

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Postnataler Bilirubinanstieg bei Frühgeborenen
< 1500 g Geburtsgewicht

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sigrid Hahn
aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Manteltext.....	6
Abstract (Deutsch).....	7
Abstract (English)	8
1. Einführung in das Thema	9
1.1. Postnataler Bilirubinanstieg – ein physiologischer Prozess mit Nutzen und Risiken ..	9
1.2. Herleitung der Aufgabenstellung – Postnataler Bilirubinanstieg bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g.....	10
2. Methodik	12
2.1. Studiensetting & Design	12
2.2. Studienpopulation	12
2.3. Parameter & Datenerhebung.....	12
2.3.1. Bilirubin – Messungen	13
2.3.2. Fototherapie.....	13
2.3.3. Potentielle Risikofaktoren eines steilen postnatalen Bilirubinanstiegs.....	13
2.4. Statistische Analyse	14
2.4.1. Analyse des postnatalen Verlaufs der Bilirubinkonzentration.....	14
2.4.2. Analyse der Anstiegsgeschwindigkeit des Bilirubins	14
2.4.3. Analyse potentieller Risikofaktoren.....	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Studienpopulation	16
3.2. Postnataler Verlauf der Bilirubinkonzentration bei Frühgeborenen < 1500 g.....	16
3.3. Anstiegsgeschwindigkeit des Bilirubins – Indikator für eine Fototherapie.....	16
3.4. Risikofaktoren eines steilen postnatalen Bilirubinanstiegs.....	17
4. Diskussion	18
4.1. Postnataler Verlauf der Bilirubinkonzentration bei Frühgeborenen < 1500 g.....	18

4.2. Anstiegsgeschwindigkeit des Bilirubins als Indikator für eine Fototherapie	18
4.3. Risikofaktoren eines steilen postnatalen Bilirubinanstiegs.....	19
4.4. Zusammenhang zwischen den einzelnen Forschungsergebnissen.....	19
4.5. Limitationen der Forschungsarbeit	20
5. Schlussfolgerung	21
6. Literaturverzeichnis.....	22
Eidesstattliche Versicherung	26
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	27
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM).....	29
Druckexemplar der Publikation	30
Zusatzmaterial zur Publikation.....	37
Lebenslauf.....	39
Publikationsliste	41
Danksagung.....	42

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CCM	Campus Charité Mitte
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DCT	Direkter Coombs-Test
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
GSB	Gesamtserumbilirubin
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
IQR	Interquartilsabstand
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
NapH	Nabelarterien-pH
Non-Rapid-Risers	Studienteilnehmer, die einen Anstieg des Gesamtserumbilirubins ≤ 90 . Perzentile ($\leq 0,25$ mg/dl/h) aufweisen
R	Korrelationskoeffizient
Rapid-Risers	Studienteilnehmer, die einen Anstieg des Gesamtserumbilirubins > 90 . Perzentile ($> 0,25$ mg/dl/h) aufweisen
ROR	Rate of rise (= Anstiegsgeschwindigkeit)
R _S	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient

SSW	Schwangerschaftswochen
TcB	Transkutan gemessenes Bilirubin
TSB	Total serum bilirubin (= Gesamtserumbilirubin)
TSB ROR	Rate of rise of total serum bilirubin (= Anstiegsgeschwindigkeit des Gesamtserumbilirubins)
UCB	Unkonjugiertes Bilirubin
VLBW	Very low birth weight (= sehr niedriges Geburtsgewicht < 1500 g)

Manteltext

Der vorliegende Manteltext bezieht sich auf die nachfolgende Publikation:

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Abstract (Deutsch)

Einleitung: In den ersten Lebenstagen kommt es bei Neugeborenen zu einem Anstieg des Gesamtserumbilirubins (GSB). Dies kann zu irreversiblen Schäden des zentralen Nervensystems führen. Frühgeborene gelten als besonders gefährdet, schwere neurologische Folgeschäden zu entwickeln. Über den postnatalen Bilirubinanstieg ist bei Frühgeborenen bisher wenig bekannt. Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit ist es, den postnatalen Verlauf der GSB-Konzentration bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht < 1500 g (VLBW) bis zum Beginn der Fototherapie zu analysieren, die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB als Indikator für den Beginn und die Dauer der Fototherapie zu evaluieren, Risikofaktoren für einen steilen Anstieg des GSB > 90. Perzentile zu identifizieren sowie die altersbezogenen GSB-Konzentrationen und den Anstieg des GSB zwischen der 12.–48. Lebensstunde mit publizierten Daten reifer Neugeborener aus der Literatur zu vergleichen. Insgesamt soll dies zu einem besseren Verständnis des postnatalen Bilirubinanstiegs bei VLBW Frühgeborenen beitragen.

Methodik: In einer retrospektiven Studie wurden 2430 postnatale GSB-Messungen vor dem Beginn der Fototherapie bei 483 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g aus drei Jahren analysiert.

Ergebnisse: Die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB vor dem Beginn der Fototherapie beträgt bei VLBW Frühgeborenen 0,15 (0,11–0,19) mg/dl/h. Die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB korreliert mit dem Alter bei Beginn ($R_s = -0,687$; $p < 0,001$) und der Dauer der Fototherapie ($R_s = 0,444$; $p < 0,001$). Ein steiler Anstieg des GSB > 90. Perzentile (> 0,25 mg/dl/h) ist mit einem niedrigen Gestationsalter [27,2 (25,4–29,3) vs. 28,4 (26,4–30,4) Schwangerschaftswochen], einem niedrigen Geburtsgewicht [978,0 (665,0–1120,0) vs. 1045,0 (814,0–1300,0) g] und einem niedrigen 5-min in Apgar Score [7 (7–8) vs. 8 (7–9)] assoziiert. Die 50. Perzentile des GSB von VLBW Frühgeborenen verläuft zwischen der 12.–48. Lebensstunde unterhalb der 40. Perzentile publizierter GSB-Konzentrationen reifer Neugeborener aus der Literatur.

Schlussfolgerung: Die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB ist ein Indikator für einen frühzeitigen Beginn und eine lange Behandlungsdauer der Fototherapie. Ein niedriges Gestationsalter, ein niedriges Geburtsgewicht sowie ein niedriger 5-min Apgar Score sind mit einem steilen Anstieg des GSB > 90. Perzentile assoziiert. Zwischen der 12.–48. Lebensstunde weisen VLBW Frühgeborene im Vergleich zu reifen Neugeborenen sowohl eine niedrigere absolute GSB-Konzentration als auch einen niedrigeren Anstieg des GSB auf. Insgesamt trägt die Forschungsarbeit zu einem verbesserten Verständnis des postnatalen Bilirubinanstiegs bei Frühgeborenen mit einem

sehr niedrigen Geburtsgewicht < 1500 g bei und liefert wesentliche Erkenntnisse für Folgestudien. Zukünftige Studien könnten ein verbessertes, individualisiertes Management der Hyperbilirubinämie bei VLBW Frühgeborenen zum Ziel haben.

