Redaktion

R. Berner, Dresden
B. Koletzko, München
W. Sperl, Salzburg

CrossMark

Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Almuthe C. Hauer

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, GPGE-zertifiziertes Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Indirekte Hyperbilirubinämie Labor- und klinische Differenzialdiagnostik

Zusammenfassung

Bei der indirekten Hyperbilirubinämie ist der Wert des Gesamtbilirubins erhöht, mit einem Anteil des direkten Bilirubins $< 15\%$. Klinisches Leitsymptom ist der prä- oder intrahepatische Ikterus. Beim Neugeborenen ist die Bilirubinenzephalopathie (Kernikterus) eine gefürchtete Komplikation, sodass stets zwischen häufigem physiologischem und seltenerem pathologischem Ikterus (Ikterus praecox, Ikterus gravis, Ikterus prolongatus) unterschieden werden muss, um rasch zu behandeln. Empfohlen sind ein ergebnisgesteuertes Stufenscreening mit systematischen Bilirubinmessungen (transkutan/invasiv), die Beurteilung des Messwerts anhand altersbezogener Nomogramme und die differenzierte Diagnostik in zeitlicher Korrelation zum Auftreten der indirekten Hyperbilirubinämie. Genetisch bedingte primäre Störungen des Bilirubinmetabolismus unterschiedlichen Schweregrads (Meulengracht-Syndrom; Crigler-Najjar-Syndrom Typen I und II) manifestieren sich initial auch als indirekte Hyperbilirubinämie.

Schlüsselwörter

Bilirubin · Ikterus (neonatorum) · Meulengracht-Syndrom · Crigler-Najjar-Syndrom · Fototherapie

Das unkonjugierte Bilirubin reagiert in einer Diazoreaktion indirekt

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie Prinzipien des Bilirubinmetabolismus sowie Definitionen und Grenzwerte der indirekten und direkten Hyperbilirubinämie.
- sind Ihnen Pathomechanismen und klinische Manifestationen des prä- und des intrahepatischen Ikterus in Abgrenzung zum posthepatischen Ikterus bekannt.
- wissen Sie, welche klinischen und laborchemischen Untersuchungen zur Differenzialdiagnostik eines pathologischen Ikterus nötig sind.
- sind Sie in der Lage, die Therapie eines Ikterus neonatorum leitliniengerecht einzuleiten.
- verfügen Sie über Basiswissen zu Ursachen, Diagnostik, Therapien und Prognose jener primären Bilirubinstoffwechselstörungen, die durch die indirekte Hyperbilirubinämie auffallen.

Bilirubin, -bildung und -ausscheidung

Bilirubin (lat. „bilis“: Galle, „ruber“: rot), gelbes Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin, ist der wesentliche **Gallenfarbstoff**. Es kommt in menschlichem, tierischem und pflanzlichem Organismus vor und wurde 1942 von Hans Fischer synthetisiert, der für Arbeiten zu Struktur von Blut- und Pflanzenfarbstoffen sowie Häminsynthese mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet worden war.

Bilirubin entsteht beim Abbau „überalterter“ Erythrozyten durch Makrophagen; täglich fallen ~300 mg an. Da es fett-, aber nicht wasserlöslich ist, wird es für den Transport im Blut nichtkovalent an Albumin gebunden und gelangt so in die Leber. Dieses nichtkovalent gebundene, unkonjugierte Bilirubin reagiert in einer Diazoreaktion indirekt und wird auch als „indirektes Bilirubin“ bezeichnet (Anm.: Bilirubin kann auch kovalent an Albumin gebunden sein: „ δ -Bilirubin“). Indirektes Bilirubin wird in der Leber durch das Enzym UDP-Glucuronyltransferase 1-A1 (UDP-GT1-A1) konjugiert und damit wasserlöslich. Das **konjugierte Bilirubin** reagiert in der Diazoreaktion direkt („direktes Bilirubin“). Es wird über die Gallenwege sezerniert und gelangt in den Darm; hier wird es zu Uro- und Sterkobilinogen abgebaut. Beide Abbauprodukte werden zu ~80 % über den Stuhl ausgeschieden, unterliegen aber zu ~20 % dem „enterohepatischen Kreislauf“, werden also teils rückresorbiert (▣ Abb. 1; ▣ Tab. 1).

Unconjugated hyperbilirubinemia. Laboratory and clinical differential diagnostics

Abstract

Unconjugated hyperbilirubinemia is characterised by an increased total serum bilirubin, with a direct bilirubin of <15%. Jaundice of pre- or intrahepatic origin is the main clinical symptom. The most dangerous complication is bilirubin encephalopathy (kernicterus), particularly in neonates. Thus, it is essential to differentiate between the more frequent physiological and the much rarer pathological jaundice in order to initiate treatment in a timely manner. A stepwise screening guided by results is recommended: This includes systematic transcutaneous/invasive bilirubin measurements, assessment of measured values using age-related nomograms and differentiated diagnostics in a time-dependent correlation with the indirect hyperbilirubinemia's onset. Genetically determined disorders of bilirubin metabolism with varied degrees of severity (Gilbert disease; Crigler-Najjar syndrome I, II) also present initially with unconjugated hyperbilirubinemia.

Keywords

Bilirubin · (Neonatal) jaundice · Meulengracht syndrome · Crigler-Najjar syndrome · Phototherapy

Abb. 1 ▲ Bilirubinbildung und -ausscheidung

Hyperbilirubinämie

Definitionen und Grenzwerte

Durch vermehrten Anfall oder verminderte Ausscheidung des Bilirubins kommt es zuerst zum Anstieg des Bilirubinwerts im Serum ($>1,1 \text{ mg/dl}$ [$>18,8 \mu\text{mol/l}$]), der „Hyperbilirubinämie“, sodann zum Austritt von Bilirubin durch das Gefäßendothel und zur Einlagerung ins Gewebe. Für die Einschätzung ursächlicher Erkrankungen ist die Unterscheidung in indirekte und direkte Hyperbilirubinämie essenziell:

Bei der indirekten Hyperbilirubinämie ist der Gesamtserumbilirubin(GSB)-Wert erhöht und der Anteil direkten Bilirubins beträgt $<15\%$ des GSB (meist ohne Angabe eines Referenzbereichs, da es sich um einen Rechenwert handelt: indirektes Bilirubin = GSB – Wert des direkten Bilirubins). Bei der **direkten Hyperbilirubinämie** ist der GSB ebenfalls erhöht, aber der Anteil direkten Bilirubins beträgt $>15\%$ des GSB ($= >0,25 \text{ mg/dl}$ [$>4,3 \mu\text{mol/l}$]; [1]).

