

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR KINDER-UND JUGENDMEDIZIN
(PROF. DR. MICHAEL MELTER)
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**IKTERUS UND CHOLESTASE BEI SÄUGLINGEN:
UMSETZUNG UND KONSEQUENZEN DES SCREENINGS MITTELS
STUHLFARBKARTE IN DER REGENSBURGER
GEBURTSKOHORTE KUNO KIDS**

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Mirjam Dollinger

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR KINDER-UND JUGENDMEDIZIN
(PROF. DR. MICHAEL MELTER)
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**IKTERUS UND CHOLESTASE BEI SÄUGLINGEN:
UMSETZUNG UND KONSEQUENZEN DES SCREENINGS MITTELS
STUHLFARBKARTE IN DER REGENSBURGER
GEBURTSKOHORTE KUNO KIDS**

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Mirjam Dollinger

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Melter

2. Berichterstatter: PD Dr. Christian Knorr

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 <i>Hauptsymptome einer neonatalen Cholestase</i>	5
1.1.1 Ikterus prolongatus	5
1.1.2 Gelblich gefärbter Urin	6
1.1.3 Achole Stuhlfarbe	6
1.2 <i>Differentialdiagnosen einer Neonatalen Cholestase</i>	7
1.3 <i>Screeningmöglichkeiten für Gallengangatresie</i>	9
1.4 <i>Fragestellung im Rahmen der KUNO-Kids Gesundheitsstudie</i>	10
2. Methoden.....	12
2.1 <i>Studiendesign und Studienkollektiv</i>	12
2.2 <i>Studienablauf</i>	12
2.3 <i>Projektspezifische Studienarbeit</i>	14
2.3.1 <i>Inzidenzerhebung des Ikterus prolongatus</i>	14
2.3.2 <i>Messung der Akzeptanz der Stuhlfarbkarte als Screeningtool für die häusliche Anwendung</i>	15
2.3.3 <i>Symptome einer Neonatalen Cholestase innerhalb des Studienkollektivs</i>	16
2.3.4 <i>Erhebung der Konsequenzen eines auffälligen Stuhlbefundes</i>	16
2.4 <i>Statistische Auswertung der Daten</i>	18
3. Ergebnisse	19
3.1 <i>Allgemeine Studienarbeit</i>	19
3.2 <i>Projektspezifische Ergebnisse</i>	19
3.2.1 <i>Inzidenzerhebung des Ikterus prolongatus</i>	19
3.2.2 <i>Messung der Akzeptanz der Stuhlfarbkarte als Screeningtool für die häusliche Anwendung</i>	20
3.2.3 <i>Symptome einer Neonatalen Cholestase innerhalb des Studienkollektivs</i>	21
3.2.4 <i>Konsequenzen einer auffälligen Stuhlfarbe</i>	22
4. Diskussion	24
4.1 <i>Inzidenzerhebung des Ikterus prolongatus</i>	24
4.2 <i>Akzeptanz der Stuhlfarbkarte als Screeningtool für die häusliche Anwendung</i>	25
4.3 <i>Symptome einer Neonatalen Cholestase innerhalb des Studienkollektivs</i>	28
4.4 <i>Konsequenzen einer auffälligen Stuhlfarbe</i>	28
4.5 <i>Stärken und Limitationen</i>	31

4.6 Ausblick	32
5. Zusammenfassung	34
6. Anhang	37
6.1 Abbildungsverzeichnis	37
6.2 Tabellenverzeichnis	37
6.3 Stuhlfarbkarte	38
6.4 Abkürzungsverzeichnis	39
7. Literaturverzeichnis	40
8. Danksagung	

1. Einleitung

Die neonatale Cholestase (NC) ist in Europa der häufigste Grund für eine Lebertransplantation im Kindesalter unter 2 Jahren (1, 2). Hierbei ist die häufigste Grunderkrankung die extrahepatische Gallengangatresie (GGA). Aufgrund einer progredienten Obstruktion der extra- und später auch intrahepatischen Gallengänge kommt es ohne medizinische Behandlung zur Leberzirrhose bis hin zum Tod des Kindes innerhalb der ersten beiden Lebensjahre (3, 4). Therapeutisch versucht man durch eine Hepato-Enterostomie nach Kasai eine adäquate Gallendrainage zu gewährleisten (5). Dabei besteht eine starke Korrelation zwischen einem frühen Operationszeitpunkt und der positiven Langzeitprognose für das Überleben des Kindes mit eigener Leber (6, 7).

Obwohl eine frühzeitige Diagnosestellung einen so weitreichenden Einfluss auf den Therapieerfolg ausübt, werden die drei Hauptsymptome der NC (prolongierter Ikterus, dunkelgefärbter Urin und achole Stuhlfarbe) oft übersehen, sodass es zu einer Verzögerung der Diagnostik und Therapie kommt (4, 5).

1.1 Hauptsymptome einer neonatalen Cholestase

1.1.1 Ikterus prolongatus

Steigt die Konzentration des Gesamtbilirubins über 2 mg/dL (42–51 $\mu\text{mol/l}$) erscheinen zunächst die Konjunktiven, die Schleimhäute und im Verlauf die Haut des Patienten kranio-kaudal ausbreitend gelblich verfärbt. (8–10)

Man differenziert eine Hyperbilirubinämie in eine unkonjugierte und konjugierte Form (11–13). Das infolge des Hämoglobinabbaus anfallende unkonjugierte Bilirubin wird zur Leber transportiert und dort in mit Hilfe der UDP-Glucuronyltransferase in wasserlösliches konjugiertes Bilirubin umgewandelt, damit eine Ausscheidung über die Galle erfolgen kann.

Gesamtbilirubin im Serum=

unkonjugiertes + konjugiertes + δ -Bilirubin

(=wasserlöslich, kovalent an Albumin gebunden)

Abbildung 1: Zusammensetzung des Gesamtbilirubins im Serum

Vor dem 14. Lebenstag erscheinen nach geschätzten Angaben 50% der Neugeborenen und bis zu 80% der Frühgeborenen ikterisch (14, 15). Am häufigsten sind hierbei unkonjugierte Hyperbilirubinämien aufgrund eines physiologischen Neugeborenenikterus (verminderte Enzymaktivität der UDP-Glucuronyltransferase) oder ein sogenannter Muttermilchikterus (konjugiertes Bilirubin wird durch die in der Milch enthaltene Beta-Glucuronidase in unkonjugiertes Bilirubin umgewandelt, sodass der enterohepatische Kreislauf gefördert wird bei gleichzeitiger kompetitiver Hemmung der UDP-Glucuronyltransferase in der Leber) (16). Die Gelbsucht ist in beiden Fällen meist selbstlimitierend (8, 17–20).

Ein prolongierter oder erneut aufgetretener Ikterus über den 14. Lebenstag des Kindes hinaus ist als pathologisch zu werten und kann hinweisend auf eine NC sein.

Zur weiteren Abklärung des Ikterus ist eine Differenzierung des Bilirubins notwendig (5, 8, 21). Eine ausführliche hepatologische Diagnostik ist erforderlich, wenn der ermittelte Wert des konjugierten Bilirubins über 1mg/dl ($>17\mu\text{mol/l}$), bei einem Gesamtbilirubin von weniger als 5mg/dl bzw. mehr als 15-20% des totalen Bilirubins, wenn dieses über 5mg/dl liegt (9, 22, 23).

1.1.2 Gelblich gefärbter Urin

Bei gesunden Neugeborenen ist der Urin hell bis durchsichtig. Cholestatische Veränderungen der Leber führen zu einem gelblich verfärbten Urin (9, 22). Da das im Körper akkumulierende konjugierte (und damit wasserlösliche) Bilirubin vermehrt über das Tubulussystem der Niere filtriert und über die Harnwege ausgeschieden wird.

1.1.3 Achole Stuhlfarbe

Während der Darmpassage kommt es im Colon zu einer Umwandlung des Bilirubins in Sterkobilin, welches für die dunkle Stuhlfarbe verantwortlich ist. Unter cholestatischen Bedingungen ist dessen Gehalt im Stuhl verringert, sodass dieser achol, weißlich bis hell braun verfärbt erscheint (21, 24).

1.2 Differentialdiagnosen einer Neonatalen Cholestase

Die Symptome einer NC lassen sich auf verschiedene Grunderkrankungen zurückführen. Dabei ist eine Differenzierung nach der Lokalisation (intra- und extrahepatisch) oder der Pathophysiologie (obstruktiv, metabolisch, genetisch, infektiös) möglich. Die am häufigsten zugrundeliegende Erkrankung ist die (extrahepatische) Gallengangatresie (GGA) (25-41%), gefolgt von der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) (10-13%), Alagille Syndrom (2-13%), Alpha 1-Antitrypsin-Mangel (1%), Cholangiodysplasie (Choledochuszysten) (1%), Infektionen (1-11%) sowie idiopathische Ursachen (13-26%) (9, 21, 25–27).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die zugrundeliegende Erkrankung bei einer NC:

Obstruktive Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • (Extrahepatische) Gallengangatresie (GGA) • Cholangiodysplasie
Metabolisch/ Genetische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) • Alagille Syndrom • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Infektiöse Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalie Virus • Epstein-Barr Virus • Röteln • Varizellen • Toxoplasmose • Lues

Tabelle 1: Überblick über die Ursachen für eine Neonatale Cholestase

Die extrahepatische Gallengangatresie (GGA) ist mit einer Prävalenz von 15,2-18,5 pro 100.000 Einwohnern (regionale Unterschiede: Europa<Asien) die häufigste Ursache einer NC (3, 4, 27–32). Aufgrund einer chronischen Inflammation und fortschreitender Fibrosierung kommt es zu einer progredienten Obstruktion der extrahepatischen Gallenwege. Im weiteren Krankheitsverlauf ist auch das

intrahepatisches Gangsystem betroffen (3, 4). Folglich ist die GGA die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation im Kindesalter (1, 23, 33–35).

Die Pathogenese der GGA ist nicht vollständig aufgeklärt. Vermutet werden infektiöse, immunologische, genetische und ischämische Ursachen sowie Umwelteinflüsse (36–39). Ein saisonaler und geographischer Zusammenhang konnte ausgeschlossen werden (40). Der Erkrankungszeitpunkt wird vor oder kurz nach der Geburt angenommen (41).

Ein maternaler Diabetes mellitus ist als Risikofaktor beschrieben, wobei unklar ist, ob eine hyper- oder hypoglykämische Stoffwechsellage beeinflussend wirkt (42). Weiter wird ein Zusammenhang zwischen GGA und Frühgeburtlichkeit sowie einem geringen Geburtsgewicht diskutiert (5, 31).

An GGA erkrankte Säuglinge zeigen meist innerhalb der ersten drei Lebenswochen zunächst einen guten Allgemeinzustand, sodass Krankheitssymptome leicht verkannt werden (21, 43–45). Im späteren Krankheitsverlauf treten die typischen Symptome einer chronischen Cholestase auf. Wird keine unmittelbare Therapie eingeleitet, führt die progrediente biliäre Leberzirrhose bis zum Tod des Kindes meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre (3–5, 46).

Die im Jahr 1959 entwickelte Hepato-Enterostomie nach Kasai ist, in modifizierten Varianten, bis heute die Therapiemethode der Wahl (47). Mit einer palliativen Intention werden die fibrös veränderten extrahepatischen Gallenwege entfernt und eine Jejunalschlinge direkt mit dem Portalfeld anastomosiert (Roux-en-Y-Anastomose). Ziel ist eine suffiziente Drainage der Galle sowie eine langsamere Progression der fibrotischen hepatozellulären Umbauprozesse, sodass eine Lebertransplantation hinausgezögert werden kann (5, 6, 48, 49). Eine positive Langzeitprognose nach einer durchgeführten Operation korreliert negativ mit dem Umfang der bereits präoperativ fortgeschrittenen intrahepatischen Fibrosierung. Folglich bedingt ein früher Operationszeitpunkt den Therapieerfolg. Empfohlen ist eine Operation vor dem 60. Lebensstag des Kindes (6, 7, 28, 50–52). Weiter wird diskutiert, ob ein verspäteter Operationszeitpunkt mit einer schlechteren neuronalen Entwicklung sowie einem reduzierten Ernährungszustand des Kindes in Zusammenhang steht (53, 54).

