

Neonatologie – eine Aufgabe für Wissenschaft und Pflege

Zweite Arvo Ylppö-Vorlesung, gehalten am 21. 9. 1989 in Gießen

Vorspann

Prof. Dr. med. Drs. med. h.c. mult. Arvo Ylppö, emeritierter Professor für Kinderheilkunde der Universität Helsinki und Archiater Finnlands¹, starb am 28. Januar 1992 in Helsinki im Alter von 104 Jahren und 3 Monaten. Alle, die Arvo Ylppö in den letzten Jahren seines erfüllten Lebens als Kinderarzt, Forscherpersönlichkeit und Mensch kennenlernen durften, waren von seiner Ausstrahlung beeindruckt². Weltberühmt wurde er durch seine Forschungen auf den Gebieten der Ernährung und der Krankheiten von Früh- und Neugeborenen: hier hat er manchen Erkenntnissen schon vor Jahrzehnten weltweit zum Durchbruch verholfen.

Arvo Ylppö war Ehrendoktor der Justus-Liebig-Universität seit dem 30. Juni 1956, als die Universität noch als Justus-Liebig-Hochschule firmierte und die Medizinische Fakultät als „Akademie für medizinische Forschung und Fortbildung“ bestand. Veranlassung für das zweite Ehrendoktorat Ylppös nach Königsberg 1943 war seine wissenschaftliche Bedeutung, aber auch seine persönliche Freundschaft mit Heinz Hungerland, von 1951 bis 1960 Professor für Kinderheilkunde in Gießen und Direktor der Kinderklinik. Hungerland war 1956 zur 375-Jahres-Feier der Gießener Hochschule deren Rektor, das Dekanat hatte der Chirurg Karl Vosschulte inne.

In Gießen haben sich Arvo Ylppö und seine Frau, Dr. Lea Ylppö, immer wohlgefühlt. Erste Besuche in Gießen galten Freundschaften aus der Kriegszeit, die Universität

besuchte er erstmals 1985. Für ihn war Gießen auch die Stadt von Justus Liebig, dessen biochemische Erkenntnisse für ihn als Forscher und dessen agrikulturchemische Ergebnisse für sein Land von großer Bedeutung waren. Nicht nur das Liebig-Museum, auch der Botanische Garten hat ihn beeindruckt: „Hier beginnt für uns der Süden!“ Zwei für Arvo Ylppö zusammengestellte kleine Ausstellungen über Beziehungen nach Finnland fanden sein Interesse: einmal über die finnische Königsfrage, als ein hessischer Prinz zum König von Finnland gewählt werden sollte, zum anderen über die insgesamt vier finnischen Ehrendoktoren der Gießener Universität; den drei anderen Ehrendoktoren war er gut bekannt³.

Bei seinem 100. Geburtstag am 27. Oktober 1987 war auch eine Gießener Abordnung, bestehend aus dem Dekan des Fachbereichs Humanmedizin, Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Dieter Ringleb, dem Geschäftsführenden Direktor des Medizinischen Zentrums für Kinderheilkunde, Prof. Dr. H. Wolf, dem Kinderarzt Dr. J.-P. Rupp sowie Frau Dr. Rupp und Frau Dr. Wolf zugegen. Mitarbeiter der Universitäts-Kinderklinik des Fachbereichs Humanmedizin hatten Professor Ylppö zu diesem Ehrentage eine Festschrift gewidmet, der Präsident der Universität und der Dekan haben die Ehrendoktorwürde erneuert⁴.

Mit der deutschen Kinderheilkunde war Arvo Ylppö durch Jahrzehnte eng verbunden, Bundespräsident von Weizsäcker hat dies in seinem Glückwunschtelegramm 1987 besonders hervorgehoben. Ylppö begann seine kinderärztliche Tätigkeit 1912 im Kaiserin

Auguste Victoria Haus in Berlin, einer „Anstalt zur Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit im Deutschen Reich“. Hier entstanden seine bedeutenden Untersuchungen zum Ikterus (Gelbsucht) des Neugeborenen, über die Ursachen der Hirnblutung und der Lungenunreife bei Frühgeborenen sowie zum Wasser- und Salzhaushalt bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen. Damals standen die Frühgeburten und die Durchfallserkrankungen der Säuglinge an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Das Kaiserin Auguste Victoria Haus ist seit 1948 Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität⁵. Die wissenschaftliche bedeutende Geschichte dieser Institution wird von Frau Prof. Dr. Leonore Ballowitz aufgearbeitet, sie hat dabei das Wirken von Arvo Ylppö in den Jahren 1912 bis 1920 besonders intensiv studiert⁶. Frau Ballowitz hat auch gemeinsam mit Liisa Schmidt und Prof. Eberhard Schmidt, Düsseldorf⁷ die Lebenserinnerungen von Arvo Ylppö in der deutschen Fassung herausgegeben.

Arvo Ylppö war erstmals am 6. September 1985 als Vortragender im Hörsaal der Gießener Kinderklinik, wo er über die Ursachen der in Finnland schon zu Anfang dieses Jahrhunderts im Vergleich zu anderen europäischen Ländern niedrigen Säuglingssterblichkeit referierte. Die Gründe waren nach seiner Darstellung folgende:

- 1. Die damals üblichen Hausgeburten erfolgten traditionell in der Sauna, wo wegen der Hitze immer hygienisch einwandfreie Verhältnisse bestanden.*
- 2. Die finnischen Frauen hatten (noch vor der 1917 erkämpften Unabhängigkeit) als erste in Europa bereits 1906 das Wahlrecht erhalten, wodurch Verständnis und Interesse für soziale Fragen geweckt worden waren, und*

- 3. war es durch das soziale Engagement der Frauen leicht, überall in Finnland Vorsorgeeinrichtungen für Schwangere und Kinder zu schaffen, die von allen Schichten angenommen wurden.*

Ylppö hat sich persönlich in allen Teilen des Landes für diese Vorsorgeuntersuchungen eingesetzt, nachdem er 1920 den Lehrstuhl für Kinderheilkunde in Helsinki übernommen hatte. Auf sozialmedizinischem Gebiet war er kongenialer Mitarbeiter von Marschall Mannerheim. Am 14. Dezember 1987 beschloß der Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität eine Arvo-Ylppö-Vorlesung, die bisher dreimal stattgefunden hat. Erster Gastredner war 1988 Prof. Dr. Klaus Riegel/München⁸, der einzige deutsche Träger der Arvo-Ylppö-Medaille; die Medaille ist eine Stiftung Ylppös, die alle fünf Jahre für bedeutende Arbeiten auf dem Gebiet der Neontologie verliehen wird. Zweite Referentin war Prof. Dr. Leonore Ballowitz, Neonatologin am Kaiserin Auguste Victoria Haus Berlin. Die dritte Arvo Ylppö-Vorlesung von Prof. Dr. Remo H. Largo/Zürich⁹ fand am 6. November 1991 statt; im Gegensatz zu den beiden ersten Vorlesungen konnte Prof. Ylppö nicht mehr daran teilnehmen. Auf unsere Bitte hin hat Frau Prof. Ballowitz das Manuskript ihres Vortrages vom 21. September 1989 überarbeitet, das inhaltlich mit den Arbeiten Ylppös über die Gelbsucht des Neugeborenen beginnt und auch die derzeitigen wissenschaftlichen Auffassungen wiedergibt. Gerade dieser wissenschaftliche Rückblick anlässlich des Todes unseres Ehrendoktors Arvo Ylppös zeigt auch die enormen Anregungen und Ergebnisse dieses bedeutsamen wissenschaftlichen Lebens.

