

Über die Gelbsucht der Frühgeborenen

Von

J. TÖRÖK und L. SZABÓ

Kinderklinik der Medizinischen Universität, Szeged

(Eingegangen am 21. November 1959)

1. EINLEITUNG

Wie seit langem bekannt, ist der sog. physiologische Ikterus der Frühgeborenen häufig viel stärker und von längerer Dauer als der Ikterus reifer Neugeborener [19, 26, 54, 55, 58, 63]. Dennoch ist die Entwicklung des Serumbilirubinspiegels der Frühgeborenen bis in die jüngste Zeit lediglich von einigen Autoren systematisch und an größerem Material untersucht worden.

Besondere Bedeutung verlieh der Frage die bereits 1930 betonte, aber erst vor einigen Jahren allgemein akzeptierte Erkenntnis KLEINSCHMIDTS [37], daß die schwere Gelbsucht der Frühgeborenen auch ohne Blutgruppeninkompatibilität bzw. Isoimmunisation Kernikterus verursachen kann [1, 4, 9, 12, 28, 32, 34, 51, 73] und daß eine Destruktion der Ganglienzellen bzw. die klinischen Folgen dieses Prozesses mit der Austauschtransfusion ebenfalls verhindert werden können [11, 15]. Die Indikationen des Blutaustausches bei den hämolytischen Erkrankungen der Neugeborenen sind genau umschrieben [2, 68, 69], und man ist allgemein der Ansicht,

daß die Kenntnis des Serumbilirubinspiegels für die Feststellung der Notwendigkeit des Eingriffs von ausschlaggebender Bedeutung sei. Wenn Gruppen-Inkompatibilität vorliegt, so ist es offensichtlich auch bei Frühgeborenen angezeigt, die Austauschtransfusion so frühzeitig wie möglich vorzunehmen [68]. Die Indikation für den Blutaustausch bei Ikterus, der sich bei Frühgeborenen ohne nachweisbare Inkompatibilität entwickelt hat, ist jedoch ziemlich ungewiß [36, 61, 63, 68].

Noch vor einigen Jahren haben mehrere Autoren [4, 23, 38] — unter Berufung auf die erhöhte Blutungsneigung der Frühgeborenen oder auf Grund anderer Erwägungen — gegen den Eingriff Stellung genommen. Heute ist man sich bereits allgemein darüber einig, daß bei schwerer Gelbsucht der Blutaustausch auch ohne nachweisbare Inkompatibilität durchzuführen ist [5, 6, 23, 27, 46, 61]. Keine Einigkeit herrscht aber in der Frage, welche Symptome bzw. welcher Serumbilirubinspiegel den Eingriff angezeigt erscheinen lassen [36, 61, 68].

Wir untersuchten daher systematisch das gesamte Frühgeborenen-

material eines Jahres, verfolgten fortlaufend den Serumbilirubinspiegel der Frühgeborenen und suchten nach Beziehungen zwischen Bilirubinspiegel sowie etwaigen Schädigungen bzw. späterer Entwicklung der Frühgeborenen. Auf Grund dieser Resultate wünschen wir zur Indikationsfrage der Exsanguinotransfusion Stellung zu nehmen. Außerdem wollen wir in vorliegender Mitteilung auch über unsere Erfahrungen mit der ACTH-Behandlung der ikterischen Frühgeborenen berichten.

2. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODEN

Im Verlauf eines Jahres, von November 1954 bis Oktober 1955, untersuchten wir regelmäßig den Serumbilirubinspiegel praktisch sämtlicher in unserer Klinik gepflegten Frühgeborenen. So wurden bei insgesamt 203 Frühgeborenen 784 Bestimmungen vorgenommen. Da wir nur bei den in ausgesprochen schwerem Zustand aufgenommenen, gewöhnlich innerhalb kurzer Zeit verstorbenen Frühgeborenen auf die Untersuchung verzichteten, so wurde diese an einem praktisch nicht ausgewählten Krankenmaterial durchgeführt. Allein die bei Coombs-positiven Frühgeborenen gewonnenen Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt. Im Verlauf der 2—3täglich ausgeführten Bestimmungen vermochten wir die Veränderungen des Bilirubinspiegels bis zum Nachlassen der Gelbsucht bei 176 Frühgeborenen zu verfolgen, während in 27 Fällen die Serienuntersuchungen durch den Tod oder durch eine Exsanguinotransfusion unterbrochen wurden.

Die Bestimmung des Serumbilirubinspiegels geschah nach der Methode von JENDRASSIK—CLEGHORN [33], doch benutzten wir anstatt der in der Originalvorschrift

angegebenen Serummenge von 1 ml — je nach dem Grad der Gelbsucht — lediglich 0,1—0,2 ml, die vorher mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1 ml ergänzt wurde. Die für die Untersuchungen benötigten etwa 1,5—2 ml Blut entnahmen wir ungefähr zu den gleichen Zeitpunkten — vormittags — durch Venenpunktion, und die Bilirubinbestimmung wurde binnen 2—3 Stunden ausgeführt. Die in den folgenden angeführten Werte bedeuten den Gesamtbilirubinwert. Da wir indessen bei den qualitativen Bestimmungen stets eine indirekte Reaktion erhielten und die direkte Bilirubinmenge beim Ikterus der Neugeborenen verschwindend gering ist [19, 29], begehen wir keinen Fehler, wenn wir die gewonnenen bzw. in dieser Mitteilung angegebenen Werte ausschließlich als indirektes Bilirubin ansehen.

Im zweiten Teil unserer Untersuchungen, im Winter 1958/1959, erfolgte eine Nachprüfung der zu diesem Zeitpunkt bereits 3—4jährigen Frühgeborenen, um festzustellen, ob zwischen ihrem körperlich-geistigen Entwicklungszustand und dem im Neugeborenenalter beobachteten Serumbilirubinspiegel irgendein Zusammenhang nachgewiesen werden könne.

3. VERLAUF DES BILIRUBINSPIEGELS

In Tabelle I sind sämtliche bei den Untersuchungen gewonnenen Bilirubinwerte nach dem Zeitpunkt der Blutentnahme bzw. dem in Tagen ausgedrückten Alter der Frühgeborenen angeführt. Nach diesen Ergebnissen erreicht die durchschnittliche Bilirubinkonzentration ihren Höhepunkt (16,6 mg%) am 6. Tage, doch fanden wir eine nahezu ebenso hohe Gallenfarbstoffkonzentration (15,2—15,8 mg%) auch am 4., 5. und 7. Tage. Die Tabelle zeigt auch deutlich, welche großen individuellen Unterschiede

TABELLE I

Der Verlauf des Serumbilirubinspiegels in den ersten beiden Lebenswochen (Jedes o entspricht einer Untersuchung)

Serumbilirubin- spiegel	Zahl der Untersu- chungen	A l t e r d e r F r ü h g e b o r e n e n i n T a g e n													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Über 30 mg%	6				oo	ooo		o							
25—30 mg%	25			oooo	oooo	ooo	ooooo ooo	ooo	oo	o					
20—25 mg%	69			o	ooooo ooooo ooooo ooo	ooooo ooooo o	ooooo ooooo oo	ooooo ooooo oo	ooo	ooo	oooo	o	o	o	oooo oooo oooo ooo
15—20 mg%	146		ooooo ooooo o	ooooo ooooo ooooo o	ooooo ooooo oo	ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo o	ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo	ooooo o	o	oooo	ooooo o
10—15 mg%	249	ooooo ooooo	ooooo ooooo ooo	ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo ooo	ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo oo	ooooo ooooo	ooooo ooooo oo	oooo	ooooo ooooo ooooo ooooo
5—10 mg%	197	ooooo ooooo ooooo ooooo ooo	ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo	ooooo ooo	ooooo ooo	ooooo ooo	ooooo ooooo	ooooo ooooo	ooooo ooooo ooo	ooooo ooooo ooooo	ooooo ooooo	ooooo ooooo	ooooo ooooo ooooo o
Unter 5 mg %	92	ooooo ooooo ooooo ooo	ooooo ooooo ooooo o	ooooo oo	oo	ooooo		oo	ooo	ooooo	oooo	ooooo	ooooo ooooo o	ooooo	ooooo oooc
Zahl der Un- tersuchun- gen	784	50	75	76	82	79	67	60	55	50	50	32	34	25	49
Durchschnittliche Se- rumbilirubinwerte mg%		6,31	8,61	12,64	15,22	15,77	16,59	15,85	13,44	12,69	11,24	10,65	8,92	9,44	9,59

10
11
12
13
14
15

in der Ikterusintensität bei den einzelnen Frühgeborenen bestehen und wie frühzeitig ein den Durchschnitt wesentlich übersteigender Serumbilirubinspiegel auftreten kann. So stellten wir z. B. unter den in den ersten 24 Stunden untersuchten 50 Frühgeborenen (bei einem durchschnittlichen Bilirubinspiegel von 6,3 mg%) in 9 Fällen Werte zwischen 10—15 mg%, bei den am 2. Tage untersuchten 75 Frühgeborenen in 11 Fällen eine Bilirubinkonzentration von 15—20 mg% fest.