Obwohl der frühe Diagnosezeitpunkt eine wichtige Rolle für die Prognose des Therapieerfolges spielt, wird in Deutschland im Durchschnitt eine GGA am 62. Lebensstag des Kindes diagnostiziert und europaweit durchschnittlich zwischen dem 57.-68. Tag operiert (21, 55, 56).

1.3 Screeningmöglichkeiten für Gallengangatresie

Vergleicht man die verschiedenen Grundursachen einer NC miteinander wird auffällig, dass besonders bei der GGA ein frühzeitiger Diagnosezeitpunkt für einen Therapieerfolg und das Langzeitüberleben des Kindes sowohl mit der eigenen Leber als auch bei notwendiger Lebertransplantation von entscheidender Bedeutung ist (6, 7). Dennoch wird die Diagnosestellung oft verzögert (21, 55–57). Aus diesem Grund ist ein Screeningverfahren zur schnellen Identifizierung von Kindern mit einem Ikterus prolongatus, gelblich gefärbtem Urin oder entfärbtem Stuhl notwendig (4, 5).

Obwohl der prolongierte Ikterus ein gut sichtbares Symptom der NC darstellt, konsultieren Eltern ärztliches Personal oft verspätet. Ein Grund dafür kann eine Verwechslung mit dem häufig auftretenden physiologischen Neugeborenen- oder Muttermilchikterus sein, sodass die Symptome verharmlost werden (30, 58, 59).

Die Urinfarbe des Kindes zur Früherkennung lässt sich schwer als Screeningtool nutzen, obwohl ein mehrmalig gelblich gefärbter Urin beim jungen Säugling ein wichtiger Hinweis auf eine NC ist.

Die Entfärbung des Kinderstuhls lässt sich besonders gut von den Eltern überwachen. Hierfür wurde eine spezielle Stuhlfarbkarte entwickelt, welche die farblichen Abstufungen zwischen einer normalen und einer pathologischen Tönung zeigt. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Farbkarte ein einfaches, kostengünstiges und von Laien gut anwendbares Screeningtool darstellt, um Kinder mit NC frühzeitig zu identifizieren (30, 58, 60).

Aus diesem Grund werden seit 2015 in Deutschland im Rahmen der U2- und U3-Untersuchung die Eltern gebeten, die Stuhlfarbe ihres Kindes anhand einer Farbskala retrospektiv zu beurteilen.

Diese Vorgehensweise weist allerdings folgende Nachteile auf: Zum einen kommen die Eltern bei dem Arztbesuch zum ersten Mal mit dem Screeningtool in Kontakt, sodass sie mit der Farbkarte noch nicht vertraut sind. Zum anderen stützt sich das Ergebnis auf das Gedächtnis der Eltern, anstatt einen kontinuierlichen direkten Vergleich innerhalb der ersten Lebenswochen zu ermöglichen. Des Weiteren sind die Kinder bei der U3-Untersuchung bereits 4-6 Wochen alt. Dies könnte folglich im Fall einer GGA die Diagnosestellung und nötigen Interventionen verzögern, und somit zu einem schlechteren Therapieerfolg führen (6, 7).

1.4 Fragestellung im Rahmen der KUNO-Kids Gesundheitsstudie

Im Zusammenhang mit der Datenerhebung der KUNO-Kids Gesundheitsstudie einer prospektiven Geburtskohortenstudie der Universität Regensburg in der KUNO-Klinik St. Hedwig, soll im Rahmen dieser Doktorarbeit die Inzidenz eines Ikterus prolongatus im Raum Ostbayern erhoben werden. In der Literatur sind hierzu nur veraltete Angaben mit einer breiten Spannweite (2,4-15%) bekannt, welche zudem nicht spezifisch für die Region sind (19, 20). Des Weiteren wird ermittelt, wie viele der Kinder mit einem Ikterus prolongatus, die in den Leitlinien vorgesehene Differenzierung des Bilirubins erhalten haben. Zudem wird analysiert, ob innerhalb der Studienpopulation signifikante Zusammenhänge zwischen einem prolongierten Ikterus und den in der Literatur bekannten Risikofaktoren (Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht, Stillverhalten) bestehen (16, 61, 62).

Als Hauptprojekt dieser Arbeit wird die Möglichkeit eines Screeningverfahrens für GGA evaluiert, bei welchem die Eltern selbstständig und regelmäßig zu Hause die Stuhlfarbe des Kindes mittels Farbkarte vergleichen. Ziel ist eine frühere Identifikation von an GGA erkrankten Kindern zu gewährleisten, damit diese zeitnah (noch vor der regulären U3-Untersuchung) ärztlichem Personal vorgestellt werden, um die notwendige Diagnostik und Therapie einzuleiten.

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz eines Ikterus prolongatus im Raum Ostbayern? Wie hoch ist der Prozentsatz der Kinder, welche bei Auftreten eines prolongierten Ikterus die empfohlene Bilirubindifferenzierung erhalten haben? Gibt es Risikofaktoren (Frühgeburt, geringes Gewicht, Stillen), welche mit diesem Symptom in einem Zusammenhang stehen?

2. Wie hoch war die Akzeptanz der Eltern für das selbstständig durchgeführte Screening mittel Stuhlfarbkarte? Erfolgte der Gebrauch regelmäßig oder ist eine Überarbeitung des Screeningtools notwendig?

3. Zeigten sich innerhalb des KUNO-Kids-Studienkollektivs Symptome einer NC?

4. Welche Konsequenzen haben die Eltern aus einer auffälligen Stuhlfarbe gezogen? Zu welchem Zeitpunkt wurde ein Kind mit acholer Stuhlfarbe ärztlichem Personal vorgestellt? Gibt es Faktoren, welche die Entscheidungsfindung der Eltern beeinflusst haben?

2. Methoden

2.1 Studiendesign und Studienkollektiv

Die Auswertung dieser Dissertation bezieht sich auf die Daten der KUNO-Kids Gesundheitsstudie, welche in diesem Rahmen seit 2015 erhoben werden.

Die KUNO-Kids Gesundheitsstudie ist eine prospektive Geburtskohortenstudie, welche sich mit prä- und postnatalen Einflüssen auf die Gesundheit der Kinder beschäftigt. Hierbei werden epidemiologische Fragestellungen ebenso wie klinische Untersuchungen und Biomarker Analysen ausgewertet.

Die Studienpopulation bilden Kinder, welche in der geburtshilflichen Abteilung der KUNO-Klinik St. Hedwig in Regensburg seit 2015 entbunden wurden. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie ist eine Volljährigkeit der Mutter, gute Deutschkenntnisse sowie eine fehlende Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung des Neugeborenen. Ein Aufenthalt auf der Überwachungsstation gilt nicht als Ausschlusskriterium. Pro Familie kann nur ein Kind (ausgenommen Mehrlinge) die Index Person der Studie sein.

Nach einer ausführlichen Aufklärung durch das Studienteam erhalten die Eltern eine Bedenkzeit von 24 Stunden. Die schriftliche Einverständniserklärung kann jederzeit widerrufen werden.

Das Studienprotokoll der KUNO-Kids Gesundheitsstudie wurde im Jahr 2014 von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

Das Studienteam wurde von Studenten der Humanmedizin abwechselnd jeweils für ein Semester gebildet.

2.2 Studienablauf

Nach dem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde noch auf Station ein Interview (*Basisinterview*) durch das Studienteam mit der Mutter geführt. So wurden Informationen zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, dem sozialen Status der Familie, den Wohnbedingungen, familiären Erkrankungen und dem geplanten Schlafumfeld des Kindes gesammelt. Zusätzlich wurde den Müttern ein Fragebogen, ausgehändigt, welcher deren Vorerkrankungen sowie die medizinische Versorgungs- und soziale Unterstützungsstruktur erhebt.

Zeitgleich wurde ebenfalls durch das Studienteam ein 12 Kanal-EKG vom Kind abgeleitet sowie Hautabstriche von Wange, Ellenbeuge und Unterarm des Neugeborenen angefertigt. Zudem wurde von den Hebammen nach der Geburt Nabelschnurblut abgenommen und eine Stuhl- und Urinprobe des Kindes während des Krankenhausaufenthalts gesammelt. Bei Studienaustritt wurde das Bioprobenmaterial vernichtet. Außerdem wurden die Befunde einer standardisierten, etwas erweiterten U2-Untersuchung mit in die Studiendaten aufgenommen.

Sollten bei Untersuchungen Auffälligkeiten aufgetreten sein, wurden weitere Nachkontrolluntersuchungen in der KUNO-Klinik St. Hedwig durchgeführt.

Um die gesundheitliche und soziale Entwicklung des Kindes zu verfolgen, wurden den Studienteilnehmern nach vier Wochen, sechs Monaten und später jährlich zum Geburtstag des Kindes Fragebögen per Post zugesendet. Zudem sollen Fragebögen an die Eltern und Geschwisterkinder Einblicke in die familiäre Situation ermöglichen (63).

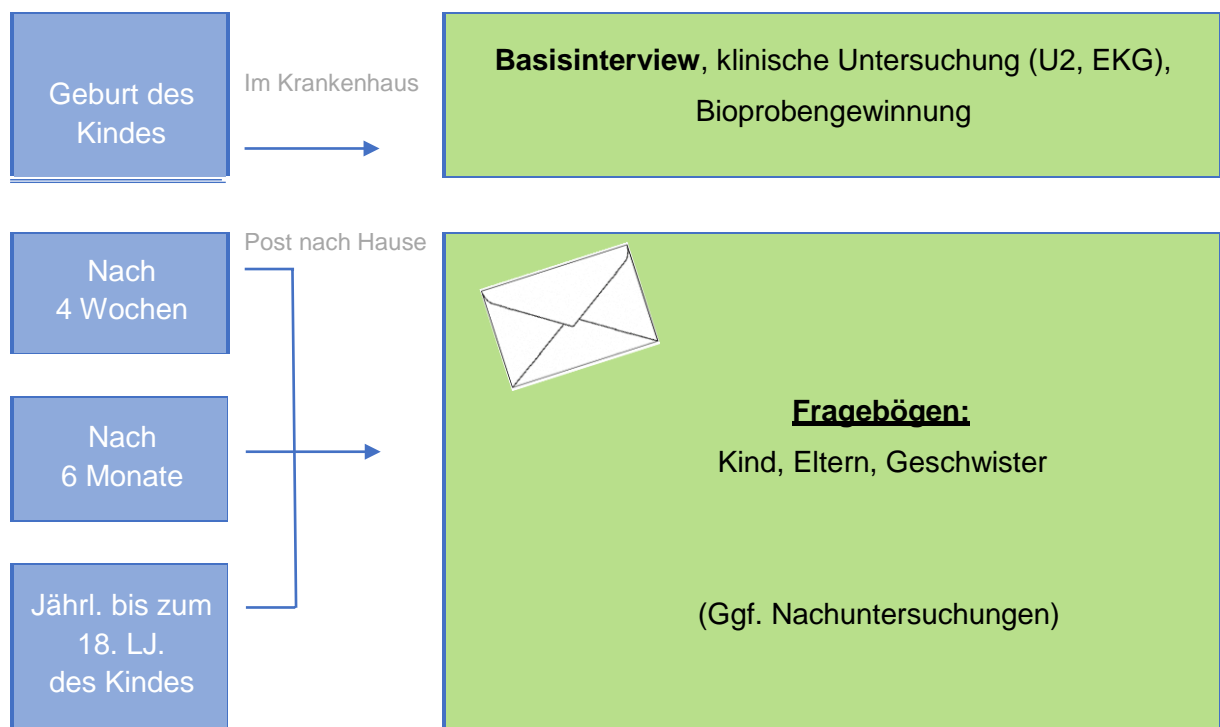


Abbildung 2: Schematischer Ablauf der KUNO-Kids Gesundheitsstudie

2.3 Projektspezifische Studienarbeit

Die für dieses Teilprojekt benötigten Daten sind dem *Basisinterview* und dem *4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind)* der KUNO-Kids Gesundheitsstudie entnommen.

