

Der Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut und der Blutaustausch im Neugeborenenalter

Von

J. ROSTA, L. SZÓKE und RÓZSA ÁGFALVI

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 15. Februar 1968)

Die überwiegende Mehrzahl der Neugeborenen kommt ohne Ikterus zur Welt. Selbst in den schweren Fällen einer immunhämolytischen Erkrankung erscheint die Gelbsucht erst in den ersten Lebensstunden. Daraus darf geschlossen werden, daß die Bilirubinausscheidung im intrauterinen Leben nicht nur mit der normalen, sondern auch mit der pathologisch gesteigerten Farbstoffproduktion fertig zu werden vermag.

Die Art der Ausscheidung hat man erst in den letzten Jahren geklärt. YLPPÖ gelangte jedoch bereits 1913 aufgrund der quantitativen Untersuchung des im Mekonium enthaltenen Gallenfarbstoffs zu der Schlußfolgerung, daß die Sekretionstätigkeit der fötalen Leber träge sei [59]. Heute wissen wir bereits, daß die Leberfunktion bei dem Fötus und Neugeborenen deswegen träge ist, weil das den Glukuronisierungsprozeß vollziehende Enzymsystem zu diesem Zeitpunkt noch mangelhaft und unreif ist [6, 26] und seine Tätigkeit erst in der ersten Lebenswoche allmählich einsetzt (Adaptation). Überdies hat man nachgewiesen, daß mit Ausnahme des Darmepithels die fötalen Organe,

z. B. die Niere oder die Plazenta, zur Glukuronisierung gleichfalls unfähig sind [18]. Die im extrauterinen Leben übliche Form der Bilirubinausscheidung steht dem Fötus somit nicht zur Verfügung [52].

Die Aufmerksamkeit richtete sich deshalb auf die Rolle der Plazenta. Diejenigen, die früher ihren Eisengehalt untersucht hatten, waren der Meinung, die Plazenta befreie die Frucht vom Gallenfarbstoff, indem sie das Hämoglobin ausfiltrierte [32, 55]. Später fand man den Bilirubinspiegel in der A. umbilicalis höher als in der V. umbilicalis, so daß man annehmen mußte, der Farbstoff werde durch die Plazenta eliminiert [8, 13, 15]. Diese Spiegelbestimmungen und anfänglichen Beobachtungen über die plazentare Passage waren indessen nicht eindeutig und nicht beweiskräftig. Hierbei spielte u. a. auch die Tatsache eine Rolle, daß die Durchströmungsversuche aphysiologisch und an Versuchstieren vorgenommen wurden, deren Plazenta sich von der des Menschen unterscheidet.

Als man mit ^{14}C markiertes Bilirubin in die Föten von Meerschweinchen und später Rhesusaffen in situ

spritzte und dessen Weg beobachtete, wurde die Frage der plazentaren Passage klargestellt [22, 26, 38, 58]. Der überwiegende Teil des indirekten Bilirubins konnte nach kurzer Zeit in der Galle des Muttertieres nachgewiesen werden. Das höhermolekulare direkte Bilirubin gelangte nicht durch die Plazenta. Die plazentare Barriere läßt somit ähnlich der hämo-enzephalitischen Schranke und dem Darmepithel nur die niedermolekularen-fettlöslichen Farbstoffe durch, während sie das wasserlösliche höhermolekulare Bilirubin und andere Verbindungen zurückhält. Die gute plazentare Passage des fettlöslichen Östrogens und die schlechte des an Glukuronsäure gebundenen wasserlöslichen Steroids sind gleichfalls als Bekräftigung der obigen Angaben zu betrachten [10].

Auf diese Weise läßt sich erklären, warum die mit Vermehrung der direkten Bilirubinfraktion der Mutter einhergehende Gelbsucht nicht auf die Frucht »übergreift«, andererseits wurde — wenn auch nur teleologisch — verständlich, warum die Glukuronisierungstätigkeit beim Fötus so träge vor sich geht. Bei der Pretention von ungebundenen Bilirubin handelt es sich demnach um einen Abwehrmechanismus, der die Möglichkeit der diaplazentaren Elimination des indirekten Farbstoffs gewährleistet.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß angesichts der Tatsache, daß der Hauptweg der Elimination des fötalen Gallenfarbstoffs über die Plazenta führt, all das, was prä- oder perinatal den Plazen-

tarkreislauf beeinträchtigt, sich vermutlich auch auf den Bilirubinspiegel des Fötus und Nabelschnurblutes auswirkt.

Der verhältnismäßig hohe Farbstoffspiegel des Fötus ist erstmalig nach Untersuchung des Nabelschnurblutes bekannt geworden. Der Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut stellt nach vielen Klinikern einen ausschlaggebenden, ja sogar den einzigen Faktor des frühzeitigen Blutaustausches dar. Dieser Praxis entsprechend geht man nach inkompatiblen Graviditäten, insbesondere bei positivem Ausfall der COOMBS-Probe, auch heute noch vielfach vor. Es hat sich lediglich soviel geändert, daß der frühere 3mg%ige Indikationsspiegel aufgrund verschiedener Erwägungen erhöht wurde.

Es wurde von uns beobachtet, daß den relativ hohen Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut bei den Neugeborenen oft nur eine mäßige Gelbsucht folgt. Nach der oben geschilderten Klarstellung des fötalen Bilirubin-stoffwechsels tauchte der Gedanke auf, bei der Auswertung des Farbstoffspiegels im Nabelschnurblut nicht nur das Ausmaß der Immunhämolyse, sondern auch die pathologische Veränderung der plazentaren Passage zu ermitteln und zu berücksichtigen.

