

Bachelorarbeit

Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen

Risikofaktoren und Risikoassessment der Hyperbilirubinämie

**Claudia Zuber
Im Heidi 1
8475 Ossingen
S08-257-503**

Departement:	Gesundheit
Institut:	Institut für Hebammen
Studienjahr:	2008
Eingereicht am:	16.05.2011
Betreuende Lehrperson:	Elisabeth Spiegel-Hefel

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
1 Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen	2
2 Einführung in das Thema Hyperbilirubinämie	4
2.1 Definitionen	4
2.1.1 Hyperbilirubinämie	4
2.1.2 Bilirubin	4
2.1.3 Ikterus	4
2.1.4 Kernikterus	4
2.1.5 Risikofaktoren	4
2.1.6 Risikoassessment	5
2.1.7 Nomogramm	5
2.1.8 Masseinheiten	5
2.2 Häufigkeit	5
2.2.1 Gründe für vermehrtes Vorkommen eines Kernikterus	5
2.3 Kernfragen	5
2.4 Bilirubinstoffwechsel	6
2.5 Ikterusformen	7
2.5.1 Physiologischer Ikterus	7
2.5.2 Pathologischer Ikterus	7
2.5.3 Kernikterus / Bilirubininduziertes neurologisches Defizit (BIND)	8
2.5.4 Muttermilchikterus	10
2.5.5 Direkte Hyperbilirubinämie	11
2.6 Beurteilung der Hyperbilirubinämie	12
2.6.1 Klinische Beurteilung	12
2.6.2 Transkutane Bilirubinmessung	13
2.6.3 Bilirubinbestimmung im Blut	14
2.7 Normwerte	15
2.8 Ernährung	16
2.9 Prophylaxen und Therapien	16
2.9.1 Prophylaxen	17

2.9.2 Phototherapie	18
2.9.3 Austauschtherapie	22
3 Methode.....	23
3.1 Beschreibung Literatursuche	23
3.2 Einschlusskriterien im Bezug auf die Literatur	23
3.3 Suchdokumentation	24
3.4 Kriterien zur Beurteilung der Literatur	24
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Darstellung der Studien.....	25
4.1.1 Zusammenfassungen der Studien.....	26
4.2 Ergebniszusammenfassung.....	30
4.2.1 Häufigkeit	30
4.2.2 Risikofaktoren.....	31
4.2.3 Modelle.....	32
5 Diskussion	34
5.1 Risikofaktoren	34
5.2 Modelle	35
5.3 Limitationen.....	36
5.4 Theorie-Praxis-Transfer	37
6 Schlussfolgerung	40
Literaturverzeichnis	41
A Abbildungsverzeichnis.....	44
B Tabellenverzeichnis	45
C Glossar.....	46
D Abkürzungsverzeichnis	54
E Wortzahl.....	55
F Eigenständigkeitserklärung	56
G Danksagung.....	57
Anhang	58

Abstract

Hintergrund: Verschiedene Ursachen der neonatalen Hyperbilirubinämie sind bekannt. Eine Regelmässigkeit im Auftreten lässt sich nicht feststellen. Die Diagnose Hyperbilirubinämie beziehungsweise Ikterus wird oft gestellt und ist in den meisten Fällen nicht besorgniserregend. Eine Weiterentwicklung kann zu einer Bilirubinenzephalopathie führen. Das Erkennen und Therapieren einer Hyperbilirubinämie ist wichtig und kann zukunftsentscheidend sein.

Ziel: Das Ziel dieser Bachelorarbeit ist es, die prä-, peri- und postnatalen Risikofaktoren, sowie das postnatale Risikoassessment bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 35 Wochen zu vergleichen. Das Wesentliche wird für die Praxis abgeleitet. Die daraus resultierende Fragestellung lautet: „Welches sind signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer neonatalen Hyperbilirubinämie und welches Risikoassessment eignet sich am besten zur Vorhersage bei Neugeborenen mit einer Gestationsdauer von mindestens 35 Wochen“.

Methode: Mit den Keywords „hyperbilirubinemia“, „significant“, „risk assessment“ und „discharge“ sind drei aussagekräftige Studien gefunden worden.

Resultate: Signifikanten Risikofaktoren mit der grössten Assoziation sind die Einteilung der Bilirubinwerte vor dem Austritt, Gestationsalter <38 Wochen, Stillen und Stillen mit Formula kombiniert. Als Risikoassessmentstrategie liefert das Modell mit Nomogramm und Gestationsalter die genaueste Vorhersage einer Hyperbilirubinämieentwicklung.

Schlussfolgerung: Das Modell ist in der Schweiz anwendbar, wenn Nomogramm an unsere Verhältnisse angepasst wird. Klinische, signifikante Risikofaktoren sollten mitbeachtet werden.

Keywords: hyperbilirubinemia, icterus, riskfactors, riskassessment

1 Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen

Als Hebamme begegnet man auf der Wochenbettstation im Spital und in der Freiberuflichkeit immer wieder Neugeborenen mit einem Ikterus (Gelbfärbung der Haut), der durch eine neonatale Hyperbilirubinämie ausgelöst wird. Laut Kalakheti, Singh, Bhatta, Karki & Baral (2009) tritt die Hyperbilirubinämie bei 60-70% der Termingeborenen und bei 80% der Frühgeborenen auf. Häufig trifft man dieses Bild unverhofft an, da man die Vorzeichen nicht genug wahrnimmt. Bei der Hyperbilirubinämie kann es sich sowohl um ein physiologisches als auch pathologisches Krankheitsbild handeln. Vorteilhaft ist es, wenn Faktoren bereits bekannt sind, die den jeweiligen Verlauf der Hyperbilirubinämie beeinflussen, beziehungsweise einen Hinweis darauf geben können.

Einerseits kann es sich bei der Hyperbilirubinämie um eine Pathologie des Bilirubinstoffwechsels handeln. Andererseits gilt es, einen Kernikterus zu verhindern. Die Therapiemöglichkeiten sind unterschiedlich und von der genauen Diagnose abhängig (Zimmermann, 2009).

In dieser Arbeit werden Studien behandelt, bei denen die Neugeborenen ein Gestationsalter von mindestens 35 Schwangerschaftswochen erreichen. Inhaltlich werden verschiedene demographische Daten verglichen und die wesentlichen Risikofaktoren herausgefiltert. Die einzelnen Modelle des Risikoassessments werden einander gegenübergestellt und untersucht, welches die genaueste Vorhersage zur Entwicklung einer signifikanten Hyperbilirubinämie liefert.

Die Verfasserin dieser Arbeit entschied sich zu diesem Thema, da sie bereits Erfahrungen mit leichter bis schwerer Hyperbilirubinämie sammeln konnte. Sie möchte besser mit diesem physiologischen Krankheitsbild umgehen und Risiken, die eine Pathologie begünstigen, frühzeitig erkennen können, um rechtzeitig Prophylaxen und Therapien einzuleiten.

Die Autorin verfolgt das Ziel, prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren und das postnatale Risikoassessment für Hyperbilirubinämie zu vergleichen und das Wesentliche in der Praxis für Neugeborene mit mindestens 35 Gestationswochen abzuleiten.

Es ergibt sich folgende Fragestellung:

„Welches sind signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer neonatalen Hyperbilirubinämie und welches Risikoassessment eignet sich am besten zur Vorhersage bei Neugeborenen mit einer Gestationsdauer von mindestens 35 Wochen?“

2 Einführung in das Thema Hyperbilirubinämie

Um eine bessere Übersicht zu erreichen, ist die Thematik in verschiedene Unterthemen unterteilt.

2.1 Definitionen

Die wichtigsten Begriffe sind in diesem Unterkapitel definiert. Weitere Wortdefinitionen sind im Glossar nachzulesen.

2.1.1 Hyperbilirubinämie

Früher; Icterus gravis, engl. hyperbilirubinemia,
„Erhöhung des (hauptsächl. unkonjugierten) Bilirubins mit Gefahr einer Bilirubinintoxikation (v. a. Kernikterus)“ (Pschyrembel, 2007, S. 852).

2.1.2 Bilirubin

lat. ruber rot, engl. bilirubin

„Abbauprodukt des Häms“ (Pschyrembel, 2007, S. 238).

Bilirubin wird unterteilt in gesamtes Bilirubin, direktes Bilirubin, indirektes Bilirubin und freies Bilirubin (Illing, 2008).

2.1.3 Ikterus

engl. jaundice, icterus

„Hell- bis dunkelgelbe Hautfarbe infolge Übertritts von Gallenbestandteilen (unter anderem Bilirubin) zunächst ins Blut ([...], Hyperbilirubinämie) sowie durch das Gefäßendothel in die Haut, [...]“ (Pschyrembel, 2007, S. 886).

2.1.4 Kernikterus

engl. kernicterus

„Einlagerung von zytotoxisch wirkendem unkonjugiertem Bilirubin in Ganglienzellen des Stammhirns bei Neugeborenen, [...]“ (Pschyrembel, 2007, S. 890).

2.1.5 Risikofaktoren

engl. risk factor

“(Epidemiologische) Bedingungen, die in Bevölkerungsstudien bei der Untersuchung der Pathogenese bestehender Erkrankungen als

krankheitsfördernde Umstände statistisch gesichert wurden; [...]“ (Pschyrembel, 2007, S. 1671).

2.1.6 Risikoassessment

engl. risk assessment

Die Autorin dieser Arbeit versteht unter Risikoassessment die Beurteilung und Einschätzung des Risikos einer Hyperbilirubinämie mittels Modellen, die sowohl nur aus Risikofaktoren wie auch kombiniert mit Nomogramm bestehen können.

2.1.7 Nomogramm

engl. nomogram

„Mathematisches Schaubild oder Zeichnung zum grafischen Rechnen“ (Duden, 2000, S. 695).

2.1.8 Masseinheiten

Bilirubinwerte werden in mg/l oder $\mu\text{m/l}$ angegeben.

1mg/dl entspricht ungefähr $17.1\mu\text{m/l}$ (Bund Deutscher Hebammen, 2004).

2.2 Häufigkeit

Laut Arlettaz et al. (2006) wird bei zirka 60% der gesunden Neugeborenen ein Ikterus festgestellt. Weiter ist in ihrer Empfehlung ersichtlich, dass in den letzten Jahren bei einer steigenden Anzahl von Kindern ein Kernikterus diagnostiziert wurde.

2.2.1 Gründe für vermehrtes Vorkommen eines Kernikterus

Gründe für das vermehrte Vorkommen eines Kernikterus können einer fehlenden Überwachung und Beobachtung der Hyperbilirubinämie zugeschrieben werden, sowohl auf der Wochenbettstation als auch nach Frühentlassungen. Die toxische Wirkung des Bilirubins auf das Systema nervosum kann unterschätzt oder banalisiert werden (Arlettaz et al., 2006). Köster (2010) ergänzt, dass die Anzahl der Frühgeburten stetig zunimmt und dass auch bei den Nahe-Termingeborenen (Gestationsalter von 35-37 Wochen) ein schwerer Ikterus als erhöhtes Risiko auftreten kann.

2.3 Kernfragen

Laut Zimmermann (2009) gibt es im Thema Neugeborenenikterus zwei Kernfragen zu stellen. Einerseits, ob ein Risiko für ein Kernikterus besteht und somit schwere

Hirnschäden entstehen können und andererseits, ob der Grund für den Ikterus in einer Pathologie des Bilirubinstoffwechsels liegt. Der Neugeborenenikterus tritt häufig auf und kann normal und physiologisch sein.

2.4 Bilirubinstoffwechsel

Die fetalen Erythrocyten haben eine verkürzte Lebensdauer von 70-90 Tagen, verglichen mit 120 Tagen beim erwachsenen Menschen. Sie sind vermehrt vorhanden (fetale Polyglobulie, 2-3mal die Menge eines Erwachsenen) und können durch die gesteigerte Transportkapazität den niedrigen Sauerstoffgehalt von 60% im fetalen Blutkreislauf ausgleichen. Nach der Geburt ist der Sauerstoffgehalt des Blutes deutlich erhöht, da das Neugeborene den Sauerstoff durch die Atmung aus der Luft bezieht und nicht mehr aus dem maternalen Blut. Die Überzahl an Erythrocyten wird abgebaut. Das Hämoglobin zerfällt in Globin und Häm und als Abbauprodukte des Moleküls Häm entsteht Bilirubin und Eisen. Das Bilirubin ist zu diesem Zeitpunkt fettlöslich/wasserunlöslich und toxisch und wird als indirekt oder unkonjugiert bezeichnet. Für den Transport zum Abbauort, der Hepar, wird es an das Protein Albumin gebunden. Mittels des Enzyms UDP-Glucuronosyltransferase findet die Glukuronidierung statt, das heisst, das vom Albumin gelöste Bilirubin wird an die Glukuronsäure gebunden (Konjugation) und direktes oder konjugiertes Bilirubin genannt. Es ist atoxisch. Dieses wasserlösliche Bilirubin kann nun mit der Bilis als Gallenfarbstoff in das Intestinum transportiert werden. In der Hepar und Bilis wird ein Teil des direkten Bilirubins in Urobilinogen umgewandelt, der Rest wird im Colon mittels anaeroben Bakterien zu Sterkobilinogen weiterverarbeitet. Nach einer weiteren Umwandlung werden die beiden Stoffe zu 83% als Stercobilin und Urobilin mit der Defäkation ausgeschieden, was zum Teil dem Exkrement seine Farbe verleiht. Das übrige Urobilinogen gelangt in den enterohepatischen Kreislauf. Der Rest des Sterkobilinogen wird, nachdem es im Colon resorbiert wurde, über die Harnwege ausgeschieden. Der Urin enthält wenige Spuren von Urobilinogen.

Das Neugeborene hat zum Zeitpunkt des Partus eine relative Unreife der Hepar. Das Bilirubin wird intrauterin vom Fetus über die Plazenta zur Mutter weitergeleitet. Die Aktivität der Glucuronosyltransferase ist noch nicht vollständig vorhanden, beziehungsweise wird erst nach dem Partus produziert. Ebenfalls Defizite weisen die

Transportproteine auf, die das unkonjugierte Bilirubin in die Hepazellen einschleusen.

Intrauterin wird zusätzlich als Vorgang unter anderem das direkte Bilirubin mittels β -Glukuronidase in indirektes Bilirubin umgewandelt, zurückresorbiert und der Mutter via Plazenta abgegeben. Postnatal besteht diese Umwandlung zum Teil weiter, da die Muttermilch ebenfalls β -Glukuronidase beinhaltet. Da die Umwandlung wegen den fehlenden Intestinumbakterien nicht stattfinden kann, wird anstelle von Sterkobilinogen Bilirubin resorbiert (Bund Deutscher Hebammen, 2004; Illing, 2008).

2.5 Ikterusformen

2.5.1 Physiologischer Ikterus

Illing (2008) definiert den physiologischen Ikterus so, dass das Bilirubin langsam ansteigt, das Maximum von 205 $\mu\text{mol/l}$ zwischen dem dritten und sechsten Lebenstag nicht übersteigt und es sich hauptsächlich um indirektes Bilirubin handelt oder wenn das direkte Bilirubin unter 17.1 $\mu\text{mol/l}$ ist.