In die statistische Analyse flossen nur die Daten jener Studienteilnehmer, welche sowohl die Einverständniserklärung als auch beide Fragebögen ausgefüllt hatten. Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden Daten aus dem *Basisinterview* herangezogen.

2.3.1 Inzidenzerhebung des Ikterus prolongatus

Die Inzidenz des Ikterus prolongatus im Raum Ostbayern wurde anhand der Frage 52 (Tab.2) evaluiert. Die Definition ist dabei festgelegt als ein anhaltender Ikterus über die zweite Lebenswoche hinaus. In einem weiteren Schritt wurde erhoben bei wie vielen Kindern die Diagnose durch ärztliches Personal gestellt wurde und ob eine Behandlung im Krankenhaus notwendig war (Tab.2, F.52). Weiter wurde die Prozentzahl der betroffenen Kinder errechnet, welche eine Bilirubindifferenzierung erhalten haben (Tab.2, F.53).

<i>Frage 52</i>	<i>Gab es bei Ihrem Kind eine Gelbsucht?</i>
	<i>In welcher Woche ist die Gelbsucht aufgetreten?</i>
	<i>Wurde die Gelbsucht von einem Arzt diagnostiziert oder im Krankenhaus behandelt?</i>
<i>Frage 53</i>	<i>Hat eine Differenzierung des Blutbilirubins stattgefunden?</i>

Tabelle 2: 4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind, Zwilling) Fragen 52-53

Zur Evaluation einer signifikanten Korrelation, flossen weitere Angaben aus dem *Basisinterview* bzgl. der Schwangerschaftsdauer (<37.SSW) und des Geburtsgewichts (<2500g) sowie aus dem *4-Wo.-Fragebogen*, das Stillverhalten innerhalb des ersten Lebensmonats betreffend, in die Auswertung mit ein.

2.3.2 Messung der Akzeptanz der Stuhlfarbkarte als Screeningtool für die häusliche Anwendung

Bevor die Kinder aus dem Krankenhaus entlassen wurden, wurde eine Stuhlfarbkarte an alle Studienteilnehmer ausgeteilt. Dabei wurden nur CMYK-farbkodierte Stuhlfarbkarten benutzt (s. Anhang 6.3). Die linke Spalte der Farbskala zeigt fünf verschiedene Abstufungen zwischen grün und gelb, welche als normal zu werten sind. Auf der rechten Seite sind vier hellgelb bis hellbraune Nuancen abgebildet, diese stellen eine pathologische Stuhlfarbe dar.

Eine Elternschulung über den Gebrauch des Screeningtools sowie die klinischen Symptome einer NC erfolgte bereits in der KUNO-Klinik St. Hedwig. Die Eltern wurden dazu angehalten die Stuhlfarbe ihres Kindes regelmäßig zu vergleichen und bei Auffälligkeiten einen Kinderarzt aufzusuchen oder sich direkt in der KUNO-Klinik St. Hedwig vorzustellen. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen zusätzlich auf die Färbung des Kinderurins zu achten und bei einer Dunkelfärbung ärztliches Personal zu konsultieren.

Nach vier Wochen wurde mit der Hilfe des Fragebogens evaluiert, ob die Eltern die Vorgaben befolgt haben (Tab. 3, F.54, 59, 60). Somit sind Aussagen über die regelmäßige und eigenständige Verwendung einer Stuhlfarbkarte als Screeningtool durch die Eltern möglich.

Es wurde erhoben, ob die Eltern die Farbkarte erhalten haben und wie hoch der Anteil korrekter Nutzer ist (Tab.3, F.54, 59). Weiter wurden die Gründe der Nichtverwendung evaluiert um ggf. das Screeningtool dementsprechend abzuändern. Die Eltern konnten hierbei mehrfach antworten (Tab. 3, F.60).

<i>Frage 54</i>	<i>Haben Sie eine Stuhlfarbkarte erhalten?</i>
<i>Frage 59</i>	<i>Haben Sie die Farbkarte verwendet, um den Stuhl und Urin Ihres Kindes regelmäßig zu kontrollieren?</i>
<i>Frage 60</i>	<i>Warum haben Sie die Stuhlfarbkarte nicht verwendet?</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Keine Zeit</i>• <i>Keine ausgehändigt bekommen</i>• <i>Karte verloren</i>• <i>Farbkarte nicht praktikabel</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Unsicherheit bzgl. Der Frage</i> • <i>Erklärung auf der Karte nicht verständlich</i> • <i>Einfach vergessen</i> • <i>Sonstiges</i>
--	--

Tabelle 3: 4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind, Zwilling) Fragen 54, 59, 60

2.3.3 Symptome einer Neonatalen Cholestase innerhalb des Studienkollektivs

Die Anzahl der Kinder innerhalb des Studienkollektivs, welche einen acholen Stuhl aufwiesen, wurden mit Hilfe der Fragen 56-57 identifiziert und das durchschnittliche Auftreten eines entfärbten Stuhls ermittelt (Tab.4). Weiter wurde nach einem deutlich gelb gefärbten Urin sowie nach einem Ikterus prolongatus gefragt (Tab. 2, F.52, Tab. 4 F.55).

In der weiteren statistischen Analyse wurde der Frage nach einem gemeinsamen Auftreten verschiedener cholestatisch bedingter Symptome nachgegangen.

<i>Frage 55</i>	<i>Hatte Ihr Kind öfter als einmal einen „richtig“ gelb-gefärbten Urin?</i>
<i>Frage 56</i>	<i>Hatte Ihr Kind seit der U2-Untersuchung mehr als einmal einen „verdächtigen“ Stuhl (Vgl. Farbkarte)?</i>
<i>Frage 57</i>	<i>Wenn der Stuhl Ihres Kindes mehr als einmal „verdächtig“ war, geben Sie bitte die Anzahl „verdächtiger“ Stühle innerhalb der ersten 4 Wochen an.</i>

Tabelle 4: 4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind, Zwilling) Fragen 56-57

2.3.4 Erhebung der Konsequenzen eines auffälligen Stuhlbefundes

Im Jahr 2017 wurde ein semi-strukturiertes Telefoninterview mit den Eltern durchgeführt, deren Kind einen acholen Stuhl aufgewiesen hat und die gleichzeitig einer Kontaktaufnahme in Bezug auf dieses Thema zugestimmt hatten.

Um Missverständnisse auszuschließen, wurden die Eltern gebeten noch einmal genau zu definieren, welche Färbung der Kinderstuhl hatte. Außerdem wurde erfragt, ob das Kind weitere Anzeichen einer Cholestase gezeigt hat. Desweiteren wurde der Umgang

der Eltern mit einem auffälligen Befund beleuchtet. Im Interview wurde erhoben, zu welchem Zeitpunkt eine ärztliche Konsultation erfolgte (vor oder zur regulären U3-Untersuchung) oder ob sich die Eltern zuvor anderweitig Rat eingeholt hatten. Da sich herausstellte, dass zumeist die Hebammen die ersten Ansprechpartner waren, wurde explizit nach deren Ratschlag gefragt und danach wie sich deren Rat auf das weitere Verhalten der Eltern auswirkt hat.

Zusätzlich wurden Informationen zur stattgefundenen Diagnostik sowie zur gestellten Diagnose gesammelt. Um Einblick in die Untersuchungsergebnisse zu erhalten, wurden die Erziehungsberechtigten um Erlaubnis zur Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Kinderarzt bzw. zur Dateneinsicht der Krankenakte (bei Behandlung in der KUNO-Klinik St. Hedwig) gebeten. Außerdem wurde erfasst wie das weitere Vorgehen war, ob etwa ein Krankenhausaufenthalt oder zusätzliche Kontrolltermine nötig waren.

Die Daten von zwei Kindern, welche ambulant in der KUNO-Klinik St. Hedwig behandelt wurden und von einem Kind, welches stationär aufgenommen wurde, flossen mit in die Auswertung ein.

Da bei den übrigen Kindern keine hepatologisch bedingten Diagnosen gestellt wurden, wurde von einer Kontaktaufnahme zu den niedergelassenen Kinderärzten abgesehen.

2.4 Statistische Auswertung der Daten

Seit Studienbeginn bis zur Auswertung dieser Doktorarbeit konnten nach oben genannten Kriterien folglich 1618 Studienteilnehmer in die statistische Datenauswertung miteingeschlossen werden. Die Antworten der Fragebögen fließen pseudonymisiert in die Datenbank ein. Da nicht alle Teilnehmer alle Fragen beantworten haben, variieren die Bezugsgrößen.

Die statistische Analyse erfolgte durch Mitarbeiter des Wissenschafts- und Entwicklungscampus Regensburg (WeCARE) unter Einsatz der SPSS Software. Hierfür wurde ein Analyseplan mit den zu untersuchenden Fragestellungen erstellt.

Die meisten Fragestellungen konnten mittels deskriptiver Statistik verdeutlicht werden. Der Chi-Quadrat Test wurde zur Beurteilung von Zusammenhängen dichotomer Variablen verwendet. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert kleiner gleich 0.05.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Studienarbeit

Zum Zeitpunkt des in die Analyse eingegangenen Datensatzes hatte die KUNO-Kids Gesundheitsstudie seit Studienbeginn am 30.06.2015 2520 aktive Studienteilnehmer (insgesamt 2685 abzüglich 165 Widerrufe).

3.2 Projektspezifische Ergebnisse

Die Grundgesamtheit der Analyse dieser Dissertation besteht aus 1618 Studienteilnehmern, welche beide Fragebögen ausgefüllt haben und von denen eine Einverständniserklärung vorlag. Zahlenmäßigen Abweichungen der Grundgesamtheit lässt sich dadurch erklären, dass nicht alle Einzelfragen von allen Eltern beantwortet wurden.

Die Geschlechterverteilung liegt bei 50.3% (808 von 1607) männlichen Kindern und 49.7% (799 von 1607) weiblichen Kindern. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 39,6 Wochen (Min. 27 Wo., Max. 43 Wo.). In 6.3% (101 von 1596) der Fälle sind die Kinder vor der 37. SSW geboren und in 5% der Fälle (80 von 1600) betrug das Geburtsgewicht weniger als 2500g.

3.2.1 Inzidenzerhebung des Ikterus prolongatus

Anhand der Auswertung des *4-Wo.-Fragebogens (Mutter/Kind)* zeigt sich eine Inzidenz des Ikterus prolongatus von 5,6% (60 von 1065). Der von den Eltern beschriebene Ikterus prolongatus wurde in 90,7% (49 von 54) der Fälle ärztlich diagnostiziert und in 6,3% (3 von 47) stationär in einer Klinik behandelt. Bei 69,4% (34 von 49) der Kinder mit einem prolongierten Ikterus erfolgte eine Bilirubindifferenzierung.

In der Gruppe der Frühgeborenen (<37. SSW) liegt der Prozentsatz mit Ikterus prolongatus bei 24,4%. Dabei besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen Ikterus prolongatus und Frühgeburtlichkeit ($\chi^2(1) = 27.66$, $p < .001$).

Kinder mit geringem Geburtsgewicht (<2500g) haben in 2,1% der Fälle einen Ikterus prolongatus. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen konnte nicht bestätigt werden ($\chi^2(1) = 1.16$, $p = .281$).

