

# Über die kritische Höhe der Bilirubinämie bei Frühgeborenen und schwachen Neugeborenen mit relativer Leberinsuffizienz

Von

E. SCHNEEGANS

Institut für Puerikultur, Allgemeines Krankenhaus Strasbourg  
(Eingegangen am 29. Juli 1960)

Ein erhöhter Bilirubingehalt des Blutes bei Neugeborenen mit hämolytischem Ikterus bietet ein Problem, das sich leicht lösen läßt. Die Bilirubinämie ist mit serologischen Besonderheiten verbunden, wie z. B. einem positiven Coombs-Test. Eine dringende Austauschtransfusion ist unvermeidlich.

Bei Frühgeborenen und einigen schwachen Neugeborenen, bei denen man unverträgliche Blutfaktoren ausschließen kann, ist die Lage eine andere. Viele Autoren sind dennoch der Annahme eines »kritischen« Serumbilirubinspiegels treu geblieben, ohne auf den Ursprung der Bilirubinämie Rücksicht zu nehmen. Sie lassen keine Ausnahme gelten. Andere, besonders in den letzten zwei Jahren, sind zu der Meinung gekommen, daß bei einer so einseitig-schroffen Haltung viele überflüssige Austauschtransfusionen gemacht werden, was bei diesen schwachen Kindern mit großen Gefahren verbunden ist. Letztere Anschauung hat vor kurzem zu einer sehr kritischen Bemerkung der Redaktion des American Journal of Diseases of Children am Ende einer diesbe-

züglichen Arbeit geführt: »the Editor's interpretation of the findings is different from that of the authors«. Aus alledem ist ersichtlich, daß es sich um eine heikle Frage handelt, man könnte — mit Rücksicht auf die schwerwiegenden Folgen, die unser Vorgehen auf das Schicksal des Kindes hat — sogar von einer Gewissensfrage sprechen. Wir wollen versuchen in vorliegender Arbeit zu diesem Problem Stellung zu nehmen, indem wir die möglichen Lösungen kritisch besprechen.

Die starke Färbung gewisser ikterischer Kinder ist der Aufmerksamkeit der ersten Beobachter, die den Ikterus gravis von dem physiologischen zu trennen versuchten, nicht entgangen. Die Bestimmung der Bilirubinämie gab dazu genauere Unterlagen. Sie ist dabei der beste und sicherste Test der Leberinsuffizienz. Am Anfang bot sie technische Schwierigkeiten, die teilweise noch immer nicht überwunden sind. SCHELLONG [27] hat vor kurzer Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß in 10 verschiedenen Kliniken und Instituten weitgehende Unterschiede in der Bestimmung des

Nach einem Vortrag an der Universitätskinderklinik Pécs, 25. Juli 1960

Gesamt-Bilirubins vorkommen, in der Höhe von 27%, in einem Falle sogar von 61%. Ein Vergleich ist also nur mit ein und derselben Methodik möglich. Er wendete das Verfahren von JENDRASSIK und GRÓF [12] bzw. CLEGHORN an. Einige neue Methoden sind noch besser geeignet, da sie nur

Bei den Untersuchungen muß auf folgendes geachtet werden:

I. Es ist selbstverständlich notwendig, hämolytische Sera zu vermeiden oder wenigstens die Wirkung durch Berechnungen auszuschalten.

II. Fremde Pigmente dürfen nicht im Blut vorhanden sein (Karotin).

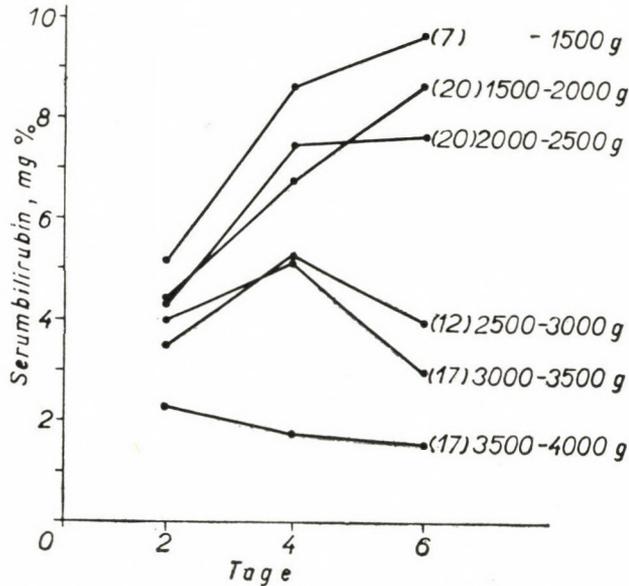


ABB. 1. Bei geringerem Geburtsgewicht wird der Höhepunkt der Bilirubinämie erst nach längerer Zeit erreicht. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der Fälle an; nebenan ist das Geburtsgewicht zu sehen (Nach MEYER, 19)

sehr wenig Serum beanspruchen. Bei der MALLOY—EVELYNschen Mikromethode [18] oder der von EBERLIN [6] angegebenen Methode sind 0,6 ml notwendig. Bei dem Beckman Spinco Ultramicroanalytical System braucht man nur 80  $\mu$ l. Unsere Physiker umgehen die Schwierigkeiten, indem sie das gesamte Bilirubin spektrophotometrisch bestimmen. Das Studium des Spektrums gibt uns auch andere interessante Angaben.

III. Medikamente dürfen nicht verabreicht worden sein.

Die Kurve der Bilirubinämie kann man kurz zusammengefaßt wie folgt beschreiben: Die Neugeborenen erreichen nach 2 bis 3 Tagen einen Gipfel von 5 bis 8 mg%, die Frühgeborenen dagegen am 5. oder 6. Lebenstag einen solchen von 12 bis 15 mg%. Das Absinken dauert 3 bis 4 Wochen; die längeren Zeiten werden von den Frühgeborenen beansprucht

[s. Abb. 1]. Die Hyperbilirubinämie steht im großen und ganzen in umgekehrtem Verhältnis zum Geburtsgewicht [s. Abb. 2], die individuellen Schwankungen sind jedoch beträchtlich.