MATERIAL UND METHODEN

In der unsererseits versorgten Neugeborenenabteilung der II. Frauenklinik der Medizinischen Universität Budapest gingen wir bei Rh-Inkompatibilität folgendermaßen vor:

1. Die Rh- (D-) Eigenschaft der Mutter und des Neugeborenen wurde bestimmt.

2. Die Hauptgruppe (AB0) im Blut der Mutter und des Neugeborenen wurde bestimmt.

3. Im Nabelschnurblut wurde die COOMBS-Probe ausgeführt.

4. Das Verhalten des Säuglings und die Entwicklung der Gelbsucht wurde sorgfältig kontrolliert, nötigenfalls wurde der Serumbilirubinspiegel regelmäßig bestimmt.

Die COOMBS-positiven Kinder und diejenigen, bei denen Icterus gravis auftrat, wurden zwecks eingehender Untersuchung oder für einen etwaigen Blutaustausch in die I. Kinderklinik überführt.

Die von den zwischen dem 1. Januar 1964 und dem 30. Juni 1967 aus einer Rh-inkompatiblen Ehe geborenen, unausgewählten 331 Neugeborenen stammenden Befunde haben wir aufgearbeitet.

In 130 Fällen konnte eine Rh-Inkompatibilität zwischen Mutter und Neugeborenes nicht nachgewiesen werden. Beide erwiesen sich entweder als Rh-positiv oder als Rh-negativ. In diesen Fällen ergaben sich folgende Möglichkeiten:

a) Die Mutter hat man während der Schwangerschaft irrtümlich als Rh-negativ bezeichnet.

b) Beim Vater erfolgte die Rh-Bestimmung irrtümlich als Rh-positiv.

c) Die Rh-Untersuchung der Eltern war zutreffend, doch war der Vater vom Gesichtspunkt der Rh-(D-) Eigenschaft Heterozygote (Dd) und hat seinem Kind die Rh-negativen (d) Allele vererbt.

In 29 Fällen lag eine doppelte, also Rh- und auch ABO-Inkompatibilität vor, während in 37 Fällen keine Rh-Inkompatibilität vorlag, aber eine ABO-Inkompatibilität zwischen Mutter und Neugeborenes bestand. Bei der Aufarbeitung der Ergebnisse haben wir sämtliche Fälle, in denen sich irgendeine Form der Inkompatibilität herausstellte (ABO, Rh, oder doppelte) als inkompatible Gravidität bewertet. Deren Zahl betrug insgesamt 238. Unter diesen wurde die Sensibilisierung in

17 Fällen durch eine positive COOMBS-Probe bestätigt.

In 93 Fällen ist es nicht gelungen, eine Inkompatibilität nachzuweisen. Diese Fälle betrachteten wir als kompatible Graviditäten.

Im ersten Teil der Untersuchungsperiode, bis zum Dezember 1964, wurde der Blutaustausch bei den COOMBS-positiven Neugeborenen unabhängig von den anderen Befunden ausgeführt. Nach diesem Zeitpunkt nur dann, wenn der Farbstoffspiegel dem 18–20 mg%igen Wert nahekam. Ein Teil der COOMBS-positiven Fälle kann nämlich ohne Blutaustausch behandelt werden, denn die eventuelle Anämie vermag man mit Transfusionen, die ein erheblich geringeres Risiko bedeuten, kompensieren.

In den COOMBS-negativen Fällen (einschließlich der Fälle von ABO-Inkompatibilität) nehmen wir den Blutaustausch vor, wenn der Farbstoffspiegel höher ist als 22–27 mg%. Innerhalb dieser Grenzwerte wird die Indikation nach dem Reifezustand des Kindes (Geburtsgewicht, klinische Zeichen, nach seinem Alter und Zustand [frühzeitige neurologische Symptome [32a]]) entschieden. Mit einem Gewicht von weniger als 2250 g geborene Säuglinge haben wir in der Klinik nicht behandelt, weshalb diese Kategorie in unserem Material nicht vorkommt.

Bei der Auswertung des Serumbilirubinspiegels im Nabelschnurblut wurden folgende pathologische Umstände der intrauterinen Lebensperiode berücksichtigt:

1. Pathologische Gravidität. In der Anamnese fanden sich in derartigen Fällen Toxämie (Präeklampsie, Eklampsie), schwere Blutungen, kardiale Dekompensation, Stoffwechselerkrankung oder andere Krankheitsprozesse, welche die Versorgung der Frucht über die Plazenta beeinträchtigten bzw. die plazentare Passage vermutlich nach beiden Richtungen behinderten.

2. Toxämie. Hier handelt es sich um alle jene Fälle innerhalb der vorigen Gruppe, bei denen der klassische Sympto-

menkomplex (Hypertension, Albuminurie, Ödem) vorlag.

3. Pathologische Geburt. Hierzu rechnen wir jene Fälle, in denen nach unserer Hypothese der placentare Kreislauf während der Geburt eine kurze, aber tiefgreifende Störung erlitten hat. Als solche wären zu nennen: Verzögerte oder stürmische Geburt, Asphyxie des Neugeborenen in den Geburtswegen (mekoniumhaltiges Fruchtwasser usw.), Kaiserschnitt nach stagnierender Entbindung, mehrfache Nabelschnurschlingung usw. Diese Geschehnisse bezeichneten wir als perinatale Hypoxie.