Weiter konnte keine Beziehung zwischen dem Stillverhalten und einem aufgetretenen Ikterus prolongatus gezeigt werden. So wurden insgesamt 88,3% (1428 v. 1611) der Studienkinder während der ersten vier Wochen jemals gestillt. In der Gruppe der Kinder mit Ikterus prolongatus liegt die Rate bei 100% (60 von 60). 81,7% der Kinder mit Ikterus prolongatus wurden innerhalb der ersten vier Lebenswochen ausschließlich mit Muttermilch ernährt. Eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Variablen konnte nicht festgestellt werden ($\chi^2(1) = 5.49$, $p = .064$). Auch konnte bei einer Differenzierung des Stillverhaltens nach der ersten, zweiten, dritten und vierten Lebenswoche jeweils kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Stillverhalten und dem Auftreten eines Ikterus prolongatus nachgewiesen werden.

3.2.2 Messung der Akzeptanz der Stuhlfarbkarte als Screeningtool für die häusliche Anwendung

Die Verteilung der Stuhlfarbkarten an die Studienteilnehmer ist in 84,6% (1349 von 1595) der Fälle erfolgt. Insgesamt gaben 60,5% (909 von 1503) der Eltern an diese auch verwendet zu haben.

Auf die Frage, warum das Screeningtool nicht verwendet wurde, konnten die Teilnehmer aus mehreren Antwortoptionen auswählen (Mehrfachnennung möglich).

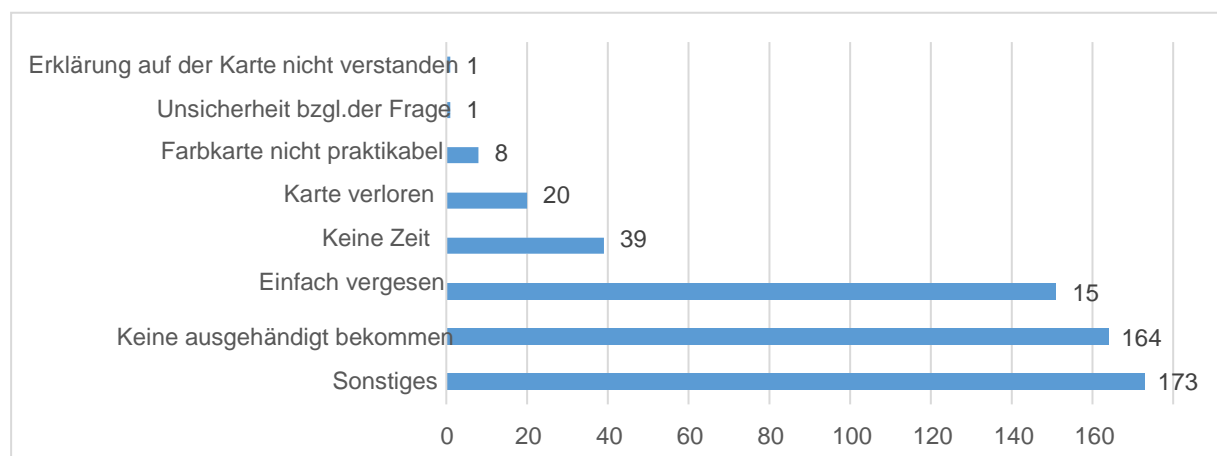


Abbildung 3: Gründe für die Nichtverwendung (n=557)

Wie in Abbildung 3 verdeutlicht sind die drei Hauptursachen für die Nichtverwendung „Vergessen“, „Keine ausgehändigt bekommen“ und „Sonstige Gründe“. Die Antwortmöglichkeiten „nicht praktikabel“, „Unsicherheit bzgl. der Frage“ und „Erklärung auf der Karte nicht verstanden“ sind nur marginal vertreten.

3.2.3 Symptome einer Neonatalen Cholestase innerhalb des Studienkollektivs

Aus dem Studienkollektiv wurde in 11 von 1421 Fällen eine Entfärbung des Kinderstuhles von den Eltern bemerkt. Ein entfärbter Stuhl trat im Mittel 9,8-mal auf (Min. 1-mal, Max. 30-mal).

Ein gleichzeitiges Auftreten von einem entfärbten Stuhl und einem Ikterus prolongatus wurde in einem Fall bemerkt (1 von 8).

Ebenso gaben die Eltern in einem Fall an, dass zusätzlich zu einem verlängerten Ikterus ein dunkelgefärbter Urin bemerkt wurde (1 von 10).

Im gesamten Studienkollektiv wurde ein dunkel gefärbter Urin bei 5,4% (77 von 1420) der Kinder von den Eltern bemerkt.

3.2.4 Konsequenzen einer auffälligen Stuhlfarbe

Eine telefonische Kontaktaufnahme war zu acht Studienteilnehmer möglich. Ein Kind wurde nachträglich ausgeschlossen, da die Mutter am Telefon erklärte, dass die Stuhlfarbe des Kindes schwarz und nicht achol war. Laut telefonischer Aussage der Mütter wiesen 2 von 7 Kindern mit einem entfärbten Stuhl zusätzlich einen Ikterus prolongatus auf. Ein bräunlicher Urin wurde von den Eltern nicht beobachtet. Auf die Frage, welche Konsequenzen die Eltern aus einem auffälligen Stuhlbefund zogen, zeigte sich, dass in 86% der Fälle (6 von 7) zuerst der Rat der Hebamme eingeholt wurde. Dabei haben die Hebammen in der Hälfte der Fälle den Eltern zu einer ärztlichen Konsultation geraten, in zwei Fällen wurde die Notwendigkeit eines Arztbesuches negiert.

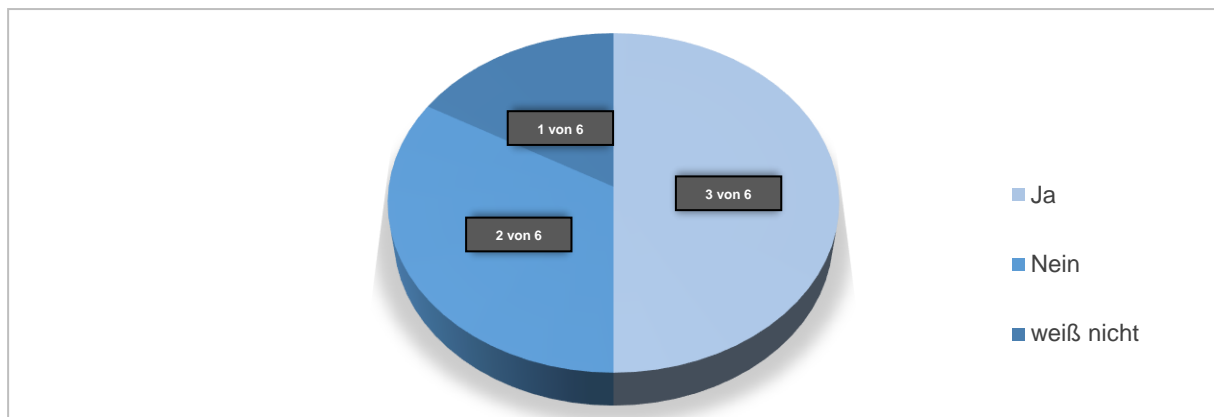


Abbildung 4: Empfehlung der Hebammen zum Arztbesuch (n=6)

3 von 7 Kindern (43%) wurden vor der regulären U3-Untersuchung ärztlichem Personal vorgestellt. Dies zeigt eine direkte Korrelation mit dem Rat der Hebamme.

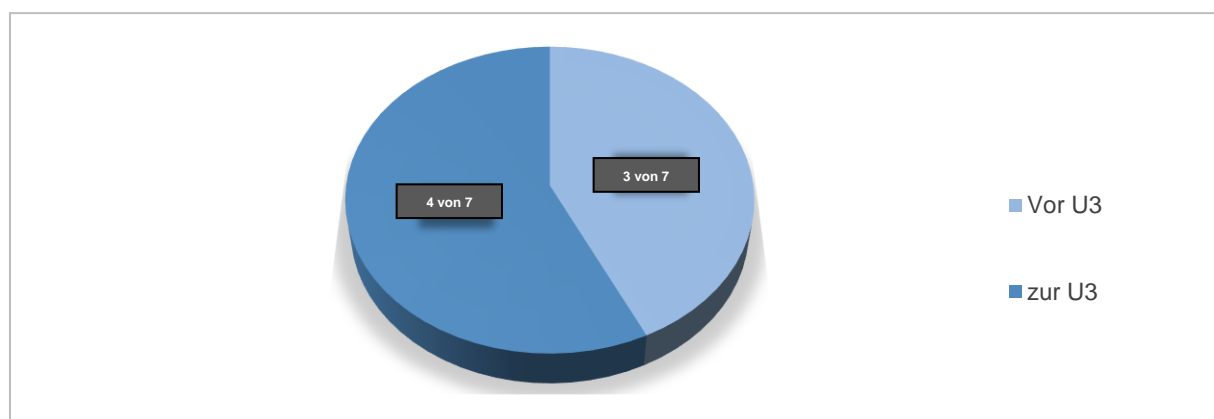


Abbildung 5: Zeitpunkt des Arztbesuches: Vor im Vgl. zur regulären U3-Untersuchung (n=7)

Ein Kind wurde am 8. Lebenstag direkt vom niedergelassenen Kinderarzt in die Klinik St. Hedwig überwiesen. Eine Laboruntersuchung mit Differenzierung des Bilirubins, AP, γ GT, ALT, AST- Bestimmung, sowie Leukozyten und Kreatinin blieb unauffällig. Es wurde die Diagnose einer Kuhmilchprotein Unverträglichkeit gestellt.

Ein weiteres Kind wurde im Alter von sechs Tagen direkt in der Ambulanz der Klinik St. Hedwig vorgestellt. Dort konnte durch den direkten Vergleich der Stuhlfarbe des Kindes eine NC ausgeschlossen werden.

Im dritten Fall, welcher noch vor der U3-Untersuchung ärztlich gesehen wurde, ist das genaue Alter des Kindes beim Arztbesuch unbekannt. Als Ursache wurden Koliken genannt, wobei im Alter von neun Monaten zusätzlich die Diagnose einer chronischen Obstipation mit Analkanalstenose gestellt wurde.

In vier Fällen erfolgte der Arztbesuch erst zur regulären U3-Untersuchung. Dabei wurde bei einem Kind eine Kuhmilchproteinunverträglichkeit diagnostiziert, bei den übrigen Kindern (3 von 4) lag zu diesem Zeitpunkt kein entfärbter Stuhl mehr vor.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in sieben Fällen mit entfärbtem Stuhl vier der Kinder als „gesund“ bewertet wurden, zweimal die Diagnose „Kuhmilchproteinunverträglichkeit“ und einmal „chronische Obstipation mit Analkanalstenose“ lautet.