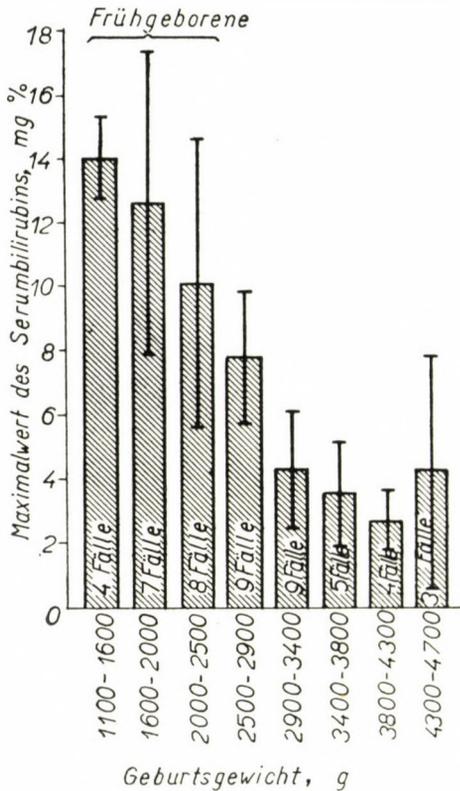


ABB. 2. Es besteht ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Geburtsgewicht und Bilirubinämie

Abb. 3 zeigt die Mittelwerte der Bilirubinämie von Frühgeborenen in ihren ersten Lebenstagen, nach 11 Autoren. Es fällt auf, daß die Mittelwerte bei Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht im allgemeinen auch niedriger liegen. Die Frühgeborenen von MILLER und REED [20] überschreiten nicht die 12 mg %-

Grenze trotz ihres Gewichts von 1000 bis 1750 g.

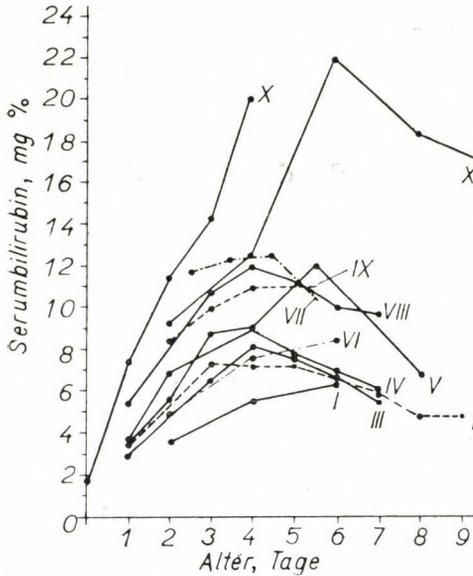
#### DIE LEBERINSUFFIZIENZ

Wir werden die Ursache der Hyperbilirubinämie nur kurz besprechen. Es ist oft festgestellt worden, daß der ausschließlich hämolytische Ursprung besonders bei Frühgeburten nicht in Frage kommt.

Es ist bekannt, daß die exkretorische Funktion der Leber des Neugeborenen niedriger ist als jene des Erwachsenen. Die Bilirubinbelastung ist eine richtige Clearance des Bilirubins. Sie ist aber bei Frühgeborenen unbrauchbar und gefährlich und konnte somit nicht als klinische Methode eingeführt werden. Sie zeigte aber dort, wo sie angewendet wurde, eine deutliche Unreife der Leber (s. Abb. 4).

Der Bromsulphophthalein-Test und die Glykuronkonjugation mit p-Aminophenol von VEST [31, 32, 33] weisen auch auf eine wesentliche Leberinsuffizienz hin. Bei Frühgeburten wird die erste Probe schon am 10. Tage normal und die zweite nach 50 Tagen. Bei erhöhter Bilirubinämie ist die gesamte Bilirubinausscheidung im Mekonium sehr stark herabgesetzt, wie es NAPP und PLOTZ [22] gezeigt haben (s. Abb. 5).

Wir haben mit Fr. HEUMANN und FRL. NESSMANN die Glykuronsäure im 24 Stunden-Urin mit der von DISCHE [5] ausgearbeiteten Methode bestimmt. Die ausgeschiedenen Tagesmengen der Säure verglichen mit dem Geburtsgewicht ergaben eine interes-



No.	Autor	Geburtsgewicht	Zahl der Fälle
I.	MEYER . . . . .	<2500	46
II.	MILLER . . . . .	1750—2500	57
III.	OBRINSKY . . . . .	<2000	27
IV.	JELIU . . . . .	1350—2500	106
V.	MILLER . . . . .	1000—1750	12
VI.	CROSSE . . . . .	<2500	47
VII.	TAYLOR . . . . .	<2500	27
VIII.	HSIA . . . . .	980—2500	12
IX.	RAPMUND . . . . .	<2000	60
X.	DINE . . . . .	<2500	100
XI.	HOTTINGER . . . . .	<2500	75

ABB. 3. Mittelwerte der Bilirubinämie von Frühgeborenen (Nach LUCEY, 16)