J. Benedum
J.-P. Rupp

D. Ringleb
H. Wolf

Kinderheilkunde im engeren Sinne hat sich in Europa erst im vergangenen Jahrhundert – überwiegend von der Inneren Medizin her – entwickelt. Jungen Säuglingen standen viele der ersten Vertreter des Faches – besonders in Deutschland – anfangs noch distanziert gegenüber. Sie waren weder mit einschlägiger Diagnostik vertraut, noch waren wirkungsvolle Therapiemöglichkeiten erschlossen. Zu den Neugeborenen hatten Geburtshelfer oft eher Beziehungen als die damaligen Pädiater. – Auf der Tagung des Berufsverbandes der Kinderärzte 1989 hat uns Michael Obladen gezeigt, daß die eigentlichen Wurzeln der Neonatologie sich in *den* europäischen Ländern finden, in denen es traditionell Findelanstalten gab: Italien, Frankreich, auch Rußland, wo Katharina II. (1729–1796) zahlreiche Kinder- und Säuglingsheime gegründet hatte. In den Findelhäusern war man mit der hohen Sterblichkeitsrate direkt konfrontiert, und man hatte in der Regel kaum Einschränkungen bei Obduktionen. Pathoanatomische Untersuchungen stellten in erster Linie die damalige Grundlagenforschung dar. – Obladens Übersichtstabelle über erste Publikationen in der Pädiatrie auf dem Gebiet der Neonatologie (Tab. 1) möchte ich noch den Hinweis auf die Bücher von Alois Bednar aus Wien (Abb. 1) und von Nicolai Petrowich Gundobin aus Petersburg (Abb. 2) hinzufügen, in denen physiologische, anatomische und pathoanatomische Studien aus der Neugeborenenperiode, die überwiegend aus den Findelhäusern in Wien und Petersburg stammen, dargestellt werden. Beide Bücher gehören zu den Schätzen in der Bibliothek des Kaiserin Auguste Victoria Hauses (KAVH) in Berlin, und Ylppö dürfte sie seinerzeit studiert haben.

Als Spezialgebiet der Pädiatrie hat sich die Neonatologie eigentlich erst nach dem zweiten Weltkrieg entwickelt, obwohl es

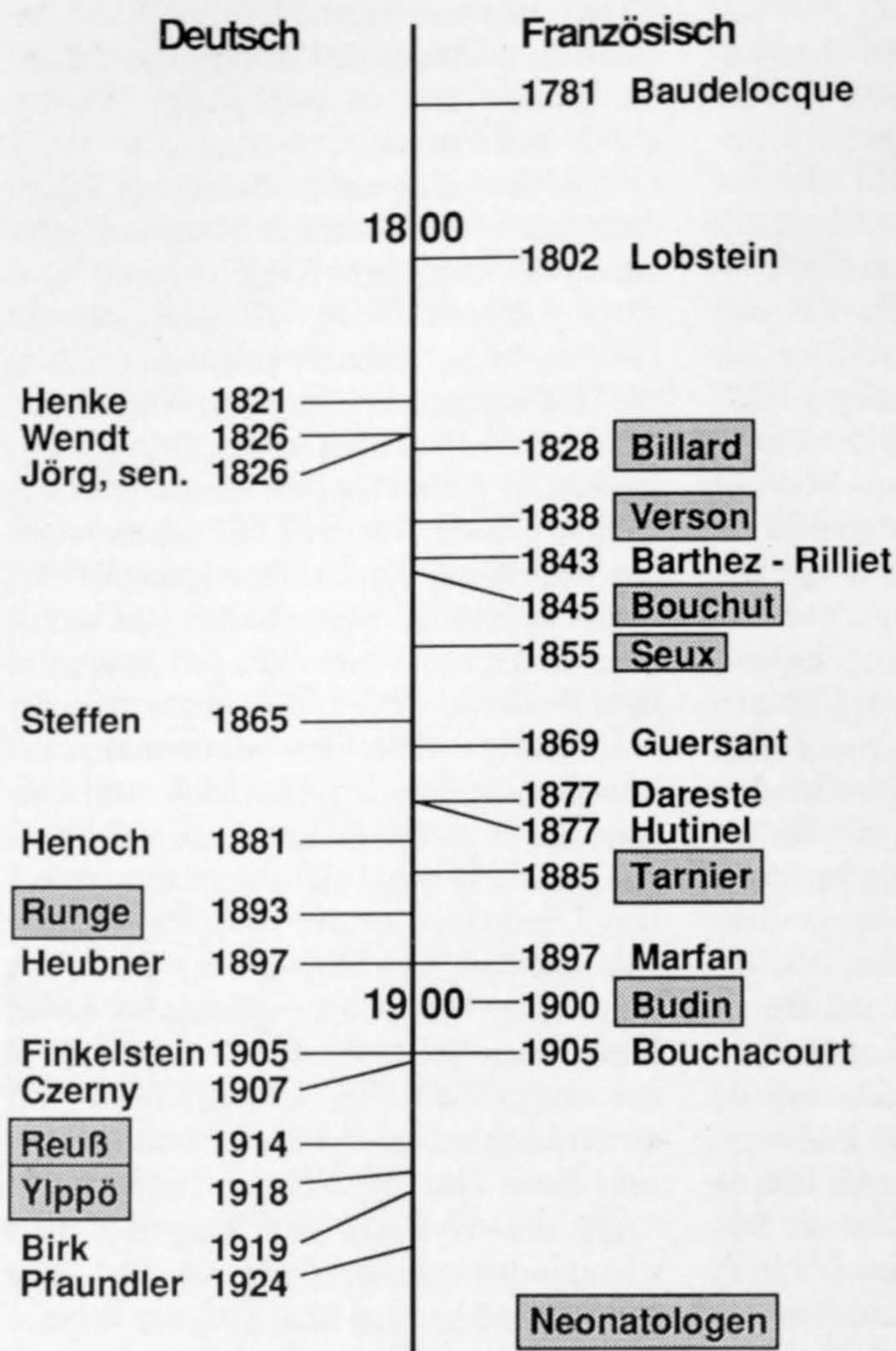
in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts Pioniere auf diesem Gebiet gab, und zu Ehren eines von ihnen, des finnischen Arztiaters, wurde diese Vorlesung gehalten. Sie gliedert sich in zwei Teile: Wissenschaft und Pflege!

Lassen Sie mich einige Sätze zur Pflege voranstellen. – Solange es Menschen gibt, haben Mütter ihre Neugeborenen umsorgt. Unterstützung erhielten sie von Großmüttern, anderen erfahrenen Frauen, Hebammen und Ammen. Ärzte spielten bis ins 19. Jahrhundert, wie gesagt, kaum eine Rolle. Und als sie ins Spiel kamen, sahen sie in erster Linie die nicht selten vom Aberglauben überlagerten Fehlvorstellungen der Beraterinnen und wandten sich dagegen – zum Beispiel gegen das feste Wickeln. Aber auch nicht wenige der von Ärzten versuchten Maßnahmen erwiesen sich als unzweckmäßig, zum Beispiel die brutalen Schultzeschen Schwingungen als Wiederbelebungsmaßnahmen. Das Umdenken in der Säuglingspflege – einschließlich der Erprobung tolerabler künstlicher Ernährung – spielte im ersten Drittel unseres Jahrhunderts in der Pädiatrie eine große Rolle. Beispiele finden sich unter anderem in dem anlässlich der 80-Jahr-Feier des KAVH neu aufgelegten Atlas der Hygiene des Säuglings und Kleinkindes von Leo Langstein und Fritz Rott. Ylppö hat uns berichtet, wie es eines seiner Hauptanliegen in Finnland war, erst einmal Licht, Luft und Sonne – auch im Winter – in die Säuglingszimmer einzulassen.