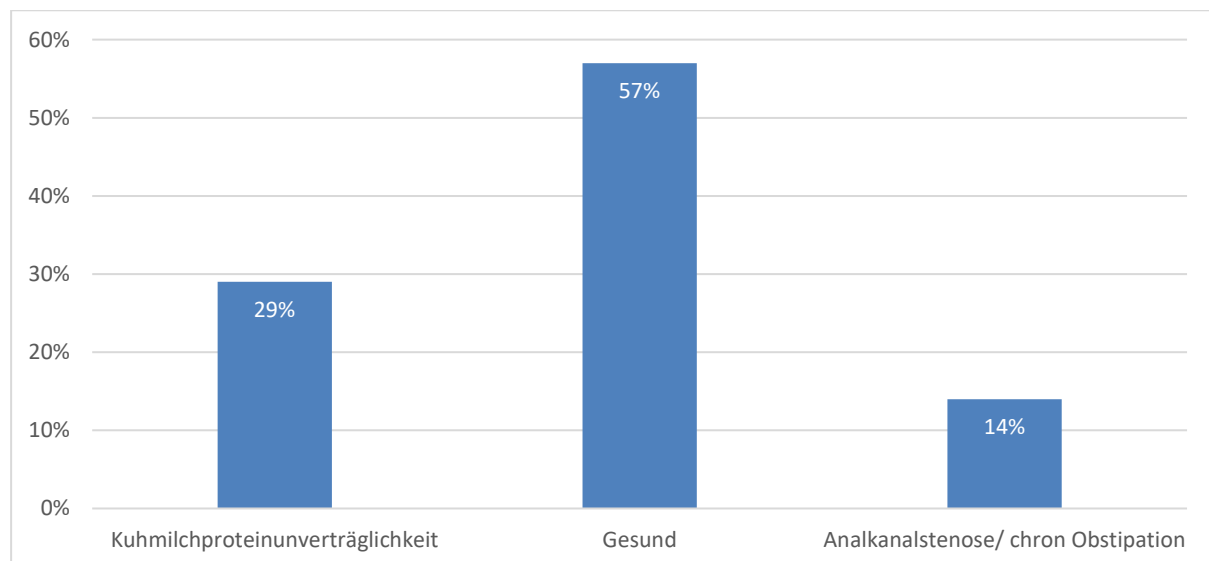


Abbildung 6: Diagnosen der Kinder mit einer acholen Stuhlfarbe (n=7)

4. Diskussion

4.1 Inzidenzerhebung des Ikterus prolongatus

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Inzidenz des Ikterus prolongatus von 5,6% für den Raum Ostbayern festgelegt werden. Dies liegt innerhalb der Spannweite veralteter Studien, welche eine Inzidenz zwischen 2,4-15% angeben (19, 20, 64). In 90,7% der Fälle gaben die Eltern an, dass die Gelbsucht durch ärztliches Personal diagnostiziert wurde. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es sich um ein valides Ergebnis handelt und nicht nur auf einer Einschätzung der Eltern beruht.

Als Risikofaktor für einen verlängerten Ikterus gelten eine Frühgeburt sowie parenterale Ernährung (61, 62). Kinder, welche nach der Geburt intensivmedizinische Betreuung benötigt haben, sind jedoch aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Somit könnte die Inzidenz des Ikterus prolongatus höher liegen.

Es ist empfohlen, dass alle Kinder mit einer Gelbsucht über die ersten beiden Lebenswochen hinaus eine Differenzierung des Bilirubins erhalten (65). Unter den Teilnehmern der KUNO-Kids Gesundheitsstudie ist dies nach Aussage der Eltern bei 69,4% der Kinder mit einem Ikterus prolongatus erfolgt. Dies spricht für eine hohe Einhaltung der Richtlinien sowie einem Bewusstsein für die Pathogenität eines Ikterus prolongatus innerhalb der Ärzteschaft.

Als Risikofaktor für einen Ikterus prolongatus gilt eine Frühgeburt (<37.Woche) (61, 62). Auch in dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftsdauer und dem Auftreten eines Ikterus prolongatus bestätigt werden ($\chi^2(1) = 27.66$, $p < .001$).

Hingegen konnte zwischen dem Gewicht des Kindes und einem Ikterus prolongatus in dieser Arbeit keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($\chi^2(1) = 1.16$, $p < .281$). Dies entspricht nicht den bereits veröffentlichten Ergebnissen (61, 66). Dabei ist anzumerken, dass das geringste Geburtsgewicht, welches innerhalb der Geburtskohorte der KUNO-Kids Studie erhoben wurde, 1650g beträgt. Steinbach und Kollegen beispielsweise zeigen einen Zusammenhang bei deutlich geringeren Geburtsgewicht (800 vs. 990g, $p = .001$) (61).

Weiter ist auffällig, dass innerhalb des Studienkollektivs keine signifikante Korrelation in Bezug auf das Stillverhalten und einem Ikterus prolongatus festgestellt werden konnte ($\chi^2(1) = 5.49$, $p = 0.064$). Allgemein ist bekannt, dass die Ernährung mit Muttermilch zu einer Hyperbilirubinämie führen kann. Einigen Publikationen vertretenen die Annahme, dass ein Ikterus prolongatus in den meisten Fällen auf einen sogenannten Muttermilchikterus zurückzuführen ist und daher bei gestillten Kindern häufiger auftritt (9, 16, 19, 64, 67). Aufgrund dieser Annahme ist beispielsweise in Kanada eine Differenzierung des Bilirubins bei gestillten Kindern erst ab einem Ikterus über die 3. Lebenswoche hinaus empfohlen (9).

Die innerhalb dieser Arbeit analysierten Daten widersprechen einer Aufteilung der Kinder mit einem verlängerten Ikterus anhand der Ernährung. Weiter unterstützt dies die in Deutschland vertretene Empfehlung, bei allen Kindern, welche einen Ikterus über die zweite Lebenswoche hinaus aufweisen, eine Bilirubindifferenzierung durchzuführen. Eine Studie von Bertini und Kollegen aus dem Jahr 2001 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bei gestillten Kindern ein Ikterus prolongatus nicht häufiger, jedoch mit höheren Bilirubinwerten auftritt (68). Die Bilirubinwerte der Kinder mit einem verlängerten Ikterus wurden innerhalb dieser Arbeit nicht erhoben, sodass hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

4.2 Akzeptanz der Stuhlfarbkarte als Screeningtool für die häusliche Anwendung

Studien aus England und den Niederlanden belegen die Notwendigkeit von Farbskalen für eine korrekte Beurteilung der Stuhlfarbe. So war eine Identifikation von pathologisch gefärbtem Stuhl sowohl durch die Eltern als auch medizinisches Personal ohne Stuhlfarbkarte nur in 1/3 - 2/3 der Fälle möglich. Im Vergleich dazu lässt sich diese Rate mit Hilfe des direkten Farbvergleiches auf 87% steigern (69, 70).

Durch einige Studien konnte bereits bestätigt werden, dass die Stuhlfarbkarte ein verlässliches, gut anwendbares und nicht-invasives Screeningverfahren für die NC darstellt (30, 58, 71). Mit einer hohen Sensitivität (76,5-89,7%) und Spezifität (99,9%) sowie einem Negativen Prädiktiven Wert von 99,9% handelt es sich um eine aussagekräftige medizinische Screeningmethode (72, 73).

Ebenso belegen Studien, dass ein Screening mittels Stuhlfarbkarte ein kostengünstiges Verfahren darstellt. Einer kanadischen Studie zufolge kostet ein

landesweites Screeningverfahren für GGA etwa 192.000 Dollar pro Jahr. Im Vergleich dazu wäre ein Screening mittels flächendeckender Bestimmung der konjugierten Bilirubin Fraktion mit 473.840 Dollar pro Jahr mehr als doppelt so teuer. Das Screening führe außerdem aufgerechnet zu einem Gewinn von 8 Lebensjahren für erkrankte Kinder (74).

Aktuell wird in Deutschland die Stuhlfarbe des Kindes innerhalb der U2 und U3-Vorsorgeuntersuchung durch den Kinderarzt erfragt (75). Negativ zu werten ist, dass die Kinder nach der Entlassung aus dem Krankenhaus bei der nächsten regulären Vorsorgeuntersuchung bereits 4-6 Wochen alt sind, so dass es zu einer Verschlechterung der Therapieprognose aufgrund einer verspäteten Diagnosestellung kommen kann. Hsiao und Kollegen zeigten auf, dass zwischen einem Erkennen des Problems und einer Kasai Operation im Schnitt 26,8 Tage vergehen (30). Zwar beziehen sich die Daten auf Taiwan, dennoch verdeutlicht dies, dass eine Identifikation von Kindern mit entfärbtem Stuhl vor dem 30. Lebenstag erfolgen sollte, um eine Operation vor dem 60. Lebenstag zu ermöglichen.

Weiter stützt sich bei diesem Vorgehen die Angabe der Stuhlfarbe des Kindes auf das Gedächtnis der Eltern und kann somit eher fehlerbehaftet sein, als ein über einen längeren Zeitraum von den Eltern zu Hause durchgeführter direkter Vergleich mittels Farbkarte (73, 76).

Im Rahmen der KUNO-Kids Gesundheitsstudie wurden die Eltern bereits kurz nach der Geburt des Kindes für die Symptome einer NC sensibilisiert und eine Stuhlfarbkarte wurde für den regelmäßigen Farbabgleich für zu Hause ausgegeben. Ziel hierbei ist es erkrankte Kinder mit Hilfe der Eltern früher auszumachen und damit eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie zukommen zu lassen.

Eine Verteilung der Stuhlfarbkarten erfolgte an 84,6% der Studienteilnehmer. Gründe hierfür liegen etwa darin, dass in einem kurzen Zeitintervall zu Beginn der Studie noch keine Farbkarten verteilt wurden. Weiter ist es möglich, dass eine Ausgabe des Screeningtools vom Studienteam versäumt wurde. In solchen Fällen, wurde diese den Eltern nachgeschickt. Allerdings konnte es dabei zu Verzögerungen kommen, so dass ein Screening innerhalb der ersten vier Lebenswochen nicht möglich war.

Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Eltern die der Elternbroschüre beigelegte Stuhlfarbkarte verloren haben (20 von 1618). Im Verlauf der KUNO-Kids Studie wurde

im Jahr 2017 zur Optimierung ein weiterer Abdruck der Farbkarte in die *Elternbroschüre* integriert.

Steigerungspotential liegt in der Rate an Eltern, die regelmäßig das Screeningtool verwendet haben (60,5%). Hierbei ist anzumerken, dass die Anwenderzahlen in anderen Studien ebenfalls unter 70% liegen (30, 72).

Als einen der drei Hauptgründe der Nichtverwendung gaben die Studienteilnehmer „vergessen“ (25%) an. Dies kann darin begründet sein, dass es sich um eine neue Methode handelt, d.h. die Eltern noch nicht an den routinemäßigen Gebrauch der Farbkarte gewöhnt sind.

Ein weiterer Grund des „Vergessens“ könnte sein, dass sich die Eltern über die Notwendigkeit der Farbkontrolle des Kinderstuhles nicht im Klaren sind. So zeigen Crofts und Kollegen, dass der Krankheitswert einer acholen Kindestuhlfärbung den Eltern vor einer Schulung nicht bekannt war (64). Obwohl bei der Ausgabe der Stuhlfarbkarte durch den Studienarzt bzw. durch das Studienteam auf die Pathogenität eines entfärbten Stuhles hingewiesen wurde, ist es möglich, dass eine einmalige Aufklärung nicht ausreichend ist.

Die Handhabung der in der Studie verwendeten Farbkarten ist bei den Eltern gut bewertet worden. Der Anteil an Studienteilnehmern, die angaben, dass die Farbkarte „unverständlich“ oder „nicht praktikabel“ sei, ist so gering, dass keine Änderung der Aufmachung des Screeningtools notwendig ist.

Da nur Mütter mit guten Deutschkenntnissen in die Studie eingeschlossen wurden, ist keine Aussage über eine etwaige sprachliche Barriere beim Verständnis der in Deutsch gehaltenen Erklärung der Stuhlfarbkarte möglich. In Kanada beispielsweise ist die Stuhlfarbkarte mit Erklärungen in zwölf verschiedenen Sprachen erhältlich (71).

4.3 Symptome einer Neonatalen Cholestase innerhalb des Studienkollektivs

Im Rahmen der KUNO-Kids Gesundheitsstudie zeigte sich laut den Eltern in 77 von 1420 Fällen ein auffällig dunkel gefärbter Urin. Allerdings ist fraglich, ob eine korrekte Beurteilung möglich ist, solange die Kinder Windeln tragen und sich der Urin mit dem Stuhl vermischt. Ein Ikterus prolongatus wurde in 60 von 1065 Fällen von den Eltern bemerkt.

Mit Hilfe der Farbskala konnte bei 11 von 1421 Kindern ein entfärbter Stuhl festgestellt werden. Um eine ungerechtfertigte Verunsicherung der Eltern zu verhindern, ist es notwendig, dass falsch-positive Ergebnisse innerhalb des Screeningverfahrens gering sind. So gibt es den Vorschlag den Farbvergleich des Kinderstuhles erst am 21. Lebenstag durchzuführen, um zusätzlich weniger falsch-positive Ergebnisse zu erhalten (65).