Abstract (English)

Introduction: Newborn infants display a rise of total serum bilirubin (TSB) concentrations after birth. This can lead to irreversible damage of the central nervous system. Preterm infants are considered at high risk for bilirubin-mediated brain damage. To date, only little is known about the postnatal bilirubin increase in preterm infants. By analyzing the natural course of postnatal TSB concentrations in very low birth weight (VLBW) preterm infants, evaluating the rate of rise (ROR) of TSB (TSB ROR) as an indicator for the initiation and duration of phototherapy, assessing risk factors associated with a rapid rise of TSB > 90th percentile and comparing hour-specific TSB and TSB ROR at postnatal 12–48 hours with data of term infants retrieved from the literature, the present work aims to contribute to a better understanding of postnatal bilirubin increase in VLBW preterm infants.

Methods: A retrospective analysis of 2430 routine capillary TSB measurements obtained between birth and initiation of phototherapy in 483 VLBW preterm infants was performed during a three-year study period.

Results: In VLBW preterm infants postnatal TSB increases with an overall TSB ROR of 0.15 (0.11–0.19) mg/dL/h prior to the initiation of phototherapy. TSB ROR correlates with the age at initiation ($R_S = -0.687$; $p < 0.001$) and the duration of phototherapy ($R_S = 0.444$; $p < 0.001$). A rapid rise of TSB > 90th percentile (> 0.25 mg/dL/h) is associated with low gestational age [27.2 (25.4–29.3) vs. 28.4 (26.4–30.4) weeks], low birth weight [978.0 (665.0–1120.0) vs. 1045.0 (814.0–1300.0) g] and low 5-min Apgar scores [7 (7–8) vs. 8 (7–9)]. At postnatal 12–48 hours, the 50th percentile of TSB of VLBW preterm infants is below the 40th percentile of term infants retrieved from the literature.

Conclusion: TSB ROR is an indicator for early and prolonged phototherapy. A low gestational age, a low birth weight and a low 5-min Apgar score are associated with a rapid rise of TSB > 90th percentile. At 12–48 hours, hour-specific TSB and TSB ROR are lower in VLBW preterm infants compared to term infants. Overall, the present work contributes to a better understanding of postnatal bilirubin increase in VLBW preterm infants and provides important knowledge for future studies. Future studies should be dedicated to contribute to a better and more individualized management of hyperbilirubinemia in VLBW preterm infants.

1. Einführung in das Thema

1.1. Postnataler Bilirubinanstieg – ein physiologischer Prozess mit Nutzen und Risiken

In den ersten Lebenstagen kommt es bei Neugeborenen zu einem Anstieg des unkonjugierten Bilirubins (UCB) (1). Der Anstieg basiert auf postnatalen Anpassungsprozessen und den damit verbundenen Besonderheiten im Stoffwechsel Neugeborener und geht mit einem messbaren Anstieg des Gesamtserumbilirubins (GSB) einher (2).

Zu den zugrundeliegenden Mechanismen des postnatalen Bilirubinanstiegs zählen eine erhöhte Produktion von UCB bei einer gleichzeitig verminderten Ausscheidungskapazität sowie einer postnatal erhöhten enterohepatischen Bilirubin-zirkulation (3, 4). Übersteigt die Konzentration des anfallenden UCB die Bindungskapazität des Albumins, kommt es zum Übertritt von dem freien UCB in das Gewebe und zur Gelbfärbung von Haut und Skleren des Neugeborenen, dem Neugeborenenikterus (2, 3).

In niedrigen Konzentrationen ist davon auszugehen, dass der postnatale Anstieg von Bilirubin mit einem physiologischen Nutzen für das Neugeborene einhergeht (5). Aufgrund der Bindungsfähigkeit für Sauerstoffradikale scheint UCB eine antioxidative Schutzfunktion zu besitzen (6). In hohen Konzentrationen kann UCB dagegen, wenn nicht rechtzeitig therapiert, zu irreversiblen Schäden des zentralen Nervensystems führen (7-10). Besonders vulnerabel reagieren der Globus pallidus, der Nucleus subthalamicus, Kerngebiete des Hirnstamms sowie Bereiche des Cerebellums und des Hippocampus auf die neurotoxische Wirkung von freiem UCB (7). Klinisch manifestiert sich dies zunächst als akute Bilirubinenzephalopathie, die mit Lethargie, Hypotonie und Trinkschwäche (Phase 1), Retrocollis, Fieber und schrillum Schreien (Phase 2), gefolgt von Stupor, Apnoen und Krampfanfällen (Phase 3) einhergeht (11). In Einzelfällen führen schwere Verläufe, die einer Sepsis gleichen, innerhalb von wenigen Stunden zum Tod (12). Die chronische, irreversible Verlaufsform der Bilirubinenzephalopathie (Kernikterus) geht typischerweise mit einer choreoathetoiden Zerebralparese, einer Hörstörung und einer vertikalen Blickparese einher (13-16). Auch eine Intelligenzminderung, eine globale Sprachentwicklungsstörung mit autistischen Zügen und Zahnschmelzdefekte sind mögliche Folgen (17).

Um irreversible Folgeschäden durch postnatal steigende Bilirubinkonzentrationen zu verhindern, ist es von besonderer Bedeutung, frühzeitig Risikogruppen zu identifizieren und Therapien rechtzeitig einzuleiten (18, 19). Die Diagnostik und Therapie der neonatalen Hyperbilirubinämie orientieren sich in Deutschland an der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (18). Darin wird empfohlen, Neugeborene

anhand von körperlichen Untersuchungen hinsichtlich eines sichtbaren Ikterus sowie mittels transkutanen Bilirubin-Messungen (TcB) und gegebenenfalls blutigen Messungen des GSB zu screenen (18). Die Interpretation und Verlaufskontrolle der Messwerte erfolgt anhand des von Bhutani et al. entwickelten Nomogramms, das auf altersbezogenen Perzentilen des GSB basiert (20). Auch die Identifikation von Risikofaktoren wie z.B. einem niedrigen Gestationsalter (GA), einem niedrigen Geburtsgewicht (GG), einem hohen postnatalen Gewichtsverlust, einer positiven Familienanamnese, dem Auftreten geburtstraumatischer Hämatome, einer asiatischen Ethnizität, eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangels oder ausschließlichem Stillen, spielt eine Rolle im Management der neonatalen Hyperbilirubinämie (18, 19, 21, 22). Zur Senkung hoher GSB-Konzentrationen wird eine Fototherapie mit Licht im Bereich des blaugrünen Spektrums (λ 430–490 nm) empfohlen (18). Ihr Wirkprinzip beruht auf der strukturellen Isomerisierung von UCB zu wasserlöslichen, nicht-toxischen Isomeren, die ohne Glucuronidierung ausgeschieden werden können (23, 24).

