

Hypoglykämie-Erfassung in Gebärkliniken

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie

Prof. Dr. med. Emilio Bossi¹⁾, Dres. med. Diego Mieth²⁾, Claude Bachmann³⁾, Dr. chem. Gérald Lacourt †⁴⁾, Dr. med. Jean-Léopold Micheli⁵⁾,

Einführung

Nach der Geburt wird der ununterbrochene Nahrungsstrom über die Plazenta durch eine intermittierende Nahrungszufuhr über den Magendarmtrakt abgelöst. Die Überbrückung der Energiezufuhr erfolgt durch Freisetzung von endogenen Brennstoffen, vorwiegend Glukose (durch Spaltung von Leberglykogen) und freie Fettsäuren (aus dem Fettgewebe). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass normalgewichtige Termingeborene aus freien Fettsäuren Ketokörper erzeugen können. Es ist auch bewiesen, dass das Gehirn des Neugeborenen Ketokörper (Azetessigsäure und β -Hydroxibuttersäure) für den Energiestoffwechsel besser verwerten kann als dasjenige älterer Kinder. Diese Erkenntnis relativiert die traditionelle Rolle des Blutzuckers als alleinige Energiequelle für den Hirnstoffwechsel bei Termingeborenen. Frühgeborene und untergewichtige Neugeborene mit geringeren oder fehlenden Fettreserven sind dagegen schlechter in der Lage, diese alternativen Brennstoffe zu mobilisieren. Die Erhaltung eines normalen Blutzuckers bei diesen Kindern hat deswegen eine grössere Bedeutung als bei normalgewichtigen Termingeborenen.

Das Konzept einer bestimmten, für das Nervensystem kritischen unteren Plasmaglukosegrenze ist daher für das Neugeborene nach neueren Erkenntnissen nicht mehr haltbar. Die neurologischen Auswirkungen einer tiefen Glukosekonzentration werden von zusätzlichen Faktoren beeinflusst wie zum Beispiel von der Verfügbarkeit von alternativen Brennstoffen wie Ketokörper oder vom gleichzeitigen Auftreten von anderen Störungen wie z. B. einer zerebralen Ischämie.

In der frühen Anpassungsphase nach der Geburt sind tiefe Glukosewerte häufig. Messungen der Blutglukose in den ersten 2-3 Lebensstunden sind daher bei asymptomatischen, normalgewichtigen Termingeborenen klinisch nicht sinnvoll. Diese neue Sicht des postnatalen cerebralen Energiestoffwechsels hat praktische Auswirkungen für die Betreuung von gesunden Neugeborenen in Gebärkliniken. Blutzuckerkontrollen können eingeschränkt werden auf die kleine Population von untergewichtigen und frühgeborenen Kindern mit verminderten Glykogenreserven, welche gleichzeitig unfähig sind, eine protektive ketogene Reaktion aufzubauen, auf Neugeborene mit hypoglykämieverdächtigen Zeichen und auf wenige andere Kinder (siehe *Schema*).

1) Abteilung für Neonatologie, Universitäts-Kinderklinik Bern

2) Neonatologische Klinik, Departement für Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich

3) Laboratoire Central de Chimie Clinique, CHUV Lausanne

4) Division de Néonatalogie, Maternité, Hôpital Universitaire Genève

5) Division de Néonatalogie, Service de Pédiatrie, CHUV Lausanne

Problematik einer Definition der neonatalen Hypoglykämie

Eine auf Populationsstudien basierende, allgemein gültige, statistisch fundierte untere Normgrenze der Blut- oder Plasma-Glukose-Konzentration («BG») des Neugeborenen gibt es nicht. Die BG des normalgewichtigen Termingeborenen ist in den ersten Lebensstunden und -tagen von mehreren Faktoren abhängig wie zum Beispiel Art der Geburt (vaginal oder Sectio), Behandlung der Mutter unter der Geburt, Sauerstoffmangel unter der Geburt, Ernährungsrichtlinien, Art der Blutentnahme, Methodologie der BG-Bestimmung. Eine Standardisierung, die wissenschaftlichen Kriterien entspricht, ist für den praktischen Gebrauch in der klinischen Realität nicht denkbar. Die Folge dieser Schwierigkeiten zeigt sich in einer Untersuchung von Koh, Eyre und Aynsley-Green: die Bandbreite der Definition der neonatalen Hypoglykämie durch 178 britische Pädiater erstreckte sich von Werten unter 1,0 mmol/l bis zu solchen unter 4,0 mmol/l. Innerhalb ein- und derselben Neugeborenen-Abteilung schwankten die

Werte von 0,2-1,8 mmol/l, je nach Arzt (Früh- und Termingeborene wurden in die Umfrage einbezogen). In 36 pädiatrischen Lehrbüchern schwanken die Definitionen zwischen < 1 mmol/l und < 2,5 mmol/l.

