**Aus der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin**
**(Leiter Univ.- Prof. Dr. med. Ch. Fusch)**
**der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin**
**(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Ch. Fusch)**
**der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald**

# *Bilirubinmessung bei Neugeborenen: ein Vergleich von neun häufig genutzten Geräten*

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**Doktor der Medizin**
**(Dr. med.)**

**der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald**

**2007**

**vorgelegt von : Karina Grohmann**
**geb. am : 28.11.1980**
**in : Großröhrsdorf**

| | | |
|---|---|---|
| Dekan | : | Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer |
| Betreuer | : | Prof. Dr. med. Ch. Fusch, Dr. med. H. Küster |
| 1. Gutachter | : | Prof. Dr. med. Ch. Fusch |
| 2. Gutachter | : | Prof. Dr. med. M. Obladen |
| Tag der Disputation | : | 13.04.2007 |

# INHALTSVERZEICHNIS


**I. Einleitung**

**II. Zielsetzung**

**III. Material und Methoden**

- **a. Hautmessgeräte**
- **b. Nicht-chemisch photometrisch messende Geräte**
- **c. Standardlaboranalysatoren**

**IV. Ergebnisse**

- **a. Beziehung der Hautmessgeräte und nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte zum Referenzwert**
- **b. Einflüsse auf die transkutane Bilirubinmessung**
- **c. Präzision**

**V. Diskussion**

**VI. Schlussfolgerung**

**VII. Zusammenfassung**

**VIII. Literaturverzeichnis**

**IX. Publikation in *Pediatrics,* April 2006**

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|---|
| GGW | Geburtsgewicht |
| HPLC | High-Performance-Liquid-Chromatography |
| KI | Konfidenzintervall |
| LT | Lebenstag |
| NIST | National Institute of Standards and Technology |
| r | Korrelationskoeffizient |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| Std | Standardabweichung |
| Vk | Variationskoeffizient |
| x | Mittelwert |

# I. EINLEITUNG

In den ersten Lebenstagen werden ca. 60% aller reifen gesunden Neugeborenen sichtbar ikterisch[1]. Diese Neugeborenengelbsucht stellt eine der häufigsten Anpassungsstörungen der frühen Postnatalperiode dar. Der Icterus neonatorum ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des unkonjugierten Bilirubins in den ersten Lebenstagen mit einem Maximum am 5. Lebenstag und einen Abfall in den darauffolgenden 1-2 Wochen[2].

Nach der Abnabelung von der Mutter ist es Aufgabe des kindlichen Organismus, das aus dem Hämoglobinabbau anfallende Bilirubin zu eliminieren. Dabei arbeiten der mütterliche und neonatale Bilirubinstoffwechsel grundsätzlich gleich, weisen jedoch quantitative Unterschiede auf. Die Hyperbilirubinämie des Neugeborenen ist Resultat einer verminderten Glukuronyl-Transferase-Aktivität der Leber und eines erhöhten enterohepatischen Kreislaufs. Zusätzlich fällt vermehrt Bilirubin durch eine kürzere Lebensdauer des Hämoglobin F von nur 70 Tagen im Vergleich zu 120 Tagen des Hämoglobin A an[2,3,4]. Verschiedene weitere Ursachen können den Bilirubinanstieg verstärken: geburtstraumatische Hämatome, Hypoxie, Frühgeburtlichkeit, Muttermilchgabe, Polyzythämie, Hämolyse (AB0-, Rh-Inkompatibilität), Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel, Alpha-Thalassämie, Crigler-Najjar-Syndrom, Lucey-Driscoll-Syndrom, Hypothyreose, Fetopathia diabetica [2,5].

Das unkonjugierte Bilirubin wird im Blut an Albumin gebunden transportiert. Ist die Albuminbindungskapazität vermindert, wie z.B. bei Sepsis oder Verdrängung des Bilirubins durch Sulfonamide, bzw. ausgeschöpft, kann nicht gebundenes, freies unkonjugiertes Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke überwinden[2,3]. Dieses Bilirubin wirkt neurotoxisch durch Anlagerung vor allem im Globus pallidus und Nucleus subthalamicus, in den VI., VII. und VIII. Hirnnervenkernen sowie in den Purkinje-Zellen des Hippocampus und Kleinhirns und führt dadurch zu einer irreversiblen Schädigung des Gehirns, dem Kernikterus [3,4]. Diese Erkrankung ist anfangs gekennzeichnet durch Hypotonie, Lethargie sowie pathologische akustisch evozierte Potenziale, das Vollbild durch Spastik, Krämpfe, Athetose, Hörverluste im Hochtonbereich bis zur Taubheit, Zahnschmelzhypoplasie der Milchzähne und geistige Behinderung[3,4].

Zur Einschätzung der Gefährdung gesunder Neugeborener, eine schwere Hyperbilirubinämie zu entwickeln, erstellten Bhutani et al[6] ein Normogramm, bei welchem dem jeweiligem Lebensalter der Neugeborenen eine bestimmte Bilirubinkonzentration zugeordnet wird (Abbildung I). Liegen die Bilirubinwerte über der lebensalterbezogenen 95.-Perzentile, sind die Kinder hoch gefährdet, einen Kernikterus zu entwickeln.

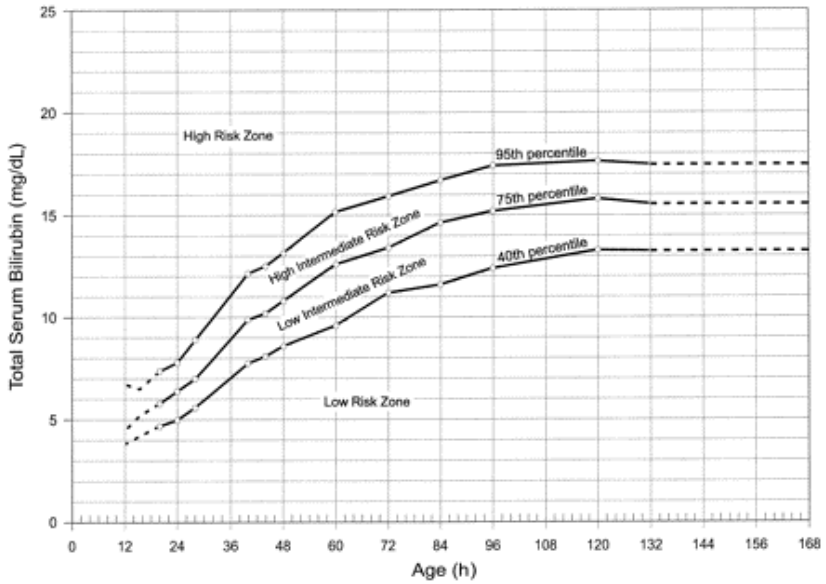


*Abbildung I: Lebensalterbezogene Serumbilirubinkonzentrationen zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung einer neonatalen Hyperbilirubinämie (Bhutani et al[6])*

Die Therapie des Icterus neonatorum erfolgt durch Phototherapie, wodurch bei einem Absorptionsmaximum von 460 nm (Blaulicht) das im Hautgewebe befindliche Bilirubin mittels Licht in ein wasserlösliches und somit ausscheidbares Produkt umgewandelt wird. Mögliche Probleme der Phototherapie, wie z.B. Mutter-Kind-Trennung, erhöhter Blutfluss der Haut, gesteigerter transepidermaler Wasserverlust, Temperaturinstabilität, Retinaschäden oder das Bronze-Baby-Syndrom stellen passagere Begleiterscheinungen dar bzw. sind durch entsprechende Vorsorgemaßnahmen vermeidbar[2]. Ernste Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Kommt es trotz Phototherapie zu einem weiteren Anstieg des Bilirubins bzw. bei sehr hohen Bilirubinausgangskonzentrationen, erfolgt eine Austauschtransfusion[7].

Durch eine im Laufe der Jahre verbesserte Diagnostik und Therapie der Hyperbilirubinämie ist der Kernikterus zu einer Seltenheit geworden. Allerdings sind in den letzten Jahren erneut Fälle dieser schweren Erkrankung beschrieben wurden[8,9]. Bedingt ist dies vermutlich durch die frühere Entlassung von Mutter und Kind aus dem Krankenhaus sowie die Zunahme von Hausgeburten. Die Neugeborenengelbsucht ist heutzutage zu einem ambulanten Problem geworden. Die poststationäre Anleitung von Müttern und die Überwachung der Neugeborenen durch Hebammen und Kinderärzte sind somit wichtige Anforderungen zur Vermeidung von schweren Hyperbilirubinämien.

# II. ZIELSETZUNG

Die Bilirubinbestimmung ist eine der am häufigsten durchgeführten Untersuchungen in der Neugeborenenperiode. In der heutigen Zeit muss es das Ziel sein, diese möglichst kosteneffektiv sowie nicht-invasiv und schmerzfrei durchzuführen. Um dies zu verwirklichen, wurden in den letzten Jahren verschiedene Gerätetypen zur Bilirubinbestimmung entwickelt:

- Hautmessgeräte, die eine nicht-invasive Bestimmung des transkutanen Bilirubins ermöglichen,
- nicht-chemisch photometrisch messende Geräte, welche eine Serumbilirubinbestimmung am Ort der Patientenversorgung ermöglichen, und
- Standardlaboranalysatoren, die Bilirubin mittels chemischer Reaktionen messen.