Da der Serumbilirubinspiegel in manchen Fällen so auffallend rasch anstieg, hielten wir es für nötig klarzustellen, ob ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der in den ersten Tagen beobachteten und der später erreichten maximalen Gallenfarbstoffkonzentration besteht.

TABELLE II

Die während der ersten 48 Stunden beobachteten und die höchsten Serumbilirubinwerte

Anzahl der Frühgeborenen	Serumbilirubinwert in den ersten 48 Stunden mg%	Maximaler Serumbilirubinwert mg%
16	unter 5	12,9
45	5—10	17,8
15	über 10	24,3

Laut Tabelle II konnte eine derartige Beziehung entschieden nachgewiesen werden: wenn wir binnen 48 Stunden nach der Geburt einen höheren Serumbilirubinspiegel als 10 mg% ermittelten, erreichte bzw. überstieg die Gallenfarbstoffkonzentration im allgemeinen 20 mg%. Eine Korrela-

tion zwischen der in den ersten 48 Stunden beobachteten Bilirubinkonzentration und dem Zeitpunkt der maximalen Konzentration war indessen nicht festzustellen.

4. ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GEBURTSGEWICHT UND SERUMBILIRUBINSPiegel

Um festzustellen, ob der Entwicklungsgrad, d. h. das Gewicht des Frühgeborenen, einen bedeutenden Einfluß auf den Bilirubinspiegel ausübt, teilten wir das Material in Gruppen ein. Wir gruppierten sämtliche in Tabelle I angeführten Bilirubinwerte nach dem Geburtsgewicht der Frühgeborenen und errechneten die auf die einzelnen Lebenstage bezügliche durchschnittliche Bilirubinkonzentration. Diese Durchschnittswerte gibt Abb. 1 wieder. Der Bilirubinspiegel der zu den verschiedenen Gewichtsgruppen gehörenden Frühgeborenen veränderte sich ziemlich gleichmäßig. Lediglich 2 Gruppen wichen vom Durchschnitt ab. Der Bili-

TABELLE III

Geburtsgewicht g	Anzahl der Frühgeborenen	Zahl der Bilirubin-Bestimmungen
unter 1250	12	44
1260—1500	24	87
1510—1750	47	205
1760—2000	72	282
2010—2250	28	103
2260—2500	20	63
Insgesamt	203	784

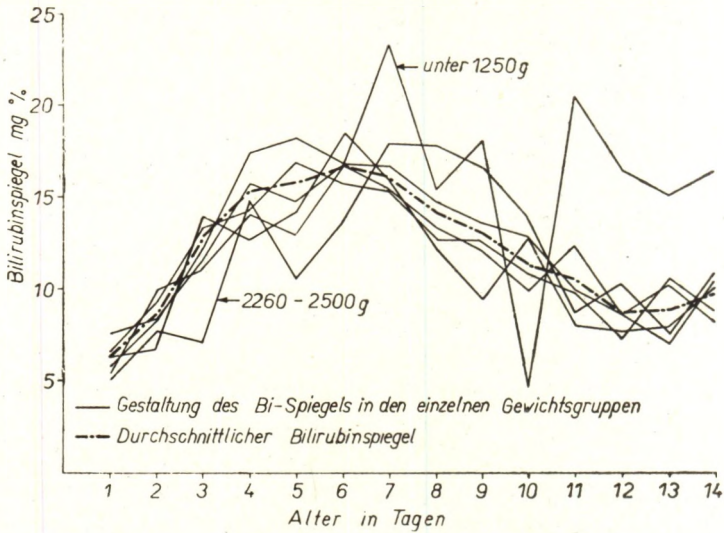


ABB. 1. Gestaltung des Serumbilirubinspiegels bei den Frühgeborenen der verschiedenen Gewichtgruppen

rubinspiegel der Frühgeborenen mit einem Gewicht von unter 1250 g war etwas höher als der Durchschnittswert, während dieser bei den mehr als 2260 g wiegenden Frühgeborenen anfangs schleppender und weniger ausgeprägt anstieg. Es soll aber bemerkt werden, daß verhältnismäßig wenige Frühgeborene in diese zwei Gruppen fielen: Die niedrigste Gewichtsguppe zählte 12, die höchste 20 Frühgeburten (Tabelle III). Die stärkere Schwankung der Bilirubinwerte hängt daher offenbar mit der geringeren Zahl der Bestimmungen zusammen.

Tabelle IV enthält — wieder nach Geburtsgewichten gruppiert — die Angaben der 176 Frühgeborenen, bei denen der maximale Serumbilirubinspiegel bestimmt werden konnte. Vergleichen wir die maximale Gallenfarbstoffkonzentration der Frühgeborenen

mit niedrigstem bzw. höchstem Geburtsgewicht, so ist ein Unterschied zweifellos wahrnehmbar: 3 von 9 Frühgeborenen mit einem niedrigeren Geburtsgewicht als 1250 g, jedoch nur 4 von 19 Frühgeborenen mit einem höheren Geburtsgewicht als 2260 g hatten einen maximalen Serumbilirubinspiegel von über 20 mg%.

Bei den — wesentlich zahlreicheren — Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1260 und 2250 g erhielten wir indessen nahezu übereinstimmende maximale Bilirubin-Durchschnittswerte (etwa 15–16 mg%), und praktisch identisch war auch das Verhältnis derjenigen Frühgeborenen in den verschiedenen Gewichtsguppen, bei denen der Bilirubinspiegel in den ersten beiden Wochen ihres Lebens über 20 mg% gestiegen war. Wir gehen daher nicht unrichtig vor, wenn wir zusammen-

TABELLE IV
Geburtsgewicht und maximaler Serumbilirubinwert

Geburtsgewicht g	Zahl der Frühgeborenen	Durchschnitt der maximalen Bilirubinwerte mg%	Maximale Bilirubinwerte						Über 30 mg%
			Unter 5 mg%	5—10	10—15	15—20	20—25	25—30	
				mg%					
Unter 1250	9	18,5			4	2	2		1
1260—1500	19	14,3		6	7	1	3	2	
1510—1750	43	16,7		7	13	9	8	5	1
1760—2000	64	16,0	3	9	17	19	10	3	3
2010—2250	22	15,6	3		6	8	3	2	
2260—2500	19	15,6		3	6	6	4		
Insgesamt	176	16,0	6	25	53	45	30	12	5
In Prozent	100		3,4	14,2	30,1	25,6	17,0	6,8	2,8

fassend feststellen, daß bei etwa $\frac{1}{4}$ der Frühgeborenen (47 von 176 = 26,6%) der Serumbilirubinspiegel 20% überstieg.