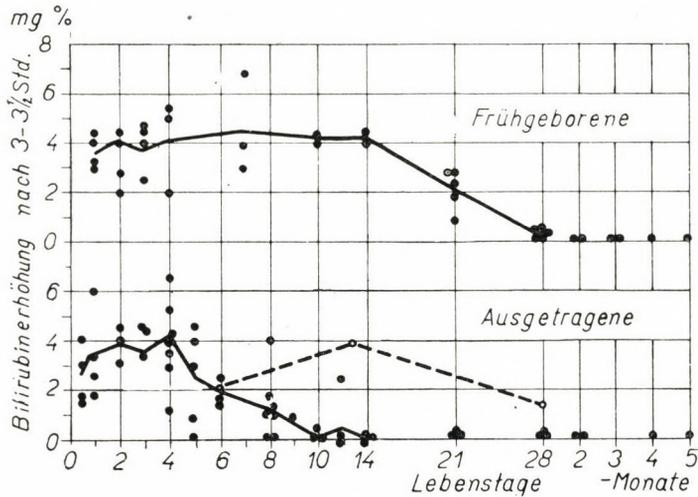


ABB. 4. Bilirubinausscheidung nach Bilirubinbelastung (Nach SCHÄFER, 28)

sante Einsicht in die Funktionstüchtigkeit der Leber. In den ersten Tagen ist wenig Säure vorhanden. Erst vom 8.—9. Tage nehmen die Mengen rich-

tig zu. Schon IWANAI [11] war der Parallelismus zwischen der Glykuronsäureausscheidung im Urin und der Reife der Leber aufgefallen.

TABELLE I  
Glykuronsäureausscheidung im Urin

Tag Gewicht	1 µg/ml		3 µg/ml		5 µg/ml		7 µg/ml		9 µg/ml		15 µg/ml		20 µg/ml		25 µg/ml		30 µg/ml	
1 470	65	2	195	13,6	180	12,6	200	20,0	190	13,3	100	10,0	94	19,9	55	11,0	80	18,0
1 530	—	—	245	17,1	330	21,4	245	19,6	370	20,3	345	41,4	140	16,8	75	10,1	80	14,4
1 600	455	9,1	335	15,0	220	5,5	172	14,6	128	11,3	155	20,1	100	20,0	120	26,4	100	24,0
1 770	1040	5,2	844	12,6	395	41,4	300	16,5	185	16,6	140	18,9	170	27,2	90	12,1	146	26,3
1 770	340	8,5	300	18,0	170	8,5	85	7,2	105	11,5	95	14,25	146	24,74	90	20,7	115	32
1 780	700	9,1	520	18,2	340	22,1	155	12,4	145	20,3	60	11,1	85	19,1	80	20,0	110	38,5
1 820	820	7,4	420	21,0	385	19,2	195	20,4	160	20,0	180	31,5	150	18,7	60	12,6	105	14,2
1 850	175	14,0	325	6,5	175	5,25	110	12,65	100	11,0	80	12,8	46	14,7	95	26,1	90	23,4
2 000	425	10,6	430	15,0	445	15,5	115	10,3	105	15,2	85	17,8	120	30,0	75	26,2	70	21,0
2 100	730	4,75	—	—	500	7,5	230	20,7	150	11,25	140	23,1	110	24,2	90	20,2	90	37,8
2 430	760	9,5	—	—	470	11,75	210	13,65	190	13,3	93	15,3	300	49,5	95	23,7	—	—
2 520	220	9,9	260	10,4	80	3,6	100	6,0	190	12,6	80	20,8	50	19,0	95	32,3	80	28,8
2 600	580	14,5	370	13,0	375	7,5	400	20,0	200	20,0	130	36,4	85	30,6	85	28,9	60	23,9
4 200	304	18,24	474	23,7	190	15,2	136	13,6	154	35,4	80	29,6	80	33,6	100	35,5	105	44,4

Viele Autoren hatten durch Untersuchungen der Lebermikrosomen in vitro den Beweis der Leberinsuffizienz des Neu- und Frühgeborenen gebracht.

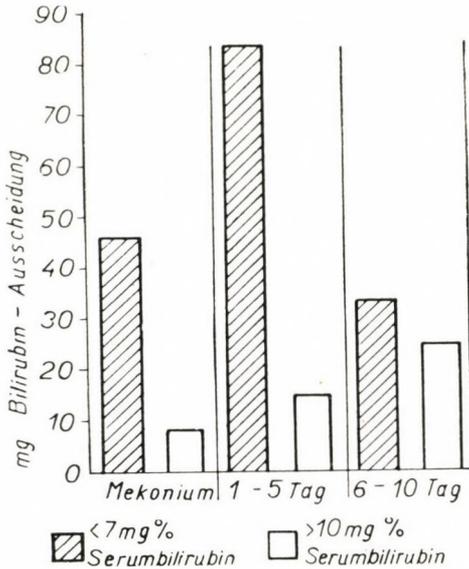


ABB. 5. Bilirubinausscheidung bei starker und schwacher Bilirubinämie

#### AFFINITÄT ZU DEN GEWEBEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Viele Arbeiten beweisen die toxische Wirkung des Bilirubins auf den Atmungsprozeß der Hirnzellen. Wir erwähnen hier nur die Experimente von CLAIREAUX, COLE und LATHE [3] oder die von ERNSTER, HERLIN und ZETTERSTRÖM [7], deren Beweiskraft uns besonders zwingend scheint.

Bei welchem Blutbilirubinbestand sind Störungen in den Basalkernen zu erwarten? Bis zur letzten Zeit hatten die meisten Forscher nach Beobachtungen, die sorgfältig scheinen, einen kritischen Wert von 15 bis 25 mg% angenommen. Die meisten

Autoren, so z. B. MOLLISON und CUTBUSH [21], stützten ihre Meinung auf die Zahl der Fälle, in welchen sie bei diesen Werten einen Kernikterus gefunden haben (s. Tabelle II).