1.2. Herleitung der Aufgabenstellung – Postnataler Bilirubinanstieg bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g

Frühgeborene (GA < 37 + 0 Schwangerschaftswochen; SSW) mit einem sehr niedrigen GG < 1500 g (very low birth weight; VLBW) gelten als besonders gefährdet, neurologische Folgeschäden durch postnatal ansteigende GSB-Konzentrationen zu entwickeln (25, 26). Im Vergleich zu reifen Neugeborenen (GA \geq 37 + 0 SSW) werden Folgeschäden bereits bei deutlich niedrigeren GSB-Konzentrationen beobachtet (27-30). Ursächlich ist die Unreife der Organsysteme (25). Es wird angenommen, dass eine gesteigerte UCB-Produktion bei einer gleichzeitig verminderten Abbau- und Ausscheidungskapazität zu einem vergleichsweise schweren Verlauf der Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen führt (31, 32). Darüber hinaus tragen die Unreife des zentralen Nervensystems sowie eine mit abnehmendem GA reduzierte Albuminbindungskapazität zu einer erhöhten Vulnerabilität von Frühgeborenen gegenüber der neurotoxischen Wirkung von UCB bei (33-35). Der Beginn der Fototherapie wird bei Frühgeborenen daher in der Regel bei deutlich niedrigeren Konzentrationen als bei reifen Neugeborenen initiiert (26). International einheitlich anerkannte Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der Hyperbilirubinämie existieren für Frühgeborene derzeit jedoch nicht (18, 26, 36, 37).

Die Anstiegsgeschwindigkeit von TcB pro Stunde (mg/dl/h) wurde von Thakkar et al. in einer vorausgehenden Studie als Prädiktor für die Entwicklung therapiebedürftiger TcB-Konzentrationen bei reifen Neugeborenen und späten Frühgeborenen (late preterm infants: GA zwischen \geq 34 + 0 und \leq 36 + 6 SSW) festgestellt (38). Bei Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g

wurden die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB und assoziierte Risikofaktoren bisher nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit ist es,

- den postnatalen Verlauf der GSB-Konzentration bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht < 1500 g im Zeitraum zwischen der Geburt und dem Beginn mit einer Fototherapie zu analysieren und graphisch darzustellen sowie die altersbezogenen GSB-Konzentrationen und den Anstieg des GSB im Zeitraum zwischen der 12.–48. Lebensstunde mit publizierten Daten reifer Neugeborener aus der Literatur zu vergleichen,
- die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB als Indikator für den Beginn und die Dauer der Fototherapie zu untersuchen und
- Risikofaktoren für einen besonders steilen Anstieg des GSB $> 90.$ Perzentile zu identifizieren.

Insgesamt soll dies zu einem besseren Verständnis des postnatalen Bilirubinanstiegs bei VLBW Frühgeborenen beitragen.

2. Methodik

2.1. Studiensetting & Design

Die vorliegende Forschungsarbeit basiert auf einer retrospektiven klinischen Studie, die an der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK) durchgeführt wurde und sich auf routinemäßig erhobene GSB-Messungen von VLBW Frühgeborenen aus einem Studienzeitraum von insgesamt drei Jahren (September 2012–August 2015) bezieht. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/085/16) und entsprechend aktueller Datenschutzbestimmungen durchgeführt (Datenschutzvotum 380/16). Die Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden eingehalten (39).

2.2. Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde anhand der Dokumentation des Qualitätsmanagements der Klinik für Neonatologie der Charité über alle behandelten VLBW-Fälle im Zeitraum vom 01. September 2012 bis zum 31. August 2015 ($n = 548$) gebildet. Davon ausgehend wurden die Fälle ausgeschlossen, die mindestens eines der folgenden Ausschlusskriterien aufwiesen ($n = 65$):

- $GA \geq 37 + 0$ SSW
- Exitus letalis < 24 Lebensstunden
- Stationäre Aufnahme in die Klinik für Neonatologie > 72 Lebensstunden
- Keine Dokumentation von GSB-Messungen (ABL 800 FLEX Blutgasanalysator) vor dem Behandlungsbeginn der Fototherapie vorhanden
- Kein vollständiger Zugriff auf die Patientenakte möglich

Der Entscheidungsprozess über die Aufnahme von Neugeborenen in die Studienpopulation sowie die Differenzierung der Gründe, die zum Ausschluss führten, sind in der Abbildung 1 der Publikation von Hahn et al. (39) dargestellt.

2.3. Parameter & Datenerhebung

Die der Studie zugrunde liegenden Daten wurden retrospektiv aus dem elektronischen Dokumentationssystem der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und aus Patientenakten entnommen (39) und mit Microsoft Excel® (Version 14.0, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) zu einer Datenbank zusammengestellt.

2.3.1. Bilirubin – Messungen

Die Analyse der Forschungsarbeit basiert auf Messungen des GSB (mg/dl), die in 0,1 ml Probenröhrchen simultan zur Auswertung von Blutgasen, pH, Elektrolyten und der Hämoglobin (Hb)-Konzentration im Rahmen von routinemäßigen kapillären Blutgasanalysen mittels ABL800 FLEX Blutgasanalytoren (Radiometer Medical, Brønshøj, Dänemark) auf den Stationen der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurden (39). Die zugrundeliegende Messmethode basiert auf der Absorptionsspektroskopie im sichtbaren Spektralbereich, bei der entsprechend des Lambert-Beer'schen Gesetzes über die gemessene Extinktion des einstrahlenden Lichts die Konzentration des GSB in der Probe bestimmt wird (40).

Da sich die Studie auf den Zeitraum zwischen der Geburt und dem Beginn einer Fototherapie bezieht, wurden alle GSB-Messungen in die Auswertung einbezogen, die vor dem individuellen Beginn der Fototherapie dokumentiert wurden. GSB-Messungen, die nach dem Beginn der Fototherapie durchgeführt wurden, wurden nicht einbezogen. Messungen der Studienteilnehmer, die keine Fototherapie erhielten, wurden bis zum Erreichen des postnatal gemessenen GSB-Spitzenwertes berücksichtigt (39).