Tabelle V zeigt, am wievielen Tage der Bilirubin Gehalt seinen Höhepunkt erreichte. Eine Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und

dem Zeitpunkt der maximalen Bilirubinkonzentration konnte nicht festgestellt werden; in sämtlichen Gewichtsguppen, d. h., unabhängig vom Geburtsgewicht, wurde die maximale Gallenfarbstoffkonzentration im Serum von den meisten Frühgeborenen (131 von 176 = 74,4%) zwischen dem

TABELLE V

Beziehungen zwischen dem Geburtsgewicht und dem Zeitpunkt der maximalen Serumbilirubinkonzentration

Geburtsgewicht g	Zahl der Frühgeborenen	Alter in Tagen bei Erreichung der maximalen Serumbilirubinkonzentration													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		Unter 1250	9				1	2	2	1	2			1	
1260—1500	19			1	4	5	6		2		1				
1510—1750	43		2	1	9	9	10	7	2	1		1			1
1760—2000	64		2	5	11	18	8	10	6	1	3				
2010—2250	22			1	2	7	6	1	3	1				1	
2260—2500	19			1	3	3	3	3	3	1	1		1		
Insgesamt	176		4	9	30	44	35	22	18	4	5	2	1	1	1
Durchschnitt der maximalen Serumbilirubinkonzentrationen mg%			8,3	13,0	15,4	17,1	17,0	16,8	15,6	18,2	11,0	18,2	14,5	17,7	14,1

4.—7. Tage erreicht. Es ist als eine Ausnahme zu betrachten, wenn der am 2.—3. Tage erreichte Bilirubinspiegel nicht weiter ansteigt; es kamen 13 derartige Fälle (7,4%) vor. Etwas häufiger (in 32 Fällen = 18,2%) war zu beobachten, daß die Gallenfarbstoffkonzentration bis zum 8. Tage oder noch länger anstieg. Bei jeweils einem Frühgeborenen stellten wir den höchsten Serumbilirubinspiegel am 12. bzw. 14. Tage fest.

5. DIE HÖHE DES SERUMBILIRUBIN- SPIEGELS UND DIE SPÄTERE ENT- WICKLUNG DER FRÜHGEBORENEN

Die Angaben über die Entwicklung der 203 Frühgeborenen sind in Tabelle VI zusammengefaßt. Die Frühgeborenen wurden teils persönlich, teils unter Inanspruchnahme der Bezirksärzte und Fürsorgeschwestern kontrolliert, während uns über die in der Klinik Verstorbenen außer reichhaltigem Beobachtungsmaterial auch die Obduktionsbefunde zur Verfügung standen. So besitzen wir bewertbare Angaben über das weitere Schicksal von insgesamt 167 Frühgeborenen.

Wie aus Tabelle VI hervorgeht, waren von den 1954/1955 zur Welt gekommenen Frühgeborenen Ende 1958 — also im Alter von 3—4 Jahren — 110 am Leben, 57 sind inzwischen gestorben. Die körperliche und geistige Entwicklung von 101 am Leben gebliebenen Frühgeborenen läßt sich als zufriedenstellend oder gut bezeichnen. In der Tabelle sind die 6 — an und für sich körperlich und geistig gut entwickelten — ehe-

maligen Frühgeborenen, die an ausgeprägtem Strabismus litten, gesondert angeführt. Von 9 Kindern war die Entwicklung nicht zufriedenstellend: 6 sind geistig stark zurückgeblieben, 2 mongoloide Idioten, 1 Kind leidet an Little'scher Krankheit.

Bei 51 der vor dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorbenen 57 Frühgeborenen haben wir weder klinisch noch anlässlich der bei den meisten vorgenommenen Obduktion für Kernikterus oder den konsekutiven Zustand charakteristische Symptome beobachtet. Der Tod von 4 der 6 geschädigten Frühgeborenen war durch eine bei der Obduktion bestätigte Bilirubin-Enzephalopathie verursacht worden, in 2 Fällen bestanden Kernikterussymptome bzw. später die charakteristischen neuralen Veränderungen des konsekutiven Zustandes vor, und beide Säuglinge verstarben im Alter von 3 Monaten.

Bei der Beurteilung der schädigenden Wirkung von Bilirubin auf das Nervensystem bzw. bei der Erwägung der Indikation des therapeutischen Blutaustausches können auch diejenigen Frühgeborenen in Betracht gezogen werden, über die wir keine späteren Angaben besitzen, bei denen jedoch auf Enzephalopathie deutende Symptome bis zur Entlassung nicht beobachtet wurden.

Der Serumbilirubinspiegel von 156 Frühgeborenen hat 20 mg% nicht überstiegen, und unter diesen hat sich nur in einem Fall Kernikterus entwickelt.

Der anfangs positive Moro-Reflex dieses 1900 g schweren, im Alter von

TABELLE VI

Serumbilirubinkonzentration und die spätere Entwicklung der Frühgeborenen

	Serumbilirubinspiegel im Frühgeborenenalter						Sämtl. Frühgeborenen
	Unter 10 mg%	10—15	15—20	20—25	25—30	Über 30 mg%	
		mg%					
Nachuntersuchung im 3.—4. Lebensjahr: gute körperliche und geistige Entwicklung	19	32	24	14	5	1	95
Entwicklung gut, Strabismus		1	1	1	2	1	6
Bald nach der Geburt verstorben, kein Kernikterus	11	7	3	1			22
Später gestorben ohne Anzeichen von Enzephalopathie	10	10	7	2			29
Nicht geschädigt	40	50	35	18	7	2	152
Geistig zurückgeblieben	1	1	2	1	1		6
Little'sche Krankheit	1						1
Mongoloide Idiotie			1	1			2
Als Neugeborene verstorben, Kernikterus		1		1	1	1	4
Im Säuglingsalter verstorben, deutliche Symptome der Enzephalopathie				1		1	2
Geschädigt	2	2	3	4	2	2	15
Späteres Schicksal bekannt	42	52	38	22	9	4	167
Spätere Angaben fehlen	4	10	10	8	3	1	36
Sämtliche Frühgeborenen	46	62	48	30	12	5	203

2 Tagen aufgenommenen, mäßig ikterischen Frühgeborenen wurde am Tage nach der Aufnahme negativ, dann traten wiederholt schwere Asphyxieanfalle auf und schließlich entwickelte sich eine Bronchopneumonie. Am 3. Tage nach der Aufnahme, also im Alter von 5 Tagen, kam es zum Exitus. Obduktionsbefund: schwere konfluierende Bronchopneumonie, Kernikterus. Die im Alter von 4 Tagen vorgenommene Serumbilirubinbestimmung hatte 12,4 mg% ergeben. Der Ikterus des Säuglings war während des Klinikaufenthalts bis zuletzt

als mäßig, höchstens als mittelstark zu bezeichnen. Es ist anzunehmen, daß die durch die Bronchopneumonie verursachte Anoxie entscheidend zum Zustandekommen des Kernikterus beigetragen hat.

Unter den Frühgeborenen mit niedrigerem Bilirubinspiegel als 20 mg% lag in 1 Fall mongoloide Idiotie, bei 1 anderen Little'sche Krankheit vor; zwischen der postnatalen Gelbsucht und dem späteren Zustand bestand in diesen Fällen kein Zusammenhang. Eine Beziehung zwischen dem Ikterus und der mangelhaften geistigen Ent-

wicklung von 4 ehemaligen Frühgeborenen ist möglich, aber nicht beweisbar.

Der Bilirubinspiegel von 30 Frühgeborenen stieg bis 20–25 mg%; in 2 dieser Fälle entwickelte sich Kernikterus. In 12 Fällen beobachteten wir eine maximale Gallenfarbstoffkonzentration von 25–30 mg%, und in einem dieser Fälle entstand eine Bilirubin-Enzephalopathie. Die schädigende Wirkung des hohen Bilirubinspiegels geht offensichtlich aus der Tatsache hervor, daß sich bei 2 der 5 Frühgeborenen mit einem höheren Bilirubinwert als 30 mg% letaler Kernikterus entwickelt hat.

Die auf Kernikterus hinweisenden klinischen Vorzeichen erschienen in unseren Fällen am 3.–5. Tage in Form einer Veränderung des Muskeltonus sowie in der Abnahme der Aktivität und der Trinklust [68]. In ausgeprägteren Fällen war oft eine sich bis zur Apathie steigende Mattigkeit, Schläfrigkeit oder im Gegenteil Hyperästhesie, häufiges Aufschreien, kleinstelliger Tremor (hauptsächlich an den Augenlidern), rotierende Bewegungen der Augen wahrzunehmen. Diese Symptome traten gewöhnlich während der raschen Zunahme der Gelbsucht bzw. Erhöhung des Bilirubinspiegels zutage.