Generell gelten bei Abweichungen die Referenzbereiche des bestimmenden Labors und bei Säuglingen mit Neugeborenenikterus völlig andere Referenzbereiche, die sich mit jedem Lebenstag ändern.

Leitsymptom „Ikterus“

Klinisches Leitsymptom der Hyperbilirubinämie ist der Ikterus (altgriech. „Ικτερος“: Gelbsucht), mit einer Gelbfärbung von Skleren, Haut und Schleimhaut: Die Farbveränderung ist ab einem GSB von $\sim 2 \text{ mg/dl}$ ($>34,2 \mu\text{mol/l}$) – dem Doppelten der Norm – sichtbar. Diese zeigt sich zunächst an den **Skleren** (Sklerenikterus), bei weiterem GSB-Anstieg dann an Haut und Schleimhaut.

Wesentliche Abläufe des Bilirubinstoffwechsels finden in der Leber statt, weshalb ein Ikterus je nach **Störungslokalisation** wie folgt eingeteilt werden kann:

- prähepatisch: Ursache „vor der Leber“,
- intrahepatisch: Leberschädigung oder -funktionsstörung und
- posthepatisch: Störung im der Leber nachgeschalteten Gallengangssystem.

Diese Klassifizierung erlaubt Rückschlüsse auf Ursachen und damit Differenzialdiagnosen (▣ Abb. 3, 4 und 5).

Bei der indirekten Hyperbilirubinämie beträgt der Anteil des direkten Bilirubins $<15\%$ des insgesamt erhöhten GSB

Die Gelbfärbung beim Ikterus ist ab dem Doppelten des GSB-Normwerts sichtbar

Die beim Neugeborenen wegen relativer Unreife eingeschränkte Aufnahme des Bilirubins in die Leber führt zum Icterus neonatorum

Tab. 1 Indirektes vs. direktes Bilirubin

Unkonjugiertes (indirektes) Bilirubin	Konjugiertes (direktes) Bilirubin
– Im Plasma	– In der Galle
– An Albumin gebunden	– An Glucuronsäure konjugiert
– <i>Nicht</i> an Glucuronsäure konjugiert	
– Hohes Molekulargewicht	– Niedriges Molekulargewicht
– <i>Nicht</i> über die Nieren filtrierbar	– Über die Nieren filtrierbar
– <i>Nicht</i> polar	– Polar
– <i>Nicht</i> im Plasma löslich	– Im Plasma löslich
– Kann Blut-Hirn-Schranke passieren	– Kann Blut-Hirn-Schranke <i>nicht</i> passieren
– Ergibt indirekte Van-den-Bergh („Diazo“-) Reaktion	– Ergibt direkte Van-den-Bergh („Diazo“-) Reaktion

Prähepatischer Ikterus

Der prähepatische wird auch als **hämolytischer Ikterus** bezeichnet, da indirektes Bilirubin u. a. bei Hämolyse vermehrt anfällt, s. „Icterus haemolyticus neonatorum“ im Abschn. „[Schwere] indirekte Hyperbilirubinämie, Patientenalter < 24 Lebensstunden“. Typischerweise ist der Wert des indirekten Bilirubins erhöht (> 80 % des GSB).

Wesentliche Ursachen eines prähepatischen Ikterus sind:

- beeinträchtigte Erythrozytenfunktion/-synthese (megaloblastäre/sideroblastische Anämie),
- Erythrozytenschädigung (Bleiintoxikation),
- ineffektive Hämatopoese mit verstärktem Hämoglobinabbau/verstärkter Hämolyse (intra-/extravaskuläre Hämolyse, hämolytische Anämien, Rhabdomyolyse, Verbrennungen).

Intrahepatischer Ikterus

Da mehrere Schritte des Bilirubinmetabolismus in der Leber erfolgen, gibt es verschiedene Entstehungsmöglichkeiten des intrahepatischen Ikterus. Grundsätzlich sind die **Hepatozyten** funktionell beeinträchtigt (gestörte Bilirubinaufnahme bzw. -konjugation oder -sekretion). Folgende Abläufe können betroffen sein:

- Aufnahme des Bilirubins in die Hepatozyten,
- Konjugation des Bilirubins (bei Störungen des Bilirubinmetabolismus),
- Transport des konjugierten Bilirubins aus den Hepatozyten hinaus,
- intrahepatische Sezernierung des Bilirubins (aus Gallenkanälchen in Gallengänge).

Die Aufnahme des Bilirubins in die Leber ist bei Neugeborenen wegen relativer Unreife eingeschränkt und führt zum Icterus neonatorum. Die **Bilirubinkonjugation** ist bei primären ([Gilbert-] Meulengracht-Syndrom) oder sekundären Störungen (Leberparenchymschaden im Rahmen von intrahepatischer Cholestase, Cholangitis, Virushepatitis, Leberzirrhose, Intoxikation) beeinträchtigt, wobei Letztere auch Transport- oder Sezernierungsprobleme bedingen.

Posthepatischer Ikterus

Der posthepatische Ikterus mit Anstieg des direkten Bilirubins wird vollständigshalber erwähnt: Ursache dieses „cholestatischen“ Ikterus ist der gestörte Galleabfluss aus der Leber (z. B. aufgrund von Choledocholithiasis, Tumoren des Duodenums, Pankreas, der Gallenblase).

Die für die Pädiatrie bedeutsamste Ursache ist die **extrahepatische Gallengangsatresie**. Deren Diagnose ist beim reifen Neugeborenen bis zum Alter von maximal 8 Lebenswochen zu stellen, um die primäre Therapie zeitgerecht umsetzen zu können (Kasai-Operation, [2]).

Icterus neonatorum

Der Icterus neonatorum ist eine Kombination aus prä- und intrahepatischem Ikterus (■ **Abb. 2**):

- Aufgrund des Abbaus des fetalen Hämoglobins, der auf 70 Tage verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten und reduzierter Eiweißbindung fällt mehr indirektes Bilirubin an.
- Beim reifen Neugeborenen beträgt die Aktivität der UDP-Glucuronyltransferase nur 1 % des Erwachsenenwerts, sodass die Konjugation des Bilirubins eingeschränkt ist.

Abb. 2 ▲ Bilirubinmetabolismus beim Neugeborenen

- Über den enterohepatischen Kreislauf wird mehr Bilirubin rückresorbiert, u. a. aufgrund der verzögerten Darmpassage, aber auch aufgrund der Abspaltung durch intestinale Mikrobiota.

Meist handelt es sich um einen **physiologischen Ikterus**, der epidemiologischen Daten zufolge fast jedes Neugeborene betrifft und ohne klinische Relevanz ist.