Im KAVH hält sich das Gerücht, daß Arvo Ylppö sich seinerzeit an der Pflege kleiner Frühgeborener, zum Beispiel beim tropfenweise Füttern mit einer Pipette, selbst beteiligt hat. Alte Fotos zeugen von seinem subtilen Umgang mit ihnen (Abb. 3).

Auf modernen Intensivstationen achtet man ebenfalls sehr bewußt auf ein ‚gentle

Frühe Standardwerke der Pädiatrie



Tab.1 (nach Obladen)

handling'. Für Venenpunktionen bewährt sich das Fingerspitzengefühl besonders geschickter Schwestern. Dazu noch Hinweise aus Mary Ellen Avery's Buch: *The Story of a Premature Baby*. In diesem Buch werden die Möglichkeiten des Einbeziehens der Familien, vor allem der Mutter, in die Pflege im Krankenhaus be-

sonders eindrucksvoll dargestellt: der Versuch, die so notwendige Mutter-Kind-Bindung sich rechtzeitig entwickeln zu lassen. Dort heißt es: „Das Kämmen von Adriennes Haar mit einer weichen Zahnbürste gehört zum Morgenritual“, und: „Mit 11 Wochen wurde sie zum Saugen ermuntert, was Wohlbefinden fördert und

Die
Krankheiten

der
Neugeborenen und Säuglinge

vom
clinischen und pathologisch-anatomischen
Standpunkte

bearbeitet

von
Alois Bednar,

Dr. der Medizin und Chirurgie, Magister der Geburtshilfe, prov. Primararzt des k. k.
Findelhauses, Dozent an der Wiener Universität und Mitglied des Doctoren-
Collegiums und der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien.

Wien, 1850.

Verlag von Carl Gerold.

Die Besonderheiten des
Kindesalters.

Grundlegende Tatsachen zur Erkenntnis der Kinderkrankheiten.

Von

Prof. Dr. med. **N. P. GUNDOBIN**

weiland Professor der Kinderheilkunde
an der Militär-Medizinischen Akademie
in St. Petersburg.

Deutsche autorisierte und revidierte Ausgabe
von

Dr. med. **S. RUBINSTEIN** (Riga)

Mit einem Vorwort

von

Prof. Dr. **LANGSTEIN** (Berlin)

Preis Mk. 12,—.

BERLIN

Allgemeine Medizinische Verlagsanstalt G. m. b. H.

1912

Abb. 1

Abb. 2



Abb. 3: Arvo Ylppö 1918 im KAVH Berlin



Abb. 4 Aus dem Buch von Avery und Litwack

Speichel- und Magensaftsekretion anregt. Die um die Flasche gewickelte Binde erleichtert ihr das Halten.“ (Abb. 4). – Ich denke, daß die Beispiele genügen, um deutlich zu machen, wie wichtig es ist, das Empfinden für eine einfühlsame, sanfte Pflege im Kontakt mit der Familie eines Frühgeborenen bei den auf Intensivstationen tätigen Schwestern immer wieder wachzuhalten – und diesen Einsatz zu honorieren als notwendige Balance für den Gebrauch von High-Tech-Apparaten und die Wissenschaft. Im sogenannten Kinderschloß in Helsinki wird der Ausbildung in Säuglingspflege in diesem Sinne besondere Beachtung geschenkt.

Nun zur Wissenschaft in der modernen Neonatologie.

Einen nicht unwesentlichen Teil nimmt dabei heute die Intensivpflege ein. Vergewärtigen wir uns, daß es sich um eine

nur etwa 20 Jahre alte Entwicklung handelt. Daniel Levin, der Leiter der pädiatrischen Intensivpflegeeinheit in Dallas, Texas, schreibt im Vorwort zu dem 1987 erschienenen Buch von Jeffrey Morray über „Pediatric Intensive Care“: Die pädiatrische Intensivpflege hat sich in der vergangenen Dekade von einer Außenseiter-Idee einzelner fanatischer Pioniere zu einer Standard-Einrichtung entwickelt. Sie umfaßt alle Gebiete der Medizin: internistische, chirurgische, pflegerische und speziell solche der Beatmungstherapie. – Nicht wenige Impulse sind von Weltraumprojekten eingeflossen: die ersten Monitore und entsprechende Elektroden wurden z. B. für die Raumflüge von Affen entwickelt.

Und der unvoreingenommene Betrachter des Bildes aus dem Jahr 1963 von Frau Tereschkova (Abb. 5) könnte sich fragen,

auf welcher Intensivstation sie sich wohl aufhält.

Mit der modernen Technik ist ein neues Aufgabengebiet, „das technische Verständnis“ in die Pädiatrie eingezogen. Viele Apparaturen konnten im Laufe der Zeit an die speziellen Belange der Neu- und Frühgeborenen, an ihre Maße und Volumina adaptiert werden. Die Publikationen über derartige technische Neuentwicklungen nahmen und nehmen einen relativ großen Raum im Schrifttum der Neonatologen ein. Diese Beschreibungen des erforderlichen „Handwerkszeuges“ werden von der traditionellen Wissenschaft eher als zweitrangig gewertet, letztlich ebenso wie die Bemühungen um eine optimale organisatorische Erfassung und Betreuung von gefährdeten Schwangeren und Neugeborenen. Letzteres war eines der Themen der ersten Ylppö-Vorlesung hier in Gießen.

Im Frühjahr 1989 sind mit der optimistisch anspruchsvollen Überschrift: „Das Restrisiko gegenwärtiger Geburtshilfe“ die Beiträge des dritten Freiburger Kolloquiums überwiegend von Geburtshelfern veröffentlicht worden. Das Resümee: Die großen historischen Risiken der Geburt sind heute weitgehend beherrschbar geworden. Eine erfolgreiche Strategie zur Reduzierung des Restrisikos – welches die heutige Mortalität und Morbidität von Mutter und Kind bestimmt – umfaßt in gleicher Weise organisatorische Maßnahmen zur Prävention, Früherkennung und Selektion von Gefahrenzuständen wie den Einsatz hochspezialisierter Diagnose- und Therapieverfahren in zentralen Versorgungseinheiten.

Was die Intensivbetreuung der Neugeborenen, speziell der Frühgeborenen, betrifft, so möchten wir Pädiater wohl noch nicht von einem „Restrisiko“ sprechen.