In vielen Studien wurden diese Gerätetypen auf ihre Genauigkeit und Zuverlässigkeit untersucht. Allerdings wurden meistens nur zwei bis drei Geräte miteinander verglichen.

Die vorliegende Studie evaluierte jeweils drei häufig genutzte Geräte von jedem dieser drei Gerätetypen zur Bilirubinbestimmung beim Neugeborenen unter Routinebedingungen. Mithilfe der dabei gewonnenen Daten wurden Bilirubin-Grenzwerte definiert, ab denen die nächst-invasivere Diagnostik verwendet werden sollte. Dadurch konnte eine Reihenfolge in der Nutzung dieser Gerätetypen festgelegt werden. Zudem wurde der Einfluss von Messort, Gestationsalter, Geburtsgewicht und postnatalem Alter auf die transkutane Bilirubinmessung untersucht.

# III. MATERIAL UND METHODEN

Das Bilirubin der Neugeborenen wurde in der vorliegenden prospektiven Studie mit insgesamt neun Geräten bestimmt: drei Hautmessgeräten, drei nicht-chemisch photometrisch messenden Geräten (einem Bilirubinometer und zwei Blut-Gas Analysatoren) sowie mit drei Standardlaboranalysatoren. Für alle Messungen wurde bei jedem der neun Geräte jeweils dasselbe Instrument verwendet.

## III.a Hautmessgeräte

Zur nicht-invasiven Bilirubinbestimmung dienten 3 Geräte: der Biliblitz JM-102, der Biliblitz JM-103 und der BiliCheck. Alle drei Instrumente sind von handlicher Größe sowie geringem Gewicht (150 g – 350 g) und liefern die Bilirubinwerte einfach und schnell.

Der JM-102 misst Bilirubin, indem ein ausgesendeter Lichtstrahl die Hautoberfläche durchdringt und im subkutanen Gewebe von unkonjugiertem Bilirubin absorbiert wird. Der reflektierte Lichtstrahl wird in einen blauen und grünen Strahl aufgespalten. Diese Lichtstrahlen werden von Silikon-Photozellen mit blauen und grünen Filtern aufgefangen und in elektrische Signale umgewandelt. Die Differenz der Intensität der elektrischen Signale spiegelt den Unterschied der optischen Lichtdichte im Bereich der beiden Wellenlängen wider. Die Differenz wird einem numerischen Index zugeordnet, welcher Ausdruck der Gelbfärbung der Haut ist. Dieser dimensionslose Wert muss von der jeweiligen Klinik zum Serumbilirubin korreliert werden[10].

Der JM-103 bestimmt die Gelbfärbung der Haut ebenfalls durch optische Dichtemessung von Licht im blauen und grünen Wellenlängenbereich. Im Vergleich zu seinem Vorläufermodell, dem JM-102, besitzt die Messsonde des JM-103 zwei optische Weglängen, wodurch der von der Oberfläche des subkutanen Gewebes reflektierte Lichtstrahl getrennt von dem in der Tiefe gestreuten Strahl geleitet wird. Nach Abzug des Anteils von Epidermis und Dermis erhält man den Dichteunterschied des subkutanen Gewebes für beide Wellenlängenbereiche. Diese Dichtedifferenz wird aufgrund des linearen Zusammenhanges zum Bilirubingehalt in die Bilirubinkonzentration umgewandelt, welche dann auf der Digitalanzeige abgelesen werden kann. Somit ist eine Bestimmung des transkutanen Bilirubins ohne Beeinflussung von Hautpigmentierung und Hautreifegrad möglich[11].

Der BiliCheck misst ebenfalls Bilirubin ohne Einfluss von Hautfarbe und Alter des Neugeborenen. Das von der Haut reflektierte Licht wird in viele verschiedene Wellenlängen

aufgespalten, deren Intensität durch mehrere Fotodioden in elektrische Signale umgewandelt und mittels eines Algorithmus analysiert wird.
Die wichtigsten Hautkomponenten, welche die Lichtabsorption beeinflussen, sind Hautdicke sowie der Gehalt an Melanin, Hämoglobin und Bilirubin. Bei Kenntnis der charakteristischen Absorptionsspektren dieser Komponenten (die Spitzenabsorption des Bilirubins liegt z.B. bei 460 ± 20 nm), kann man durch Subtraktion der Absorption der störenden Hautbestandteile von der gesamten Hautabsorption schließlich die Bilirubinkonzentration des subkutanen Gewebes bestimmen[12].

### III.b Nicht-chemisch photometrisch messende Geräte

Der ABL 735 und der OMNI S sind Blutgas-Analysatoren, die Bilirubin spektrophotometrisch, basierend auf dem Lambert-Beer'schen-Gesetz messen. Mit ihrer Entwicklung wurde die Möglichkeit geschaffen, Serumbilirubin am Ort der Patientenversorgung zu messen. Die Analyse erfolgt bei beiden Geräten aus einer Blutprobe von maximal 100 µl. Dem Neugeborenen muss somit keine größere Blutmenge entnommen werden.
Das optische System des ABL 735 basiert auf einem 128-Wellenlängen-Spektrophotometer mit einem Messbereich zwischen 478 und 672 nm. Um Lichtbrechungen, die normalerweise durch Erythrozyten entstehen, zu verhindern, wird die Blutprobe mittels Ultraschall bei einer Frequenz von ca. 30 kHz hämolysiert und die roten Blutkörperchen somit zerstört. Da Erythrozyten kein Bilirubin enthalten, kommt es durch die Hämolyse zu einer Verdünnung der Probe, welche unter Berücksichtigung des Hämatokrits korrigiert wird[13].
Der Roche OMNI S ist die Weiterentwicklung des Blutgasanalysator OMNI C. Dieses Gerät wurde um ein CO-Oxymetrie-Modul zum OMNI S erweitert, welcher erst seit kurzem für eine Bilirubinmessung zur Verfügung steht. Bilirubin wird durch 512 einzelne Messungen im Bereich des sichtbaren Lichtes (460 nm bis 660 nm) bestimmt. Die Blutprobe wird ebenfalls mittels Ultraschall (bei einer Frequenz von 36 kHz) hämolyiert[14].
Der Twin Beam ist ein Bilirubinometer, der zum Screening bzw. zur Beurteilung des Verlaufs der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie entwickelt wurde. Das Gerät liefert schnell Ergebnisse und benötigt, wie auch die Blut-Gas-Analysatoren, nur wenig Blut (ca. 60 µl). Bilirubin wird spektrophotometrisch bei zwei verschiedenen Wellenlängen (455 und 575 nm) gemessen, wobei das Hämoglobin automatisch subtrahiert wird. Der Nachteil des Gerätes besteht darin, dass vor der Bilirubinmessung die Blutprobe zentrifugiert werden muss[15].

### III.c Standardlaboranalysatoren

Im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Greifswald wurde das Bilirubin am Hitachi 912, Dimension RxL und Vitros 250 bestimmt. Aufgrund der Versetzung des Vitros 250 in das Krankenhaus in Prerow wurden die gesamten Patientenproben sowie ein Teil der Präzisionsmessungen an diesem Standort im April 2004 nachträglich bestimmt.

Der Hitachi 912 misst das Gesamtbilirubin mittels der DPD-Methode. Dabei wird unter Zusatz eines Detergenz (Salzsäure) das an Albumin gebundene unkonjugierte Bilirubin freigesetzt. Anschließend bildet das Bilirubin mit 2,5-Dichlorphenyldiazoniumsalz (DPD) in stark saurer Lösung Azobilirubin. Die Farbintensität des roten Azofarbstoffs ist direkt proportional der Bilirubinkonzentration und kann photometrisch gemessen werden [16].

Der Dimension RxL bestimmt Bilirubin mittels einer Modifikation der Methode von Jendrassik und Grof. Hierbei bildet Bilirubin mit diazotierter Sulfanilsäure, in Gegenwart eines Koffein-Benzoat-Azetat-EDTA-Reagens zur Ablösung des unkonjugierten Bilirubins vom Albumin, einen Azofarbstoff, der in neutraler Lösung eine rote Farbe hat. Die Quantifizierung der Bilirubinkonzentration erfolgt photometrisch bei 540 nm[17].

Die Bilirubinbestimmung am Vitros 250 erfolgt mit der BuBc-Methode. Nach Freisetzung des unkonjugierten Bilirubins aus seiner Bindung an Albumin mittels Koffein-Benzoat erfolgt in der Reagenzschicht des Analyseplättchens die Reaktion von konjugiertem (Bc) und unkonjugiertem Bilirubin (Bu) mit einer kationischen Beize. Dies führt zu einer Verschiebung der Absorptionsmaxima der Bilirubinfraktionen. Die Quantifizierung der Gesamtbilirubinkonzentration erfolgt photometrisch bei 400 und 460 nm[18].

