh. *Arch. franç. Pédiat.* **15**, 857 (1958).
25. MURANO, G., BARBAGALLO, E.: Sull'impiego di cortisonici nella malattia emolitica neonatale da isoimmunizzazione del sistema ABO (Effetti dei cortisonici sulla bilirubinemia). *Pediatria (Napoli)* **66**, 889 (1958).
26. ORTH, J.: Über das Vorkommen von Bilirubinkristallen bei neugeborenen Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* **63**, 447 (1875).
27. PAGLIARO, L.: L'acido tiotico. Dati biochimici — Proprieta biologiche — Possibilita terapeutiche. *Recenti Progr. Med.* **20**, 195 (1956).
28. RAUSCH, F.: Klinische Beobachtungen mit Thioctinsäure (Liponsäure). *Arzneimitt. Forsch.* **5**, 32 (1955).
29. SCHMÖGER, R.: Kernikterus bei Früh-

- geborenen ohne nachweisbare Inkompatibilität. Z. Kinderheilk. **75**, 571 (1954).
30. SCHALL, F., HÜTHER, W.: Zur Frage einer hormonalen Prophylaxe des Kernikterus. Münch. med. Wschr. **99**, 729 (1957).
31. SCHUBERT, R.: Über die Ausscheidung an Periston gebundener Stoffe (Bilirubin, Indigocarmin) und einiges über die Ausscheidung von Periston selbst. Klin. Wschr. **26**, 143 (1948).
32. SURÁNYI, GY.: A koraszülött (Der Frühgeborene). Medicina, Budapest (1957), S. 300.
33. WILLI, H.: Synkavit-Schädigung bei Frühgeborenen. Helv. paed. Acta **11**, 325 (1956).
34. WOHLMUTH, G., KISS, P.: Periston N zur Behandlung des Icterus von Frühgeburten. Arch. Kinderheilk. **158**, 253 (1958).
35. WOHLMUTH, G., PERTORINI, R., VÉGHÉLYI, P.: Chlorpromazin in der Behandlung von Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **82**, 428 (1959).

Chefarzt DR. GERTRUD WOHLMUTH
Salgótarjáni út 47
Budapest X., Ungarn