Laut Sarici et al. (2004) tritt der Peak des Bilirubins bei den Neugeborenen mit einer Gestationsdauer von 35-37 Wochen im Vergleich zu Termingeborenen zwei Tage später auf.

2.5.2 Pathologischer Ikterus

Arlettaz et al. (2006) nennen folgende Faktoren, aufgrund der ein pathologischer Ikterus anzunehmen ist: „Klinische Zeichen (Blässe, Apathie, Lethargie, Trinkschwäche, Erbrechen, Fieber, dunkler Urin oder helle Stühle), Ikterus präcox [...], Bilirubinanstieg $>10\mu\text{mol/l/Std}$, Ikterus prolongatus [...]“ (S.26).

Illing (2008) teilt den pathologischen Ikterus in die Verlaufsformen Ikterus präcox, Ikterus gravis und Ikterus prolongatus ein. Die Ursachen dieser Formen sind zahlreich. Es kann sich sowohl um ein Überangebot von Bilirubin, eine verminderte Ausscheidung und/oder um einen komplexen oder unklaren Mechanismus handeln. Zu den einzelnen Beispielen gehören Polyzythämie, Hämolyse, Blutungen, erhöhter enterohepatischer Kreislauf beziehungsweise metabolische Ursachen wie unreife Hepar, maternaler Diabetes mellitus und weitere, endokrine Ursachen wie Hypothyreose, muttermilchinduzierter Ikterus

(ungesicherte Evidenz), obstruktive Ursachen wie Gallengangatresie, eingedickte Bilis, Mekoniumilleus, oder eine parenterale Ernährung. Zu den unklaren oder komplexen Gründen werden eine Sepsis, Atemnotsyndrom, Asphyxie und weitere gezählt.

Ergänzt wird diese Liste von Zimmermann (2009) mit den Ursachen für eine pathologische Hyperbilirubinämie mit verminderter Transporttätigkeit wie Hypoalbuminämie oder Medikamente, und Heparfunktionsstörungen wie den Syndromen Crigler-Najjar und Gilbert-Meulengracht.

Liegt eine Gallengangatresie oder eine Stauung in der Hepar vor, kann das Bilirubin nicht richtig abfließen und die ikterische Verfärbung verändert sich. Die Haut erscheint dadurch grünlich („Verdinikterus“), der Stuhl wird eher grau bis weiss, der Urin dunkelgelb bis braun. Die zurückgestaute Gallensäure wird teilweise über die Renes ausgeschieden. Bei diesen Symptomen sollte so bald wie möglich eine Abklärung erfolgen, um mittels einer Behandlung Schäden an Hepar und anderen Organen zu minimieren oder verhindern (Illing, 2008).

2.5.3 Kernikterus / Bilirubininduziertes neurologisches Defizit (BIND)

Burke et al. (2009) definieren den Kernikterus als chronische Form der Bilirubinenzephalopathie, der mit einer signifikanten Mortalität und Morbidität verbunden ist. Die überlebenden Kinder zeigen als Charakteristika vor allem choreoathetoide Lähmungen, Blicklähmungen, Zahnschmelzdysplasie, sensoneuraler Hörverlust und intellektuelle Handicaps. Die Kernikterusrate in ihrer Studie beträgt 2.7 pro 100 000 Lebendgeburten.

In Tabelle 1 ist der bilirubininduziertes neurologisches Defizit (BIND) - Score dargestellt. Anhand dieses Scores lässt sich eine Einteilung bezüglich der Schwere der Beeinträchtigung und die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung des Kindes vornehmen.

Tabelle 1

BIND - Score (Mändle & Opitz-Kreuter, 2007, S. 704)

Punkte pro Zeichen	1	2	3
Bewusstseinszustand	Zu schläfrig, trinkt schlecht	Deutlich lethargisch und/oder irritabel, trinkt kaum noch oder nicht mehr	(fast) komatös, intermittierende Apnoen, Krampfanfälle

Fortsetzung Tabelle 1

BIND - Score (Mändle & Opitz-Kreuter, 2007, S. 704)

Punkte pro Zeichen	1	2	3
Muskeltonus	Leicht vermindert (aber persistierend)	Je nach Wachheit alternierend hypoton oder hyperton	Deutliche Hypertonie der Extensoren, sonst Hypotonie, Opisthotonus, Fieber
Schreien	Hochfrequent	Schreit schrill und häufig oder zu selten	Schreit schrill und untröstlich oder gar nicht mehr
Prognose	1-3 Punkte: reversibel	4-6 Punkte: Nur eventuell mit rascher Behandlung reversibel	7-9 Punkte: Zumeist trotz Behandlung irreversibel

Anmerkung. Die drei Spalten 1, 2 und 3 entsprechen den Stadien „Anfangsphase“, „Übergangsphase“ und „Fortgeschrittene Phase“, die Illing (2008) beschreibt.

„Der Kernikterus ist das pathologisch-anatomische Korrelat eines schweren BIND: es kommt zu einer dauerhaften Einlagerung von Bilirubin in bestimmte Kerngebiete des Gehirns (vor allem Basalganglien). Die Akutsterblichkeit ist hoch. Falls dieser Zustand überlebt wird, resultiert daraus eine lebenslange schwere Beeinträchtigung mit Schwerhörigkeit, Blicklähmung und geistiger Behinderung.“ (Illing, 2008, S. 220-221)

Der Bund Deutscher Hebammen (2004) beschreibt, dass ein Kernikterus oft bei Bilirubinwerten von 428-513 $\mu\text{mol/l}$ und mehr auftreten kann. Allerdings kommt er bei Neugeborenen ohne Risikofaktoren sehr selten vor. Normalerweise sind die Neuronen dieser Neugeborenen bei genügender Energieversorgung fähig, das Bilirubin abzubauen.

Kinder mit Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Azidose oder Asphyxie, Hypoxie, Meningitis oder Sepsis, Anämie, Hämolyse, hoher und oder rasch ansteigender Bilirubinspiegel entwickeln eher einen Kernikterus als jene ohne Risikofaktoren (Zimmermann, 2009; Maisels et al., 2009). Lease & Whalen (2010) nennen als weitere Parameter für einen Kernikterus signifikante Lethargie, Temperaturinstabilität und Albumin unter 3.0mg/dl, die neurotoxische Risikofaktoren beinhalten können. Aufgrund dieser Vorzeichen sollten niedrigere Grenzwerte eingehalten und eventuell

früher mit einer Therapie begonnen werden. Ein mehrfach erhöhtes Risiko haben Kinder bei einem Morbus haemolyticus neonatorum und bei einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel).

Zur Therapieentscheidung sind nicht ausschliesslich die Bilirubinwerte entscheidend. Die neutrale Bilirubinsäure (Konzentration des freien, unkonjugierten Bilirubins), der Bilirubintransport, die Unversehrtheit der Blut-Hirn-Schranke und die Empfindlichkeit der Neuronen sollten ebenso beachtet werden (Illing, 2008).

2.5.4 Muttermilchikterus

Säuglinge, die gestillt werden, entwickeln in der Regel einen etwas stärkeren Ikterus als jene die mit Formula ernährt werden (Illing, 2008). Der Muttermilchikterus wird laut dem Bund Deutscher Hebammen (2004) in eine Frühform, auch als Stillikterus bekannt, und eine Spätform, die als der echte Muttermilchikterus bezeichnet wird, eingeteilt.

Die Frühform steht im Zusammenhang mit der verzögerten Nahrungsaufnahme aufgrund der erst angeregten Laktation. Das Kind hat einen Kalorien- und eventuell auch einen Flüssigkeitsmangel. Die Mängel können nach der Geburt physiologisch sein, jedoch ist die Grenze zur Pathologie fließend und individuell (Illing, 2008). Der Bund Deutscher Hebammen erklärt diese Mängel dadurch, dass viele Kinder in den ersten Lebensstagen zu selten und zu kurz gestillt werden. Zudem ist die Zufütterung von Glukose, Tee oder Elektrolytlösung nicht genügend nahrhaft. Sie schlussfolgern, dass eine ausreichende Muttermilchmenge durch ihre Inhaltsstoffe das anfallende Bilirubin umfassend abbauen kann.

Ein echter Muttermilchikterus ist bei 0.5-2% der Neugeborenen zu beobachten. Falls bereits ein Geschwisterkind diese Form von Ikterus hatte, beträgt das Wiederholungsrisiko 70% (Bund Deutscher Hebammen, 2004).

Die Bilirubinwerte steigen nach dem dritten Tag weiter an. Gemessen werden Werte um und über 342µmol/l. Auf ein physiologisches Niveau sinkt die Bilirubinkonzentration erst nach zwei bis zwölf Wochen postpartal. Ein Stillunterbruch oder Abstillen ist nicht indiziert. Bei einer Stillpause würden die Werte schnell abfallen und bei Wiederaufnahme des Stillens lediglich

nochmals um 34-68µmol/l ansteigen, aber nie mehr den Spiegel zuvor erreichen (Illing, 2008). Diese Methode ist angezeigt, wenn die Diagnose noch nicht vollständig gestellt ist. Allerdings ist es besser, wenn zuerst alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen werden (Bund Deutscher Hebammen, 2004).

Laut Illing (2008) ist die Entstehung eines echten Muttermilchikterus nicht ganz geklärt. Folgende Vermutungen und Risikofaktoren werden von ihm genannt. Zu den hormonellen Ursachen gehören das 3-alpha-20-beta-Pregnandiol, das die Konjugation von Bilirubin verhindert und in der Muttermilch erhöht ist. Zimmermann (2009) relativiert diese Ursache durch die Aussage, dass das 3-alpha-20-beta-Pregnandiol nur bei einem Teil dieser Mütter nachgewiesen werden konnte. Als metabolischen Grund bezeichnet Illing (2008) die erhöhte Lipoproteinase bei den Säuglingen. Dadurch werden Fette vorzeitig in Fettsäuren gespalten und das Bilirubin kann weder in die Heparzellen aufgenommen noch weiterverarbeitet werden. Laut Köster (2010) enthält das Mekonium im Intestinum ungefähr 450mg Bilirubin zum Zeitpunkt des Partus. Gestillte Neugeborene scheiden oft weniger Stuhl aus, wodurch weniger Bilirubinstoffe den Körper auf diese Art verlassen können und eine vermehrte Rückresorption möglich ist, besonders in den ersten Stunden postnatal. Der Bund Deutscher Hebammen (2004) und Illing (2008) sehen trotz hoher Bilirubinwerte keine oder nur selten eine Gefährdung für das Kind mit dieser Ikterusform, sofern es gesund ist und keine Risikofaktoren hat.

2.5.5 Direkte Hyperbilirubinämie

Synonym: konjugierte Hyperbilirubinämie

Illing (2008) beschreibt als Leitsymptome dieser seltenen Hyperbilirubinämieform einen ausgeprägten Ikterus, dessen Werte nicht sinken. Es zeigen sich milde bis starke neurologische Auffälligkeiten und die Neugeborenen weisen häufig eine Veränderung der Hautfarbe in grüngelb, „schmutzig“ auf.

Die Ursachen werden eingeteilt in Heparzellschädigung wie bei parenteral ernährten Kinder, Hepatitis im Rahmen einer (Virus-) Infektion, Galaktosämie und andere Stoffwechselerkrankungen. Weiter wird die Abflussstörung

genannt wie Gallengangatresie (intra-/extrahepatisch) und andere Malformationen an Hepar, Pankreas und/oder Intestinum. Ein möglicher Grund ist zudem eine exzessive Gallenmenge, ausgelöst durch eine ausgeprägte Hämolyse oder einer intrauterinen Transfusion.

Als Therapie kommt laut Illing (2008) nur das Beheben der Ursache in Frage. Falls dies nicht möglich sein sollte, wird das Kind lebenslang eine Hyperbilirubinämie haben. Es ist selten, dass der Wert über $342\mu\text{mol/l}$ ansteigt, dann kann jedoch eine Heparzellschädigung und somit eine Zirrhose entstehen. In dieser Situation wird eine Lebertransplantation nötig sein, da die Lebensqualität schlecht ausfällt.

Wird bei einer direkten Hyperbilirubinämie eine Phototherapie durchgeführt, entsteht das sogenannte „Bronze-Baby-Syndrom“, das heisst, die Haut des Neugeborenen nimmt einen Bronzefarbtönen an. Photobilirubine und eventuell auch Kupfer bleiben im Körper zurück (Zimmermann, 2009).

2.6 Beurteilung der Hyperbilirubinämie

Die Beurteilung kann in verschiedener Weise erfolgen. Einen Ikterus lässt sich von Auge erkennen und der Bilirubinwert abschätzen. Genauer ist die Methode mit der transkutanen Messung und der Goldstandard ist die Bilirubinbestimmung im Blut (Lease et al., 2010).

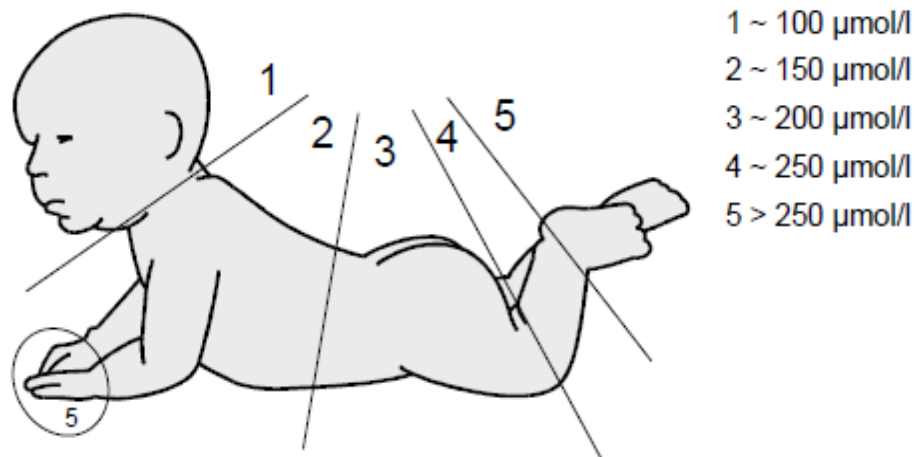
2.6.1 Klinische Beurteilung

Laut Arlettaz et al. (2006) und dem Bund Deutscher Hebammen (2004) soll ein möglicher Ikterus bei jeder Intervention, wie zum Beispiel Windelnwechseln, durch Pflegende kontrolliert werden. Mittels Fingerdruck wird eine Hautanämisierung verursacht, die bei Tageslicht besonders gut zu beurteilen ist. Die Haut ist somit blutleer und die Beurteilung erfolgt ohne Einfluss der Hautdurchblutung. Alle Befunde sollten in der Dokumentation erfasst werden. Die klinische Beurteilung ist eine Schätzung, beeinflusst durch Durchblutung, Gehalt der Erythrocyten, Pigmentierung, Ödeme, Behaarung und Beleuchtung. Bei dunkelhäutigen Kindern ist ein Ikterus klinisch schwer zu diagnostizieren.