# IV. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 122 Neugeborene (58 Jungen and 64 Mädchen) in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 124 Blutproben untersucht. Alle Kinder waren von kaukasischer Herkunft; keines der Neugeborenen hatte eine Sepsis, Atemwegs- oder Herz-, Kreislauferkrankung. Mittels der Standardlaboranalysatoren wurden Bilirubinkonzentrationen von 9 bis 388 µmol/l (0,5 mg/dl bis 22,7 mg/dl) ermittelt. Neun Neugeborene (7%) hatten Bilirubinwerte über 257 µmol/l (15 mg/dl).

## IV.a Beziehung der Hautmessgeräte und nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte zum Referenzwert

Alle drei Standardlaboranalysatoren korrelierten sehr hoch untereinander. Da für die neonatale Bilirubinmessung kein allgemein akzeptierter Standard-Test zur Verfügung steht, wurde in der vorliegenden Studie der Mittelwert der drei Standardlaboranalysatoren, Hitachi 912, Dimension RxL und Vitros 250, als Referenzwert für die anderen 6 Geräte verwendet.
Mittels der Passing-Bablok-Regressions-Analyse ergaben sich Korrelationskoeffizienten von 0,961 bis 0,966 ($p<0.0001$) für die Hautmessgeräte, sowie von 0,980 bis 0,994 ($p<0,0001$) für die nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte (Abbildung II).

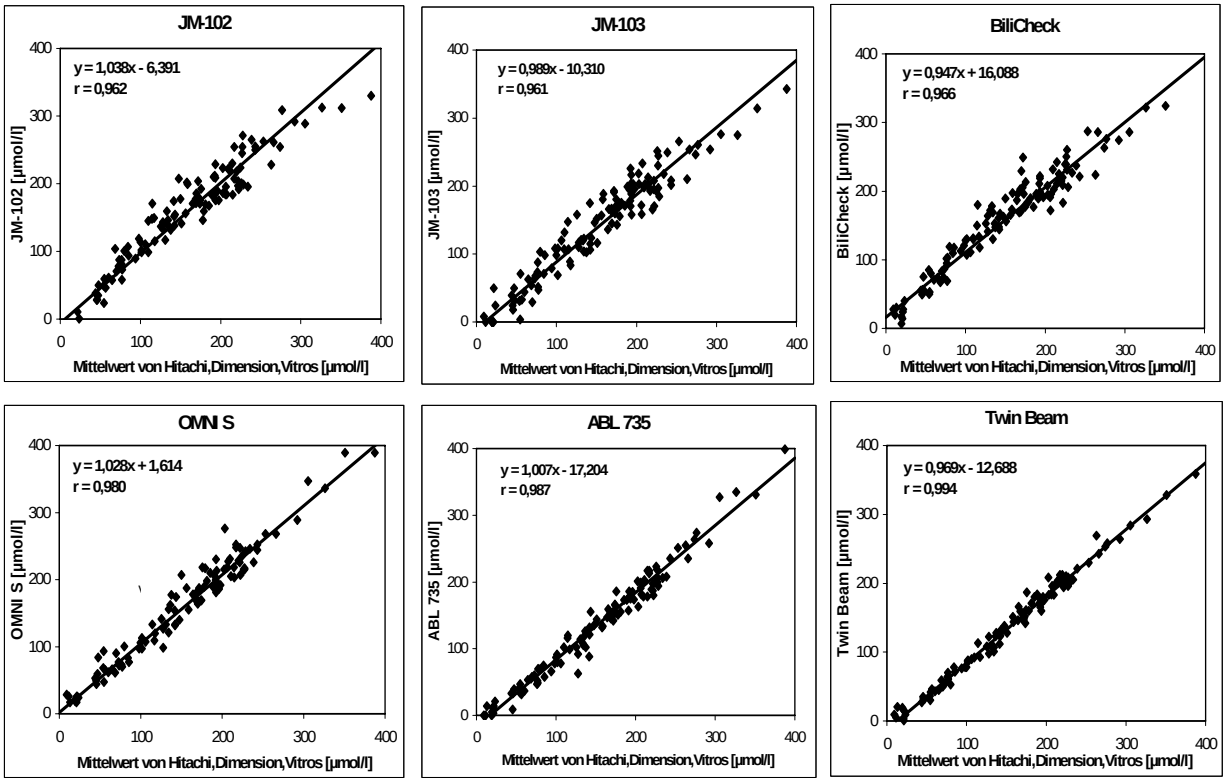


*Abbildung II: Passing-Bablok-Regression: Vergleich der einzelnen Geräte zum Referenzwert*

## IV.b Einflüsse auf die transkutane Bilirubinmessung

Die transkutane Bilirubinmessung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Messort, Gestationsalter, Geburtsgewicht und postnatalem Alter untersucht.

***Messort:*** Das transkutane Bilirubin wurde über der Stirn sowie über dem Sternum gemessen. Es wurden Korrelationskoeffizienten von 0,913 bis 0,962 für die Stirn sowie von 0,961 bis 0,966 für das Sternum ermittelt (Tabelle I). Zur Untersuchung, ob beide Körperstellen ähnlichen Messeinflüssen unterliegen, wurden Bland-Altman-Graphiken angefertigt. Die Sternum-Bilirubinwerte zeigten für den JM-102 und den JM-103 im Mittel eine geringere Abweichung vom Bilirubin-Referenzwert als die Stirn-Werte. Der BiliCheck überschätzte im Mittel das Serumbilirubin bei beiden Messorten und zeigte eine größere Abweichung zum Referenzwert über dem Sternum. Mittels des Wilcoxon-Testes wurde geprüft, ob ein Einfluss des Messortes auf die transkutane Bilirubinmessung vorliegt. Dies konnte nur für den BiliCheck gezeigt werden ($p_{BiliCheck}$ = 0,0001), hingegen fand sich für den JM-102 und den JM-103 kein Unterschied ($p_{JM-102}$ = 0,3004, $p_{JM-103}$ = 0,7605). Alle Hautmessgeräte unterschätzten besonders die hohen Bilirubinkonzentrationen bei beiden Messorten (Abbildung III).
Der Übersicht halber wurden für die gesamte statistische Auswertung nur die über dem Sternum gemessenen transkutanen Bilirubinwerte verwendet.

| Gerät | r | | Steigung | | Schnittpunkt y-Achse [µmol/l] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Stirn | Sternum | Stirn (95% KI) | Sternum (95% KI) | Stirn (95% KI) | Sternum (95% KI) |
| ***JM-102*** | 0,913 | 0,962 | 1,032 (0,963 – 1,099) | 1,038 (0,978 – 1,101) | -6,289 (-16,120 - +3,319) | -6,391 (-14,055 - +2,608) |
| ***JM-103*** | 0,950 | 0,961 | 0,964 (0,905 – 1,023) | 0,989 (0,936 – 1,049) | -4,348 (-13,529 - +3,462) | -10,310 (-18,419 - -1,578) |
| ***BiliCheck*** | 0,962 | 0,966 | 0,930 (0,884 – 0,979) | 0,947 (0,904 – 0,992) | +10,031 (+6,213 - +17,138) | +16,088 (+9,940 - +22,471) |

*Tabelle I: Passing-Bablok-Regression: Vergleich der transkutanen Bilirubinwerte von Stirn und Sternum (r = Korrelationskoeffizient; KI = Konfidenzintervall)*

