

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. Dominique Singer

Vergleich transkutaner versus kapillärer Bilirubinbestimmung unter Fototherapie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

Vorgelegt von

Sabine Margarete Willers
aus Wuppertal

Hamburg 2016

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 25.07.2016.**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. D. Singer

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. J. Brandner

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Neugeborenenengelbsucht.....	6
1.2	Wirkprinzip der Fototherapie und Darstellung unterschiedlicher Fototherapiesysteme.....	8
1.3	Hohe Variabilität der blutigen Bestimmung des Gesamtbilirubins	10
1.3.1	Unterschiede zwischen Gesamtbilirubinbestimmung im Labor und im Blutgasanalysator.....	11
1.4	Transkutane Bilirubinbestimmung als Screeningmethode.....	13
1.5	Transkutane Bilirubinbestimmung unter Fototherapie	15
2	Zielsetzung	17
3	Patienten und Methoden	18
3.1	Sponsoring und Ethikvotum	18
3.2	Patientenkollektiv	18
3.3	Transkutane Bilirubinbestimmung mittels BiliChek®	19
3.4	Kapilläre Bilirubinbestimmung mittels Blutgasanalysator ABL90 Flex.....	20
3.5	Durchführung der Fototherapie.....	21
3.6	Durchführung der Messungen	21
3.7	Statistische Methoden.....	21
4	Ergebnisse	22
5	Diskussion.....	26
5.1	Methodenkritik und Limitationen der Studie.....	26
5.1.1	Patientenkollektiv	26
5.1.2	Referenzmethode.....	26
5.1.3	Datenerhebung	28
5.2	Vergleich von transkutanem und Serum-Bilirubin vor Fototherapie	28
5.3	Vergleich von transkutanem und Serum-Bilirubin unter Fototherapie	30
6	Ausblick und klinische Einordnung.....	33
7	Zusammenfassung.....	35
8	Abstract	37
9	Literaturverzeichnis	39
	Danksagung	47
	Lebenslauf.....	48
	Eidesstattliche Erklärung.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Bhutani-Nomogramm.....	8
Abb.2: Lochpflaster BiliEclipse® (BiliChek® User Manual)	20
Abb.3: Boxplot: Verteilung der Differenzen TSB-TCB vor und unter Fototherapie	24
Abb.4: Bland-Altman-Diagramm vor Fototherapie	25
Abb.5: Bland-Altman-Diagramm unter Fototherapie	25

Abkürzungsverzeichnis

TCB	Transcutaneous Bilirubin (Transkutanes Bilirubin)
TSB	Total Serum Bilirubin (Serum-Bilirubin)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
BGA	Blutgasanalyse
KI	Konfidenzintervall
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
FDA	US Food and Drug Administration
LED	Light Emitting Diodes
mean	Mittelwert
RMSE	Root-mean-square-error (mittlere quadratische Abweichung)
NIST	National Institute of Standards and Technology
d	Tage

1 Einleitung

1.1 Neugeborenenengelbsucht

Bei Neugeborenen ist ein stetiger Anstieg des unkonjugierten Bilirubins in den ersten 5 bis 7 Lebenstagen physiologisch und meist ohne therapeutische Konsequenz. Das Neugeborene kann das beim Hämoglobinabbau entstehende Bilirubin nicht in der Menge eliminieren, in der es produziert wird. Verantwortlich hierfür sind eine verminderte Clearance durch eine durch Unreife bedingte reduzierte Aktivität der UDP-Glukuronyl-Transferase und ein gesteigerter enterohepatischer Kreislauf bei gleichzeitig erhöhter Produktion. In der Leber wird unkonjugiertes Bilirubin durch die UDP-Glukuronyl-Transferase konjugiert, dadurch wasserlöslich gemacht und dann über die Galle ausgeschieden. Die Aktivität der UDP-Glukuronyl-Transferase eines 7 Tage alten Neugeborenen beträgt nur 1% der Aktivität des Enzyms beim Erwachsenen und erst im Alter von 14 Wochen werden 100% erreicht (Kawade und Onishi 1981). Im Darm des Erwachsenen wird das konjugierte Bilirubin durch dort ansässige Bakterien weiter zu Urobilin reduziert und dann über die Niere ausgeschieden. Der Darm des Neugeborenen ist noch nahezu steril, so dass diese Reduktion nicht stattfinden kann. Außerdem kommt es durch die dort vorhandene Beta-Glukuronidase zu einer erneuten Dekonjugation des Bilirubins und in der Folge zu einer Reabsorption in die Mukosazellen. Der erst langsam einsetzende Stuhltransport und physiologische „Hungerzustand“ postnatal verstärken den enterohepatischen Kreislauf zusätzlich. Intrauterin benötigt der Fetus eine sehr hohe Hämoglobinkonzentration um effektiv Sauerstoff aus dem mütterlichen Blut zu gewinnen. Hierdurch und durch die kürzere Lebensdauer des fetalen Hämoglobins ist die Produktion von Bilirubin postnatal zwei bis dreimal höher als beim Erwachsenen (Kirk 2008).

Die 95. bzw. 98. Perzentile des Spitzenwertes der Bilirubinkonzentration postnatal liegt bei 18 bzw. 20 mg/dl (AWMF Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Hyperbilirubinämie der Neugeborenen - Diagnostik und Therapie. 2015). Die Neugeborenenengelbsucht für Kinder über 35 Schwangerschaftswochen (SSW) ist definiert als ein Anstieg des Gesamtplasmabilirubins (TSB) über der 95. Perzentile im stundenspezifischen Bhutani-Nomogramm (Bhutani et al. 1999). Bis zu

10% der reifgeborenen Kinder und 25% der Frühgeborenen entwickeln therapiebedürftige Bilirubinspiegel (Nagar et al. 2013). Besondere Risikofaktoren hierfür sind unter anderem ausgeprägter Gewichtsverlust bzw. verzögerte Gewichtszunahme (gestillte Säuglinge bei unzureichender Laktationsleistung), Gestationsalter unter 38 SSW, unter der Geburt erworbene Hämatome, Polyzythämie, vermehrte Hämolyse (ABO-, Rh-Inkompatibilität, hereditäre hämolytische Anämien), Infektionen, Hypothyreose, Galaktosämie, Hypoxie, diabetische Fetopathie, M. Gilbert und der M. Crigler-Najjar I und II. Aber *„bei der Mehrzahl der Neugeborenen mit extrem hohen Bilirubinkonzentrationen seit Einführung der Anti-D-Prophylaxe findet sich auch im Nachhinein keine Erklärung dafür“* (AWMF Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Hyperbilirubinämie der Neugeborenen - Diagnostik und Therapie. 2015).

Der sogenannte Muttermilchikterus zeigt sich in der zweiten Lebenswoche durch einen prolongierten, leicht erhöhten Bilirubinspiegel und dauert bis zu 12 Wochen postnatal an. Er bedarf keiner Therapie, aber der klinischen Überwachung. Verantwortlich hierfür ist ein durch Muttermilch bedingter verstärkter enterohepatischer Kreislauf (Gartner 2001).

Das unkonjugierte lipophile Bilirubin verteilt sich gut im Gewebe. Dabei ist der größte Teil des unkonjugierten Bilirubins im Blut an Albumin gebunden. Aber bei hohen Konzentrationen kann freies Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke überwinden, sich im Gehirn ablagern und im Extremfall zum Krankheitsbild des Kernikterus führen. Das Vollbild der chronischen Bilirubin-Enzephalopathie mit choreoathetoider Zerebralparese, vertikaler Blickparese, Intelligenzminderung, Zahnschmelzhypoplasie und sensorineuraler Hörstörung ist heutzutage glücklicherweise selten. Eine rechtzeitige Fototherapie kann diese Erkrankung im Regelfall effektiv verhindern (American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. 2004; AWMF Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Hyperbilirubinämie der Neugeborenen - Diagnostik und Therapie. 2015). Neugeborene mit Bilirubinspitzenkonzentrationen von 25-30 mg/dl zeigten bei prompter und adäquater Therapie keine neurologischen Langzeitfolgen (Newman et al. 2006). Voraussetzung hierfür ist das rechtzeitige Erkennen von Kindern mit hohen oder rasch steigenden Bilirubinkonzentrationen im Blut. Aus diesem Grunde erfolgt bei allen Neugeborenen vor Entlassung mindestens einmal eine Gesamtbilirubinbestimmung und gemäß eines stundenspezifischen Bilirubinnomogramms eine Risikoabschätzung für die Entwicklung einer therapiebedürftigen Neugeborenenengelbsucht (Abbildung 1).

Zur Bestimmung des Gesamtbilirubins stehen heute prinzipiell drei verschiedene Methoden zur Verfügung: Die transkutane Messung, die Bed-Side-Messung aus Vollblut mittels direkter Spektrophotometrie in Blutgasanalytoren oder in speziellen Bilirubinometern und die Bilirubinbestimmung aus Plasma oder Serum im Labor.

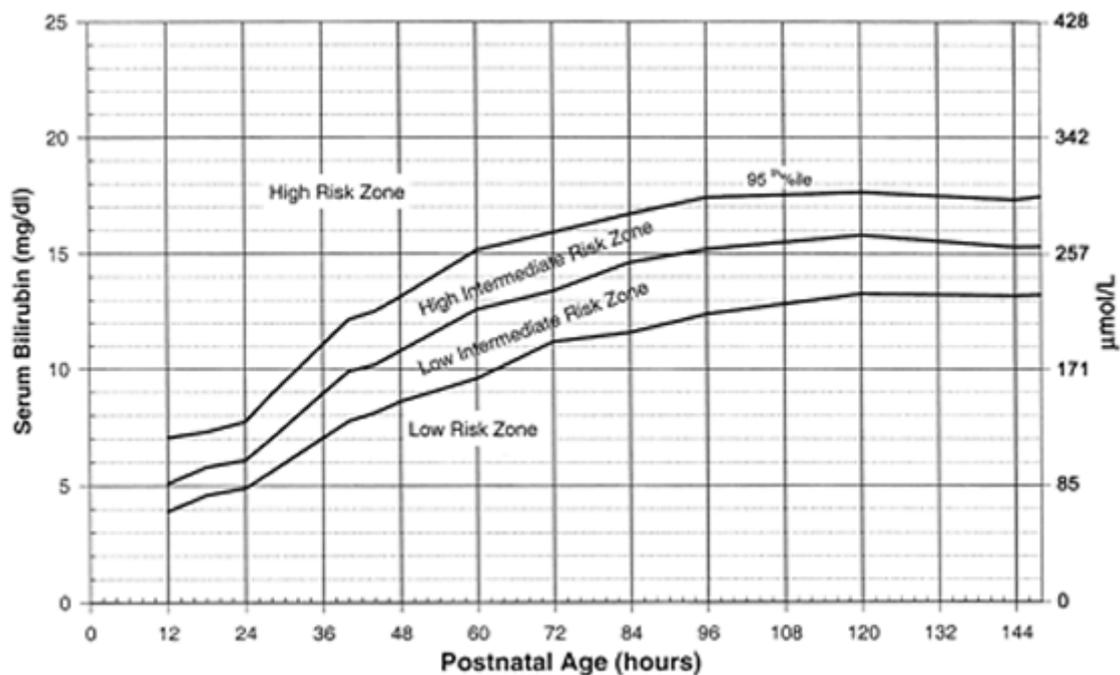


Abb.1: Bhutani-Nomogramm

Lebensalterbezogene Serumbilirubinkonzentrationen zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung einer neonatalen Hyperbilirubinämie (Bhutani et al. 1999)

1.2 Wirkprinzip der Fototherapie und Darstellung unterschiedlicher Fototherapiesysteme

Die Fototherapie der unkonjugierten Hyperbilirubinämie des Neugeborenen wurde 1958 von Cremer et al. eingeführt und ist bis heute eine effektive Therapie zur Senkung des Bilirubinserumspiegels bei Neugeborenen (Cremer R. J. et al. 1958). Bei Bestrahlung von ikterischen Neugeborenen mit sichtbarem Licht erfolgt eine Absorption von Licht durch in der Haut abgelagertes Bilirubin und dieses wird in der Folge durch Photooxidation und Konversion in wasserlösliche Isomere umgewandelt, die dann, ohne die Notwendigkeit der Konjugation in der Leber, vom Körper ausgeschieden wer-

den können (Stokowski 2006; McDonagh 2001). Die Effektivität der Therapie wird durch das verwendete Lichtspektrum, die Strahlungsstärke, der Größe der bestrahlten Hautfläche und die Dauer der Therapie bedingt. Der blaue Lichtanteil mit einem Spektrum von 460-490 nm wird vom Bilirubin besonders gut absorbiert. Eine maximale Absorption wird bei einer Wellenlänge von 460 nm erreicht. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt für eine optimale Fototherapie eine Bestrahlungsstärke von $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ bei einer Wellenlänge von 460-490 nm über der größtmöglichen Hautfläche des Kindes (Bhutani 2011). Vandborg zeigte, dass eine zunehmende Strahlungsstärke im Bereich von 20 bis $55 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ein linear schnelleres Absinken des TSB bewirkt, ohne dass eine Sättigung erreicht wird (Vandborg et al. 2012). Unabhängig von den verwendeten Lampen beeinflussen auch Grunderkrankung, Gewicht des Kindes und Nahrung die Effektivität der Senkung des Gesamtbilirubinspiegels (Vandborg et al. 2012). Bei den konventionellen Fototherapielampen gibt es drei verschiedene Typen: weiße Halogenlampen, blaue und weiße Leuchtstoffröhren und fiberoptische Matratzen, die an eine Lichtquelle angeschlossen werden. Diese Matratzen sind allerdings aufgrund der begrenzten Auflagefläche nicht so effektiv wie eine Bestrahlung der Kinder von oben mit konventionellen Fototherapielampen (Mills und Tudehope 2001). Sie werden daher meist nur als zusätzliche Maßnahme bei Notwendigkeit einer Therapieintensivierung eingesetzt. Bei den Halogenlampen und Leuchtstoffröhren ist die Bestrahlungsstärke im Wesentlichen durch ihre Wärmeentwicklung und dem damit verbundenen Mindestabstand zum Kind, von in der Regel 40-50 cm, limitiert (Vandborg et al. 2012).