Die Serumbilirubinbestimmungen wurden nach dem Verfahren von GRÓF und JENDRASSIK vorgenommen. Für die COOMBS-Probe sowie die Rh- und ABO-Bestimmungen benutzten wir die Testsera des Impfstoffinstituts Human, Budapest.

ERGEBNISSE

1. In Tabelle I sind der mittlere Durchschnitt und die Streuung der im Nabelschnurblut ermittelten Serumbilirubinwerte angegeben, und zwar

a) von 331 Neugeborenen des gesamten Untersuchungsmaterials,

b) nach 93 kompatiblen Graviditäten,

c) nach 238 inkompatiblen Schwangerschaften,

d) bei 17 COOMBS-positiven Rh-inkompatiblen Neugeborenen.

TABELLE I

	a)	b)	c)	d)
n	331	93	238	17
\bar{x}	2,44	2,26	2,53	4,38
s	$\pm 1,11$	$\pm 0,90$	$\pm 1,20$	$\pm 2,18$
	$t = 2,11 \quad p < 5\%$			
	$t = 5,65 \quad p < 0,001$			

2. In Tabelle II haben wir unsere Fälle in 3 Gruppen eingeteilt:

I. Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut bis 3,0 mg %.

II. Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut 3,1 mg %—5,0 mg %.

III. Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut 5,1 mg % oder mehr.

TABELLE II

Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut

	I Bis 3 mg%			II Zwischen 3,1—5 mg%			III Über 5,1 mg%			10. Insgesamt
	1. Inkomp.	2. Nicht inkomp.	3. Insgesamt	4. Inkomp.	6. Nicht inkomp.	6. Insgesamt	7. Inkomp.	8. Nicht inkomp.	9. Insgesamt	
Anzahl der Fälle	191 (6)	83	274	35 (5)	8	43	12 (6)	2	14	331
Blutaustausch	6 (5)	—	6	6 (4)	1	7	4 (4)	—	4	17
Hyperbilirubinämie > 15 mg%	13	10	23	4	2	6	1	1	2	31

Innerhalb der einzelnen Gruppen ist die Zahl der inkompatiblen Fälle angegeben, während die Zahl der COOMBS-positiven Fälle sich in der 1., 4. und 7. Rubrik der Tabelle II (in Klammern) befindet.

In Tabelle II ist auch die Zahl der Fälle angeführt, in denen ein Blutaustausch stattgefunden hat, sowie derjenigen Säuglinge, bei denen es zwar eines Blutaustausches nicht bedurfte, aber der Serumbilirubinspiegel im Verlauf des Neugeborenenalters den als obere physiologische Grenze angesehenen Wert von 15 mg % überstieg. Nach den höheren Farbstoffspiegeln im Nabelschnurblut trat der schwere Neugeborenen-Ikterus, der einen Blutaustausch erforderte, signifikant häufiger auf. Diese Feststellung gilt gleicherweise für die Gruppen I versus II, I versus III und I versus II + III der Tabelle. Die Signifikanz tritt in sämtlichen drei Beziehungen sehr ausgeprägt zutage: $p < 0,001$. (Die einzelnen χ^2 -Werte machen in obiger Reihenfolge 59,7, 18,9 und 28,1 aus.)

Zwischen den Blutaustausch nicht beanspruchenden Hyperbilirubinä-

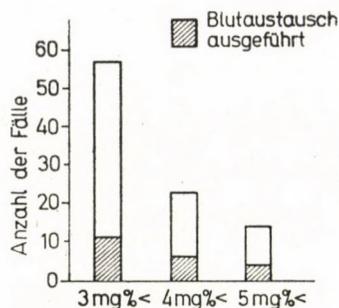


ABB. 1. Serumbilirubinspiegel im Nabelschnurblut

mien und dem höheren Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut besteht gleichfalls eine signifikante Korrelation, deren Ausmaß jedoch wesentlich niedriger ist als bei den vorigen: $p < 0,1$, $\chi^2 = 3,73$.

Aus dem Gesichtswinkel der Praxis kommt

3. eine große Bedeutung der Untersuchung zu, wie oft es unter Berücksichtigung der im methodischen Teil angegebenen Indikationsbedingungen des Blutaustausches *nicht* bedurfte. Dieser Zusammenhang ist in Abb. 1 zusammengefaßt:

Bei einem Spiegel über 3 mg % in 46 von 57 Fällen;

bei einem Spiegel über 4 mg % in 17 von 23 Fällen;

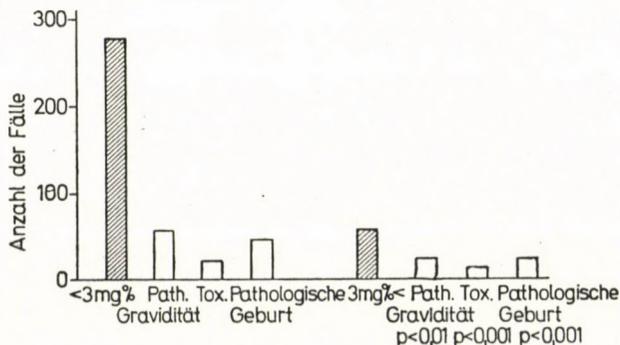


ABB. 2

bei einem Spiegel über 5 mg% in 10 von 14 Fällen (Abb. 1) mußte kein Blutaustausch vorgenommen werden.