Erwähnenswert scheint uns noch die auch von anderen Autoren [44] gemachte Beobachtung, daß der Serumbilirubinspiegel gleichzeitig mit der Entwicklung der klinischen Anzeichen des Kernikterus oft ganz jäh sinkt: in 1 Fall war die am 5. Tage festgestellte Konzentration von 30,6

mg% in 24 Stunden auf 25,7 mg%, bei einem anderen Frühgeborenen der am 7. Tage ermittelte Wert von 31,1 mg% binnen 24 Stunden auf 14,8 mg% gefallen. Merkwürdig finden wir es, daß 6 der im Alter von 3–4 Jahren nachgeprüften, körperlich und geistig als zufriedenstellend oder gut entwickelt gefundenen 101 ehemaligen Frühgeborenen an ausgeprägtem Strabismus litten. In 4 dieser Fälle war der im Neugeborenenalter beobachtete maximale Serumbilirubinspiegel höher als 20 mg%. Die Möglichkeit eines Zusammenhanges läßt sich nicht von der Hand weisen. (Es sei allerdings bemerkt, daß die Häufigkeit des Strabismus im Alter von 1–4 Jahren in Lehrbüchern der Ophthalmologie mit 2,5–3,9% angegeben wird.)

6. DIE WIRKUNG DER ACTH-BEHANDLUNG AUF DIE GELBSUCHT DER FRÜHGEBORENEN

Die Ergebnisse der bei 24 mit ACTH behandelten und 24 als Kontrollen dienenden Frühgeborenen durchgeführten 346 Serumbilirubinbestimmungen veranschaulicht Abb. 2. Diese Frühgeborenen waren zur gleichen Zeit behandelt und — von der ACTH-Therapie abgesehen — auf gleiche Weise versorgt worden.

Bei einem Teil der Frühgeborenen wurde die ACTH-Behandlung (Cortrophin-Organon) unmittelbar nach der Klinikaufnahme, gewöhnlich aber erst nach dem Sichtbarwerden des Ikterus mit täglich i. m. $3 \times 1 - 1\frac{1}{2}$ E/kg eingeleitet und bis zur deutlichen Rückbildung der Gelbsucht bzw. bis zur

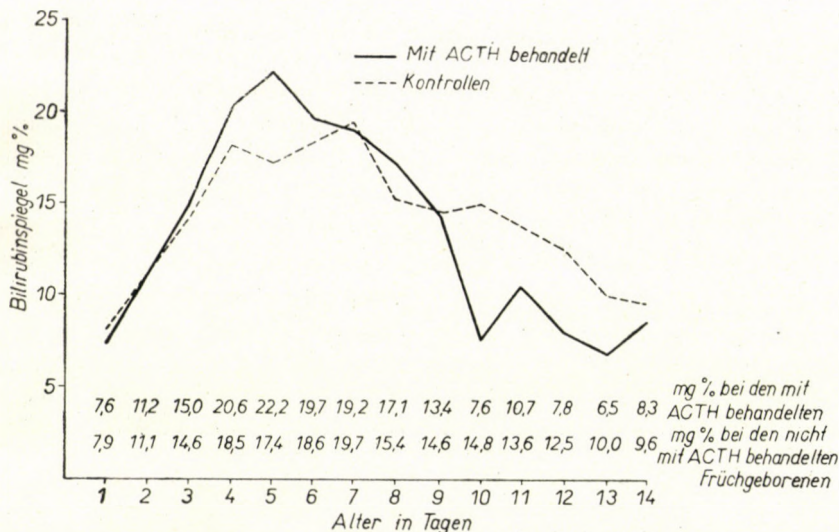


ABB. 2. Die Wirkung der ACTH-Behandlung auf die Gestaltung des Serumbilirubinspiegels

entschiedenen Senkung des Serumbilirubinspiegels (meist 6—8 Tage hindurch) fortgesetzt.

Wie Abb. 2. zeigt, war ACTH nicht imstande, die Erhöhung des Serumbilirubinspiegels zu verhindern: in unseren Fällen stieg der durchschnittliche Bilirubinspiegel der mit ACTH behandelten Frühgeborenen sogar noch etwas höher als der der Kontrollsäuglinge. Auch der Entwicklung des Kernikterus konnte mit ACTH nicht vorgebeugt werden, denn sowohl unter den ACTH-behandelten Frühgeborenen als auch unter den Kontrollen trat in je 1 Fall Kernikterus auf, und zwar bei einem ACTH-behandelten Frühgeborenen mit 1050 g Geburtsgewicht mit einem maximalen Serumbilirubinwert von 31,1 mg%, bei einem Kontrollsäugling mit 1570 g Geburtsgewicht mit einem Maximalwert von 26,0 mg%. Unter Wirkung

der ACTH-Behandlung sank indessen der Bilirubinspiegel etwas schneller als bei den nicht mit ACTH behandelten Frühgeborenen.

Möglicherweise hat aber diese relativ kurze ACTH-Behandlung dazu beigetragen, daß obzwar von den 24 behandelten Frühgeborenen noch weitere drei eine Bilirubinkonzentration von 26—34 mg% erreichten, bei ihnen später keine körperliche oder geistige Entwicklungsstörung wahrnehmbar war. Die drei höchsten Serumbilirubinwerte der Kontrollgruppe waren zwischen 25,1—29,1 mg%. Auch diese Frühgeborenen haben sich später gut entwickelt.

7. BESPRECHUNG

Über die physiologische Gelbsucht der Frühgeborenen bzw. über die postnatalen Veränderungen des Serum-

bilirubinspiegels stehen verhältnismäßig wenige zahlenmäßige Angaben zur Verfügung. Bisher wurden meistens nur kleine Gruppen von Frühgeborenen untersucht und dazu noch mit verschiedenen Methoden; so weichen die Ergebnisse der einzelnen Autoren ziemlich stark voneinander ab.

*

Die auch heute noch in vielen Anstalten angewandte *HIJMAN VAN DEN BERGH*sche Reaktion ist zur quantitativen Bilirubinbestimmung, d. h. zur Untersuchung des Ikterus von Frühgeborenen nicht geeignet, weil sie — insbesondere bei sehr hoher Bilirubinkonzentration — zu niedrige Werte ergibt [6, 39, 57]. Auffallend niedrige Bilirubinwerte — im allgemeinen weniger als 10 mg% — fanden auch die mit dem *MALLOY—EVELYN*schen Verfahren arbeitenden Autoren [14, 46, 52]. Dies ist der Grund, warum die Verfasser der in letzter Zeit erschienenen Sammelreferate außerordentlich niedrige physiologische Bilirubinwerte angeben. Als obere Grenze des physiologischen Ikterus bei Frühgeborenen führt *CLAIREAUX* [13] in seinem Diagramm 7—9 mg%, *FANCONI* [23] 7—12 mg% an. Bei unseren Untersuchungen nach der auch von anderen Autoren in letzter Zeit empfohlenen [6, 39, 57] und realere Werte gebenden *JENDRASSIK—CLEGHORN*schen Methode [33] erhielten wir wesentlich höhere Serumbilirubinwerte.

*

Nach welchem Verfahren die Untersuchungen aber auch durchgeführt

werden, unterliegt es keinem Zweifel, daß eine entschiedene Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Blutentnahme bzw. dem Alter des Frühgeborenen und der Höhe des Serumbilirubinspiegels besteht. Nach den Literaturangaben erreicht die Bilirubinkonzentration am 4., oder am 4.—5. bzw. 6.—7. Tage den Höchststand [52, 20, 57]. Bei den eigenen Untersuchungen fanden wir den Serumbilirubinspiegel in der Mehrzahl der Fälle am 6. Tage am höchsten (16,6 mg%), doch lagen die durchschnittlichen Werte am 4., 5. und 7. Tage beinahe ebenso hoch (15,2, 15,8, 15,8 mg%). Diese Befunde stehen durchaus im Einklang mit der klinischen Beobachtung, daß der Kernikterus bei Frühgeborenen zwischen dem 4.—8., meistens am 6. Tage (sixth day's disease) erscheint [1, 14].