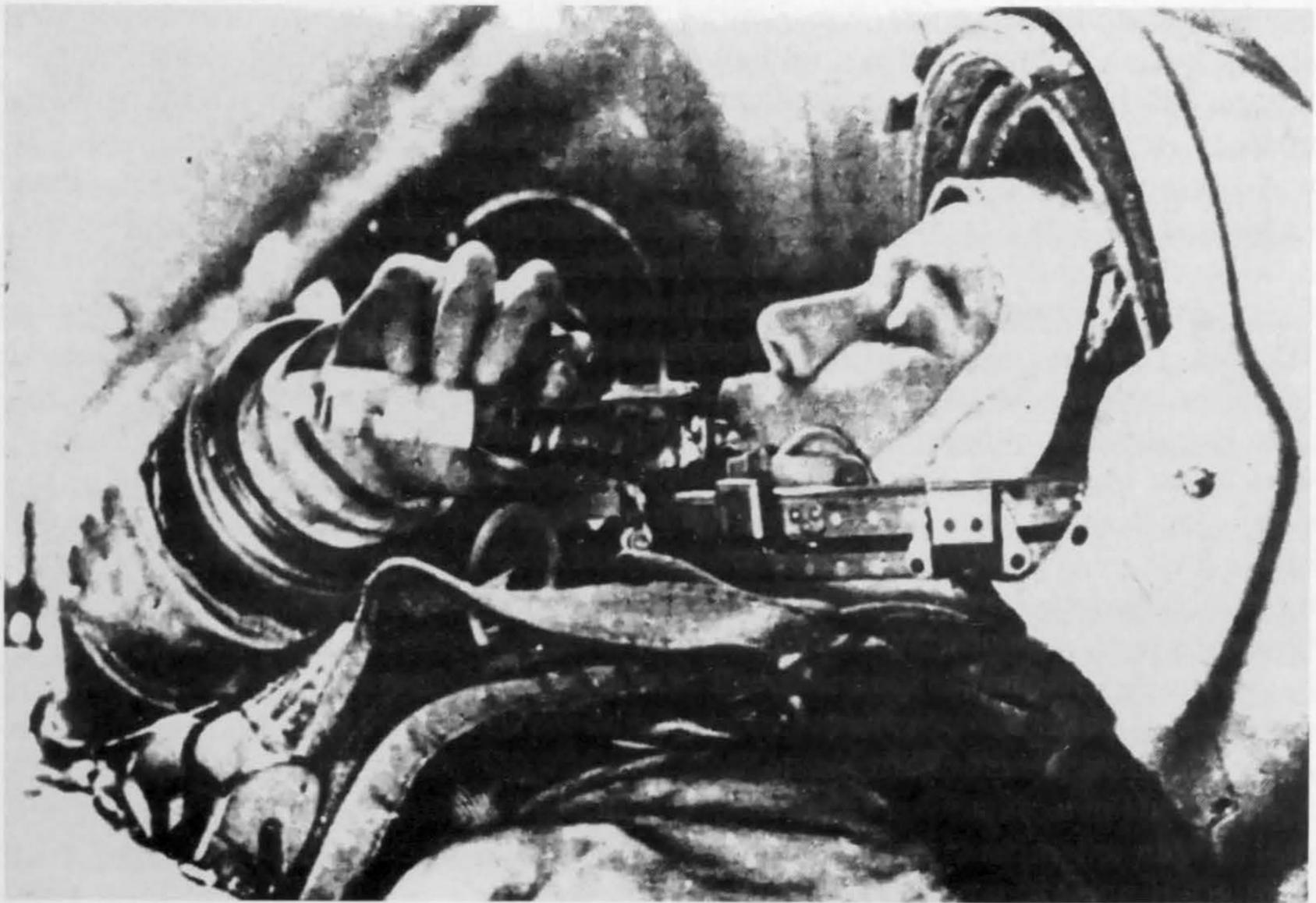


Abb. 5: Bild aus einem Sputnik 1963 – Frau Tereschkowa

Viele Dinge, nicht nur organisatorische, wofür wir ja aus Finnland so aufschlußreiche Impulse erhalten, erscheinen durchaus noch verbesserungsbedürftig, auch verbesserungsfähig. Dazu ein Stichwort für die Zukunft: Eine länger extrauterin funktionsfähige „künstliche“ Plazenta, durch die wohlbalanciert Sauerstoff und Nährstoffe zugeführt und gleichzeitig Stoffwechselendprodukte eliminiert werden. Doch dazu fehlen heute noch viele physiologische und technische Grundlagen. – Es besteht also noch ein weites Feld für junge Forscher.

Im nächsten Teil meines Vortrages möchte ich die Entwicklung auf einem Arbeitsgebiet aufgreifen, das Arvo Ylppö und mich speziell verbindet. Ylppös grundlegende Frühgeborenen-Arbeiten sind in der Festschrift zu seinem 100. Geburtstag hier in Gießen ausführlich gewürdigt worden. Weitere Fragestellungen, die ihn lange Zeit beschäftigt haben, betreffen den Neugeborenenikterus und den Icterus gravis. Lassen Sie mich den sich im Laufe unseres Jahrhunderts wandelnden Kenntnisstand in der Diagnostik, Pathogenese und Therapie kurz umreißen.

Gelbsucht als solche ist bereits im Altertum – auch in der Bibel – beschrieben. Auf Gelbsucht bei Neugeborenen hat meines Wissens erstmals 1473 Bartholomaeus Metlinger aus Augsburg in seinem Buch „Ein Regiment der jungen Kinder“ hingewiesen. Im 18. und 19. Jahrhundert wird sie in den Lehrbüchern der Kinderheilkunde mehr beiläufig als normale Erscheinung bei Neugeborenen erwähnt. Über Ursachen wird zunächst wenig diskutiert: besonders dicke, schleimige Galle, die nur schwer in den Darm gelangt. Neben nicht näher definierten hepatogenen Faktoren werden von einzelnen Autoren auch hämatogene Ursachen für möglich gehalten. Von den Pathologen wurden um die Jahrhundertwende überwiegend Infektionen

für die jetzt abgegrenzten schweren Verlaufsformen angeschuldigt.

Vor allem gegen diese Theorie hat sich Ylppö 1913 gewandt. Leo Langstein, sein Chef in Berlin, hatte ihn gebeten, den Erreger des Icterus gravis zu suchen. Nachdem bakteriologische Studien unergiebig blieben, hat Ylppö nach mühsamen Vorarbeiten als Erster eine spektrophotometrische Methode zur quantitativen Bestimmung von Gallenfarbstoff im Blut entwickelt. Je nach Intensität des Ikterus benötigte er dazu 2–4 ml Blut (mit Lanzette aus der Ferse entnommen!). Schon hier sei darauf hingewiesen, daß der so wichtige Schritt zur Mikromethode, der häufigere Bilirubinbestimmungen bei kleinsten Frühgeborenen möglich machte, erst 1952 David Hsia in Chicago möglich war. – Ylppö hat seine Methode nicht nur in In-vitro-Tests kontrolliert und mit klinischen Beobachtungen korreliert, sondern hat auch Tieren Bilirubin injiziert bzw. oral zugeführt und die enterale Resorption bzw. Elimination verfolgt. Seine entscheidende Folgerung lautete: Icterus neonatorum beruht darauf, daß die Leber des Neugeborenen noch einige Zeit nach der Geburt einen Teil des Gallenfarbstoffes ins Blut übergehen läßt, wie das jede fötale Leber tut. – Wir wissen heute, daß es das unkonjugierte Bilirubin ist, das während der Schwangerschaft via Placenta ausgeschieden wird – konjugiertes (gallegängiges) Bilirubin passiert die Plazenta nicht. Es sei erwähnt, daß Hymans van den Bergh über seine Methode zur Differenzierung von direktem (konjugiertem) und indirektem (nicht konjugiertem) Bilirubin erstmals 1916 berichtet hat. Die Tragweite dieser Differenzierung ist aber erst wesentlich später klar geworden. – Wie nahe Ylppö bereits damals heutigen Kenntnissen gekommen ist, ist erstaunlich, wenn man bedenkt, daß für das Entstehen eines Icterus gravis (und eines Hydrops conge-

nitus) noch in den 30er und 40er Jahren z. B. Histaminvergiftung oder Vitaminmangel sowie verminderte Sauerstoff-Diffusion durch die Plazenta verantwortlich gemacht wurden. Am 6. Dezember 1913 hat er die eben beschriebene Untersuchung als Dissertation in Helsinki gegen den Opponenten A. R. Clopatt verteidigt. K. Kouvalainen bezeichnet dieses Datum als den Durchbruch der modernen wissenschaftlichen Kinderheilkunde in Finnland.