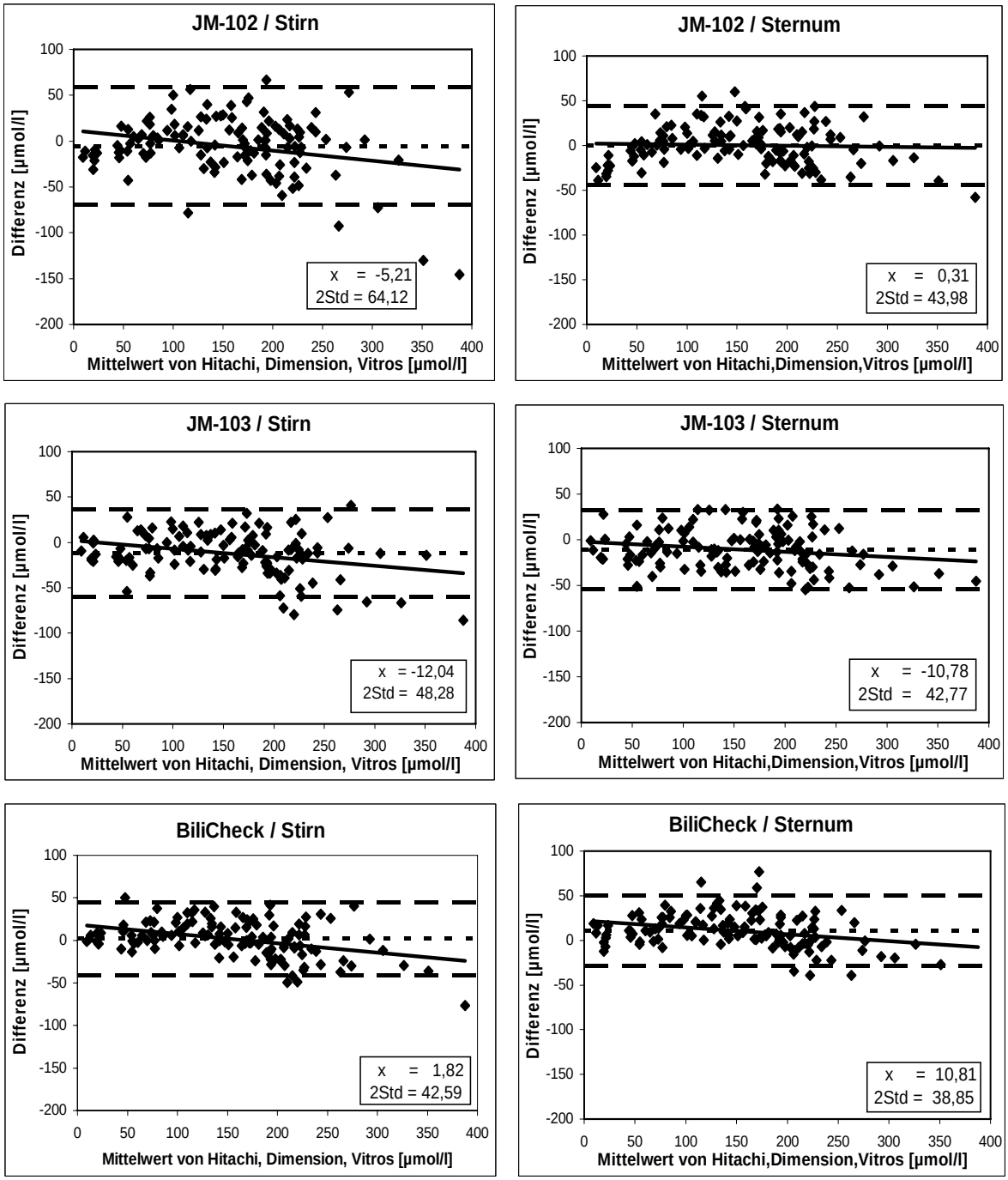


*Abbildung III: Bland-Altman Graphiken: Vergleich der transkutanen Bilirubinwerte von Stirn und Sternum (Differenz = Gerät minus Referenzwert; x = Mittelwert; 2Std = 2-fache Standardabweichung, —— = Trendlinie; - - = Mittelwertlinie; – – = Linie des Mittelwertes ± 2-fache Standardabweichung)*

***Gestationsalter:*** Das Gestationsalter der Neonaten reichte von der 35. bis zur 42. Schwangerschaftswoche (SSW). Zur Untersuchung des möglichen Einflusses des Gestationsalters auf die Ergebnisse der transkutanen Bilirubinmessung erfolgte eine Aufteilung der Kinder in 2 gleichgroße Gruppen: Neugeborene der 35.-39. SSW (Gruppe I) und Neugeborene der 40.-42. SSW (Gruppe II). Die Korrelationskoeffizienten waren in beiden Gruppen bei dem JM-102 und BiliCheck annähernd gleich. Der JM-103 zeigte in Gruppe I einen höheren Korrelationskoeffizient (Tabelle II). Bland-Altman Graphiken zeigten eine Unterschätzung des Bilirubin-Referenzwertes der niedrigeren Schwangerschaftswochen bei allen Geräten (Abbildung IV). Mittels des Mann-Whitney-U-Testes wurde die Abweichung zum Referenzwert bei beiden Gruppen untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Gestationsalters für den JM-103 und den BiliCheck ($p_{JM-102}$ = 0,2195, $p_{JM-103}$ = 0,0271, $p_{BiliCheck}$ = 0,0423).

| | ***JM-102*** | ***JM-103*** | ***BiliCheck*** |
|---|---|---|---|
| **Gruppe I**<br>**35. - 39. SSW** | r = 0,960<br>y = 0,966 x + 3,706<br>n = 61 | r = 0,962<br>y = 0,969 x – 8,575<br>n = 61 | r = 0,961<br>y = 0,936 x + 16,351<br>n = 60 |
| **Gruppe II**<br>**40. - 42. SSW** | r = 0,961<br>y = 1,154 x – 17,390<br>n = 59 | r = 0,952<br>y = 1,057 x – 12,964<br>n = 60 | r = 0,962<br>y = 0,983 x + 14,819<br>n = 62 |

*Tabelle II : Passing-Bablok-Regression: Abhängigkeit des transkutanen Bilirubins vom Gestationsalter*

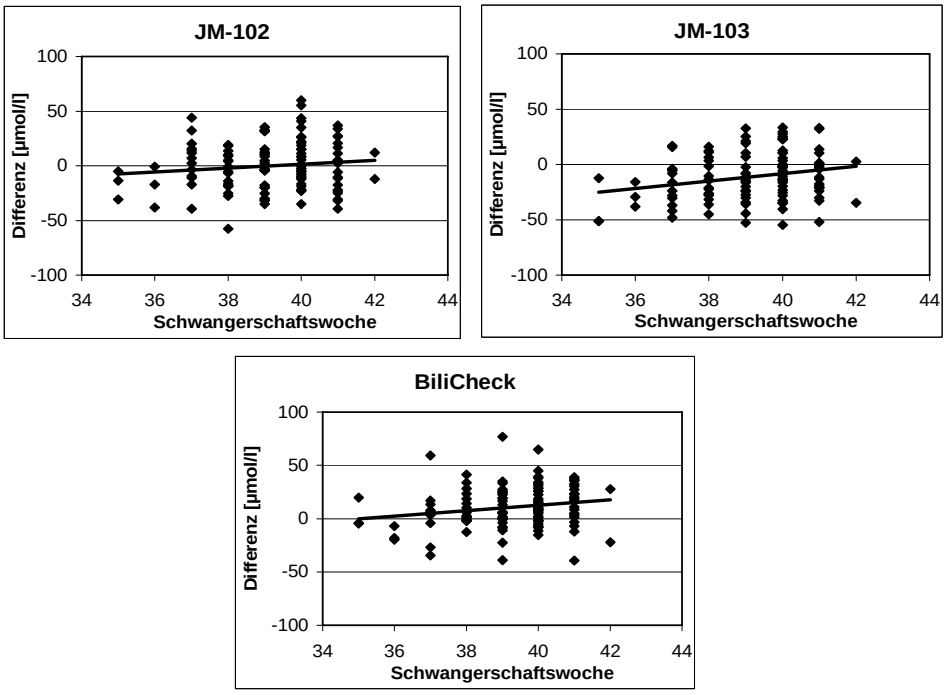


*Abbildung IV: Bland-Altman Graphiken: Abhängigkeit der Bilirubinmessung der Hautmessgeräte vom Gestationsalter*
*(Differenz = Gerät minus Referenzwert; — = Trendlinie)*

***Geburtsgewicht:*** Das Geburtsgewicht (GGW) der Neugeborenen betrug 2260 bis 4510 Gramm. Es wurden 2 etwa gleich große Gruppen gebildet: Gruppe I (< 3400 g) und Gruppe II (≥ 3400 g). Die Korrelationskoeffizienten waren in den einzelnen Gruppen bei allen 3 Hautmessgeräten annähernd gleich, wobei die Werte in Gruppe I höher waren (Tabelle III). Die Bland-Altman Graphiken zeigten für den JM-102 und den BiliCheck einen annähernd unabhängigen Verlauf vom Geburtsgewichts (Abbildung V). Die Abweichung vom Referenzwert dieser beiden Geräte war nicht signifikant; für den JM-103 fand sich jedoch ein signifikanter Einfluss des Geburtsgewichtes ($p_{JM-102}$ = 0,2034, $p_{JM-103}$ = 0,0116, $p_{BiliCheck}$ = 0,3672).

| | ***JM-102*** | ***JM-103*** | ***BiliCheck*** |
|---|---|---|---|
| **Gruppe I**<br>**GGW < 3400 g** | r = 0,966<br>y = 0,987 x – 1,938<br>n = 55 | r = 0,968<br>y = 1,000 x – 14,649<br>n = 56 | r = 0,970<br>y = 0,937 x + 16,866<br>n = 56 |
| **Gruppe II**<br>**GGW ≥ 3400 g** | r = 0,960<br>y = 1,087 x – 9,259<br>n = 65 | r = 0,959<br>y = 0,984 x – 3,691<br>n = 65 | r = 0,963<br>y = 0,955 x + 16,024<br>n = 66 |

*Tabelle III : Passing-Bablok-Regression: Abhängigkeit des transkutanen Bilirubins vom Geburtsgewicht*

