

## Serum-Bilirubinspiegel von reifen Neugeborenen, nach mit F<sub>2</sub> alpha-Prostaglandin bzw. Oxytocin induzierten Entbindungen

Von

L. KERÉKES und N. DOMOKOS

Korvin Ottó-Krankenhaus, Budapest

Eingegangen am 15. Oktober 1978

Nach 1. mit F<sub>2</sub>α-Prostaglandin, 2. mit Oxytocin induzierten sowie 3. mit Oxytocin akzelerierten und 4. ohne Medikamente abgeklungenen Entbindungen wurde bei reifen, gesunden Neugeborenen der Serum-Bilirubinwert untersucht. Aufgrund der täglichen Gegenüberstellung der Durchschnittswerte der Serum-Bilirubinkonzentration konnte festgestellt werden, daß diese, im Vergleich zur medikamentfreien Gruppe, in allen medikamentös beeinflussten Gruppen höher liegen; der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei den maximalen Bilirubinwerten waren zwischen der Oxytocin-Gruppe und den übrigen Gruppen stark signifikante Abweichungen zu verzeichnen. Es wurde nachgewiesen, daß durch die zeitliche Verzögerung der Geburt die Serum-Bilirubinkonzentration erhöht wird und daß die durch F<sub>2</sub>α-Prostaglandin herbeigeführte Hyperbilirubinämie von geringerem Ausmaß ist als die durch Oxytocin bedingte.

MAST und Mitarb. [7] waren die ersten, die die Aufmerksamkeit auf die nach intravenöser Oxytocingabe auftretende neonatale Hyperbilirubinämie lenkten. Die Erscheinung wurde durch zahlreiche Forscher untersucht, ihre Ergebnisse sind aber widerspruchsvoll. Am prägnantesten wird dies durch die Stellungnahme demonstriert, die in gewissen Fällen sogar die Wiederholung der Oxytocinprobe als erwägenwert hielt [8].

Durch das zwecks Inangsetzung der Geburt angewandte Oxytocin kann eine Hyperbilirubinämie herbeigeführt werden, in Fällen jedoch, in denen das Medikament zur Unterstützung der Spontangeburt verwendet wird, bleibt dieser Effekt weg [3,

5, 8]. Angesichts der angeführten Tatsachen ist es verständlich, daß die Rolle des Oxytocins bei der neonatalen Gelbsucht ungeklärt ist.

Im Laufe der vergangenen 10-15 Jahre hat sich die Zahl der in Gang gesetzten Entbindungen vermehrt, außerdem änderten sich auch die Methoden der Geburtsleitung. Je nachdem, welche Methode sich in den verschiedenen Ländern eingebürgert hat, gestaltete sich auch die Häufigkeit der neonatalen Komplikationen im betreffenden Land. CAMPBELL und Mitarb. [1] stellten zwischen der Verbreitung der neuen Verfahren und der Erhöhung des Anteils der schweren Ikterusfälle eine zeitliche Koinzidenz fest. CHALMERS und Mitarb. [3]

äußerten bereits die Ansicht, daß in England eine epidemieartige Fortpflanzung des Icterus gravis zu erkennen ist.

Die Ursachen, die der Untersuchung der Frage eine Aktualität verleihen, sind wie folgt:

1. Anstieg der Zahl der induzierten Geburten;

2. in bezug auf die Hyperbilirubinämie hervorrufende Wirkung der Oxytocins gehen die Meinungen auseinander;

3. durch die verschiedenen, zur Induzierung und Leitung der Geburt verwendeten Methoden wird die Entwicklung der neonatalen Hyperbilirubinämie unterschiedlich beeinflußt;

4. in der geburtshilflichen Praxis haben sich nebst dem Oxytocin auch die Prostaglandine verbreitet.

Das Ziel vorliegender Arbeit war die Untersuchung der Frage, ob bei zur Induktion der Geburt angewandten Methode durch  $F_2\alpha$ -Prostaglandin bzw. Oxytocin Hyperbilirubinämie verursacht wird.

#### MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen fanden bei 60 induzierten Geburten statt, unter denen die Ingangsetzung in 30 Fällen mit  $F_2\alpha$ -Prostaglandin bzw. in 30 Fällen mit Oxytocin erfolgte. Die beiden Kontrollgruppen umfaßten je 30 Fälle: in der ersten wurde die Geburt mit Oxytocin akzeleriert, während in der zweiten die Entbindung ohne medikamentöse Unterstützung verlief. In sämtlichen Gruppen befanden sich sowohl Erst- und auch Mehrgebärende. Das Gestationsalter der ungestörten Schwangerschaften lag zwischen 39 und 41 Wochen. Alle untersuchten Mütter waren gesund; ihre Behandlung erfolgte randomisiert.