Die cephalo-kaudale Progression nach Kramer (Abbildung 1) lässt das Fortschreiten des Ikterus und die Zunahme des Bilirubinwertes gut

beobachten und beurteilen. Der Körper des Kindes sollte so weit wie möglich nackt sein, um ihn ganzheitlich betrachten zu können.

Abbildung 1. *Cephalo-kaudale Progression nach Kramer* (Zimmermann, 2009, S. 15, Folie 30)



Weitere klinische Zeichen für eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie sind nach dem Bund Deutscher Hebammen (2004) eine intensive Gelbfärbung des Gingivas, ein intensiver orange-gelben Urin bei hohen klinischen Bilirubinwerten sowie Trinkfaulheit, die jedoch meist erst auftritt, wenn zentralnervöse Beeinträchtigungen vorliegen.

Im Review von Lease et al. (2010) haben Neonatologen und Pflegefachfrauen den Bilirubingehalt anhand der Klinik bestimmt. Das nachgemessene Serumbilirubin lag innerhalb von 51 µmol/l des geschätzten Wertes.

2.6.2 Transkutane Bilirubinmessung

Nach der klinischen Beurteilung folgt die Diagnostik. Als einfache und nicht invasive Methode sind die Bilirubinometer bekannt (zum Beispiel Bilimeter von Minolta, BiliChek™, Bilimed®).

Mit diesen Geräten wird transkutan der Bilirubinwert an Frons oder Sternum gemessen. Durch das photometrische Verfahren wird ein Lichtstrahl mit definierter Dauer und Wellenlänge von der Cutis reflektiert, wobei die farbliche Veränderung vom Bilirubingehalt abhängig ist. Dadurch wird der Lichtstrahl beurteilt und analysiert und ist als transkutane Bilirubinwert auf dem Display abzulesen (Bund Deutscher Hebammen, 2004; Illing, 2008). Lease et al.

(2010) sagen aus, dass die Werte, die am Sternum gemessen werden, besser mit dem Totalserumbilirubin übereinstimmen als jene an der Frons.

Laut dem Bund Deutscher Hebammen (2004) korrelieren die Werte des Gerätes BiliChek™ sehr gut mit jenen, die zur selben Zeit im Serum gemessen werden. Zudem erfolgt bei diesem Gerät vor jeder Messung eine automatische Eichung. Fehlerquellen bei dieser Methode stellen vor allem die unterschiedliche Hautdicke, verminderte Durchblutung (nach Asphyxie oder bei Sepsis) und die Hautfarbe dar. Während einer Phototherapie darf die transkutane Bilirubinmessung nicht durchgeführt werden, da die Werte in der Cutis durch die Bestrahlung erniedrigt sind und somit falsch-negative Resultate erhalten werden (Illing, 2008).

2.6.3 Bilirubinbestimmung im Blut

Bei einem transkutanten Bilirubinwert von 205µmol/l oder mehr wird geraten, zusätzlich ein Serumbilirubinwert zu bestimmen, um die Reliabilität zu gewährleisten (Gonçalves et al. 2011).

Der Entscheid, eine Therapie durchzuführen, wird anhand der Serumbilirubinbestimmung empfohlen, da dieser aussagekräftiger ist und den Gehalt im Blut widerspiegelt (Arlettaz et al. 2006; Lease et al., 2010).

Das abgenommene Blut muss so schnell wie möglich ins Labor gebracht und darf nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden, da sich sonst falsch-negative Befunde ergeben können. Im Labor wird mittels photometrischem Verfahren der Bilirubinwert bestimmt (Illing, 2008).

Arlettaz et al. (2006) sehen als Indikationen zu Laboruntersuchungen verschiedene Faktoren, die in der Tabelle 2 ersichtlich sind.

Tabelle 2

Laboruntersuchungen beim Kind (Arlettaz et al., 2006, S. 26)

Indikation	Laboruntersuchen
Bei Geburt: Mutter Rhesus negativ oder mit unbekannter Blutgruppe, Mutter mit Antikörpern	Blutgruppe, dir. Coombstest (bevorzugt aus Nabelschnurblut) Hämatokrit oder Hämoglobin, Serumbilirubin

Fortsetzung Tabelle 2

Laboruntersuchungen beim Kind (Arlettaz et al., 2006, S. 26)

Indikation	Laboruntersuchungen
Innerhalb der ersten 24 Std.: (Ikterus praecox)	Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, Serumbilirubin
Nach 24 Stunden: Bei signifikantem Ikterus oder transkutanem Bilirubin über Grenzbereich	Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, Serumbilirubin
Bei Ikterus nach 2. Lebenswoche: (= Ikterus prolongatus)	Blutgruppe, dir. Coombstest, Hämatokrit oder Hämoglobin, totales und direktes Bilirubin

Anmerkung. Blutgruppe und Coombstest sind einmalige Untersuchungen, signifikanter Ikterus; Ausbreitung von kranial zu kaudal, sichtbar an den unteren Extremitäten, Serumbilirubin ca. 200-250µmol/l.

Illing (2008) erachtet es als sinnvoll, vor der Entlassung bei jedem Säugling eine Serumbestimmung des Bilirubins einzuholen und auf einem stundenspezifischen Nomogramm mit Perzentilen einzutragen, um das Risiko einer signifikanten Hyperbilirubinämie zu bestimmen. Dies würde sich mit der Abnahme des Guthrietests vereinbaren lassen.

2.7 Normwerte

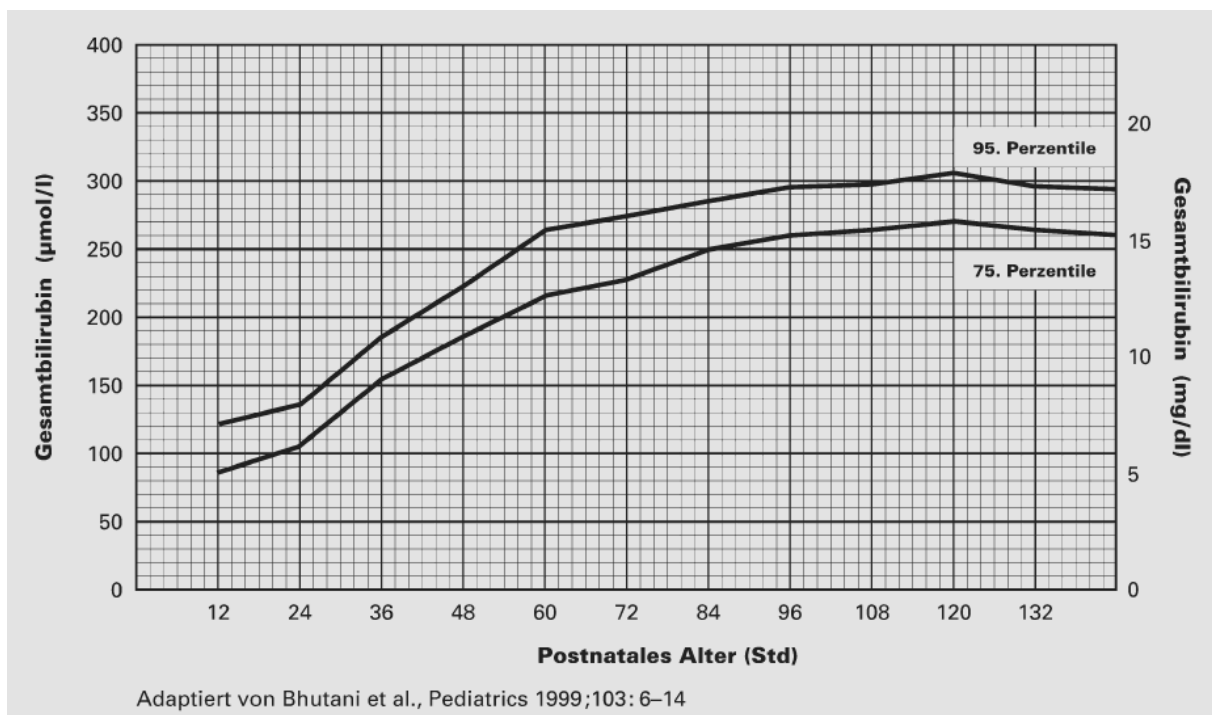
Bund Deutscher Hebammen (2004), Köster (2010):

Normalkonzentration im Blut	1.7-20.5µmol/l
Hyperbilirubinämie	>17.2-34.2µmol/l
Übertritt ins Gewebe	ab 17.2-34.2µmol/l
Gelbfärbung Haut und Skleren	ab 85.5µmol/l
Physiologischer Ikterus	bis 256.5 bez. 290.7µmol/l (reifes Neugeborenes)
Pathologischer Ikterus	Anstieg >102.6µmol/l/Tag >342µmol/l

Normwerte für die einzelnen Kinder je nach Alter sind im Nomogramm (Abbildung 2) von Bhutani, Johnson & Sivieri (1999) ersichtlich. Arlettaz et al. (2006) äussern folgende Bemerkungen dazu:

- Werte über der 95. Perzentile: weitere Abklärung, Nachkontrolle Serumbilirubin innerhalb 24 Stunden, eventuell Therapie einleiten
- Werte zwischen der 75.-95. Perzentile: Nachkontrolle innerhalb 24-48 Stunden
- Werte unter der 75. Perzentile: geringes Risiko einer schweren Hyperbilirubinämie, Nachkontrolle bei stark ikterischem Kind

Abbildung 2. *Bhutani Kurve* (Arlettaz et al., 2006, S. 27)



2.8 Ernährung

Bei allen Ikterusformen sollte weiter gestillt werden. Eine Ausnahme kann der echte Muttermilchikterus sein. Eventuell kann eine Stillpause indiziert sein, um die Diagnose zu bestätigen.

Stillen kann zu einer Senkung der Bilirubinkonzentration beitragen, da Milch (Muttermilch und Formula) als kalorienhaltige Nahrung besser und schneller ausgeschieden wird als Tee, Wasser oder Elektrolytlösungen (Arlettaz et al., 2006; Illing, 2008; Bund Deutscher Hebammen, 2004).

2.9 Prophylaxen und Therapien

Jedes Kind wird individuell beurteilt und dementsprechend behandelt.

2.9.1 Prophylaxen

Illing (2008) nennt folgende Prophylaxen:

- Mehrmals täglich die Kinder bezüglich eines Ikterus beurteilen, besonders bei Frühentlassungen, ambulanten Geburten und Hausgeburten
- Anhand einer Anamnese und klinischer Risikofaktoren entscheiden, wie gross das Risiko einer Hyperbilirubinämie ist
- Anamnese der Eltern erheben hinsichtlich erblicher Hämolyseerkrankungen (zum Beispiel G6PD-Mangel) und Ikterus bei früheren Kindern
- Eltern über die Thematik Hyperbilirubinämie aufklären
- Neugeborene, die vor 48 Stunden entlassen werden, sollen in den folgenden 48 Stunden auf Hyperbilirubinämie untersucht werden
- Nachuntersuchungen sollen generell nur durch erfahrene Personen erfolgen, zum Beispiel Hebammen, Kinderärzte oder Kinderpflegefachfrauen
- Das Kind soll acht bis zehnmal täglich gestillt werden, falls weitere Nahrung indiziert ist, soll nur hoch kalorienhaltige verwendet werden. Die Intestinumpassage wird schneller durchlaufen und mehr Bilirubin kann ausgeschieden werden. Im Vergleich von diversen Formulas fällt die Empfehlung auf die Hydrolysatnahrung (hypoallergen), da sie den stärksten Abfall des Bilirubins herbeiführt

Der Bund Deutscher Hebammen (2004) ergänzt die Liste wie folgt:

- Neugeborenes warm halten, Temperaturunterschiede vermeiden, deshalb so wenig wie möglich ausziehen und/oder baden
- Das Kind keinem Stress aussetzen
- Medikamente der Mutter kontrollieren (Valium® oder Lasix® werden wie Bilirubin an Albumin gebunden, eine Konkurrenz entsteht)

Harder (2005) empfiehlt zudem:

- Heparwickel mit Johanniskrautöl 1-3mal täglich beim Kind (nicht während der Phototherapie wegen der Verbrennungsgefahr)
- Heparanregung via Muttermilch, mütterliche Einnahme von leberstärkendem Kräutertee (2-3 Tassen täglich) oder Einnahme von Löwenzahnextrakt. Es entsteht eine positive Wirkung auf die kindliche Gallenausscheidung und die Funktion der Hepar

Lease et al. (2010) beschreiben in ihrem Review, dass Sonnenlicht eine negative Beeinflussung darstellt. Das Neugeborene könnte Probleme mit der Temperaturregulation bekommen. Das Sonnenlicht reduziert den Ikterus, aber es findet keine signifikante Senkung des Bilirubins im Blut statt. Durch die Reduzierung des Ikterus lässt sich zudem die visuelle Beurteilung nicht mehr exakt durchführen.

Chen, Sadakata, Ishida, Sekizuka & Sayama (2011) fanden heraus, dass eine Babymassage zweimal täglich vom ersten bis am fünften postnatalen Tag die Hyperbilirubinämie bei gestillten Kindern signifikant senken kann. Die Anzahl der Defäkationen ist zudem signifikant höher.

2.9.2 Phototherapie

Bei dieser Therapie wird das Kind mit blauem Licht (nicht ultra violett) bestrahlt. Das Licht bewirkt, dass sich wasserunlösliches, indirektes Bilirubin in wasserlösliches Photobilirubin umwandelt und somit über die Bilis und Renes im Harn und im Stuhl ausgeschieden werden kann (Photoisomerisation und Fotooxidation) (Illing, 2008).

Einflussfaktoren auf die Effektivität der Wirkung sind die Lichtstärke, der Abstand der Lampe zum Kind, das Alter der Lampe, die zu bestrahlende Oberfläche (Körper des nackten Kindes), die Bilirubinkonzentration in der Cutis, die Sauberkeit und Unversehrtheit des Plexiglasses (bei einem Inkubator) sowie die Lichtart und die Bestrahlungszeit. Weiter sollte das Kind ungefähr alle zwei Stunden neu gelagert werden, um den ganzen Cutisbereich zu bestrahlen (Illing, 2008).

Bestrahlt wird mit dem Licht einer Lampe von der Wellenlänge 425-475nm (Bund Deutscher Hebammen, 2004).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Phototherapie. Sie kann sowohl in einem Bilirubinbett (Bilibed™), im Inkubator, unter dem Wärmestrahler oder in einem Wärmebett stattfinden (Zimmermann, 2009).

Zu den Begleiterscheinungen der Phototherapie gehören laut dem Bund Deutscher Hebammen (2004) dünne, dunkelgrüne Defäkation, Exantheme, Wasser- und Elektrolytenverluste sowie Augenschäden, sofern diese nicht genügend geschützt werden. Unter Nebeneffekte verstehen sie die Trennung

von Mutter und Kind, den Stillabbruch, häufige Blutentnahmen und das „vulnerable child syndrome“.