TABELLE II  
Serumbilirubinwerte und Häufigkeit des Kernikterus (Nach MOLLISON und CUTBUSH, 21)

Serumbilirubin Maximum, mg%	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Kernikterus
30-40	11	8 (73%)
25-29	12	4 (23%)
19-24	13	1 (8%)
10-18	24	0

Diese Anschauung war völlig befriedigend, solange es sich um hämolytische Gelbsuchtsfälle handelte. Man sah aber bald, daß bei Frühgeburten mit einer Bilirubinämie von 30 mg% nervöse Störungen fehlen können. LINNEWEH und BICKEL [15] konnten bei 16 Frühgeburten mit einem Bilirubinspiegel von 21 und 23 mg% keinen Kernikterus beobachten. Andere Autoren wiederum sahen kernikterische Störungen bei Kindern desselben Geburtsgewichtes bereits bei Blutbilirubinwerten unter 15-20 mg% und RAPMUND, BOWMAN und HARRIS [26] haben Kernikterus bereits bei einer Bilirubinämie von 12 mg% bei der Sektion feststellen können. HARRIS, LUCEY und McLEAN [9] machten dieselbe Beobachtung bei acht von neun Frühgeborenen, die an Kernikterus gestorben waren. Der höchste Blutbilirubinwert lag nicht über 15 mg% (s. Abb. 6).

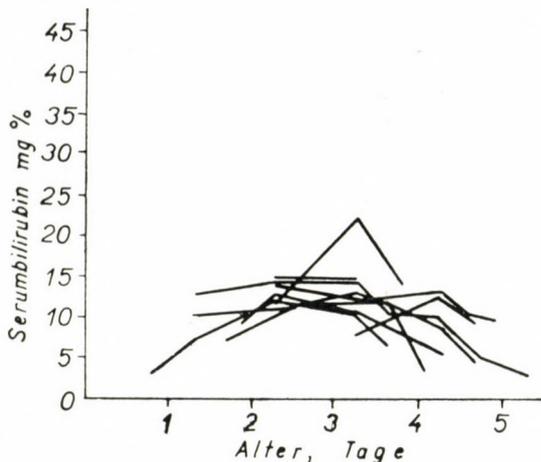


ABB. 6. Bilirubinämie und Kernikterus (Nach HARRIS, LUCEY und McLEAN, 9)

Wir selber konnten bei einem mit Kernschaden gestorbenen Kinde einen Bilirubinwert von nur 11 mg% feststellen. Bei einer anderen Frühgeburt, die am Leben blieb und später schwere auf Kernikterus hinweisende neurologische Zeichen zeigte, war eine Bilirubinämie von nur 14,8 mg% zu verzeichnen. In den ersten Stunden hatten wir in diesem Falle sichere klinische Zeichen einer Hirnblutung feststellen können. Das klinische Bild ist manchmal verzweifelt unklar. Wie steht es in diesen Fällen mit der kritischen Höhe des Blutbilirubins? Kann man schon heute zu bindenden Schlüssen kommen?

#### PATHOGENETISCHE BETRACHTUNGEN

Einige neue Beobachtungen sind von Interesse. In den Fällen mit niedrigem Bilirubinspiegel von HARRIS, LUCEY und McLEAN [9] konnten die Frühgeborenen in zwei Gruppen ein-

geteilt werden. Die erste betraf Kinder, die zur Infektabwehr Penicillin und Sulfasolazol, die zweite solche, die Oxytetracyclin erhielten. Eine große Zahl kernikterischer Kinder konnte in der ersten Gruppe festgestellt werden, in der zweiten nur ein einziges. Nach Unterbrechung der Sulfasolazolmedikation fiel die Kernikterusrate von 31% auf 3% herab. Das Experiment konnte bei einem genetisch ikterischen Rattenstamm nachgeahmt werden. Diese Tiere waren bei niedrigem Serumbilirubingehalt von Kernikterus befallen. Alle waren mit Sulfasolazol vorbehandelt worden [13].

Es gibt ganz bestimmt eine Menge von Faktoren, die die Erhöhung des Blutbilirubinspiegels begünstigen. Andere tragen zum Kernikterus bei, indem sie die Wirkung des Bilirubins auf die Hirnzentren fördern.

Die Rasse hat ein Wort zu sprechen: bei Negern liegt der Bilirubinspiegel tiefer. Das Geschlecht spielt eine Rolle: Mädchen sind auch in dieser

Hinsicht reifer. Bei diabetischen Müttern, wie ZETTERSTRÖM und Mitarbeiter [36, 37] zeigen konnten, bei schwangeren Frauen die kurz vor der Entbindung Vitamin K oder Sulfonamidnahmen, sieht man bei den Kindern oft einen hohen Bilirubinspiegel und manchmal Kernikterus. Bei gewichtsschwachen Frühgeburten sind für die Hyperbilirubinämie Anoxie und Hypertonie verantwortlich gemacht worden. Erhöhte Bilirubinämie findet sich oft bei Frühgeburten mit Atmungsstörungen. Nach mehreren Autoren spielen die synthetischen K-Vitamine eine wichtige Rolle. Es wurde sogar ein Fall von Kernikterus mit Leberzirrhose bei einer Frühgeburt nach Stilboestrolbehandlung der Mutter bekannt gemacht. Die Rolle der Infektion, besonders mit Viren (Coxsackie, usw.) ist von vielen Autoren angenommen worden. Dies würde auch das gruppenweise Erscheinen von Kernikterusfällen dem Verständnis näher bringen. — Manche Infekte führen zu Hepatitis. Andere Faktoren sind wirksam, indem sie die Glykuronkonjugation stören oder die Permeabilität der Blut-Liquorschranke erhöhen. Nach BESSMANN [2] könnte auch Ammoniak, das bei Funktionsstörungen der Leber entsteht, eine Wirkung auf die Hirnzellen infolge dieser Permeabilitätserhöhung ausüben.