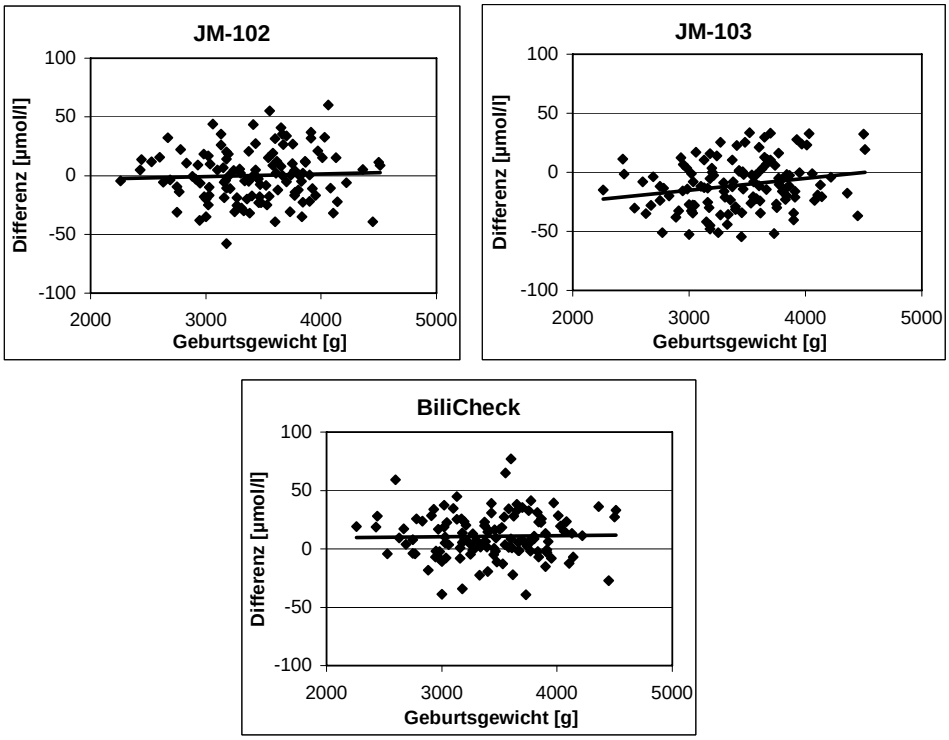


*Abbildung V: Bland-Altman Graphiken: Abhängigkeit der Bilirubinmessung der Hautmessgeräte vom Geburtsgewicht*
*(Differenz = Gerät minus Referenzwert; — = Trendlinie)*

***Postnatales Alter:*** Die Neugeborenen waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme zwischen 0 und 8 Tagen alt. Um den Einfluss des postnatalen Alters auf die Ergebnisse der transkutanen Bilirubinmessung zu untersuchen, wurden die Neonaten in 2 etwa gleich große Gruppen eingeteilt (0. – 3. LT; 4. – 8. LT). In Gruppe I hatte der JM-102 den höchsten Korrelationskoeffizienten, welcher in Gruppe II geringer ausfiel. Beim BiliCheck waren die Korrelationskoeffizienten bei den Neugeborenen, die zwischen 4 und 8 Tage alt waren, höher. Der JM-103 hatte in beiden Gruppen annähernd gleich hohe Werte (Tabelle IV). Bland-Altman Graphiken zeigten für den JM-102 und den JM-103 einen unabhängigen Verlauf bezüglich des postnatalen Alters; der BiliCheck zeigte bei den älteren Neugeborenen eine geringere Überschätzung des Referenzwertes. Die Ergebnisse waren nicht signifikant ($p_{JM-102}$ = 0,6126, $p_{JM-103}$ = 0,9068, $p_{BiliCheck}$ = 0,6372).

| | ***JM-102*** | ***JM-103*** | ***BiliCheck*** |
|---|---|---|---|
| **Gruppe I**<br>**0. - 3. LT** | r = 0,966<br>y = 1,050 x – 7,975<br>n = 54 | r = 0,962<br>y = 1,069 x – 22,341<br>n = 55 | r = 0,959<br>y = 0,918 x + 17,895<br>n = 58 |
| **Gruppe II**<br>**4. - 8. LT** | r = 0,959<br>y = 1,020 x – 1,167<br>n = 66 | r = 0,963<br>y = 0,936 x – 2,314<br>n = 66 | r = 0,970<br>y = 0,964 x + 14,217<br>n = 64 |

*Tabelle IV: Passing-Bablok-Regression: Abhängigkeit des transkutanen Bilirubins vom postnatalen Alter*

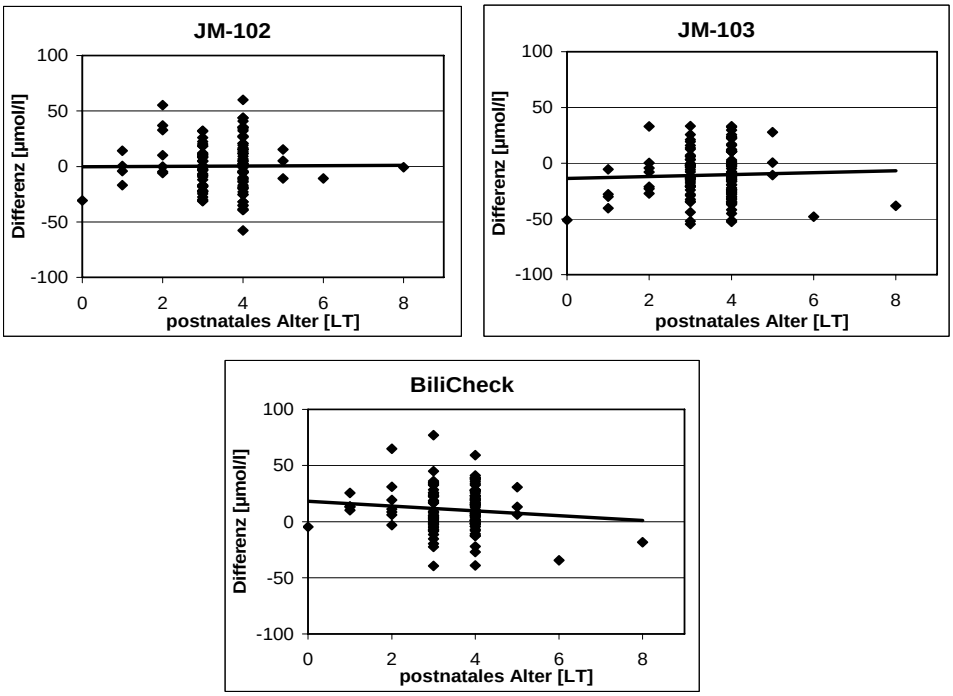


*Abbildung VI: Bland-Altman Graphiken: Abhängigkeit der Bilirubinmessung der Hautmessgeräte vom postnatalen Alter*
*(Differenz = Gerät minus Referenzwert; — = Trendlinie)*

## IV.c Präzision

Mit Standards des National Institute of Standards and Technology (NIST) wurden die Präzisionsmessungen als day-to-day-Messungen (Präzision von Tag zu Tag) und within-run-Messungen (Präzision in Serie) im Plasma und modifiziertem Tris-Puffer durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Linearitätsmessung in beiden Medien.

Variationskoeffizienten über 5% fanden sich für den Twin Beam bei einer NIST-Konzentration von 34 µmol/l bei der day-to-day und within-run-Messung im Tris-Puffer (Tabelle V).

Die Geräte bestimmten die NIST-Konzentrationen in beiden Medien annähernd gleich. Es fiel aber auf, dass der Twin Beam das Bilirubin im Plasma bei der NIST-Konzentration von 340 µmol/l deutlich geringer maß (Abbildung VII). Alle Geräte zeigten einen hohen Grad an Linearität mit Ausnahme des Twin Beams, der ab einer Konzentration von 135 µmol/l (7,9 mg/dl) im Plasma keine lineare Messung mehr zeigte (Abbildung VIII).

| Gerät | NIST-Konzentration (µmol/l) | Vk (%) within-run | Vk (%) day-to-day |
|---|---|---|---|
| ***Roche OMNI S*** | 34 | 0,70 | 3,72 |
| | 170 | 1,35 | 1,03 |
| | 340 | 1,44 | 1,19 |
| ***ABL 735*** | 34 | 3,88 | 4,80 |
| | 170 | 1,65 | 3,19 |
| | 340 | 1,20 | 4,87 |
| ***Twin Beam*** | 34 | 8,46 | 11,88 |
| | 170 | 1,78 | 4,97 |
| | 340 | 1,03 | 2,26 |
| ***Hitachi 912*** | 34 | 1,09 | 1,27 |
| | 170 | 0,46 | 0,97 |
| | 340 | 0,53 | 0,90 |
| ***Dimension RxL*** | 34 | 0,80 | 1,10 |
| | 170 | 0,46 | 0,65 |
| | 340 | 0,32 | 0,69 |
| ***Vitros 250*** | 34 | 1,02 | 1,25 |
| | 170 | 0,46 | 0,69 |
| | 340 | 0,60 | 0,96 |