Laut Zimmermann (2009) ergeben sich bei der Phototherapie Probleme wie die Verfälschung der optischen Beurteilung (Ikterus, Zyanose, Blässe), Unruhe des Kindes und das Bronze-Baby-Syndrom. Zudem wird die Gastrointestinalpassage bis zu 50% beschleunigt, womit die Wasserausscheidung im Stuhl 2-3mal erhöht ist und die Lactaseaktivität herabgesetzt wird.

Zu dem konkreten Vorgehen sollte die Phototherapiegrenze (Abbildung 3) anhand der bisherigen Bilirubinwerte bestimmt werden. Je nach Geschwindigkeit des Anstieges der Werte wird ein Abstand zur Austauschgrenze von 60 bis 150µmol/l eingehalten. Die Austauschgrenze (siehe Abbildung 3) wird festgelegt aufgrund der Gestationsdauer des Neugeborenen, des Geburtsgewichts, eventueller Hämolyse und dem Zustand des Säuglings.

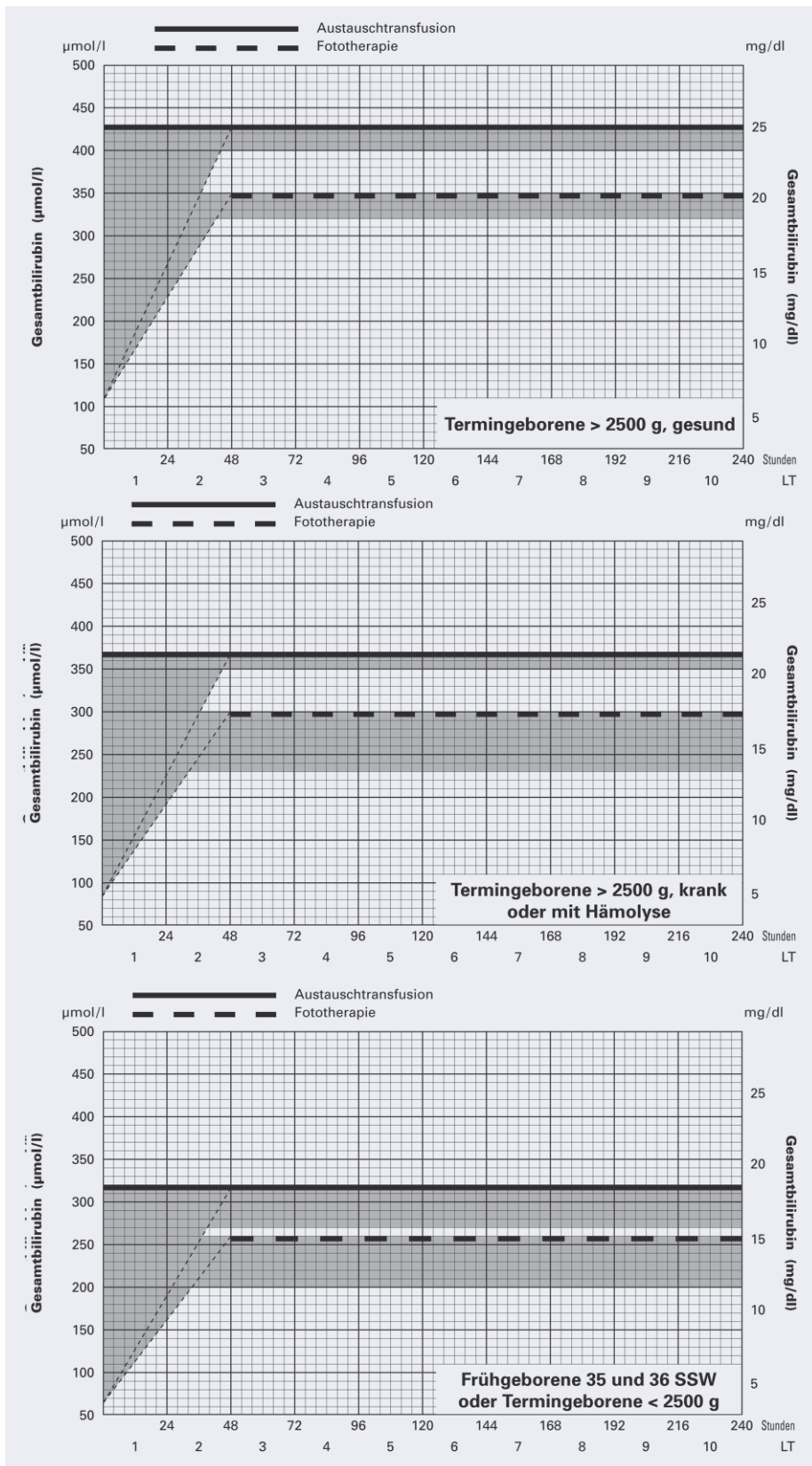
Das Kind sollte so wenig wie möglich bekleidet sein. Windeln sollen nur wenn nötig angezogen oder neu geformt werden, sodass möglichst viel Cutis bestrahlt werden kann. Zum Schutz der Augen soll das Kind eine Augenbinde tragen. Viele Neugeborene sind unruhig während dieser Therapie. Das Angebot zusätzlicher (Mutter-) Milch stellt eine Beruhigungsmethode dar. Pausen zum Pflegen und Stillen sind gestattet, sie sollten bei ausgeprägter Hyperbilirubinämie möglichst kurz gehalten werden. Temperatur, Puls und Respiration sollten viermal täglich kontrolliert werden, das Gewicht zudem jeden Tag (Zimmermann, 2009).

Arlettaz et al. (2006) empfehlen, nur eine Lampe zu benutzen. Die Bilirubinbestimmung soll acht- bis zwölfstündlich wiederholt werden, maximal 12 Stunden Abstand bei sinkenden Werten. Die transkutane Bilirubinmessung muss unterlassen werden, da der Wert verfälscht ist. Sobald das Serumbilirubin unter die Phototherapiegrenze fällt, ist diese zu sistieren. Eine weitere Messung sollte 12-24 Stunden nach Beendigung der Therapie erfolgen.

In der Abbildung 3 sind die Behandlungsindikatoren ersichtlich. Arlettaz et al. (2006) machen folgende Angaben dazu:

- Alle Werte sind Totalserumbilirubinwerte inklusive direktem Bilirubin
- Der Graubereich soll als Grenzwert in Betracht gezogen werden, sofern Risikofaktoren (neurologische Symptome, Warnzeichen subpartal und neonatal, Anstieg von Bilirubin $>10\mu\text{m/l/ Stunde}$) sich bemerkbar machen
- Zur Diagnose einer Hämolyse sind der direkte Coombstest und die Retikulozytenmessung zu wenig aussagekräftig. Deshalb sind die weiteren Kriterien einen Hämatokrit von $<45\%$ oder einen Hämoglobinwert $<145\text{g/l}$, einen Icterus präcox, ein Totalbilirubin von $>240\mu\text{mol/l}$ innerhalb der ersten 48 Lebensstunden und ein Bilirubinanstieg trotz Phototherapie

Abbildung 3. *Behandlungsindikatoren* (Arlettaz et al., 2006, S. 28)



2.9.3 Austauschtherapie

Eine Austauschtherapie ist notwendig, wenn die Bilirubinwerte über die Austauschgrenze steigen und somit eine Schädigung im Hirn möglich wird.

Spenderplasma wird mittels Nabelvenenkatheter infundiert. Dabei wird abwechslungsweise ein Teil „altes“ Blut entfernt und neues Plasma in den Kreislauf geleitet (Illing, 2008).

Vor dem Eingriff wird die „Kreuzprobe“ mit kindlichem und maternalem Blut durchgeführt, um die Verträglichkeit der Spenderkonserven sicherzustellen (Illing, 2008).

Laut Illing (2008) ist die Austauschtherapie ein eher gefährlicher Eingriff. Sie kann zu Thrombosen, Infektion, Hypoglykämie und Elektrolytenstörungen mit eventuell daraus resultierenden Herzrhythmusstörungen und Gerinnungsstörungen führen. Deshalb ist es besonders wichtig, die Vitalparameter wie Puls, Temperatur, Elektrolyte und Blutzucker während der Transfusion im Auge zu behalten.

Laut Zimmermann (2009) wird die Austauschtransfusion unterschieden in Frühaustausch (innerhalb der ersten 24 Lebensstunden) und Spätaustausch (neonatales Alter über 24 Lebensstunden).

Der Frühaustausch erfolgt bei einer Hämolyse, einer Anämie oder wenn ein Bilirubinanstieg von über $10\mu\text{mol/l/h}$ vorliegt. Beim Austausch des gesamten Blutvolumens werden 80% der mit Antikörper beladenen Erythrocyten entfernt. Der Spätaustausch hat zum Ziel, die toxische Bilirubinkonzentration im Blut zu eliminieren. Dabei werden beim Austausch des doppelten Blutvolumens des Kindes 100% des zirkulierenden Bilirubins und 25% des totalen Bilirubins entfernt.

3 Methode

Vorgehen und Erläuterung zur Literatursuche, Ein- und Ausschlusskriterien und Darstellung der Suchdokumentation.

3.1 Beschreibung Literatursuche

Die Autorin dieser Arbeit suchte mit den Keywords „hyperbilirubinemia“, „jaundice risk“, „significant“ und „risk assessment“. Das Keyword „discharge“ kam dazu, da der Peak der Hyperbilirubinämie laut Illing (2008) am dritten bis sechsten Tag stattfindet und in diesem Zeitraum die meisten Austritte zu verzeichnen sind. Eine Problematik der Hyperbilirubinämie besteht darin, dass zuhause die Hyperbilirubinämie oft nicht frühzeitig erkannt wird und dadurch erst verspätet behandelt werden kann (Köster, 2010). Die Keywords wurden mit der Booleschen Operation „and“ kombiniert, um genauere und spezifischere Daten zum Beantworten der Fragestellung zu erhalten. Es wurde in den Datenbanken Medline via OvidSP und MiDirs Maternity and Infant Care gesucht, da diese einerseits sehr umfangreich sind und andererseits geburtshilfliche Themen beinhalten. Die drei analysierten Studien wurden alle in der Datenbank Medline via OvidSP gefunden.

3.2 Einschlusskriterien im Bezug auf die Literatur

Die Autorin dieser Arbeit legt Wert auf neuere Studien, da auf dem Gebiet der neonatalen Hyperbilirubinämie in letzter Zeit viel geforscht wurde. Ein Einschlusskriterium ist deshalb ein Alter der Studien von maximal acht Jahren. Um die Resultate und Einsichten selbst in der Praxis anwenden zu können, sucht die Autorin dieser Arbeit Studien aus Amerika, Europa oder Australien. Studien aus Afrika oder Asien werden ausgeschlossen, da diese beiden Ethnien ein vermindertes beziehungsweise erhöhtes Risiko einer Hyperbilirubinämie besitzen (Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004).

Da das Ziel dieser Arbeit das Vergleichen von mehreren Risikofaktoren und des Risikoassessments ist, wird beim Durchlesen der Abstracts vor allem darauf geachtet. Deshalb können einige Studien nicht eingeschlossen werden, da sie nur den Zusammenhang eines einzelnen Faktors mit Hyperbilirubinämie erarbeiten. Als Schwerpunkt bezüglich des Gestationalalters der Neugeborenen wird darauf geschaut, dass die Säuglinge eine Gestationsdauer von mindestens 35 Wochen haben.

3.3 Suchdokumentation

In der Tabelle 3 ist die Suchdokumentation zur Übersicht dargestellt.

Tabelle 3

Suchdokumentation

Datum	Datenbank	Suchstrategie	Hits	Relevante Artikel
20.01.2011	Medline via OvidSP	1. Hyperbilirubinemia 2. significant 3. 1 and 2		
	Advanced Search	4. risk assessment 5. 3 and 4 6. discharge 7. 5 and 6 8. limit 7 to last 8 years	4	3

Anmerkung. Studientitel der analysierten Studien:

- Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches
- A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants
- Prospective Validation of a novel strategy for assessing risk of significant hyperbilirubinemia (Gekauft vom Journal "Pediatrics" für 12\$)

Ausschluss einer Studie da nur der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel untersucht wird.

3.4 Kriterien zur Beurteilung der Literatur

Die ausgewählten Studien wurden nach Katja Stahl (2008) beurteilt, ebenso die Bestimmung des Evidenzlevels.

4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Darstellung der Studien, die Zusammenfassung der Studien und die der Resultate je einzeln in ein Unterthema gegliedert.

4.1 Darstellung der Studien

Tabelle 4

Überblick der analysierten Studien

Autoren	Jahr	Herkunft	Design	Stichprobe	Vergleich	Evidenzlevel
Keren et al.	2005	Pennsylvania, USA	quantitative, retrospektive Beobachtungsstudie mit komparativem Design	N = 899	Nomogramm Klinische Risikofaktoren	3
Keren et al.	2008	Pennsylvania, USA	quantitative, prospektive Kohortenstudie	N = 812	Nomogramm Klinische Risikofaktoren	3
Gonçalves et al.	2011	Porto, Portugal	Quantitative, prospektive Beobachtungsstudie	N = 396	Kombinationsmodell Nomogramm kombiniert mit Gestationsalter	3

4.1.1 Zusammenfassungen der Studien

Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches

Das Ziel der komparativen Beobachtungsstudie von Keren et al. (2005) ist der Vergleich der Beurteilung klinischer Risikofaktoren und Bilirubinmessung vor dem Austritt als Screening zur Vorhersage und Identifikation des Risikos einer signifikanten neonatalen Hyperbilirubinämieentwicklung. Dazu erstellen die Forscher ein Score-Modell, bei dem die Risikofaktoren verschieden gewichtet werden.

Die Daten von 899 Neugeborenen sind bereits in der Studie von Bhutani et al. (1999) erhoben und nun in dieser Studie weiterverarbeitet worden. Zu den Ausschlusskriterien gehören ungenaues Gestationsalter, Phototherapie während Spitalaufenthalt und Verlegung auf Neonatologie vor dem Austritt. Eingeschlossen werden Säuglinge mit Gestationsalter und Gewicht von $\geq 2000\text{g}$ bei ≥ 36 Gestationswochen oder $\geq 2500\text{g}$ bei ≥ 35 Gestationsdauer. Nötig ist zudem die Teilnahme am spitaleigenen, über Monate dauernden Frühentlassungsprogramm (Vaginalgeburt nach 48h, Sectio nach 72h) und die Kinder müssen in den Monaten geboren worden sein, als $\geq 75\%$ der Kinder den Vor- und Nach-Austrittstest (Total Serumbilirubin) erhalten haben.