Interessante Experimente haben ODELL [24] zu einer ganz neuen Hypothese geführt. Die Verteilung des Bilirubins in den Geweben beruht auf einem Diffusionsgleichgewicht. Das vom Bluteiweiß getrennte Bilirubin

wird von den Geweben gebunden. Dies würde manchen Kernikterus bei nur leicht erhöhtem Bilirubinblutspiegel erklären. Das von der Bluteiweißbindung getrennte Bilirubin kann durch die Membranen in den Zellsaft eindringen. Diese Bilirubinmenge gehorcht dem Gesetz der Massenwirkung. Jede Stoffe, die die Bilirubinbindungskapazität des Bluteiweißes im Plasma erniedrigen, wirken im Sinne einer Erhöhung der diffundierenden Form, und sind demnach für das Nervensystem gefährlich. Solche Substanzen sind: Hämatin, Sulfonamide, Salizylate, Koffein, Benzoate und in demselben Sinne wirkt auch ein niedriges pH. Der Höhepunkt der Sättigung der Bluteiweiße steht in direktem Verhältnis zur Gesamtbilirubinmenge und im umgekehrten zu der Konzentration der Eiweiße im Serum. Dieselben Forscher haben natürlich Versuche mit Eiweißinspritzungen gemacht. Sie hofften dadurch eine Zurückströmung des Bilirubins von den Geweben in das Blutplasma zu fördern. Die Wirkung dieser therapeutischen Versuche ist noch nicht genügend erforscht, um eine Anwendung auf breiter Basis empfehlen zu dürfen.

Was soll man von der Erhöhung des Bilirubinspiegels des Liquors halten? Bilirubinspiegel in Blut und Liquor stehen beim ikterischen Säugling in einem Verhältnis von 120:1. Beim Neugeborenen und Frühgeborenen unter 2500 g kann das Verhältnis auf 18:1 fallen, was klar die große Wichtigkeit der Erhöhung der Blut-Liquorschrankepermeabilität in diesem Alter zeigt. MEYER [19] dachte

zuerst an die Bestimmung des Bilirubinspiegels im Liquor als Alarmzeichen für die Kernikterusgefahr. Es war aber unmöglich, ein direktes Verhältnis zwischen dem Wert des Liquorbilirubins und der Zahl der Kernikterus-Fälle zu finden.

ARNOLD und ZETTERSTRÖM [1] und andere Forscher hatten gezeigt, daß die Proteinkonzentration im Liquor bei Frühgeborenen höher ist als bei Ausgetragenen. Die Permeabilität der Blut-Liquorschranke ist bei Frühgeburten besonders stark erhöht. Diese Tatsache ist durch viele Untersuchungen bekräftigt worden. Die Bestimmung des Proteinspiegels im Liquor bei den Hyperbilirubinämien könnte vielleicht von diagnostischem Wert sein. Könnte nicht die Gefahr einer Schädigung des Nervensystems durch diese Methode vorausgesagt werden? Zu Eiweiß gebunden können andere Körper die Blut-Liquorschranke passieren. Die Häm-Komponenten des Blutes führen bei erhöhter Methämalbuminämie zu intrakraniellm Hochdruck. An Eiweiß gebundenes Bilirubin dringt nach diesen Autoren in den Liquor. Das Hereinströmen des Pigments ist von der Permeabilität der Blut-Liquorschranke abhängig. Die Anschauung steht in schroffem Widerspruch mit der Hypothese von ODELL [24], die wir kurz besprochen haben. Nach dieser Auffassung ist das an Eiweiß gebundene Bilirubin im Liquor nicht gefährlich. Er nimmt an, daß das Bilirubin durch die Blutkapillaren in das Hirn gelangt. Eine Kernikterusgefahr wäre mit einer Änderung im Bestand der dif-

fundierenden Form des Bilirubins in den kleineren Blutadern des Hirns verbunden. Es ist schwer dazu Stellung zu nehmen. Vorerst müssen weitere Untersuchungen zur Klärung der Lage vorgenommen werden. Ein elegantes Experiment ist vor kurzem von ERNSTER, HERLIN und ZETTERSTRÖM [7] durchgeführt worden. Bilirubin in die Venen einer Ratte eingeführt erreichte das Hirn nur dann, wenn vorher p-Chloromercurobenzoat gespritzt wurde. Dieser Körper führt nämlich zur Ausschaltung der Sulfhydryl-Funktion. Andere metabolische Faktoren, wie z. B. Anoxie könnten eine ähnliche Wirkung haben.

Wir stimmen HARRIS bei, wenn sie fordert, daß neue Arzneimittel bei Frühgeborenen nur dann verwendet werden dürfen, wenn sie vorher an neugeborenen Tieren ausprobiert worden sind. Viele Medikamente, die heute täglich gebraucht werden, sollten in diesem höchst empfindlichen Alter nur mit äußerster Vorsicht verabreicht werden.

#### PRAKTISCHE FOLGERUNGEN

Wenn man anstatt des Blutbilirubinwertes von 18 bis 25 mg% ein neues Kriterium für die Indikation einer Austauschtransfusion zu geben versucht, so stellt es sich heraus, daß die Anschauungen in dieser Hinsicht noch sehr auseinanderweichen. 60% der Universitätskliniken halten sich noch an Richtlinien, die im Jahre 1958 in der USA und in Canada aus-

gearbeitet wurden. Die Gefahr des Eingriffes bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht die bei der Geburt gelitten hatten, ist öfters betont worden. Manche der Kinder fanden dabei den Tod, ohne das eine befriedigende Erklärung hierfür gefunden werden konnte. Es besteht jeweils die Gefahr einer Phlebitis, einer Luftembolie, metabolischer Störungen und einer Belastung der rechten Herzkammer. Anstatt rutingemäß zur Austauschtransfusion zu schreiten, geben manche Autoren [9, 23, 25, usw.] in Anbetracht aller Gefahrenfaktoren strenge und genaue Anweisungen und reservieren den Eingriff für einige wenige unvermeidliche Indikationen. Andere [15] ersetzen die Austauschtransfusion bei Frühgeburten systematisch durch eine vorsichtig abwartende Beobachtung. Sie greifen zum Austausch nur dann, wenn ihnen leichte neurologische reversible Mikrosymptome diesen Weg als unvermeidlich zeigen; diese sind Anorexie, Gewichtsverlust, unregelmäßige Temperatur, starke Unruhe, Gähnen und leichte Somnolenz. 16 Fälle, die nach diesen Gesichtspunkten behandelt wurden und bei denen die Austauschtransfusion vermieden wurde, hatten eine Bilirubinämie von 21 bis 32 mg%. Nach anderthalb bis drei Jahren wiesen die Kinder keine neurologischen Zeichen auf. Diese Methode scheint verführerisch und soll natürlich praktisch verwertet werden. In der Praxis stößt man dennoch auf Schwierigkeiten bei kleineren Frühgeburten, die in den ersten Tagen Atmungsstörungen durch Verschluckung oder neuro-

logische Zeichen infolge einer Hirnblutung oder eines Hirnödems aufweisen. Bei einem Kinde, das mit der Sonde gefüttert wird, ist die Beobachtung der Inappetenz natürlich unmöglich.