Da der neonatale Ikterus aber Zeichen einer ernsthaften Erkrankung sein kann, ist dies der häufigste Grund, Säuglinge erneut stationär aufzunehmen. Dabei geht es stets um die Differenzierung zwischen physiologischem und pathologischem Ikterus: Klinisch fallen die Kinder durch unterschiedlich ausgeprägte Gelbfärbung der Skleren und der Haut auf (■ **Abb. 6**). Laborchemisch wird meist eine milde indirekte Hyperbilirubinämie gefunden:

Bei reifen Neugeborenen beträgt der GSB durchschnittlich 5–6 mg/dl (85,5–102,6 µmol/l); als gerade noch tolerabel gelten Werte im Bereich 16 bis 18 mg/dl (273,6–307,8 µmol/l), wobei 299,3 µmol/l als Grenzwert angesehen wird. Im Alter von 72–96 h erreicht der GSB das Maximum, bei Frühgeborenen <37 Wochen etwas später (~7. Lebenstag).

Inwiefern ein Kind ein niedriges, moderates oder hohes Risiko hat, eine schwere Hyperbilirubinämie zu entwickeln, kann anhand von, international unterschiedlich gestalteten, **Nomogrammen** altersbezogener Bilirubinkonzentrationen (transkutan oder invasiv gemessen; in Milligramm pro Deziliter bzw. Mikromol pro Liter) punktuell und im Verlauf eingeschätzt werden. Wichtig ist, dass zusätzliche Risikofaktoren berücksichtigt werden können (■ **Abb. 7**: Blatt zur Einlage ins gelbe Untersuchungsheft; ■ **Tab. 2**).

Der **pathologische Ikterus** des reifen Neugeborenen wird in der deutschsprachigen – nicht aber der angloamerikanischen – Literatur weiter spezifiziert:

- Icterus praecox: GSB >7 mg/dl (>119,7 µmol/l) in den ersten 24 h,
- Icterus gravis (schwere Hyperbilirubinämie): GSB >20 mg/dl (>342 µmol/l),
- Icterus prolongatus: Ikterus >14 Lebenstage.

Bei jeder Form eines pathologischen Ikterus ist die **Bilirubinenzephalopathie** (Kernikterus) die gefürchtetste Komplikation: Dabei führt die massive indirekte Hyperbilirubinämie zu einer schweren Schädigung des Zentralnervensystems (ZNS), da die albuminbindende Kapazität im Organismus überstiegen wird, „freies“ Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke somit passiert und sich

Der neonatale Ikterus kann Zeichen einer ernsthaften Erkrankung sein

Bei reifen Neugeborenen beträgt der GSB durchschnittlich 85,5–102,6 µmol/l

„Freies“ Bilirubin lagert sich selektiv in Basalganglien und Hirnstammkernen ein

Abb. 3 ▲ Prinzipielle Ursachen eines Ikterus

Abb. 4 ▲ Ursachen eines prähepatischen Ikterus

Abb. 5 ▲ Ursachen eines intrahepatischen Ikterus

Abb. 6 ▲ Reifes Neugeborenes, 72 h alt, Gesamtserumbilirubinkonzentration 99,2 µmol/l

Bei 5 % der Betroffenen besteht die Gefahr der chronischen Bilirubinenzephalopathie mit dramatischen Folgen

selektiv in Basalganglien und Hirnstammkernen einlagert. Prinzipiell sollte daher der Bilirubinwert keinesfalls 17,5 mg/dl (299,3 µmol/l) übersteigen; Bilirubinwerte darunter gelten als relativ sicher.

Derzeit geht man davon aus, dass eine **akute Bilirubinenzephalopathie** 0,4–2,7/100.000 Lebendgeborene >34. SSW betrifft [4, 5]. Leitsymptome sind Lethargie, Hypotonie und Trinkschwäche (Phase 1), schrilles Schreien, Retrocollis und Fieber (Phase 2) sowie Stupor, Apnoen und Krampfanfälle (Phase 3; [6]). Den wenigen Studien zufolge sistieren die Symptome bei ~95 % der Kinder. Bei 5 % besteht aber die Gefahr der chronischen Bilirubinenzephalopathie mit dramatischen Folgen (choreoathetische Zerebralparese, sensoneuronale Taubheit, vertikale Blickparese, schwerste psychomotorische Retardierung, einschließlich globale Sprachentwicklungsstörung und autistische Züge, [7, 8]). Der Zeitpunkt des Auftretens einer (schweren) indirekten Hyperbilirubinämie erlaubt Rückschlüsse auf die Ursache. Die Manifestation in den ersten 24 h ist sehr ernst zu nehmen (■ Tab. 3).

(Schwere) indirekte Hyperbilirubinämie

Patientenalter <24 Lebensstunden

Die häufigsten Ursachen einer sich früh manifestierenden schweren indirekten Hyperbilirubinämie sind Infektionen und hämolytische Erkrankungen.

Der „M. haemolyticus neonatorum“ ist dabei von zentraler Bedeutung. Er resultiert aus der Einwirkung mütterlicher Immunglobulin(Ig)G-Alloantikörper auf Erythrozyten des Kindes während der Schwangerschaft bzw. nach der Geburt: Die Mutter ist „vorimmunisiert“ (z. B. durch vorherige Schwangerschaften), und die fetalen kindlichen Erythrozyten tragen das Antigen.

Faltblatt zur Einlage in das gelbe Untersuchungsheft

Name:

Geburtsdatum und -zeit:

Gestationsalter:

Geburtsgewicht:

Blutgruppe Mutter:

Blutgruppe Kind:

G6PD-Mangel:

Direkter Coombs-Test:

Nächste Messungen (ambulant)

Wann:

Wo:

Zone IV: TcB über 95. Perzentile

GSB, Wiederholung der Messung nach 12 h / 6 h*

Zone III: TcB über 75. Perzentile

Wiederholung der Messung nach 24 h / 12 h*

Zone II: TcB über 40. Perzentile

Kontrolltermin nach 48 h / 24 h*

Zone I: TcB unter 40. Perzentile

Kontrolltermin nach 72 h / 48 h*

* bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 38 Wochen, oder solchen mit G6PD-Mangel, positivem oder unbekanntem Coombs-Test gelten jeweils kürzere Zeitintervalle

Biliubinkonzentration – zeitgenaue Einträge:

X Transkutan (TcB),

o Gesamtbiliubin (GSB), blutig gemessen

Abb. 7 ▲ Messungen der Bilirubinkonzentration im Verlauf. G6PD Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. (Aus [3])

Klinische Leitsymptome sind Anämie und Hyperbilirubinämie. Je nach auslösenden Antikörpern gibt es unterschiedliche Entitäten, die eines differenzierten diagnostischen Zugangs bedürfen (**Tab. 2 und 4**):

Rhesusinkompatibilität. Diese Inkompatibilität betrifft das Rhesusfaktorantigen „D“ und entsteht zwischen einer Rh-negativen („dd“) Mutter und einem Rh-positivem („Dd, dD, DD“) Kind: Die Rhesus-D-Negativität der Mutter kann im kindlichen Organismus eine Hämolyse variabler Ausprägung bewirken – von milder Anämie über Hepatosplenomegalie (kompensatorisch gesteigerte extramedulläre Blutbildung) bis zum Vollbild des Hydrops fetalis mit progredientem schwerem Ikterus.