2.3.2. Fototherapie

Die Durchführung der Fototherapie erfolgte bei allen Neugeborenen mit dem neoBLUE®-LED-Fototherapiesystem von Natus® (Natus Medical Inc., San Carlos, CA, USA) gemäß den Empfehlungen der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der AWMF zur „Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie“ in der Veröffentlichung von 2010 (41). Dementsprechend berechnet sich der individuelle Schwellenwert für den Beginn der Fototherapie (Fototherapiegrenze) von Frühgeborenen aus dem GA (SSW) minus 20 (mg/dl). Vor dem dritten Lebenstag (72 h) wird eine weitere Absenkung des Grenzwertes um 2 mg/dl pro 24 Stunden empfohlen. Die Leitlinie in der Version von 2010 beinhaltet darüber hinaus eine Absenkung um 2 mg/dl bei Vorliegen eines positiven direkten Coombs-Tests (DCT). Die untere Fototherapiegrenze beträgt 5 mg/dl (41). Die Behandlung der Studienteilnehmer mit einer Fototherapie wurde beendet, sobald die GSB-Konzentration im Rahmen von routinemäßig erhobenen Kontrolluntersuchungen dauerhaft auf Werte unterhalb der individuellen Fototherapiegrenze absank (39).

2.3.3. Potentielle Risikofaktoren eines steilen postnatalen Bilirubinanstiegs

Folgende Variablen wurden als potentielle Risikofaktoren eines steilen postnatalen GSB-Anstiegs evaluiert: GA (SSW), GG (g), Geschlecht, Geburtsmodus, 5-min Apgar Score, Nabelarterien-pH (NapH), Hb-Konzentration (g/dl), prozentualer postnataler Gewichtsverlust, DCT,

AB0-Blutgruppenkonstellation zwischen Mutter und Kind, fetofetales Transfusionsyndrom (FFTS), intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), pränatale Applikation von Betamethason (Celestan®) (39).

2.4. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit den Programmen Statgraphics Centurion® (Version 16.0, Statpoint Inc., Herndon, VA, USA), MEDCALC® (Version 9.1.0.1, MedCalc Software, Mariakerke Belgium) und SPSS Statistic® (Version 24.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Angabe kontinuierlicher und ordinaler Variablen erfolgte als Median (Interquartilsabstand (IQR)). Kategoriale Variablen wurden als absolute (n) und prozentuale Anzahl (%) angegeben. Als statistisch signifikant gilt ein Ergebnis bei $p < 0,05$ (39).

2.4.1. Analyse des postnatalen Verlaufs der Bilirubinkonzentration

Mittels linearer Regressionsanalyse wurde der Verlauf der postnatalen GSB-Konzentration (mg/dl) in Abhängigkeit vom Lebensalter (h) der VLBW Frühgeborenen analysiert und graphisch dargestellt. Anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde dabei das am besten passende Modell ermittelt. In die Berechnung sind alle GSB-Proben von allen Studienteilnehmern ($n = 483$) eingeflossen (39). Um den postnatalen Verlauf des GSB mit publizierten Daten reifer Neugeborener aus der Literatur zu vergleichen, wurde die 50. Perzentile der GSB-Konzentration der Studienpopulation berechnet und in dem von Bhutani et al. in PEDIATRICS® publizierten Nomogramm altersbezogener GSB-Konzentrationen reifer Neugeborener und später Frühgeborener ($GG \geq 2000$ g bei $GA \geq 36$ SSW bzw. $GG \geq 2500$ g bei $GA \geq 35$ SSW) (20) abgebildet. Die Verwendung des Nomogramms im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurde von PEDIATRICS® genehmigt (39).

2.4.2. Analyse der Anstiegsgeschwindigkeit des Bilirubins

Die mittlere individuelle Anstiegsgeschwindigkeit des GSB wurde für jeden einzelnen Studienteilnehmer ($n = 467$) mittels linearer Regression berechnet (Abbildung 1), der nachfolgend beschriebene Voraussetzungen erfüllt. Studienteilnehmer, die eine Fototherapie erhielten, mussten mindestens zwei GSB-Messungen vor dem Beginn der Fototherapie aufweisen. Studienteilnehmer, die keine Fototherapie erhalten haben, mussten mindestens zwei GSB-Messungen bis zum postnatalen Spitzenwert des GSB aufweisen (39).

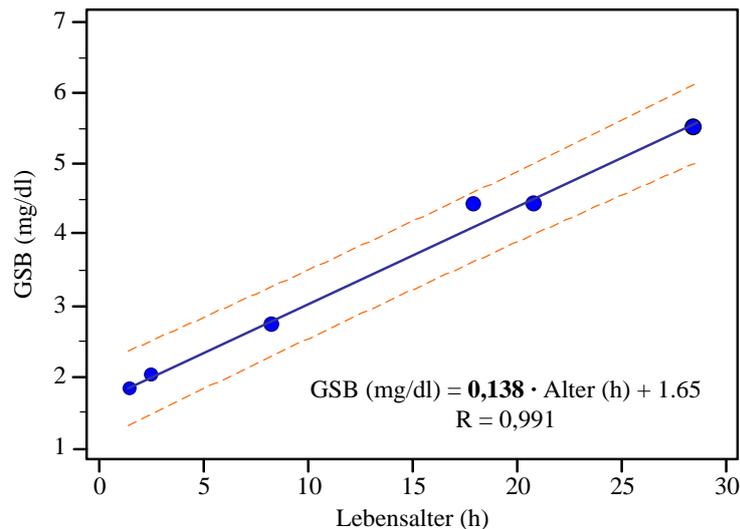


Abbildung 1 Berechnung des mittleren Bilirubinanstiegs in den ersten Lebensstunden mittels linearer Regression anhand der Daten eines Studienteilnehmers. Dargestellt sind die Regressionsgerade mit dem 95 % Vorhersageintervall. R - Pearson Korrelationskoeffizient, GSB - Gesamtserumbilirubin

Um die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB als Indikator für den Beginn und die Dauer der Fototherapie zu untersuchen, wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

- Mittels Rangkorrelation nach Spearman (R_s) wurde untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anstiegsgeschwindigkeit des GSB (mg/dl/h) und dem Lebensalter (h) bei Beginn und der Dauer der Fototherapie (h) besteht (39).
- Mittels Mann-Whitney U Test wurde untersucht, ob signifikante Unterschiede in Bezug auf das Lebensalter (h) bei Beginn und auf die Dauer der Fototherapie (h) zwischen den Studienteilnehmern bestehen, die postnatal einen steilen Anstieg des GSB > 90. Perzentile (> 0,25 mg/dl/h) aufwiesen (Rapid-Risers) und jenen, deren Anstieg des GSB ≤ 90. Perzentile (≤ 0,25 mg/dl/h) verlief (Non-Rapid-Risers) (39).
- Mittels Mann-Whitney U Test wurde untersucht, ob Studienteilnehmer, die mit einer Fototherapie behandelt wurden, zuvor signifikant höhere Anstiegsgeschwindigkeiten des GSB (mg/dl/h) aufwiesen als jene, die keine Fototherapie erhalten haben (39).