4. In Tabelle III und Abb. 2 sind die Zusammenhänge zwischen den pränatalen pathologischen Faktoren und den höheren, 3,0 mg% übersteigenden Farbstoffspiegeln im Nabelschnurblut angegeben:

TABELLE III
Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut

	Bis 3,0 mg%	Über 3,0 mg%
Anzahl der Fälle	274	57
Pathologische		
Gravidität	56	24 p < 0,01
mit Toxämie	21	13 p < 0,001
Pathologische Geburt, Hypoxie	47	24 p < 0,001

Demnach war zwischen den obigen pathologischen Faktoren und dem hohen Farbstoffspiegel eine Korrelation mit ausgeprägter Signifikanz festzustellen. (Reihenfolge der einzelnen χ^2 -Werte: 12,08, 37,1 und 17,4.)

BESPRECHUNG

Es sollen die folgenden Fragen erörtert werden:

1. Der Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut nach kompatiblen und inkompatiblen Graviditäten.

2. Die Korrelation zwischen dem Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut und dem Ablauf der Gelbsucht im Neugeborenenalter. In welchem Maße läßt sich der Farbstoffspiegel im

Nabelschnurblut zur Indikation des Blutaustausches verwerten?

3. Welche Rolle fällt den pränatalen pathologischen Faktoren in der Entwicklung des Farbstoffspiegels im Nabelschnurblut zu?

Die Auswertung der in Tabelle IV angeführten Befunde wird dadurch erschwert, daß die verschiedenen Autoren unterschiedlich zusammengesetzte Neugeborenenengruppen untersucht haben. Der Anteil der Frühgeborenen wird meistens nicht angegeben, in anderen Fällen sind so wenige Untersuchungen an Frühgeborenen vorgenommen worden (z.B. bei BROWN und MCGAUGHEY, [8]), daß die Angaben nur schwer mit den an größerem Material gewonnenen Beobachtungen verglichen werden können.

Auch die Methodik der Bilirubinbestimmungen war verschieden. Aus der Literatur der letzten Jahre weiß man, wie stark die methodischen Unterschiede die Ergebnisse zu verzerren imstande sind [25, 37, 45, 54].

Ungeachtet des Einflusses der störenden Faktoren lassen sich die Angaben folgendermaßen zusammenfassen:

a) Nach kompatiblen Graviditäten liegt der Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut im Durchschnittswert zwischen 1,5 und 2,2 mg% und steigt auch unter Berücksichtigung der angeführten Streuungen nur selten über 3,0 mg%. Wenn Arterien- und Venenblut gesondert untersucht wurden, so war der Wert im ersteren höher, aber die Differenz nicht immer signifikant.

b) Nach inkompatiblen Graviditäten war der Farbstoffspiegel nach ein-

TABELLE IV
Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut
(Literaturangaben)

Autor	Ref. Nr.	Jahr	Zahl der Fälle	Durchschnitt	Streuung
DAVIDSON u. Mitarb.	12	1941	94	1,69	0,42—3,9
FINDLAY u. Mitarb.	15	1947	23 Arterie	1,5	
			Vene	1,3	
FASHENA	14	1948	40 kompatibel	2,0	
			10 inkompatibel	2,6	
MOLLISON, CUTBUSH	29	1949	21 kompatibel	1,6	0,80—2,6
			32 inkompatibel		1,00—9,3
WAUGH u. Mitarb.	51	1949	53	1,35	0,54—1,98
HSIA u. Mitarb.	19	1953	12 kompatibel	2,2	1,50—3,2
			12 inkompatibel	2,0	1,10—5,0
			15 Frühgeburt	1,3	0,00—2,9
SjÖSTEDT u. Mitarb.	40	1958	218	1,52	
			115 Dysmaturus I	1,58	
			103 Dysmaturus II	1,86	
			10 Dysmaturus III	2,8	
WALKER, NELIGAN	49	1958	1036 (Mutter Rh-neg.) ...	2,8	1,00—7,0
TOVEY u. Mitarb.	44	1959	107 kompatibel	1,80	0,60—3,5
			105 inkompatibel	1,84	0,50—4,7
BROWN, McGAUGHEY	8	1960	30 Arterie	1,86	± 0,73
			39 Vene	1,74	± 0,74
			12 Toxämie, Arterie ...	1,96	± 0,95
			15 Toxämie, Vene	2,16	± 1,09
JOUVENCAUX, MICHAUD	21	1961	254 COOMBS +	4,20	
DÖRING	13	1964	55 Arterie	3,27	± 0,13
			15 Vene	2,90	± 0,11
THEILE, BEYREISS	43	1966	64 kompatibel	1,73	± 0,61
			20 Toxämie	1,56	± 0,63
			11 Prätoxämie	1,93	± 0,88
			20 kompatibel	1,83	± 0,71
			6 inkompatibel, Toxämie	2,20	± 0,87
LEVY u. Mitarb.	24	1967	31 Kontrollen	1,85	± 0,4
			14 Toxämie	2,35	± 0,8
			16 Postmaturus	1,82	± 0,8
Vorliegende Untersuchungen		1968	93 kompatibel	2,26	± 0,90
			283 inkompatibel	2,53	± 1,20
			17 COOMBS +	4,38	± 2,18