Unsere Ergebnisse stimmen praktisch völlig mit den Feststellungen von *SCHMÖGER* [57] überein, der bei der Untersuchung von 65 Frühgeborenen am 6.—7. Lebenstage einen Bilirubinspiegel von 16—18 mg% ermittelte. *DINE* [20] gibt den durchschnittlichen Bilirubin-Höchstwert mit 17,3 mg% an. Tschechoslowakische Forscher fanden einen noch höheren Durchschnittswert: *MINÁŘKOVÁ* [47] beobachtete bei 43,2%, *MORES* und Mitarbeiter [49] bei 41% der untersuchten Frühgeborenen eine höhere Bilirubinkonzentration als 20 mg%.

*

Mit der Frage der voraussichtlichen Gestaltung des Serumbilirubinspiegels haben sich mehrere Autoren beschäf-

tigt. Anfangs suchten sie Zusammenhänge zwischen dem Bilirubinspiegel des Nabelschnurbluts und der Intensität und Dauer des sich entwickelnden Ikterus [17] und waren der Meinung, das Ausmaß des physiologischen Ikterus sei bereits vor der Geburt entschieden [3].

Auf Grund späterer Untersuchungen entwickelte sich die Auffassung, der Serumbilirubinspiegel der Frucht sei in erster Linie von der Plazentarfunktion abhängig [23, 52, 56]. Der Gallenfarbstoffgehalt im Nabelschnurblut ist nämlich bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen praktisch derselbe [16, 20, 52, 56, 72]. Aus dem bei der Geburt festgestellten Bilirubinspiegel vermag man daher keine Schlüsse auf die Intensität des zu erwartenden Ikterus zu ziehen.

*

Der die postnatale Gelbsucht verursachende Gallenfarbstoff entsteht offensichtlich im Anschluß an das Zugrundegehen eines Teils der roten Blutkörperchen der Neu- bzw. Frühgeborenen. Die Erythrozyten der Neugeborenen zerfallen anscheinend etwa doppelt so rasch wie die der Erwachsenen [48], möglicherweise als Folge der in den ersten Tagen sehr ausgeprägt gesteigerten mechanischen Fragilität [31] oder des hohen Fettgehalts der Nahrung [43]. Vielleicht handelt es sich bei den nach der Geburt schnell zugrunde gehenden roten Blutzellen hauptsächlich um Makrozyten [48]. In dieser Beziehung scheint die Beobachtung erwähnenswert, daß man zwischen dem Ausmaß der Gelbsucht

im Neugeborenenalter und der Ausdehnung der extramedullären hämopoetischen Herde eine enge Parallele festgestellt hat [64]. Das Ausmaß des Ikterus der Neu- und Frühgeborenen hängt indessen nicht von der Zahl der zugrunde gehenden roten Blutkörperchen ab [24, 25, 26, 48]. In den ersten 10 Tagen macht die durch Hämolyse, d. h. extrahepatisch entstehende Bilirubinmenge lediglich das Dreifache der normalen aus [48]. Diese Menge wird von der reifen Leber leicht aufgenommen und ausgeschieden [48]. Nach unserer heutigen Auffassung beruht demnach der bei Neu- oder Frühgeborenen auftretende Ikterus letzten Endes auf einer unzureichenden Leberfunktion [8, 24, 72], d. h. auf einer postnatalen Adaptationsstörung des Organs [23].

Durch die Verringerung der Blut- und Sauerstoffversorgung der Leber nach der Geburt wird eine Beeinträchtigung ihrer Funktion herbeigeführt, die auch mit anatomisch nachweisbaren Veränderungen — vor allem im linken Lappen — einhergeht [22]. Nach neuen Angaben ist die funktionelle Insuffizienz der Leber auf den mangelnden Gehalt an Glucuronyl-Transferase zurückzuführen, die ihre exkretorische Kapazität bestimmt [9, 21, 35, 41, 67]. Infolgedessen ist die Konjugation des indirekt reagierenden Bilirubins mit Glukuronsäure, d. h. seine Umgestaltung zu einem wasserlöslichen, direkt reagierenden Pigment unzureichend. Nach einigen Angaben hängt auch die nach Anwendung der wie synthetisches Vitamin K wirkenden Mittel (vor allem Synka-

vit [66]; einzelne Sulfonamide, hauptsächlich Sulfisoxazol = Gantrisin [60]) beobachtete Erhöhung des Bilirubinspiegels und das häufigere Auftreten von Kernikterus mit dem die Glucuronyl-Transferase lähmenden Effekt dieser Medikamente zusammen [21]. Nach Versuchen *in vitro* haben auch Chlorocid und Streptomycin eine konjugationshemmende Wirkung [70].

*

Im Hinblick auf die gegenwärtige Auffassung über die Entwicklung des Ikterus der Neugeborenen ist es demnach angezeigt, einen Zusammenhang zwischen dem Bilirubinspiegel der ersten Lebensstage (und nicht des Nabelschnurbluts) sowie der sich später entwickelnden Gallenfarbstoffkonzentration zu suchen. Nach unseren Untersuchungsergebnissen darf auch bei Frühgeborenen aus dem in den ersten Tagen beobachteten Serumbilirubinspiegel auf das Ausmaß des zu erwartenden Ikterus geschlossen werden. DINE [20] fand eine signifikante Beziehung zwischen dem am 2.—3. Tage wahrnehmbaren und dem maximalen Bilirubinspiegel. HSIA [30] betont — vor allem zwecks Differenzierung von der Erythroblastosis foetalis —, daß in den ersten 24 Stunden ein 10 mg% übersteigender Serumbilirubinwert selbst bei Frühgeborenen nicht als physiologisch angesehen werden kann.

*

Nach den eigenen Ergebnissen muß mit einer wesentlich höheren als der durchschnittlichen Höchstkonzentra-

tion gerechnet werden, wenn der Serumbilirubinspiegel in den ersten 48 Stunden 10 mg% übersteigt.

Die Bewertung der Ergebnisse wird dadurch erschwert, daß — wie auch aus Tabelle I deutlich hervorgeht — in der Bilirubinkonzentration der Frühgeborenen sehr große individuelle Unterschiede vorkommen [19, 25]. Offenbar läßt sich der Zusammenhang zwischen dem Gewicht der Neu- bzw. Frühgeborenen und der Ikterusintensität deshalb schwer beurteilen, weil innerhalb der einzelnen Gruppen große Streuungen vorkommen. MOSLER und EVERS [50] behaupten — gestützt auf die makroskopische Beobachtung des Ikterusgrades —, CROSSE und Mitarbeiter [15] sowie BILLING und Mitarbeiter [7] — auf Grund von Serumbilirubinspiegelbestimmungen — es bestehe nicht nur bei Frühgeborenen, sondern auch bei reifen Neugeborenen eine enge Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Häufigkeit, Intensität und Dauer des Ikterus. Im Gegensatz dazu fanden SCHMÖGER [57], ferner OBRINSKY und Mitarbeiter [52] eine völlig übereinstimmende Gestaltung des Bilirubinspiegels bei den Neugeborenen verschiedener Gewichtsklassen, ja bei den Fällen von MINÁŘIKOVÁ [47] kamen unter den Frühgeborenen mit niedrigerem Gewicht als 2000 g weniger 20 mg% übersteigende Bilirubinwerte vor als in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht von 2000—2500 g.