Induktion und Leitung der Geburt — Eihautstich, Medikamentdosierung mit automatischer Pumpe sowie Intensivkontrolle während der gesamten Entbindungsdauer — waren in sämtlichen Gruppen identisch. Auch bei der Versorgung der Neugeborenen gingen wir anhand identischer Prinzipien vor (Betreuung, Muttermilchernährung, stationäre Umgebung). Die Bilirubinwerte der Neugeborenen, bei denen irgendeine Regelwidrigkeit (Rh-bzw. ABO-Inkompatibilität, Entwicklungsanomalie, neonatale Krankheit, Verabreichung von Medikamenten) vorlag bzw. jener Neugeborenen, die aus operativer Entbindung (Vakuumentextraktion oder Kaiserschnitt) stammten, wurden nicht berücksichtigt. Die im Laufe der ersten 6 postnatalen Tagen täglich in denselben Zeitpunkten durchgeführten Serum-Bilirubinbestimmungen erfolgten mittels direkter Spektrophotometrie, unter Anwendung des Photometers »Spektromon 360«, bei den Wellenlängen 453 und 575. Zur Auswertung der Ergebnisse dienten die *t*-Zweistichprobe und die Varianzanalyse.

#### ERGEBNISSE

Die Serum-Bilirubinwerte der vier untersuchten Gruppen wurden täglich verglichen. Unter den von Tag zu Tag gewonnenen Werten lag in bezug auf das Maß des unter Medikamentwirkung zustandegekommenen Anstiegs der Serum-Bilirubinkonzentration kein signifikanter Unterschied vor. In der medikamentfreien Gruppe waren die Werte dagegen in sämtlichen Fällen niedriger, die Signifikanzgrenze erreichten sie aber nicht (Abb. 1).

Unter Anwendung der Varianzanalyse wurden auch die individuellen maximalen Serum-Bilirubinwerte verglichen und zwar unabhängig davon, an welchem Lebenstag sie registriert wurden (Abb. 2).

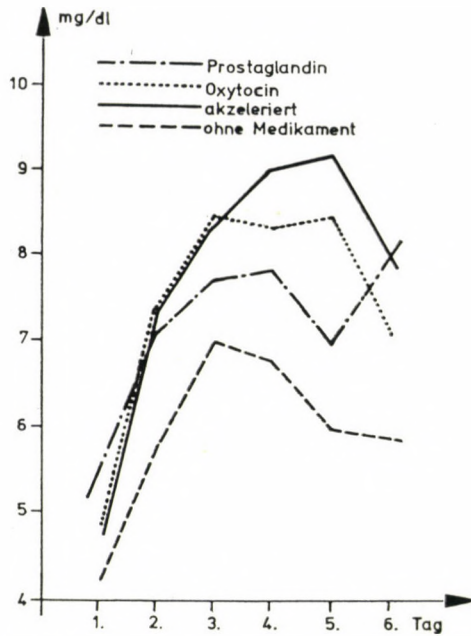


ABB. 1. Vergleich der täglich bestimmten Se-Bilirubinwerte

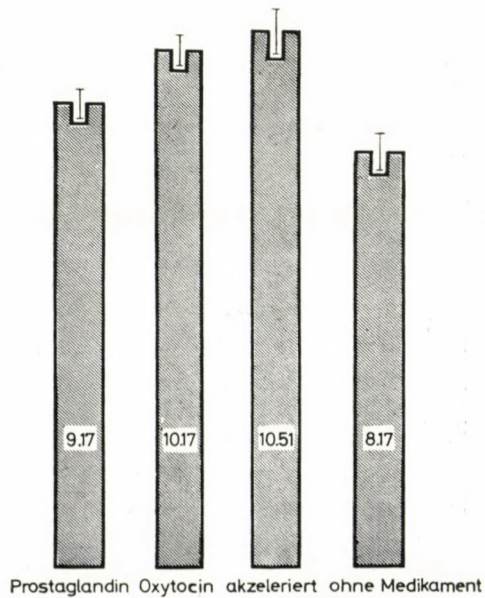


ABB. 2. Durchschnitte der individuellen, maximalen Se-Bilirubinwerte

Bei der Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen waren die Unterschiede stark signifikant:

1. zwischen der Gruppe, in der die Geburten mit Oxytocin induziert wurden und der medikamentfreien Gruppe ( $t_{58} = 2,374$ ;  $P < 5\%$ );

2. zwischen der mit Oxytocin akzelerierten und der medikamentfreien Gruppe ( $t_{58} = 2,055$ ;  $P < 5\%$ ) (Abb. 3).