Seit einigen Jahren werden auch blaue LED-Lampen erfolgreich zur Fototherapie verwendet. Diese Lampen ermöglichen theoretisch aufgrund ihrer schmalen Bandbreite mit einer hohen Intensität von monochromatischem Licht, welches gut mit dem Absorptionsmaximum des Bilirubins übereinstimmt, hoher Lichtstärke und ihrer deutlich geringeren Wärmeentwicklung eine effektivere Fototherapie als konventionelle Fototherapielampen. In vitro zeigten LED-Lampen bei standardisierter Strahlungsstärke und Fläche auch die höchste Bilirubinumwandlungsrate (Vreman et al. 2008). Zwei Metaanalysen aus 2011 hingegen konnten in der klinischen Anwendung keinen statistisch signifikanten Vorteil von LED-Lampen im Vergleich zur konventionellen Fototherapie in Bezug auf Fototherapiedauer und Absenkungsrate des TSB feststellen (Tridente und Luca 2012; Kumar et al. 2011). Beide Reviews schlossen aber die gleichen 6 Studien in ihre Metaanalyse ein und sind somit nicht unabhängig voneinander zu betrachten. Nur eine der Studien zeigte unter Fototherapie mit LED-Lampen im Vergleich zu einer

Therapie mit Halogenlampen ein hoch signifikantes schnelleres Absinken des TSB (Martins, Bianca M R et al. 2007). In dieser Studie wurde mit LED-Lampen auch eine höhere Strahlungsstärke erreicht (LED-Lampe: 37 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$; Halogenlampe: 21 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$). Bei drei von den eingeschlossenen Studien war die Strahlungsstärke in den beiden Vergleichsgruppen ähnlich, bei zwei Studien unterschiedlich und bei einer Studie war sie nur für die LED-Lampen angegeben und nicht für den Kontrollarm. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich eine signifikant kürzere Fototherapiezeitdauer, wenn der Abstand der Lampen zum Kind in beiden Studienarmen gleich war, bei allerdings ähnlichem Abfall des Serumbilirubins. Da mit LED-Lampen aufgrund ihrer geringen Wärmerückentwicklung theoretisch höhere Strahlungsstärken erzielt werden können und eine lineare Abhängigkeit zwischen Strahlungsstärke und Bilirubinumwandlung existiert, bleibt noch zu untersuchen, ob LED-Lampen bei höherer Strahlungsstärke eine effektivere Fototherapie ermöglichen als konventionelle Fototherapie Lampen.

1.3 Hohe Variabilität der blutigen Bestimmung des Gesamtbilirubins

In den 80er und 90er Jahren befasste sich eine Vielzahl von Publikationen mit den Problemen der Bilirubinbestimmung im Labor (Vreman et al. 1996; Schreiner und Glick 1982; Blijenberg et al. 1993; Lott und Doumas 1993). 1996 zeigte Vreman in einer Studie mit 14 Laboren eine hohe Variabilität der Bilirubinbestimmung zwischen verschiedenen Laboren, selbst wenn die gleiche Analysemethode verwendet wurde (Vreman et al. 1996). Bilirubin im Plasma besteht aus verschiedenen Isomeren und Fraktionen und *„die präzise, richtige und spezifische Bestimmung des Bilirubins und seiner Fraktionen im Serum ist im klinisch-chemischen Laboratorium trotz einer Vielzahl unterschiedlicher Methoden immer noch nicht problemlos möglich.“* (Thaler et al. 2008).

Die Schwierigkeiten der korrekten Bilirubinbestimmung liegen zum Teil auch in der Präanalytik begründet: Direkte Sonneneinstrahlung, helles Laborlicht und Hämolyse durch unkorrekte Abnahme oder längere Transportwege können den Bilirubinwert erheblich beeinflussen.

Die Bestimmung von Bilirubin aus Serum, Plasma oder Vollblut erfolgt entweder durch direkte Spektrophotometrie oder durch eine photometrische Messung nach einer chemischen Reaktion wie bei den Diazo-Verfahren, zu denen die Jendrassik-Grof Methode und die DPD (2,5-dichlorophenyldiazonium)-Methode zählen, oder durch enzymatische Oxidation oder trockenchemische Verfahren. 1985 schlug Doumas auf der Grundlage

der Jendrassik-Grof Methode ein Standardverfahren zur Bilirubinbestimmung vor (Domas et al. 1985), welches später von Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) als Referenzmethode anerkannt wurde (Thaler et al. 2008). Da dieses Verfahren aber eine manuelle Ausführung benötigt, findet es im klinischen Alltag keine weite Verbreitung (Grohmann 2006).

Seit den 90er Jahren sind die klassischen Labor-Analysegeräte zuverlässiger geworden (Lo et al. 2004b; Carceller-Blanchard et al. 2009). Hierzu führte insbesondere auch die Einführung von humanem anstelle von bovinem Serum als Grundlage für den Standardkalibrator SRM 916 des NIST (National Institute of Standards and Technology) für alle Bilirubinmessgeräte (Lo und Doumas 2011). 2004 zeigte Lo in einer Untersuchung von vier großen klinischen Analysegeräten (Dimension, Hitachi, Synchron und Vitros) unter der Verwendung von neuen Referenzproben einen Variationskoeffizienten für alle Analysegeräte von - 3,5% bis 5,1% im Vergleich zur Referenzmethode (Lo et al. 2004a). Aber das Ziel eines maximalen absoluten Fehlers von 10% der Labormessungen im Vergleich zur Referenzmethode ist immer noch nicht erreicht (Lo et al. 2008).

Die beschriebenen Schwierigkeiten bei der Bilirubinbestimmung im Labor müssen bei dem Vergleich verschiedener Bilirubinmessmethoden berücksichtigt werden. Als „Goldstandard“ der Bilirubinbestimmung gilt die High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Sie ist aber unpraktikabel und hat daher ihre Bedeutung nur für wissenschaftliche Zwecke (Kazmierczak et al. 2002).

1.3.1 Unterschiede zwischen Gesamtbilirubinbestimmung im Labor und im Blutgasanalysator

Verschiedene Studien zeigten eine gute Korrelation zwischen der Gesamtbilirubinbestimmung im Blutgasanalysator und den Diazo-Methoden im Labor mit einem Regressionskoeffizient meist nahe bei 1, mit allerdings zum Teil weiter Streuung (Laterza et al. 2002; Peake et al. 2001; Rolinski et al. 2001; Grohmann 2006; Kirk 2008; Mussavi et al. 2012). So fand Rolinsky 2001 eine maximale Abweichung zwischen der Bilirubinbestimmung mit der DPD Methode (Hitachi 917) und der Blutgasanalyse (ABL 735) von 116 μmol (6,7 mg/dl) ($r = 0,76$, mittlere Abweichung: 36,2 μmol (2,2 mg/dl)). Grohmann fand eine maximale Abweichung von -65 μmol (-3,8 mg/dl) für den ABL 735 Blutgasanalysator bzw. -30 μmol (1,7 mg/dl) für das BGA-Gerät Roche OMNI S. Außerdem zeigte sich für den ABL 735 eine Tendenz, den Referenzwert im Mittel um 17 $\mu\text{mol/l}$ (1

mg/dl) zu unterschätzen und für den Roche OMNI S eine Tendenz, den Referenzwert im Mittel um 8 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) zu überschätzen bei insgesamt aber sehr guter Korrelation für beide Geräte mit der Labormethode (ABL 735 $r = 0,987$; OMNI S $r = 0,980$). In der Studie von Peake lagen die Abweichungen bei neonatalen Proben unter 3%.

Durch Verbesserung von Software und Technik sind die Blutgasanalytoren in den letzten Jahren präziser in der Bilirubinbestimmung geworden und mittlerweile eine anerkannte Methode zur raschen und patientennahen Bilirubinmessung. Dabei bleibt aber festzustellen, dass im klinischen Alltag bei der Bestimmung von Bilirubin im BGA-Gerät in der Regel Kapillarblut und bei der Messung von Bilirubin im Labor venöses Blut verwendet wird. 1987 verglich Leslie die Bilirubinkonzentration von kapillären und venösen Proben bei 79 unbehandelten und bei 29 Neugeborenen unter Fototherapie. Gemessen wurde spektrophotometrisch mit einem Bilirubinometer. Es zeigte sich, dass in beiden Gruppen bei Bilirubinkonzentrationen über 170 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl) die kapilläre Bilirubinkonzentration signifikant niedriger war als die venöse Bilirubinkonzentration. Bei Werten unter 170 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl) konnte kein Unterschied zwischen den venösen und den kapillären Proben festgestellt werden (Leslie et al. 1987). Zwei Jahre später verglich Eidelman bei 20 unbehandelten Neugeborenen erneut die venöse und kapilläre Bilirubinkonzentration. Gemessen wurde die Bilirubinkonzentration mit der Jendrassik-Grof Methode. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren Bilirubinkonzentration beider Gruppen. Aber im direkten Vergleich der gepaarten Messung lagen die kapillären Werte, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Leslie, bei 85% höher als die venösen Werte (Eidelman et al. 1989). Im Gegensatz hierzu zeigte Mussavi 2013 in einer Studie mit 428 Kindern, in der drei Methoden der Bilirubinmessung, transkutan, venös und kapillär miteinander verglichen wurden, bei der kapillären Messung signifikant niedrigere Bilirubinkonzentrationen als im venösen Blut. Im Mittel lagen die kapillären Proben 0,91 mg/dl niedriger als die venösen Proben, bei guter Korrelation der beiden Messungen ($r: 0,96$) (Mussavi et al. 2012). Ein Nachteil der Studie ist, dass die kapillären und venösen Blutproben mit unterschiedlichen Messmethoden bestimmt wurden, so dass unklar bleibt, ob der Unterschied auf einem tatsächlichen Konzentrationsunterschied zwischen kapillärem und venösem Blut beruht. Abschließend lässt sich sagen, dass in der Literatur zu der Frage, ob die Bilirubinkonzentration im venösen Blut sich vom kapillären Blut unterscheidet widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, aber wahrscheinlich kein signifikanter Unterschied besteht.

1.4 Transkutane Bilirubinbestimmung als Screeningmethode

Bei allen transkutanen Bilirubin-Messgeräten wird Licht auf die Haut der Neugeborenen emittiert, die Intensität von spezifischen reflektierten Wellenlängen gemessen und daraus die Bilirubinkonzentration in der Haut und den subkutanen Kapillaren errechnet. Es bestehen signifikante Unterschiede im genauen Messalgorithmus der einzelnen Messgeräte. Maßgeblich für die Therapieindikation eines Neugeborenenikterus ist die Bilirubinkonzentration im Blut.

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass transkutane Bilirubinmessungen (TCB) mit der Gesamtplasmabilirubinkonzentration korrelieren. (Dai et al. 1997; Carceller-Blanchard et al. 2009; Rodríguez-Capote et al. 2009b; Bhutani et al. 2000; Rubaltelli et al. 2001; Kazmierczak et al. 2004; Maisels et al. 2004). Dabei wurden zunächst hauptsächlich reife oder fast reife Neugeborene untersucht. Zuletzt konnte jedoch gezeigt werden, dass auch bei Frühgeborenen die TCB Messung sehr gut für die Abschätzung des Gesamtplasmabilirubinspiegels dient und vergleichbar gute Ergebnisse wie bei reifgeborenen Kindern erzielt werden (Nagar et al. 2013).

Ein Großteil der Studien zur transkutanen Bilirubinbestimmung wurde mit den Bilirubinometern Minolta AirShields JM-102 bzw. den Nachfolgermodellen Dräger JM-103 sowie dem Bilirubinometer BiliChek® der Firma Philips durchgeführt.

Die erste große Studie zur transkutanen Bilirubinmessung mit dem Bilirubinometer BiliChek® bei reifen oder fast reifen Neugeborenen von Buthani mit 1788 gepaarten TCB und TSB Bestimmungen ergab in der gesamten Studienpopulation einen Korrelationskoeffizient von 0,91. Eine Subgruppenanalyse zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen zeigte vergleichbare Ergebnisse. Als Vergleichsmethode diente die Bilirubinmessung mittels HPLC (Bhutani et al. 2000).