In unserer Klinik gehen wir nach einer gemischten Methode vor. Wir halten uns natürlich an die Vorgeschichte von Mutter und Kind. Wir prüfen, ob sie Medikamente bekommen haben oder ob die Mutter an Diabetes leidet. Wir ermitteln den Tag, an dem sich die Hyperbilirubinämie zeigte, wie das die meisten Autoren tun. Die gefährliche Zunahme der Bilirubinämie beobachtet man bei Frühgeburten erst nach dem 3. Tag. Ein böser Gipfel kann sich um den 7.—8. Tag zeigen, Wir halten uns wie auch SHNIER und LEVIN [30] an das Gewicht als Zeuge der Unreife, obwohl dieses Kriterium ein ziemlich ungenaues ist:

1400—1600 g 15 mg%;

1600—2000 g 16 mg%

über 2000 g 18 oder 20 mg%

A. KILLANDER und Mitarbeiter [14] betrachten bei Frühgeburten die Zone zwischen 15 und 20 mg% als gefährlich, aber nur in Begleitung leichter neurologischer Frühsymptome. Es ist klar, daß die Gefahr in umgekehrtem Verhältnis zum Gewicht steht. Wir haben Kernikterus bei einem Kinde von 1700 g gesehen mit einem Bilirubinwert von 11 mg%. Die Bilirubinämie in achtstündlichen Intervallen zu verfolgen und kurvenmäßig darzustellen, scheint uns von höchster

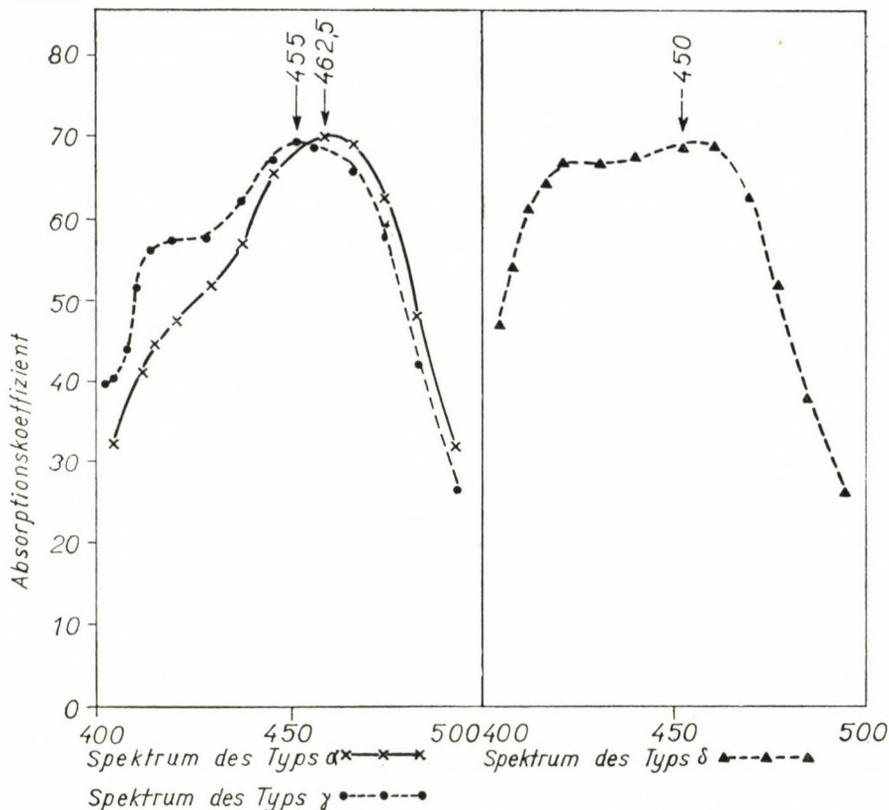


ABB. 7. Absorptionskurven der verschiedenen Bilirubintypen  
(Nach GEX und Mitarbeiter, 8)

Wichtigkeit zu sein. Wir versuchen die Sinuspunktion mit einem Fersensstich zu ersetzen und bedienen uns einer Mikromethode.

Wie soll man aber in manchen Fällen wissen, ob die Bilirubinämie schon ihren Höhepunkt überwunden hat oder dieser noch zu erwarten ist? Die spektrophotometrische Bestimmung des gesamten Bilirubins und die Absorptionskurve hat uns hier ausgeholfen [8]. (S. Abb. 7 und Tab. III)

Wir wissen, daß bei 460 mμ es sich um indirektes Bilirubin handelt, bei

450 mμ um direktes. Den ersten Wert bezeichnen wir mit  $\alpha$ , den zweiten mit  $\delta$ . Dazwischen sind  $\beta$  und  $\gamma$  eingeschaltet. Das Erscheinen von direktem Bilirubin, was oft noch mit einer chemischen Methode bestätigt werden muß, zeigt an, daß die Kurve im Abflauen ist. Die steigende Bilirubinämie ist manchmal vom Typus  $\beta$  oder  $\gamma$ , sie geht aber sehr schnell in  $\alpha$  über. Bei Gallenwegabflußstörungen, so bei dem bekannten inspissated syndrome, findet man schon am Anfang 1 bis 2% direktes Bilirubin im Nabelschnurblut. Die Kurve ist dann vom Typus