Autor	Ref. Nr.	Bilirubin, mg%	Hämoglobin, g%
1954 SUNDAL u. KASS	42	2,7	13,3
1955 WALKER u. NELIGAN	49	2,8	11,7
1957 ALLEN u. DIAMOND	2	2,0—7,0	
1957 WHEELER u. AMBUEL	53	4,0	11,0
1957 WALTNER	50	3,0	
1959 VAUGHAN	47	3,5	14,0
1959 SANFORD u. GRULEE	35	5,0	15,0
1960 LUKÁCS u. ROMHÁNYI	27	3,0—4,0	
1961 SALOMONSEN	34	3,5	
1961 VALLÓ u. Mitarb.	46	3,0	
1961 JOUVENCEAUX u. MICHAUD	21	3,0	14,0
1961 WOHLMUTH	56	3,0	
1962 CHOWN	9	3,5	13,0
1962 ODELL u. Mitarb.	30	4,0	14,0
1964 SMITH u. VAUGHAN	41	3,5	12,0—13,0
1963 POLAČEK	31	4,0	
1965 MCKAY	28	5,0	
1966 BOWMAN u. FRIESEN	6	4,0	10,0
1966 SCHAFFER	36	5,0	15,0
1966 BENTLEY	4	4,0	13,0
1967 ABALLI (HUGHES)	1	4,0	13,0

zelenen Autoren nicht höher, jedoch nach den eigenen Beobachtungen signifikant höher ($p < 5\%$) als nach kompatiblen Schwangerschaften.

c) Nach Rh-inkompatiblen, mit Sensibilisierung einhergehenden Graviditäten (COOMBS-positive Fälle) tritt der hohe Farbstoffspiegel häufiger in Erscheinung, die Durchschnittswerte liegen über $4,0 \text{ mg}\%$ (im eigenen Material $4,38 \text{ mg}\%$). Fälle mit über $3 \text{ mg}\%$ kamen im Material von JOUVENCEAUX und MICHAUD zu 68% (164 von 241) [21], bei HSIA und Mitarb. zu 79% [19], im eigenen Material in 11 von 17 Fällen vor.

d) Nach toxämischer Gravidität

ist der Farbstoffspiegel höher [24], insbesondere wenn man auch die Schwere der intrauterinen Schädigung berücksichtigt [40].

Ganz allgemein trifft die Feststellung zu, daß nach höheren Nabelschnurblut-Farbstoffspiegeln ein ausgeprägter Ikterus zu erwarten ist [5, 19, 20, 22, 39]. Indessen läßt sich dies nicht bei der Beobachtung des Krankheitsablaufes der einzelnen Neugeborenen sagen. Im Krankenmaterial von TOVEY und Mitarb. (575 Fälle) war z. B. der Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut bei jenen 6 Säuglingen, bei denen innerhalb von 36 Stunden die stärkste Gelbsucht beobachtet

werden konnte, sehr variabel und gerade in den schwersten Fällen am niedrigsten [44]. Dessenungeachtet spielt der Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut bei der Indikationsstellung des nach der Geburt früh ausgeführten Blutaustausches, vor allem nach Rh-inkompatiblen Graviditäten, eine wichtige Rolle. Deswegen werden die Indikationswerte zusammen mit dem den Hämolysegrad ausdrückenden Hämoglobinspiegel angegeben und auf COOMBS-positive Fälle bezogen. In Anbetracht dessen jedoch, daß die COOMBS-Probe selbst bei Verwendung des besten Testserums ein täuschendes Resultat ergeben kann, pflegt man bei der Indikationsstellung neben den erwähnten beiden Werten auch die anamnestischen Angaben und den Zustand des Säuglings zu bewerten.

Nachfolgend führen wir einige Stellungnahmen hinsichtlich der Indikation aus der Literatur der letzten Jahre an:

Wie aus vorstehenden Angaben ersichtlich, hat man im Laufe der Jahre den als Indikation geltenden Spiegel erhöht, und zwar wohl angesichts der Erkenntnis, daß selbst ein Teil der COOMBS-positiven Fälle ohne Blutaustausch behandelt werden kann [6, 11, 48]. Indessen wird von manchen noch immer die Ansicht vertreten, bei einem höheren Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut als 3,0 mg% müsse ohne Rücksicht auf die anderen Umstände ein frühzeitiger »prophylaktischer« Blutaustausch vorgenommen werden.

Nach unseren Beobachtungen aus den letzten 3 Jahren erscheint es nicht

richtig, den Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut als starren Indikationswert zu behandeln. Obschon es nach höheren Spiegeln — wie wir erwähnt haben — signifikant häufiger zu einem Eingriff gekommen ist, untersuchten wir, was geschehen wäre, wenn wir gewisse Nabelschnurblutwerte automatisch als Indikation für den Blutaustausch angesehen hätten. Wie aus den Vorgegangenen hervorgeht und auch in Abb. 1 zusammengefaßt ist, bedurfte es bei einem Wert zwischen 3 und 4 mg% eines Blutaustausches bei jedem fünften, bei einem Wert über 4,0 mg% bei jedem vierten Neugeborenen. Dieses Verhältnis ändert sich auch dann nicht wesentlich, wenn man 5,0 mg% als den unteren Grenzwert ansieht.

Obwohl unser Untersuchungsmaterial verhältnismäßig wenige COOMBS-positive Fälle enthält, überrascht es doch, daß bei inkompatiblen Graviditäten und nach hohen Nabelschnurblut Farbstoffspiegeln so wenige Fälle von Icterus gravis aufgetreten sind.

Deshalb suchten wir nach weiteren Zusammenhängen, die erklären könnten, warum der spätere Verlauf des Farbstoffspiegels in der Mehrzahl der Fälle nicht dem anfänglichen hohen Nabelschnurblutwert folgt.

