

Katamnestische neurologische Untersuchungen bei Icterus gravis

Von

GERTRUD WOHLMUTH und ROSA FRÁTER

Städtisches »Schöpf-Merei Ágoston« Frühgeborenenspital, Budapest (Direktor: Dr. K. GERGELY) und Psychiatrische Klinik (Direktor: Prof. Dr. J. NYIRÓ) der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 21. Januar 1961)

Das Krankheitsbild des Icterus gravis ist seit mehreren Jahrhunderten bekannt [12]. Zur ätiologischen und pathologischen Klärung seiner verschiedenen Formen kam es aber erst in den letzten Jahrzehnten. Die grundlegenden Forschungsergebnisse der Isoserologie [20, 18] ließen uns die hämolytischen Formen erkennen. Die Untersuchungen der Pathologie [22] und die jüngsten Forschungen auf dem Gebiet des Gallenfarbstoffwechsels stellten auch die hepatisch bedingten Fälle klar.

Diese Forschungsergebnisse machen es verständlich, warum die Gelbsucht Frühgeborener häufig einen pathologischen Charakter zeigt. Die Unreife der Leber und ihres Enzymsystems, der Blutbildung und des Nervensystems [15, 28, 2], die erhöhte Permeabilität von Zellmembran und Blut-Liquorschranke [13, 22, 25], sowie das häufige Vorkommen von anoxämischen Läsionen predisponieren sozusagen dazu; auch kann die zelltoxische Wirkung des indirekten Bilirubins auf die Ganglienzellen [6, 7] durch die erhöhte Permeabilität bei Frühgeborenen leichter zu Zerebralschäden führen, als bei reifen Neugeborenen.

KRANKENGUT

Wir berichten über die katamnestischen neurologischen Untersuchungen der 350 Frühgeborenen, die auf unserer Abteilung während der letzten 3 Jahre einen Icterus gravis überlebten. Hierher zählten wir alle Frühgeborenen, die in der Neugeborenenperiode neben einer Hyperbilirubinämie (indirektes Serum-Bilirubin binnen den ersten 6 Lebenstagen über 12 mg% Bilirubin Bestimmungsmethode nach JENDRASSIK-GRÓF, 14) auch neurologische Symptome zeigten. 33, 43% unserer Kranken hatten ein Geburtsgewicht unter 1500 g, 50,28% zwischen 1500—2000 g und 16,29% über 2000 g.

THERAPIE IM AKUTEN STADIUM

Bei Morbus haemolyticus neonatorum wurde in jedem Fall der Blutaustausch vorgenommen. Bei nicht hämolytischem Ikterus ergab das Maß der Hyperbilirubinämie die Indikation zur Austauschtransfusion. Wir hielten diese für angezeigt, wenn die Serum-Bilirubinwerte im Nabelschnurblut 3 mg%, binnen der ersten 4 Tage 12 mg%, oder nach dem 4. Tag 20 mg%

erreichten. Bei 16 mg% Serum-Bilirubin (nach dem 4. Tag) erwogen wir aber bereits die Notwendigkeit einer Austauschtransfusion und machten ihre Durchführung nicht nur von der Höhe des Serum-Bilirubingehaltes, sondern auch vom klinischen Bild abhängig [3, 5, 16, 30]. In den weiteren Fällen begnügten wir uns bei ständiger Kontrolle des Serum-Bilirubins und des klinischen Verlaufes mit der Verabreichung von Prednisolon, Periston N und Thioctsäure [31, 32].

METHODE

Im akuten Stadium haben wir alle ikterischen Frühgeborene nach einem einheitlichen Schema (33) wiederholt neurologisch untersucht, Fundus und Liquor fortlaufend kontrolliert.

Nach Entlassung kamen die Kinder während des ersten Lebensjahres 3monatlich, später 6monatlich zur Untersuchung. In den letzten 2 Jahren konnten wir die obigen Befunde mit EEG-Untersuchungen (8, 9) ergänzen.

ERGEBNISSE

Bei 50 Frühgeborenen war Blutaustausch nötig, um eine Bilirubinenzephalopathie zu verhüten.

Diese Resultate stimmen auch mit den Statistiken größerer Krankengute überein [17, 18].

Bei der überwiegenden Mehrzahl unserer Kranken (300) war ein Blutaustausch nicht angezeigt. Neben mäßiger Hyperbilirubinämie zeigten sich einzelne neurologische Symptome, z. B. mit Hypertonie wechselnde auffallende Schlaffheit, Opisthotonus, Bewegungsunruhe, oder zentralbedingte apnoische Anfälle usw. Das EEG

TABELLE I

Katamnestiche Untersuchung
50 Frühgeborener nach Blutaustausch

Nach Entlassung verstorben	Psychisch und motorisch retardiert	Schwere psychische und motorische Entwicklungsstörungen	Gesund
1	2	1*	46