TABELLE III

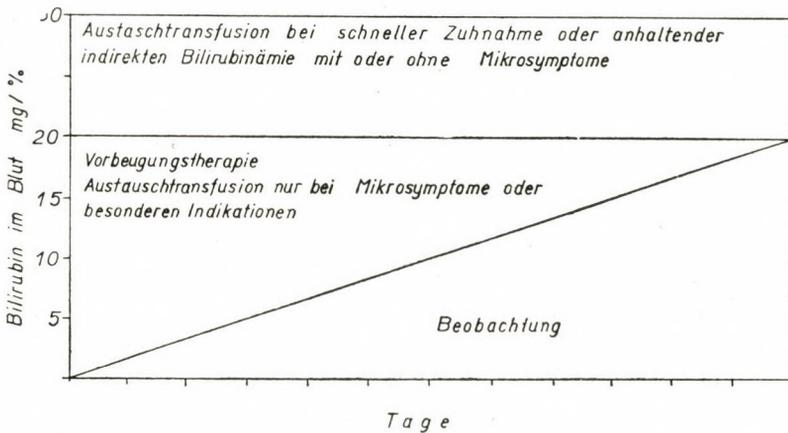
Verteilung der verschiedenen Bilirubintypen (nach GEX und Mitarbeiter, 8)

Bilirubin	$\alpha$ $\geq 460,0$ m $\mu$ , %	$\beta$ 457,5 m $\mu$ %	$\gamma$ 455,0 m $\mu$ , %	$\delta$ $\leq 452,5$ m $\mu$ %
Direkt prompt, 1 Minute .....	0	2	5	96
Direkt verzögert, 15 Minuten .....	7	17	52	4
Indirekt .....	93	81	43	0

$\delta$ . Es macht uns Sorge, wenn wir ein schnelles Ansteigen der Bilirubinämie in den ersten Tagen beobachten. Eine Vorbeugungstherapie kann bei Fehlen von Mikrosymptomen zwischen 10 und 15 mg% versucht werden. — Wir werden über die vielen Versuche, die zur Ersetzung der Austauschtransfusion herangezogen wurden, nicht berichten. Sagen wir gleich, die meisten haben nicht erfüllt was man sich von ihnen versprochen hat. SCHWOOB und Mitarbeiter [29] haben kürzlich zugegeben, daß die intravenöse Verabreichung von Glykuronsäure keine spezifische Wirkung hat. Sie hat den Extrazellulärraum vergrößert, wie eine ähnliche Menge physiologische

Kochsalzlösung oder Glukose. Dasselbe trifft für Periston zu. Prednisolone, das Thyroidextrakt, die Leberextrakte haben auch keinen sicheren Effekt. Wir versuchen seit einiger Zeit das Bestrahlen der Haut mit einer 40 Watt Lampe nach der Methode von CREMER, PERRYMAN und RICHARDS [4]. Der Effekt der direkten Sonnenbestrahlung war schon in Portugal studiert worden. Durch Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin kommt man zu einem für die Hirnzellen unschädlichen Körper. Diese Methode gleich am Anfang bei steigender Bilirubinämie angewendet, schien uns von Nutzen zu sein. Für ein abschließendes Urteil ist aber un-

TABELLE IV



ser Material noch zu klein. Das Abnehmen der Bilirubinämie schien uns etwas zu gering, am Anfang angewendet könnte es vielleicht genügen. Über Anthranilate und über Eiweißeinspritzungen besitzen wir keine Erfahrung. Für eine sehr schnell steigende Bilirubinämie mit oder ohne Mikrosymptome betrachten wir noch immer die Austauschtransfusion als den Grundpfeiler der Behandlung. Mit Vorsicht ausgeführt und mit einem gut eingübtem Team ist sie noch immer die mindere Gefahr.

Ein einfaches Schema zeigt deutlich die Indikationen, die unseren Ausführungen entsprechen (s. Tab. IV).