Unter den Serum-Bilirubinwerten der übrigen Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede registrieren. Als nächstes untersuchten wir bei den 4 Gruppen die zwischen der Serum-Bilirubinkonzentration und der Geburtsdauer bestehende Korrelation in der Relation von zwei Werten: Serum-Bilirubinspiegel höher als 12 mg/dl bzw. niedriger als 12 mg/dl. Es konnte festgestellt werden, daß zwischen der Serum-Bilirubinkonzentration und der durchschnittlichen Entbindungsdauer ein Zusammenhang besteht: Parallel mit der sich verlängernden Geburtsdauer zeigen

auch die Serum-Bilirubinwerte eine ansteigende Tendenz (Abb. 4).

In Hinblick auf die Häufigkeit der Hyperbilirubinämie waren in unserem Material den Literaturangaben entsprechende Werte zu verzeichnen. In 31 der 120 Fällen (26%) lag die Serum-Bilirubinkonzentration über 12 mg/dl. Die der Geburtsleitung entsprechende Verteilung dieser Fälle war wie folgt: Entbindungen ohne medikamentöse Unterstützung: 5 Fälle; mit Oxytocin akzelerierte Entbindungen: 11 Fälle; mit Oxytocin induzierte Entbindungen: 8 Fälle; und schließlich mit Prostaglandin in Gang gesetzte Entbindungen: 7 Fälle (Abb. 5). Die unter den einzelnen Gruppen bestehenden Unterschiede erwiesen sich mathematisch als nicht signifikant.

### BESPRECHUNG

Durch die in der induzierten Gruppe verwendeten niedrigen Medikamentosen (Oxytocin: bei Erstgebärenden

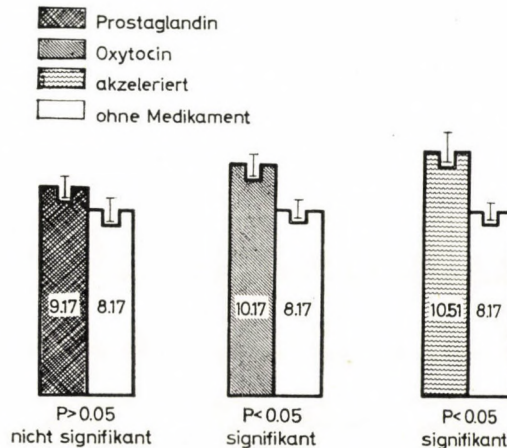


ABB. 3. Vergleich der Durchschnitte der individuellen, maximalen Se-Bilirubinwerte

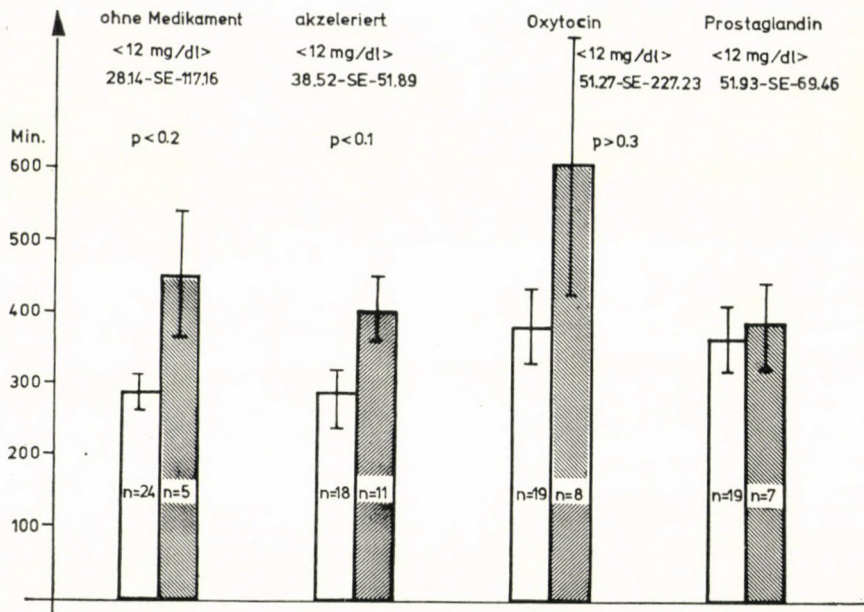


ABB. 4. Gestaltung der Entbindungsdauer in den Gruppen mit einem Se-Bilirubinwert unter bzw. über 12 mg/dl

