

Die Bilirubinämie des Neugeborenen

Prof. Dr. med. Christoph Vogtmann, Neonatologe, Universitätskinderklinik Leipzig

© copyright by Prof. Dr. med. Christoph Vogtmann 1997

Quelle: http://stillen.de/publikationen/vor_33.html

Bilirubinämie
Physiologie der Bilirubinbildung und -ausscheidung
Bilirubinwirkungen
Ikterus-Beurteilung
Klinik der indirekten Hyperbilirubinämie und Diagnostik
Vorhersehbarkeit einer Hyperbilirubinämie
Fototherapie

Die Diskussion um die optimale Betreuung von Neugeborenen mit einer sogenannten **Neugeborenenengelbsucht** hält seit Jahrzehnten unverändert an. Sie wurde genährt einerseits durch neue Erkenntnisse über die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen des Bilirubins, neue therapeutische bzw. präventive Möglichkeiten wie auch Zweifel an der richtigen Bewertung von toxischen Bilirubinkonzentrationen und daran orientierten Behandlungsrichtlinien.

Im folgenden soll ein Überblick über die Bilirubinämie des reifen Neugeborenen und die heute akzeptierten Grundsätze von Überwachung, Prävention und Behandlung gegeben werden. Es geht dabei um das schwierige Problem, die richtige Balance zwischen Überdiagnostik und Unterdiagnostik einerseits und Überbehandlung und Unterbehandlung andererseits zu finden. Dieses Problem ist vor allem auch vor dem Hintergrund zunehmend kürzerer Krankenhausverweildauern schwieriger zu lösen geworden. Die Zunahme von Fällen mit Kernikterus in den USA in den letzten Jahren wird damit im Zusammenhang gesehen (4).

Bilirubinämie

Im weiteren Sinne wird darunter jede Bilirubinerhöhung über den Normwert von 1-2 mg/dl verstanden. Das kann bei 95 % aller reifen Neugeborenen vorkommen. Klinisch feststellbar als Ikterus des Neugeborenen ist eine Erhöhung des Bilirubinspiegels über 5mg/dl. Das betrifft 60 - 70 % der Neugeborenen (Tab.1).

Tab. 1 Bilirubinämie - Definitionen

Bilirubinämie bedeutet

	jeder über der Norm liegende Bilirubinwert (>1mg/dl oder 17,1 µmol/l)
im weiteren Sinne:	Grenzwert der Erkennbarkeit beim Neugeborenenikterus beträgt > 5 mg/dl (85 µmol/l); das betrifft 60-70 % aller Neugeb.
* im engeren Sinne:	Hyperbilirubinämie Unphysiologische Hyperbilirubinämie Ikterus am 1. Lebenstag Anstieg > 6mg/dl/Tag Maximum > 14 mg/dl

Im engeren Sinne ist mit Bilirubinämie die Hyperbilirubinämie gemeint, worunter ein Ikterus schon am 1.Lebenstag, ein Anstieg pro Tag um mehr als 6 mg/dl und das Erreichen von Spitzenwerten von über 12-14 mg/dl verstanden wird.

Physiologie der Bilirubinbildung und -ausscheidung:

Das in der Milz aus gealterten oder geschädigten Erythrozyten freigesetzte Hämoglobin wird durch das Enzym Hämoxigenase in Biliverdin und dieses mittels Biliverdinreduktase in unkonjugiertes, indirektes Bilirubin verwandelt. An Albumin gebunden, gelangt es an die Leberzelle, wird in diese eingeschleust und dort mit Hilfe der Glukuronyltransferase an Glukuronsäure gebunden. Dadurch verändern sich die Eigenschaften des Bilirubins: Aus dem toxischen, fettlöslichen, indirekten Bilirubin entsteht das atoxische, wasserlösliche und mit der Galle ausgeschiedene direkte Bilirubin, das dann auf dem Darmwege mit dem Stuhl den Körper verläßt.