2.4.3. Analyse potentieller Risikofaktoren

Um Risikofaktoren für einen steilen Anstieg des GSB (mg/dl/h) zu identifizieren, wurde untersucht, ob signifikante Unterschiede zwischen Rapid-Risers und Non-Rapid-Risers bezüglich der definierten Variablen bestehen. Kontinuierliche bzw. ordinale Variablen wurden mit dem Mann-Whitney U Test, kategoriale Variablen mit dem Exakten Fisher-Test zwischen den Gruppen verglichen (39).

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Von insgesamt 548 VLBW Frühgeborenen, die zwischen September 2012 und August 2015 an der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, wurden 65 Fälle anhand der definierten Kriterien ausgeschlossen. Die Studienpopulation bestand somit aus insgesamt 483 VLBW Frühgeborenen, die zwischen September 2012 und August 2015 an der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden und im Median (IQR) ein GA von 28,3 (26,3–30,4) SSW und ein GG von 1040 (810–1295) g aufwiesen. Eine genaue Charakterisierung der Studienpopulation ist in der Tabelle 1 der Publikation von Hahn et al. zusammengestellt (39).

3.2. Postnataler Verlauf der Bilirubinkonzentration bei Frühgeborenen < 1500 g

Der postnatale Verlauf der GSB-Konzentration für den Zeitraum zwischen der Geburt und dem Beginn der Fototherapie bei VLBW Frühgeborenen (n = 483) wurde anhand von insgesamt 2430 GSB-Messungen analysiert und in der Abbildung 2 der Publikation von Hahn et al. visualisiert (39).

Im Vergleich mit publizierten Referenzwerten reifer Neugeborener bzw. später Frühgeborener (GG \geq 2000 g bei einem GA \geq 36 SSW bzw. GG \geq 2500 g bei einem GA \geq 35 SSW) von Bhutani et al. (20) wurde festgestellt, dass VLBW Frühgeborene im Zeitraum zwischen der 12.–48. Lebensstunde sowohl niedrigere absolute GSB-Konzentrationen als auch einen langsameren Anstieg des GSB aufweisen. Dies ist in der Abbildung 3 der Publikation von Hahn et al. (39) dargestellt. Darin wird sichtbar, dass die 50. Perzentile der GSB-Konzentrationen von VLBW Frühgeborenen im definierten Zeitraum kontinuierlich unter der 40. Perzentile des GSB der Vergleichsgruppe verläuft (39).

3.3. Anstiegsgeschwindigkeit des Bilirubins – Indikator für eine Fototherapie

Die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB von VLBW Frühgeborenen zwischen der Geburt und dem Beginn mit einer Fototherapie beträgt 0,15 (0,11–0,19) mg/dl/h (39).

Im Rahmen der Analyse der Anstiegsgeschwindigkeit des GSB als Indikator für den Beginn und die Dauer einer Fototherapie wurden folgende Ergebnisse ermittelt. Die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB korreliert negativ signifikant mit dem Lebensalter ($R_s = -0,687$; $p < 0,001$) bei Beginn der Fototherapie und sie korreliert positiv signifikant mit der Behandlungsdauer ($R_s = 0,444$; $p < 0,001$) (39). Das bedeutet, je höher die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB, umso

früher und umso länger wird die Fototherapie durchgeführt. Dieser Zusammenhang wird anhand des Vergleichs der Fototherapie zwischen Rapid- und Non-Rapid-Risers deutlich, der in der Abbildung 4 der Publikation von Hahn et al. (39) dargestellt ist. Während die Fototherapie bei den Rapid-Risers (n = 46) im Median (IQR) in einem Lebensalter von 16,80 (14,58-20,0) h begonnen und für eine Dauer von 132,3 (95,3-161,8) h durchgeführt wird, wird diese bei den Non-Rapid-Risers (n = 421) in einem Alter von 31,98 (25,46–42,48) h initiiert und über 87,0 (27,5–138,5) h durchgeführt ($p < 0,001$) (39). Gleichmaßen wurde festgestellt, dass Studienteilnehmer, die mit einer Fototherapie behandelt wurden (n = 414), höhere individuelle Anstiegsgeschwindigkeiten des GSB aufwiesen als jene (n = 53), die keine Fototherapie erhielten [0,15 (0,12–0,20) vs. 0,08 (0,06–0,11) mg/dl/h; $p < 0,001$] (39).

3.4. Risikofaktoren eines steilen postnatalen Bilirubinanstiegs

Im Rahmen der Analyse von potentiellen Risikofaktoren für einen steilen postnatalen Bilirubinanstieg wurde festgestellt, dass Rapid-Risers ein niedrigeres GA [27,2 (25,4–29,3) vs. 28,4 (26,4–30,4); $p = 0,014$], ein niedrigeres GG [978,0 (665,0–1120,0) vs. 1045,0 (814,0–1300,0) g; $p = 0,027$] und einen niedrigeren 5-min Apgar Score [7 (7–8) vs. 8 (7–9); $p = 0,045$] aufweisen als Non-Rapid-Risers (39).

Alle anderen Variablen, die als potentielle Risikofaktoren für einen steilen postnatalen Anstieg des GSB > 90. Perzentile ($> 0,25$ mg/dl/h) untersucht wurden (Geschlecht, Geburtsmodus, NapH, Hb, prozentualer postnataler Gewichtsverlust, ein positiver DCT, AB0-Blutgruppenkonstellation zwischen der Mutter und dem Neugeborenen, das Vorliegen eines FFTS, einer IVH sowie die pränatale Applikation von Betamethason zur pränatalen Lungenreifeinduktion), sind nicht signifikant (39).

In der Tabelle 1 der Publikation von Hahn et al. (39) sind alle Ergebnisse des Vergleichs zwischen den Studienteilnehmern mit einem steilen Anstieg des GSB > 90. Perzentile (Rapid-Risers) und jenen, deren Anstieg des GSB \leq 90. Perzentile (Non-Rapid-Risers) verläuft, dargestellt.

4. Diskussion

Zusammenfassend wurde in dieser Forschungsarbeit der Verlauf der postnatalen GSB-Konzentrationen anhand von 483 VLBW Frühgeborenen vor dem Beginn der Fototherapie systematisch analysiert und mit anerkannten Referenzwerten reifer Neugeborener aus der Literatur verglichen. Die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB wurde als Indikator für den Beginn und die Dauer der Fototherapie untersucht und Risikofaktoren identifiziert, die mit einem steilen Anstieg des GSB > 90. Perzentile assoziiert sind (39). Obwohl VLBW Frühgeborene als besonders gefährdet gelten, neurologische Folgeschäden durch postnatal ansteigende GSB-Konzentrationen zu entwickeln (31), lagen derartige Untersuchungen bisher nicht vor.