* Geburtsgewicht 1100 g. Choreoathetose und Oligophrenie. Bemerkenswert ist, daß es sich um eine Rh (D) Isoimmunisation handelte. Der Blutaustausch wurde mit 200 ml Rh negativem Blut im Alter von 26 Stunden durchgeführt. Nach unauffälligem Krankheitsverlauf wurde das Frühgeborene in gutem Allgemeinzustand mit negativem neurologischen Befund entlassen.

ergab aber manchmal auch bei den klinisch normal erscheinenden Frühgeborenen pathologische Befunde. In diesen symptomarmen Fällen kommt der Elektroenzephalographie eine besonders große Bedeutung zu, da ein pathologischer Befund auf klinisch

TABELLE II

Katamnestiche Untersuchungen
300 Frühgeborener nach Icterus gravis

Alter	Gesamtzahl	Psychisch und motorisch retardiert	Schwere psychische und motorische Entwicklungsstörungen
2—3 Jahre	111	5	9
1—2 Jahre	98	2	6
6—12 Mon.	49	3	1
unter 6 Mon.	22	—	—
Verstorben	8		
Nicht erschienen	12		
Insgesamt	300	10	16

sich nur später manifestierende Störungen hinweisen kann.

Von 300 Kranken konnten 280 nachgeprüft werden. In 16 Fällen fanden wir schwere psychomotorische Entwicklungsstörungen, d. h. solche konstante oder progressive Syndrome, welche nur auf eine organische Schädigung des Zentralnervensystems zurückgeführt werden können.

TABELLE III

Leitende Symptome bei 16 zerebralgeschädigten Kindern

Choreo-athetose	Morbus Little	Hydrocephalus	Idiotie	Taubstumm	Insgesamt
3	4	2	3	4	16

Bemerkenswert ist, daß von diesen 16 Frühgeborenen in der Neugeborenenzeit neben der Gelbsucht 3 Hirnblutung, 2 einen angeborenen Herzfehler und 2 Lungenentzündung hatten. 4 Frühgeborene überstanden nach ihrer Entlassung eine schwere Pneumonie, eines Coli Dyspepsie.

Außerdem waren 10 Kinder in ihrer psychischen oder motorischen Entwicklung zurückgeblieben; sie erreichten nicht den Reifegrad gesunder Frühgeborener gleichen Alters [2, 23, 27].

BESPRECHUNG

Von 350 Frühgeborenen mit Icterus gravis war bei 50 ein Blutaustausch nötig. Unter diesen 50 Kindern fanden wir bei den Nachuntersuchungen nur ein einziges mit schwerer psychomotorischen Entwicklungsstörung; ein

Zeichen dafür, daß man mit der Austauschtransfusion dem Kernicterus vorbeugen und etwaige Spätschäden mit großer Wahrscheinlichkeit vermeiden kann.

In der anderen Gruppe sind 300 Frühgeborene, bei denen keine föto-maternelle Sensibilisation nachzuweisen war. Neben einer mäßigen Hyperbilirubinämie zeigten sich nur einzelne neurologische Symptome, der Blutaustausch war daher nicht angezeigt. Bei den katamnesticen neurologischen Untersuchungen dieser Kinder fanden wir bei 16 (5,33%) schwere psychomotorische Entwicklungsstörungen und 10 Kinder (3,33%) waren in ihrer psychischen oder motorischen Entwicklung zurückgeblieben.

Wir verloren mehrere Frühgeborene mit ähnlicher Gelbsucht während den ersten Lebenswochen an interkurrenten Krankheiten (Pneus, Pneumonie, Haemorrhagia cerebri, usw.). Die Obduktion zeigte bei keinem einen Kernicterus. Vermutlich sind die Spätschäden bei den besprochenen 16 Kranken der zelltoxischen Wirkung des indirekten Bilirubins, vielleicht aber der, durch die Hyperbilirubinämie verursachten, zerebralen Hypoxie zuzuschreiben [1, 19, 21].

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß für Frühgeborene auch eine mäßige Hyperbilirubinämie gefährlich sein kann, da sie nicht selten zu zerebralen Schäden und späteren psychomotorischen Störungen führt. Um letztere zu verhüten, verdient dieser, in der Neugeborenenzeit verhältnismäßig unauffällige Zustand, eingehend studiert zu werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 350 Frühgeborenen mit Icterus gravis wurden regelmäßig neurologische und zum Teil auch EEG-Untersuchungen durchgeführt. Nach Entlassung wurden die Patienten noch