Nach unseren Ergebnissen, die in Tabelle III und Abb. 2 wiedergegeben sind, besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem hohen Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut und allen jenen pränatalen pathologischen Faktoren, welche die plazentare Passage beeinträchtigen. Auffallend unter diesen ist die Rolle der Toxämie, bei der

bekanntlich die Gewebsstruktur der Plazenta und vor allem die Gefäße schwere Veränderungen erleiden [18]. Bei den anderen intrauterinen Krankheitsprozessen ist auch dann, wenn eine Abweichung an der Plazenta nicht wahrgenommen werden kann, begründeterweise eine Verschlechterung der plazentaren Durchblutung anzunehmen, welche die Bilirubin-ausscheidung der Frucht hemmt. In schweren Fällen der Rh-Isoimmunisation kennt man ebenfalls Plazentaveränderungen, die den ohnehin gestörten Bilirubinstoffwechsel des Fötus offenkundig weiter komplizieren. Diesen pathologischen Faktor konnten wir jedoch im vorliegenden Untersuchungsmaterial nur bei einem Teil der 17 COOMBS-positiven Fälle in Betracht ziehen.

Bei den als pathologische Geburt (Hypoxie) bezeichneten Fällen muß gleichfalls mit einer Verschlechterung der plazentaren Clearance gerechnet werden, die zur Stagnation der Gallenfarbstoffe des Fötus führt. Es besteht lediglich der Unterschied, daß die Störung der plazentaren Durchblutung kürzere Zeit anhält, jedoch wahrscheinlich ein größeres Ausmaß aufweist.

Es ist eine alte und mehrfach erhärtete Beobachtung, daß der Ikterus bei den Neugeborenen toxämischer Mütter einen leichteren Verlauf zeigt [23, 33, 43, 57]. Bei der Durchsicht dieser Mitteilungen stellte sich heraus, daß die geringste Differenz zwischen der toxämischen und der gesunden Kontrollgruppe an den ersten beiden Lebenstagen zutage trat. Hingegen

waren die Nabelschnurblutwerte bei Toxämie eher identisch, ja sogar höher.

Nach eigenen Beobachtungen, die sich auf ein umfangreicheres Material als die vorstehenden Angaben stützen, wird der leichte Ikterus bei den Neugeborenen der toxämischen Mütter von einem verhältnismäßig hohen Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut eingeleitet. Zur Erklärung des scheinbaren Widerspruchs bietet sich die neuerdings umstrittene [24] Hypothese an, daß die Tätigkeit des glukuronisierenden Enzymsystems von den im Fötus stagnierenden Gallenfarbstoffen frühzeitiger, bereits im intrauterinen Leben induziert wird [43]. In Frage kommt fernerhin die Möglichkeit, daß die mütterlichen Gestagene, denen in jüngster Zeit eine glukuronisierungshemmende Wirkung zugeschrieben wird [4, 16, 24], durch die pathologische Plazenta der toxämischen Mutter in geringerem Maße zur Frucht hinübergelangen.

Unsere Beobachtungen zusammenfassend, erscheinen folgende Schlußfolgerungen für die Praxis angezeigt:

1. Den Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut darf man nur unter sorgfältiger Berücksichtigung der serologischen Befunde sowie der Graviditäts- und geburtshilflichen Anamnese bei der Indikationsstellung des Blutaustausches verwerten.

2. Im Falle eines hohen Farbstoffspiegels im Nabelschnurblut bedarf es einer sorgfältigen klinischen und Laborkontrolle. Die Frage, ob der Blutaustausch ausgeführt werden soll, darf erst aufgrund von täglich, gegebenenfalls täglich mehrmals vorge-

nommenen Untersuchungen entschieden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach 238 inkompatiblen Graviditäten betrug der Bilirubinspiegel im Nabelschnurblut $2,53 \pm 1,20$, nach kompatiblen Graviditäten $2,26 \pm 0,90$. Die Abweichung zwischen den beiden Gruppen war in geringem Maße signifikant ($p < 5$).

Bei 17 COOMBS-positiven, Rh-inkompatiblen Neugeborenen war der Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut durchschnittlich $4,38 \pm 2,18$.

Bei Bilirubinspiegeln im Nabelschnurblut von mehr als 3,0 bzw. 5,0 mg% ist Icterus gravis signifikant häufiger aufgetreten und ein Blutaustausch ausgeführt worden als in der Gruppe mit weniger als 3,0 mg%

($p < 0,01$). Trotzdem erwies sich in 80% der Fälle über 3,0 mg%, in 74% der Fälle über 4,0 mg% und in 70% der Fälle über 5 mg% der Blutaustausch als nicht erforderlich. Es erscheint daher nicht angebracht, den Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut als einzigen Faktor bei der Indikationsstellung für den frühzeitigen Blutaustausch zu betrachten.

Eine signifikante Korrelation trat zwischen dem hohen Farbstoffspiegel im Nabelschnurblut und solchen pränatalen (intrauterinen und intranatalen) pathologischen Faktoren zutage, von denen die plazentare Passage vermutlich wesentlich beeinträchtigt wurde ($p < 0,01$). Unter diesen fiel der Toxämie eine hervorragende Rolle zu ($p < 0,001$). Bei der Bewertung des Bilirubinspiegels im Nabelschnurblut sind obige Umstände stets in Betracht zu ziehen.