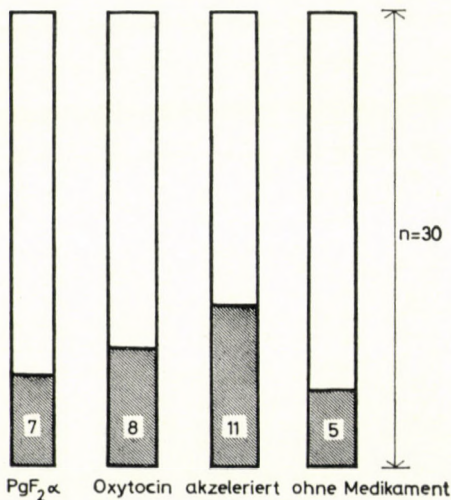


ABB. 5. Vorkommen der Hyperbilirubinämie

1,41 IE, bei Mehrgebärenden 1,21 IE; Prostaglandin: bei Erstgebärenden 1,73 mg, bei Mehrgebärenden 1,19 mg) wurden die Ergebnisse vorteilhaft beeinflusst. Überdosierungen kamen nicht vor.

Die Ergebnisse führten zu folgenden Feststellungen: Wie darauf die Gegenüberstellung der Tageswerte hinweist, waren die Serum-Bilirubinkonzentrationen in der Gruppe, in der die Entbindung ohne medikamentöse Unterstützung verlief, am niedrigsten. Daraus ist zu folgern, daß durch die zwecks Induktion bzw. Akzeleration verabfolgten Medikamente der Serum-Bilirubinspiegel des Neugeborenen erhöht wird. Diese zwar nicht allzu bedeutende, aber doch beachtenswerte Erhöhung zeigt an, daß die medikamentöse Inangansetzung der Geburt in der Entwicklung der Gelbsucht eine Rolle spielen kann.

Es konnte auch festgestellt werden, daß die Bilirubinwerte nach mit Prostaglandin induzierten Entbindungen etwas niedriger lagen als in der Oxytocin-Gruppe. Diese Beobachtung stimmt vollkommen mit den Ergebnissen unserer Prostaglandin und Oxytocin vergleichenden Untersuchungen überein [6].

Anhand der individuellen maximalen Serum-Bilirubinwerte ließ sich feststellen, daß die durch Oxytocin verursachte Hyperbilirubinämie von bedeutenderem Ausmaß ist als die durch  $F_2\alpha$ -Prostaglandin bedingte.

Was die zwischen Entbindungsdauer und Grad der Hyperbilirubinämie bestehende Korrelation angeht, gingen mit längerer durch-

schnittlichen Entbindungsdauer höhere Bilirubinwerte einher. Dieser Zusammenhang liefert eine Erklärung für das überraschende Ergebnis, daß die höchsten Bilirubinwerte bei den aus mit Oxytocin beschleunigten Spontanentbindungen stammenden Neugeborenen zu verzeichnen waren (Abb. 1). Die Ursache der Erscheinung liegt wahrscheinlich darin, daß die Latenzzeit bei dem Spontanentbindungen signifikant länger ist, als bei den induzierten Geburten [7, 10]. Durch i.v. verabreichtes Oxytocin wird die potentielle Möglichkeit der Hypoxieentwicklung gesteigert. Bei medikamentös induzierter Entbindung — welches Medikament auch zur Anwendung kommt — ist die Latenzzeit wegen der sich rasch entwickelnden, regelmäßigen Wehentätigkeit, wesentlich kürzer. Die Bedingung einer optimalen Aktivität von Glukuronyl-Transferase ist ein annähernd normaler fötaler pH-Wert, der pH-Wert hängt indessen — unter anderem — von der Sauerstoffaufnahme ab. Im Blut der V. uterina der sich dem Geburtstermin nähernden Schwangeren ist eine Sauerstoffsättigung von 45—55% nebst einer fötalen Herzfrequenz zwischen 110 und 130 physiologisch [4]. Bei pathologischer Wehentätigkeit verringert sich die Sauerstoffsättigung und beträgt manchmal sogar weniger als 30%, welcher Umstand bereits die Quelle schwerer Komplikationen — Hypoxie, Azidose — sein kann. Durch eine Verringerung geringeren Grades — durch die noch keine Tachykardie oder Dezeleration verursacht wird —

kann die Funktion des Enzymsystems bereits gehemmt werden. So kann die medikamentöse Geburtsinduktion bzw.-akzeleration, wegen ihrer Hypoxie herbeiführenden Wirkung die Quelle einer schweren Gelbsucht unbekanntem Ursprungs sein. Mehrere Verfasser [5, 7, 10] bezeichneten die Hypoxie als Ursache des schweren Ikterus (Abb. 6). Diese Hypothese erleichtert die Erklärung unserer Ergebnisse, daß nämlich die Serum-Bilirubinwerte in beiden Oxytocin-Gruppen höher und in beiden Prostaglandin-Gruppen niedriger lagen. Dies entspricht unserer Erfahrung, laut der durch Oxytocin eine intensivere Wehentätigkeit verursacht wird, als durch  $F_2\alpha$  = Prostaglandin und dieser Umstand sich auch in dem Hypoxie verursachenden Effekt des Mittels manifestiert. Die Hypothese von