Aus diesem Abbauweg lassen sich einige wesentliche Faktoren, die für den physiologischen Ikterus wie auch unphysiologische Erhöhungen bedeutsam sind, ableiten (Tab. 2). Hervorzuheben sind eine auf 70 - 90 (normal 120) Tage verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer bei einem oft gleichzeitig hohen Blutvolumen, die enterale Rückresorption von Bilirubin, eine relativ unreife Leberleistung und der Wegfall des intrauterinen plazento-maternalenTransportes. Knaben zeigen im Mittel höhere Bilirubinkonzentrationen als Mädchen.

Tab.2: Ursachen der unkonjugierten (indirekten) Hyperbilirubinämie

<p>1. Physiologischer Ikterus</p>	<p>Reife Neugeb.: 3.-5. Tag 6-8 mg/dl (<12mg/dl) Unreife Neugeb.:5./6.Tag 10-12 mg/dl (<15 mg/dl) Bilirubinlast infolge:</p> <ul style="list-style-type: none"> * der verkürzter Erythrozyten-Lebensdauer * des hohen Erythrozyten-Volumens * des enterohepatisches Kreislaufes <p>Bilirubinaufnahme durch Leber vermindert. Leberfunktion inadäquat Kein plazento-maternaler Transport Knaben > Mädchen</p>
<p>2. Hämoglobinangebot erhöht</p>	<p>Hämolyse: Genetische Erythrozytendefekte Erythrozytenschädigung (Antikörper, Azidose, Unterkühlung, Schock, Infektion) Hämatome, Blutungen Polyzythämie</p>
<p>3. Insuffiziente Konjugation (Glukuronidierung)</p>	<p>Enzymschwäche (Unreife) Bilirubintransport gestört, z.B. durch Medikamente Enzymblockade, z.B. durch Novobiocin, Pregnandiol</p>
<p>4. Hämoxigenase-Aktivierung</p>	
<p>5. Metabolische Störungen</p>	<p>Hypothyreose, mütterlicher Diabetes</p>
<p>6. Deglukuronidierung</p>	<p>(β-Glukuronidase der Muttermilch), im Stuhl (Mekonium) und Rückresorption</p>
<p>7. Enterohepatische Zirkulation</p>	

Bei pathologisch gesteigertem Hämoglobinangebot, etwa bei gesteigertem Erythrozyten-Abbau infolge von Membrandefekten oder Blutgruppeninkompatibilitäten oder erhöhtem Biliverdinangebot infolge Aktivitätssteigerung der Hämoxxygenase kann die Abbaukapazität der Leber leicht überschritten werden. Ist diese ohnehin wegen Unreife oder anderen Gründen (Tab.2) zusätzlich vermindert, resultieren daraus sehr frühe und rasche Bilirubinanstiege. Wird die Glukuronidierung im späteren Verlauf gehemmt, etwa durch eine vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren oder die Wirkung von mit der Muttermilch aufgenommenem Pregnandiol, führt das zu einem Wiederanstieg des Bilirubins mit prolongiertem Verlauf. Das wird als mögliche Ursache für die Spätform des Brustmilchikterus angesehen. Wahrscheinlich wird diese Ursache des Ikterus prolongatus in ihrer Häufigkeit überschätzt.

Offenbar spielen auch ethnische Faktoren für die Ausprägung der Bilirubinämie keine untergeordnete Rolle, wie aus den Unterschieden der mittleren Häufigkeit der Hyperbilirubinämie in verschiedenen Regionen unserer Erde abgeleitet werden kann (Tab.3).