In unseren Befunden war ein unterschiedlicher Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Gestaltung des Bilirubinspiegels der Früh-

geborenen nicht festzustellen, was unseres Erachtens darauf zurückgeführt werden muß, daß die Intensität des sich entwickelnden Ikterus in erster Linie von der Glukuronidbildungsfähigkeit der Leber des Neu- bzw. Frühgeborenen und nicht von seinem Körpergewicht abhängt. Unter Frühgeborenen mit gleichem Körpergewicht erhöht sich der Serumbilirubinspiegel im allgemeinen bei denjenigen in stärkerem Maße, bei denen das intrauterine Leben kürzer war [30]. Unter Frühgeborenen mit gleichem Körpergewicht steigt der Bilirubin-gehalt der bei der Geburt als reifer zu betrachtenden Neger weniger an als der Bilirubingehalt der bei der Geburt unreiferen weißen Säuglinge [29]. Von den bei der Geburt als reifer zu betrachtenden Mädchen erkranken weniger an Ikterus als von den bei gleichem Gewicht als unreifer angesehenen Knaben [10, 14]. Eine Korrelation ist demnach nicht zwischen Geburtsgewicht und Ikterus, sondern zwischen dem funktionellen Reifezustand und dem Ikterus vorhanden. Der Umstand, daß wir bei unseren Untersuchungen den durchschnittlichen Bilirubinspiegel der Frühgeborenen in den verschiedenen Gewichtsgruppen als identisch festgestellt haben, zeigt, daß das Fermentsystem bei sehr vielen Frühgeborenen mit höchstem Gewicht insuffizient funktioniert, so daß also auch die Frühgeborenen mit höherem Gewicht nicht unbedingt gegen die Enzephalopathie geschützt sind.

*

Angesichts der eigenen Befunde und der Literaturangaben [5, 35, 39] dürfte kein Zweifel bestehen, daß parallel zum Ausmaß der Hyperbilirubinämie die Zahl der Säuglinge zunimmt, bei denen bleibende und oft zum Tode führende Schädigungen des Zentralnervensystems zustandekommen. Ferner wissen wir, daß nach Zugabe von Bilirubin zum Nährboden von Gewebskulturen die gewebsschädigende Wirkung bei einer Bilirubinkonzentration über 20 mg% in Erscheinung tritt [39]. Im Rahmen unserer Untersuchungen haben wir den Gallenfarbstoffgehalt im Blut bestimmt. Zwischen der Ikterusintensität, d. h. dem Gallenfarbstoffgehalt der Gewebe, und dem Bilirubinspiegel im Blut besteht aber keine unbedingte enge Parallelität [6, 17, 39]. Es ist eine alte klinische Erfahrung, daß selbst bei gleicher Serumbilirubinkonzentration die sichtbare Intensität des Ikterus, der nicht nur vom Bilirubinspiegel des Blutes, sondern auch von der Kapillarpermeabilität abhängt [45, 53], verschieden sein kann. Um seine toxische Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben zu können, muß das Bilirubin durch die bei den einzelnen Säuglingen eine unterschiedliche Permeabilität aufweisende Kapillarwand, Blut-Gehirnschranke bzw. Zellmembranen hindurchgelangen [53], so daß verständlicherweise selbst eine 20 mg% wesentlich übersteigende Serumbilirubinkonzentration in den meisten Fällen nicht mit einer irreversiblen Schädigung des Nervensystems einhergeht [10, 15, 47]. Nach unseren Erfahrungen muß mit dem Zustandekommen von Kern-

ikterus bzw. Enzephalopathie bei einer Konzentration unter 20 mg% nur ausnahmsweise, darüber hinaus parallel zum Bilirubinwert mit zunehmender Wahrscheinlichkeit gerechnet werden. Möglicherweise ist auch der bei Frühgeborenen oft auftretende Strabismus eine Folge der andere auffallende Erscheinungen nicht hervorrufenden schädigenden Wirkung der Hyperbilirubinämie.

*

Das Ziel unserer Therapie muß daher die Verhinderung der Erhöhung des Bilirubinspiegels bzw. die Entfernung des in gefährlichem Maße vermehrten Bilirubins aus dem Organismus sein.

Zur Prävention der Hyperbilirubinämie scheint es angezeigt, auf die Verabreichung von Sulfonamiden, Streptomycin und Chlorocid zu prophylaktischen oder therapeutischen Zwecken zu verzichten und die Dosis des parenteral verabfolgten Vitamins K auf 1 mg/kg oder noch weniger herabzusetzen [65].

Die Ergebnisse der peroralen oder intravenösen Glukuronsäurebehandlung zur Herabsetzung der im wesentlichen auf der Insuffizienz der Glukuronid-Konjugation beruhenden Gelbsucht sind noch ziemlich widerspruchsvoll [21, 23]. Das Verfahren hat in einzelnen Fällen zur raschen Senkung des Bilirubinspiegels geführt und sich in anderen als wirkungslos erwiesen. Ungefähr dasselbe läßt sich von der zwecks Steigerung der Bilirubinausscheidung empfohlenen Peristonbehandlung sagen, obgleich einige Auto-

ren [35, 40, 71], mit diesem Präparat ermutigende Resultate erzielten.

Nach eigenen Erfahrungen läßt sich mit ACTH weder die Erhöhung des Bilirubinspiegels noch die Entwicklung des Kernikterus verhindern. Über die Anwendung von Hydrocortison hat man ähnliche negative Ergebnisse mitgeteilt [18, 59]. Infolgedessen halten wir — obgleich von den Glykocortikoiden sowohl bei Hepatitis wie bei Obstruktionsikterus ein günstiger Effekt erwartet werden darf [62] — diese Mittel nur dann für indiziert, wenn der Ikterus auch nach der — gegebenenfalls wiederholten — Austauschtransfusion noch ausgeprägt anwesend ist bzw. sich hinzieht. Bei diesen Fällen muß naturgemäß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der prolongierte Ikterus auf einem durch eingedickte Galle verursachten Abflußhindernis, vielleicht auf einer Virushepatitis oder auf einem anderen Krankheitszustand beruht.

Das grundlegende therapeutische Verfahren zur Behandlung der Frühgeborenen bleibt unserer Meinung nach einstweilen die Austauschtransfusion. Nach eigenen Erfahrungen wird der Eingriff von den Frühgeborenen gut toleriert, und die noch vor einigen Jahren erhobenen Bedenken (gesteigerte Hämorrhagie usw., [4, 38]) halten wir für unmotiviert.

Im Hinblick auf diese Sachlage muß sich die Indikation der Austauschtransfusion — außer den sorgfältig kontrollierten klinischen Symptomen — in erster Linie auf das Verhalten des Serumbilirubinspiegels stützen.

Bei einer Bilirubinkonzentration

unter 20 mg% kommt es nur ganz ausnahmsweise zur Enzephalopathie, und zwar in Fällen, wo auch Gehirnanoxie bzw. Hypoxie hervorrufende andere Faktoren mitwirken: vor allem intrakranielle Läsionen und die Atmungsfläche einschränkende Prozesse (Atelektase, Hyalinmembran, Pneumonie). In diesen Fällen ist auch das Risiko der Exsanguinotransfusion wesentlich größer. Die Durchführung des Blutaustausches ist aber auch unter 20 mg% stets angezeigt, sobald die ersten Vorzeichen einer Bilirubin-Enzephalopathie erscheinen.

Bei Bilirubinwerten von 20 bis 25 mg% ist mit dem Entstehen einer Enzephalopathie zu rechnen, weshalb der Frühgeborene in noch höherem Maße als sonst unter ständiger sorgfältigster Beobachtung stehen muß. Sobald irgendeines der Frühsymptome wahrgenommen wird, muß der Blutaustausch unverzüglich vorgenommen werden.

Ein höherer Bilirubinspiegel als 25 mg% rechtfertigt den Eingriff schon an und für sich. Die Durchführung des Blutaustausches ist mit wesentlich kleinerem Risiko verknüpft als das Abwarten, da ja ein so hoher Bilirubinspiegel verhältnismäßig oft zu Kernikterus führt.

Die regelmäßige Nachprüfung des Bilirubinspiegels ist besonders in Fällen nötig, wo die Gelbsucht bereits frühzeitig auftritt, d. h. der Bilirubinwert in den ersten 48 Stunden 10 mg% übersteigt. Wir kontrollieren die Gestaltung des Bilirubinspiegels in ungewissen Fällen täglich, ja gegebenenfalls sogar 12stündlich.

Die Vorzeichen des Kernikterus erscheinen gewöhnlich am 4.—5. Tage. Wie wir bereits früher mitteilten [68], kommt es jedoch vor, daß sich die ersten Symptome der zerebralen Schädigung erst am 8.—9. Tage entwickeln. Unter Berücksichtigung unserer obigen Ausführungen über den Bilirubinspiegel kann demnach der Blutaustausch auch noch zu einem so späten Zeitpunkt berechtigt sein.