4.1. Postnataler Verlauf der Bilirubinkonzentration bei Frühgeborenen < 1500 g

Bislang wurde allgemein angenommen, dass der Verlauf der Hyperbilirubinämie bei VLBW Frühgeborenen „prävalenter, heftiger und langwieriger“ (31) (Übersetzung durch die Autorin) als bei reifen Neugeborenen ist (25, 31). In der vorliegenden Forschungsarbeit wurde erstmals ein Vergleich der postnatalen GSB-Konzentration von VLBW Frühgeborenen mit Daten reifer Neugeborener durchgeführt. Dabei wurde herausgearbeitet, dass Frühgeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht < 1500 g im Vergleich zu reifen Neugeborenen zwischen der 12.–48. Lebensstunde sowohl niedrigere absolute GSB-Konzentrationen, als auch einen langsameren Anstieg des postnatalen GSB (mg/dl/h) aufweisen (39). Diese Erkenntnis war bisher nicht untersucht und dokumentiert. Obwohl ein direkter Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen nur bedingt möglich ist, trägt dieser Ansatz zu einem besseren Verständnis des postnatalen Bilirubinanstiegs von VLBW Frühgeborenen bei (39).

4.2. Anstiegsgeschwindigkeit des Bilirubins als Indikator für eine Fototherapie

Die postnatale Anstiegsgeschwindigkeit des GSB (mg/dl/h) wurde im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit bei VLBW Frühgeborenen erstmals berechnet und als Indikator für einen frühzeitigen Beginn und eine lange Dauer einer Fototherapie identifiziert (39). Dies stellt einen Ansatz dar, der zu weiteren wissenschaftlichen Überlegungen anregt und von Hulzebos et al. (42) unmittelbar nach Online-Veröffentlichung der Publikation „Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants“ (39) kommentiert wurde.

In ihrem Kommentar „Repetitive bilirubin measurements in preterm infants prior to phototherapy: is it wise to use the rate of rise?“ betonten Hulzebos et al. die „Neuartigkeit“ (42) (Übersetzung durch die Autorin) des Ansatzes der Anstiegsberechnung des GSB bei VLBW Frühgeborenen und forderten ferner dazu auf, in künftigen Studien zu evaluieren, ob die

Anstiegsgeschwindigkeit des GSB bei VLBW Frühgeborenen zusätzlich als eigenständiger Prädiktor für einen schweren Verlauf der neonatalen Hyperbilirubinämie herangezogen werden kann. Dies könnte künftig zu einem besseren und individualisierten Risikomanagement der Hyperbilirubinämie bei VLBW Frühgeborenen beitragen (42). Interessant wäre unter diesem Aspekt auch, die Forschungsansätze der vorliegenden Arbeit mit denen von Daunhawer et al. zu kombinieren, die basierend auf dem Prinzip des maschinellen Lernens vor Kurzem ein Online-Programm zur Vorhersage der Fototherapiebedürftigkeit bei Neugeborenen entwickelten (43).

4.3. Risikofaktoren eines steilen postnatalen Bilirubinanstiegs

Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit wurde festgestellt, dass ein steiler Anstieg des Bilirubins $> 90.$ Perzentile ($> 0,25$ mg/dl/h) mit einem niedrigen GA, einem niedrigen GG und einem niedrigen 5-min Apgar Score assoziiert ist. Da in der zugrundeliegenden Analyse auf eine multivariate Analyse verzichtet wurde, ist zu beachten, dass die identifizierten Zusammenhänge als statistisch signifikante Assoziationen und nicht als unabhängige Risikofaktoren gewertet werden sollten (39).

Da der Großteil der untersuchten Variablen (Geschlecht, Geburtsmodus, NapH, Hb, prozentualer postnataler Gewichtsverlust, ein positiver DCT, AB0-Blutgruppenkonstellation zwischen der Mutter und dem Neugeborenen, das Vorliegen eines FFTS, einer IVH sowie die pränatale Applikation von Betamethason) nicht signifikant sind, ist anzunehmen, dass sogenannte Risikofaktoren lediglich eine untergeordnete Rolle im Rahmen des physiologischen postnatalen Bilirubinanstiegs spielen. Es gilt jedoch zu beachten, dass in dieser Forschungsarbeit keine Fallzahlplanung bezüglich der optimalen Stichprobengröße zum Nachweis eines signifikanten Effekts der potentiellen Risikofaktoren durchgeführt wurde (39).

4.4. Zusammenhang zwischen den einzelnen Forschungsergebnissen

Der anzunehmende Zusammenhang zwischen den Teilergebnissen dieser Forschungsarbeit ist in der von Hahn et al. als Zusammenfassung veröffentlichten Graphik „Insights Image for ‚Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants‘“ (32) visualisiert, die im Zusatzmaterial auf Seite 38 dieser Arbeit abgebildet ist. Dabei handelt es sich um eine weitere Publikation, die im Auftrag von Pediatric Research ergänzend zu dem veröffentlichten Artikel „Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants“ (39) von Hahn et al. erstellt wurde. Abgebildet ist der Mechanismus, der zwischen den identifizierten Faktoren GA, GG und 5-min Apgar Score und der Anstiegsgeschwindigkeit des GSB vermutet wird (32).

Dargestellt ist auch, dass die Kombination eines niedrigen GA, eines niedrigen GG und eines niedrigen 5-min Apgar Scores zu einem potentiell steilen Anstieg des GSB führt, der auf die Notwendigkeit eines frühzeitigen Beginns und einer langen Behandlungsdauer mit einer Fototherapie hinweist (32).

4.5. Limitationen der Forschungsarbeit

In dieser Forschungsarbeit endet die Betrachtung des postnatalen Bilirubinanstiegs mit Beginn der Fototherapie (39). Angenommen die Fototherapie würde nicht durchgeführt und stattdessen die Verlaufsbetrachtung des Bilirubinanstiegs fortgesetzt werden, wären in der Gesamtauswertung der Studienpopulation höhere altersabhängige GSB-Konzentrationen sowie eine vergleichsweise höhere mittlere Anstiegsgeschwindigkeit des GSB zu erwarten (39, 44). Aus ethischen Gründen ist dies nicht möglich. Die vorliegende Forschungsarbeit stellt damit die zum jetzigen Zeitpunkt bestmögliche Verlaufsbetrachtung des postnatalen Bilirubinanstiegs bei VLBW Frühgeborenen dar. Zu beachten ist, dass Studienteilnehmer mit einer großen Anzahl an GSB-Messungen vor dem Beginn der Fototherapie einen vergleichsweise größeren Effekt auf die Korrelation erzeugen als Studienteilnehmer, bei denen vor dem Beginn der Fototherapie nur wenige GSB-Messungen durchgeführt wurden (39).