Signifikante Hyperbilirubinämie wird definiert wie in der Originalstudie von Bhutani et al. (1999); totales Serumbilirubin (TSB) nach dem Austritt (48h nach Vaginalgeburt, 72h nach Sectio) >95 ste Perzentile auf dem stundenspezifischen Bilirubinnomogramm (nahezu identisch mit der Phototherapiegrenze für Kinder mit mittlerem Risiko von der „AAP Subcommittee on neonatal Hyperbilirubinemia“ Empfehlung (2004)).

Die Studie wird von den institutionalen „Review boards“ der teilnehmenden Institutionen genehmigt.

Zu den klinischen Risikofaktoren der Hyperbilirubinämieentwicklung gehören neonatale und maternale Faktoren, sowie Gestations- und Geburtscharakteristiken.

Zu den Resultaten; ungefähr 11% der Kinder entwickeln eine signifikante Hyperbilirubinämie. Die signifikanten Faktoren, die damit verbunden werden

können, sind das Gestationsalter <38 Wochen, höhere Risikozone des TSB vor dem Austritt, höheres Geburtsgewicht, Stillen, Stillen und Formula kombiniert, Vakuumentzug (VE), Gebrauch von Oxytocin (subpartal) und länger andauernder Blasensprung (>18h) (alle $P < 0.05$), large for gestational age (LGA), maternaler Diabetes mellitus und Gestationsalter ≥ 40 Wochen ($P < 0.20$). Das Risiko verkleinert sich durch die Faktoren small for gestational age (SGA) und Parität ($P < 0.05$) und Sectio ($P = 0.18$).

Das erstellte Modell der Risikofaktoren enthält die Faktoren Geburtsgewicht, Gestationsalter <38 Wochen, Stillen, Stillen und Formula, VE und Gebrauch von Oxytocin.

In der C-Statistik erzielt das Modell den Wert 0.71, die TSB Risikozonen ergeben $c = 0.83$.

Die TSB Risikozonen vor Austritt sind somit genauer als das klinische Risikofaktoren-Score-Modell.

Laut den Forschern gehören Spektrum-Bias (Form von Selectionbias), da eventuell eher Kinder mit höherem Risiko dem Aufruf zum Nach-Austrittstest folgten, und Verifikations-Bias zu den Limitationen.

A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants

Die Forscher Keren et al. (2008) vergleichen in ihrer Studie die Vorhersagegenauigkeit von alternativen Risiko-Beurteilungsstrategien zur Ermittlung des Risikos einer signifikanten neonatalen Hyperbilirubinämie.

Die prospektive Kohortenstudie setzt sich zusammen aus dem Vergleich der Bilirubinwerten vor 52 Stunden postnatal in einem Nomogramm mit Risikozonen, klinischen Risikofaktoren (Gestationsalter, Fütterungsmethode, afroamerikanische Ethnie, Ausmass des Ikterus und Geschlecht) ohne die Bilirubinwerte vor dem Austritt, und die Kombination beider Modelle.

Die Studie wird im Spital der Universität von Pennsylvania mit 812 Neugeborenen vom September 2004 und Oktober 2005 durchgeführt. Eingeschlossen werden Kinder mit Gestationsalter von ≥ 36 Gestationswochen und ≥ 2000 g Geburtsgewicht, oder ≥ 35 Gestationswochen und ≥ 2500 g und

jene, die auf der normalen Neugeborenenstation betreut wurden (keine Neonatologie). Ausgeschlossen werden Neugeborene mit einer mindestens 48 stündigen intravenösen Antibiotikagabe. Maximal sechs Neugeborene werden pro Tag rekrutiert, vor allem wegen der Ethnie, da viele afro-amerikanische Säuglinge in dieser Zeit geboren sind.

Das transkutane Bilirubin wurde mit dem Bilichcek (Respironics, Murrysville, PA) gemessen. War der Wert $\geq 205.2 \mu\text{mol/l}$, wurde zusätzlich das TSB abgenommen. Je nach Austrittszeitpunkt wurden die Werte im Spital oder Zuhause gemessen.

Das Nomogramm wurde von Bhutani et al. (1999) übernommen. Signifikante Hyperbilirubinämie wird nach den Richtlinien von American Academy of Pediatrics (2004) definiert (Totale Bilirubinhöhe $\geq 17.1 \mu\text{mol/l}$ der Grenze der stundenspezifischen Phototherapie-Behandlungs-Empfehlung).

Die informierte Zustimmung wird eingeholt und die institutionalen „Review boards“ der Universität von Pennsylvania „School of Medicine and the Children’s Hospital“ von Philadelphia genehmigen die Studie.

Die Autoren nennen die folgenden Ergebnisse. 6% der Säuglinge entwickeln eine signifikante Hyperbilirubinämie. Bezogen auf die neonatalen, maternalen, Gestations- und Geburtscharakteristiken ist der Bilirubinwert vor dem Austritt, eingeteilt in Risikozonen (Nomogramm), am strengsten assoziiert mit signifikanter Hyperbilirubinämie. Eine etwas schwächere Vorhersage bringen die Faktoren Stillen und Gestationsalter unter 38 SSW. Ein weiterer Prädiktor stellt Grad 4 oder höher der Kramerregel dar, jedoch nur für nicht afro-amerikanischen Kinder. Diese Faktoren sind signifikant. Afro-amerikanische Ethnie und maternales Rauchen während der Gravidität erniedrigen das Risiko einer Hyperbilirubinämie.

In der Auswertung der drei Modelle mittels C-Statistik erzielen die Risikofaktoren $c= 0.91$, die Bilirubinrisikozonen vor dem Austritt $c= 0.88$ und das Kombinationsmodell (Gestationsalter, Prozentsatz des Gewichtsverlusts pro Tag und Bilirubinrisikozonen vor dem Austritt) $c= 0.96$, dass somit statistisch signifikant ist. Auch bei weiteren Tests bleiben die drei ermittelten Werte relativ konstant.

Zu den Limitationen gehört die Stichprobengrösse. Sie erlaubt den Forschern, nur die Risikofaktoren, die streng mit dem Interessensoutcome assoziiert sind, zu entdecken und dass einige Kinder vor der Bestimmung der Outcomekriterien eine Phototherapie erhalten. Weiter sind fast die Hälfte der Neugeborenen der afro-amerikanischer Ethnie angehörig.

Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass die beste Risikobeurteilungsstrategie zur Vorhersage einer signifikanten Hyperbilirubinämieentwicklung beide Faktoren beinhaltet, die Bilirubinwerte vor dem Austritt und das Gestationsalter.

Prospective Validation of a Novel Strategy for Assessing Risk of Significant Hyperbilirubinemia

Die Autoren Gonçalves et al. (2011) ermitteln in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie die Validität der Strategie zur Beurteilung des Risikos einer signifikanten Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von ≥ 35 Wochen, bei der das Gestationsalter mit den Bilirubinperzentilen-Daten vor dem Austritt kombiniert werden, in Europa, vorwiegend weissen Population.

396 Neugeborene, geboren von März bis Juni 2008 im „Hospital São João“, Porto, Portugal, nehmen an der Studie teil. Einschlusskriterien sind ein Gestationsalter von ≥ 35 Gestationswochen und Geburtsgewicht ≥ 2500 g oder ≥ 36 Wochen und Gewicht ≥ 2000 g und stationiert auf der „normalen“ Wochenbettstation. Zu den Ausschlusskriterien gehören die Verlegung auf die Intensiv-/Neonatologiestation, zum Beispiel wegen einer Sepsis, Dehydration oder Hypoglykämie, auch wenn sie später zurückkehrten.

Signifikante Hyperbilirubinämie wird nach den Richtlinien von American Academy of Pediatrics (2004) definiert (Totale Bilirubinhöhe $\geq 17.1 \mu\text{mol/l}$) der Grenze der stundenspezifischen Phototherapie-Behandlungs-Empfehlung).

Das totale Bilirubin wird täglich bis zum Austritt mit dem gleichen Bilicheckgerät (Respironics, Murrysville, PA) gemessen. Bei Werten $\geq 205.2 \mu\text{mol/l}$ wird wegen der Reliabilität das totale Serumbilirubin bestimmt (nach der Diazo-Methode). Je nach Austrittszeitpunkt wird danach mindestens

einmal das Bilirubin erneut gemessen. Zur Beurteilung des Risikos für Hyperbilirubinämie teilen die Forscher die Werte in ein stundenspezifisches Bilirubinnomogramm ein.

In den Resultaten wird ersichtlich, dass 11% (44 Neugeborene) der Neugeborenen eine signifikante Hyperbilirubinämie entwickelt haben, wobei 36 Kinder diese Grenze vor 52 Stunden postnatal erreichen. Es entsteht ein relatives Risiko von 7.05 und 44.51 für die 75ste-95ste und >95ste Perzentile, respektive, verglichen mit <75ste Perzentile.

Im kombinierten Modell (Bilirubinperzentile vor Austritt und Gestationsalter) wird bei der Hoch-Risiko-Gruppe ein signifikantes Risiko von 47.5% ermittelt. Für die anderen beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Risiken.

In der „receiver operating characteristic curve“ wird bewiesen, dass das kombinierte Modell eine bessere Vorhersagegenauigkeit hat als nur die Perzentile des Bilirubins vor dem Austritt.

In der Diskussion werden Vorgehensformen zur Behandlung der einzelnen Risikogruppen vorgeschlagen.

Laut den Autoren fehlen die Kosteneffektivitätsdaten für das kombinierte Modell. Die hohe Anzahl von signifikanter Hyperbilirubinämie, verglichen mit anderen Studien, wird dadurch vermutet, dass weniger afro-amerikanische Kinder in dieser Studie teilgenommen haben. Eine weitere Limitation ist die Teilnehmeranzahl. Laut der Schlussfolgerung ist das Kombinationsmodell eine valide Methode zur Beurteilung eines signifikanten Hyperbilirubinämierisikos. Es müssen weitere Strategien zu den einzelnen Risikogruppen entwickelt werden, unter anderem zur besten Betreuung, vermeidbaren Interventionen und Kosten.

Die Forscher schlagen weitere, grössere Studien vor, um dieses Modell allen empfehlen zu können.

4.2 Ergebniszusammenfassung

Dieses Unterthema wird unterteilt in Häufigkeit, Risikofaktoren und Modelle.

4.2.1 Häufigkeit

6-11% der Neugeborenen entwickeln eine signifikante Hyperbilirubinämie (Keren et al., 2005; Keren et al., 2008; Gonçalves et al., 2011).

In der Studie von Gonçalves et al. (2011) ist bei 36 der 44 Neugeborenen in den ersten 52 Lebensstunden eine signifikante Hyperbilirubinämie festzustellen.

4.2.2 Risikofaktoren

Als signifikanter Risikofaktor ($P < 0.05$) ist ein hocheingestufte Bilirubinwert im Nomogramm mit der Perzentileneinteilung der am strengsten assoziierte mit signifikanter Hyperbilirubinämie. Weitere Faktoren sind Stillen und Gestationsalter unter 38 Wochen, gefolgt von der Absicht, Muttermilch wie auch Formula zu geben (stärkere Assoziation als nur Stillen in der Studie von Keren et al., 2008, schwächere Assoziation in der Studie von Keren et al., 2005) und Grad 4 oder höher der Kramerregel (nur bei nicht afro-amerikanischen Kindern) höheres Geburtsgewicht, VE, Gebrauch von Oxytocin (subpartal) und länger andauernder Blasensprung ($>18h$) (Keren et al., 2008; Keren et al., 2005).

LGA, maternaler Diabetes mellitus und Gestationsalter ≥ 40 Wochen erreichen einen P-Wert < 0.20 (Keren et al., 2005).

Eine positive Glukose-6-Posphat-Dehydrogenase (G6PD) - Analyse hat keine Assoziation mit signifikanter Hyperbilirubinämie (Keren et al., 2008).

Ein vermindertes Risiko zur Entwicklung einer signifikanten Hyperbilirubinämie haben afro-amerikanische Neugeborene und Neugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht haben (Keren et al., 2008). Keren et al. (2005) nennt weiter die Faktoren SGA und Parität sowie Entbindung durch Sectio ($P = 0.18$).

Es besteht ein relatives Risiko von 7.05 und 44.51 für die Neugeborenen mit den Bilirubinwerten in der 75ste-95ste und >95 ste Perzentile, respektive, verglichen mit <75 ste Perzentile (Gonçalves et al., 2011).

Keines beziehungsweise eines der Neugeborenen unter der 40sten Perzentile im Nomogramm entwickelten eine signifikante Hyperbilirubinämie (Gonçalves et al., 2011; Keren et al., 2005).

Die Einteilung in die Perzentilen vor dem Austritt war die beste Vorhersage einer signifikanten Hyperbilirubinämie. Zusammen mit dem Gestationsalter ist die Vorhersage genauer, der Unterschied dieser beiden Modelle ist signifikant (Gonçalves et al., 2011).

4.2.3 Modelle

Das Modell mit den Risikofaktoren Gestationsalter, beabsichtigte Ernährungsform, afro-amerikanische Ethnie, Ikterusausmass und Geschlecht erzielt in der C-Statistik $c=0.91$ (Keren et al., 2008).

Das Modell mit dem Nomogramm (Einteilung des Bilirubinwertes in die Risikozonen, nach Bhutani et al., 1999) ergibt $c=0.83$, $c=0.86$ beziehungsweise $c=0.88$ (Keren et al., 2005; Gonçalves et al., 2011; Keren et al., 2008).

Das kombinierte Modell mit Nomogramm, Gestationsalter und Prozentsatz des Gewichtsverlustes pro Tag resultiert in $c=0.96$. Es lässt sich eine genauere Vorhersage zur Entwicklung einer signifikanten Hyperbilirubinämie äussern mit dem Nomogramm und dem Gestationsalter, als mit Nomogramm, Gestationsalter und Prozentsatz Gewichtsverlust pro Tag (Keren et al., 2008).

Das Modell mit Nomogramm und Gestationsalter ergibt $c=0.90$ und ist somit um 0.04 (statistisch signifikant) besser als das Nomogramm alleine (Gonçalves et al., 2011).

Das Scoremodell mit den Risikofaktoren enthält die klinischen Faktoren Geburtsgewicht, Gestationsalter <38 Wochen, peripartaler Oxytocingebrauch, VE, Stillen und Kombination Stillen und Formula und ergibt $c=0.71$ (Keren et al., 2005).

Die Gruppen „very low risk, low risk und high risk“ (siehe Abbildung 4) haben ein Risiko von 1,3%, 3.4% und 47.5%, eine signifikante Hyperbilirubinämie zu entwickeln, wobei das Risiko für die „high risk“-Gruppe signifikant ist (Gonçalves et al., 2011).

Abbildung 4. *Modell mit Bilirubinperzentile und Gestationsalter*
(Gonçalves et al., 2011, S. 128)

		PredischARGE bilirubin percentile		
		75th	76th-95th	>95th
Gestational age, wk	<38	Low	High	High
	38-39	Very low	Low	High
	≥40	Very low	Very low	High

5 Diskussion

Zur Strukturierung ist die Diskussion in Unterthemen gegliedert.