Prävalenz der Hypoglykämie bei normalgewichtigen Termingeborenen

Für die ersten Lebensstage sind Prävalenzen zwischen 0,4 % (Guthberlet) und 20 % (Sexson) publiziert worden. Ohne eine verlässliche Definition der neonatalen Hypoglykämie sind Prävalenzangaben mässig.

Verlauf der Blutglukose-Konzentration in den ersten Lebensstagen

Unabhängig davon, dass Populationsstudien wegen der verschiedenen Ausgangslagen nicht miteinander verglichen werden können, zeigen auch neuere Arbeiten (*Srinivasan, Heck*), dass die niedrigsten BG-Werte am ersten Lebenstag, vor allem in den ersten 12 Stunden gefunden werden.

Blutglukose-Konzentration und neurophysiologische Funktionen

Relevant könnten Korrelationen zwischen BG und neurophysiologischen Parametern sein. Im Rahmen einer Arbeit von *Koh, Aynsley-Green* et al. wurden bei 5 Neugeborenen akustisch-evozierte Hirnstammpotentiale abgeleitet, wobei 4 Mal eine spontane und 1 Mal eine Fasten-induzierte Hypoglykämie bestand. Die tiefsten BG-Werte, bei denen noch normale Potentiale gemessen wurden, lagen zwischen 1,9 und 4,2 mmol/l; die BG-Werte, die gleich vor der ersten abnormen Potentialableitung gemessen wurden, zwischen 1,4 und 2,5 mmol/l. Das Überlappen dieser Werte unterstreicht die Schwierigkeit, eine bestimmte Grenze festzulegen. Weitere Untersuchungen, welche einen Zusammenhang neurophysiologische Veränderungen - BG nachzuweisen versuchten, wurden bei Tieren durchgeführt. Sie gewähren einen grundlegenden Einblick in pathophysiologische Mechanismen, eine direkte Übertragung der BG-Werte auf die Verhältnisse beim menschlichen Neugeborenen ist jedoch nicht möglich.

Neonatale Hypoglykämie und cerebrale Spätprognose

In den 60er und 70er Jahren erschienen mehrere Arbeiten, welche einen Zusammenhang zwischen schwerer neonataler Hypoglykämie und Hirnschaden aufzeigten. Gesicherte Aussagen über einen kausalen Zusammenhang zwischen moderater oder asymptomatischer Hypoglykämie und abnormer neuro-intellektueller Entwicklung sind aus diesen und späteren Arbeiten jedoch nicht möglich (*Digiaco* et al.). Die heutigen Überlegungen basieren auf der Arbeit von *Lucas* et al. bei *Frühgeborenen*. Diejenigen Kinder, die neonatal an 5 und mehr (nicht unbedingt aufeinanderfolgenden) Tagen BG von < 2,6 mmol/l aufgewiesen hatten, schnitten mit 18 Monaten im Bayley-Test motorisch und mental signifikant schlechter ab als diejenigen Kinder, die nie hypoglykämisch gewesen waren. Eine Zerebralparese oder ein Entwicklungsrückstand waren 3.5 Mal häufiger.

Symptomatische-asymptomatische Hypoglykämie

Selbst wenn man sich auf eine Definition hypoglykämischer BG-Werte einigen könnte, wäre eine Unterscheidung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Hypoglykämie rein deskriptiv. Es gibt keine klinischen Symptome, welche untrüglich auf eine tiefe BG-Konzentration hinweisen oder deren Fehlen eine solche ausschliessen würden. In der bereits zitierten Arbeit von *Koh, Aynsley-Green* et al. hatte keines der 4 Neugeborenen mit Blutzuckerwerten von 0,7; 1,4; 1,4; und 1,9 mmol/l Symptome. Nur dasjenige mit dem höchsten BG-Wert unmittelbar vor den abnormen evozierten Potentialen (2,5 mmol/l) war apathisch. In der zitierten Arbeit von *Lucas* et al. fanden sich Apnoe, Zittern, Krämpfe und Erbrechen gleich häufig bei den *Frühgeborenen*, die BG unterhalb 2,6 mmol/l aufwiesen, wie bei solchen, bei denen die Werte oberhalb 2,6 mmol/l lagen. In der Untersuchung von *Srinivasan* zeigten nur 2 von 7 normalgewichtigen Termingeborenen, die im Alter von 1 Stunde Plasma-Glukosewerte unterhalb 2,0 mmol/l hatten, klinische Symptome (Lethargie, schwacher Saugreflex). *Heck* et al. fanden 9 Termingeborene mit mindestens 1 Serumglukosewert von $\leq 1,7$ mmol/l. Keines wies Symptome auf; diejenigen Kinder, welche Symptome hatten, die üblicherweise mit Hypoglykämie vergesellschaftet werden, wiesen alle Serumglukosewerte von > 2,2 mmol/l auf.