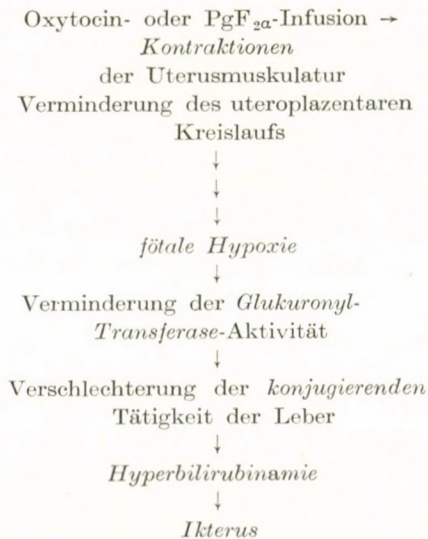


ABB. 6. Korrelation zwischen Wehentätigkeit Hypoxie und Ikterus

CHALMERS und Mitarb. [3], daß für die Hyperbilirubinämie das synthetische Oxytocin verantwortlich sein könnte, weil durch Prostaglandin — wenn auch in milderer Form — ebenfalls Hypoxie und die Steigerung des Bilirubinspiegels herbeigeführt werden, können wir nicht bekräftigen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Feststellungen jener Forscher überein, die zwischen der Oxytocin-gabe und dem häufigeren Auftreten der Hyperbilirubinämie einen Zusammenhang feststellten [1, 3, 10], mit der Ergänzung, daß auch das  $F_2\alpha$ -Prostaglandin über eine ähnliche, allerdings mildere Wirkung verfügt. Angesichts der Erfahrungen über die infolge einer Überdosierung der wehenerregenden Mittel zustande gekommenen Hypoxie [2, 7] ist der Anwendung von niedrigen Dosen eine wesentliche Bedeutung beizumessen. Im Interesse der Ausbildung einer endgültigen Stellungnahme sind besonders bei pathologischen Schwangerschaften weitere Untersuchungen erforderlich.

Chefärztin Laboratoriumsleiter, Frau Dr. T. HORVÁTH wollen wir für ihre präzise Arbeit auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank zukommen lassen.

#### LITERATUR

1. CAMPBELL, N., HARVEY, D., NORMAN, A. P.: Increased frequency of neonatal jaundice in a Maternity Hospital. Brit. med. J. **2**, 548 (1975).
2. CHALMERS, I., CAMPBELL, H., TURNBULL, A. C.: Use of oxytocin and incidence of neonatal jaundice. Brit. med. J. **2**, 116 (1975).
3. CHALMERS, I., CAMPBELL, H., TURNBULL, A. C.: Oxytocin and neonatal jaundice. Brit. med. J. **1**, 647 (1976).

4. ESKES, T. K. A. B., DE HAAN, J.: Aspects of obstetrics today. *Excerpta medica*, Amsterdam 1975. P. 401.
5. GHOS, A., HUDSON, F. P.: Oxytocic agents and neonatal hyperbilirubinaemia. *Lancet* **2**, 823 (1972).
6. KEREKES, L., DOMOKOS, N.: Geburtsleitung mit Prostaglandin F<sub>2</sub>α (Eine vergleichende Untersuchung unter Anwendung von Oxytocin und Prostaglandin). *Zbl. Gynäk.* **99**, 971 (1977).
7. MAST, H.: Der Einfluß des Geburtsverlaufes auf den Ikterus neonatorum. *Geburtsh. Frauenheilk.* **31**, 443 (1971).
8. PELEG, D., GOLDMAN, J. A.: Oxytocin challenge test and neonatal hyperbilirubinaemia. *Lancet* **2**, 1026 (1976).
9. SHEIK, G. N., PRYSOR-JONES, D.: The duration of induced labour. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* **77**, 1070 (1970).
10. TRICOMI, V.: Induction of labor. A contemporary view. *Clin. Obstet. Gynec.* **16**, 226 (1973).

Chefarzt Dr. med. L. KEREKES

Gorkij fasor 9.

H-1071-Budapest