*Tabelle V: Ergebnisse der Präzisionsmessungen im Tris-Puffer (Vk = Variationskoeffizient)*

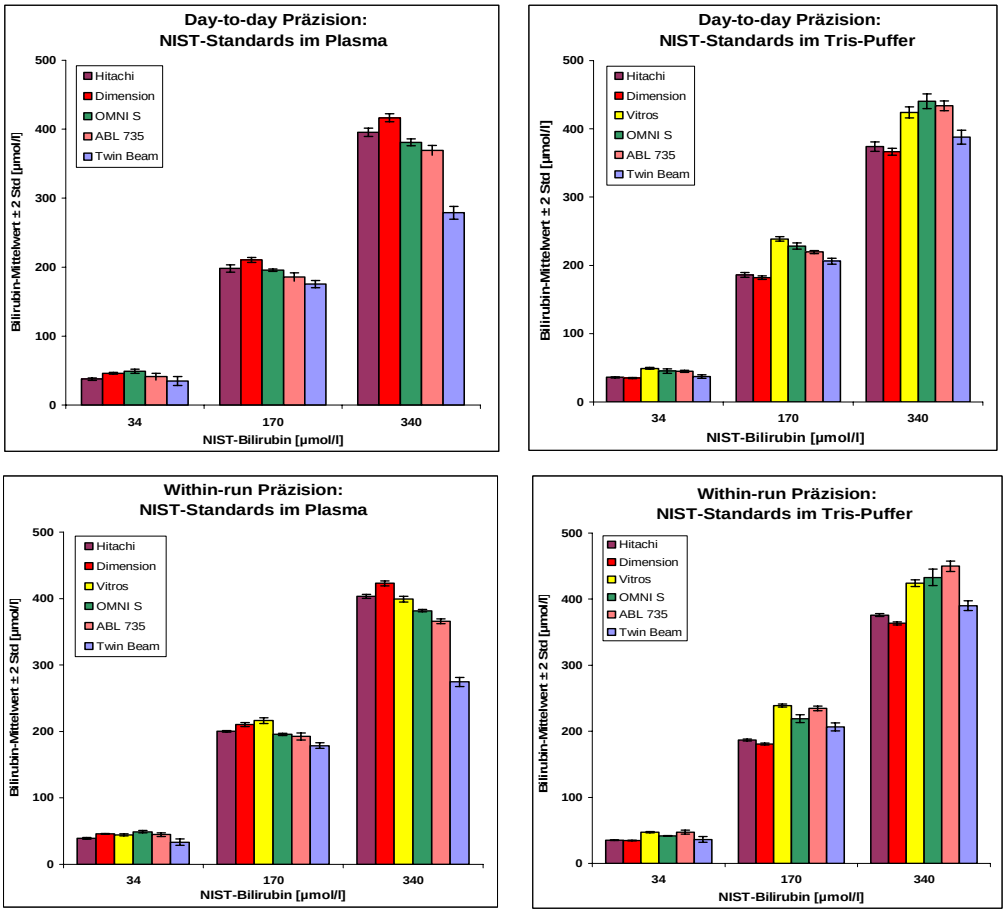


*Abbildung VII: Day-to-day und within-run Präzision im Plasma und im Tris-Puffer*
*Die day-to-day Messungen am Vitros 250 in Plasma wurden nicht durchgeführt.*

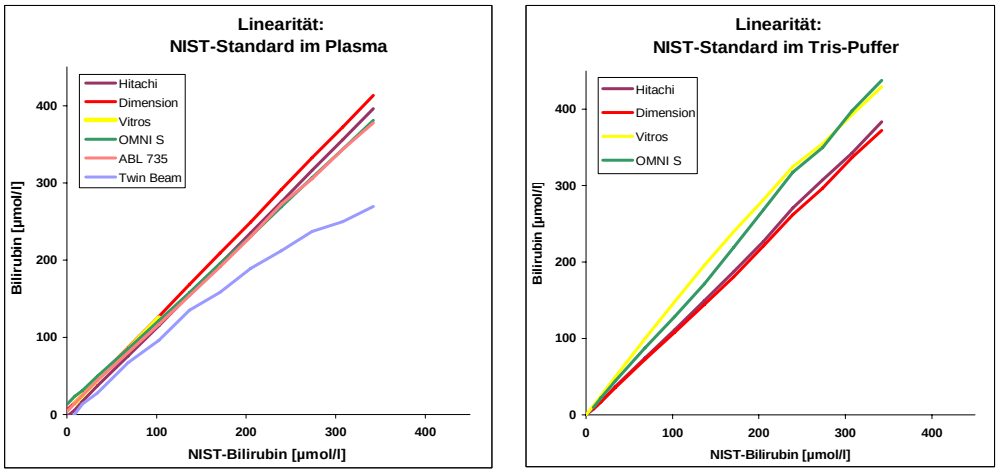


*Abbildung VIII: Linearität im Plasma und im Tris-Puffer*
*Die Messungen am Vitros 250 im Plasma wurden nicht komplett durchgeführt.*
*Die Messungen am ABL 735 und Twin Beam im Tris-Puffer wurden nicht durchgeführt.*

# V. DISKUSSION

Der Icterus neonatorum stellt eine der häufigsten Anpassungsstörungen der Postnatalperiode dar. Hebammen und Pädiater müssen die Neugeborenen erkennen, die eine schwere Hyperbilirubinämie entwickeln, um diese Kinder einer weiteren Diagnostik und Therapie zuzuführen. Im einfachsten Fall ist dies anhand der klinisch sichtbaren Gelbfärbung der Haut möglich. Studien zeigten, dass die Einschätzung des Ikterus, wenn sie durch einen erfahrenen Neonatologen durchgeführt wird, eine gute Korrelation zum Serumbilirubin aufweist[19,20]. Allerdings wurde in der Untersuchung von Riskin et al[20] ein Kind mit einer Bilirubinkonzentration von 230 µmol/l (13,4 mg/dl) nicht als ikterisch erkannt. Dies ist nicht befriedigend und somit ist die Einschätzung der Gelbfärbung der Haut nicht zum Screening der Hyperbilirubinämie geeignet.

In den letzten Jahren wurden Hautmessgeräte entwickelt, die eine nicht-invasive und somit schmerzfreie Bilirubinmessung ermöglichen. Diese Geräte sind einfach im Gebrauch, liefern schnell Ergebnisse und stehen direkt am Ort der Patientenversorgung, dem point-of-care, zur Verfügung.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Hautmessgeräte zum Screening einer Hyperbilirubinämie geeignet sind. Allerdings konnten sie eine Serumbilirubinbestimmung aufgrund der Ungenauigkeit ihrer Ergebnisse nicht ersetzen[21,22]. Durch den Gebrauch der transkutanen Bilirubinmessgeräte konnten aber bis zu 80% der Blutentnahmen bei Neugeborenen vermieden werden[22,23]. Weiterhin zeigten Petersen et al[24], dass das Benutzen der Hautmessgeräte zu einer verminderten Anzahl an stationären Wiederaufnahmen von Neugeborenen mit einer Hyperbilirubinämie führt.

In der vorliegenden Studie zeigten der JM-102, der JM-103 und der BiliCheck eine gute Korrelation zum Referenzwert. Allerdings wurde das Bilirubin im Mittel - über alle gemessenen Werte betrachtet - vom JM-102 und JM-103 unterschätzt, während der BiliCheck eine geringe Überschätzung zeigte. Bei hohen Bilirubinkonzentrationen war eine Unterschätzung aller 3 Geräte zu verzeichnen (maximale Abweichung vom Referenzwert -39 µmol/l bis -58 µmol/l bzw. -2,3 mg/dl bis -3,4 mg/dl).

Um für Neugeborene eine optimale Versorgung zu gewährleisten, ist es für den Neonatologen wichtig zu wissen bis zu welchem Bilirubinwert er den Hautmessgeräten vertrauen kann, ohne ein Kind mit einer schweren Hyperbilirubinämie zu übersehen. Deswegen wurde in der vorliegenden Studie versucht, Grenzwerte zu definieren, bis zu denen kein Serumbilirubin bestimmt werden muss. Hinsichtlich dessen konnten transkutane Werte zwischen 209 und 224

µmol/l (12,2 und 13,1 mg/dl) als sicher unter 257 µmol/l (15 mg/dl) Serumbilirubin angenommen werden. Bei Verwendung dieser Bilirubinwerte als Grenzwerte, hätten den Neugeborenen 93% der Blutentnahmen erspart werden können.