Es ist nicht bekannt, weshalb gewisse Neugeborene bei niedrigen BG-Werten Symptome aufweisen (auch solche, die nach Glukosegabe verschwinden), andere bei den gleichen BG-Werten nicht. Eine cerebrale Energielieferung durch alternative Substrate wie zum Beispiel Ketokörper steht aufgrund grundlage-wissenschaftlicher Erkenntnisse und aufgrund von Messungen von Ketokörper-Konzentrationen im Blut des menschlichen Neugeborenen als Erklärungsmöglichkeit im Vordergrund (u.a. *Hawdon* et al. 1992).

Streifentests zur Blutglukose-Bestimmung

Im Laufe der Jahre wurden in der Schweiz verschiedene Teststreifen und Ablesegeräte, die für Diabetiker konzipiert sind, auch für Neugeborene eingesetzt. Mehrere Produkte wurden intern von einzelnen Schweizer Neonatologien auf ihre Verlässlichkeit geprüft; ähnliche Untersuchungen wurden auch im Ausland durchgeführt und sind in mehreren Publikationen festgehalten. Die Resultate lassen sich für die tiefen BG-Konzentrationen, um die es hier geht, in dem Sinn zusammenfassen, dass die Korrelationen mit quantitativen Messungen akzeptabel sind, aber nicht optimal. Es besteht zum Teil eine beträchtliche Streuung. Da für die Neonatologie rasche, unkomplizierte und blutsparende bedside-Tests notwendig sind, können die Teststreifenmethoden zur Zeit nicht aufgegeben werden. Eine sorgfältige Handhabung und ein striktes Befolgen der Richtlinien der Hersteller ist für die Verlässlichkeit der Resultate wesentlich. Die Durchführung (und Dokumentation) von internen Qualitätskontrollen mit jeder Serie (oder 2 x täglich) ist unbedingt zu verlangen, um frühzeitig Abweichungen festzustellen. Man muss sich auch bewusst sein, dass die Streifentests-Bestimmungen im Vollblut bei hohen Hämatokritwerten (wie sie bei Neugeborenen üblich sind) falsch niedrige Blutglukose-Konzentrationen ergeben können.

Praktische Empfehlungen für Durchführung und Beurteilung von Blutglukose-Bestimmungen in Gebärkliniken

Obgleich eine sinnvolle Definition der neonatalen Hypoglykämie fehlt, sind Hebammen, Kinderkrankenschwestern und Ärzte mit Neugeborenen konfrontiert, die niedrige BG-Werte aufweisen, welche ev. mit Symptomen einhergehen, die nach Glukosegabe und Erhöhung der BG-Konzentration verschwinden. Deswegen sind Empfehlungen über den Umgang mit neonatalen BG-Werten trotz allem notwendig. Die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie schlägt in diesem Sinne die im Folgenden angeführten Empfehlungen vor. Hierbei ist zu bemerken, dass als Folge des Verzichtes auf ein generelles Hypoglykaemie-Screening bei einigen (weniger als 10 %) normalgewichtigen Termingeborenen, die keinerlei Adaptationsstörungen oder anderweitige Krankheitszeichen aufweisen und keine anamnestische Belastung bezüglich Hypoglykaemie haben, tiefe BG-Werte nicht erfasst werden. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass diese asymptomatischen Kinder akut oder bezüglich Langzeitprognose gefährdet sind (Hawdon et al. 1993).[]

Literatur

- Digiacoimo JE, Hay WH jr.* (1992): Abnormal glucose homeostasis. In: Effective Care of the Newborn Infant. Sinclair, Bracken, Ed., Oxford University Press, Publ. s. 595-597
- Gutberlet RL, Cornblath M* (1976): Neonatal hypoglycemia revisited, 1975. *Pediatrics* 58: 10-17
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A* (1992): Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 67: 357-365
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A* (1993): Neonatal hypoglycaemia - blood glucose monitoring and babyfeeding. *Midwifery* 9: 3-6
- Heck LJ, Erenberg A* (1987): Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J Pediatr* 110: 119-122
- Koh THHG, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA* (1988): Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 63: 1353-1358
- Koh THHG, Eyre JA, Aynsley-Green A* (1988): Neonatal hypoglycaemia - the controversy regarding definition. *Arch Dis Child* 63: 1386-1388
- Lucas A, Morley R, Cole TJ* (1988): Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *Br Med J* 297: 1304-1308
- Sexson WR* (1984): Incidence of neonatal hypoglycemia: A matter of definition. *J Pediatr* 105: 149-150
- Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD* (1986): Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr* 109: 114-117