Tab.3: Regionale Häufigkeitsunterschiede der Hyperbilirubinämie [>17 mg/dl (290 μ mol/l) nach 3 Tagen] nach (4)

Philadelphia:	(65% gestillte Kinder)	4,5 %
Buenos Aires:	(100% gestillte Kinder)	12 %
Israel:	(61% gestillte Kinder)	1,7 %
Mittlerer Spitzenwert:		
Japan:	(100%gestillte Kinder)	13mg/dl am 5.-6.Tag
USA:	(Formula ernährte Kinder)	6mg/dl am 3.Tag

Von besonderem Interesse ist der Umstand, daß in ausschließlich oder überwiegend gestillten Populationen höhere Werte beobachtet werden. Mehrere Untersuchungen belegen einen Zusammenhang zwischen dem frühen Ikterus und dem Stillen (5), woraus der Schluß gezogen worden ist, bei Auftreten einer signifikanten Hyperbilirubinämie das Stillen für 48 Stunden zu unterbrechen, obwohl auch ohne Stillunterbrechung keine bedrohlichen Bilirubinanstiege zu befürchten sind. Welche Rolle die Effektivität des Stillens selbst für die Ausprägung des Neugeborenenikterus spielt, ist nicht gründlich untersucht worden (9). Zumindest kann nicht aus dem Zusammentreffen von Stillen und Ikterus auf einen ursächlichen Zusammenhang geschlossen werden.

Bilirubinwirkungen

Für das Bilirubin gilt wie für alle normalen Stoffwechselprodukte, daß sie in physiologischen Konzentrationen qualitativ andere Wirkungen haben als in unphysiologischen (Tab.4).

Eine wichtige Eigenschaft des Bilirubins ist seine antioxidative Wirksamkeit. Es ist in der Lage, im oxidativen Stoffwechsel freiwerdende, sehr aggressive Sauerstoffradikale unschädlich zu machen und so zum notwendigen Schutz des Körpers vor diesen Stoffen beizutragen. In höheren Konzentrationen entfaltet das unkonjugierte Bilirubin dann unerwünschte pharmakologische Wirkungen, die klinisch als Bilirubinenzephalopathie oder Kernikterus imponieren. Entscheidend für diese Folgen ist der Anteil des freien, nicht an Albumin gebundenen Bilirubins, das in der Lage ist, die Hirschranke zu überwinden und damit die Nervenzellen zu erreichen (11).

Tab.4: Bilirubinwirkungen

Physiologisch:	Antioxidans
Pharmakologisch:	Mitochondrienstoffwechsel (> 18mg/dl) =>Bindung und Nekrose von Nervenzellen DNA-Brüche in Fibroblasten Akustisch evozierte Potentiale gehemmt Potenzierende Faktoren: Unreife, herabgesetzte Albuminbindung (RDS, Hypoxie, Sepsis, Hypothermie, Hypoglykämie, freie FS, Medikamente), Hirn-Blut-Schranke (Asphyxie, Hyperosmolal., Hyperkapnie)
Klinisch:	Bilirubinzephalopathie Kernikterus

Wenn das Albumin durch andere Stoffe, z.B. Medikamente, in seiner bilirubinbindenden Kapazität vermindert ist, so kann auch schon bei niedrigeren, scheinbar ungefährlichen Bilirubinkonzentrationen im Blut ein toxisch wirkender Anteil von freiem Bilirubin mit Folgen für das Gehirn vorliegen. Das lehrt die Katastrophe mit Disulfisoxazole, bei dessen Anwendung vermehrt Fälle von Kernikterus aufgetreten waren (7). Angesichts der heute deutlich nach oben verschobenen Grenzwerte für das Bilirubin als Indikation für einen Behandlungsbeginn (s.u.), muß die Möglichkeit von an die Mutter oder das Kind verabreichten, kompetitiv hemmend wirkenden Medikamenten besonders sorgsam beachtet werden.