Seit Einführung der **Rhesusprophylaxe** bei Rh-negativen Frauen ist der M. haemolyticus neonatorum durch Anti-D-Antikörper in Industrienationen selten geworden, und das Risiko einer Rh-negativen Frau, durch eine Schwangerschaft mit ihrem Rh-positiven Kind immunisiert zu werden, beträgt unter 0,1 % (seltene Unverträglichkeiten bei „Rhesus-Buchstaben“ wie Anti-c, Anti-C usw. und im Kell-System [Anti-K] werden vollständigshalber erwähnt).

ABO-Inkompatibilität. Bei Müttern mit Blutgruppe 0 rufen **plazentagängige IgG-Antikörper** gegen die Blutgruppenantigene A und/oder B im kindlichen Organismus eine Hämolyse hervor, wobei die 0 (Mutter)-/A (Kind)-Konstellation sehr häufig ist. Obwohl ~25 % aller Schwangerschaften ABO-inkompatibel sind, wird ein M. haemolyticus neonatorum klinisch nur selten beobachtet (1:100, mit schwerer Hämolyse 1:1000): Häufig bleibt der Hämoglobinwert normal, und eine Hepatosplenomegalie findet sich kaum.

Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD[H]) -Mangel („Favismus“) basiert auf einer Mutation im G6PD-Gen (Xq28), das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase dient der Prävention oxidativer Schädigung (Hämolyse) der Erythrozyten; ihr Mangel ist der „häufigste Erythrozytenenzymdefekt“. Aktuell beträgt die Prävalenz des G6PD-Mangels in West- und Südosteuropa 3 %, in afrikanischen und südasiatischen Staaten (Kongo, Vietnam) sogar 40 % und in den USA, Brasilien und China ~10 % [9]. Daher kommt dieser Entität so große differenzialdiagnostische Bedeutung zu: Wichtigste klinische Manifestation ist der früh auftretende neonatale Ikterus (Cave: **Kernikterus**). Ansonsten variiert die Symptomatik je nach Mutation (allelische Variante) und Geschlecht der Betroffenen von Symptombefreiheit über chronisch-rezidivierende bis zu lebensbedrohlichen hämolytischen Krisen, die eher Jungen und Männer betreffen.

Hereditäre Sphärozytose. Auch diese Erkrankung ist genetisch determiniert (autosomal-dominant). Die Mutation betrifft die skeletalen Proteine der Erythrozytenmembran, sodass die Erythrozyten „sphäroidal“ konfiguriert und – z. B. bei der Milzpassage – leichter hämolysierbar sind. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt bei Kaukasiern 1:5000 Geburten, und die Bandbreite der klinischen Ausprägung ist groß, mit u. U. ausgeprägtem, teils intermittierendem Ikterus, Anämie unterschiedlicher Schweregrade, Splenomegalie, Gallensteinen, aber auch aplastischen Krisen bei Infektion (Parvo-B19-Virusinfektion).

Die hereditäre Sphärozytose ist insofern bedeutsam, als sie im US-amerikanischen „Kernikterus-Register“ als dritthäufigste ursächliche hämolytische Erkrankung geführt wird. Zudem ist sie die dritthäufigste hämolytische Anämie mit negativem direktem Coombs-Test, die eine Erythrozytentransfusion in den ersten Lebensmonaten notwendig macht [10]: Im klinischen Alltag sollte daher dann an eine hereditäre Sphärozytose gedacht werden, wenn ein Säugling (z. B. bei einer

Tab. 2 Risikofaktoren und Ursachen der schweren Hyperbilirubinämie des Neugeborenen

Risikofaktoren	Ursachen
Frühgeburtlichkeit	–
Geringes Geburtsgewicht	–
Acidose	Geringere Eiweißbindung Blutungen
Verspätete Mekoniumausscheidung	–
Verstärkter Hämoglobinabbau	Blutgruppeninkompatibilitäten Resorption nach Blutungen
Stillprobleme Gewichtsabnahme ~10 %	Dehydration
Neonatale Infektion Sepsis	Verstärkte Hämolyse

Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ist an der Prävention einer oxidativen Schädigung der Erythrozyten beteiligt

Durch ihre sphäroidale Konfiguration hämolysieren die Erythrozyten leicht

Tab. 3 Ursachen der indirekten Hyperbilirubinämie im zeitlichen Zusammenhang

<24 h	2 Tage, einschließlich 14. LT	>14 LT
Hämolyse	Physiologisch	Stillikterus (+ Genpolymorphismus Meulengracht-Syndrom)
Rh-Inkompatibilität	Stillikterus	–
ABO-Inkompatibilität	–	Infektion
G6PD(H)-Mangel	Infektion	–
Hereditäre Sphärozytose	Hämolyse	Hypothyreose
Infektion	Crigler-Najjar-Syndrom	–

G6PD(H) Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, *LT* Lebenstage, *Rh* Rhesusfaktor

Optisch **fett** hervorgehoben sind die drei häufigsten Ursachen, wobei der Hämolyse naturgemäß unterschiedliche Probleme oder Erkrankungen zugrunde liegen können

Tab. 4 Diagnostik bei Verdacht auf hämolysebedingte indirekte Hyperbilirubinämie (<24 h)

Erkrankung	Basisdiagnostik
Generell	Hämoglobin, Bilirubinwerte, LDH, Retikulozyten (Neugeborene)
Rh-Inkompatibilität	Rh-Faktoren (Mutter, Kind) Blutgruppen (Mutter, Kind) Direkter Coombs-Test
ABO-Inkompatibilität	Direkter Coombs-Test
G6PD(H)-Mangel	G6PD(H)-Aktivität im Erythrozyten (Akutphase)
Hereditäre Sphärozytose	Erythrozytenresistenz (vor Erythrozytenkonzentrat) Blutausstriche (Sphärozyten?)

G6PD(H) Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, *LDH* Laktatdehydrogenase, *Rh* Rhesus

Optisch **fett** hervorgehoben ist die initiale Basisdiagnostik

Infektion) durch **ausgeprägte Anämie** und gleichzeitige indirekte Hyperbilirubinämie auffällt (▣ **Abb. 8**: Sphärozyten).