Die Versorgung der an Ikterus leidenden Frühgeborenen wird durch den Umstand erschwert, daß wir in den meisten Fällen gezwungen sind, über die weitere Behandlung des ohne Begleiter in die Klinik eingelieferten Patienten zu entscheiden, ohne die Blutgruppe der Eltern und die anamnestischen Angaben über vorangegangene Schwangerschaften und die gegenwärtige zu kennen [68]. Mit Hilfe unserer heutigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren vermögen wir indessen die Entwicklung chronischer zerebraler Schädigungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle selbst bei schwerem Ikterus zu verhindern.

*

Das Ikterusproblem des Neu- bzw. Frühgeborenenalters ist noch nicht als abgeschlossen zu betrachten, ob schon heutzutage in den meisten Fällen die Möglichkeit besteht, die mit Isoagglutination verbundenen Krankheitsformen, auf deren Wichtigkeit LENART [42] bereits 1928 hingewiesen hat, zu differenzieren. Neben ihrer theoretischen Bedeutung ist die Frage auch für die Praxis sehr wichtig.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund von 784 im Laufe eines Jahres ausgeführten Bestimmungen bei 203 Frühgeborenen wird über das Verhalten des Serumbilirubinspiegels der Frühgeborenen in den ersten beiden Wochen berichtet.

Der höchste durchschnittliche Bilirubinwert (16,6 mg%) wird am 6. Tage erreicht. Zwischen der in den ersten 48 Stunden festgestellten Gallenfarbstoffkonzentration und dem maximalen Wert besteht eine unterschiedene Korrelation: steigt der Serumbilirubingehalt in den ersten 48 Stunden über 10 mg%, so ist eine überdurchschnittliche, d. h. eine 20 mg% übersteigende Höchstkonzentration zu erwarten.

Zwischen Geburtsgewicht und maximalem Gallenfarbstoffwert sowie der Geschwindigkeit des Ansteigens der Bilirubinkonzentration war kein unterschiedener Zusammenhang festzustellen.

Mit ACTH ließ sich weder die Erhöhung des Bilirubinspiegels noch die Entwicklung einer Enzephalopathie verhindern.

Das spätere Schicksal von 36 der 203 Frühgeborenen ist unbekannt, von 167 stehen bewertbare Angaben zur Verfügung. Infolge von Kern-

ikterus starben 6. Geistig ausgesprochen zurückgeblieben sind gleichfalls 6; ein Zusammenhang mit dem Ikterus ist möglich, aber nicht beweisbar. Insgesamt 101 Frühgeborene sind (nach 3—4 Jahren) körperlich und geistig gesund, bei 6 von diesen liegt Strabismus vor, dessen Zusammenhang mit dem Ikterus nicht ausgeschlossen werden kann.

Zerebralen Schädigungen vermag man gegenwärtig nur durch die Austauschtransfusion vorzubeugen, die unverzüglich vorzunehmen ist, wenn Vorzeichen einer Bilirubin-Enzephalopathie erscheinen. Solche treten bei einem Bilirubinspiegel unter 20 mg% ausnahmsweise auf; hingegen muß bei Gallenfarbstoff-Konzentration über 20 mg% — parallel mit der Höhe des Bilirubingehaltes — in zunehmender Häufigkeit damit gerechnet werden. Bei einer höheren Bilirubinkonzentration als 25 mg% ist der Eingriff an und für sich angezeigt.

Da die ersten Symptome der Enzephalopathie auch am 8.—9. Tage erscheinen können, ist eine sorgfältige Beobachtung des Frühgeborenen bis zum Ende der zweiten Lebenswoche erforderlich.

LITERATUR

1. AIDIN, R., CORNER, B., TOVEY, G.: Kernicterus and Prematurity. *Lancet* **1**, 1153 (1950).
2. AMLIE, R., HAGELSTEEN, H., SALOMONSEN, L.: The Indications for the Exchange Transfusion in Morbus Hemolyticus Neonatorum. *Acta paediat.* (Uppsala) **43**, Suppl. 100; 189 (1954).
3. ÁCS, M., SURÁNYI, S.: Leberfunktionsprüfungen bei Neugeborenen mit besonderer Berücksichtigung des Icterus neonatorum. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **133**, 181 (1950).
4. BAKKER, J. C. W.: Über den Icterus gravis und Kernicterus bei Frühgeburten ohne nachweislichen ABO- und Rhesus Blutgruppenantagonismus. *Acta paediat.* (Uppsala) **43**, 529 (1954).
5. BETKE, K., KELLER, W.: Icterus neonatorum gravis ohne Inkompatibilität und Austauschtransfusion. *Medizinische* **25**, 947 (1957).
6. BICKEL, H., LINNEWEH, F.: Austauschtransfusion als prophylaktische Maßnahme beim Kernikterus Frühgeborener. *Klin. Wschr.* **35**, 929 (1957).
7. 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).
8. BLACK-SCHAFFER, B., KAMBE, S., FURUTA, M., MOLONEY, W. C.: Neonatal Jaundice and Kernicterus. *Amer. J. Dis. Child.* **87**, 737 (1954).
9. BLANC, W. A., JOHNSON, L.: Studies on Kernicterus. *J. Neuropath.* **18**, 165 (1959).
10. BOWMANN, J. M.: The Influence of Blood Group Incompatibility, Sex, Birth Weight and Birth Order upon Serum Bilirubin Levels in a Neonatal Population. *Amer. J. Dis. Child.* **92**, 482 (1956).
11. BROWN, A. K., ZUELZER, W. W., ROBINSON, A. R.: Studies in Hyperbilirubinemia II. *Amer. J. Dis. Child.* **93**, 274 (1957).
12. CLAIREAUX, A. E., COLE, P. G., LATHE, G. H.: Icterus of the Brain in the Newborn. *Lancet* **2**, 1226 (1953).
13. CLAIREAUX, A. E., GERRARD, J. W., MARSLAND, E. A.: Les Ictères Néonataux. *Rev. int. Hépat.* **5**, 1153 (1955).
14. CROSSE, V. M., MEYER, T. C., GERRARD, J. W.: Kernicterus and Prematurity. *Arch. Dis. Childh.* **30**, 501 (1955).
15. CROSSE, V. M., WALLIS, P. G., WALSH, A. M.: Replacement Transfusion as a Means of Preventing Kernicterus of Prematurity. *Arch. Dis. Childh.* **33**, 403 (1958).
16. CZERMAK, H., WOLF, H. G.: Bilirubin im Nabelschnurserum und Blutgruppen bei Mutter und Kind. *Helv. paediat. Acta.* **9**, 476 (1954).
17. DAVIDSON, L. T., MERRITT, K. K., WEECH, A. A.: Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **61**, 958 (1941).
18. DESFORGES, J. F., VILLADOLID, T. O.: The Failure of Hydrocortisone to Affect Neonatal Jaundice. *Amer. J. Dis. Child.* **91**, 126 (1956).
19. DIECKHOFF, J., SCHMIDT, J.: Zur Leberfunktion des reifen und unreifen Neugeborenen. *Arch. Kinderheilk.* **159**, 113 (1959).
20. DINE, M. S.: Hyperbilirubinemia in the Newborn Premature Infant. *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 810 (1954).
21. DRISCOLL, S. G., HSIA, D. Y. Y.: The Development of Enzyme Systems During Early Infancy. *Pediatrics* **22**, Suppl. 785 (1958).
22. EMERY, J. L.: Involution of the Left Liver in the Newborn and its Relationship to Physiological Icterus. *Arch. Dis. Childh.* **28**, 463 (1953).
23. FANCONI, G.: Der Icterus des Neugeborenen. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 1275 (1958).
24. FASHENA, G. J.: Mechanism of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant. *Amer. J. Dis. Child.* **76**, 196 (1948).
25. FASHENA, G. J., BATES, H. H., REID, A. F.: Changes in Blood Volume in the Neonatal Period. *Amer. J. Dis. Child.* **80**, 510 (1950).
26. FINDLAY, L. HIGGINS, G., STAINIER, M. W.: Icterus Neonatorum, Incidence and Cause. *Arch. Dis. Childh.* **22**, 65 (1947).
27. FORFAR, J. O., KEAY, A. J., ELLIOTT, W. D., CUMMING, R. A.: Exchange Transfusion in Neonatal Hyperbilirubinaemia. *Lancet* **2**, 1131 (1958).
28. GOVAN, A. D. T., SCOTT, J. M.: Kernicterus and Prematurity. *Lancet* **1**, 611 (1953).
29. HOLMAN, G. H.: Studies on Physiologic Hyperbilirubinemia of Negro and White Premature Infants. *Pediatrics* **22**, 1115 (1958).
30. HSIA, D. Y. Y., ALLEN, F. H., DIAMOND, L. K., GELLIS, S. S.: Serum Bilirubin Levels in the Newborn Infant. *J. Pediat.* **42**, 277 (1953).
31. HSIA, D. Y. Y., GOLDBLOOM, R. B., GELLIS, S. S., ARONSON, R. B.: Studies