5.1 Risikofaktoren

Aus den bearbeiteten Studien geht hervor, dass es einige Risikofaktoren gibt, die signifikant sind. Die Assoziation mit einer signifikanten Hyperbilirubinämieentwicklung ist unterschiedlich gewichtet. Am häufigsten werden die Perzentileneinteilung im Nomogramm, das Gestationsalter unter 38 Gestationswochen, Stillen und die Kombination von Stillen und Formula genannt. Diese Erkenntnisse stimmen nur zum Teil mit den Empfehlungen des Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004) überein. Die Kombination von Muttermilch und Formula ist weder bei den Haupt- noch bei den schwächeren Risikofaktoren beschrieben. Das Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004) listet zudem die folgenden Hauptfaktoren auf: Ikterus in den ersten 24 Lebensstunden, Blutgruppeninkompatibilität (mit positivem Coombstest oder Hämolyse, wie der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) - Mangel), Kephalhämatom oder signifikante Prellung und asiatische Ethnie. Keren et al. (2008) ermitteln in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen signifikanter Hyperbilirubinämie und dem G6PD-Mangel. Köster (2010) nennt diesen Faktor als eine der weltweit häufigsten Ursachen eines Kernikterus. In der Studie von Keren et al. (2005) wird der Faktor Vakuumextraktion als signifikant ermittelt, der zu Prellungen oder Kephalhämatomen führen könnte. Hingegen erreicht der Risikofaktor asiatische Herkunft einen P-Wert von 0.57. Ein länger andauernder Blasensprung, höheres Geburtsgewicht und peripartaler Gebrauch von Oxytocin werden in den erwähnten Studien nicht diskutiert.

Zu den schwächeren Risikofaktoren zählen laut dem Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004) unter anderem ein Geschwisterkind mit Ikterus, makrosomer Säugling einer Mutter mit Diabetes mellitus, maternales Alter von 25 Jahren oder jünger oder männliches Geschlecht. Nur das Bestehen eines maternalen Diabetes mellitus wird in einer der bearbeiteten Studien als signifikant ermittelt zur Entwicklung einer signifikanter Hyperbilirubinämie (Keren et al., 2005).

In der Studie von Briese, Voigt, Hermanussen und Wittwer-Backofen (2010) ist ersichtlich, dass bei einem maternalen Body Mass Index (BMI) von 40 oder höher

signifikant mehr Kinder eine Hyperbilirubinämie entwickeln als jene Mütter, deren BMI unter 40 liegt. Dieser Faktor könnte in Zukunft mehr gewichtet werden, da Adipositas immer mehr zum Thema wird.

Zu den Faktoren, die das Risiko senken, gehören nach Keren et al. (2008) und Keren et al. (2005) die afro-amerikanische Ethnie, Mütter, die in der Schwangerschaft geraucht haben, SGA und Parität. Im Nomogramm von Bhutani et al. (1999) haben nur eines beziehungsweise keines der Neugeborenen unter der 40sten Perzentile eine signifikante Hyperbilirubinämie entwickelt, womit tiefe Bilirubinwerte/Perzentile „low risk“ ebenfalls ein verringertes Risiko darstellen (Gonçalves et al., 2011; Keren et al., 2005).

Das Subcommittee on Hyperbilirubinemia stimmt den Studien im Bezug auf die Ethnie und dem Nomogramm zu und nennt weiter das Gestationsalter von 41 oder mehr Wochen, Ernährung durch Formula und Austritt vom Spital nach 72 Stunden postpartal. Zu den Themen Rauchen, SGA und Parität gibt es keine Stellungnahme. Das Nomogramm von Bhutani et al. (1999) wird im Review von Lease et al. (2010) vehement diskutiert. Es wurde in einem Spital in Pennsylvania (USA) mit ausgewählten Säuglingen entwickelt. Jene mit einem G6PD-Mangel sowie die, die eine Phototherapie vor 60 Stunden postnatal erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Zudem wird erwähnt, dass Kinder die Risikozonen nach dem Austritt wechseln können. Negativ bewertet sie, dass die signifikanten, klinischen Risikofaktoren nicht miteinbezogen werden. Sofern solche vorhanden sind, soll das Kind immer mit hohem Risiko eingeordnet und engmaschig beobachtet werden.

Lease et al. (2010) ergänzen zudem, dass das Nomogramm von Bhutani et al. (1999) oft falsch angewendet wird. Transkutane Bilirubinwerte werden anstelle von Totalserumbilirubin eingetragen. Dies ist auch der Fall in den beiden Studien von Keren et al. (2008) und Gonçalves et al. (2011). Für die transkutanen Werte sollten speziell dafür entwickelte Nomogramme verwendet werden. Sie bestätigen aber das Ergebnis, dass das Nomogramm eine der besten Einteilungen ist, um das Risiko einer Hyperbilirubinämieentwicklung vorherzusagen.

5.2 Modelle

Beim Vergleich des Risikoassessments geht hervor, dass das Modell mit Einteilung in das Nomogramm und dem Gestationsalter die beste Vorhersage zur

Hyperbilirubinämieentwicklung liefert. Wieso dieses Modell in der einen Studie (Keren et al., 2008) mindestens $c=0.96$ und in der andere Studie (Gonçalves et al., 2011) $c=0.90$ erreicht, ist für die Autorin dieser Arbeit nicht nachvollziehbar. Doch das Kombinationsmodell ist in den jeweiligen Studien im Vergleich immer das Beste. Das Nomogramm von Bhutani et al. (1999) erreicht in allen analysierten Studien ähnliche Resultate in der C-Statistik.

Das Scoremodell von Keren et al. (2005) liegt klar am Schluss, das Modell mit den Risikofaktoren von Keren et al. (2008) hingegen kommt dem Nomogramm und Gestationsalter nahe und ist laut Lease et al. (2010) nicht signifikant schlechter.

Lease et al. (2010) vergleichen das Modell Gestationsalter, transkutaner Bilirubinwert (TcB) Perzentile und Stillen mit den klinischen Risikofaktoren oder den TcB-Perzentile alleine. Das Ergebnis lautet, dass das Modell besser ist, aber nicht signifikant schlechter als das Modell TcB-Perzentile und Gestationsalter.

Die Studie von Gonçalves et al. (2011) untersucht zudem die Validität des Modells Nomogramm und Gestationsalter. Sie kommen zum Schluss, dass dieses Modell valide ist, aber noch weitere Untersuchungen nötig sind, damit das Modell in allen Kliniken angewendet werden kann.

5.3 Limitationen

Signifikante Hyperbilirubinämie wird nur in zwei der drei bearbeiteten Studien gleich definiert. Keren et al. (2005) hat eine ähnliche Definition wie Keren et al. (2008) und Gonçalves et al. (2011). Der Unterschied ist minimal und nicht relevant für diese Arbeit.

Keren et al. (2005) definiert den P-Wert unter 0.20 als signifikant. Dadurch erscheint eine vermehrte Anzahl der Faktoren als signifikant. Die Autorin dieser Bachelorthesis unterteilt deshalb die einzelnen Faktoren nach ihren P-Werten, damit sie einander gegenübergestellt werden können.

Das Nomogramm von Bhutani et al. (1999) wird sowohl für Serum- als auch transkutane Werte verwendet, welche zwar korrelieren, aber nicht übereinstimmen. Es schliesst Kinder mit Phototherapie und positivem Coombstest aus. Bei den analysierten Studien sind diese Parameter keine Ausschlusskriterien, das Nomogramm wird trotzdem verwendet.

Es werden nicht in allen Hauptstudien die gleichen Risikofaktoren untersucht, sodass teilweise keine Gegenüberstellung möglich ist.

Die Ethnie und die Anzahl der Neugeborenen, die an den Studien teilgenommen haben, sind verschieden. Es müssten grössere Stichproben untersucht werden, um generalisieren zu können.

Die Studien sind alle in Kliniken entstanden. Die ambulante Geburt oder Hausgeburt und damit auch das ganze Puerperium zuhause sind nicht erforscht worden.

5.4 Theorie-Praxis-Transfer

Die Autorin dieser Arbeit ist mit Lease et al. (2010) einverstanden, dass bei jedem Kind der Bilirubinwert transkutan oder im Serum vor dem Austritt gemessen werden soll, unabhängig vom postnatalen Lebenstag. Weitere Beobachtungs- und/oder Behandlungsmassnahmen könnten gleich eingeleitet werden. Eine Blutmessung könnte zeitgleich mit dem Guthrietest erfolgen. Bei sinkenden transkutanen Werten wäre dies wahrscheinlich nicht mehr nötig. Zudem schlägt sie vor, dass der Wert immer im „Gesundheitsheft“ dokumentiert wird, um für weitere Betreuungspersonen (zum Beispiel eine freipraktizierende Hebamme) als Ausgangspunkt oder Orientierung zu dienen wie die Gewichtsangabe. Die Kosten-Nutzen-Analyse müsste noch erforscht werden. Um eine Aussage bezüglich einer signifikanten Hyperbilirubinämieentwicklung zu tätigen, sollte der Wert in ein Nomogramm eingeteilt werden. Es existieren heute zudem schon Websites oder iPhone Apps, bei denen nur noch der Wert und das Alter postnatal eingegeben werden muss und die Risikobeurteilung wird ausgerechnet (Lease et al., 2010). Ein Nomogramm könnte auch in der „Kinderkurve“ (Dokumentation) abgedruckt werden, bei dem nur noch die Werte markiert werden müssten wie den Perzentilen für Gewicht und Länge des Neugeborenen. Alle beteiligten Fachpersonen könnten so auf einen Blick eine Risikoeinschätzung bezüglich der Hyperbilirubinämieentwicklung vornehmen.

In einigen Kliniken wird das transkutane Bilirubin erst gemessen, wenn ein Ikterus zu beobachten ist. Diese Vorgehensweise wird von Keren et al. (2008) nicht empfohlen, da in ihrer Studie zwei von 140 Säuglingen ohne ein klinisches Zeichen eine signifikante Hyperbilirubinämie entwickelten.

Sollte das Modell mit Nomogramm und Gestationsalter in der Praxis angewendet werden, so empfehlen die Autoren Lease et al. (2010) in ihrem Review, dass trotz

der Validität dieses Modells weiterhin auch auf andere signifikante, assoziierte Risikofaktoren geschaut werden soll, speziell wenn sie in Kombination auftreten.

Wird ein Neugeborenes mit hohem Risiko zur Entwicklung einer signifikanten Hyperbilirubinämie eingestuft, sollte es innerhalb von 24 Stunden nach einem Frühaustritt von einer erfahrenen Fachperson beurteilt werden, alle anderen innerhalb von 72 Stunden nach Austritt, oder im Spital durch das Personal. Zudem wird erwähnt, dass bei solch einer Beurteilung auch das Stillen, die Mutter-Kind-Beziehung und maternale Risiken für postpartale Depressionen beobachtet werden können (Lease et al., 2010).

Da die Daten zur Entwicklung des Nomogramms von Bhutani et al. (1999) nicht unserem Land entspricht und in den meisten (?) Kliniken zuerst das transkutane Bilirubin bestimmt wird, bevor eine Auswertung des Serums erfolgt, sollte ein anderes hinzugezogen oder ein eigenes entwickelt werden. Dieses sollte mit den Gegebenheiten unserer Spitäler übereinstimmen. Dazu gehören die Ethnie, die Therapiebestimmungen, auch um eine Definition von signifikanter Hyperbilirubinämie zu erhalten und die Grenzwerte festzulegen, als auch die Bestimmungen der Bilirubinmessungen (zum Beispiel transkutane Bilirubinwertbestimmung bis $205.2\mu\text{mol/l}$, danach im Serum, und dadurch dann ein Nomogramm für Serumwerte). Es dürften keine Ausschlusskriterien wie ein positiver G6PD-Mangel oder positiver Coombstest bei der Entwicklung definiert werden, damit das Nomogramm für alle anwendbar wäre. Die Validität des Nomogramms müsste genau überprüft und Follow-ups durchgeführt werden.

Das Gestationsalter der Neugeborenen wäre gegeben und zusammen mit dem richtigen Nomogramm könnte so eine relativ genaue Vorhersage bezüglich einer signifikanten Hyperbilirubinämieentwicklung getroffen werden. Die klinischen Risikofaktoren, denen in den analysierten Studien eine Signifikanz zur Hyperbilirubinämieentwicklung nachgesagt werden kann, können zur Festigung der Vorhersage beachtet werden. Einige Studien befassen sich nur mit einem einzelnen Risikofaktor zur Entwicklung einer Hyperbilirubinämie. In diesen ist der Faktor meist signifikant, wie auch in der Empfehlung des Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004).

Die Autorin dieser Arbeit findet, dass die beschriebenen Möglichkeiten zum Risikoassessment der Hyperbilirubinämie wie Dokumentation im Gesundheitsheft und Kinderkurve, Serumbilirubinbestimmung gleichzeitig wie den Guthrietest sich in der Praxis umsetzen lässt. Auch eine Integration einer Website wäre möglich, da bereits viele Arbeiten am Computer durchgeführt werden müssen wie zum Beispiel die Dokumentation. Eine tägliche Bilirubinbestimmung findet sie sehr wichtig und leicht umsetzbar, da die transkutane Werterhebung weder invasiv noch zeitintensiv ist. Die klinischen Risikofaktoren können bei der täglichen Inspektion und Beobachtung durchgeführt werden. Eine schweizweite Entwicklung eines Nomogramms wäre möglich und es müsste nicht jede Klinik alleine forschen, wodurch auch finanzielle Vorteile entstehen würden. Die Umsetzung der Nachbetreuung bei einer Frühentlassung oder ambulanten Geburt ist in der Schweiz bereits soweit geregelt.

Die Autorin dieser Arbeit resümiert, dass in der Schweiz zum Teil viele Möglichkeiten schon ausgeschöpft werden, wie die tägliche TcB-Messung oder die Dokumentation des (hohen) Bilirubinwert im „Gesundheitsheft“, aber dennoch ein einheitliches Vorgehen (Richtlinie) sinnvoll wäre, bei dem alle möglichen Faktoren zu einer genauen Vorhersage einer Hyperbilirubinentwicklung, deren Prophylaxen und Behandlungsmöglichkeiten festgehalten würden.

6 Schlussfolgerung

Laut den analysierten Studien besitzt die Risikoassessmentstrategie mit dem Modell mit Nomogramm und Gestationsalter die beste Vorhersagegenauigkeit zur Entwicklung einer signifikanten Hyperbilirubinämie. Sie ist valide und kann auch in Schweizer Kliniken angewendet werden, sofern das Nomogramm bezüglich Entwicklung (Ein- und Ausschlusskriterien und Serum- oder transkutane Werte) mit den Gegebenheiten der Schweiz übereinstimmt. Im Vergleich der bearbeiteten Studien konnten signifikanten Risikofaktoren bestimmt werden. Die Perzentileneinteilung, das Gestationsalter unter 38 Gestationswochen, Stillen und die Kombination von Stillen und Formula haben die stärkste Assoziation und können so auch als Anhaltspunkt zur Vorhersage einer signifikanten Hyperbilirubinämieentwicklung dienen.