Patientenalter 2 bis 14 Lebenstage

In diesem Alter ist die häufigste Ursache der physiologische Ikterus, der – kausal nichtgeklärt – bisher im Rahmen von „Adaptationsprozessen“ beobachtet wird und als **Ausschlussdiagnose** gilt. An 2. Stelle ist der Stillikterus zu nennen: Auch hier ist die Ursache unklar, obwohl eine relative Dehydration des Säuglings eine Rolle spielen dürfte. Üblicherweise ist der Ikterus innerhalb weniger Wochen rückläufig. Letztlich können noch Infektionen, unterschiedliche hämolytische Erkrankungen oder ein Crigler-Najjar-Syndrom ursächlich sein (▣ **Tab. 3**).

Patientenalter >14 Lebenstage

Einer indirekten Hyperbilirubinämie, die sich erst nach 14 Lebenstagen (protrahierter Ikterus) manifestiert, liegt ebenfalls am häufigsten ein „Stillikterus“ zugrunde, der bei zusätzlichem (Gilbert)-Meulengracht-Syndrom verstärkt sein kann. Infektionen oder Hypothyreose, seltener auch Galaktosämie, sind weitere wichtige Ursachen (▣ **Tab. 3**).

Initiale Diagnostik

Da hämolytische Erkrankungen die häufigsten Ursachen eines (schweren) Icterus neonatorum sind, ist die Suche nach einer **Alloimmunhämolyse** wesentlich (▣ **Tab. 4**):

- Prinzipiell sollten vorgeburtlich die mütterliche Blutgruppe, einschließlich Rhesus-Faktor (D), und evtl. irreguläre Antikörper untersucht werden.
- Bei Rh-Negativität der Mutter oder, wenn ihre Blutgruppe 0 bzw. unbekannt ist, muss gleich nach der Geburt der Rh-Faktor des Kindes aus dem Nabelschnurblut bestimmt werden.
- Bei Rh-positivem Testergebnis oder Vorliegen irregulärer Antikörper bei der Mutter wird die Blutgruppe des Kindes festgestellt [11].

Der sich erst nach 14 Lebenstagen manifestierenden indirekten Hyperbilirubinämie liegt am häufigsten ein Stillikterus zugrunde

Der direkte Coombs-Test dient dem Nachweis von Antikörpern auf kindlichen Erythrozyten

Im Sinne der sequenziellen Erfassung der Hyperbilirubinämie richtet sich weitere Labordiagnostik nach zusätzlichen Risikofaktoren

Bei einem TcB 307,8 µmol/l muss erneut der GSB-Spiegel bestimmt werden

Als GSB-Grenzwert für den FT-Beginn bei gesunden reifen Neugeborenen im Alter von 72 h gelten 307,8 µmol/l

Zusätzliche Coombs-Tests erlauben eine differenzierte Einschätzung von Ursache und Verlauf: Der direkte Coombs-Test dient dem Nachweis von Antikörpern auf kindlichen Erythrozyten – bei stark positivem Resultat ist mit raschem Bilirubinanstieg zu rechnen [4]. Der **indirekte Coombs-Test** wird zum Nachweis placentagängiger IgG-Antikörper im mütterlichen Serum eingesetzt.

Grundsätzlich kann die indirekte Hyperbilirubinämie über ein einfaches **Screening** diagnostiziert werden – laut American Academy of Pediatrics [4, 12] sollten zunächst das GSB und ergänzend das transkutane Bilirubin („TcB“, z. B. mithilfe von BiliCheck® [Fa. MedCare Visions, Unterschleißheim] oder JM-105® [Dräger Safety, Lübeck]; [4, 13]) bestimmt werden, um Kinder mit einem GSB > 95. altersbezogener Perzentile zu identifizieren. Die 95. Perzentile des blutig gemessenen GSB-Spitzenwerts beträgt beim reifen Neugeborenen ~18 mg/dl (~307,8 µmol/l; [14, 15]).

Im Sinne einer sequenziellen Erfassung der Hyperbilirubinämie richtet sich weitere Labor-diagnostik nach zusätzlichen Risikofaktoren [11]. Zur besseren Erfassung einer Hämolyse, bei Auftreten eines Ikterus < 48 Lebensstunden und vor einer geplanten Fototherapie sind Analysen des Blutbilds mit Differenzialverteilung und Blutaussstrichen, der „Hämolyseparameter“ (Retikulozyten, Laktatdehydrogenase [LDH]) und der Bilirubinfraktionen nötig [16]. Bei **Icterus prolongatus** wird diese Diagnostik um die Analyse der Schilddrüsenfunktionsparameter und den Beutler-Test (Bestimmung der Galaktosekonzentration im Blut: Galaktosämiediagnostik) erweitert. Parallel dazu erfolgen stets die klinische und die laborchemische Reevaluation:

Klinisch ist die **kraniokaudale Ausbreitung** des Ikterus charakteristisch [17]: So entspricht beim reifen Neugeborenen die Gelbfärbung der Fußsohle nach Anämisierung der Haut durch Fingerdruck einem GSB von 12–15 mg/dl (205,2–256,5 µmol/l). Laborchemisch ist wichtig, dass bei einem transkutan gemessenen Bilirubinwert (TcB) > 18 mg/dl (> 307,8 µmol/l) erneut der GSB-Spiegel bestimmt werden muss. Dazu ist das Ergebnis einer israelischen Studie von 282 Säuglingen mit umfassender Diagnostik vor der Fototherapie (FT) interessant: Bei 88 % zeigten sich unauffällige Laborresultate bzw. ein adäquater Bilirubinabfall unter FT. Die verbleibenden 12 % der Säuglinge, also jene mit auffälligen Laborwerten, benötigten zu 45 % eine FT innerhalb von 48 h und wiesen auch nach Beginn der FT ein erhöhtes GSB auf [18].

Initiale Therapie

Durch Anwendung einer FT wird in der Haut eingelagertes Bilirubin zu wasserlöslichem **Lumirubin** umgewandelt und dann ausgeschieden. Der Zeitpunkt des FT-Beginns kann anhand von Verlaufskurven des GSB über die Zeit (Nomogrammen), die es für Neugeborene sowie für Frühgeborene > 35 Wochen gibt und die eine Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren ermöglichen, eingeschätzt werden (■ Abb. 7; [19]): Dabei ist z. B. dem entsprechenden Einlageblatt im gelben Untersuchungsheft (Deutschland) zu entnehmen, ab welcher „GSB-Perzentile“ und in welchen Zeitabständen Messungen erfolgen und wiederholt werden sollten.