- of the Mechanical Fragility of Erythrocytes. II. Relation to Physiologic Jaundice of the Newborn Infant. *Pediatrics* **13**, 24 (1954).
32. IVÁDY, GY., BACKHAUSZ, R., NEUBAUER, GY.: Adatok a magicterus kór-képéhez. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **2**, 33 (1951).
33. JENDRASSIK, L., CLEGHORN, R. A.: Photometrische Bilirubinbestimmung. *Biochem. Z.* **239**, 1 (1937).
34. KEIZER, D. P. R.: Ictère Nucléaire sans Incompatibilité Sanguine. *Arch. franc. Pédiat.* **12**, 66 (1955).
35. KELLNER, H., STOERMER, J.: Der Kernikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1983 (1958).
36. KISS, P.: Adatok a koraszülöttek ikterus gravisának gyógykezeléséhez. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **10**, 97 (1959).
37. KLEINSCHMIDT, H.: Icterus neonatorum gravis. *Klin. Wschr.* **9**, 1951 (1930).
38. KÖTTGEN, U., BRAUN, E.: Frühgeburt und Kernikterus. *Z. Kinderheilk.* **76**, 454 (1955).
39. KÜSTER, F., DORTMANN, A.: Gibt es eine Bilirubin-Enzephalopathie? *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1193 (1958).
40. KUTOR, J.: Koraszülöttek magicterusának megelőzése Peristonnal. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **9**, 41 (1958).
41. LATHE, G. H., WALKER, M.: An Enzymatic Defect in Human Neonatal Jaundice and in Gunn's Strain of Jaundiced Rats. *Biochem. J.* **67**, 9 (1957).
42. LENART, G.: Über die Pathogenese des Icterus Neonatorum. *Klin. Wschr.* **7**, 1137 (1928).
43. LOEWY, A., WILLARD-FREEMAN, L.: Physiologic Icterus of the Newborn. *Amer. J. Physiol.* **152**, 205 (1948).
44. MACLEAN, J. R., LUCEY, J. F., HARRIS, R. C.: Study of Bilirubinemia of Prematures with Relation to Kernicterus. *Amer. J. Dis. Child.* **90**, 573 (1955).
45. MANNHERZ, K. H., MECHEELS, L.: Beitrag zur Entstehungsweise des Icterus neonatorum. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **133**, 287 (1953).
46. MEYER, T. C.: A Study of Serum Bilirubin Levels in Relation to Kernicterus and Prematurity. *Arch. Dis. Childh.* **31**, 75 (1956).
47. MINÁŘKOVÁ, E.: Hladina Serumbilirubini u Nedonošených Děti. *Čsl. Pediat.* **12**, 606 (1957).
48. MOLLISON, P. L.: Physiological Jaundice of the Newborn. *Lancet* **1**, 513 (1948).
49. MORES, A., FRAGAŠOVÁ, I., FLAŠOROVÁ, M., MINÁŘKOVÁ, E.: Hyperbilirubinemie bez isoimmunisace u novorozenců. *Čsl. Gynaek.* **13**, 590 (1958).
50. MOSLER, W., EVERS, W.: Über die Beziehung zwischen Neugeborenen-ikterus und Geburtsgewicht. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **148**, 160 (1957).
51. NEUBAUER, GY., BACKHAUSZ, R., IVÁDY, GY.: Adatok az újszülöttkori haemolyticus betegség klinikumához. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **4**, 16 (1953).
52. OBRINSKY, W., ALLEN, E. L., ANDERSON, E. E.: Physiologic Hyperbilirubinemia in Premature Infants. *Amer. J. Dis. Child.* **87**, 305 (1954).
53. PATZER, H.: Kernikterus und Capillarpermeabilität. *Msehr. Kinderheilk.* **100**, 263 (1952).
54. PEIPER, A.: Frühgeborene, in Opitz und De Rudder: Pädiatrie. Springer, Berlin (1957), S. 199.
55. PETÉNYI, G.: Gyermekgyógyászat. Művelt Nép, Budapest (1955) S. 82.
56. SCHICK, B., WEINER, S. B., REINER, M.: Icterus index of Cord Blood. *Amer. J. Dis. Child.* **64**, 655 (1942).
57. SCHMÖGER, R.: Besonderheiten des Icterus neonatorum Frühgeborener. *Arch. Kinderheilk.* **150**, 226 (1955).
58. SCHREIER, K.: Biochemie der Körpersäfte, in Brock: Biologische Daten für den Kinderarzt, Springer, Berlin (1954) Band II. S. 322.
59. SHAY, H., SUN, D. C. H.: Possible Effect of Hydrocortisone on Bilirubin Excretion by the Liver. *New Engl. J. Med.* **257**, 62 (1957).
60. SILVERMAN, W. A.: Letter to the Editor. *Pediatrics* **16**, 735 (1955).
61. SINOIS, A.: Über die Indikation zur Austauschtransfusion beim Neugeborenen. *Msehr. Kinderheilk.* **107**, 121 (1959).
62. SUMMERSKILL, W. H. J., JONES, F. A.: Corticotrophin and Steroids in the Diagnosis and Management of "Obstructive" Jaundice. *Brit. med. J.* **2**, 1499 (1958).
63. SURÁNYI, GY.: A koraszülött. *Medicina* (Budapest) (1957) S. 294.
64. THOENES, W.: Zur Schwankungsbreite des gewöhnlichen Neugeborenen-Ikterus. *Msehr. Kinderheilk.* **105**, 323 (1957).
65. TÖRÖK, J.: A csecsemő vitaminszükséglete. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **9**, 97 (1958).
66. VEST, M.: Der Einfluß von Naptho-hydrochinonderivaten auf Erythrocytenabbau und -regeneration bei Frühgeburten und auf das Glukuronid-bildungsvermögen der Leber in vitro. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 969 (1958).
67. VEST, M.: Insufficient Glucuronide

- Formation in the Newborn and its Relationship to the Pathogenesis of Icterus neonatorum. *Arch. Dis. Childh.* **33**, 473 (1958).
68. WALTNER, K.: A vércsere. *Orv. Hetil.* **98**, 665 (1957).
69. WATERS, W. J.: The Prevention of Bilirubin Encephalopathy. *J. Pediat.* **52**, 559 (1958).
70. WATERS, W. J., DUNHAM, R., BOWEN, W. R.: Inhibition of Bilirubin Conjugation in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **99**, 175 (1958).
71. WOHLMUTH, G., KISS, P.: Periston »N« zur Behandlung des Ikterus von Frühgeburten. *Arch. Kinderheilk.* **158**, 253 (1958).
72. WOLF, H. G.: Differentialdiagnostische Problematik des Icterus neonatorum. *Arch. Kinderheilk.* **149**, 221 (1954).
73. ZUELZER, W. W., MUDGETT, R. T.: Kernicterus: Etiologic Study Based on an Analysis of 55 cases. *Pediatrics.* **6**, 452 (1950).

DR. J. TÖRÖK
Gyermekklinika
Szeged, Ungarn