Die klinischen Auswirkungen toxischer Bilirubinkonzentrationen, die bei Werten oberhalb 25-30 mg/dl bestehen, sofern keine zusätzlichen potenzierenden Zustände (Tab.4) bestehen, imponieren als Bilirubinzephalopathie, dem pathoanatomisch der Kernikterus zugrunde liegt. Er ist charakterisiert durch ein ikterische Verfärbung des Gehirns, speziell der neuronreichen Regionen wie Basalganglien, Hippocampus und Hirnnervenkerne. Klinisch fallen die Kinder auf durch:

- * Phase 1: Hypotonie, Lethargie, Trinkschwäche, Erbrechen, schrilles Schreien und Krämpfe
- * Phase 2: Spastizität, Muskelrigidität, Übererregbarkeit, Opisthotonus, Hyperpyrexie und irreguläre Atmung (kann zum Tode führen). Bei Überleben bestehen in
- * Phase 3: Neurologische Defekte wie zerebrale Bewegungsstörungen (typisch die Athetose), Augenmuskellähmungen, Hörverluste und geistige Retardierung.

Ob diese Folgen im Rahmen einer isolierten Hyperbilirubinämie bei reifen Neugeborenen überhaupt auftreten können, ist zumindest strittig (8).

Ikterus-Beurteilung

Im Vordergrund der Bewertung eines Ikterus steht zunächst die klinische Zustands- und Verlaufsbeurteilung. Dazu zwingt allein schon die Häufigkeit dieses Symptoms. Die Beachtung der in Tab.5 und 6 aufgeführten Zeichen erlaubt mit hinreichender Sicherheit den Ausschluß weiter abzuklärender Ursachen für den Ikterus und Festlegungen bezüglich des weiteren Vorgehens. Es hilft vor allem auch, belastende Untersuchungen für das Kind einzusparen.

So ist es absolut überflüssig, eine Infektionsdiagnostik einzuleiten, wenn es dafür keine weiteren Hinweise gibt. Im übrigen ist der Ikterus infolge einer Infektion immer ein spätes Zeichen.

Tab.5: Kriterien der Ikterus-Beurteilung

Intensität, Ausbreitung	
Zeitpunkt und Dauer:	Ikterus praecox et gravis Ikterus prolongatus
Farbe	Rubinikterus: indirekte Bilirubinämie, praehepatisch Verdinikterus: direkte Bilirubinämie, intra- und posthepatisch
Begleitsymptome	Anämie, Hautblutungen, Leber-Milz-Vergrößerung, Wasserretention, Infektionszeichen, Stuhl- und Urinfarbe
Laborbefunde	Bilirubin, Blutgruppe, Blutbild, Coombs-Test und je nach Begleitsymptomen (keine Routine-Infektionsdiagnostik)

Tab.6: Kennzeichen der indirekten Hyperbilirubinämie

Farbe:	Rubinikterus
Verlauf:	ab 2.Lebenstag zunehmend, Ende 1. Woche abnehmend
Allgemeinzustand:	Nicht beeinträchtigt (Müdigkeit)
Begleitsymptome:	Keine
Labor:	indirektes Bilirubin erhöht

Klinik der indirekten Hyperbilirubinämie und Diagnostik

Bei Bestehen allein der in Tab.6 aufgezeigten Befundkonstellation, ist eine einfache Hyperbilirubinämie die wahrscheinliche Diagnose. Abweichungen davon zwingen zu einer weitergehenden Beobachtung bzw. Diagnostik.

Mit der Verfügbarkeit einer transkutanen photometrischen Bilirubinschätzung kann nichtinvasiv die subjektive Beurteilung durch einen Meßwert objektiviert werden, was die Auswahl der dann blutig zu kontrollierenden Kinder stark reduzieren hilft. Die nicht ganz enge Beziehung zwischen transkutanem und blutigen Meßwerten ergibt sich aus der unterschiedlichen Bilirubinspeicherfähigkeit der Haut, den variablen Eiweißkonzentrationen im Serum und unterschiedlichen Hautpigmenten. Bilirubinometerwerte von 18 -20 bei reifen Kindern sollten Anlaß für eine blutige Kontrolle sein. Ergänzende Untersuchungen und eine Auftrennung des Bilirubins nach seinem direkten und indirekten Anteil sind bei zusätzlichen Symptomen oder abweichenden Verläufen indiziert.