Verschiedene Autoren untersuchten den Einfluss von Messort, Gestationsalter, Geburtsgewicht und postnatalem Alter auf die transkutane Bilirubinmessung.
Hinsichtlich des Messortes zeigten Ebbesen et al[22], Yap et al[23] und Rubaltelli et al[25] eine bessere Korrelation zwischen der Stirn und dem Serumbilirubin im Vergleich zum Sternum ($r_{Stirn}$ 0,87 - 0,89 versus $r_{Sternum}$ 0,82 - 0,90). Andere Autoren erhielten einen höheren Korrelationskoeffizient für das Sternum als für die Stirn ($r_{Stirn}$ 0,91 versus $r_{Sternum}$ 0,92 - 0,95) [26,27]. In der vorliegenden Studie fanden sich diskret höhere Korrelationskoeffizienten bei allen 3 Geräten für das Sternum ($r_{Stirn}$ 0,91 - 0,96 versus $r_{Sternum}$0,96 - 0,97). Der JM-102 und JM-103 zeigten über dem Sternum eine nicht signifikante geringere Abweichung zum Referenzwert als über der Stirn. Für den BiliCheck fand sich eine signifikante höhere Überschätzung des Sternums gegenüber der Stirn. Aufgrund der diskret besseren Ergebnisse sollte das Sternum als Messort bevorzugt werden, obwohl die meisten Hersteller die Bestimmung des transkutanen Bilirubins über der Stirn empfehlen. Während die Bilirubinmessung über der Stirn einfacher durchzuführen ist, ist der Thorax bzw. das Sternum normalerweise nicht dem Licht ausgesetzt, was je nach Stärke der Lichteinwirkung zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen kann[25].
Bezüglich des Gestationsalters, Geburtsgewichts und postnatalen Alters wäre eine Bestimmung des transkutanen Bilirubins ohne deren Einfluss wünschenswert. Die Hersteller des JM-103 und des BiliCheck beschreiben in ihren Gebrauchsanweisungen eine von der Hautpigmentierung und dem Hautreifegrad unabhängige Bilirubinmessung. Yasuda et al[28] zeigten für den JM-102 einen Zusammenhang zwischen der transkutanen Bilirubinmessung und des Gestationsalters, hingegen die Messungen des JM-103 keine Abhängigkeit aufwiesen. Für den BiliCheck zeigten Studien hinsichtlich des Gestationsalters, Geburtsgewichts und des postnatalen Alters keinen Zusammenhang zwischen dem transkutanem Bilirubin und dem Serumbilirubin[22,25].
In der vorliegenden Studie fanden sich bei allen drei Hautmessgeräten bezüglich des Gestationsalters annähernd gleich hohe Korrelationskoeffizienten. Alle drei Geräte unterschätzten die niedrigeren Schwangerschaftswochen. Für den JM-103 und den BiliCheck fand sich ein signifikanter Einfluss auf die transkutane Bilirubinbestimmung. Die Ergebnisse des JM-102 waren nicht signifikant. Hinsichtlich des Geburtsgewichts hatten der JM-102 und

der BiliCheck einen unabhängigen Verlauf. Der JM-103 wies bei den leichteren Neugeborenen eine signifikante höhere Abweichung zum Referenzwert auf. Bei der Untersuchung des postnatalen Alters fand sich kein Einfluss auf die transkutane Bilirubinbestimmung bei allen drei Messinstrumenten. Aufgrund des gezeigten Einflusses von Gestationsalter und Geburtsgewicht sollte eine Serumbilirubinbestimmung bei Frühgeborenen und leichten Kindern bereits bei transkutanen Werten unter 200 µmol/l (11,7 mg/dl) erfolgen.

Durch die Entwicklung von Blutgas-Analysatoren und ihrem Gebrauch am Ort der Patientenversorgung stehen dem Neonatologen schnell und mittels wenig Blut Ergebnisse der Serumbilirubinmessung zur Verfügung[29,30]. Im Gegensatz zu den Standardlaboranalysatoren sind die Kosten allerdings gewöhnlich höher und die Qualitätsmessungen schwieriger zu kontrollieren.
In der vorliegenden Studie wurden 2 Blutgas-Analysatoren, der ABL 735 sowie der erst seit kurzem zur Verfügung stehende OMNI S, und ein Bilirubinometer, der Twin Beam, untersucht. Alle 3 Geräte wiesen eine höhere Korrelation als die Hautmessgeräte zum Referenzwert auf. Der Twin Beam hatte die besten Ergebnisse. Allerdings fiel auf, dass dieses Gerät besonders die hohen Bilirubinkonzentrationen, sowohl bei den Patientenproben als auch bei den Präzisionsmessungen, unterschätzte.
Auch bei den nicht-chemisch photometrisch messenden Geräten wurde versucht, Grenzwerte zu bestimmen, bis zu denen kein Transport der Blutproben ins Labor nötig wäre und somit Zeit eingespart werden könnte. Für Messergebnisse von bis zu 250 µmol/l (14,6 mg/dl) dieser Geräte ist eine Bestimmung an Standardlaboranalysatoren nicht nötig. Würde dieser Wert als Grenzwert verwendet, hätten 95% der Blutproben aus unserer Studienpopulation nicht zum Labor geschickt werden müssen.

Standardlaboranalysatoren stehen in großen Laboratorien unter anderem für die Bilirubinmessung zur Verfügung und liefern dem Neonatologen die Bilirubinwerte, auf deren Grundlage weitere Therapieentscheidungen beruhen. Studien zeigten allerdings bei diesen Geräten unterschiedliche Leistungen hinsichtlich der Bilirubinbestimmung [31-34]. Während z.B. Vreman et al[32] in ihrer Arbeit eine sehr große Variabilität in der Messung des neonatalen Bilirubins beschrieben, zeigten Gourley et al[34] eine gute Korrelation von Standardlaboranalysatoren im Vergleich zur High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC).

Aktuell gibt es keine allgemein akzeptierte Referenzmethode zur Bilirubinbestimmung. Obwohl dies oftmals über die HPLC gesagt wird, ist diese Methode zur Bilirubinmessung beschwerlich, nicht automatisierbar und somit im Routinebetrieb nicht anwendbar. Vor mehr als 10 Jahren wurden verschiedene HPLC-Geräte zur Bilirubinbestimmung mit dem Ziel entwickelt, eine Trennung von konjugiertem und unkonjugiertem Bilirubin zu ermöglichen; dabei wurde aber weniger auf die Quantität der Messungen geachtet. Zusätzlich zeigten diese Geräte technische Probleme, wie z.B. die Adsorption des Bilirubins an den Geräteschläuchen.
Die in der vorliegenden Studie verwendeten Standardlaboranalysatoren, Hitachi 912, Dimension RxL und Vitros 250, zeigten eine sehr hohe Korrelation untereinander. Da kein Standard-Test zur Bilirubinmessung vorhanden ist, wurde der Mittelwert der 3 Geräte als Referenzwert für diese Studie verwendet.

## VI. SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass der BiliCheck, der JM-102 und der JM-103 zum Screening der Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen geeignet sind. Sie können allerdings aufgrund ihrer Ungenauigkeit und Unterschätzung besonders der hohen Bilirubinkonzentrationen die Serumbilirubinbestimmung nicht ersetzen. Jedoch kann durch den Gebrauch von Hautmessgeräten die Anzahl der Blutentnahmen bei Neugeborenen vermindert werden, wenn geeignete Grenzwerte verwendet werden. In der vorliegenden Studie wurde ein Grenzwert von 200 µmol/l (11,7 mg/dl) definiert, welcher als sicher unter 257 µmol/l (15 mg/dl) Serumbilirubin bezeichnet werden kann.

Messort, Gestationsalter und Geburtsgewicht zeigten eine Beeinflussung der transkutanen Bilirubinmessung. Hinsichtlich des Messortes sollte das Sternum gegenüber der Stirn bevorzugt werden, da diese Körperstelle durch den Schutz der Kleidung nicht dem Licht ausgesetzt ist. Bei Frühgeborenen sowie bei Neugeborenen mit einem Gewicht unter 3400 g sollten Serumbilirubinbestimmungen bereits bei transkutanen Werten unter 200 µmol/l (11,7 mg/dl) erfolgen. Das postnatale Alter hatte keinen Einfluss auf die Hautbilirubinmessung.

Nicht-chemisch photometrisch messende Geräte ermöglichen eine exaktere Bestimmung des Bilirubins als die Hautmessgeräte. Allerdings ist hierzu eine Blutentnahme nötig. Innerhalb dieser Gerätegruppe zeigte der Twin Beam die besten Ergebnisse, wobei beachtet werden muss, dass bei Werten über 250 µmol/l (14,6 mg/dl) eine Unterschätzung der Bilirubinkonzentration auftrat. Zudem erfordert die Verwendung des Twin Beams eine vorherige Zentrifugation der Blutprobe. Mit der Entwicklung von Blut-Gas-Analysatoren ist eine schnelle Bestimmung wichtiger Blutparameter am Ort der Patientenversorgung möglich geworden. Sofern ohnehin bei einem Neugeborenen eine Blutentnahme zur Blut-Gas-Analyse durchgeführt werden muss, sollte die Bilirubinmessung mit eingeschlossen werden. Misst das Hautmessgerät einen Wert über 200 µmol/l (11,7 mg/dl) und nur die aktuelle Bilirubinkonzentration ist von Interesse, sollte die Bilirubinbestimmung, mit dem Ziel unnötige Blutproben zu vermeiden, durch Standardlaboranalysatoren erfolgen. Bilirubinwerten der nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte bis 250 µmol/l (14,6 mg/dl) können vertraut werden; bei höheren Konzentrationen sollte eine Bestimmung des Bilirubins durch Standardlaboranalysatoren durchgeführt werden.

## VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Neugeborenengelbsucht stellt eine der häufigsten Anpassungsstörungen der frühen Postnatalperiode dar. Hohe Bilirubinkonzentrationen sind toxisch für das Gehirn und können zu einer irreversiblen Schädigung, dem Kernikterus, führen. Bilirubinbestimmungen zählen daher mit zu den am häufigsten durchgeführten Untersuchungen bei Neugeborenen. Verschiedene Gerätetypen können für die Messung verwendet werden. In der vorliegenden prospektiven Studie wurden neun häufig zur Bilirubinbestimmung genutzte Geräte unter Routinebedingungen beurteilt. Dabei wurden drei Hautmessgeräte, drei nicht-chemisch photometrisch messende Geräte (zwei Blutgas-Analysatoren und ein Bilirubinometer) sowie drei Standardlaboranalysatoren eingeschlossen. Ziel der Studie war es, eine Reihenfolge in der Nutzung der Gerätetypen festzulegen. Des weiteren wurden mögliche Einflussfaktoren auf die transkutane Bilirubinmessung geprüft.

Insgesamt wurden 124 Blutproben von 122 Neugeborenen untersucht. Alle drei Standardlaboranalysatoren zeigten eine sehr hohe Korrelation untereinander, so dass ihr Mittelwert als Referenzwert verwendet wurde. Es ergaben sich Korrelationskoeffizienten von 0,961 bis 0,966 für die Hautmessgeräte sowie von 0,980 bis 0,994 für die nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte. Bland-Altman Graphiken zeigten eine sehr gute Korrelation im Vergleich zum Referenzwert für alle nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte. Die Hautmessgeräte und ein nicht-chemisch photometrisch messendes Gerät unterschätzten besonders die klinisch relevanten hohen Bilirubinkonzentrationen. Es fand sich ein Einfluss des Messortes, Gestationsalters und Geburtsgewichtes auf die transkutane Bilirubinmessung. Das postnatale Alter zeigte keine Abhängigkeit.

In der Routineversorgung von Neugeborenen sollte die erste Methode zur Bilirubinbestimmung die Messung des transkutanen Bilirubins über dem Sternum darstellen. Wenn die Hautmessgeräte Werte über 200 µmol/l (11,7 mg/dl) messen und eine Blutgas-Analyse aus anderen Gründen benötigt wird, sollte die Bilirubinbestimmung mit in die Messung eingeschlossen werden. Andernfalls sowie bei Bilirubinwerten der nicht-chemisch photometrisch messenden Geräte über 250 µmol/l (14,6 mg/dl) sollte eine Messung durch Standardlaboranalysatoren erfolgen.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS


1. Hyperbilirubinämie- Diagnostik und Therapie bei reifen gesunden Neugeborenen aus Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen, 2003.
   AWMF online: http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/024-007.html
2. Obladen M. Hyperbilirubinämie und Morbus haemolyticus neonatorum. In: Obladen M, Bein G, Maier RF, Waldschmidt J. Neugeborenenintensivpflege: Grundlagen und Richtlinien. 6.Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2002:453-485.
3. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol*. 2003;29:410-421.
4. Ostrow JD, Pascolo L, Shapiro SM, Tiribelli C. New concepts in bilirubin encephalopathy. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:988-997.
5. Askin DF, Diehl-Jones WL. The neonatal liver: Part III: Pathophysiology of liver dysfunction. *Neonatal Netw*. 2003;22:5-15.
6. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*.1999;103:6-14.
7. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316
8. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics*. 1995;96:730-733.
9. Mollen TJ, Scarfone R, Harris MC. Acute, severe bilirubin encephalopathy in a newborn. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:599-601.
10. Gebrauchsanweisung Minolta/Air Shields Transcutan Bili-Meter-JM-102, Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems, Deutschland.
11. Gebrauchsanweisung Bilirubin-Messsystem (Modell JM-103) von Minolta + Hill-Rom-Air-Shields, Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems, Deutschland.
12. Bedienungshandbuch BiliCheck System (SpectRx), Medela, Eching, Deutschland.
13. Referenzhandbuch der ABL 700-Serie, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark.
14. Gebrauchsanweisung Roche OMNI S, Roche Diagnostics, Graz, Österreich.
15. Twin Beam plus-Service Manual, Ginevri, Rom, Italien.
16. Methodenbeschreibung Hitachi 912, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland.

17. Methodenbeschreibung Dimension RxL, Dade Behring, Schwalbach, Deutschland.
18. Methodenbeschreibung Vitros 250, Ortho-Clinical Diagnostics, Neckargemünd, Deutschland.
19. Riskin A, Kuglman A, Abend-Weinger M, Green M, Hemo M, Bader D. In the eye of the beholder: how accurate is clinical estimation of jaundice in newborns? *Acta paediatr*. 2003;92:574-576.
20. Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns? Clin Pediatr.2003;42:153-158.
21. Mahajan G, Kaushal RK, Sankhyan N, Sharma RL, Nakra M. Transcutaneous bilirubinometer in assessment of neonatal jaundice in Northern India. *Indian Pediatr*. 2005;42:41-45.
22. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. Acta Paediatr. 2002;91:203-211.
23. Yap SH, Mohammad I, Ryan CA. Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. Ir J Med Sci. 2002;171:188-190.
24. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem*. 2005;51:540-544.
25. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, Vert P. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. Pediatrics. 2001;107:1264-71.
26. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry, Evaluation of accuracy and reliability in a large population. Acta Paediatr Scand. 1988;77;791-795.
27. Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, Gracey K, Jackson C, Talbot D, Huang R. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics*. 2004;113:1628-1635.
28. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Yonetani M, Nakamura H, Nakamura M, Yamauchi Y, Yamanishi A. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med*. 2003;31:81-88.
29. Peake M, Mazzachi B, Fudge A, Bais R. Bilirubin measured on a blood gas analyser: a suitable alternative for near-patient assessment of neonatal jaundice? *Ann Clin Biochem*. 2001;38:533-540.

30. Rolinski B, Küster H, Ugele B, Gruber R, Horn K. Total bilirubin measurement by photometry on a blood gas analyser: potential for use in neonatal testing at the point of care. *Clin Chem*. 2001;47:1845-1847.
31. Schreiner RL, Glick MR. Interlaboratory bilirubin variability. *Pediatrics*. 1982;69:277-281.
32. Vreman HJ, Verter J, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Stevenson DK. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem*. 1996;42:869-873.
33. Lo SF, Doumas BT, Ashwood ER. Bilirubin proficiency testing using specimens containing unconjugated bilirubin and human serum. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:1219-1223.
34. Gourley GR, Bhutani V, Johnson L, Kreamer B, Kosorok MR, Dalin C. Measurement of serum bilirubin in newborn infants: common clinical laboratory methods versus high performance liquid chromatography (HPLC). *Pediatr Res*. 1999;45:283A.

**DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. Christoph Fusch danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Helmut Küster für seine engagierte Betreuung und Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. Markus Roser sowie Herrn Dr. Boris Rolinski danke ich für die vielen konstruktiven Anregungen und Diskussionen während des Verfassens der Arbeit.

Ich danke den Ärzten und Schwestern des Kinderzimmers der Universitäts-Frauenklinik. Ein besonderes Dankeschön möchte ich Frau Dr. Ingrid Kadow für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Cornelia Müller und Frau Dr. Ada Goerlach-Graw für die Unterstützung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie, im speziellen Frau Glawe, Frau Reppenhagen, Frau Kempcke, Frau Suhr sowie Frau Witt für die freundliche Hilfe während der Studie.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, für ihre moralische Unterstützung und Liebe.

**EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

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

Greifswald, den 13.04.2007

**LEBENSLAUF**

## Persönliche Daten

| | |
|---|---|
| Name | Karina Grohmann |
| Geburtsdatum | 28.11.1980 |
| Geburtsort | Großröhrsdorf |
| Familienstand | ledig |
| Nationalität | deutsch |

## Schulbildung

| | |
|---|---|
| 09/1987 - 07/1992 | Friedrich-Wolf-Schule Langebrück |
| 08/1992 - 07/1999 | Humboldt-Gymnasium Radeberg<br>(Abschluss Abitur) |

## Studium

10/1999 - 06/2006 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

| | |
|---|---|
| 03/2002 | Ärztliche Vorprüfung |
| 03/2003 | 1. Staatsexamen |
| 03/2005 | 2. Staatsexamen |
| 05/2006 | 3. Staatsexamen |

## Ärztliche Tätigkeit

seit 07/2006 Assistenzärztin an der Klink für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Greifswald

Greifswald, den 13.04.2007