Die Analyse der Risikofaktoren basiert auf einer begrenzten Auswahl an Variablen, die retrospektiv systematisch ausgewertet werden konnten (39). Diverse weitere ethnische und genetische Faktoren wie z.B. ein G6PD-Mangel, sowie ausschließliches Stillen, die Applikation von Medikamenten und Bluttransfusionen und auch maternale Faktoren gelten entsprechend aktueller Leitlinien als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der neonatalen Hyperbilirubinämie (18, 19) und sollten als mögliche Confounder in Betracht gezogen werden. Da keine multivariate Analyse durchgeführt wurde, sind die identifizierten Zusammenhänge als statistisch signifikante Assoziationen und nicht als unabhängige Risikofaktoren zu betrachten. Zu den Limitationen der Studie zählt auch, dass keine Fallzahlplanung bezüglich der optimalen Stichprobengröße zum Nachweis eines signifikanten Effekts der potentiellen Risikofaktoren durchgeführt wurde (39).

5. Schlussfolgerung

In der Forschungsarbeit wurde der postnatale Bilirubinanstieg bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g analysiert und die Anstiegsgeschwindigkeit des GSB als Indikator für den Beginn und die Dauer der Behandlung mit einer Fototherapie identifiziert. Es wurde festgestellt, dass ein steiler Anstieg des GSB $> 90.$ Perzentile mit einem niedrigen GA, einem niedrigen GG und einem niedrigen 5-min Apgar Score assoziiert ist. Des Weiteren wurde gezeigt, dass VLBW Frühgeborene zwischen der 12.–48. Lebensstunde sowohl niedrigere absolute GSB-Konzentrationen als auch einen langsameren Anstieg des GSB aufweisen als reife Neugeborene (39).

Insgesamt trägt die Forschungsarbeit durch die Analyse der sehr großen Anzahl von insgesamt 2430 GSB-Messungen zu einem besseren Verständnis des postnatalen Bilirubinanstiegs bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g bei (39) und liefert maßgebliche Erkenntnisse für Folgestudien. Zukünftige Studien könnten ein verbessertes und individualisiertes Management der Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g zum Ziel haben.

6. Literaturverzeichnis

1. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of Neonatal Bilirubin Testing and Hyperbilirubinemia in a Large Health Maintenance Organization. *Pediatrics*. 1999;104:1198-1203.
2. Hansen TWR. Core Concepts: Bilirubin Metabolism. *NeoReviews*. 2010;11:e316-e322.
3. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, Stevenson DK. Imbalance Between Production and Conjugation of Bilirubin: A Fundamental Concept in the Mechanism of Neonatal Jaundice. *Pediatrics*. 2002;110:e47.
4. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem. J*. 1981;196:257-260.
5. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol*. 1990;17:359-369.
6. Dani C, Poggi C, Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. *Free Radic. Res*. 2019;53:2-7.
7. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage – mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369:2021-2030.
8. Bortolussi G, Muro AF. Experimental models assessing bilirubin neurotoxicity. *Pediatr. Res*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0570-x> [Epub ahead of print]
9. Riordan SM, Shapiro SM. Review of bilirubin neurotoxicity I: molecular biology and neuropathology of disease. *Pediatr. Res*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0608-0> [Epub ahead of print]
10. Shi HS, Lai K, Yin XL, Liang M, Ye HB, Shi HB, Wang LY, Yin SK. Ca²⁺-dependent recruitment of voltage-gated sodium channels underlies bilirubin-induced overexcitation and neurotoxicity. *Cell Death Dis*. 2019;10:774.
11. Van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961; 28:870-876.
12. Christensen RD, Yaish HM, Wiedmeier SE, Reading NS, Pysher TJ, Palmer CA, Prchal JT. Neonatal Death Suspected To Be From Sepsis Was Found To Be Kernicterus With G6PD Deficiency. *Pediatrics*. 2013;132:e1694-e1698.
13. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol*. 2005;25:54-59.
14. Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20:20-25.

15. Przekop A, Sanger TD. Birth-related syndromes of athetosis and kernicterus. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:387-395.
16. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:42-46.
17. Maimburg RD, Bech BH, Væth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal Jaundice, Autism, and Other Disorders of Psychological Development. *Pediatrics.* 2010;126:872-878.
18. Bühner C, Berns M, Ramsauer B, Goecke TW. Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie. AWMF online. 2015. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-007.html> (abgerufen am 12.01.2020)
19. 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.
20. 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.
21. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:113-119.
22. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2009;29:612-617.
23. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med.* 2008;358:920-928.
24. Hansen TW. Biology of Bilirubin Photoisomers. *Clin Perinatol.* 2016;43:277-290.
25. Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. *Clin Perinatol.* 2016;43:215-232.
26. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol.* 2012;32:660-664.
27. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Carlo WA, Shankaran S, Poole K, Wright LL. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;112:773-779.

28. Moll M, Goelz R, Naegele T, Wilke M, Poets CF. Are recommended phototherapy thresholds safe enough for extremely low birth weight (ELBW) infants? A report on 2 ELBW infants with kernicterus despite only moderate hyperbilirubinemia. *Neonatology*. 2011;99:90-94.
29. Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics*. 1970;45:906-917.
30. Watchko JF, Maisels MJ. The enigma of low bilirubin kernicterus in premature infants: why does it still occur, and is it preventable? *Semin. Perinatol*. 2014;38:397-406.
31. Watchko J, Maisels M. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F455-458.
32. Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Insights Image for “Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants”. *Pediatr. Res*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0674-3> [Epub ahead of print]
33. Bender GJ, Cashore WJ, Oh W. Ontogeny of bilirubin-binding capacity and the effect of clinical status in premature infants born at less than 1300 grams. *Pediatrics*. 2007; 120:1067-1073.
34. Amin SB. Bilirubin Binding Capacity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2016; 43:241-257.
35. Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2016;43:297-311.
36. Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102:207-209.
37. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr*. 2011;100:499-505.
38. Thakkar P, Chavda H, Doshi V. Transcutaneous Bilirubin Nomogram for Healthy Term and Late Preterm Neonates in First 96 Hours of Life. *Indian Pediatr*. 2017;54:369-372.
39. Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]
40. Optical measuring principles. In: ABL 800 FLEX reference manual. Radiometer Medical ApS. Bronshøj, Denmark. 2008; 3-4. URL: <http://www.healthandcareni.net/stlabs/webhb/poct/documents/poct%20abl800%20man.pdf> (abgerufen am 12.01.2020)
41. Berns M, Bühler, C. Leitlinie zur Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2010;158:1117–1124.