1918 befaßte sich Ylppö erneut speziell mit dem Icterus gravis. Einige Sätze aus der Einleitung seiner Arbeit seien wörtlich zitiert.

Wer als Arzt jemals längere Zeit mit einer Familie in Berührung gestanden hat, in welcher mehrere Neugeborene nacheinander unter gleichmäßigen Erscheinungen von schwerster Gelbsucht in den ersten Lebenstagen hilflos dahingegangen sind, wird diese Eindrücke niemals vergessen können. Gleichzeitig kann man sich eines bedrückenden Gefühles nicht erwehren, daß unser therapeutisches Können nur leider allzuoft vollkommen versagt. Und doch dürfen wir uns von diesem niederdrückenden Gefühl nicht ganz und gar gefangen nehmen lassen, vielmehr ist es unsere Pflicht und, wie folgendes erhellt, auch unser Recht, den Eltern, die in teils banger, teils hoffnungsvoller Erwartung jedem neugeborenen Kinde entgegensehen, Mut zuzusprechen und auf den glücklichen Ausgang und die Möglichkeit des Erhaltenbleibens des Kindes hinzuweisen. Wiederholt sich aber der unglückliche Ausgang mehrere Male, so muß man sich schließlich doch die Frage vorlegen: hat man das Recht, Eltern zu der Erzeugung weiterer Kinder zureden oder ist es nicht besser, ihnen davon abzuraten!...

Das alles sind Fragen, die uns lebhaft beschäftigt haben, seitdem wir vor einiger Zeit wieder in unserer Klinik erlebten, daß die tiefempfundenen Hoffnungen einer Familie, nicht nur ein Kind zu bekommen, sondern dasselbe auch zu erhalten, haben zugrunde gehen sehen. Dieses hat uns Veranlassung gegeben, hier die eigentlich auffallend wenig beobachtete und bekannte Frage über Icterus neonatorum gravis familiaris, wie wir dies Leiden benennen möchten, aufzurollen.

Die Sätze sprechen für sein menschliches Mitempfunden. Im Archiv des KAVH sind die Krankengeschichten von zwei

Neugeborenen der angesprochenen Familie, in der von acht Kindern fünf an schwerem Neugeborenenikterus gestorben sind, erhalten. Die Ausführlichkeit und Exaktheit der klinischen Dokumentation kann nur als vorbildlich bezeichnet werden. (Die Hörer der Vorlesung konnten die Originalakten einsehen. Die Gießener Medizinhistoriker erhielten als kleines Geschenk Kopien.) Unter anderem können darin die Geschwindigkeit des Bilirubinanstieges sowie Klinik und Pathoanatomie des Kernikterus studiert werden – aber auch einige kleine Beobachtungen am Rande wie „Gallenfarbstoffausscheidung mit dem Schweiß, die zu kleinen gelblichen Auflagerungen auf der Haut führten und nicht mit Wasser, wohl aber mit Äther entfernt werden konnten“. Interessant ist der therapeutische Ansatz einer reichlichen Flüssigkeitszufuhr. „Eine Exsiccation des Körpers“ könne auf den Galleabfluß „behindernd wirken“.

Im Blutbild sind die großen Mengen kernhaltiger roter Blutkörperchen registriert. Sie wurden parallel zu den „rückständigen“, für die Fötalperiode charakteristischen Gallesekretionsverhältnisse als besonders ausgeprägte „fötale Merkmale“ gedeutet.

In der Krankengeschichte des achten, 1917 im KAVH geborenen und verstorbenen Kindes der eben erwähnten Familie fand sich ein Zettelchen mit einem Namen und einer Aufnahmeummer:

Ich war neugierig – ob es nur zufällig dort hingeraten war? Marianne Fritz war im Januar 1922 – Ylppö war damals nicht mehr in Berlin – ein Jahr alt, als sie ins KAVH kam und – ich zitiere wörtlich – „sie wurde von einer Schwester gebracht, die über die Eltern und die sonstigen Daten nichts weiß. Sie soll zur Beobachtung aufgenommen werden, da sie von einer Familie adoptiert werden soll“. Sie blieb eineinhalb Monate in der Klinik, wurde

genau untersucht und Pocken-schutz-geimpft. Es gab keinen Grund zu Beanstandungen. Die Entlassung erfolgte in die Brückenallee in die Wohnung unserer gerade besprochenen Familie. Man muß schon genau hinsehen, um diese Lücke im „Datenschutz“ aufzuspüren. Aber ich denke, es wird Professor Ylppö Freude machen, daß man offenbar seinen Überlegungen gefolgt ist und von dem Versuch, weitere eigene Kinder zu haben, Abstand genommen hat.

Über den Morbus haemolyticus neonatorum nun weiter in Stichworten:

Schon vor der Entdeckung des Rhesus-Faktors 1940 durch Landsteiner und Wiener hat sich Ruth Darrow in Chicago in einer bemerkenswerten Analyse teilweise aufgrund ihrer eigenen Familienerfahrung für eine dem Icterus gravis zugrunde liegende Antigen-Antikörper-Reaktion ausgesprochen. Levine und Mitarbeiter konnten dann 1938/40 den Entstehungsmechanismus einer Sensibilisierung der Mutter gegen einen vom Vater ererbten Blutfaktor des Kindes sichern. – Bestätigung und Entdeckung weiterer Blutfaktoren in rascher Folge, Entwicklung des so wichtigen Coombs-Tests. Es ergaben sich die ersten Therapiemöglichkeiten. Die Austauschtransfusionen fanden weite Verbreitung (erster derartiger Versuch bereits 1925 von Hart in Kanada). Man kümmerte sich bald um den Zustand des Föten – zum Beispiel durch spektrophotometrische Fruchtwasseranalyse zur Wertung der Schwere der Erkrankung des Föten. Liley-Schema (1961). Behandlung des Föten mit intraperitonealen Erythrozytentransfusionen – damit Therapiemöglichkeiten auch bei schwerer intrauteriner Anämie als Vorstufe des Hydrops. – Ein Zeitraum von 20 Jahren, in dem die Letalität stark reduziert werden konnte, und dann ließ sich diese Neugeborenenkrankheit durch die Anti D-Prophylaxe weitge-

hend eliminieren. Wesentliche Beobachtungen, die den Weg für eine solche Prävention schufen, stammten aus Finnland von Haari Nevanlinna, dem Sohn eines der Gießener Ehrendoktoren aus Finnland, und T. Vainio. Die ersten klinischen Erprobungen sind 1960/61 in Liverpool (Finn et al.) im Rahmen einer Doktorarbeit vorgenommen worden. Die von Kleihauer und Betke entwickelte Färbemethode gestattete den Nachweis fetaler Erythrozyten, die meist während der Geburt des ersten Kindes in die Zirkulation der Mutter gelangt sind. Die Größe derartiger sensibilisierender fetomaternaler Transfusionen ließ sich abschätzen.

Gleichzeitig fanden an vielen Orten detaillierte Studien über den Bilirubinstoffwechsel des Neugeborenen statt. Klinische Bedeutung erlangte die beschleunigte Bilirubinexkretion nach Enzyminduktion. Die ersten theoretisch-experimentellen Kenntnisse dieses Mechanismus wurden in Berlin gewonnen (Remmer). – Die Phototherapie fand nach anfänglicher Skepsis gegenüber den Erstbeobachtungen von Cremer 1958 weltweite Verbreitung.