In der Regel gilt als Grenzwert für den FT-Beginn bei gesunden reifen Neugeborenen (niedriges Risiko) im Alter von 72 h eine GSB-Konzentration von 18 mg/dl (307,8 µmol/l). Bei jenen Neugeborenen mit mittlerem Risiko (z. B. sonst gesunde Frühgeborene im Alter 35 bis 37 Wochen) beträgt der Grenzwert 16 mg/dl (273,6 µmol/l) und bei jenen Neugeborenen mit höherem Risiko (z. B. Frühgeborene im Alter von 35 bis 37 Wochen mit Risikofaktoren) 14 mg/dl (239,4 µmol/l; ■ Tab. 5 und 6).

Zur praktischen Umsetzung der FT gibt es kein international verbindliches Protokoll – wesentlich sind:

- adäquate Lichtwellenlänge (460–490 nm),
- adäquate Strahlungsdichte und
- Maximierung der exponierten Körperoberfläche.

Abb. 8 ▲ Sphärozyten in einem Blutaussstrich bei Säugling mit indirekter Hyperbilirubinämie und schwerer Anämie

Tab. 5 Bilirubingrenzwerte für den Beginn der Fototherapie

Gestationsalter/Risiko	<24 h	24–72 h	>72 h
>38 ⁺⁰	12 ^a	16	18
Bei 35 ⁺⁰ –37 ⁺⁶	Minus 2		
Bei Risikofaktoren	Jeweiliger Wert minus 2		

^aWert entspricht mg/dl; v. a. Gesamtserumbilirubin (transkutan bestimmtes Bilirubin möglich); + 0 bzw. + 6 = + Gestationstage

Der GSB-Wert ist in variabler Weise rückläufig (6- bis 20 %iger Abfall), die FT wird aber bis zu Werten von 13–14 mg/dl (222,3–239,4 µmol/l) fortgesetzt. Anschließend ist meist keine weitere Hospitalisierung des Kindes notwendig, da rezidivierende Hyperbilirubinämien äußerst selten sind [4].

Primäre Störungen des Bilirubinstoffwechsels

(Gilbert-)Meulengracht-Syndrom (Icterus intermittens juvenilis)

Das (Gilbert-)Meulengracht-Syndrom gehört zu den **hereditären Hyperbilirubinämiesyndromen** und gilt als angeborene Stoffwechselerkrankung. Es wurde nach E. Meulengracht benannt, der wesentlich an seiner Erforschung Teil hatte – obwohl das Syndrom schon um ca. 1900 von A. Gilbert klinisch beschrieben worden war (daher „Gilbert-Meulengracht-Syndrom“).

Bei diesem Syndrom liegt eine autosomal-dominant vererbte Störung des Transports und Metabolismus der UDP-GT1-A1 vor: Die Aktivität des Enzyms ist um ~80 % reduziert, sodass die Bilirubinkonjugation und die Sezernierung über die Galle stark beeinträchtigt sind. Folge ist eine signifikante indirekte Hyperbilirubinämie, ohne dass eine hämolytische oder hepatische Erkrankung vorliegt. Die Prävalenz beträgt 5–12 % (männlich:weiblich: 1,5–7:1), die der Frequenz in betroffenen Familien 5–55 % [20].

Meist sind die Patienten bis auf gelegentliche Müdigkeit symptomfrei. Die Diagnose liegt nahe, wenn bei sonst Gesunden ein leichter Sklerenikterus ohne wesentliche Einschränkung des Allgemeinzustands vorliegt. Oft sind es Jugendliche, die bei Stress oder (gastrointestinalen) Infektion zu wenig gegessen haben, wobei es dann zum Bilirubinanstieg und (rückläufigem) Sklerenikterus kommt.

Klinisch bedeutsam ist die **medikamentenassoziierte Toxizität**: Der Abbau von Medikamenten kann bei Vorliegen des Meulengracht-Syndroms beeinträchtigt sein (z. B. Paracetamol, Chemotherapeutika, Medikamente gegen eine „Human-immunodeficiency-virus“ (HIV)-Infektion; u. a. Blockade des UDP-GT1-A1-Gens).

Erwähnt werden soll auch die Prädisposition für **Cholelithiasis**, v. a. bei Kindern mit zystischer Fibrose. Selten gibt es Kombinationen mit anderen hereditären Ikterusformen (Dubin-Johnson-Syndrom; G6PD[H]-Mangel), die nur molekulargenetisch diagnostiziert werden können, im Hinblick auf das erhöhte Risiko eines Kernikterus aber bedeutsam sind [21].

Diagnostisch charakteristisch – und oft ein laborchemischer Zufallsbefund – ist die Konstellation eines etwas erhöhten Gesamtbilirubins mit 2- bis 5fach über die obere Normgrenze erhöhtem indirektem Bilirubin (Serum, Harn) und normalem direktem Bilirubin. Diskret erhöht können die Werte von Retikulozyten, Haptoglobin oder LDH sein. Der sonographische Befund der Leber ist unauffällig.

Mithilfe von **Provokationstests** kann ein Anstieg des indirekten Bilirubins hervorgerufen werden, z. B. durch 3-tägige hypokalorische Diät oder i. v.-Gabe von 50 mg Nikotinsäure (in ≤4 h Anstieg des Bilirubinwerts um >0,9 mg/dl [>15,4 µmol/l]) über den Ausgangswert hinaus; Sensitivität/Spezifität ~100 % [20].

Der molekulargenetische Nachweis des **UDP-GT1-A1-Promoter-Polymorphismus** ist aber die sicherste diagnostische Methode.

Beim Meulengracht-Syndrom liegt eine autosomal-dominant vererbte Störung des Transports und Metabolismus der UDP-GT1-A1 vor

Bis auf gelegentliche Müdigkeit sind die Patienten symptomfrei

Charakteristisch ist ein 2- bis 5fach oberhalb der Norm erhöhtes GSB mit erhöhtem indirekten und normalem direkten Bilirubin

Crigler-Najjar-Syndrom

Das klinische Bild dieser beiden angeborenen familiären Formen eines **nicht-hämolytischen Ikterus** wurde 1952 von den amerikanischen Pädiatern Crigler und Najjar beschrieben [22]. Es handelt sich um sehr seltene Erkrankungen mit einer kombinierten Prävalenz <1:1.000.000.