Vorhersehbarkeit einer Hyperbilirubinämie

Die Entwicklung des Bilirubinspiegels wird von verschiedenen, bereits aufgezeigten, nicht exakt quantifizierbaren Faktoren beeinflusst, die aber keine Individualprognose zulassen. Gerade in einer Zeit kürzer werdender Verweildauern im Krankenhaus, wäre es wichtig zu wissen, welche Kinder mit Wahrscheinlichkeit eine behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämie entwickeln werden. Es ist die Frage, ob aus der Dynamik des Bilirubinanstieges während des ersten oder der ersten Tage auf den Maximalwert geschlossen werden kann. Eine Untersuchung von Bhutani (1) zeigt, daß dies leider nicht mit wünschenswerter Treffsicherheit möglich ist (Tab. 7).

Tab.7:Vorhersagemöglichkeit der Hyperbilirubinämie (Bilirubin >17mg/dl am 3.-5.Tag) aus dem 24.Std.-Wert (nach 1)

wenn 24-Std.-Wert	
> 8mg/dl (bei 3,2% der Kinder):	33 % richtige Vorhersagen (Erfassungsrate) 2 % falsch positive Vorhersagen
> 6mg/dl (bei 23,2% der Kinder):	90 % richtige Vorhersagen 20 % falsch positive Vorhersagen
> 5mg/dl (bei 47% der Kinder):	100% richtige Vorhersagen 45% falsch positive Vorhersagen

Wurden 8mg/dl als Grenzwert gewählt, so erfaßte man damit 33 % der Kinder, die später eine Hyperbilirubinämie von >17 mg/dl entwickelten., bei einem Grenzwert von 6 mg/dl schon 90%, aber die Gesamtzahl der zu beobachtenden Kinder stieg von 3,2 auf 23,2 %. 100%ig werden die gefährdeten Kinder erfaßt bei einem Grenzwert von 5 mg/dl. In einer Studie von Seidman et al.(6) wurden mit diesem Grenzwert nur 91 % der Kinder richtig erfaßt. Wird dieser Wert während der ersten 24 Std. nicht überschritten, so kann mit über 90%iger Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, daß diese Kinder keine Hyperbilirubinämie erfahren. Die Schlußfolgerung aus diesen Untersuchungen könnte lauten, Kinder mit einer Bilirubinerhöhung auf über 8 mg/dl nach 24 Stunden nicht zu entlassen, die anderen Kinder aber weiter während der ersten Tage zu beobachten und zu kontrollieren. Das würde aber die blutige Bilirubinkontrolle aller Kinder nach 24 Stunden voraussetzen.

Eine Methode zur quantitativen Abschätzung der Bilirubinbildung besteht in der Messung der endexpiratorischen CO-Ausscheidung. (4). Eine sichere Voraussage der Bilirubinämie ist auf diesem Wege erwartungsgemäß aber nicht zu erzielen, weil die Hyperbilirubinämie nicht ein Problem allein der Bilirubinbildung, sondern auch der weiteren Metabolisierung und Ausscheidung ist.

Prävention und Behandlung

Entlang dem Bildungs- und Ausscheidungsweg des Bilirubins gibt es verschiedene ganz spezifische Ansätze der Verhütung und Behandlung einer Hyperbilirubinämie, die z. T. klinische Praxis, z.T. aber noch in der klinischen Erprobung sind oder nur von theoretischem Interesse sind (Tab.8).