Wichtig ist jedoch, dass der Farbabgleich nicht als alleiniges Ausschlusskriterium einer NC gewertet werden darf. So kann es beispielsweise unter cholestatischen Bedingungen aufgrund der Dunkelfärbung des Urins zu einer nachträglichen Anfärbung des Stuhls in der Windel kommen (24). Aus diesem Grund sollten die Eltern auf alle drei Hauptsymptome einer neonatalen Cholestase achten und bei einem auffälligen Befund zeitnah einen Kinderarzt konsultieren.

4.4 Konsequenzen einer auffälligen Stuhlfarbe

Eine verspätete Diagnose der GGA, führt zu einer schlechteren Prognose der Kasai Operation und somit häufiger zu einer Lebertransplantation in jungen Jahren (6, 7). Groß angelegte Studien aus Taiwan konnten zeigen, dass es seit der Einführung des Screenings mittels Stuhlfarbkarte zu einem deutlichen Anstieg der Überlebensrate mit eigener Leber sowie einen Rückgang an Lebertransplantationen und der Hospitalisierungszeit der Kinder kam (30, 77). Aktuell ist die GGA für 40% der kindlichen Lebertransplantationen verantwortlich (1, 23, 34, 35). Eine Studie aus Frankreich postuliert, dass 5,7% aller Lebertransplantationen in Frankreich bei Kindern

unter 16 Jahren verhindert werden könnten, wenn alle an GGA erkrankten Kinder die notwendige Operation vor dem 46. Lebensjahr erhalten würden (6).

Besonders im Zentrum dieser Arbeit steht die Frage, wie die Eltern mit einer acholen Färbung des Kinderstuhls umgehen und zu welchem Zeitpunkt eine ärztliche Konsultation erfolgt.

Laut Angaben des 4-Wo.-Fragebogens der KUNO-Kids Gesundheitsstudie wurde ein entfärbter Stuhl in 11 Fällen von den Eltern bemerkt. Mittels Telefoninterview mit acht Eltern, konnte in sieben Fällen die Aussage verifiziert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass die Eltern sich im nächsten Schritt bei einer auffälligen Stuhlfärbung nicht direkt an ärztliches Personal wenden, obwohl sie sowohl im Krankenhaus als auch in der Erläuterung auf der ausgegebenen Stuhlfarbkarte darüber informiert wurden bei einem pathologischen Befund sich direkt an ärztliches Personal zu wenden. Stattdessen holten sich die Eltern in 86% der Fälle zuvor den Rat der Hebamme ein.

Dabei steht besonders im Vordergrund, dass die Eltern sich nicht nur von der Hebamme beraten ließen, sondern deren Rat auch befolgt haben. In der Hälfte der Fälle riet die Hebamme ärztliches Personal zu konsultieren. Jedoch führte in zwei Fällen die Negation der Notwendigkeit eines Arztbesuches dazu, dass die Eltern bis zur regulären U3-Vorsorgeuntersuchung abgewartet haben. Folglich hat der Rat der Hebamme einen frühzeitigen Arztbesuch und damit mögliche notwendige weiterführende Diagnostik verhindert. Zusammenfassend wurden drei Kinder vor der U3-Untersuchung ärztlich gesehen und vier Kinder erst zum routinemäßigem Vorsorgetermin.

Die mangelnde Schulung der Hebammen zeigt sich als zentraler Punkt dieser Arbeit. Die Hebammen haben demnach den Krankheitswert und die Gefahr der Diagnoseverzögerung bei einer GGA nicht immer erkannt und deshalb einen falschen Rat erteilt. Gerade weil die Hebammen die ersten Ansprechpartner für die Eltern darstellen, ist es notwendig, dass diese für die Symptome einer NC sensibilisiert sind und die Eltern an ärztliches Personal verweisen, damit eine notwendige weiterführende Diagnostik und Therapie frühzeitig eingeleitet werden kann.

Das Screeningverfahren ist nur sinnvoll, wenn die Eltern auch die richtigen Konsequenzen aus einem auffälligen Ergebnis ziehen. Dabei ist es zum einen wichtig, dass Eltern gut geschult werden und zum anderen einen kompetenten und

leitliniengerechten Rat durch die Hebamme erhalten. Um zu gewährleisten, dass die Eltern eine richtige Beratung in Bezug auf die Verwendung der Stuhlfarbkarten erhalten, ist auch eine Einweisung der Hebammen in das Screeningtool sinnvoll. So wurde etwa bei der Etablierung des Screeningverfahrens in Kanada vorgegangen (71).

Unter den Kindern, bei denen die Eltern einen entfärbten Stuhl bemerkt hatten, wurde bei keinem Kind die Diagnose GGA gestellt. Dieses Ergebnis war aufgrund der geringen Inzidenz zu erwarten. Vier der Kinder wurden durch den Kinderarzt als „gesund“ beschrieben, zweimal lautete die Diagnose „Kuhmilchunverträglichkeit“ und einmal „Chron. Obstipation mit Analkanalstenose“. Folglich könnte argumentiert werden, dass die Einschätzung der Hebamme richtig war. Es ist jedoch im Gegenteil wichtig, dass die von den Eltern bemerkten Symptome ernstgenommen und mögliche diagnostische Maßnahmen frühzeitig durch geschultes ärztliches Personal eingeleitet werden. Bereits in mehreren Studien ist beschrieben, dass an GGA erkrankten Kinder zunächst keine Krankheitsanzeichen zeigen, daher sollten im Screeningverfahren aufgefallene Normabweichungen ernstgenommen werden (20, 42-44).

4.5 Stärken und Limitationen

Besonders die große Studienpopulation der KUNO-Kids Gesundheitsstudie bietet die Möglichkeit aussagekräftige Rückschlüsse auf die gesundheitliche und soziale Entwicklung von Kindern im Raum Ostbayern zu treffen. So konnten 1618 Studienteilnehmer in die Auswertung dieses Teilprojektes eingeschlossen werden. Das Studiendesign mit mehrmaligen Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten erlauben einen detaillierten Einblick in die Entwicklung der Kinder.

Allerdings kommt es aufgrund der Studienvoraussetzungen zu einer gewissen Selektionsbias. So werden etwa Kinder, welche nach der Geburt intensivmedizinisch behandelt werden mussten, nicht in das Studienkollektiv aufgenommen.

Gleichzeitig ist bei der Auswertung der Fragebögen zu beachten, dass es bei der Beantwortung zu Missverständnissen kommen kann. Um dieses Risiko zu minimieren, sind gute Deutschkenntnisse eine Voraussetzung zur Teilnahme.

Besonders zu Beginn der Studie kam es bei der Zusendung der Fragebögen zu Zeitverzögerungen, so dass bei der Beantwortung gegebenenfalls Details aus dem Gedächtnis falsch wiedergegeben wurden. Zur zusätzlichen Verifizierung wurde mit den Eltern, welche angaben, dass ihr Kind eine achole Stuhlfarbe aufgewiesen hat, ein Telefoninterview geführt. Dabei zeigte sich eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Analyse der Fragebögen im Vergleich zum Telefoninterview. Allerdings ist anzumerken, dass bei der Durchführung des Interviews seit Geburt des Kindes bis zu 2 Jahre vergangen waren.

Innerhalb dieses Studienkollektivs verhinderte der Rat der Hebamme in zwei Fällen eine frühzeitige ärztliche Konsultation. Da es sich jedoch um eine sehr kleine Stichprobe an Hebammen handelt, kann nicht auf den Wissenstand über die Pathogenität cholestatisch bedingter Symptome für den gesamten Berufsstand rückgeschlossen werden.

4.6 Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit fiel auf, dass unter gestillten Kindern ein Ikterus prolongatus nicht signifikant häufiger auftritt. Es wäre interessant zu überprüfen, ob mit Muttermilch ernährte Kinder zwar genauso häufig einen verlängerten Ikterus haben, dafür aber erhöhte Bilirubinwerte aufweisen.

Eine Etablierung eines landesweiten Registrierzentrums für Kinder mit GGA würde die Möglichkeit schaffen, das diagnostische sowie therapeutische Vorgehen in der Bundesrepublik Deutschland zu vergleichen. Dies wird etwa in Japan seit dem Jahr 1989 praktiziert (45).

Anhand dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass die Stuhlfarbkarte ein einfach anzuwendendes Screeningverfahren ist, folglich keine Änderung des Designs nötig ist. Lediglich die Frage nach einer sprachlichen Barriere sollte bei der zukünftigen Beschreibung der Farbkarte berücksichtigt werden.

Im nächsten Schritt sollte überlegt werden, wie die Anzahl korrekter Anwender erhöht werden kann. In $\frac{1}{4}$ der Fälle haben die Eltern die Verwendung der Stuhlfarbkarte vergessen. Ein Verbesserungsvorschlag wäre hier etwa eine Erinnerungsfunktion per Smartphone App. In Kanada zum Beispiel werden die Eltern einmal am Tag für einen Monat darauf aufmerksam gemacht den Stuhl des Kindes zu kontrollieren (71). Weiter könnte beispielsweise die Hebammen während der Nachsorgetermine die Eltern daran erinnern die Stuhlfarbe im Auge zu behalten.

Die Eltern erhalten während des Krankenhausaufenthaltes einige Broschüren, sodass die Stuhlfarbkarte leicht verloren gehen kann. So wäre zu überlegen das Screeningtool direkt in das Untersuchungsheft des Kindes zu integrieren, wie es etwa in Taiwan seit 2004 praktiziert wird (30). Von Vorteil hierbei ist, dass in Deutschland alle Kinder nach der Geburt ein Untersuchungsheft erhalten. Zusätzlich bietet eine integrierte Farbkarte die Möglichkeit, dass bei künftigen Arztbesuchen die Färbung des Kinderstuhls bereits dokumentiert ist.

Eine Alternative zur gedruckten Stuhlfarbkarte bietet beispielsweise eine in Japan entwickelte kostenlose iPhone App „Baby Pooh“, die mit einer Sensitivität von 100%

(7/7) und einer Spezifität von 89% (24/26) die Stuhlfarbe des Kindes richtig erkennt (78). Allerdings fehlen hierzu noch großangelegte Studien, die einen Vergleich zu der gedruckten Form ermöglichen. Im Rahmen der KUNO-Kids Gesundheitsstudie wurde bereits eine App entwickelt, welche zukünftig von den Studienteilnehmern ebenfalls genutzt werden soll.

Des weitern ist es wichtig, die Eltern für die Symptome einer NC zu sensibilisieren und über die Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung aufzuklären. In einer Studie aus der Schweiz wird offensichtlich, dass 98% der Eltern zuvor noch nie von der GGA und den Krankheitssymptomen einer NC gehört haben (24). Aus diesem Grund sollte eine ausführliche Elternschulung beispielsweise bereits im Krankenhaus während der U2-Untersuchung erfolgen. Auch sollte in der Bevölkerung ein Bewusstsein für die Krankheitssymptome einer NC geschaffen werden, beispielsweise durch Broschüren und ausliegendes Infomaterial in den Arztpraxen. In Frankreich gibt es bereits eine Video-Kampagne, welche über das Internetportal „youtube“ zu einer breiten Aufklärung der Bevölkerung führen soll (24, 79).

In der Analyse dieser Arbeit fiel besonders das mangelnde Wissen der Hebammen in Bezug auf die Anzeichen einer NC negativ auf. Da es sich um eine sehr kleine Stichprobe an Hebammen handelt, wäre es interessant zu erheben, wie hoch der Wissensstand über die Pathogenität und die Anzeichen einer NC innerhalb der Berufsgruppe der Hebammen tatsächlich ist. Dies sollte dazu führen, gezielte Schulungen anzubieten, um eine fundierte Beratung der Eltern durch die Hebammen zu gewährleisten.