Typ I

Dem Crigler-Najjar-Syndrom Typ I liegt ein genetisch bedingtes nahezu völliges Fehlen der UDP-GT1-A1 zugrunde (Erbgang autosomal-rezessiv; [23]). Aufgrund der massiv eingeschränkten Enzymaktivität ist eine schwere indirekte Hyperbilirubinämie mit GSB-Werten von >20 mg/dl (>342 µmol/l) die Folge – ohne hämolysebedingte oder hepatische Ursache. Wesentliche klinische Manifestation ist ein kurz nach der Geburt auftretender **Icterus gravis**, mit rascher Entwicklung eines Kernikterus. Stuhl und Urin sind normal gefärbt, die Galle aber farblos. Der Palpationsbefund von Leber und Milz ist normal, ebenso die Werte der Aminotransferasen. Bisher wurde ein progressiver fataler Krankheitsverlauf beobachtet, mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 18 Monaten. Von den ~200 beschriebenen Patienten erreichten die wenigsten die Pubertät.

Therapeutisch versucht man initial eine rasche Enzyminduktion durch Gabe von **Phenobarbital** (3-mal 60 mg/Tag; [24]). Außerdem ist/sind tägliche, 8- bis 12-stündige Fototherapie, evtl. Blutaustauschtransfusionen oder Plasmapherese empfohlene Therapieansätze [25]. Auch Behandlungsversuche mithilfe der Leber- bzw. **Hepatozytentransplantation** wurden beschrieben [26, 27].

Typ II

Crigler-Najjar-Syndrom Typ II („Arias-Syndrom“) beruht ebenfalls auf einer genetisch determinierten Transport- und Stoffwechselstörung der UDP-GT1-A1 (Erbgang autosomal-dominant). Die Aktivität der UDP-GT1-A1 ist auf 10 % reduziert und die indirekte Hyperbilirubinämie daher nicht ganz so ausgeprägt (6–20 mg/dl [102,6–342,0 µmol/l]). Es finden sich ebenfalls weder gesteigerte Hämolyse noch Lebererkrankungen als Ursachen.

Der Ikterus manifestiert sich während des 1. Lebensjahres, und die Prognose ist recht gut. Vor allem aber der **Pruritus** kann hartnäckig und daher belastend sein. Die Diagnostik wird molekulargenetisch geführt (UDP-GT1-A1-Promotor-Polymorphismus). Bei dieser milder Form wird die tägliche Gabe von Phenobarbital empfohlen [27].

Ausblick

Die Hyperbilirubinämie ist keine eigenständige Krankheit, sondern führendes (**Labor**)-**Symptom** einer Vielzahl von, u. a. ernsten, Erkrankungen unterschiedlichster Ätiologie. Aufgrund der gefürchteten Komplikation des Kernikterus muss v. a. beim Neugeborenen rasch diagnostisch differenziert werden, ob eine schwere (indirekte) Hyperbilirubinämie mit entsprechendem Handlungsbedarf vorliegt. Generell sollte man die „Hyperbilirubinämiesyndrome“ differenzialdiagnostisch insofern stets in Betracht ziehen, als ihre Diagnose unnötige invasive Untersuchungen zum Ausschluss einer vermuteten schweren hepatobiliären Erkrankung vermeiden hilft [27].

Tab. 6 Für Beginn der Fototherapie zu beachtende Risikofaktoren

Risikofaktoren/„eindeutig krankes Kind“	Spezifizierung
Asphyxie	Apgar-Wert 5 ≤ 3
Hypoxämie	O ₂ -Bedarf >40 %
Acidose	pH-Wert < 7,15 länger als 1 h in den letzten 24 h
Aktive Hämolyse	– Positiver Coombs-Test (direkt/indirekt) – Vorliegen mindestens eines der folgenden Faktoren: a) Hämatokrit <45 % b) Hämoglobin <14,5 g/dl c) Icterus praecox d) Bilirubinanstieg unter Fototherapie
Ausgeprägte Sepsis	–
Meningitis	–
Intrakranielle Blutung	ab Grad II
G6PD(H)-Mangel	–

G6PD(H) Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase

Die Aktivität der UDP-GT1-A1 ist auf 10 % reduziert

Aufgrund der Komplikation des Kernikterus muss beim Neugeborenen der Schweregrad rasch diagnostisch differenziert werden

Fazit für die Praxis

- Die indirekte Hyperbilirubinämie ist führendes Laborsymptom sehr heterogener Erkrankungen.
- Beim Neugeborenen ist sie u. U. ein Hinweis auf einen pathologischen Ikterus (*Cave*: Bilirubinenzephalopathie); daher gilt folgende Empfehlung des diagnostischen Stufenscreenings:
  - initial Bestimmung von Hämoglobin, Bilirubin(fractionen), LDH, Retikulozyten und zur Differenzierung hämolytischer Erkrankungen jene der Rh-Faktoren und Blutgruppen (Mutter, Kind),
  - ergänzt durch Coombs-Tests, Messung der G6PD(H)-Aktivität im Erythrozyten und der Erythrozytenresistenz, einschließlich Beurteilung von Blutaussstrichen.
- Andere Ursachen (Dehydrierung, Infektion) erfordern ihre entsprechende Diagnostik.
- Eine Fototherapie wird bei Überschreitung von Grenzwerten der GSB-Konzentration eingeleitet (spezifische Nomogramme).
- Ursächlich können hereditäre Störungen des Bilirubinmetabolismus (Meulengracht- und Crigler-Najjar-Syndrome) sein; diese sind molekulargenetisch zu diagnostizieren und mithilfe eines breiten Therapiespektrums (symptomatisch bis zur Lebertransplantation) zu behandeln.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. A. C. Hauer

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, GPGF-zertifiziertes Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 34/2, 8010 Graz, Österreich
almuthe.hauer@medunigraz.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.C. Hauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Müller H (2013) In: Rodeck B, Zimmer KP (Hrsg) Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Springer, Berlin
2. Dani C, Pratesi S, Raimondi F et al (2015) Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr* 41:69
3. Berns M, Bühner C (2010) *Monatsschr Kinderheilkd* 158:1117. doi:10.1007/s00112-010-2277-2
4. Muchowski KE (2014) Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician* 89(11):873–878
5. Ali R, Ahmed S, Qadir M et al (2012) Icterus neonatorum in near-term and term infants: an overview. *Sultan Qaboos Univ Med J* 12(2):153–605
6. Van Praagh R (1961) Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 28:870–618
7. Shapiro SM (2005) Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 25:54–59
8. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M et al (2010) Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 126:872–878
9. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V et al (2009) The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 42(3):267–278
10. Christensen RD (2015) A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics* 135(6):1107–1114
11. AWMF Guideline d. Gesellschaft für Neonatologie (2015) Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie. S2k-Leitlinie. 024/007: aktueller Stand 08/2015
12. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbiliru-