Tab.8 :Hyperbilirubinämie - Prävention und Therapie

Prinzip	Methode
Hämoxygenase-Hemmung	Sn - Mesoporphyrin
Makrophagen blockieren	Immunglobuline
Fototherapie	Licht (460 nm)
Eiweißbindung	Albuminkonzentration erhöhen
Enzyminduktion	Phenobarbital, Flumicidinol
Darmpassage beschleunigen	Frühfütterung von Muttermilch
Bilirubinentfernung	Austauschtransfusion
Stoffwechselaktivierung	Schilddrüsenhormone

Am Anfang und begleitend stehen aber allgemeine Maßnahmen, die unspezifisch auf das gerichtet sind, was wir heute als optimale Betreuung verstehen. Dazu gehören eine gute Wärmeversorgung, die Sicherung einer ausreichenden Flüssigkeits- und Nährstoffversorgung durch gute Stillbetreuung, die Vermeidung oder Begrenzung schlafentziehender, schmerzhafter Untersuchungen oder Manipulationen, der sanfte Umgang, das Stillen also des Kindes im weitesten Sinne.

Unter den medikamentös-präventiven Methoden hat sich nach ersten klinischen Untersuchungen Zinn-Mesoporphyrin, das über eine kompetitive Hemmung der Hämoxygenase die Bilirubinbildung blockiert, als sehr wirksam erwiesen. Eine einmalige Dosis war in der Lage, den Bilirubinanstieg derart zu vermindern, daß keine Fototherapie erforderlich wurde (2). Ein allgemeine Zulassung für diesen Stoff als Medikament ist noch nicht erfolgt.

Die Makrophagenblockierung durch hochdosierte Immunglobulingaben ist nur bei Blutgruppenunverträglichkeit sinnvoll, weil hierfür antigenbesetzte, für die Phagozytose präparierte Erythrozyten vorhanden sein müssen.

Die Erhöhung der Bilirubinbindungskapazität durch Albuminverabreichung ist eine schon ältere Methode, die in kritischen Situationen zur Verminderung des Kernikterusrisikos angewendet werden kann. Dazu gehört auch die Entlastung der Transportkapazität des Albumins durch Vermeidung von Medikamentengaben, die diese blockieren.

Eine Enzyminduktion durch Phenobarbital oder Flumicinol, die die Bindung von Bilirubin an Glukuronsäure zum ausscheidungsfähigen direkten Bilirubin beschleunigen, war eine vor der Fototherapie-Ära sehr weit verbreitete Methode.

Von mehr theoretischem Interesse ist die Anwendung von Schilddrüsenhormonen, da eine allgemeine Stoffwechselaktivierung nicht erstrebenswert ist.

Schließlich kann auch durch Verminderung der enterohepatischen Zirkulation durch Beschleunigung der Mekoniumausscheidung und Stuhlpassage der Bilirubinämie entgegengewirkt werden, was den Stellenwert einer guten Stillbetreuung hervorhebt.

Die ultima ratio bei der Behandlung der Hyperbilirubinämie ist die Austauschtransfusion, die heute bei der unkomplizierten Hyperbilirubinämie selten erforderlich wird.

Fototherapie

Grundlage dieser Behandlungsform ist die Fähigkeit von Licht, im Wellenlängenbereich von 420-480 nm indirektes Bilirubin durch Isomerisation in eine wasserlösliche und damit ausscheidungsfähige und atoxische Form zu überführen. Sie ist eine sichere, von der Lichtdosis abhängige Behandlungsmethode, die, wie jede andere Behandlung auch, Nebenwirkungen und Nebeneffekte hat (Tab.9).

Tab.9: Auswirkungen der Fototherapie

Nebenwirkungen:	Nebeneffekte:
- Wasser- und Elektrolytverluste	- Mutter-Kind-Trennung
- Exanthem (Dermatitis)	- Stillabbruch
- Diarrhöe	- häufige Blutentnahmen
- (Retinaschäden)	- Vulnerable child syndrome

Tab.10: Folgen der Fototherapie -Vulnerable Child Syndrom- (3)

	Ikterusgruppe (%)	Kontrollgruppe (%)
Primär gestillt	79	61
nach 1 Monat abgestillt	19	42
Kind allein gelassen <1h	15	31
Gesundheitsuntersuchungen	17	6
Notfallbehandlungen	11	2

28 % der Mütter aus der Fototherapiegruppe meinten, daß der Ikterus ebenso gefährlich sei wie eine Pneumonie

Nicht zu unterschätzen ist das als „vulnerable child syndrome“ beschriebene Phänomen (Tab.10), in dem sich eine länger anhaltende Beziehungsstörung der Mutter als Folge der als bedeutsame Erkrankung des Kindes erlebten Hyperbilirubinämie zum Ausdruck kommt. Dies sind Argumente für einen Einsatz der Fototherapie nach dem Prinzip "soviel wie nötig, so wenig wie möglich".