In der ersten großen Studie mit dem Dräger JM-103 von Maisels mit 849 Neugeborenen verschiedener Ethnizität über 35 Schwangerschaftswochen fand sich ebenfalls eine enge Korrelation von TCB und TSB für alle ethnische Gruppen. Aber bei den schwarzen Kindern hatte die transkutane Messung die Tendenz, den TSB zu überschätzen (Maisels et al. 2004).

Im Allgemeinen ist in der Literatur eine Genauigkeit der transkutanen Werte gegenüber der Gesamtbilirubinbestimmung im Labor von ± 2 mg/dl beschrieben (Engle et al. 2014a). Allerdings zeigte sich für die in der Literatur untersuchten transkutanen Biliru-

binometer auch eine breite Streuung. So lag in einer Studie mit 303 Kindern über 34 SSW, in der die transkutane Bilirubinmessung (Minolta AirShields JM-102) mit der Diazo-Methode (Roche Cobras Integra) verglichen wurde, das 95% Konfidenzintervall bei ± 5 mg/dl; der Korrelationskoeffizient lag bei 0,76 (Briscoe et al. 2002). Eine Studie mit 64 Früh- und Neugeborenen ergab beim Vergleich der Bilirubinbestimmung im Labor mit der transkutanen Messung für das Gerät BiliChek® ein 95% Konfidenzintervall von $\pm 66,4$ $\mu\text{mol/l}$ (3,7 mg/dl) und für das Minolta AirShields JM-102 ein 95% Konfidenzintervall von $\pm 66,7$ $\mu\text{mol/l}$ (3,9 mg/dl) (Kirk 2008; Wong et al. 2002). In einigen Studien zeigte sich eine Tendenz für die transkutanen Messungen, insbesondere bei hohen Bilirubinkonzentrationen den Blutwert zu unterschätzen (Schwartz et al. 2011; Grohmann 2006; Engle et al. 2002; Nanjundaswamy et al. 2004). Grohmann zeigte dies bei Werten über 200 $\mu\text{mol/l}$ (11,7 mg/dl) sowohl für den BiliChek® als auch für das Minolta AirShields JM-102 und das JM-103. Als Referenz diente hier der Mittelwert der Bilirubinbestimmung von drei verschiedenen Laboranalysegeräten. Im Gegensatz dazu zeigte Karon für das Bilirubinometer BiliChek® eine Tendenz, den TSB Wert signifikant zu überschätzen. Als Vergleichsmethode diente hier die Doumas Referenz Methode (Karon et al. 2010).

Verschiedene Studien haben die beiden meist gebräuchlichen Bilirubinometer BiliChek® und JM-103 miteinander in ihrer Genauigkeit, den Serumbilirubinwert abzuschätzen verglichen und kamen für beide Geräte zu ähnlich guten Korrelationen (Grohmann 2006; Rodríguez-Capote et al. 2009a; Romagnoli et al. 2012).

Es bleibt aber festzuhalten, dass die TCB-Messung nur eine Screeningmethode und eine Näherung an die Gesamtbilirubinkonzentration im Blut ist. Abweichungen fallen bei hohen Konzentrationen mehr ins Gewicht. In der aktuellen Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Intensivmedizin wird daher spätestens bei TCB Werten, die 2 mg/dl unter der Fototherapiegrenze liegen, eine blutige TSB Kontrolle gefordert (AWMF Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Hyperbilirubinämie der Neugeborenen - Diagnostik und Therapie. 2015).

In der Literatur wird spekuliert, ob die Hautmessung des Bilirubins ein besserer Marker für die Überschreitung des Bilirubins der Blut-Hirnschranke sei und somit eine genauere Aussage für das Risiko der Entwicklung eines Kernikterus erlaube. Diese Überlegungen sind derzeit jedoch rein hypothetisch. Maßgeblich für die Therapie bleibt die Gesamtbilirubinbestimmung im Blut.

Fouzas maß bei 2818 hauptsächlich weißen gesunden Neugeborenen die transkutane Bilirubinwerte in den ersten 5 Lebenstagen mit dem Bilirubinometer BiliChek® und veröffentlichte auf der Grundlage dieser Daten ein stundenspezifisches Nomogramm für transkutane Bilirubinwerte (Fouzas et al. 2010). Dieses Nomogramm trägt also den Unterschieden zwischen transkutaner und Serumbilirubinbestimmung Rechnung und könnte als Grundlage dienen, Risikokinder für eine signifikante Hyperbilirubinämie zu identifizieren. Eine Vielzahl von weiteren stundenspezifischen Nomogrammen für TCB Messungen bei verschiedenen Ethnien wurde veröffentlicht (Maisels und Kring 2006; Engle et al. 2009; Mishra et al. 2010; Draque et al. 2011; Kuboi et al. 2013). Allerdings wurden diese Nomogramme alle stets für eine spezifische Population erstellt und nur wenige in der Folge validiert.

1.5 Transkutane Bilirubinbestimmung unter Fototherapie

Durch Fototherapie wird das in der Haut abgelagerte unkonjugierte, lipophile Bilirubin in wasserlösliche Isomere umgewandelt und dann über Galle und Niere ausgeschieden. Es sinkt zunächst die Bilirubinkonzentration in der Haut und sekundär der Serumbilirubinspiegel. Die Dynamik dieses Konzentrationsunterschiedes bedingt also, ob die transkutane Messung ein Maß für den TSB sein kann.

Verschiedene Studien haben sich mit der transkutanen Bilirubinmessung unter Fototherapie beschäftigt und kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen. 2003 verglich Tan die Übereinstimmung von kapillär gemessenen Bilirubinwerten mit transkutanen Bilirubinmessungen bei einer Kontrollgruppe von 240 Neugeborenen ohne Fototherapie und 70 Neugeborenen unter Fototherapie (Tan und Dong 2003). Verwendet wurde das Minolta AirShields Bilirubinometer. Unter Fototherapie wurde sowohl an der durch die Fotobrille bedeckten Stelle zwischen den Augen als auch an einer lichtexponierten Stelle an der Stirn und am Sternum gemessen. Die Autoren sahen unter Fototherapie eine signifikant schlechtere Korrelation als bei der Kontrollgruppe, ohne eine systematische Verzerrung der Werte in eine Richtung festzustellen (Sternum $r = 0,6$ vs. $r = 0,88$, $p < 0,001$; Stirn exponiert $r = 0,6$ vs. $r = 0,88$, $p < 0,001$). Die Werte an der nicht exponierten Stelle unter Fototherapie korrelierten etwas besser ($r=0,74$, $p < 0,05$).

Im Gegensatz hierzu fand Özkan in einer Studie mit 33 Neugeborenen, in der ebenfalls transkutane Messungen (Minolta AirShields JM-101) unter Fototherapie an exponierten und bedeckten Hautarealen mit Serumbilirubinmessungen verglichen wurden, keine

signifikante Korrelation zwischen TCB und TSB. Dabei lagen alle TCB Werte der bedeckten Hautareale über den TCB Werten der exponierten Hautareale (Özkan et al. 2003).

Das Bilirubinometer BiliChek® ist laut Herstellerangaben auch für die Benutzung unter Fototherapie geeignet und von der US Food and Drug Administration (FDA) zur Messung während und nach Fototherapie zugelassen. Voraussetzung für die Messung unter Fototherapie ist die Messung an einem nicht lichtexponierten Hautareal. Hierfür wird vom Hersteller ein wiederverschließbares Lochpflaster BiliEclipse® mitgeliefert. 4 Studien mit dem Bilirubinometer BiliChek® kamen zu folgenden Ergebnissen: In der Studie von Fonseca aus dem Jahre 2012 mit 39 reifen Neugeborenen konnte unter Fototherapie kein signifikanter Unterschied zwischen TCB an nicht exponierter Haut und TSB festgestellt werden. Die transkutanen Werte an exponierter Haut unter Fototherapie lagen signifikant niedriger als die Serumwerte (Fonseca R et al. 2012).

Zecca kam 2009 zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch er konnte in einer Studie mit 364 Früh- und Neugeborenen (mittleres Gestationsalter 34,6 SSW) keinen signifikanten Unterschied zwischen dem TCB Wert an nicht exponierter Haut und dem TSB Wert feststellen, während die TCB Werte an lichtexponierter Haut signifikant niedriger lagen als die TSB-Werte (Zecca et al. 2009). Beide Autoren kamen zu dem Schluss, dass transkutane Messungen mit dem Bilirubinometer BiliChek® an nicht lichtexponierter Haut zur Steuerung der Fototherapie verwendet werden können.

Reyes untersuchte die transkutanen Bilirubinwerte im Vergleich zu Serumwerten bei 209 Neugeborenen unter ambulanter Fototherapie (Reyes et al.). Als Messpunkt wird in dem Paper die Stirn der Kinder genannt. Da die Autoren nicht erwähnen, ob die Messstelle während der Fototherapie abgedeckt wurde, muss davon ausgegangen werden, dass hier der TCB an einer lichtexponierten Stelle gemessen wurde. In Übereinstimmung mit anderen Ergebnissen zeigte sich hier dann auch eine Abweichung der TCB-Werte nach unten im Vergleich zum TSB, die mit zunehmender Bilirubinkonzentration ausgeprägter wurde.

Nanjundaswamy untersuchte bei 70 Frühgeborenen zwischen 25 und 36 SSW die transkutane Bilirubinmessung an exponierter und bedeckter Haut unter und nach Fototherapie sowie vor Beginn der Therapie (Nanjundaswamy et al. 2005). Er sah eine schlechtere Korrelation von TCB und TSB bei der Messung an exponierter Haut ($r = 0,70$; $p < 0,05$) als bei bedeckter Haut ($r = 0,77$; $p < 0,04$) und insgesamt eine deutliche schlechtere Korrelation als vor Beginn der Fototherapie ($r = 0,86$ $p < 0,01$). In dieser

Studie lagen die TCB Messungen allerdings sowohl vor und die Messungen an nicht exponierter Haut unter Fototherapie signifikant höher als die TSB-Werte (p jeweils $< 0,01$), während sich bei den Messungen an exponierter Haut kein signifikanter Unterschied feststellen ließ. Weil sich der TCB an nicht lichtexponierter Haut unter Fototherapie bei den Frühgeborenen in 57% der Fälle um maximal $\pm 1,5$ mg/dl vom TSB unterschied, kommt der Autor zu dem Schluss, dass diese Messmethode unter Fototherapie zur Abschätzung des TSB Wertes dienen kann. Eine Einschätzung, die wir aufgrund der systematischen Überschätzung der Blutwerte durch die transkutanen Messungen nicht teilen. In dieser Studie wurden ausschließlich Frühgeborene zwischen 25 und 36 SSW untersucht. Nagar zeigte in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 dass TCB Messungen bei Frühgeborenen zu ähnlich guten Ergebnissen wie bei reifgeborenen Kindern führen (Nagar et al. 2013). Da sich aber die Kinetik des Bilirubinstoffwechsels und die Haut insbesondere bei sehr frühen Frühgeborenen deutlich von reifgeborenen Kindern unterscheiden, sind TCB Messungen unter Fototherapie bei diesen Kindern wahrscheinlich nur bedingt aussagekräftig für reife bzw. fast reife Kinder.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Bilirubinometer BiliChek® zumindest bei reifen oder fast reifen Neugeborenen durchaus geeignet für Messungen unter Fototherapie scheint, wenn an einer nicht lichtexponierten Hautstelle gemessen wird. Allerdings korrelieren die TCB Werte unter Fototherapie schlechter mit den Serumwerten als ohne Fototherapie.

2 Zielsetzung

Das Ziel unserer Studie war es, herauszufinden, ob mit dem Bilirubinometer BiliChek® an einem nicht bestrahlten Hautareal gemessene, transkutane Bilirubinwerte bei reifen oder fast reifen Neugeborenen unter Fototherapie mit kapillär gemessenen Gesamtbilirubinwerten korrelieren und zur Therapiesteuerung verwendet werden können.

3 Patienten und Methoden

3.1 Sponsoring und Ethikvotum

Die Studie, die von der Firma Philips durch Bereitstellung von zwei BiliChek®-Geräten und geringfügigen Personalmitteln unterstützt wurde, ist von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg mit Votum vom 24.05.2012 (PV4031) genehmigt worden. Vor Aufnahme der Daten der Kinder in die Studie wurden die Eltern über die Studie schriftlich aufgeklärt und ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

3.2 Patientenkollektiv

Von Juni 2012 bis zum August 2013 wurden insgesamt 80 reife bzw. fast reife Neugeborene und späte Frühgeborene ab der 33. SSW in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Schwangerschaftsalter betrug 37 SSW \pm 16d. 43 Kinder waren Frühgeborene unter 37 SSW. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2891 \pm 616 g. Bei 70 Kindern wurden Vergleichsmessungen (TSB und TCB) vor Fototherapie und bei 54 Kindern korrespondierende Messpaare unter Fototherapie gewonnen. Die Daten wurden prospektiv erhoben. Das Perinatalzentrum der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf hat eine Wochenstation mit einem separaten Kinderzimmer, eine Pränatalstation, auf der seit April 2013 auch 6 Familienzimmer und ein weiteres Kinderzimmer untergebracht sind, eine neonatologische Normalstation und eine neonatologische Intensivstation. Messungen wurden auf der Wochenstation sowie auf der neonatologischen Normalstation durchgeführt. Auf der Pränatalstation wurden keine Kinder in die Studie eingeschlossen, da hier erst nach Beginn der Studie Neugeborene untergebracht waren. Aufgrund von klinikinternen Umstrukturierungen wurden seit April 2013 alle Kinder, die eine Fototherapie benötigten auf der Neugeborenenstation behandelt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde auch auf der Wochenstation eine Fototherapie durchgeführt. Auch leicht kranke Neu- bzw. Frühgeborene, die beispielweise aufgrund einer Polyglobulie oder einer Hypoglykämie einer Infusionstherapie bedurften, sowie nicht schwer septische Neugeborene, die eine Antibiotikatherapie erhielten, wurden in die Studie aufgenommen. Primär ausgeschlossen aus der Studie wurden alle Kinder der neonatologischen Intensivstation.