Ich schließe diese Ausführungen damit, daß das Problem der Bilirubinämie noch nicht ganz der Gegenwart angehört. Es bleibt vielmehr eine offene Frage für die Zukunft. Hier scheint es besonders geboten, die Vermutung auszusprechen, daß das, was heute wahr scheint, morgen vielleicht nur zu einem Bruchteil noch zu Recht besteht.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ARNOLD, R. G., ZETTERSTRÖM, R.: Protein in the Cerebrospinal Fluid in the Newborn. *Pediatrics* **21**, 279 (1958).
2. BESSMANN, S. P.: Blood Ammonia in Various Conditions and its Contributions to Mental Symptoms. *Amer. J. Dis. Child.* **93**, 20 (1957).
3. CLAIREAUX, A. E., COLE, D. G., LATHE, G. H.: Icterus of the Brain in the Newborn. *Lancet* **2**, 1226 (1953).
4. CREMER, R. J., PERRYMAN, P. W., RICHARDS, D. H.: Influence of Light on the Hyperbilirubinaemia of Infants. *Lancet* **1**, 1094 (1958).
5. DISCHE, Z.: A New Specific Color Reaction of Hexuronic Acids. *J. biol. Chem.* **167**, 189 (1947).
6. EBERLIN, W. R.: A Simple Solvent-partition Method for Measurement of Free and Conjugated Bilirubin in Serum. *Pediatrics* **25**, 878 (1960).
7. ERNSTER, L., HERLIN, L., ZETTERSTRÖM, R.: Experimental Studies on the Pathogenesis of Kernicterus. *Pediatrics* **20**, 647 (1957).
8. GEX, M., SCHNEEGANS, E., HEUMANN, G., BEFORT, P. A., RODIER, L.: Application clinique du dosage spectrophotométrique de la bilirubine chez le prémature et le nouveau-né. *Pédiatrie* **15**, 45 (1960).
9. HARRIS, R. C., LUCEY, J. F., McLEAN, J. R.: Kernicterus in Premature Infants, Associated with Low Concentrations of Bilirubin in the Plasma. *Pediatrics* **21**, 875 (1958).
10. McLEAN, J. R., LUCEY, J. F., HARRIS R. C.: Study of Bilirubinemia of Prematures with Relation to Kernicterus. *Amer. J. Dis. Child.* **90**, 573 (1955).
11. IWANAI, F.: Der Glucuronsäurestoffwechsel Neugeborener in LINNEWEH, F.: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Springer, Berlin 1959, S. 181.
12. JENDRASSIK, L., GRÓF, P.: Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem. Z.* **297**, 81 (1938).
13. JOHNSON, L., FIGUEROA, E., GARCIA, M. L., NEWMARK, H.: The Effect of Certain Substances on Bilirubin Levels and Occurrence of Kernicterus in Jaundiced Rats. *Amer. J. Dis. Child.* **98**, 602 (1958).
14. KILLANDER, A., MULLER—EBERHARD, U., SJOLIN, S.: Indications for Exchange Transfusion in Newborn Infants with Hyperbilirubinaemia not due to Rh Immunization. *Acta paediat. (Uppsala)* **49**, 377 (1960).
15. LINNEWEH, F., BICKEL, H.: Klinische Indikation zur Kernikerus-Prophylaxe Frühgeborener. *Klin. Wschr.* **37**, 903 (1959).
16. LUCEY, J. F.: Hyperbilirubinemia of Prematurity. *Pediatrics*, **25**, 690 (1960).
17. LUCEY, J. F., DOLAN, R. G.: Hyperbilirubinemia of Newborn Infants, Associated with the Parenteral Administration of Vitamin K Analogue to the Mothers. *Pediatrics*, **23**, 553 (1959).

18. MALLOY, H. T., EVELYN, K. A.: Determination of Bilirubin with the Photoelectric Colorimeter. *J. biol. Chem.* **119**, 481 (1937).
19. MEYER, TH. C.: A Study of Serum Bilirubin Levels in Relation to Kernicterus and Prematurity. *Arch. Dis. Childh.* **31**, 75 (1956).
20. MILLER, C. A., REED, H. R.: The Relation of Serum Concentration of Bilirubin to Respiratory Function of Premature Infants. *Pediatrics*, **21**, 362 (1956).
21. MOLLISON, P. L., CUTBUCH, M.: Bromsulphophthalein Excretion in the Newborn. *Arch. Dis. Childh.* **24**, 7 (1949).
22. NAPP, F., PLOTZ, E.: Die Bedeutung der Leber für die Genese des Icterus neonatorum: *Arch. Gynäk.* 176 (1949)
23. NEWSN, G. H., NORTON, K. R.: Hyperbilirubinaemia in Prematurity, *Lancet* **2**, 138 (1958).
24. ODELL, G. B.: Studies in Kernicterus: The Protein Binding of Bilirubin. *J. clin. Invest.* **38**, 823 (1959).
25. ODELL, G. B.: The Dissociation of Bilirubin from Albumin and its Clinical Implication. *J. Pediat.* **55**, 268 (1959).
26. RAPMUND, G., BOWMANN, J. M., HARRIS, R. C.: Bilirubinemia in Nonerythroblastic Premature Infants. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 604 (1960).
27. SCHELLONG, G.: Zur Problematik des kritischen Bilirubinspiegels beim Neugeborenen. *Mschr. Kinderheilk.* **108**, 128 (1960).
28. SCHÄFER, K. H.: Anämisierung und Icterus simplex des Neugeborenen. *Mschr. Kinderheilk.* **98**, 154 (1950).
29. SCHWOOB, M., PERRY, R., BOYER, A., HOLT, JR. L. E., HALLMAN, N., BACKMAN, A., HJELT, L.: The Influence of Sodium Glucuronate on Hyperbilirubinemia of the Newborn (Further Observations). *Pediatrics*, **25**, 686 (1960).
30. SHNIER, M. H., LEVIN, S. E.: Hyperbilirubinaemia and Full-term Bantu Newborn Infants. *Brit. med. J.* **1**, 1004 (1959).
31. VEST, M.: Austauschtransfusionen zur Verhütung von Kernikterus bei Hyperbilirubinämie der Frühgeburten und Neugeborenen. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 208 (1958).
32. VEST, M.: Studien zur Entwicklung des Glucuronidbildungsvermögens der Leber beim Neugeborenen. Das Verhalten des Aminophenol-Glukuronid im Blut nach Verarbeitung von Acetalinid. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 102 (1959).
33. VEST, M.: Insufficient Glucuronide Formation in the Newborn and its Relationship to the Pathogenesis of Icterus Neonatorum. *Arch. Dis. Childh.* **33**, 473 (1958).
34. VEST, M.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenen icterus. *Ann. paediat. (Basel)* 1959, 69. Suppl.
35. WEECH, A. A., VANN, D., GRILLO, R. A.: The Clearance of Bilirubin from the Plasma a Measure of the Excreting Power of the Liver. *J. clin. Invest.* **20**, 323 (1941).
36. ZETTERSTRÖM, R., STEMPEL, R., ESCARDO, F. E.: Methemalbuminemia in the Neonatal Period with Special Reference to Hemolytic Disease of the Newborn. *Acta paediat. (Uppsala)* **45**, 241 (1956).
37. ZETTERSTRÖM, R., ARNHOLD, R. G.: Hyperbilirubinemia and ABO Hemolytic Disease in Newborn Infants of Diabetic Mothers. *Acta paediat. (Uppsala)* **47**, 238 (1958).

Prof. DR. E. SCHNEEGANS,  
 Institut de Puericulture Strasbourg,  
 France