Weiterführende Forschungsfragen könnten sich mit dem Risikoassessment der Hyperbilirubinämie der Schweiz beschäftigen, der Entwicklung eines Schweizer Nomogramms oder mit Prophylaxen, damit, sobald ein Risiko vorhanden ist, der Entwicklung einer signifikanten Hyperbilirubinämie vorgebeugt werden kann.

Literaturverzeichnis

- Arlettaz, R., Blumberg, A., Buetti, L., Fahnenstich, H., Mieth, D. & Roth-Kleiner, M. (2006). Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab der 35+0 Schwangerschaftswochen. *Paediatrica*, 17, 26-29.
- Bhutani, V. K., Johnson, L. & Sivieri, E. M. (1999). Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*, 103, 6-14.
- Briese, V., Voigt, M., Hermanussen, M. & Wittwer-Backofen, U. (2010). Morbid obesity: Pregnancy risks, birth risks and status of the newborn. *HOMO-Journal of Comparative Human Biology*, 61, 64-72.
- Bund Deutscher Hebammen (2004). *Das Neugeborene in der Hebammenpraxis*. Stuttgart: Hippokrates.
- Burke, L. B., Robbins, J. M., Mac Bird, T., Hobbs, C. A., Nesmith, C. & Tilford, J. M. (2009). Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988 2005. *Pediatrics*, 123, 524-532.
- Chen, J., Sadakata, M., Ishida, M., Sekizuka, N. & Sayama, M. (2011). Baby massage ameliorates neonatal jaundice in full-term newborn infants. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 223, 97-102.
- Gonçalves, A., Costa, S., Lopes, A., Rocha, G., Guedes, M. B., Centeno, M. J., . . . Guimarães, H. (2011). Prospective validation of a novel strategy for assessing risk of significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 126, 126-131.
- Harder, U. (2005). *Wochenbettbetreuung in der Klinik und zu Hause* (2. Auflage). Stuttgart: Hippokrates.
- Huber, M. (o.D.). *Messen in nichtärztlichen Gesundheitsberufen – Eine Einführung in theoretische Hintergründe von Assessments*. Winterthur: Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften.
- Illing, S. (2008). *Kinderheilkunde für Hebammen. Edition Hebamme* (4. Auflage). Stuttgart: Hippokrates.
- Kalakhetti, B.K., Singh, R., Bhatta, N.K., Karki, A. & Baral, N. (2009). Risk of neonatal hyperbilirubinemia in babies born to 'O' positive mothers: a prospective cohort study. *Kathmandu University Medical Journal*, 7, 11-15.

- Keren, R., Bhutani, V. K., Luan, X., Nihtianova, S., Cnaan, A. & Schwartz, J. S. (2005). Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 415-421.
- Keren, R., Luan, X., Friedman, S., Saddlemire, S., Cnaan, A. & Bhutani, V. K. (2008). A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*, 121, 170-179.
- Köster, H. (2010). Der Neugeborenenikterus in der häuslichen Wochenbettbetreuung. *Die Hebamme*, 23, 88-97.
- Lease, M. & Whalen, B. (2010). Assessing jaundice in infants of 35-week gestation and greater. *Current Opinion in Pediatrics*, 22, 352-365.
- Maisels, M. J., Bhutani, K. V., Bogen, D., Newman, T. B., Stark, A. R. & Watchko, J. F. (2009). Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: An update with clarifications. *Pediatrics*, 124, 1193-1198.
- Mändle, C. & Opitz-Kreuter, S. (2007). *Das Hebammenbuch* (5. Auflage). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Murken, A. H. (2003). *Lehrbuch der Medizinischen Terminologie* (4. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Pschyrembel® (2007). *Klinisches Wörterbuch* (261. Auflage). Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Sarici, S. Ü., Sedar, M. A., Korkmaz, A., Erdem, G., Oran, O., Tekinalp, G., . . . Yigit, S. (2004). Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*, 113, 775-780.
- Schröder, E. (2000). *Fachwörter – Humanmedizin*. Bad Homburg vor der Höhe: Verlag Gehlen.
- Stahl, K. (2008). *Evidenzbasiertes Arbeiten. Beilage Hebammenforum*. Karlsruhe: BDH/Bund Deutscher Hebammen.
- Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 114, 297-316.

Zimmermann, U. (2009). *Bilirubinstoffwechsel* [PDF Dokument]. Heruntergeladen von http://elearning.zhaw.ch/moodle/mod/resource/view.php?id=102066&subdir=/Woche_50

A Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Cephalo-kaudale Progression nach Kramer (Zimmermann, 2009, S.15, Folie 30)

Abbildung 2. Bhutani Kurve (Arlettaz et al, 2006, S. 27)

Abbildung 3. Behandlungsindikatoren (Arlettaz et al., 2006, S. 28)

Abbildung 4. Modell mit Bilirubinperzentile und Gestationsalter (Gonçalves et al., 2011, S. 128)

B Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. BIND – Score (Mändle & Opitz-Kreuter, 2007, S. 704)

Tabelle 2. Laboruntersuchungen beim Kind (Arlettaz et al, 2006, S. 26)

Tabelle 3. Suchdokumentation

Tabelle 4. Überblick der Hauptstudien

C Glossar

Begriff	Bedeutung
A	
Ambulante Geburt	Spitalausritt innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt
Anämie	Verminderter Hämoglobingehalt des Blutes; Ursachen können sein: hoher Blutverlust, verminderte Produktion von Erythrozyten; Eisenmangel, Mangel an Vitamin B12, Vitamin B6 und Folsäure
Apathie	Teilnahmslosigkeit
Apnoe	Atemstillstand
Asphyxie	Pulslosigkeit
Azidose	Störung des Säure-Base-Haushaltes im Blut. pH-Wert Abfall unter 7.36
B	
Basalganglien	Teile des motorischen Nervensystems
Beta-Glukuronidase	Enzym, das Beta-Glukuronide spaltet
Bilirubin (engl. bilirubin, lat. ruber rot)	Abbauprodukt des Häm
Bilirubin, direkt	= wasserlösliches Bilirubin = konjugiertes Bilirubin = atoxisch ist nicht an ein Protein gebunden direkt: direkt in der Labormessung bestimmbar
Bilirubin, frei	freies nicht proteingebundenes wasserunlösliches Bilirubin tritt auf, wenn zuviel wasserunlösliches Bilirubin anfällt, sodass das Bindungsprotein Albumin nicht mehr ausreicht oder das Bilirubin durch Übersäuerung oder Medikamente vom Albumin verdrängt wird. Es kann die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden, ins Gehirn eindringen und dieses schädigen
Bilirubin, gesamt	Direktes und indirektes Bilirubin zusammen
Bilirubin, indirekt	= wasserunlösliches Bilirubin = fettlöslich = unkonjugiertes Bilirubin zum Transport im Blut an Protein (Albumin) gebunden indirekt: an Protein gebunden, in Labormessung nur indirekt bestimmbar

Begriff	Bedeutung
Bilirubinbett	Bett, bei dem das Neugeborene von unten mit blauem Licht bestrahlt wird. Es trägt einen speziellen Anzug um möglichst viel Haut zu bestrahlen, aber doch genügend Wärme hat. Zum Stillen/„Schöpfeln“ und Pflegen kann der Säugling herausgenommen werden
Bilirubinzephalopathie	Bilirubin-induzierte neurologische Toxizität und Dysfunktion, die sich klinisch mit Lethargie, muskulärer Hypotonie, schlechtem Trinkverhalten, und später mit muskulärer Hypertonie, Opisthotonus, Irritabilität, schrillum Schreien und Krämpfen manifestiert
Bilirubinometer	Messgerät zur transkutanen Bilirubinbestimmung
Bilis	Galle, Gallenflüssigkeit
Bronze-Baby-Syndrom	Entsteht bei Phototherapie bei direkter Hyperbilirubinämie, kindliche Hautfarbe nimmt einen Bronze-Farbton an
C	
Cephalo-kaudal	von Kopf her abwärts
Colon	Hauptteil des Dickdarms
Coombstest, direkt	Serologischer Nachweis inkompletter Antikörper an der sensibilisierten Erythrocytenoberfläche
Choreoathetische Lähmungen	Kombination von choreatischer und athetotischer Hyperkinese (pathologisch gesteigerte Motorik, v.a. der Skelettmuskulatur, mit zum Teil unwillkürlich ablaufenden Bewegungen) Chorea: extrapyramidales Syndrom mit Hyperkinesen und allgemeiner Hypotonie der Muskulatur Athetose: Erkrankung des extrapyramidalen Systems mit langsamen, bizarr geschraubten Bewegungen, v.a. bei distalen Extremitätenabschnitten
Crigler-Najjar-Syndrom	Autosomal-rezessiv vererbte Hyperbilirubinämie aufgrund einer Mutation des UGT-Genkomplexes
c-Statistik	Fläche unter der ROC-Curve, je näher der Wert bei 1 liegt, desto besser ist das Ergebnis
Cutis	Haut

Begriff	Bedeutung
D	
Defäkation	Stuhlgang
Dehydration	Verlust oder Entzug von Wasser aus Körperzellen oder Gewebe
Diazo-Methode	Dient zur Bestimmung von Bilirubin, dieses, zusammen mit diazotierter Sulfanilsäure, ergibt einen Azofarbstoff mit Indikatoreigenschaften (rot bei neutralem, blau bei alkalischem pH). Konjugiertes Bilirubin reagiert sofort (daher der Name direktes Bilirubin), unkonjugiertes Bilirubin erst nach Zusatz eines Akzelerators
E	
Elektrolytlösung	isotone Lösung, beinahe gleiche Elektrolytkonzentration ($\text{Na}^+ > 120 \text{ mmol/l}$) wie im Extrazellularraum
endokrin	in das Blut absondernd
enterohepatischer Kreislauf	Ausscheidung einer zirkulierenden Substanz im Blutkreislauf über die Leber in die Galle, von dort in den Darm und Rückresorption. Die Substanzen können den Kreislauf mehrmals durchlaufen
exzessiv	übermässig
F	
Fetal	Den Fetus betreffend, Zeit von viertem Gestationsmonat bis zur Geburt
Fetus	Ungeborenes Kind
Frühentlassung	Spitalausritt zwischen 24 und 96 Stunden nach der Geburt
Frühgeburt	Geburt vor 37 Schwangerschaftswochen
Formula	Muttermilchersatznahrung
Fotooxidation	Durch Licht ausgelöste Oxidationsreaktion
Frons	Stirn
G	
Galaktosämie	vermehrtes Vorkommen von Galaktose im Blut, angeboren, nach wenigen Lebenstagen unter anderem Erbrechen, Diarrhoe, Anämie, Ikterus oder Proteinurie entstehen
Gallengangatresie	Fehlen der Gallengangöffnung
Gastrointestinalpassage	Magendarmpassage
Gestation-	die Schwangerschaft betreffend

Begriff	Bedeutung
Gesundheitsheft	Heft, bei dem alle Daten des Kindes bis zirka zum sechsten Lebensjahr eingetragen werden können, zum Beispiel Kinderarztbesuche, Mütter-Väter-Beratung, Impfungen etc.
Gilbert-Meulengracht-Syndrom	Autosomal-rezessiv erbliche Mutation im UGT1A1-Gen mit Genlocus 2q37 (codiert für UDP-Glukuronyltransferase)
Gingivas	Zahnfleisch
Globin	Farbloser Proteinanteil von Hämoglobin
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel	X-chromosomal erbliche Form der Erythrozytenenzymopathien, bei der die Bildung von NADPH ₂ u. die Reduktion von oxidiertem Glutathion (kann unter anderem zu einer Hämolyse führen) in den Erythrozyten vermindert ist
Gravidität	Schwangerschaft
Guthrietest	Bluttest, bei dem das Kind auf sechs Hormon- und Stoffwechselkrankheiten untersucht wird, findet zwischen 72-96 Stunden nach der Geburt statt

H

Häm	Farbstoffanteil des Hämoglobins mit Eisenatom; wichtig für den Sauerstoff und Kohlendioxidtransport
Hämatokrit	Anteil der zellulären Bestandteile im gesamten Blut in Vol.%
Hämolyse	Auflösung der Erythrocyten durch Zerstörung ihrer Zellmembranen mit Austritt von Hämoglobin
Hepar	Leber
Hydrolysatnahrung	Hypoallergene Muttermilchersatznahrung
hyperton	Erhöhter Tonus
Hypoalbuminämie	Zu wenig Albumin
Hypoglykämie	Erniedrigter Blutzuckerspiegel unter 50mg%
hypoton	Verminderter Tonus
Hypoxie	Sauerstoffmangel im Körpergewebe

I

Icterus neonatorum (engl. jaundice of the newborn)	Neugeborenenengelbsucht
Icterus gravis	Verstärkter Ikterus
Icterus praecox	Ikterusbeginn innerhalb der ersten 24 Stunden p.p., meist Entstehung durch Hämolyse, die intrauterin begann

Begriff	Bedeutung
Icterus prolongatus	Ikterus länger als acht Tage, evtl. Hinweis auf Gallengangatresie oder Hypothyreose
Ikterus (engl. icterus, jaundice)	Gelbsucht
Inkompatibilität	Unverträglichkeit
Inkubator	Geschlossenes Gerät zur Aufnahme von Frühgeborenen
Intestinum	Darm
Intrauterin	Innerhalb des Uterus
J	
K	
Kephalhämatom	Hämatom zwischen Knochenhaut und Knochen (bei Neugeborenen an Kopf)
Kernikterus	gelbe Ablagerungen im Gehirn (Basalganglien), auch Bezeichnung der chronischen und definitiven neurologischen Folgen einer Bilirubinenzephalopathie. Die wichtigsten klinischen Zeichen sind Schwerhörigkeit, Athetose und Zerebralparese
Klinik	Aussehen, Erscheinung und Verlauf eines Phänomens
Kreuzprobe	Prüfung der Verträglichkeit von Spender- und Empfängerblut vor einer Bluttransfusion
L	
Lactase	Enzym, das Zucker hydrolysiert
Laktation	Produktion von Muttermilch
Large for gestational age (LGA)	hypertrophes Neugeborenes (Riesenkind): das Gewicht für eine bestimmte Gestationsdauer liegt über dem 90. Perzentil
Lasix ®	Arzneistoff, Diuretika
Lethargie	Schlafsucht, starke Schläfrigkeit mit Bewusstseinsstörung
M	
Mekoniumilleus	Verschluss des Ileums (Krummdarm) mit Mekonium (Kindspech)
Metabolisch	den Stoffwechsel betreffend
Miktion	Blasenentleerung
Morbidität	Krankheitshäufigkeit innerhalb eines Bevölkerungskreises