3.3 Transkutane Bilirubinbestimmung mittels BiliChek®

Das transkutane nicht invasive spektrophotometrische Bilirubinmessgerät BiliChek® der Firma Philips ist laut Firmenangaben dazu bestimmt „*einen Anhaltspunkt für den Serumbilirubinspiegel von Neugeborenen vor, während und nach Phototherapie bereitzustellen, unabhängig von Geschlecht, Gestationsalter oder Körpergewicht*“ (BiliChek® User Manual Philips Healthcare). Die Messung erfolgt, indem ein weißer Lichtpunkt, der das gesamte Spektrum sichtbaren Lichts von 380-760 nm enthält, auf die Haut aufgesetzt und das reflektierte Licht gemessen wird. Die Intensität des reflektierten Lichtes wird in die Absorptionseinheit optische Dichte umgerechnet. Das Lambert-Beer'sche Gesetz besagt, dass die Lichtabsorption eines Moleküls proportional zu seiner Konzentration ist. Die gesamte optische Dichte eines aus verschiedenen absorbierenden Komponenten bestehenden Gebildes ist die Summe der optischen Dichten der Einzelkomponenten. Durch einen herstellenspezifischen Algorithmus wird aus dem absorbierten Licht mittels spektraler Subtraktion der optischen Dichte von Kollagen, Melanin und Hämoglobin der Anteil herausgerechnet, der durch das Bilirubin in der Haut, im subkutanen Fettgewebe und in den subkutanen Kapillaren absorbiert wird.

Vor jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung des Geräts, um Schwankungen in der Lichtquelle oder im Photodetektor auszugleichen. Jede Messung besteht aus 5 kumulativen Einzelmessungen, aus denen dann der Mittelwert bestimmt wird. Das Ergebnis wird entweder in mg/dl oder in $\mu\text{mol/l}$ angegeben. Der Hersteller gibt für die transkutane Messung einen Schwankungsbereich von $\pm 1,5$ mg/dl im Vergleich zum Serumbilirubinwert an (BiliChek® User Manual Philips Healthcare). Das Gerät wurde mittels HPLC kalibriert. Diese Methode gilt als Goldstandard der klinisch-chemischen Bilirubinbestimmung.

Bei Messungen unter Fototherapie ist es essenziell, dass die Messungen an einem nicht bestrahlten Hautareal vorgenommen werden. Hierfür wird vor Beginn der Fototherapie ein vom Hersteller entwickeltes, spezielles, wiederverschließbares Lochpflaster auf die Haut aufgeklebt (Abbildung 2). Bei intensiver Fototherapie ($> 30 \mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$) oder doppelseitiger Fototherapie können laut Herstellerangaben die transkutanen Werte nur mit Einschränkung verwendet werden. Falls sich das Pflaster unter Fototherapie löst, oder die Messstelle aus einem anderen Grund dem Fototherapielicht ausgesetzt wurde, dürfen keine weiteren transkutanen Messungen verwendet werden.

Sowohl auf der Wochenstation als auch auf der Neugeborenenstation war ein eigenes BiliChek®-Gerät vorhanden. Da diese Stationen räumlich sehr nah beieinander liegen, wurden die Geräte auch zwischen den Stationen ausgetauscht.



Abb.2: Lochpflaster BiliEclipse® (BiliChek® User Manual)

3.4 Kapilläre Bilirubinbestimmung mittels Blutgasanalysator ABL90 Flex

Mit dem ABL90 Flex Blutgasanalysator kann das Gesamtbilirubin aus 1 µl einer Vollblutprobe ebenfalls spektrophotometrisch gemäß dem Lambert-Beer'schen Gesetz bestimmt werden. Die Gesamtblutmenge zur Durchführung der Blutgasanalyse beträgt 65 µl. Das optische System des ABL90 Flex basiert auf einem 138-Wellenlängen-Spektrophotometer mit einem Messbereich zwischen 467-672 nm. Um Lichtbrechungen durch Erythrozyten oder Luftblasen zu verhindern, wird die Probe vor der spektrophotometrischen Messung mittels Ultraschall bei einer Frequenz von 30kHz hämolysiert und während der Hämolysierung und Messung einem positiven Druck von einer Atmosphäre ausgesetzt. Da Erythrozyten kein Bilirubin, aber Flüssigkeit enthalten, kommt es durch die Hämolysierung zu einer Verdünnung der Probe. Diese wird unter Berücksichtigung des Hämokrits rechnerisch korrigiert (ABL90 Flex Reference Manual; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Bei sehr hohen Hämoglobinwerten von über 25 mg/dl ist die Abschätzung des Hämokrits nicht mehr zuverlässig und somit auch die Bilirubinbestimmung. Als Referenzmessung für die Bilirubinbestimmung beim ABL 735 diente dem Hersteller die DPD-Methode am Hitachi 717 mit dem internationalen Standard NIST SRM 916a Bilirubin. Hier zeigte sich im Messbereich von 0,5–35 mg/dl eine Genauigkeit im Vergleich zur Referenzmessung $\pm 1,46$ mg/dl (95% Konfidenzintervall). Als sekundäre Referenzmessung für den ABL 90 Flex diente der ABL 735. Beide Geräte zeigen die gleiche Messgenauigkeit.

Sowohl auf der Wochenstation als auch auf der Neugeborenenstation stand jeweils ein eigenes Blutgasanalysegerät ABL90 Flex zur Messung des Bilirubins zur Verfügung.

3.5 Durchführung der Fototherapie

Zur Fototherapie wurden LED-Kaltlichtlampen (neoBLUE LED Phototherapy System; Natus Medical Incorporated) verwendet. Diese Lampen haben eine spektrale Bandbreite von 450 bis 470 nm mit einem Emissionspeak bei 460 nm. Die Lampen können entweder im Therapiemodus „low“ oder „high“ verwendet werden. Wir verwendeten ausschließlich den Modus „high“. Hier beträgt bei einem Abstand von 35,5 cm die Strahlungsstärke $35 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Es wurde eine kontinuierliche Fototherapie beim nur mit einer Windel bekleideten Kind durchgeführt. Eine Augenprotektion erfolgte mit Lichtschutzbrillen. Zum Stillen und Füttern wurde die Therapie in der Regel unterbrochen. Der Abstand von Fototherapielampe zum Kind sowie die Strahlungsstärke auf der Haut der Kinder wurden nicht gemessen.

3.6 Durchführung der Messungen

Zeitpunkt und Häufigkeit der Vergleichsmessungen von transkutanem und kapillärem Bilirubinwert sowie der Beginn der Fototherapie wurden durch den jeweils zuständigen Pädiater auf der Wochenstation bzw. auf der Neugeborenenstation gemäß den aktuellen Leitlinien festgelegt. Vor Beginn einer Fototherapie wurden hohe transkutane Bilirubinwerte blutig mittels kapillärer TSB-Bestimmung kontrolliert. Bei allen Kindern, bei denen die Indikation zur Fototherapie gestellt wurde, wurde vor Beginn der Fototherapie das lichtundurchlässige Lochpflaster BiliEclipse® auf Stirn oder Sternum aufgeklebt. Die Fototherapie wurde durch kapilläre Bilirubinmessungen im BGA-Gerät überwacht und gesteuert. Immer wenn eine TSB Kontrolle angeordnet war, wurde gleichzeitig (innerhalb von maximal 30 Minuten) der TCB im Messfenster des Lochpflasters bestimmt. Während der TCB Messung wurde die Fototherapie pausiert.

3.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest und dem t-Test. Die Genauigkeitsangaben beinhalten die einfache Standardabweichung.

4 Ergebnisse

Es wurden bei 70 Kindern 81 Vergleichsmessungen vor Fototherapie durchgeführt. Davon wurden bei 60 Kindern nur eine, bei 9 Kindern zwei und bei einem Kind drei Vergleichsmessungen vorgenommen.

Bei 54 Kindern wurden 71 Vergleichsmessungen unter Fototherapie durchgeführt. Davon wurden bei 40 Kindern nur eine, bei 11 Kindern zwei und bei 3 Kindern drei Vergleichsmessungen gewonnen. Bei allen transkutanen Messungen unter Fototherapie, wurde vor Beginn der Messungen das lichtundurchlässige, wiederverschließbare Lochpflaster auf Stirn oder Sternum der Kinder aufgeklebt und die transkutanen Messungen ausschließlich an diesem nicht bestrahlten Hautareal vorgenommen.

Bei vier TCB Messungen zeigte das BiliChek®-Gerät den Wert als nicht messbar an, so dass hier kein TCB Wert ermittelt werden konnte. Bei 11 Kindern löste sich das wiederverschließbare Lochpflaster BiliEclipse® während der Fototherapie, so dass hier keine Messpaare von TCB und TSB unter Fototherapie gewonnen werden konnten.

Die kapillären Bilirubinkonzentrationen vor Fototherapie lagen im Bereich von 9,2 mg/dl bis 21,5 mg/dl. Der Median lag bei 16,8 mg/dl. Die kapillären Bilirubinkonzentrationen unter Fototherapie lagen zwischen 8,9 mg/dl und 19,3 mg/dl. Der Median lag bei 13,3 mg/dl.

Die durchschnittliche Fototherapiezeit betrug $19,6 \pm 10,3$ Stunden mit einer maximalen Dauer von 62 Stunden und einer minimalen Dauer von 10 Stunden. Der Median lag bei 15 Stunden.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest. Mehrfachmessungen pro Kind wurden jeweils gemittelt. Der in Abbildung 3 dargestellte Boxplot wurde parallel zum statistischen Test erstellt.

Vor Fototherapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen TCB und kapillären Bilirubinkonzentrationen festgestellt werden ($p = 0,3$, Abbildung 3). Der transkutane Wert war im Mittel 0,2 mg/dl größer als der Blutwert. Die Standardabweichung (SD) betrug 2,3 mg/dl. Die maximale Abweichung des TCB nach unten lag bei 8,9 mg/dl und nach oben bei 5,6 mg/dl. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,53.

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich im t-Test bezüglich der Abweichung des transkutanen Wertes vom kapillären Wert kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen ($p = 0,1$). Die transkutanen Werte lagen bei den Frühgeborenen (36 Kinder) im Mittel 0,6 mg/dl (SD 2,2) über den kapillären Werten. In der Gruppe der Reifgeborenen (34 Kinder) lagen die transkutanen Werte im Mittel 0,2 mg/dl (SD 2,3) unter den kapillären Werten. Auch in den beiden Subgruppen waren die Unterschiede zwischen transkutanen und kapillären Messwerten jeweils nicht signifikant.

Unter Fototherapie unterschieden sich die transkutan gemessenen Bilirubinwerte signifikant von den kapillären Werten ($p < 0,001$). Der TCB lag im Mittel 2,5 mg/dl über den Blutwerten und 83% der transkutan gemessenen Werte lagen über dem TSB (Abbildung 3). Die SD lag bei 2,4 mg/dl. Die maximale Abweichung des TCB nach oben lag bei 5,8 mg/dl und nach unten bei 5 mg/dl. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,45.

Auch unter Fototherapie unterschieden sich in einer Subgruppenanalyse im t-Test die Frühgeborenen (32 Kinder) nicht von den Reifgeborenen (22 Kinder): $p = 0,3$. Die transkutanen Werte lagen bei den Frühgeborenen im Mittel 2,2 mg/dl (SD 2,3) über den Blutwerten und bei der Gruppe der Reifgeborenen im Mittel 2,9 mg/dl (SD 2,5) über den kapillären Werten. Auch in den beiden Subgruppen waren jeweils getrennt die beobachteten Unterschiede signifikant.

Die Schwankungsbreite der Abweichungen der gewählten Messmethoden voneinander und ihre Abhängigkeit vom Messniveau ist in Bland-Altman-Diagrammen dargestellt (Abbildung 4, Abbildung 5). Hier wurden Mehrfachmessungen pro Kind nicht gemittelt, so dass leicht veränderte Werte im Vergleich zum verwendeten statistischen Test errechnet wurden: Vor Fototherapie lag der TCB im Mittel 0,4 mg/dl über dem TSB. Die Standardabweichung der Differenz betrug 2,3 mg/dl. Der 2-Sigma-Bereich (Mittelwert \pm zweifache Standardabweichung) reichte von -5,0 mg/dl bis zu 4,2 mg/dl. Die Streuung der Werte war unabhängig von der Höhe der Bilirubinkonzentration.