LITERATUR

1. ABALLI, A. J., KORONES, S. B.: The newborn infant. In: Synopsis of Pediatrics Herausg. HUGHES, J. G. Mosby. Saint-Louis 1967.
2. ALLEN, J. F., DIAMOND, L.: Erythroblastosis fetalis. New Engl. J. Med. **257**, 659, 705, 761 (1957).
3. ARIAS, I. M., GARTNER, L. M., SEIFTER, S., FURMAN, M.: Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(alpha)-20(beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. J. clin. Invest. **43**, 2037 (1964).
4. BENTLEY, A. P. Jr.: Hyperbilirubinemia of the newborn infant. In: Pediatric therapy. Herausg.: SHIRKEY, H. C. II. Aufl. Mosby, St. Louis 1966.
5. BONAR, B.: The icteric index in the newborn infant. Amer. J. Dis. Child. **50**, 1143 (1935).
6. BOWMAN, J. M., FRIESEN, R. F.: Hemolytic disease of the newborn. In: Current Pediatric Therapy 1966-67. Herausg.: GELLIS, S. S., KAGAN, B. M. Saunders, Philadelphia 1966.
7. BROWN, A. K., ZUELZER, W. W.: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugation system. J. clin. Invest. **37**, 332 (1958).
8. BROWN, A. K., MCGAUGHEY, H. S. Jr.: Observation on maternal, fetal and placental bilirubin concentrations at the time of delivery. Amer. J. Dis. Child. **100**, 574 (1960).
9. CHOWN, B.: Erythroblastosis fetalis. In: Pediatrics. Herausg.: HOLT, L. E., McINTOSH, R., BARNETT, H. L. 13. Aufl. Appleton-Century-Crofts, New York 1962.
10. DANCIS, J., MONEY, W. L., CONDON, G. P., LEVITZ, M.: The relative transfer of estrogens and their glucuronides

- across the placenta in the guinea pig. *J. clin. Invest.* **37**, 1373 (1958).
11. DAVID, G., BOREAU, TH., INGRAND, F., MAIGRET, P.: L'ictère de la maladie hémolytique du nouveau-né. XVIIe Congrès des Pédiatres de Langue Française, Montpellier 1959.
 12. DAVIDSON, L. T., MERRITT, K. K., WEECH, A. A.: Hyperbilirubinemia in the newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **61**, 958 (1941).
 13. DÖRING, G. K.: Über die Ursachen des physiologischen Neugeborenenikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 193 (1964).
 14. FASHENA, G. J.: Mechanism of hyperbilirubinemia in the newborn infant. *Amer. J. Dis. Child.* **76**, 196 (1948).
 15. FINDLAY, L., HIGGINS, G., STAINER, M.: Icterus neonatorum: its incidence and cause. *Arch. Dis. Childh.* **22**, 65 (1947).
 16. GARTNER, L. M., ARIAS, I. M.: Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full-term newborn infants following administration of pregnane 3-(alpha)-20(beta)-diol. *J. Pediat.* **65**, 1045 (1964).
 17. GRODSKY, G. M., CARBONE, J. V., FRANSKA, B.: Enzymatic defect in metabolism of bilirubin in fetal and newborn rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **97**, 291 (1958).
 18. GRUENWALD, P.: Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol. Neonat.* **5**, 215 (1963).
 19. HSIA, D. Y. Y., ALLEN, F. H. jr., GELLIS, S. S., DIAMOND, L. K.: Erythroblastosis fetalis. VIII. Study of serum bilirubin in relation to kernicterus. *New Engl. J. Med.* **247**, 668 (1952).
 20. HSIA, D. Y. Y., ALLEN, F. H. jr., GELLIS, S. S., DIAMOND, L. K.: Serum bilirubin levels in the newborn infant. *J. Pediat.* **42**, 277 (1953).
 21. JOUVENCEAUX, A., MICHAUD, D.: Problèmes posés par l'incompatibilité Rh foeto-maternelle. Masson, Paris 1961.
 22. LESTER, R., BEHRMAN, R. E., LUCEY, J. F.: Transfer of bilirubin C¹⁴ across monkey placenta. *Pediatrics* **32**, 416 (1963).
 23. LEVY, J. M., SACREZ, R., WEILL, J. D., PÉQUIGNOT, J. P., DELLENBACH, P.: Relations entre la bilirubinémie néonatale et la toxémie gravidique tardive. *Sem. Hôp. (Paris)* **37**, 2789 (1961).
 24. LEVY, J. M., KLEIN, F., ZORN, R., DELLENBACH, P., LEVY, G., FRANCOFT, J. J.: Relations entre les grossesses toxémiques ou prolongées et la bilirubinémie néo-natale étudiée dans le sang du cordon et durant les premiers jours de la vie. *Pédiatrie* **22**, 799 (1967).
 25. LUCEY, J. F., PHILIPS, C. S., UTTERBACK, J. G., MCKAY, R. J.: Editorial. *Pediatrics* **30**, 3 (1962).
 26. LUCEY, J. F.: Diagnosis and treatment of the fetus with erythroblastosis. *Pediat. Clin. N. Amer.* **13**, 1123 (1966).
 27. LUKÁCS, V. F., ROMHÁNYI, J.: Az újszülöttkori vércsoportinkompatibilitások kezelése kapcsán szerzett tapasztalataink. *Gyermekgyógyászat*, **11**, 65 (1960).
 28. MCKAY, R. J. jr.: Current status of use of exchange transfusion in newborn infants. *Pediatrics* **33**, 763 (1964).
 29. MOLLISON, P. L., CUTBUSH, M.: Haemolytic Disease of the Newborn: Criteria of Severity. *Brit. med. J.* **1**, 123 (1941).
 30. ODELL, G. B., BRYAN, W. B., RICHMOND, M. D.: Exchange transfusion. *Pediat. Clin. N. Amer.* **9**, 605 (1962).
 31. POLAČEK, K.: Die frühzeitige Indikationsstellung zur Austauschtransfusion bei hämolytischen Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **111**, 6 (1963).
 32. ROSS, S. G., WAIGH, R. R., MALLOY, A. T.: The metabolism and excretion of bile pigment in icterus neonatorum. *J. Pediat.* **11**, 397 (1937).
 - 32a. ROSTA, J., SZÓKE, L., ÁGFALVI, R.: Primitive reflex responses of the newborn in icterus gravis. *Clin. Pediat.* **4**, 264, (1965).
 33. SACREZ, R., LEVY, J. M., SCHEPPLER, E., KLEIN, M.: Rélations entre l'ictère physiologique du prématuré et la toxémie tardive de la grossesse. Étude clinique. *Sem. Hôp. (Paris)*, **36**, 1219 (1960).
 34. SALOMONSEN, L.: Die Erkrankungen des Neugeborenen. In: Lehrbuch der Pädiatrie. Herausg. FANCONI, G., WALLGREN, A. VI. Aufl., Schwabe, Basel 1961.
 35. SANFORD, H. N., GRULEE, C. G.: The Newborn. In: Brennemann's Practice of Pediatrics. Prior, Hagerstown 1959.
 36. SCHAFFER, A. J.: Diseases of the Newborn. 2. Aufl. Saunders, Philadelphia 1966.
 37. SCHELLONG, G.: Zur Problematik des kritischen Bilirubinspiegels. *M Schr. Kinderheilk.* **108**, 128, (1960).
 38. SCHENKER, S., DAWBER, N. H., SCHMID, R.: Bilirubin metabolism in the fetus. *J. clin. Invest.* **43**, 32 (1964).
 39. SCHICK, B., WEINER, S. B., REINER, M.: Icterus index of cord blood. The genesis of icterus neonatorum. *Amer. J. Dis. Child.* **64**, 655 (1942).
 40. SJÖSTEDT, S., ENGLESON, G., ROTH, G.: Dysmaturity. *Arch. Dis. Child.* **33**, 123 (1958).
 41. SMITH, N. J., VAUGHAN, III, V. C.: Disorders of red blood cells. In text-