Begriff	Bedeutung
Morbus haemolyticus neonatorum	Bei Rhesus- oder Blutgruppeninkompatibilität gehen Antikörper (AK), die im maternalen Blut gebildet wurden, über die Plazenta zum Kind. Die AK gegen fetale Blutgruppenmerkmale zerstören die Erythrozyten, eine Hämolyse, Anämie und Hyperbilirubinämie mit schweren Folgen tritt auf. Unreife, kernhaltige Erythroblasten (Vorstufe Erythrozyten) werden zur Kompensation gebildet
Mortalität	Sterblichkeit
N	
Neonatologie	Station einer Klinik, auf der die Neugeborenen behandelt werden
Neuron	Nervenzelle
O	
Obstruktiv	Verstopfend
Opisthotonus	Rückwärtsbewegung des Kopfes mit Überstreckung der Extremitäten
Oxytocin	Hormon, wird im Hypothalamus gebildet, ist für Milchproduktion und Uteruskontraktion verantwortlich
P	
Partus	Geburt
Perinatal	Zeitraum unter der Geburt
Photometrisches Verfahren	physikalisches Verfahren, dient zur Konzentrationsbestimmung gelöster oder fein verteilter Stoffe
Photoisomerisation	Überführung in isomere Verbindungen durch Licht, Molekulargewicht bleibt gleich, chemisch-pysikalische Eigenschaften werden verändert
Plazenta	Mutterkuchen
Polyglobulie	Vermehrung der Erythrozyten im Blut
Polyzythämie	Wucherung im Knochenmark; betrifft überwiegend die Erythrozytenbildung, Erhöhung bis auf 7-9 Millionen/Liter
Postnatal	nach der Geburt, Bezug aufs Neugeborene
Pränatal	vor der Geburt
Puerperium	Wochenbett
Q	

Begriff	Bedeutung
R	
Receiver operation characteristic curve (ROC-curve)	Statistischer Test, wird zur binären Klassifikation oder Diagnostik verwendet. Das Verhältnis zwischen „true positives“ (richtig Positiven) und „false positives“ (falsch Positiven) wird graphisch dargestellt.
Renes	Nieren
Retikulozyten	Vorstufe der Erythrozyten, mittels Spezialfärbung erkennbar im Labor
Risikoassessment	Beurteilung des Risikos
S	
Sectio	Kaiserschnitt / Schnittentbindung
Sepsis	Blutvergiftung
Skleren	Lederhaut, äussere Hülle des Auges
Small for gestational age (SGA)	hypotrophes Neugeborenes (Mangelgeborenes): das Gewicht für eine bestimmte Gestationsdauer liegt unterhalb des 10. Perzentils
Stercobilin	Gallenfarbstoff
Stercobilinogen	Abbauprodukt von Bilirubin, das im Darm durch bakterielle Reduktion aus Bilirubindiglukuronid oder Urobilinogen entsteht und (zu Sterkobilin reduziert) mit dem Kot ausgeschieden wird
Sternum	Brustbein
subpartal	Unter der Geburt
Systema nervosum	Nervensystem
T	
Termingeburt	Schwangerschaftsdauer von 37+0 - 42+0 Schwangerschaftswochen
Totalserumbilirubin	Siehe Bilirubin gesamt
U	
Urobilin	Abbauprodukt des Bilirubins, das aus Urobilinogen besteht
Urobilinogen	Abbauprodukt des Bilirubins, das im Darm entsteht und teilweise mit dem Urin ausgeschieden wird
V	
Valium ®	Arzneistoff der Gruppe Benzodiazepine relative lange Halbwertszeit, Anwendung: insbesondere als Psychopharmakon zur Behandlung von Angstzuständen, in der Therapie epileptischer Anfälle und als Schlafmittel

Begriff	Bedeutung
vulnerable child syndrom	Länger anhaltende Beziehungsstörung der Mutter zum Kind, häufigere Gesundheitsuntersuchungen und Notfallbehandlungen, Kinder werden häufig früh abgestellt und nie lange alleingelassen
Vaginalgeburt	Geburt, bei dem das Kind durch den Geburtskanal/vaginal geboren wird
Vakuumextraktion (VE)	Operative Geburt mit einer Saugglocke
W	
Wärmebett	Kinderbett, bei dem das Neugeborene auf einer Matte liegt/schläft, bei der man die Temperatur einstellen kann
X	
Y	
Z	
Zirrhose	Umwandlung des Gewebes, Verhärtungen, normale Struktur des Organs wird aufgehoben, evtl. Atrophie
Zyanose	Blauverfärbung vor allem der Lippen und der Fingernägel, auch in Haut und Schleimhaut, durch Sauerstoffmangel im Blut hervorgerufen
3-alpha-20-beta-Pregnandiol	Progesteronabkömmling

D Abkürzungsverzeichnis

BIND	Bilirubininduziertes neurologisches Defizit
BMI	Body Mass Index
G6PD-Mangel	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
LGA	Large for gestational Age
SGA	Small for gestational age
TcB	Transcutanbilirubin
TSB	Totalserumbilirubin
VE	Vakuumextraktion

E Wortzahl

Abstract: 200 Wörter
Arbeit: 8245 Wörter (inkl. Abstract)

F Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Bachelorarbeit selbständig, ohne Mithilfe Dritter und unter Benutzung der angegebenen Quellen verfasst zu haben.

Datum Ossingen, 16.05.2011

Unterschrift

G Danksagung

In erster Linie gebührt mein Dank Eva Studer, die mich während des ganzen Prozesses unterstützt hat, und bei Frau Elisabeth Spiegel-Hefel für die Betreuung und Beratung beim Schreiben dieser Arbeit. Weiter bedanke ich mich bei meinen Kolleginnen und Bekannten, die mir mittels Korrekturlesen und Ratschlägen zu Seite gestanden sind.

Anhang

Der Kommentar der Studien in den Matrixtabellen ist von den Screeningfragen und Anleitung von „Evidenzbasiertes Arbeiten“ von K. Stahl abgeleitet.

Beurteilung der Studie von Keren et al., 2005

Suche	N	Design und statistische Analyseverfahren	Outcome	Bemerkung, Kommentar und Evidenzlevel
Keren, R., Bhutani, V.K., Luan, X., Nihtianova, S., Cnaan, A. & Schwartz, J.S. (2005). Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia. Arch dis Child, 90, Seite 415 – Seite 421	N = 899 ≥36 SSW und ≥2000g oder ≥35 SSW und ≥2500g	Quantitative, retrospektive Beobachtungsstudie mit komparativem Design t – Tests Pearsons χ^2 und Fisher's exact test c-Statistik und receiver operating characteristics curve P < 0.2 für klinische Risikofaktoren zum Erstellen des Modells Signifikante Hyperbilirubinämie: totales Serumbilirubin nach dem Austritt >95ste Perzentile auf dem stunden-spezifischen Bilirubinogramm (nahezu identisch mit der Phototherapiegrenze für Kinder mit mittlerem Risiko von der „AAP Subcommittee on neonatal Hyperbilirubinemia“ Empfehlung (2004)).	signifikante Hyperbilirubinämie ungefähr 11% der Kinder assoziierte Faktoren: Gestationsalter (<38 SSW und ≥40 SSW), large for gestational age (LGA), höhere Risikozone des TSB vor dem Austritt, höheres Geburtsgewicht, Stillen, Stillen und Formula kombiniert, mütterlicher Diabetes, Vakuumextraktion, Gebrauch von Oxytocin (nicht postpartum) und länger andauernder Blasensprung (18h). Verkleinertes Risiko durch small for gestational age (SGA), Parität und Sectio. Risikofaktoren Modell (Faktoren Geburtsgewicht, Gestationsalter <38SSW, Stillen, Stillen und Formula, VE, Gebrauch von Oxytocin) c= 0.71, TSB Risikozonen c= 0.83 Die TSB Risikozonen (Nomogramm) vor Austritt sind genauer als das klinische Risikofaktoren-Score-Modell.	Alle Bilirubinwerte sind Serumwerte Austritt: 48h nach Vaginalgeburt, 72h nach Sectio Kommentar Das Ziel der Studie wird klar formuliert und der zu untersuchende Gegenstand klar definiert, indem die beiden Strategien festgelegt und im Verlauf der Studie vorgestellt werden. Für diese Vergleichsstudie ist der quantitative Forschungsansatz richtig gewählt und als Design ist nur noch eine retrospektive Beobachtungsstudie möglich, da die Forscher die Daten von Neugeborenen aus einer anderen Studie nehmen. Die Säuglinge werden nach Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, wobei bereits Einschränkungen gemacht werden bezüglich der Teilnahme am spitaleigenen Frühentlassungsprogramm und positivem Coombstest. Die Datenerhebung und die ethischen Aspekte sind mangelhaft beschrieben, die statistischen Tests und das Signifikanzniveau benennt. Ergebnisse, Diskussion und Schlussfolgerung sind verständlich und nachvollziehbar. Limitationen: Spektrum-Bias (Form von Selectionbias), da eventuell eher Kinder mit höherem Risiko dem Aufruf zum Nach-Austrittstest folgten, und Verifikations-Bias. Evidenzlevel: 3

Beurteilung der Studie von Keren et al., 2008

Suche	N	Design und statistische Analyseverfahren	Outcome	Bemerkung, Kommentar und Evidenzlevel
Keren, R., Luan, X., Friedman, S., Saddlemire, S., Cnaan, A. & Bhutani, V.K. (2008). A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. <i>Pediatrics</i> , 121, Seite 170 – Seite 179	N=812 ≥36 SSW und ≥2000g oder ≥35 SSW und ≥2500g	quantitative, prospektive Kohortenstudie c – Statistik receiver operating characteristic curve x ² - Test z – Score P < 0.05 Signifikante Hyperbilirubinämie: Totale Bilirubinhöhe ≥1mg/dl auf der stundenspezifischen Phototherapiegrenze-Empfehlung von der American Academy of Pediatrics (2004)	Signifikante Hyperbilirubinämie: 6% Starke Assoziation mit signifikanter Hyperbilirubinämie hat das Nomogramm mit den Bilirubinzonen vor dem Austritt leichtere Assoziation: - Gestationsalter <38 SSW - Stillen, - Stillen und Formula (stärker verbunden mit signifikanter Hyperbilirubinämie als Stillen allein) - Kramerregel Ikterus Grad 4 und höher (nur bei nicht afro-amerikanischen Kindern) Erniedrigtes Risiko - Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft - afro-amerikanische Herkunft Klinisches Risikofaktorenmodell (Gestationsalter, beabsichtigte Fütterungsmethode, afro-amerikanische Herkunft, Ikterusausmass und Geschlecht) c= 0.91 Nomogramm mit Bilirubinzonen vor dem Austritt c= 0.88 (z-Score c= 0.92) Nomogramm kombiniert mit Gestationsalter und Gewichtsverlust pro Tag im Prozentsatz c= 0.96 = statistisch signifikant	Totales Serumbilirubin gemessen wenn der transkutane Wert ≥12mg/dl Maximal 6 Neugeborene pro Tag rekrutiert, Randomisierung wegen afro-amerikanischer Herkunft Kommentar Das Ziel der Studie wird klar formuliert, die Forschungsfrage begründet der zu untersuchende Gegenstand definiert. Der quantitative Ansatz und das Forschungsdesign sind richtig gewählt. Die Eltern der Neugeborenen wurden nach der Ethnie-Randomisierung angefragt. Da die Ethnie selbst ein Risikofaktor, deshalb ist dieses Auswahlverfahren geeignet. Zudem bestehen die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Datenerhebung, die ethischen Aspekte und die Datenanalyse werden gut und zum Teil ins Detail beschrieben. Das Signifikanzniveau wird benannt. Die erhobenen Daten sind nicht alle in den Ergebnissen weiterverwendet worden, im Text sind mehr Informationen als in den Tabellen, die Darstellung ist klar und verständlich. Die Diskussion ist umfassend und zieht auch andere Studien mit ein. In der Schlussfolgerung ist das Wichtigste zusammengefasst, das Ziel der Studie beantwortet. Limitationen: Stichprobengröße Sie erlaubt den Forschern, und dass einige Kinder vor der Bestimmung der

Fortsetzung Beurteilung der Studie von Keren et al., 2008

Suche	N	Design und statistische Analyseverfahren	Outcome	Bemerkung, Kommentar und Evidenzlevel
				Outcomekriterien eine Phototherapie erhalten. Weiter sind fast die Hälfte der Neugeborenen der afro-amerikanischer Ethnie angehörig.
				Evidenzlevel: 3

Beurteilung der Studie von Gonçalves et al., 2011

Suche	N	Design und statistische Analyseverfahren	Outcome	Bemerkung, Kommentar und Evidenzlevel
Gonçalves, A., Costa, S., Lopes, A., Rocha, g., Guedes, M.B., Centeno, M.J., Silva, J., Silva, M.G., Severo, M. und Guimarães, H. (2011) Prospektive validation of a novel strategy for assessing risk of significant hyperbilirubinemia. Pediatrics, 127, Seite 126 – Seite 131	N= 396 ≥ 35 SSW und ≥ 2500g Oder ≥ 36 SSW und Gewicht ≥2000	Quantitative, prospective Beobachtungsstudie Binominal distribution method Relative Risk Classifications trees Receiver operating characteristic cuves Signifikanzniveau nicht benannt Signifikante Hyperbilirubinämie: Totale Bilirubinhöhe ≥1mg/dl auf der stundenspezifischen Phototherapiegrenze-Empfehlung von der American Academy of Pediatrics (2004)	Signifikante Hyperbilirubinämie: 11% Relatives Risiko von 7.05 und 44.51 für die 75ste-95ste und > 95ste Perzentile, respektive, verglichen mit <75ste Perzentile. Kombiniertes Modell (Nomogramm und Gestationsalter) besitzt höchste Vorhersagegenauigkeit (signifikant) im Vergleich zu Nomogramm alleine Im Kombinationsmodell haben Säuglinge mit sehr tiefem Risiko ein Risiko von 1.3% eine signifikante Hyperbilirubinämie zu entwickeln, die mit tiefem Risiko 3.4% und die in der Hochrisikogruppe ein signifikantes Risiko von 47.5%	Totales Serumbilirubin gemessen wenn der transkutane Wert ≥12mg/dl Wenig afro-amerikanische Kinder vorwiegend weisse (europäische) Population Kommentar In dieser Studie wird das Ziel genau beschrieben, die Forschungsfrage begründet und der zu untersuchende Gegenstand erklärt. Der quantitative Forschungsansatz mit dem Design Beobachtungsstudie ist gut gewählt. Die Eltern der Säuglinge wurden mündlich angefragt und erhielten schriftliche Informationen. Zum Auswahlverfahren werden die Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben, eine Randomisierung ist nicht bekannt. Die Datenerhebung ist ausführlich dargestellt. Ethische Aspekte und die Analyseverfahren sowie das Signifikanzniveau sind lückenhaft beschrieben. Die Ergebnisse, die Diskussion und die Schlussfolgerung sind klar, verständlich und nachvollziehbar. Limitationen: Kosteneffektivitätsdaten für das kombinierte Model fehlen und die Teilnehmeranzahl (zu klein um umfängliche Aussagen zu tätigen).
				Evidenzlevel: 3