Für den Kliniker wird es immer schwieriger, den derzeitigen Wissensstand über die einzelnen metabolischen Schritte zu übersehen, vor allem auf dem Gebiet der Photodegradation des Gallenfarbstoffes. Das folgende Schema (Abb. 6), das von Itoh, Onishi und Mitarbeitern in Japan erarbeitet wurde, soll nicht im einzelnen gelesen oder erklärt werden, sondern nur eine Vorstellung über die Komplexheit der photochemisch induzierten geometrischen (im Bild unten) und der strukturellen Isomerisation (mit neuer Ringbildung – oben) vermitteln. Die entscheidenden Punkte betreffen die Z- bzw. E-Stellung. Durch die Photoisomerisation wird das natürliche stabile Isomer 4 Z, 15 Z-Bilirubin wasserlöslich, d. h. ohne Konjugation mit der Galle ausscheidbar – zum Teil

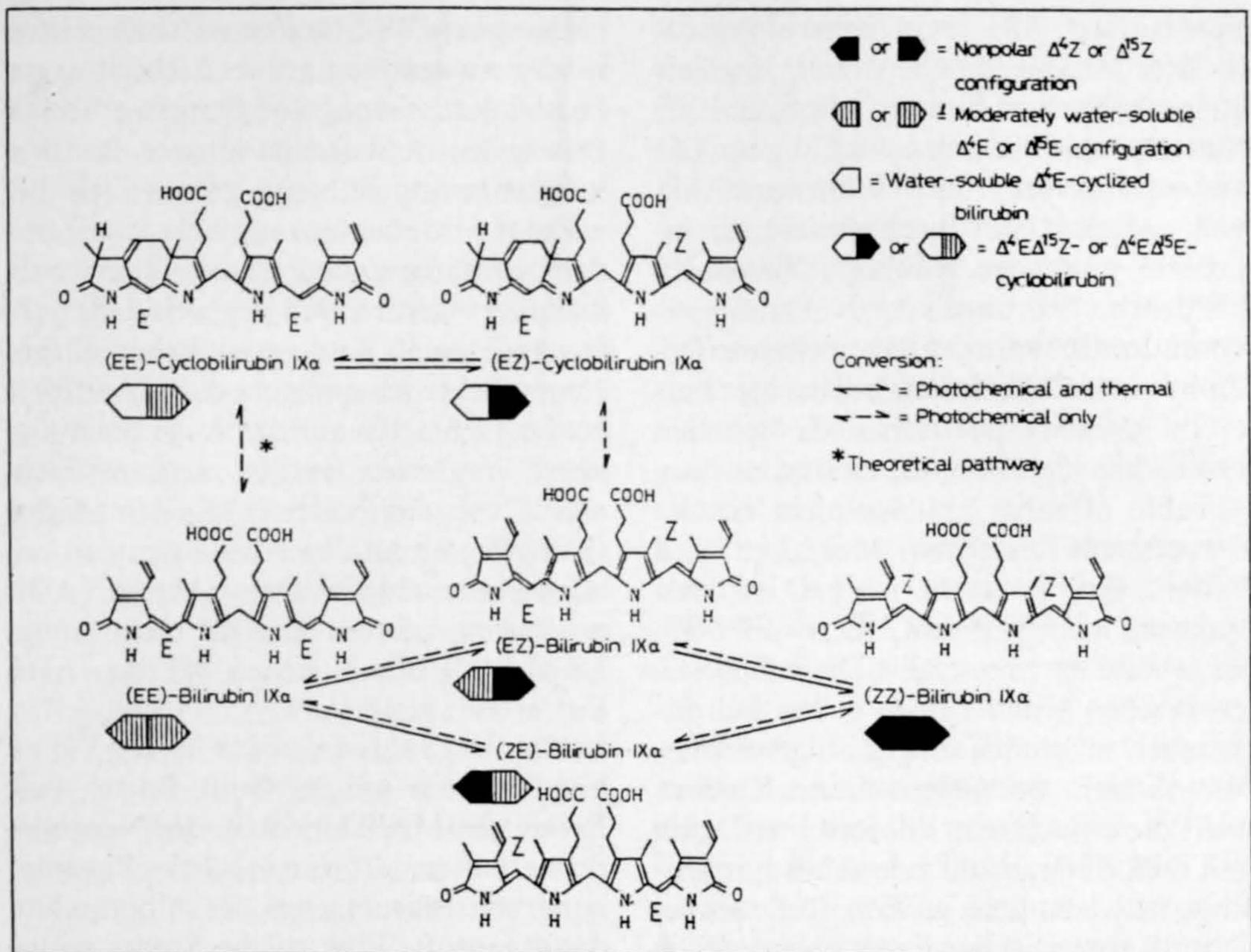


Abb. 6: Geometrische und strukturelle Isomerisation (nach Itoh, Onishi et al.)

auch mit dem Urin. Das Produkt der strukturellen Isomerisation mit der zusätzlichen intramolekularen Ringbildung wird auch als Lumirubin bezeichnet. Viele größere und kleinere Bausteine aus klinischer Medizin und Grundlagenforschung wurden zusammengefügt, um diese – man kann wohl sagen faszinierende – Entwicklung diagnostischer, therapeutischer und präventiver Möglichkeiten bei der Neugeborenenengelbsucht zu erreichen. Natürlich bleiben noch allerlei Fragen offen. So kann ich Herrn Johannes-Peter Rupp zum Beispiel keine klare Antwort auf seine Fragen geben, weshalb es in einigen Neugeborenen-Einheiten periodisch „Gelbsucht-Epidemien“ gibt. Sidney Gellis hat dazu bemerkt: Es können so viele Faktoren involviert sein, daß es der Fä-

higkeiten eines Detektivs bedarf, um die Ursache im Einzelfall herauszufinden (Desinfektionsmittel, Wehenmittel und andere Medikamente, Nahrungsmittel – z. B. Weglassen von Alkohol –, klimatische Variante etc. Zum Schluß seien noch einige Beobachtungen aus dem KAVH an Gunn-Ratten erwähnt. Wie Sie wissen, leiden homozygote Tiere an einem hereditären Glukuronyltransferasemangel und damit lebenslang an nicht konjugierter Hyperbilirubinämie. Die Gunn-Ratte erwies sich in den 60er und 70er Jahren als wertvolles Modell zur Klärung verschiedener klinischer Fragestellungen zum Bilirubinmetabolismus. Im KAVH haben wir sie vor allem zur Bestimmung von Licht-Dosis-Wirkungsbeziehungen bei der Photothe-