- binemia (2004) Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 114(4):1138
13. Romagnoli C, Catenazzi P, Barone G et al (2013) BiliCheck vs JM-103 in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia. *Ital J Pediatr* 39:46
  14. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM et al (1999) Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 104:1198–1203
  15. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J et al (2006) The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 117:e855–e862
  16. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM (2011) Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care* 9:884–889
  17. Kramer LI (1969) Advancement of dermal icterus in the jaundiced new-born. *Am J Dis Child* 118:454
  18. Besser I, Perry ZH, Mesner O et al (2010) Yield of recommended blood tests for neonates requiring phototherapy for hyperbilirubinemia. *Isr Med Assoc J* 12(4):220–224
  19. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM (1999) Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 103(1):6–14
  20. Kuntz E, Kuntz HD (2009) *Hepatology: textbook and atlas*. Springer Science & Business Media, Berlin
  21. Kaplan M, Hammerman C (2004) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. Review. *Semin Perinatol* 28(5):356–364
  22. Crigler JF, Najjar VA (1952) Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 10(2):169–180
  23. Sneitz N, Bakker CT, de Knecht RJ et al (2010) Crigler-Najjar syndrome in the Netherlands: Identification of four novel UGT1A1 alleles, genotype-phenotype correlation, and functional analysis of 10 missense mutants. *Hum Mutat* 31:52–59
  24. Rubio Gomez I et al (2016) Phenobarbital in Crigler-Najjar syndrome type 1: a therapeutic option. *An Pediatr (Barc)* 85(2):115–116
  25. Sellier AL (2012) Successful plasmapheresis for acute and severe unconjugated hyperbilirubinemia in a child with crigler najjar type I syndrome. *JIMD Rep* 2:33–36
  26. Ciotti M, Chen F, Rubaltelli FF et al (1998) Coding defect and a TATA box mutation at the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene cause Crigler-Najjar type I disease. *Biochim Biophys Acta* 1407:40–50
  27. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D (2014) Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. Review. *Gastroenterology* 146(7):1625–1638

CME-Punkte sammeln in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter **CME.SpringerMedizin.de** alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

> Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter **www.springermedizin.de/register** registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

> Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf **CME.SpringerMedizin.de** die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

> CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
CME.SpringerMedizin.de

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bieten die e.Med-Kombi-Abos. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos außerdem eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med 30 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter
www.springermedizin.de ⇒ „Abo-Shop“
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche der folgenden Eigenschaften ist charakteristisch für das indirekte Bilirubin?

- ☐ Es ist an Glucuronsäure konjugiert.
- ☐ Es kann die Blut-Hirn-Schranke passieren.
- ☐ Es ist über die Nieren filtrierbar.
- ☐ Es ist Bestandteil der Galle.
- ☐ Es ist im Plasma löslich.

? Welche der folgenden Aussagen trifft zu? Bei der indirekten Hyperbilirubinämie beträgt der Anteil des direkten Bilirubins ...

- ☐ <15 % des GSB.
- ☐ <20 % des GSB.
- ☐ <25 % des GSB.
- ☐ <10 % des GSB.
- ☐ <5 % des GSB.

? Welche der folgenden Komplikationen einer indirekten Hyperbilirubinämie ist am meisten gefürchtet?

- ☐ Symptomatische Anämie
- ☐ Gallensteine
- ☐ Kernikterus
- ☐ Aplastische Krise
- ☐ Splenomegalie

? Welches der angeführten Symptome ist charakteristisch für die chronische Bilirubinenzephalopathie?

- ☐ Irritation
- ☐ Choreoathetische Zerebralparese
- ☐ Schrilles Schreien
- ☐ Opisthotonus
- ☐ Fieber

? Welche der folgenden Erkrankungen bzw. Konstellationen fällt am ehesten durch einen prolongierten Ikterus auf?

- ☐ Rh-Inkompatibilität
- ☐ AB0-Inkompatibilität
- ☐ G6PD(H)-Mangel
- ☐ Hereditäre Sphärozytose
- ☐ Hypothyreose

? Bei einem reifen Neugeborenen ohne zusätzlichen Risikofaktor wird 72 h post partum das GSB bestimmt. Welcher Wert entspricht der 95. Perzentile des Nomogramms und erfordert – auch im Hinblick auf den Beginn einer Fototherapie – eine erneute Messung nach 12–24 h?

- ☐ 10 mg/dl (171 µmol/l)
- ☐ 12 mg/dl (205,2 µmol/l)
- ☐ 16 mg/dl (273,6 µmol/l)
- ☐ 20 mg/dl (342 µmol/l)
- ☐ 22 mg/dl (376,2 µmol/l)

? Welcher GSB-Wert sollte unabhängig von Lebensstunde oder Risikofaktoren nicht überschritten werden?

- ☐ 15 mg/dl (256,5 µmol/l)
- ☐ 16 mg/dl (273,6 µmol/l)
- ☐ 17 mg/dl (290,7 µmol/l)
- ☐ 18 mg/dl (307,8 µmol/l)
- ☐ 20 mg/dl (342,0 µmol/l)

? Bei der klinischen Untersuchung eines 18-jährigen Patienten mit respiratorischer Infektion fällt erstmals eine Gelbfärbung von Mundschleimhaut und Skleren auf. Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg des indirekten Bilirubins auf das 3-Fache des oberen Grenzwerts. Welche der folgenden

Erkrankungen dürfte am ehesten ursächlich sein?

- ☐ Stein im Ductus choledochus
- ☐ Crigler-Najjar-Syndrom
- ☐ Pankreatische Pseudozyste
- ☐ (Gilbert)-Meulengracht-Syndrom
- ☐ Hepatozelluläres Karzinom

? Welche der folgenden Aussagen zum (Gilbert)-Meulengracht-Syndrom trifft zu?

- ☐ Die Prävalenz liegt im Bereich von ca. 10 %.
- ☐ Es liegt eine klare Mädchen- bzw. Frauenwendigkeit vor.
- ☐ Der sonographische Befund des Leberparenchyms ist regelhaft auffällig.
- ☐ Der Abbau von Medikamenten ist nicht betroffen.
- ☐ Die Erkrankung weist einen chronisch-progredienten Verlauf auf.

? Welche der folgenden Aussagen zum Crigler-Najjar-Syndrom Typ I trifft zu?

- ☐ Es handelt sich um ein „familiäres Hyperbilirubinämiesyndrom“ mit autosomal-dominantem Erbgang.
- ☐ Es beruht auf genetisch bedingtem nahezu völligem Mangel an UDP-GT1-A1.
- ☐ Es kann durch Enzyminduktion mittels Phenobarbital gut behandelt werden.
- ☐ Es kann durch intermittierende Fototherapie gut behandelt werden.
- ☐ Es zeigt in der Regel einen relativ benignen Verlauf.