Hypoglykämie-Erfassung in Gebärkliniken

Voraussetzung: Diese Richtlinien betreffen die Neugeborenen in Gebärkliniken. Frühgeborene < 34 SSW und Neugeborene < 2000 g sind immer auf einer neonatologischen Abteilung hospitalisiert; für sie gelten andere Richtlinien.

Neugeborene, bei welchen Blutglukose-Bestimmungen durchzuführen sind

GG < 2500 g *, > 4500 g, GA < 37 SSW * Neugeborene mit Dysmaturitätszeichen, Neugeborene mit Zeichen einer Foetopathia diabetica *, Neugeborene mit Hypoglykämie-verdächtigen Symptomen (Apathie, Muskelhypotonie, Apnoe, Zittern, Krämpfe). Bei Symptomen: sofortige Blutglukosebestimmung!

* Zusatzernährung indiziert, sonst empfohlen

Vorgehen

Zusatzernährung

30-50 ml Maltodextrin 10 %
in den ersten 2 Lebensstunden
anbieten, dann 4-6 stündlich in
den ersten 2 Tagen (nach
dem Stillen)

|

Blutglukose-Kontrollen

Ab 3. Lebensstunde
4-6 stündlich vor den Mahlzeiten
3 normale Werte (≥ 2.5 mmol/l)

|

Streifentest < 2.5 mmol/l

Symptome

Blutentnahme für quant.
Glucose-Bestimmung (NaF-Entnahmegefässe!)
Resultat nicht abwarten

30-50 ml Maltodextrin 10 %
ev. per Magensonde
Pädiater avisieren

Keine Symptome

30-50 ml Maltodextrin 10 %
anbieten

↓

Streifentest nach 30-60 Min.

↙

< 2.5 mmol

Blutentnahme für quantitative
Blutglukose-Bestimmung
(normal ≥ 2.0 mmol/l)

Maltodextrin 10 % anbieten
Pädiater avisieren

↘

≥ 2.5 mmol/l

↓

noch 2 weitere normale
Kontrollen

La diagnosi dell'ipoglicemia nelle maternità

Nota preliminare: Queste raccomandazioni concernono i neonati delle maternità. I prematuri di meno di 34 settimane di età gestazionale o i neonati con un peso inferiore ai 2000 g sono ritenuti essere ricoverati in un servizio di neonatologia e sono soggetti ad altre direttive.

Neonati che necessitano determinazioni della glicemia

Peso alla nascita inferiore a 2500 g * o superiore a 4500 g; età gestazionale meno di 37 settimane *; neonati con segni di dismaturità; neonati con segni di fetopatia diabetica *; neonati con sintomi compatibili con una ipoglicemia (apatia, ipotonia muscolare generalizzata, apnea, tremolii, convulsioni). In caso di manifestazioni sintomatiche, è assolutamente necessario determinare immediatamente la glicemia.

* Complemento alimentare indicato. Negli altri casi complemento raccomandato.

Procedere

Complemento alimentare
30-50 ml di maltodestrina 10 %
durante le prime 2 ore di vita,
indi ogni 4 a 6 ore durante i
primi due giorni di vita (dopo il pasto)

|

controllo della glicemia
A partire dalla 3^a ora di vita,
indi ogni 4-6 ore.
3 valori normali (≥ 2.5 mmol/l)

|

strisce reattive < 2.5 mmol/l

Con sintomi

Prelievo per determinazione quantitativa della glicemia (provetta con NaF)
Non aspettare il risultato

30-50 ml di maltodestrina 10 %, ev. per sonda gastrica.
Informare il pediatra

Senza sintomi

30-50 ml di maltodestrina 10 %

↓

Strisce reattive dopo 30-60 min.

↙

↘

< 2.5 mmol

≥ 2.5 mmol/l

Prelievo per determinazione quantitativa della glicemia (valore normale ≥ 2.0 mmol/l)

↓

Somministrare maltodestrina 10 %.
Informare il pediatra

Eseguire 2 controlli supplementari