3 Jahre hindurch 3–6 monatlich systematisch kontrolliert. Die Resultate der obigen Untersuchungen werden besprochen.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALLOWITZ, L., FLEISCHAUER, G.: Cerebrale Spätschäden nach Icterus gravis. *Mschr. Kinderheilk.* **105**, 328 (1957).
2. BENDA, C. E.: Neuropsychiatric and Neuropathological Aspects of Prematurity. *Ann. paed. Fenn.* **3**, 110 (1957).
3. BICKEL, H., LINNEWEH, F.: Austauschtransfusion als prophylaktische Maßnahme beim Kernicterus Frühgeborener. *Klin. Wschr.* **35**, 929 (1957).
4. BILLING, B., LATHE, G. H.: Excretion of Bilirubin as Ester Glucuronide Giving Direct Van den Bergh Reaction. *Biochem. J.* **65**, 774 (1956).
5. BOREAU, TH., DAVID, G.: Les indications actuelles de l'exchange-transfusion chez le nouveau-né. *Presse méd.* **65**, 715 (1957).
6. DAY, R. L.: Further Observations on the Toxicity of some Pigments. *Pediatrics* **17**, 925 (1956).
7. ERNSTER, L., HERLIN, L., ZETTERSTRÖM, R.: Experimental Studies on the Pathogenesis of Kernicterus. *Pediatrics* **20**, 647 (1957).
8. FRÁTER, R., WOHLMUTH, G.: Electroencephalographic Studies in Prematures and Newborns. *Acta paediat. hung.* **1**, 279 (1960).
9. FRÁTER, R., WOHLMUTH, G.: Icterus gravisos koraszülöttek katamnesticus EEG vizsgálatai. *Gyermekgyógy. (Budapest)* (im Druck).
10. GLASER, G. H.: The Neurological Status of the Newborn: Neuromuscular and Electroencephalographic Activity. *Yale J. biol. Med.* **32**, 173 (1959).
11. HEMPEL, H. C., BREIDENBACH, H.: 10 Jahre Blutaustausch bei Morbus haemolyticus neonatorum und Hyperbilirubinaemie. *Kinderärztl. Prax.* **26**, 527 (1958).
12. HOLLÄNDER, L., MANI, L.: Frühe Schilderungen des Morbus haemolyticus neonatorum in Basel. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 439 (1959).
13. HSIA, D. Y., ALLEN, F. H., GELLIS, S., DIAMOND, L. K.: Studies of Serum Bilirubin in Reaction to Kernicterus. *New Engl. J. Med.* **257**, 668 (1952).
14. JENDRASSIK, L., GRÓF, P.: Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Bilirubins. *Biochem. Z.* **297**, 81 (1938).
15. KELLNER, H., STOERMER, J.: Der Kernicterus, seine Pathogenese und Therapie unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse über das »direkte« und das »indirekte« Bilirubin. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1983 (1958).
16. KISS, P.: Beiträge zur Behandlung des Icterus gravis von Frühgeborenen. *Kinderärztl. Prax.* **27**, 290 (1959).
17. KUNDRATITZ, K., GROSS, H.: Erfahrungsbericht über 227 Austauschtransfusionen. *N. Österr. Z. Kinderheilk.* **3**, 285 (1958).
18. LANDSTEINER, K., WIENER, A. S.: An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immunesera for Rhesus Blood. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **43**, 223 (1940).
19. LELONG, M.: Conséquences pratiques des données actuelles sur la maladie hémorragique du nouveau-né. *Ann. paediat. (Basel)* **34**, 365 (1958).
20. LENART, GY., BIRÓ, S.: Die Isoagglutination bei den Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Icterus neonatorum. *Zb. Kinderheilk.* **124**, 741 (1929).
21. MINKOWSKI, A., DARGASSIES, S. A.: Le retentissement de l'anoxie foetale sur le système nerveux central. *Rev. franç. Clin. Biol.* **1**, 531 (1956).
22. PATZER, H.: Die Pathogenese des Icterus gravis neonatorum. Thieme, Leipzig (1953).
23. PEIPER, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit. Thieme, Leipzig (1956).
24. SCHMID, R.: Direct Reacting Bilirubin Glucuronide in Serum, Bile and Urine. *Science* **124**, 76 (1956).
25. SURÁNYI, GY.: A koraszülött. *Medicina, Budapest* (1957).

26. TALAFANT, E.: Properties and Composition on the Bile Pigment Giving the Direct Van den Bergh Reaction. *Nature (Lond.)* **178**, 312 (1956).
27. THOMAS, A., DARGASSIES, S. A.: Études neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Masson, Paris (1952).
28. THOENES, W.: Schwankungsbreite des gewöhnlichen Neugeborenen-Icterus. *M Schr. Kinderheilk.* **105**, 323 (1957).
29. WALKER, W.: The Changing Pattern of Haemolytic Disease of the Newborn (1948—1957) *Vox Sang* **3**, 223 & 336 (1958).
30. WALTNER, K.: A vércsere. *Orv. Hetil. (Budapest)* **98**, 665 (1957).
31. WILLI, H.: Die medikamentöse Behandlung der Frühgeborenen und ihre Gefahren. *Berl. Med.* **9**, 319 (1958).
32. WOHLMUTH, G., KISS, P.: Die medikamentöse Behandlung des Icterus gravis Frühgeborener. *Acta paediat. hung.* **1**, 41 (1960).
33. WOHLMUTH, G., PERTORINI, R.: Beiträge zur Neurologie der Frühgeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **106**, 334 (1958).

Chefarzt Dr. G. WOHLMUTH
Salgótarjáni út 47
Budapest XIV., Ungarn