Unter Fototherapie lagen die transkutanen Bilirubinwerte im Mittel 2,4 mg/dl über den Blutwerten. Diese Überschätzung des TSB war bei hohen Konzentrationen ausgeprägter. Die Standardabweichung der Differenz betrug 2,7 mg/dl. Der 2-Sigma-Bereich reichte von -7,8 mg/dl bis 3,0 mg/dl.

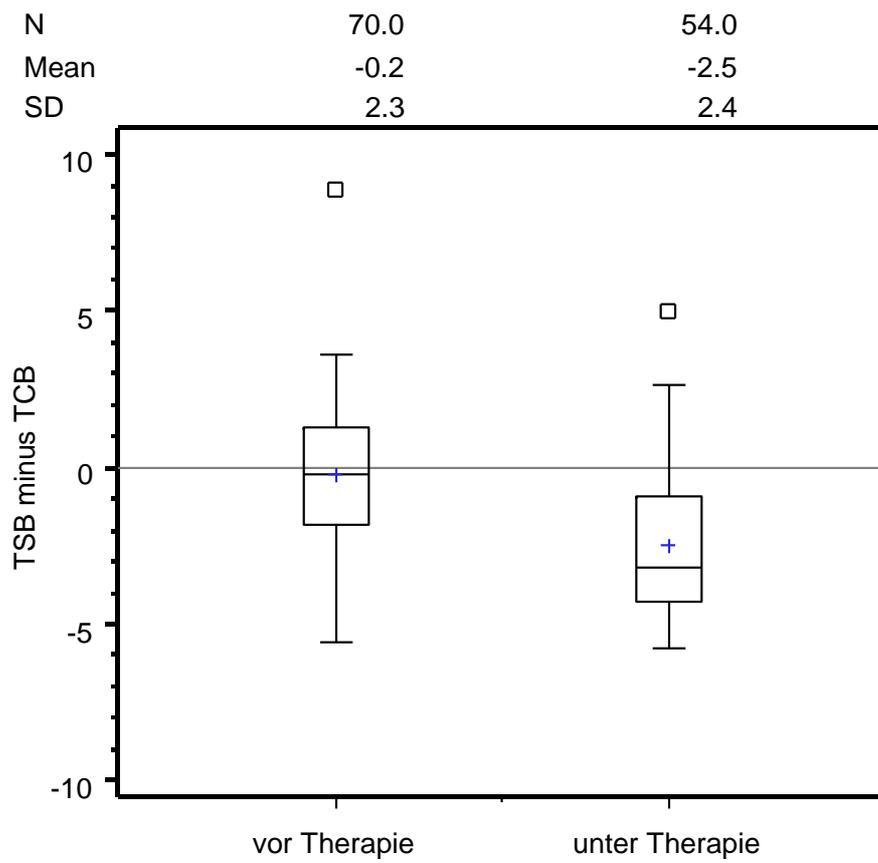


Abb.3: Boxplot: Verteilung der Differenzen TSB -TCB vor und unter Fototherapie

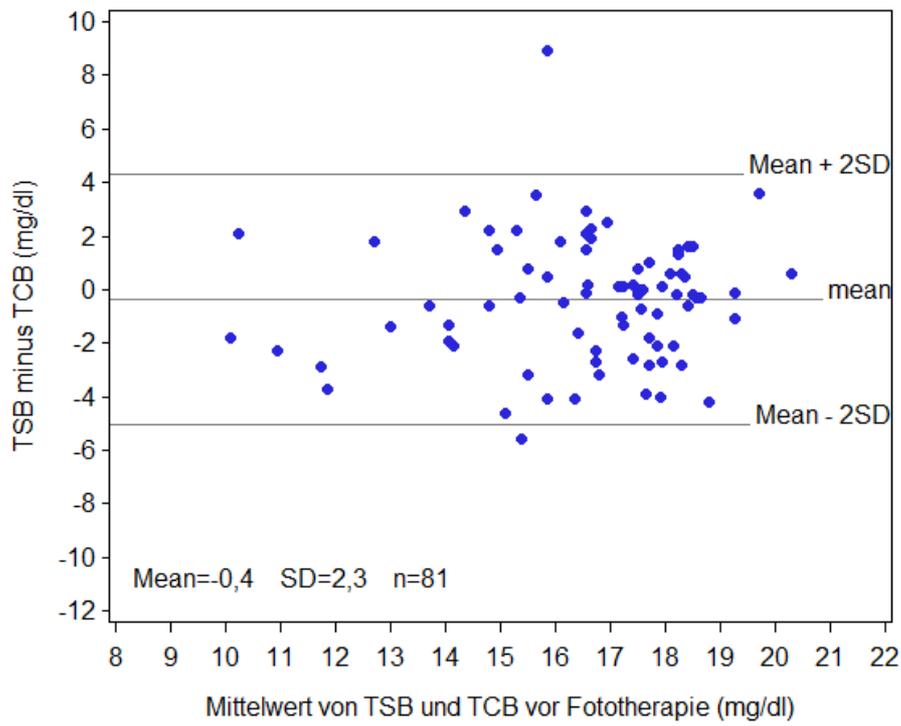


Abb.4: Bland-Altman-Diagramm vor Fototherapie

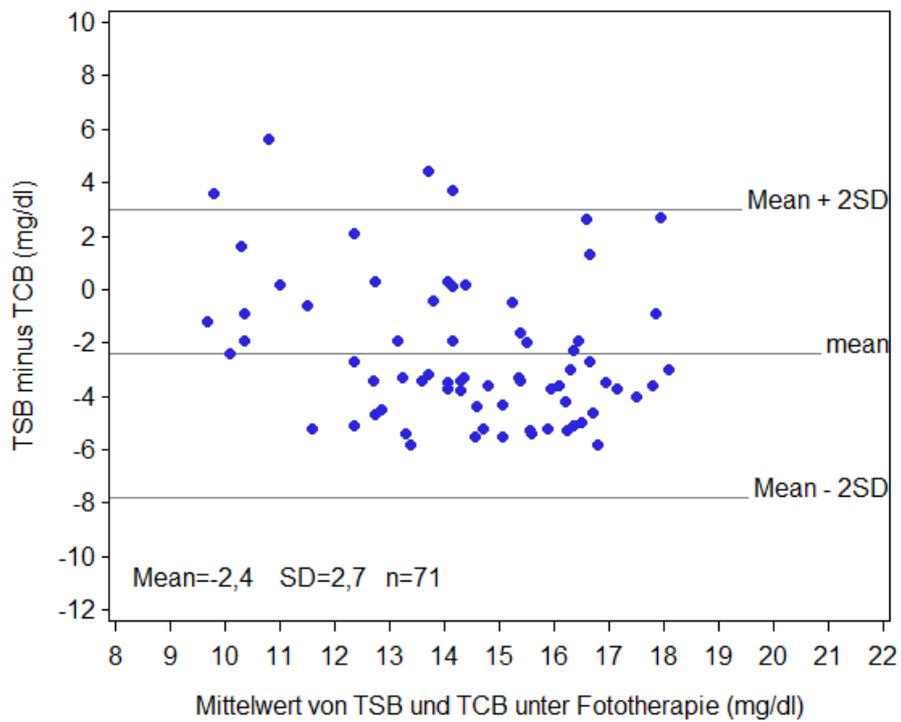


Abb.5: Bland-Altman-Diagramm unter Fototherapie

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik und Limitationen der Studie

5.1.1 Patientenkollektiv

Von Juni 2012 bis zum August 2013 wurden insgesamt 80 Kinder in die Studie eingeschlossen. In unserer Studie wurde nicht untersucht, ob Geburtsgewicht, postnatales Alter oder Rasse die transkutanen Messwerte beeinflussen. Allerdings wurde in großen Studien aus der Literatur kein Einfluss dieser Parameter auf die transkutanen Werte festgestellt (Bhutani et al. 2000; Nanjundaswamy et al. 2004). Eingeschlossen wurden auch Frühgeborene ab der 33. SSW. Ungefähr die Hälfte der Kinder (43 von 80) waren Frühgeborene unter 37 SSW. Das mittlere Schwangerschaftsalter in unserer Population lag bei 37 SSW \pm 16 d. In einem systematischen Review zur transkutanen Bilirubinmessung bei Frühgeborenen, in den 22 Studien eingeschlossen wurden, zeigten sich für die transkutanen Messungen bei Frühgeborenen ähnlich gute Ergebnisse wie bei Reifgeborenen (Nagar et al. 2013). Zwei weitere Studien unterstützen diese Ergebnisse (Schmidt et al. 2009; Sajjadian et al. 2012). Aber nur Sajjadian hat auch transkutane Bilirubinmessung bei Frühgeborenen unter Fototherapie untersucht. In unserer Studie zeigte sich in einer Subgruppenanalyse weder vor noch unter Fototherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Früh- und den Reifgeborenen. Antibiotikatherapie bei Infektionsverdacht ohne klinische Sepsiszeichen oder eine Infusionstherapie waren keine Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser Patientenkollektiv mit 80 Kindern relativ klein und heterogen ist.

5.1.2 Referenzmethode

Wie in der Einleitung erläutert, ist die klinisch-chemische Bestimmung des Gesamtbilirubins aus Serum immer noch nicht problemlos möglich (Thaler et al. 2008). Es besteht eine Vielzahl von Verfahren zur blutigen Gesamtbilirubinbestimmung, aber ein Stan-

dardverfahren ist im klinischen Alltag bis heute noch nicht etabliert. Die HPLC gilt als Goldstandard der Bilirubinmessung, ist aber aufgrund ihrer Unpraktikabilität wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Daher muss bei dem Vergleich von transkutanen und blutigen Bilirubinkonzentrationen stets bedacht werden, dass Unterschiede in den Konzentrationen messtechnisch durch die jeweils verwendete Referenzmethode bedingt sein können.

In den in der Literatur veröffentlichten großen Studien zur transkutanen Bilirubinbestimmung erfolgte die Vergleichsmessung in der Regel aus Serumproben auf der Grundlage der Jendrassik-Grof Methode. Buthani bediente sich in seiner ersten großen Studie zur TCB Messung sogar der HPLC als Vergleichsmethode (Bhutani et al. 2000). Uns diente als Referenzmethode die kapilläre Bilirubinbestimmung im Blutgasanalysator.

Es gibt bei unserer Untersuchung also zwei wesentliche Unterschiede zu den großen Studien in der Literatur: Die Vergleichsmessung im BGA-Gerät und die Vergleichsmessung aus kapillärem Blut. In den Untersuchungen zur Bilirubinbestimmung im BGA-Gerät zeigte sich im Allgemeinen eine gute Korrelation zur Diazo-Methode, aber mit zum Teil relativ breiter Streuung (Laterza et al. 2002; Peake et al. 2001; Rolinski et al. 2001; Grohmann 2006; Kirk 2008; Mussavi et al. 2012). Grohmann fand in ihrer Untersuchung eine leichte Tendenz des ABL 735 BGA-Geräts, den Bilirubinwert zu unterschätzen bei sehr guter Korrelation ($r= 0,987$) und für den Roche OMNI S Blutgasanalysator eine Tendenz, den Bilirubinwert leicht zu überschätzen bei ebenfalls guter Korrelation ($r= 0,980$). Als Referenz diente der Mittelwert der Bilirubinbestimmung von drei verschiedenen Laboranalysegeräten.

Ob und wie sich die Bilirubinkonzentration im kapillären Gefäßbett von der Konzentration im venösen Blut unterscheidet ist nicht eindeutig zu beantworten. Zwei Studien aus den 80er Jahren kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen (Leslie et al. 1987; Eidelman et al. 1989). 2012 zeigte Mussavi in einer Studie mit 428 Kindern, in der drei Methoden der Bilirubinmessung, transkutan, venös und kapillär miteinander verglichen wurden, bei der kapillären Messung signifikant niedrigere Bilirubinkonzentrationen als im venösen Blut. Allerdings wurden hier die venösen und kapillären Proben mit unterschiedlichen Messmethoden bestimmt, so dass keine Aussage getroffen werden kann, ob es sich um tatsächliche Konzentrationsunterschiede handelt. Da die transkutane Bilirubinbestimmung den Bilirubingehalt in der Haut, im subkutanen Fettgewebe und in den Kapillaren misst, sollte man theoretisch davon ausgehen, dass der TCB besser mit

der kapillären Bilirubinkonzentration übereinstimmt, falls es einen tatsächlichen Konzentrationsunterschied zwischen venösem und kapillärem Blut gibt.

5.1.3 Datenerhebung

Die Messdaten wurden auf zwei verschiedenen Stationen gewonnen und zusammen ausgewertet. Jede Station verfügte über ein eigenes BGA- und BiliChek®-Gerät. Da die Stationen räumlich sehr nah beieinander liegen, gab es eine gewisse Überschneidung in der Benutzung der Geräte. Auch besitzt jede Station einen eigenen Personalstamm. Nur in Ausnahmefällen findet hier ein Austausch statt. Stationsbezogene Verzerrungen der Messdaten sind also nicht auszuschließen.