42. Hulzebos CV, Tiribelli C. Repetitive bilirubin measurements in preterm infants prior to phototherapy: is it wise to use the rate of rise? *Pediatr. Res.* 2019.
URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0469-6> [Epub ahead of print]
43. Daunhawer I, Kasser S, Koch G, Sieber L, Cakal H, Tutsch J, Pfister M, Wellmann S, Vogt JE. Enhanced early prediction of clinically relevant neonatal hyperbilirubinemia with machine learning. *Pediatr. Res.* 2019;86:122-127.
44. Maisels, MJ, Newman TB. The Epidemiology of Neonatal Hyperbilirubinemia. In: *Care of the Jaundiced Neonate* (hrsg. Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF). McGraw-Hill Companies. United States. 2012;97-107.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sigrid Hahn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Postnataler Bilirubinanstieg bei Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Sigrid Hahn

Anteilsklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Sigrid Hahn, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation:

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen: Ich, Sigrid Hahn, hatte maßgeblichen Anteil an allen Schritten der Studienplanung, der Datenerhebung sowie der Analyse und Interpretation der Forschungsergebnisse, der Manuskripterstellung und der Veröffentlichung der Studie.

Dabei trug ich wesentlich zur Weiterentwicklung des Studienkonzeptes bei. Insbesondere der Ansatz, die Anstiegsgeschwindigkeit des Gesamtserumbilirubins als Indikator für den Beginn und die Dauer der Fototherapie zu untersuchen, basiert auf meinem Beitrag. Daraus entwickelte sich eine der wesentlichen Hauptaussagen der Studie, und zwar, dass die Anstiegsgeschwindigkeit des Gesamtserumbilirubins einen Indikator für den Beginn und die Dauer der Fototherapie bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht < 1500 g darstellt. Auch die Idee zu dem Vergleich unserer Ergebnisse der VLBW Frühgeborenen mit anerkannten Referenzwerten reifer Neugeborener wurde durch mich eingebracht und in der Graphik 2 der Publikation umgesetzt.

Die Sichtung aller 548 an der Klinik für Neonatologie der Charité behandelten VLBW-Fälle des definierten Zeitraums von September 2012 bis August 2015 sowie die gesamte Datenerhebung erfolgten eigenständig durch mich allein.

Ich war an allen statistischen Analysen der Studie beteiligt, die in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Schmalisch und Herrn Metze erfolgten und erstellte alle Tabellen und Graphiken eigenständig. Die Interpretation der Daten entwickelte ich gemeinsam in fachlicher Diskussion mit Herrn Professor Dr. med. Bühler und Frau Dr. med. Berns. Zwischenergebnisse der Studie wurden von mir auf der 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) am 03. Juni 2016 in Frankfurt (Main) in Form einer moderierten Poster-Präsentation vorgestellt.

Ich verfasste das initiale Manuskript für die Publikation selbst und überarbeitete es im Review-Prozess. Im Auftrag von Pediatric Research entwickelte ich nach der Online-Veröffentlichung

der Studie die Graphik „Insights Image for ‚Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants‘“, die als weitere, ergänzende Publikation die anzunehmenden Zusammenhänge zwischen den einzelnen Ergebnissen der Studie zusammenfasst und visualisiert.

Ort, Datum

Prof. Dr. med. Christoph Bühler

Dr. med. Monika Berns

Klinikstempel

Sigrid Hahn

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE, SSCI

Selected Categories: **“PEDIATRICS”** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 124 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	5,870	10.769	0.033730
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,482	6.250	0.019260
3	PEDIATRICS	77,301	5.515	0.118620
4	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,341	4.137	0.006970
5	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	14,174	4.098	0.026400
6	Pediatric Obesity	1,632	3.980	0.007020
7	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	3,893	3.953	0.009610
8	JOURNAL OF PEDIATRICS	31,289	3.667	0.047810
9	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	4,492	3.553	0.007980
10	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,246	3.435	0.005380
11	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	11,671	3.289	0.013680
12	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	16,281	3.258	0.015810
13	Maternal and Child Nutrition	2,405	3.233	0.006190
14	PEDIATRIC DIABETES	3,033	3.161	0.007530
15	PEDIATRIC PULMONOLOGY	6,730	3.157	0.009940
16	PEDIATRIC RESEARCH	13,691	3.123	0.015050
17	Pediatric Critical Care Medicine	5,763	3.092	0.011600
18	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,377	2.915	0.004200
19	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,677	2.901	0.004860
20	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,088	2.885	0.005580

Druckexemplar der Publikation

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Druckexemplar der Publikation Seite 1

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Druckexemplar der Publikation Seite 2

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Druckexemplar der Publikation Seite 3

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Druckexemplar der Publikation Seite 4

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Druckexemplar der Publikation Seite 5

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Druckexemplar der Publikation Seite 6

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Zusatzmaterial zur Publikation

Die nachfolgende Graphik:

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Insights Image for “Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants”. *Pediatr. Res.* 2019.

URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0674-3> [Epub ahead of print]

wurde im Auftrag von Pediatric Research ergänzend zu der Publikation „Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants“ von Hahn et al. entworfen und als weitere Publikation veröffentlicht. Die Graphik stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse und der anzunehmenden Zusammenhänge der Forschungsarbeit dar.

Druckexemplar der Zusatzpublikation „Insights Image“

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Insights Image for “Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants”. *Pediatr. Res.* 2019.

URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0674-3> [Epub ahead of print]

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf Seite 2

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

von Frau Sigrid Hahn

Journalartikel:

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants. *Pediatr. Res.* 2019.

URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0415-7> [Epub ahead of print]

Publizierte Graphik:

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Metze B, Berns M. Insights Image for “Rate of rise of total serum bilirubin in very low birth weight preterm infants“. *Pediatr. Res.* 2019.

URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0674-3> [Epub ahead of print]

Kongressteilnahme/publiziertes Abstract:

Hahn S, Bühler C, Schmalisch G, Berns M. Bilirubinanstieg bei Frühgeborenen < 1500 g bis zur Phototherapie. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016;164:166.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Christoph Bühner und Frau Dr. med. Monika Berns für die Überlassung des Themas sowie deren ausgezeichnete Anleitung während der gesamten Forschungszeit. Ich bin sehr dankbar für die Zusammenarbeit und die Möglichkeit, die mir für wissenschaftliches Arbeiten in ihrem Team der Neonatologie eröffnet wurde. Ich nehme es als besondere Chance wahr, dass ich in einem derart erfahrenen Team arbeiten und lernen durfte.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. sc. nat. Gerd Schmalisch und Herrn Boris Metze für ihre Geduld und Unterstützung in allen statistischen Angelegenheiten.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die immer und überall an mich geglaubt haben, immer ein offenes Ohr, Verständnis und aufbauende Worte für mich hatten.