rapie benutzt. Allerdings haben sich gerade diese Aussagemöglichkeiten in allerletzter Zeit eingeschränkt, als es um die Phototherapie mit grünem Licht ging. Die Anwendung von grünem Licht wurde aktuell, nachdem man durch blaues Licht induzierte mutagene Effekte (Chromosomenbrüche, Störungen der Nukleinsäure-reparaturmechanismen) an niederen Tieren bzw. an Zellkulturen beobachtet hatte. Im grünen Spektralbereich bestehen hinsichtlich der Photoisomerisation von Bilirubin offenbar anfangs nicht erfaßte Unterschiede zwischen Menschen und Ratten. Grünes Licht ist bei letzteren praktisch nicht wirksam, aber wohl beim neugeborenen Menschen. Diese Species-spezifischen Unterschiede ließen sich inzwischen in groben Zügen folgendermaßen erklären: Bei neugeborenen Kindern spielt die strukturelle Photoisomerisation (mit dem Endprodukt zyklisches Lumirubin) eine wesentliche größere Rolle als bei Gunn-Ratten, bei denen die geometrische überwiegt. Das hängt mit Unterschieden im Plasmaalbumin beider Species zusammen. In vivo spielt sich die Photoisomerisation überwiegend am Albumin-gebundenen Bilirubin ab. Die schon oben zitierte japanische Arbeitsgruppe konnte in aufwendigen In-vitro-Tests zeigen, daß es Unterschiede in der spektralen Wirkungskurve für geometrische und strukturelle Isomerisation gibt. Grünes Licht mit einer Wellenlänge um 510 nm bewirkt sehr wenig geometrische Isomerisation, aber viel strukturelle. Die Verhältnisse in vivo sind natürlich noch komplizierter. Für klinische Belange kann man festhalten, daß eine Phototherapie der Neugeborenenengelbsucht auch mit grünem Licht möglich ist. Mein ehemaliger Mitarbeiter Günther Wiese hat an einem an Crigler-Najjar-Syndrom leidenden Kind grüne und blaue Bestrahlung exakt am gleichen Patienten verglichen. Er kam zu dem Schluß, daß in-

nerhalb von 48 Stunden mit intermittierender Anwendung grünes Licht etwa ein Drittel der Leistung von blauem erbringt. Das bedeutet, daß eine längere Bestrahlungszeit nötig ist, wenn grünes Licht bevorzugt wird. Die Vor- und Nachteile beider Lichtfarben werden wohl noch weiter diskutiert werden und gegeneinander abzuwägen sein. Aus persönlicher Erfahrung möchte ich anregen, daß die Effekte beider Lichtarten auf das Auge baldmöglichst verglichen werden. Grünes Licht wurde von uns bei den Arbeiten an den Gunn-Ratten an den Augen deutlich unangenehmer empfunden als blaues. (Albino-Ratten, deren Käfige dicht unter Leuchtstoffröhren stehen, werden nach kurzer Zeit blind.)

In den 70er Jahren wurden im KAVH an homozygoten jungen Gunn-Ratten eine Reihe von Medikamenten, die Neugeborene erhalten, auf eine mögliche Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung geprüft. Eine solche Studie schien angebracht, nachdem die in den 50er Jahren iatrogen induzierte „Kernikterusepidemie“ bei Frühgeborenen auf die prophylaktische Gabe von Sulfonamiden zurückgeführt werden mußte. Der Entstehungsmechanismus war vor allem von Lois Johnson und Mitarbeitern seinerzeit auch an Gunn-Ratten erhärtet worden. Bei uns ergab sich ein unerwartetes Ergebnis: Von drei verschiedenen Gentamycin-Zubereitungen induzierten nur die niedrig dosierten Ampullen (für junge Säuglinge) einen vermehrten Purkinje-Zellverlust (d. h. einen Kernikterus) bei den Ratten. Die Auflösung: Diese Ampullen enthielten – was damals noch nicht deklariert war – bezogen auf den Wirkstoff viermal so viel Benzylalkohol (als Stabilisator) wie die Ampullen für ältere Kinder. Benzylhaltige Präparate verdrängen Bilirubin aus der Albuminbindung. Der Farbstoff kann ins Gehirn abwandern. Die Herstel-

lerfirma hat seinerzeit die Zusammensetzung geändert. – Anfang der 80er Jahre wurde in USA jede Benzylalkoholgabe an Frühgeborene untersagt – nicht wegen der Einwirkung auf die Bilirubinverteilung, sondern wegen beobachteter direkter Toxizität in Form des „grasping syndroms“. Aus Kiel ist von Heinz Schröder und Mitarbeitern 1987 erneut auf diesen Sachverhalt hingewiesen und speziell vor der Anwendung von Vitaminpräparaten gewarnt worden, denen Benzylalkohol zum Zwecke einer Sterilisation bei niedrigen Temperaturen zugesetzt ist. Allerdings fehlt in dieser Mitteilung (obwohl einer meiner ehemaligen Mitarbeiter daran beteiligt war) der Hinweis auf die gleichzeitige Möglichkeit einer Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung. Es gibt also zwei Gründe, Frühgeborene vor Zusätzen von Benzylalkohol und Benzoesäure in Medikamenten zu schützen.

Ylppö hat 1913 jungen Hunden – ich zitiere wörtlich – „große Mengen von Bilirubin mit Kuhmilch gemischt mit Sonde in den Magen eingeführt. Danach habe ich nie Gallenfarbstoff im Blut auftreten gesehen“. Er hat auch bei einem „7 Wochen alten Kind mit kongenitalem Gallengangverschluss in einem Bilirubinstoffwechselfersuch keine Resorption von dem per os eingeführten Gallenfarbstoff nachweisen können, obwohl das Resorptionsvermögen des Darmes gegenüber dem gleichzeitig eingeführten Frauenmilchfett verhältnismäßig gut war“. – Der Doktorand Christoph Korbmacher, der sich unter meiner Leitung mit der enteralen Resorption von Bilirubin bei Gunn-Ratten befaßt hat, konnte nach Bilirubinapplikation in den Magen folgendes zeigen: Gleichzeitig gegebene Vollmilch oder Rahm verhinderten eine Resorption von Bilirubin aus dem Darm. Wasser, Molke, entrahmte Kuhmilch oder Kasein hatten keinen derartigen Effekt. Oligosaccharid-

Lösung (sprich Dextroneonat) verhielt sich wie Wasser. Fazit: Will man mit der Frühfütterung eine Abschwächung der Gelbsucht durch Minderung der enteralen Rückresorption von Bilirubin erreichen, so ist wahrscheinlich fetthaltige Milch Zuckerlösungen vorzuziehen.

Das leitet noch einmal zum Stichwort Pflege über – und man kann postulieren, experimentell-wissenschaftlich erkannte Zusammenhänge haben auch heute noch praktische Konsequenzen für die alltägliche Grundpflege.

Im Anschluß an diese Ausführungen wurden in Gießen Ausschnitte aus einem 1918/19 im KAVH in Berlin gedrehten Pflegefilm vorgeführt. Er umfaßt sowohl die Betreuung der Mütter in der Schwangerschaft als auch die Pflege des Neugeborenen, des älteren Säuglings und Kleinkindes. Der Film, der ursprünglich als Ausbildungsfilm gedacht war, ist im Mai 1919 in mehreren großen Berliner Kinos in öffentlichen Vorstellungen gezeigt worden. Auch die Zuschauer in Gießen waren beeindruckt von den ins einzelne gehenden Darstellungen zum Beispiel über die Schwangerschaftskorsetts, die Wiederbelebungsverfahren bei asphyktischen Neugeborenen und die angeprangerten Wickelmethoden. Arvo Ylppö konnte man beim Blutentnehmen erkennen.

Literaturverzeichnis

Avery, M. E. and G. Litwack: Born Early. The Story of a Premature Baby. Little, Brown and Co., Boston/Toronto 1983.

Ballowitz, L., and F. Hanefeld: Effect of Drugs on Infant Gunn Rats under Phototherapy. Birth Defects. Orig. Art. Ser. Vol. XII, 61, 1978.

Ballowitz, L., G. Geutler, J. Krochmann et al.: Phototherapy in Gunn Rats – A Study to Assess the Photobiologically Most Effective Radiant Energy and Dose Response Relationships. Biol. Neonat. 31, 229, 1977.