Die transkutanen Bilirubinwerte und die Bilirubinbestimmungen aus dem BGA-Gerät wurden von der jeweils behandelnden Schwester per Hand auf ein dafür vorgesehenes Formblatt eingetragen. Übertragungsfehler sind denkbar, sollten aber zufällig verteilt sein und daher zu keinem systematischen Fehler führen.

5.2 Vergleich von transkutanem und Serum-Bilirubin vor Fototherapie

In Übereinstimmung mit Literaturangaben sahen wir vor Fototherapie keinen signifikanten Unterschied zwischen TCB und TSB ($p = 0,3$, Abbildung 3). Der transkutane Wert war im Mittel $0,2 \text{ mg/dl}$ größer als der Blutwert. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Auffällig waren eine maximale Abweichung nach unten von $8,9 \text{ mg/dl}$ und eine maximale Abweichung nach oben von $5,6 \text{ mg/dl}$. Wir sahen in unserer Studie eine etwas größere Streuung und schlechtere Korrelation als vom Hersteller des BiliChek®-Gerätes und in der Literatur beschrieben. So wird vom Hersteller für das Gerät BiliChek® ein Schwankungsbereich (RMSE in 66% der Fälle) von $\pm 1,5 \text{ mg/dl}$ und ein Korrelationskoeffizient von $0,9$ angegeben (BiliChek® User Manual Philips Healthcare). Die einfache Standardabweichung lag bei uns bei $2,3 \text{ mg/dl}$. Der Korrelationskoeffizient lag bei $0,54$.

Im Bland-Altman-Diagramm lagen bei uns die 2 Sigma-Abweichungen vom Mittelwert der Differenz bei -5 mg/dl und bei $4,2 \text{ mg/dl}$. Der Mittelwert der Differenz (TSB-TCB) lag bei $-0,4 \text{ mg/dl}$ (Abbildung 4). Bhutani zeigte in seiner ersten großen Vergleichsstudie zwischen transkutanen Messungen mit dem BiliChek® und der HPLC im Bland-

Altman-Diagramm eine mittlere Differenz (TSB-TCB) von 0,47 mg/dl und ein 2 Sigma Intervall von -2,29 mg/dl bis 3,23 mg/dl. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,91. (Bhutani et al. 2000). Carceller-Blanchard stellte in einem Artikel zur transkutanen Bilirubinmessung von 2009 die mittleren Differenzen und 2 Sigma-Abweichungen aus den Bland-Altman-Diagrammen von 7 Studien zusammen: Die mittleren Differenzen lagen zwischen 1 mg/dl und 0,17 mg/dl und die 2 Sigma Abweichungen zwischen -4,5 mg/dl bis 4,5 mg/dl und -2 mg/dl bis 2,6 mg/dl (Carceller-Blanchard et al. 2009). Im gleichen Artikel listete sie auch die Korrelationskoeffizienten aus 16 Studien zur transkutanen Bilirubinmessung auf. Diese lagen zwischen 0,76 und 0,96.

Engle schreibt in seinem Übersichtsartikel von 2014 zur transkutanen Bilirubinmessung, dass in der Literatur im Allgemeinen eine Genauigkeit für transkutane Bilirubinmessungen von ± 2 mg/dl angegeben wird, mit allerdings zum Teil größeren Abweichungen in einzelnen Studien (Engle et al. 2014a). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die von uns erhobenen Daten grundsätzlich mit den in der Literatur publizierten Ergebnissen übereinstimmen, wir aber eine etwas größere Streuung und insbesondere eine schlechtere Korrelation sahen. Ursächlich für die größere Streuung und schlechtere Korrelation können die geringe Fallzahl, die Heterogenität der untersuchten Kinder und die von uns gewählte Referenzmethode sein. Uns diente als Referenzmethode die kapilläre Bilirubinbestimmung im BGA-Gerät. Wie bereits erläutert, findet sich zwar im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung zwischen Bilirubinmessungen im BGA-Gerät und Bilirubinbestimmungen im Labor, aber es wurde auch eine relativ breite Streuung der Daten beschrieben (Kirk 2008; Grohmann 2006; Laterza et al. 2002; Peake et al. 2001; Rolinski et al. 2001; Mussavi et al. 2012). Für das von uns verwendete BGA-Gerät wurde vom Hersteller im Vergleich zur Referenzmethode (DPD-Methode am Hitachi 717 mit dem internationalen Standard NIST SRM 916a Bilirubin) für den Messbereich 0,5-35 mg/dl eine Genauigkeit von $\pm 1,46$ mg/dl (95% Konfidenzintervall) angegeben.

Die untere minimale kapillär gemessene Bilirubinkonzentration vor Fototherapie lag in unserer Studie bei 9,2 mg/dl und das Maximum lag bei 21,5 mg/dl. 50% unserer Messwerte lagen zwischen 15,6 mg/dl und 18,1 mg/dl. Einige Autoren zeigten für transkutane Bilirubinmessgeräte bei Bilirubinkonzentrationen über 10-14 mg/dl eine etwas schlechtere Übereinstimmung von TCB und TSB und eine Tendenz des TCB, den Blutwert zu unterschätzen. Obwohl in unserer Studie fast ausschließlich höhere Bilirubinkonzentrationen gemessen wurden, konnten wir keine systematische Unter-

schätzung der transkutanen Werte im Vergleich zum TSB feststellen. In unserer Studie lagen die transkutanen Werte im Mittel 0,2 mg/dl über dem Blutwert. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

5.3 Vergleich von transkutanem und Serum-Bilirubin unter Fototherapie

Unter Fototherapie unterschieden sich TCB und TSB hochsignifikant ($p < 0,001$). Dabei lagen die transkutanen Werte im Mittel 2,5 mg/dl über den Blutwerten und 83% der transkutanen Messungen lagen über den TSB Werten (Abbildung 3). Die einfache Standardabweichung betrug 2,4 mg/dl. Die maximale Abweichung des TCB nach oben lag bei 5,8 mg/dl und nach unten bei 5 mg/dl. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,45.

Im Bland-Altman-Diagramm zeigte sich eine breite Streuung der Werte und bei höheren Bilirubinkonzentrationen war die Überschätzung des TSB durch den TCB ausgeprägter (siehe Abbildung 5). Die mittlere Differenz (TSB-TCB) lag bei -2,4 mg/dl und das 2 Sigma Intervall reichte von 3 mg/dl bis -7,8 mg/dl.

Der minimale blutig gemessene Bilirubinwert lag bei 8,9 mg/dl und der maximale Wert lag bei 19,3 mg/dl. 50% der Daten lagen zwischen 11,8 mg/dl und 14,5 mg/dl.

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Angaben des Herstellers, der das BiliChek[®]-Gerät auch für TCB Messungen unter und nach Fototherapie empfiehlt. Voraussetzung für diese Messungen ist, dass an einem der Fototherapie nicht ausgesetztem Hautareal gemessen wird. Der Hersteller hat hierfür ein wiederverschließbares Lochpflaster entwickelt (Abbildung 2). Dieses Pflaster wird vor Beginn der Fototherapie auf Sternum oder Stirn der Kinder aufgebracht und die transkutanen Messungen an diesem nicht bestrahlten Messfenster vorgenommen. Die firmeneigene Literatur zeigt in einer Studie mit 165 Kindern eine gute Korrelation zwischen TCB und TSB unter und nach Fototherapie, wenn an nicht lichtexponierter Stelle gemessen wurde ($r = 0,876$ bzw. $r = 0,921$). Als Vergleichswert diente die Gesamtbilirubinbestimmung mittels HPLC (Children's Medical Ventures Respironics). Auf Grundlage dieser Daten wurde BiliChek[®] von der FDA auch für Messungen unter und nach Fototherapie zugelassen. Allerdings gibt der Hersteller an, dass bei einer Fototherapie mit einer Strahlungsstärke $> 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ der TCB mit Vorsicht interpretiert werden soll (BiliChek[®]User Manual Philips Healthcare). Diese Strahlungsstärke läge unter dem von der American Academy of Pediatrics für optimale Fototherapie empfohlenen Bereich von $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (Bhutani 2011).

Insgesamt ist die Datenlage zur transkutanen Bilirubinmessung unter Fototherapie noch uneinheitlich (Nanjundaswamy et al. 2005; Özkan et al. 2003; Zecca et al. 2009; Jangaard et al. 2006; Fonseca R et al. 2012; Tan und Dong 2003;). Für das Bilirubinometer BiliChek® liegen zwei Studien mit TCB Messungen an nicht bestrahlter Haut vor, die keinen signifikanten Unterschied zwischen TSB und TCB unter Fototherapie zeigen und beide Autoren empfehlen TCB Messungen an einem nicht bestrahlten Hautareal mittels BiliChek® zum Therapiemonitoring (Fonseca R et al. 2012; Zecca et al. 2009).

Zecca schloss 364 Früh- und Neugeborene mit einem mittleren Gestationsalter von 34,6 SSW in seine Studie ein. 253 Kinder hatten ein Gestationsalter zwischen 29 SSW und 36 SSW; 111 Kinder waren Reifgeborene. Als Vergleichsmessung dienten kapilläre Blutproben und mittels eines direkten Spektrophotometers wurde der TSB-Wert bestimmt. Die Fototherapie wurde mit weißen und blauen Leuchtstoffröhren durchgeführt. TSB und TCB an nicht bestrahlter Haut unterschieden sich im Mittel um 0,2 mg/dl nicht signifikant.

Fonseca verglich bei 39 reifen Neugeborenen TSB und TCB an nicht lichtexponierter Haut 12h, 24h, 36h und 48h nach Beginn und 6h nach Beendigung der Fototherapie. Er sah zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied der Werte. Der TSB wurde mittels einer Standardlabormethode (Vitros 51/FS Chemistry System) aus kapillären oder venösen Blutproben bestimmt. Die Fototherapie erfolgte mit blauen Leuchtstofflampen (Photo Therapy 4000, Dräger Medical).

In beiden Studien und in der Referenzstudie von Respironics wurden konventionelle Fototherapielampen verwendet, während wir LED-Kaltlichtlampen benutzten (neoBLUE LED Phototherapy System; Natus Medical Incorporated). Für die von uns verwendeten LED-Lampen wird vom Hersteller eine Strahlungsstärke von 35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ bei 30,5 cm Abstand angegeben. Wir haben in unserer Studie weder den Abstand zwischen Lampe und Kind noch die Strahlungsstärke gemessen. Allerdings werden die Kinder in unserer Klinik zur Fototherapie in der Regel in einen Inkubator gelegt und die Fototherapielampe auf die Decke des Inkubators gestellt. Der Abstand zwischen Boden und Decke des Inkubators beträgt 40 cm. Postuliert man einen Durchmesser von Matratze und Kind von mindestens 10-15 cm, so lag die erreichte Strahlungsstärke mit den von uns verwendeten LED-Lampen höchstwahrscheinlich über 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ und somit über dem vom Hersteller für das Gerät BiliChek® angegebenen validierten Bereich.

Zwei Metaanalysen aus identischen 6 Studien zeigten keine Überlegenheit der LED-Lampen im Vergleich zu konventionellen Fototherapielampen (Kumar et al. 2011; Tri-

dente und Luca 2012). Aber bei 3 von den 6 Studien waren die Strahlungsstärken bei konventionellen und LED-Lampen identisch und eine einzelne Studie mit höherer Strahlungsstärke im LED-Arm zeigte einen hochsignifikanten Vorteil der LED-Lampen. Auch konnte in vitro gezeigt werden, dass LED-Lampen den konventionellen Fototherapielampen überlegen sind (Vreman et al. 2008)

Wir gehen davon aus, dass in unserer Studie die LED-Lampen zu einem schnelleren Absinken des Bilirubinspiegels im Plasma führten als bei der firmeneigenen Studie und den Studien von Zecca und Fonseca und daher der TCB im nicht bestrahlten Hautareal den TSB systematisch überschätzte. Folgende Punkte unterstützen diese These: Unsere mittlere Fototherapiezeit lag bei 19,6h während Zecca eine mittlere Dauer von 52h angibt. Zecca gibt in seiner Studie eine Strahlungsstärke von 22-24 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ an der Haut der Kinder an. Dieser Wert lag höchstwahrscheinlich unter dem von uns erreichten Wert. In der Studie von Fonseca mit 39 reifen Neugeborenen benötigten 50% der Kinder eine Fototherapie von mindestens 36h und die mittlere Bilirubinkonzentration vor Therapiebeginn lag bei $11,5 \pm 2,7$ mg/dl und nach 12h Therapie fast unverändert bei $11,4 \pm 2,4$ mg/dl. In unserer Studie erhielten 75% der Kinder nicht länger als 24h Fototherapie bei einer mittleren Bilirubinkonzentration unter Therapie von $13,2 \pm 2,1$ mg/dl. Daher ist anzunehmen, dass in unserer Studie ein effektiveres Absinken des TSB erreicht wurde. Im nicht bestrahlten Hautareal sank die Bilirubinkonzentration nicht im selben Tempo und daher überschätzten die transkutanen Messungen den Plasmabilirubinspiegel systematisch und signifikant.