5. Zusammenfassung

Obwohl die Neonatale Cholestase (NC) europaweit der häufigste Grund für eine Lebertransplantation bei Kindern unter 2 Jahren ist, werden die Symptome (prolongierter Ikterus, entfärbter Stuhl, dunkler Urin) oft übersehen oder als nicht pathologisch gewertet, sodass es zu einer Verzögerung der Diagnostik und Therapie kommt.

Die Gallengangatresie (GGA) ist die häufigste zugrundeliegende Erkrankung, welche eine NC bedingt. Unbehandelt führt eine GGA aufgrund der progredienten Obstruktion der Gallenwege innerhalb von zwei Jahren zum Tod des Kindes. Therapeutisch wird mittels der Operation nach Kasai im palliativen Ansatz eine Drainage der Galle ermöglicht, sodass die Kinder länger mit eigener Leber überleben können. Allerdings ist bei einem fortgeschrittenen Fibrosestadium eine Operation nicht mehr erfolgreich. Daher ist es nötig, dass Kinder mit GGA vor dem 60. Lebensstag eine Operation erhalten. Dennoch findet die Diagnosestellung oft verzögert statt.

Ein Hauptsymptom einer NC ist ein Ikterus prolongatus. Da hierzu keine aktuelle Inzidenz im Raum Ostbayern bekannt ist, wurde diese im Rahmen dieser Dissertation ermittelt. In die Analyse flossen die Daten des *Basisinterviews* und des *4-Wo.-Fragebogens* der KUNO-Kids Gesundheitsstudie. Dabei konnte unter 1065 Kindern eine Inzidenz von 5.6% im Raum Ostbayern ermittelt werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Ikterus prolongatus und einer Frühgeburtlichkeit, jedoch keine Korrelation bezüglich eines geringen Geburtsgewichts. Interessant ist ebenso, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten Gelbsucht und dem Stillverhalten messbar ist. Somit tritt in dieser Studienpopulation unter gestillten Kindern ein Ikterus prolongatus, entgegen anderer Studien, nicht häufiger auf.

Die leitliniengerecht durchgeführte Differenzierung des Bilirubins bei Kindern mit einem Ikterus über die zweite Lebenswoche hinaus, erfolgte innerhalb des Studienkollektivs in 69,4% der Fälle.

Um Kinder mit einer GGA frühzeitig zu identifizieren, konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden, dass eine Farbskala mit den verschiedenen Stuhlfärbungen von gesund bis pathologisch eine einfach anzuwendende und verlässliche Methode darstellt. Seit dem Jahr 2015 ist auch in Deutschland ein solches Screeningverfahren

eingeführt, wobei die Eltern während der U2- und U3-Vorsorgeuntersuchung nach der Färbung des Kinderstuhls gefragt werden. Die Einschätzung stützt sich hierbei allerdings nur auf die Erinnerung der Eltern. Zudem sind die Kinder bei der U3-Untersuchung bereits 4-6 Wochen alt, sodass es zu einer Verzögerung der definitiven Diagnosestellung und Therapie kommen kann.

Im Zusammenhang mit der KUNO-Kids Gesundheitsstudie wurde im Vergleich dazu ein von den Eltern regelmäßig zu Hause durchgeführtes Screeningverfahren mittels Stuhlfarbkarte etabliert. Die Studienteilnehmer wurden bereits im Krankenhaus auf die Symptome einer NC aufmerksam gemacht. Weiter wurde eine Stuhlfarbkarte mit der Anweisung ausgegeben, den Kinderstuhl regelmäßig zu vergleichen und bei Auffälligkeiten ärztliches Personal aufzusuchen. Mittels des *4-Wo.-Fragebogens* der KUNO-Kids Studie konnte im Verlauf bestätigt werden, dass 60,5% der Teilnehmer die Farbkarte regelmäßig verwendet haben. Als Hauptgrund der Nichtverwendung wurde „vergessen“ angegeben, ansonsten hatten die Eltern keine Probleme mit der Anwendung und Aufmachung des Screeningtools.

Innerhalb des Studienkollektivs bemerkten die Eltern in 11 Fällen eine Entfärbung des Kinderstuhls, in 77 Fällen einen dunklen Urin und 60 Mal einen verlängerten Ikterus. Besonders im Mittelpunkt der Arbeit steht die Frage, ob mit Hilfe der Eltern Kindern mit einer pathologischen Stuhlfarbe identifiziert werden können und dies folglich zu einer früheren ärztliche Konsultation führt. Hierzu konnte ein Telefoninterview mit acht Eltern geführt werden, welche angeben hatten, dass ihr Kind einen entfärbten Stuhl aufgewiesen hat (ein Fall musste aufgrund einer falschen Angabe bzgl. der Stuhlfarbe nachträglich ausgeschlossen werden).

Ein zentraler Punkt der Auswertung ist die Rolle der Hebamme. 86% (6 von 7) der Eltern holten statt bei einem entfärbten Stuhl ärztliches Personal aufzusuchen, den Rat der Hebamme ein und befolgten diesen. Demnach wurden die Eltern in der Hälfte der Fälle von der Hebamme an ärztliches Personal verwiesen, in zwei Fällen wurde jedoch die Notwendigkeit eines Arztbesuches negiert. Demnach wurden drei Kinder vor der U3-Untersuchung ärztlich gesehen und vier Kinder erst zum regulären Untersuchungstermin.

Bei keinem der Kinder mit einem entfärbten Stuhl wurde eine GAA diagnostiziert. In vier Fällen wurde ärztlich bestätigt, dass das Kind „gesund“ ist, zweimal wurde die Diagnose „Kuhmilchproteinunverträglichkeit“ und einmal „Chronische Obstipation mit Analkanalstenose“ gestellt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Screeningverfahren mittels Stuhlfarbkarte von den Eltern zu Hause gut umgesetzt wird.

Es besteht jedoch dahingehend Verbesserungsbedarf, dass nach Identifikation eines entfärbten Stuhls ohne Zeitverzögerung eine ärztliche Konsultation erfolgen muss. Hier ist der Ansatzpunkt für eine weitreichende Aufklärungskampagne, um in der Bevölkerung ein Bewusstsein über die Pathogenität von cholestatisch bedingten Symptomen und der Notwendigkeit einer frühen Diagnostik zu schaffen.

Zentral zeigt sich in dieser Arbeit die Rolle der Hebammen. Da es sich nur um eine kleine Studiengruppe handelt, sollte im nächsten Schritt herausgefunden werden, wie der Wissensstand innerhalb der Berufsgruppe ist, um gezielt Fortbildungen anzubieten.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung des Gesamtbilirubins im Serum	5
Abbildung 2: Schematischer Ablauf der KUNO-Kids Gesundheitsstudie	13
Abbildung 3: Gründe für die Nichtverwendung (n=557)	20
Abbildung 4: Empfehlung der Hebammen zum Arztbesuch (n=6)	22
Abbildung 5: Zeitpunkt des Arztbesuches: Vor im Vgl. zur regulären U3-Untersuchung (n=7)	22
Abbildung 6: Diagnosen der Kinder mit einer acholen Stuhlfarbe (n=7).....	23

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Ursachen für eine Neonatale Cholestase	7
Tabelle 2: 4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind, Zwilling) Fragen 52-53	14
Tabelle 3: 4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind, Zwilling) Fragen 54, 59, 60	16
Tabelle 4: 4-Wo.-Fragebogen (Mutter/Kind, Zwilling) Fragen 56-57	16

6.3 Stuhlfarbkarte

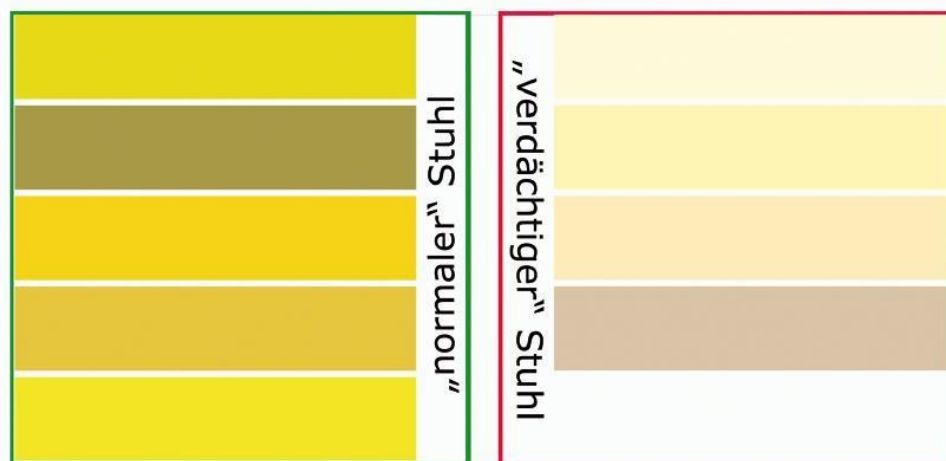


Stuhlfarbkarte

Bei Neugeborenen ist eine Gelbverfärbung der Haut und/oder der Augen sehr häufig und ganz normal. In seltenen Fällen kann die Gelbverfärbung aber auch einmal Ausdruck einer Leber- oder Gallenweegeerkrankung sein. Eine solche Erkrankung muss früh erkannt werden. Dazu ist es sehr hilfreich regelmäßig die Farbe des Stuhls Ihres Kindes zu beurteilen. Wir möchten Sie daher bitten von jetzt an bis Ihr Kind 4 Wochen alt ist, die Stuhlfarbkarte Ihres Kindes anhand der unten abgebildeten Farbskala zu beurteilen. Auf der linken Skala finden sich „normale“, rechts „verdächtige“ Stuhlfarben. Bitte machen Sie für jeden verdächtigen Stuhl einen Strich in das dafür vorgesehene Feld (s. u.). Der Urin bei Neugeborenen ist meist „wasserklar“. Bei Leber- oder Gallenweegeerkrankungen findet er sich aber öfter gelb gefärbt (wie bei Erwachsenen normal). Machen Sie bitte unten ein Kreuz wenn das bei Ihrem Kind der Fall ist. Bei verdächtiger Urin- und/oder Stuhlfarbe lassen Sie bitte bei Ihrem Kinder-/Hausarzt oder in der KUNO-Klinik St. Hedwig zeitnah den gelben Farbstoff im Blut „differenziert“ (direktes Bilirubin) messen. In jedem Fall senden Sie bitte diese Beilage zusammen mit dem „4-Wo.-Fragebogen“ der KUNO-Kids-Studie an uns zurück.

Herzlichen Dank

Ihr KUNO-Kids-Team aus Regensburg



Modifiziert und mit Genehmigung der Children's Liver Disease Foundation, UK

Bitte machen Sie hier ein Kreuz, wenn der Urin Ihres Kindes mehrfach deutlich gelb gefärbt war.

Mit freundlicher Unterstützung durch



Bitte machen Sie in dieses Feld einen Strich für jeden Stuhl mit einer „verdächtigen“ Farbe.

6.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bzgl.	Bezüglich
F.	Frage
GGA	Extrahepatische Gallengangatresie
Ggf.	Gegebenenfalls
γ GT	Gamma-Glutamyltransferase
Jährl.	Jährlich
Max.	Maximum
Min.	Minimum
NC	Neonatale Cholestase
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
s.	siehe
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
Vgl.	Vergleich
Wo.	Woche
χ^2	Chi-Quadrat Test

7. Literaturverzeichnis

Literatur

1. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *Journal of Hepatology* 2016; 65(3):631–42. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.032.
2. European Liver Transplant Registry-Indication in 2-18 yrs Patients (1988-2015). Verfügbar unter: <http://www.eltr.org/Pediatric-transplantation.html>.
3. Hung P-Y, Chen C-C, Chen W-J, Lai H-S, Hsu W-M, Lee P-H et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(2):190–5. doi: 10.1097/01.mpg.0000189339.92891.64.
4. Kong Y-Y, Zhao J-Q, Wang J, Qiu L, Yang H-H, Diao M et al. Modified stool color card with digital images was efficient and feasible for early detection of biliary atresia-a pilot study in Beijing, China. *World J Pediatr* 2016; 12(4):415–20. doi: 10.1007/s12519-016-0061-7.
5. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; 374(9702):1704–13. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6.
6. Serinet M-O, Wildhaber BE, Broue P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: A rational basis for biliary atresia screening. *PEDIATRICS* 2009; 123(5):1280–6. doi: 10.1542/peds.2008-1949.
7. Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* 2015; 45(7):813–8. doi: 10.1007/s00595-014-1024-z.
8. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(2):115–28.

9. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1):154–68. doi: 10.1097/MPG.0000000000001334.
10. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(4):391–4.
11. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172(3):367–79. doi: 10.1503/cmaj.1040752.
12. Clinical chemistry and physiology of bilirubin. *Semin Liver Dis* 1994; 14(4):346–51. doi: 10.1055/s-2007-1007326.
13. Fevery J, Blanckaert N. What can we learn from analysis of serum bilirubin? *Journal of Hepatology* 1986; 2(1):113–21. doi: 10.1016/s0168-8278(86)80014-9.
14. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
15. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health* 2016; 45(5):558–68.
16. Gourley GR. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7(2):135–41.
17. Rosenthal P, Blanckaert N, Kabra PM, Thaler MM. Formation of bilirubin conjugates in human newborns. *Pediatr Res* 1986; 20(10):947–50. doi: 10.1203/00006450-198610000-00010.
18. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *PEDIATRICS* 1986; 78(5):837–43.
19. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. *Arch Dis Child* 1978; 53(6):506–7.
20. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: Implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995; 310(6988):1172–3.

21. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr* 2014; 2:65. doi: 10.3389/fped.2014.00065.
22. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007; 46(2):566–81. doi: 10.1002/hep.21790.
23. Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(2):167–75. doi: 10.1097/MPG.0000000000000755.
24. Borgeat M, Korff S, Wildhaber BE. Newborn biliary atresia screening with the stool colour card: a questionnaire survey of parents. *BMJ Paediatr Open* 2018; 2(1):e000269. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000269.
25. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr* 2001; 90(1):88–92.
26. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015; 15:192. doi: 10.1186/s12887-015-0506-5.
27. Stormon MO, Dorney SF, Kamath KR, O'Loughlin EV, Gaskin KJ. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37(1):47–50.
28. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(4):344–54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318282a913.
29. Livesey E, Cortina Borja M, Sharif K, Alizai N, McClean P, Kelly D et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(6):F451-5. doi: 10.1136/adc.2009.159780.
30. Hsiao C-H, Chang M-H, Chen H-L, Lee H-C, Wu T-C, Lin C-C et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; 47(4):1233–40. doi: 10.1002/hep.22182.

31. Chiu C-Y, Chen P-H, Chan C-F, Chang M-H, Wu T-C. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey. *The Journal of Pediatrics* 2013; 163(1):100-3.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.085.
32. Orphanet Drugs Datenerhebung. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben- 01.2020. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf.
33. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 1:S11-6. doi: 10.1097/00005176-200207001-00005.
34. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016; 73:1–9. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.005.
35. Couturier L, Jarvis C, Rousseau H, Jimenez V. Biliary atresia. *Can Fam Physician* 2015; 61(11):965–8.
36. Petersen C, Kuske M, Bruns E, Biermanns D, Wussow PV, Mildenerger H. Progress in developing animal models for biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8(3):137–41. doi: 10.1055/s-2008-1071140.
37. Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, Tucker RM, Fontenot AP, Mack CL. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells. *Hepatology* 2012; 55(4):1130–8. doi: 10.1002/hep.24807.
38. Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, Jurkiewicz D, Rand EB, Pawlowska J et al. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(4):886–95. doi: 10.1002/ajmg.a.33332.
39. Cheng G, Tang CS-M, Wong EH-M, Cheng WW-C, So M-T, Miao X et al. Common genetic variants regulating ADD3 gene expression alter biliary atresia risk. *Journal of Hepatology* 2013; 59(6):1285–91. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.021.
40. Wada H, Muraji T, Yokoi A, Okamoto T, Sato S, Takamizawa S et al. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: A

- regional survey of over 20 years. *J Pediatr Surg* 2007; 42(12):2090–2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.08.035.
41. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *PEDIATRICS* 2011; 128(6):e1428-33. doi: 10.1542/peds.2011-1869.
 42. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *The Journal of Pediatrics* 2006; 149(3):393–400. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.05.030.
 43. Goodhue C, Fenlon M, Wang KS. Newborn screening for biliary atresia in the United States. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(12):1315–8. doi: 10.1007/s00383-017-4159-3.
 44. Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12(2):54–65.
 45. Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(12):1319–25. doi: 10.1007/s00383-017-4160-x.
 46. Wang KS. Newborn Screening for Biliary Atresia. *PEDIATRICS* 2015; 136(6):e1663-9. doi: 10.1542/peds.2015-3570.
 47. Davenport M, Ure BM, Petersen C, Kobayashi H. Surgery for biliary atresia--is there a European consensus? *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17(3):180–3. doi: 10.1055/s-2007-965147.
 48. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: 20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(4):443–50.
 49. Chardot C, Buet C, Serinet M-O, Golmard J-L, Lachaux A, Roquelaure B et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *Journal of Hepatology* 2013; 58(6):1209–17. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.040.
 50. Davenport M, Caponcelli E, Livesey E, Hadzic N, Howard E. Surgical outcome in biliary atresia: etiology affects the influence of age at surgery. *Ann Surg* 2008; 247(4):694–8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181638627.

51. Superina R, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman F et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg* 2011; 254(4):577–85. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182300950.
52. Pape L, Olsson K, Petersen C, Wasilewski R von, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. *Liver Transpl* 2009; 15(8):876–82. doi: 10.1002/lt.21711.
53. Caudle SE, Katzenstein JM, Karpen SJ, McLin VA. Language and motor skills are impaired in infants with biliary atresia before transplantation. *The Journal of Pediatrics* 2010; 156(6):936-940.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.014.
54. DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, Haber BA, Shneider BL, Whittington PF et al. Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium. *Hepatology* 2007; 46(5):1632–8. doi: 10.1002/hep.21923.
55. Wadhvani SI, Turmelle YP, Nagy R, Lowell J, Dillon P, Shepherd RW. Prolonged neonatal jaundice and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *PEDIATRICS* 2008; 121(5):e1438-40. doi: 10.1542/peds.2007-2709.
56. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(3):299–307. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181633562.
57. Mezina A, Karpen SJ. Genetic contributors and modifiers of biliary atresia. *Dig Dis* 2015; 33(3):408–14. doi: 10.1159/000371694.
58. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340:c2409. doi: 10.1136/bmj.c2409.
59. Morinville V, Ahmed N, Ibberson C, Kovacs L, Kaczorowski J, Bryan S et al. Home-Based Screening for Biliary Atresia Using Infant Stool Color Cards in Canada: Quebec Feasibility Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(4):536–41. doi: 10.1097/MPG.0000000000001042.

60. Schreiber RA, Masucci L, Kaczorowski J, Collet JP, Lutley P, Espinosa V et al. Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards: a large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis. *J Med Screen* 2014; 21(3):126–32. doi: 10.1177/0969141314542115.
61. Steinbach M, Clark RH, Kelleher AS, Flores C, White R, Chace DH et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant. *J Perinatol* 2008; 28(2):129–35. doi: 10.1038/sj.jp.7211889.
62. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004; 28(5):348–55. doi: 10.1053/j.semperi.2004.09.008.
63. Brandstetter S, Toncheva AA, Niggel J, Wolff C, Gran S, Seelbach-Göbel B et al. KUNO-Kids birth cohort study: rationale, design, and cohort description. *Mol Cell Pediatr* 2019; 6(1):1. doi: 10.1186/s40348-018-0088-z.
64. Crofts DJ, Michel VJ, Rigby AS, Tanner MS, Hall DM, Bonham JR. Assessment of stool colour in community management of prolonged jaundice in infancy. *Acta Paediatr* 1999; 88(9):969–74. doi: 10.1080/08035259950168478.
65. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child* 1995; 72(1):90–2. doi: 10.1136/adc.72.1.90.
66. Siu SL, Chan LW, Kwong AN. Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Med J* 2018; 24(3):270–6. doi: 10.12809/hkmj176990.
67. Weng Y-H, Cheng S-W, Yang C-Y, Chiu Y-W. Risk assessment of prolonged jaundice in infants at one month of age: A prospective cohort study. *Sci Rep* 2018; 8(1):14824. doi: 10.1038/s41598-018-33249-6.
68. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *PEDIATRICS* 2001; 107(3):E41. doi: 10.1542/peds.107.3.e41.
69. Bakshi B, Sutcliffe A, Akindolie M, Vadamalayan B, John S, Arkley C et al. How reliably can paediatric professionals identify pale stool from cholestatic

- newborns? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97(5):F385-7. doi: 10.1136/fetalneonatal-2010-209700.
70. Witt M, Lindeboom J, Wijnja C, Kesler A, Keyzer-Dekker CMG, Verkade HJ et al. Early Detection of Neonatal Cholestasis: Inadequate Assessment of Stool Color by Parents and Primary Healthcare Doctors. Eur J Pediatr Surg 2016; 26(1):67–73. doi: 10.1055/s-0035-1566101.
71. Woolfson JP, Schreiber RA, Butler AE, MacFarlane J, Kaczorowski J, Masucci L et al. Province-wide Biliary Atresia Home Screening Program in British Columbia: Evaluation of First 2 Years. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66(6):845–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001950.
72. Chen S-M, Chang M-H, Du J-C, Lin C-C, Chen A-C, Lee H-C et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. PEDIATRICS 2006; 117(4):1147–54. doi: 10.1542/peds.2005-1267.
73. Gu Y-H, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. The Journal of Pediatrics 2015; 166(4):897-902.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.063.
74. Masucci L, Schreiber RA, Kaczorowski J, Collet JP, Bryan S. Universal screening of newborns for biliary atresia: Cost-effectiveness of alternative strategies. J Med Screen 2019; 26(3):113–9. doi: 10.1177/0969141319832039.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung); Juni 2015/2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf.
76. Lien T-H, Chang M-H, Wu J-F, Chen H-L, Lee H-C, Chen A-C et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. Hepatology 2011; 53(1):202–8. doi: 10.1002/hep.24023.

77. Lee M, Chen SC-C, Yang H-Y, Huang J-H, Yeung C-Y, Lee H-C. Infant Stool Color Card Screening Helps Reduce the Hospitalization Rate and Mortality of Biliary Atresia: A 14-Year Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(12):e3166. doi: 10.1097/MD.0000000000003166.
78. Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, Obatake M, Urayama KY, Nakano S et al. An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia screening. *Pediatr Surg Int* 2017. doi: 10.1007/s00383-017-4146-8.
79. La minute blonde pour l'Alerte jaune !; 2014. Verfügbar unter: <https://www.youtube.com/watch?v=XsSXmR4u2uM>.

8. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Betreuer Dr. Thomas Lang und bei meinem Doktorvater Prof Dr. Michael Melter für die gute und motivierende Betreuung, Beratung und Korrektur meiner Arbeit.

Zudem bedanke ich mich bei Prof. Dr. Michael Kabesch, für die gute Betreuung während des Wissenschaftssemesters.

Weiter möchte ich mich bei Frau Dr. Susanne Brandstetter für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Außerdem möchte ich dem ganzen Studienteam der KUNO Kids Gesundheitsstudie und den Studienkoordinatorinnen für die gute Zusammenarbeit Danke sagen.

Darüber hinaus möchte ich mich von ganzem Herzen für die Unterstützung meiner Familie bedanken, die mich stets motivierend durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit und meines gesamten Studiums begleitet hat.