Ballowitz, L., G. Wiese and A. Steigerwald: The Influence of Albumin Administration on the Effect of

- Phototherapy in Gunn Rats. Intensive Care in the Newborn III, Masson Publ. New York 1981, 87.
- Ballowitz, L. and G. Wiese:* Intermittent Phototherapy in Gunn Rats. Intensive Care in the Newborn IV, Masson Publ. New York 1983, 35.
- Ballowitz, L., H.W. Müller and G. Wiese:* Phototherapy in Bile Duct-ligated Gunn Rats. Biol. Res. in Pregnancy 5, 36, 1984.
- Ballowitz, L., F. Hanefeld and G. Wiese:* The Gunn Rat – a Model for Phototherapy. In: Neonatal Jaundice – New Trends in Phototherapy. ed. f. T. Rubaltelli and G. Jori. Plenum Press New York/London 1984.
- van den Bergh, H. und P. Müller:* Über eine direkte und indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin. Biochem. Z. 77, 90, 1916.
- Cremer, R.J., P.W. Perryman and D.H. Richards:* Influence of Light on the Hyperbilirubinemia of Infants. Lancet I, 1094, 1958.
- Crigler, J.F. and V.A. Najjar:* Congenital Familial Nonhemolytic Jaundice with Kernicterus. Pediatrics 10, 169, 1952.
- Darrow, R.:* Icterus Gravis (Erythroblastosis) Neonatorum, Examination of Etiology Consideration. Arch. Path. 25, 378, 1938.
- Finn, R., G.A. Clarke, W.T.A. Donohoe et al.:* Experimental Studies on the Prevention of Rh Hemolytic Disease. Brit. Med. J. I, 1486, 1961.
- Gunn, C.V.:* Hereditary Acholuric Jaundice. J. Hered. 29, 137, 1938.
- Hart, A.P.:* Familial Icterus Gravis of the Newborn and its Treatment. Canad. Med. Ass. 15, 1008, 1925.
- Hillemans, H.G. und H. Schillinger:* Das Restrisiko gegenwärtiger Geburtshilfe. Springer Berlin, Heidelberg, New York etc. 1989.
- Hsia, D.Y., H.H. Hsia and S.S. Gellis:* A Micro-method for Serumbilirubin. J. Lab. Clin. Med. 40, 610, 1952.
- Johnson, L., M.L. Garcia, E. Figueroa et al.:* Kernicterus in Rats Lacking Glucuronyl Transferase II. Amer. J. Dis. Child. 101, 322, 1961
- Itoh, S., S. Onishi, K. Isobe et al.:* Wavelength Dependence of the Geometric and Structural Photoisomerization of Bilirubin Bound to Human Serum Albumin. Biol. Neonat. 51, 10, 1987.
- Kleihauer, E., H. Braun und K. Betke:* Demonstration von fetalem Haemoglobin in den Erythrozyten eines Blutastrichs. Klin. Wschr. 35, 637, 1957.
- Korbmacher, Ch.:* Einfluß von Milch und Milchbestandteilen auf die enterale Resorption von Bilirubin am Modell der Gunn-Ratte. Inaug. Diss. Berlin 1986.
- Kouvalainen, K.:* Die öffentliche Dissertation von Arvo Ylppö. Kinderarzt 19, 380, 1988.
- Landsteiner, K. and A.S. Wiener:* An Agglutinable Factor in Human Blood Recognizable by Immune Sera for Rhesus Blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 43, 223, 1940.
- Langstein, L. und F. Rott:* Atlas der Hygiene des Säuglings und Kleinkindes. Julius Springer, Berlin 1918.
- Levine, P., E. Katzin and L. Burnham:* Isoimmunization in Pregnancy, its Possible Bearing on the Etiology of Erythroblastosis Fetalis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 45, 346, 1940.
- Liley, A.W.:* Liquor Amnii Analysis in the Management of the Pregnancy Complicated by Rhesus Sensitization. Amer. J. Obstet. Gynec. 82, 1359, 1961.
- Murray, J.P.:* Pediatric Intensive Care. Appleton and Lange, Norwalk/Los Angeles 1987.
- Nevanlinna, H.R. and T. Vainio:* The Influence of Mother-Child ABO Incompatibility on Rh Immunization. Vox sang. I, 26, 1956.
- Obladen, M.:* Neonatologie gestern, heute, morgen. Tagung des Berufsverbandes der Kinderärzte Berlin, 24. 6. 1989.
- Remmer, H.:* Die Beschleunigung des Evipanabbaues unter der Wirkung von Barbituraten. Naturwissenschaften 45, 189, 1958.
- Remmer, H. und H.J. Merker:* Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal). Klin. Wschr. 41, 276, 1963.
- Schröder, H., S. Mahdi und H.W. Schütz:* Benzylhaltige Präparate als Bestandteil der parenteralen Ernährung. In: Pädiatrische Intensivmedizin IX. Herausg. P.W. Nars. Georg Thieme Stuttgart, New York 1988.
- Wiese, G.:* Persönl. Mitteilung.
- Wiese, G. and L. Ballowitz:* Phototherapy in Gunn Rats II. Further Calculation on the Effectivity of Different Irradiances (E_{BILI}). Biol. Neonat. 39, 113, 1981.
- Ylppö, A.:* Icterus neonatorum (inclus. I. n. gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim Foetus und Neugeborenen. Z. Kinderh. 9, 208, 1913.
- Ylppö, A.:* Icterus neonatorum und Gallenfarbstoffsekretion beim Foetus und Neugeborenen. Münch. med. Wschr. Nr. 39, 1913.
- Ylppö, A.:* Zur Kenntnis und Ätiologie des familiären Icterus neonatorum gravis. Z. Kinderh. 17, 334, 1918.
- Ylppö, A.:* Icterus neonatorum. Ergeb. ges. Med. 5, 10, 1924.

Anmerkungen

¹ Archiater ist ein Titel in Finnland, der jeweils nur einem hochverdienten Arzt zeitlebens verliehen wird.

- ² *Wolf, H.* Arvo Ylppö, Helsinki, der älteste Ehrendoktor der Medizinischen Fakultät, Gießener Universitätsblätter 21, H. 2, (1988), 99–112.
- ³ Es sind der Staatspräsident Per Edvin Svinhufvud, der Mathematiker Rolf Nevanlinna und der Biochemiker Artturi Virtanen.
- ⁴ Festschrift zum 100. Geburtstag von Arvo Ylppö, hrsg. von Jost Benedum, J. P. Rupp, H. Wolf, Lübeck 1987.
- ⁵ Erster Ordinarius für Kinderheilkunde war von 1948–1954 Prof. Dr. Gerhard Joppich (1903–1992), der sich später als Direktor der Universitäts-Kinderklinik Göttingen für die Einführung der Schluckimpfung gegen die Kinderlähmung – erstmals als Massenimpfung 1962 (22 Millionen Impfungen innerhalb von zwei bis drei Wochen) durchgeführt – eingesetzt hat.
- ⁶ *Ballowitz, L.*, Arvo Ylppö, der Archiater Finnlands, ein Sohn des KAVH. Schriftenreihe zur Geschichte der Kinderheilkunde aus dem Archiv des Kaiserin Auguste Viktoria Hauses (KAVH) Berlin, Herford 1987.
- ⁷ *Ylppö, Arvo*, Mein Leben unter Kleinen und Großen, Lübeck 1987.
- ⁸ Thema der Vorlesung am 12. September 1988: Versorgung der Neugeborenen in der Bundesrepublik und der Stand der Neonatologie im internationalen Vergleich.
- ⁹ Thema der Vorlesung: Risiken frühgeborener Kinder: Epidemiologische und klinische Aspekte.