6 Ausblick und klinische Einordnung

Transkutane Bilirubinmessungen bei Neugeborenen eignen sich gut als Screeningmethode zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung einer therapiebedürftigen Neugeborenenengelbsucht. Bei der transkutanen Bilirubinmessung wird die Bilirubinkonzentration in der Haut und im subkutanen Fettgewebe sowie in den subkutanen Kapillaren gemessen. Dieser Wert ist ein adäquates Surrogat für die Gesamtbilirubinkonzentration im Blut. Mittlerweile wurden auch stundenspezifische Nomogramme für TCB Messungen bei Neugeborenen zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung einer therapielevanten Hyperbilirubinämie veröffentlicht. Nur wenige dieser Nomogramme wurden jedoch prospektiv validiert (Engle et al. 2014a). In unserer Studie fanden wir vereinzelt deutliche Abweichungen zwischen transkutaner und kapillärer Bilirubinbestimmung. Der behandelnde Arzt muss sich der Limitationen der transkutanen Messmethode bewusst sein und bei klinischem Verdacht oder bei hohen Bilirubinkonzentrationen eine blutige Gesamtbilirubinbestimmung veranlassen. In der Literatur gab es zuletzt Hinweise, dass die transkutane Bilirubinmessung unter Fototherapie mit konventionellen Fototherapielampen ebenfalls zur Abschätzung des TCB dienen kann, wenn an einem nicht lichtexponierten Hautareal gemessen wird. Wir konnten nun zeigen, dass bei Fototherapie mit LED-Lampen der TCB Wert im nicht lichtexponierten Hautareal den TSB Wert systematisch überschätzt. Unter Fototherapie sinkt zuerst der Bilirubinspiegel in der bestrahlten Haut und sekundär der Serumbilirubinspiegel. Wir gehen davon aus, dass die LED-Lampen in unserer Studie zu einem effektiveren und rascheren Absinken des Bilirubinspiegels in Haut und Blut führten und daher die transkutanen Werte am nicht bestrahlten Hautareal den Bilirubinspiegel systematisch überschätzten. LED-Lampen zeigten in vitro eine effektivere Bilirubinsenkung als konventionelle Lampen bei standardisierter Strahlungsstärke und Fläche (Vreman et al. 2008). Ihr Hauptvorteil im Vergleich zu konventionellen Lampen liegt in der Emission eines hochintensiven Lichtes von schmaler Bandbreite und sehr geringer Wärmeentwicklung. In zwei Metaanalysen aus 6 identischen Studien konnte zwar kein signifikanter Vorteil von LED-Lampen gegenüber konventionellen Lampen gezeigt werden. Aber LED-Lampen haben insbesondere auch durch eine Verringerung des Abstandes zwischen Lampe und Kind und der damit verbundenen höheren Strahlungsstärke das Potential, zu einer rascheren Senkung des TSB zu führen. Vandborg konnte zeigen, dass eine lineare

Abhängigkeit zwischen erreichter Strahlungsstärke und Absinken des TSB für einen Bereich von 20 bis 55 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ besteht (Vandborg et al. 2012). Ob TCB Messungen an lichtexponierter Haut unter Fototherapie mit LED-Lampen zu besseren Ergebnissen führen, haben wir nicht untersucht. Studien mit konventionellen Fototherapielampen zeigten jedoch, dass hier der TSB Wert systematisch unterschätzt wird (Reyes et al.; Zecca et al. 2009; Fonseca R et al. 2012). Dieser Effekt sollte sich bei einer schnelleren Bilirubinumwandlung in der bestrahlten Haut unter LED-Lampen noch verstärken.

7 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die transkutane Bilirubinbestimmung ist als Screeningmethode bei ikterischen Neugeborenen vor Beginn der Fototherapie bereits etabliert. Maßgeblich für die Steuerung der Fototherapie bleibt jedoch die Bilirubinkonzentration im (kapillären) Blut. Das fotometrische Bilirubinmessgerät BiliChek® (Philips, Niederlande) wurde von der FDA auch für Messungen unter laufender Fototherapie zugelassen. Voraussetzung hierfür ist die Messung in einem unbestrahlten Hautareal (wiederverschließbares Lochpflaster). Wir untersuchten, ob die mit diesem Gerät und dieser Methodik bestimmten transkutanen Bilirubinwerte mit der Konzentration im Blut vor und während Fototherapie korrelieren.

Patienten und Methoden: 80 reife Neugeborene bzw. späte Frühgeborene wurden in die Studie aufgenommen. Bei 60 Kindern wurde einmal und bei 10 Kindern mehrfach zeitgleich der kapilläre (ABL90 FLEX, Radiometer, Dänemark) und transkutane Bilirubinwert vor Beginn der Fototherapie bestimmt. Bei 40 Kindern wurde eine und bei 14 Kindern wurden mehrere Vergleichsmessungen unter laufender Bestrahlung (mittels des wiederverschließbaren Lochpflasters) gewonnen. Mehrfachmessungen pro Kind wurden gemittelt. Die Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest.

Ergebnisse und Diskussion: Während sich vor Fototherapie kein signifikanter Unterschied der Messwerte in Haut und Blut zeigte ($p=0,3$, die transkutanen Messwerte waren im Mittel um 0,2 mg/dl größer als die Blutwerte), unterschieden sich unter laufender Fototherapie die transkutanen Werte signifikant von den kapillären Messungen ($p<0,001$). Die transkutanen Werte lagen im Mittel 2,5 mg/dl über den kapillären Werten. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Zecca und Fonseca und zu Herstellerangaben und kann durch die Verwendung von LED-Kaltlichtlampen an unserer Klinik bedingt sein. Offenbar führen diese zu einer so effektiven Senkung des Bilirubinpiegels in Haut und Blut, dass die fotometrische Messung in dem unbestrahlten Messfenster regelmäßig zu hohe Werte ergibt (83 % der Werte wichen nach oben ab). Ob bei Messung an der bestrahlten Haut eine bessere Korrelation resultieren würde, bleibt noch zu untersuchen.

Schlussfolgerung: Am nicht bestrahlten Hautareal können mit dem Gerät BiliChek® durchgeführte transkutane Bilirubinmessungen unter Fototherapie, zumindest bei der

Verwendung von LED-Lampen aufgrund einer systematischen Überschätzung des Plasmabilirubinwertes nicht zum Therapiemonitoring verwendet werden.

8 Abstract

Background and Motivation: Transcutaneous bilirubin (TCB) measurement is a well-established screening tool for neonatal jaundice as long as no phototherapy has started yet. However, during phototherapy total serum bilirubin (TSB) measurement in capillary or venous samples is still essential for monitoring therapy. Recently the FDA approved the photometric transcutaneous bilirubinometer BiliChek® (Philips, The Netherlands) to monitor the patient's bilirubin level during phototherapy providing that the measurement is solely performed on covered skin, i.e. in a skin area that is during therapy protected by a photo-opaque patch (BiliEclipse® Phototherapy Protective Patch). Here, we performed a comparative study of the bilirubin values determined by either of both techniques in order to evaluate how the transcutaneously obtained values correlate with those deduced from capillary measurements.

Patients and Methods: In total 80 term and late preterm newborn infants were included in the study. Prior to phototherapy we simultaneously measured both the capillary (ABL90 FLEX, Radiometer, Denmark) and the transcutaneous bilirubin level on 60 and 10 children by single and multiple measurements, respectively. During phototherapy single measurements were performed on 40 children and multiple measurements on 14 children. For those children on that multiple measurements were performed the mean value was taken for further data evaluation. The latter was done according to the Wilcoxon signed-rank test.

Results and Discussion: Whereas the bilirubin levels measured before the start of phototherapy showed no significant difference ($p=0.3$, the transcutaneously obtained values were in average 0.2 mg/dl higher than capillary values), during phototherapy the difference between both techniques was indeed significant ($p<0,001$). The transcutaneous measurements were in average 2.5 mg/dl higher than TSB measurements. This is in contrast to results published by Zecca und Fonseca and is most likely caused by different light sources used in both studies. Zecca and Fonseca used conventional phototherapy units whereas in our hospital we use LED cold light sources. We believe, that the powerful LED light sources reduce the bilirubin level in both blood and skin to such an extent, that the TCB measurements in the covered skin area gave too large values (83% of all values were too high compared to the blood measurements). If transcuta-

neous bilirubin measurements on uncovered skin (i.e. photo treated) show a better agreement with TSB measurements is an open question for future work.

Conclusion: Transcutaneous measurements on covered skin using the BiliChek® bilirubinometer systematically overestimate the bilirubin level in the blood if the measurements are done during phototherapy with LED light sources. Therefore, the BiliChek® device is not able to monitor phototherapy if the therapy is done with LEDs.

9 Literaturverzeichnis

ABL90 Flex Reference Manual; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark.

BiliChek®User Manual Philips Healthcare.

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004): Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. In: *Pediatrics* 114 (1), S. 297–316. DOI: 10.1542/peds.114.1.297.

AWMF Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Hyperbilirubinämie der Neugeborenen - Diagnostik und Therapie. (2015). In: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-007.html>.

Bhutani, V. K.; Gourley, G. R.; Adler, S.; Kreamer, B.; Dalin, C.; Johnson (2000): Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population. In: *Pediatrics* 106 (2), S. E17.

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. In: *Pediatrics* 103 (1), S. 6–14.

Bhutani, Vinod K. (2011): Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. In: *Pediatrics* 128 (4), S. e1046-52. DOI: 10.1542/peds.2011-1494.

Blijenberg, B. G.; Brüggmann, G.; Geilenkeuser, W. J.; Kusyschyn, R.; Röhle, G.; Schlebusch, H.; Schneider, C. (1993): Calibrators and control samples for bilirubinometers. In: *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 31 (6), S. 367–374.

Briscoe, L.; Clark, S.; Yoxall, C. W. (2002): Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? In: *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 86 (3), S. F190-2.

Carceller-Blanchard, A.; Cousineau, J.; Delvin, E. E. (2009): Point of care testing: Transcutaneous bilirubinometry in neonates. In: *Clin. Biochem.* 42 (3), S. 143–149. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.09.106.

Children's Medical Ventures Respironics: BiliChek Phototherapy Clearances. Indicated for use Before, During, and After Phototherapy.

Cremer R. J.; Perryman D. W.; Richards D. H. (1958): Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. In: *Lancet* 1 (7030), S. 1094–1097.

Dai, J.; Parry, D. M.; Krahn, J. (1997): Transcutaneous bilirubinometry: its role in the assessment of neonatal jaundice. In: *Clin. Biochem.* 30 (1), S. 1–9.

Doumas, B. T.; Kwok-Cheung, P. P.; Perry, B. W.; Jendrzeczak, B.; McComb, R. B.; Schaffer, R.; Hause, L. L. (1985): Candidate reference method for determination of total bilirubin in serum: development and validation. In: *Clin. Chem.* 31 (11), S. 1779–1789.

Draque, Cecilia Maria; Sañudo, Adriana; de Araujo Peres, Clovis; de Almeida, Maria Fernanda Branco (2011): Transcutaneous bilirubin in exclusively breastfed healthy term newborns up to 12 days of life. In: *Pediatrics* 128 (3), S. e565-71. DOI: 10.1542/peds.2010-3878.

Eidelman, A. I.; Schimmel, M. S.; Algur, N.; Eylath, U. (1989): Capillary and venous bilirubin values: they are different--and how! In: *American journal of diseases of children* (1960) 143 (6), S. 642.

Engle, William D.; Jackson, Gregory L.; Engle, Nancy G. (2014a): Transcutaneous bilirubinometry. In: *Seminars in perinatology*. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.08.007.

Engle, William D.; Jackson, Gregory L.; Engle, Nancy G. (2014b): Transcutaneous bilirubinometry. In: *Seminars in perinatology* 38 (7), S. 438–451. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.08.007.

Engle, William D.; Jackson, Gregory L.; Sendelbach, Dorothy; Manning, Denise; Frawley, William (2002): Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a. In: *Pediatrics* 110 (1 Pt 1), S. 61–67.

Engle, William D.; Lai, Susanna; Ahmad, Naveed; Manning, M. Denise; Jackson, Gregory L. (2009): An hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin values in term and late preterm Hispanic neonates. In: *Am J Perinatol* 26 (6), S. 425–430. DOI: 10.1055/s-0029-1214238.

Fonseca R; Kyralessa R; Malloy M; Richardson J; Jain SK (2012): Covered skin transcutaneous bilirubin estimation is comparable with serum bilirubin during and after phototherapy. In: *J Perinatol* Feb 2012 (32.2), S. p129(3).