Tab.11 Behandlungsempfehlung (reife Neugeborene):

Beobachtungsgrenze:	17mg/dl
Fototherapiegrenze:	20mg/dl
Austauschgrenze:	25mg/dl

Die letzten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivtherapie entsprechen diesem Anliegen (10). Danach liegt die Fototherapiegrenze für den Beginn bei 20 mg/dl, der früheren Austauschtransfusionsgrenze. Die Fototherapie sollte zur Vermeidung eines Blutaustausches auch noch bei Werten bis zu 30 mg/dl versucht werden (Tab.11). Dann muß jedoch in engen Zeitintervallen von maximal 6 Stunden kontrolliert und bei ausbleibender Bilirubinsenkung doch eine Austauschtransfusion vorgenommen werden. Als günstige Alternative muß die Möglichkeit der Fototherapie am Bett in der geburtshilflichen Klinik oder auch zu Hause angesehen werden. Gerade die letztgenannte Möglichkeit sollte aber nicht Wegbereiter einer erneuten großzügigen Anwendung der Fototherapie sein.

Literatur

- * Bhutani, V.N., Hamerman, L.J., Abbasi S., Gerdes, J.S.: Early prediction of subsequent hyperbilirubinemia in the term and near term healthy newborns. Ross Special Conf., Hot Topics in Neonatology, Washington DC 1996, S.276-283
- * Kappas, A., Drummond, G., Valaes, T.: Control of hyperbilirubinemia in newborns by inhibiting bilirubin production: Current status. Ross Special Conf., Hot Topics in Neonatology, Washington DC 1996, 295-296
- * Kemper, K., Forsyth, B., McCarthy, P.: Jaundice, terminating breast feeding and the vulnerable child. Pediatrics 1989;84:773-778
- * Maisels M.J.: Early discharge and neonatal jaundice. Ross Special Conf., Hot Topics in Neonatology, Washington DC 1996, S.269-275
- * Martinez, J.C., Maisels, M.J., Otheguy, L., Garcia, H., Savaroni, M., Moggi, B., Martinez, J.C., jr.: Hyperbilirubinemia in breast-fed newborns: A controlled trial of four interventions. Pediatrics 1993;91:470-473
- * Seidman, D.S., Ergaz, Z., Revel-Vilk, S., Paz, I., Stark, M., Stevenson, D.K., Gale, R.: The use of bilirubin measurement on the first day of life for prediction of neonatal jaundice. Ross Special Conf., Hot Topics in Neonatology, Washington DC 1996, S.284-293
- * Silverman, W., Anderson, D., Blanc, W. et al.: A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 1956;18:614-25
- * Stockhausen, H.B.v.: Indikation zur Therapie eines Ikterus von Früh- und Neugeborenen. Pädiat. Prax. 1993; 45:385-392
- * Vain, N., Acquavita A.M., Maisels M.J., de Blanco N.V., Cohen, A., DiGregorio, J.: The effect of breast feeding frequency on serum bilirubin levels. Pediat. Res. 1990;27:259A.
- * Vermold, H., Marcinkowski, M.: Leitlinie Hyperbilirubinämie - Fototherapie bei reifen gesunden Neugeborenen. Elektronische Publikation: AWMF online, awmfauni-duesseldorf.de
- * Wennberg, R. D.: The importance of free bilirubin acid salt in bilirubin uptake by erythrocytes and mitochondria. Pediatr. Res. 1988;23:443-7