- book of Pediatrics, Herausg. NELSON, W. E. 8. Aufl. Saunders, Philadelphia 1964.
42. SUNDAL, A., KASS, A.: Morbus hemolyticus neonatorum. Acta paediat. scand. Suppl. **100**, 579 (1954).
 43. THEILE, H., BEYREISS, K.: Neugeborenenhyperbilirubinämie und Schwangerschaftsgestose. Untersuchungen über Bilirubinkonzentration im Nabelschnurblut und Ausscheidung von 17-Ketosteroiden bei Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **95**, 164 (1966).
 44. TOVEY, G. A., GILLESPIE, E. M., GUY, J., VALAES, T., OPPÉ, T. E., LEWIS, F. J. W.: Cord-blood-findings in ABO haemolytic disease. Lancet **1**, 860 (1959).
 45. TÖRÖK, J., ÉBREY, P.: Bilirubin meghatározások értékelése az újszülöttkori vérsere szempontjából. Orv. Hetil. **106**, 2164 (1965).
 46. VALLÓ, D., PERKEDI, J., HOLLÓ, T.: Újszülöttek haemolytikus betegsége. Medicina, Budapest 1961.
 47. VAUGHAN, V. C. III.: Management of hemolytic disease of the newborn infant. J. Pediat. **54**, 586 (1959).
 48. WALKER, W.: The changing pattern of the haemolytic disease of the newborn. Vox Sang. **3**, 225, 336 (1958).
 49. WALKER, W., NELIGAN, A.: Exchange transfusion in haemolytic disease of the newborn. Brit med. J. **1**, 681 (1955).
 50. WALTNER, K.: A vérsere. Orv. Hetil. **98**, 665 (1957).
 51. WAUGH, T. R., MERCHANT, F. T., MAUGHAN, G. B.: Blood studies on the newborn. II. Direct and total blood bilirubin: determinations over a nine-day period, with special reference to icterus neonatorum. Amer. J. med. Sci. **199**, 9 (1941).
 52. WEECH, A. A.: Genesis of physiologic hyperbilirubinemia. Advanc. Pediat. **2**, 346 (1947).
 53. WHEELER, W. E., AMBUEL, J. P.: The efficient use of exchange transfusion in the treatment of erythroblastosis. Pediat. Clin. N. Amer. **1**, 383 (1957).
 54. WESTPHAL, M. E., VIERGIVER, E., ROTH, R.: Analysis of a bilirubin survey. Pediatrics **30**, 12 (1962).
 55. WILLIAMSON, A. C.: Placental iron and its relationship to icterus neonatorum. Surg. Gynec. Obstet. **37**, 57 (1923).
 56. WOHLMUTH, G.: Az újszülöttkori sárgaság klinikuma, megelőzése és terápiája. Orv. Hetil. **102**, 1542 (1961).
 57. WOOB, B. S. B., CULLEY, P. E., WATERHOUSE, J. A. H., POWELL, D. J.: Factors influencing neonatal jaundice. Arch. Dis. Childer. **37**, 371 (1962).
 58. WYNN, R. M.: The placental transfer of bilirubin. Amer. J. Obst. Gynec. **86**, 841 (1963).
 59. YLPPÖ, A.: Icterus neonatorum (inc. Icterus neonatorum gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim Foetus und Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **9**, 208 (1913).

DR. J. ROSTA

Bókay J. u. 53

Budapest VIII., UNGARN