- Fouzas, Sotirios; Mantagou, Lito; Skylogianni, Eleni; Mantagos, Stefanos; Varvarigou, Anastasia (2010): Transcutaneous bilirubin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates. In: *Pediatrics* 125 (1), S. e52-7. DOI: 10.1542/peds.2009-0403.
- Gartner, L. M. (2001): Breastfeeding and jaundice. In: *J Perinatol* 21 Suppl 1, S. S25-9; discussion S35-9. DOI: 10.1038/sj.jp.7210629.
- Grohmann, K. (2006): Bilirubin Measurement for Neonates: Comparison of 9 Frequently Used Methods. In: *Pediatrics* 117 (4), S. 1174–1183. DOI: 10.1542/peds.2005-0590.
- Jangaard, Ka; Curtis, H.; Goldbloom, Rb (2006): Estimation of bilirubin using Bili-Chektrade mark, a transcutaneous bilirubin measurement device: Effects of gestational age and use of phototherapy. In: *Paediatr Child Health* 11 (2), S. 79–83.
- Karon, Brad S.; Wickremasinghe, Andrea C.; Lo, Stanley F.; Saenger, Amy K.; Cook, Walter J. (2010): BiliChek transcutaneous bilirubin meter overestimates serum bilirubin as measured by the Doumas reference method. In: *Clin. Biochem.* 43 (12), S. 1009–1012. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.04.065.
- Kawade, N.; Onishi, S. (1981): The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. In: *The Biochemical journal* 196 (1), S. 257–260.
- Kazmierczak, Steven C.; Robertson, Alex F.; Briley, Kimberly P.; Kreamer, Bill; Gourley, Glenn R. (2004): Transcutaneous measurement of bilirubin in newborns: comparison with an automated Jendrassik-Grof procedure and HPLC. In: *Clin. Chem.* 50 (2), S. 433–435. DOI: 10.1373/clinchem.2003.027326.
- Kazmierczak, Steven C.; Robertson, Alex F.; Catrou, Paul G.; Briley, Kimberly P.; Kreamer, Bill L.; Gourley, Glenn R. (2002): Direct spectrophotometric method for measurement of bilirubin in newborns: comparison with HPLC and an automated diazo method. In: *Clin. Chem.* 48 (7), S. 1096–1097.
- Kirk, Jean M. (2008): Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. In: *Ann. Clin. Biochem.* 45 (Pt 5), S. 452–462. DOI: 10.1258/acb.2008.008076.
- Kuboi, Toru; Kusaka, Takashi; Kawada, Koh; Koyano, Kousuke; Nakamura, Shinji; Okubo, Kensuke et al. (2013): Hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin in

Japanese neonates. In: *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 55 (5), S. 608–611. DOI: 10.1111/ped.12149.

Kumar, Praveen; Chawla, Deepak; Deorari, Ashok (2011): Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (12), S. CD007969. DOI: 10.1002/14651858.CD007969.pub2.

Laterza, Omar F.; Smith, Carl H.; Wilhite, Timothy R.; Landt, Michael (2002): Accurate direct spectrophotometric bilirubin measurement combined with blood gas analysis. In: *Clinica Chimica Acta* 323 (1-2), S. 115–120. DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00178-X.

Leslie, G. I.; Philips, J. B.; Cassady, G. (1987): Capillary and venous bilirubin values. Are they really different? In: *American journal of diseases of children* (1960) 141 (11), S. 1199–1200.

Lo, Stanley F.; Dumas, Basil T. (2011): The status of bilirubin measurements in U.S. laboratories: why is accuracy elusive? In: *Seminars in perinatology* 35 (3), S. 141–147. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.02.008.

Lo, Stanley F.; Dumas, Basil T.; Ashwood, Edward R. (2004a): Bilirubin proficiency testing using specimens containing unconjugated bilirubin and human serum: results of a College of American Pathologists study. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128 (11), S. 1219–1223. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<1219:BPTUSC>2.0.CO;2.

Lo, Stanley F.; Dumas, Basil T.; Ashwood, Edward R. (2004b): Performance of bilirubin determinations in US laboratories--revisited. In: *Clin. Chem.* 50 (1), S. 190–194. DOI: 10.1373/clinchem.2003.019216.

Lo, Stanley F.; Jendrzeczak, Bernadine; Dumas, Basil T. (2008): Laboratory performance in neonatal bilirubin testing using commutable specimens: a progress report on a College of American Pathologists study. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.* 132 (11), S. 1781–1785. DOI: 10.1043/1543-2165-132.11.1781.

Lott, J. A.; Dumas, B. T. (1993): "Direct" and total bilirubin tests: contemporary problems. In: *Clin. Chem.* 39 (4), S. 641–647.

Maisels, M. Jeffrey; Kring, Elizabeth (2006): Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of or = 35 weeks' gestation. In: *Pediatrics* 117 (4), S. 1169–1173. DOI: 10.1542/peds.2005-0744.

- Maisels, M. Jeffrey; Ostrea, Enrique M.; Touch, Suzanne; Clune, Sarah E.; Cepeda, Eugene; Kring, Elizabeth et al. (2004): Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. In: *Pediatrics* 113 (6), S. 1628–1635.
- Martins, Bianca M R; Carvalho, Manoel de; Moreira, Maria E L; Lopes, José M A (2007): Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED). In: *Jornal de pediatria* 83 (3), S. 253–258. DOI: 10.2223/JPED.1637.
- McDonagh, A. F. (2001): Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. In: *J Perinatol* 21 Suppl 1, S. S7-S12. DOI: 10.1038/sj.jp.7210625.
- Mills, J. F.; Tudehope, D. (2001): Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1). DOI: 10.1002/14651858.CD002060.
- Mishra, Satish; Chawla, Deepak; Agarwal, Ramesh; Deorari, Ashok Kumar; Paul, Vinod Kumar (2010): Transcutaneous bilirubin levels in healthy term and late preterm Indian neonates. In: *Indian journal of pediatrics* 77 (1), S. 45–50. DOI: 10.1007/s12098-010-0007-3.
- Mussavi, M.; Niknavs, P.; Bijari, B. (2012): Determining the Correlation and Accuracy of Three Methods of Measuring Neonatal Bilirubin Concentrat. In: *Iran J of Pediatrics* 2012 (23(3)), S. 333–339.
- Nagar, G.; Vandermeer, B.; Campbell, S.; Kumar, M. (2013): Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. In: *Pediatrics* 132 (5), S. 871–881. DOI: 10.1542/peds.2013-1713.
- Nanjundaswamy, Shakuntala; Petrova, Anna; Mehta, Rajeev; Bernstein, William; Hegyi, Thomas (2004): The accuracy of transcutaneous bilirubin measurements in neonates: a correlation study. In: *Biology of the neonate* 85 (1), S. 21–25. DOI: 10.1159/000074953.
- Nanjundaswamy, Shakuntala; Petrova, Anna; Mehta, Rajeev; Hegyi, Thomas (2005): Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants receiving phototherapy. In: *Am J Perinatol* 22 (3), S. 127–131. DOI: 10.1055/s-2005-863785.
- Newman, Thomas B.; Liljestrand, Petra; Jeremy, Rita J.; Ferriero, Donna M.; Wu, Yvonne W.; Hudes, Esther S.; Escobar, Gabriel J. (2006): Outcomes among newborns

with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. In: *The New England journal of medicine* 354 (18), S. 1889–1900. DOI: 10.1056/NEJMoa054244.

Özkan, H.; Oren, H.; Duman, N.; Duman, M. (2003): Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 92 (5), S. 577–581.

Peake, M.; Mazzachi, B.; Fudge, A.; Bais, R. (2001): Bilirubin measured on a blood gas analyser: a suitable alternative for near-patient assessment of neonatal jaundice? In: *Ann. Clin. Biochem.* 38 (Pt 5), S. 533–540.

Reyes, Christine A.; Stednitz, Donald R.; Hahn, Carol; Mutchie, Kelly D.; McCullough, Steven: Evaluation of the BiliChek being used on hyperbilirubinemic newborns undergoing home phototherapy. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.*, S. 684–689.

Rodríguez-Capote, Karina; Kim, Keith; Paes, Bosco; Turner, Debbie; Grey, Vijaylaxmi (2009a): Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. In: *Clin. Biochem.* 42 (3), S. 176–179.

Rodríguez-Capote, Karina; Kim, Keith; Paes, Bosco; Turner, Debbie; Grey, Vijaylaxmi (2009b): Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. In: *Clin. Biochem.* 42 (3), S. 176–179. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.09.108.

Rolinski, B.; Küster, H.; Ugele, B.; Gruber, R.; Horn, K. (2001): Total bilirubin measurement by photometry on a blood gas analyzer: potential for use in neonatal testing at the point of care. In: *Clin. Biochem.* 47 (10), S. 1845–1847.

Romagnoli, Costantino; Zecca, Enrico; Catenazzi, Piero; Barone, Giovanni; Zuppa, Antonio Alberto (2012): Transcutaneous bilirubin measurement: comparison of Respi-ronics BiliCheck and JM-103 in a normal newborn population. In: *Clin. Biochem.* 45 (9), S. 659–662. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.014.

Rubaltelli, F. F.; Gourley, G. R.; Loskamp, N.; Modi, N.; Roth-Kleiner, M.; Sender, A.; Vert, P. (2001): Transcutaneous Bilirubin Measurement: A Multicenter Evaluation of a New Device. In: *Pediatrics* 107 (6), S. 1264–1271. DOI: 10.1542/peds.107.6.1264.

Sajjadian, Negar; Shajari, Hamideh; Saalehi, Zeinab; Esphahani, Fatemeh; Alizadeh Taheri, Paymaneh (2012): Transcutaneous bilirubin measurement in preterm neonates. In: *Acta medica Iranica* 50 (11), S. 765–770.

Schmidt, E. T.; Wheeler, C. A.; Jackson, G. L.; Engle, W. D. (2009): Evaluation of transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. In: *J Perinatol* 29 (8), S. 564–569. DOI: 10.1038/jp.2009.38.

Schreiner, R. L.; Glick, M. R. (1982): Interlaboratory bilirubin variability. In: *Pediatrics* 69 (3), S. 277–281.

Schwartz, Hamilton P.; Haberman, Beth E.; Ruddy, Richard M. (2011): Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. In: *Pediatric emergency care* 27 (9), S. 884–889. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31822c9b4c.

Stokowski, Laura A. (2006): Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. In: *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 6 (6), S. 303–312. DOI: 10.1016/j.adnc.2006.08.004.

Tan, K. L.; Dong, F. (2003): Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 92 (3), S. 327–331.

Thaler, Markus; Lupp, Peter B.; Schlebusch, Harald (2008): Die Bilirubinbestimmung – Eine aktuelle Übersicht / Bilirubin measurement – An updated survey. In: *LaboratoriumsMedizin* 32 (1), S. 1–10. DOI: 10.1515/JLM.2008.005.

Tridente, Ascanio; Luca, Daniele de (2012): Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 101 (5), S. 458–465. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02561.x.

Vandborg, Pernille Kure; Hansen, Bo Moelholm; Greisen, Gorm; Ebbesen, Finn (2012): Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia. In: *Pediatrics* 130 (2), S. e352-7. DOI: 10.1542/peds.2011-3235.

Vreman, H. J.; Verter, J.; Oh, W.; Fanaroff, A. A.; Wright, L. L.; Lemons, J. A. et al. (1996): Interlaboratory variability of bilirubin measurements. In: *Clin. Chem.* 42 (6 Pt 1), S. 869–873.

Vreman, H. J.; Wong, R. J.; Murdock, J. R.; Stevenson, D. K. (2008): Standardized bench method for evaluating the efficacy of phototherapy devices. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 97 (3), S. 308–316. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00631.x.

Wong, C. Mae; van Dijk, P J E; Laing, I. A. (2002): A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta AirShields. In: *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 87 (2), S. F137-40.

Zecca, Enrico; Barone, Giovanni; Luca, Daniele de; Marra, Rosa; Tiberi, Eloisa; Romagnoli, Costantino (2009): Skin bilirubin measurement during phototherapy in preterm and term newborn infants. In: *Early human development* 85 (8), S. 537–540. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2009.05.010.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. D. Singer für die Überlassung des interessanten Themas und die umfassende Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Ein ganz herzliches Dankeschön geht an die Schwestern und Pfleger auf der Wochen- und der Neugeborenenstation für die Durchführung der Messungen.

Meinem Vater danke ich für seine unermüdliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Der Firma Philips danke ich für die Überlassung der Messgeräte und die technische Beratung.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern danke ich für ihre Liebe und dafür, dass sie immer für mich da sind.

Ganz besonders und von ganzem Herzen danke ich Michael für seine Liebe, seine Geduld, jedwede Unterstützung und einfach dafür, dass es ihn gibt.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Sabine Margarete Willers
Geburtsdatum: 26.02.1977
Geburtsort: Wuppertal
Familienstand: ledig, ein Kind
Nationalität: Deutsch

SCHULBILDUNG

1983 – 1987: Grundschule Wilkhausstr. Wuppertal
1987 – 1996: Wilhelm-Dörpfeld-Gymnasium Wuppertal
Abschluss: Abitur

STUDIUM

10/1996 – 12/2003: Studium der Humanmedizin an den medizinischen Fakultäten der RWTH Aachen, UAB Barcelona und Universität Hamburg
1998: Ärztliche Vorprüfung
2000: 1. Staatsexamen
2002: 2. Staatsexamen
2003: 3. Staatsexamen

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT UND WEITERBILDUNG

06/2004 – 12/2006: Assistenzärztin an der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock
01/2007 – 07/2007: Assistenzärztin im Kinderkrankenhaus Amsterdamerstraße in Köln
08/2007 – 10/2007: Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKE
10/2007 – 08/2012: Assistenzärztin in der Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin des UKE
Seit 08/2012: Fachärztin für Kinder und Jugendmedizin in der Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin des UKE

Hamburg 26.10.2016

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht.

Die Dissertation ist bisher keinem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt worden und ich habe mich nicht anderweitig um die Zulassung zur Promotion beworben.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg 26.10.2016