

# Betreuung von Neugeborenen $\geq 34$ 0/7 SSW mit erhöhtem Hypoglykämierisiko oder Hypoglykämie im Gebärsaal und in der Wochenbettstation

Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Arbeitsgruppe der SGN (in alphabetischer Reihenfolge): TM Berger, S Das-Kundu, RE Pfister, R Pfister, M Stocker, U Zimmermann, Redaktionelle Verantwortung: M Stocker

Die französische Fassung dieses Artikels erscheint in der nächsten Paediatrica

## Einleitung

Das Ziel dieser Empfehlungen ist es, eine Anleitung zur Prävention und Therapie von Hypoglykämien bei termingeborenen und knapp frühgeborenen Neugeborenen ( $\geq 34$  0/7 SSW) im Gebärsaal und in der Wochenbettstation zu geben. Frühgeborene  $< 34$  0/7 SSW und kranke Neugeborene werden in der Regel auf einer Neonatologie-Abteilung hospitalisiert und bedürfen einer speziellen Überwachung und Therapie.

## Hintergrundinformationen

Mit der Geburt müssen beim Neugeborenen eine Reihe von metabolischen Adaptationsvorgängen ablaufen, damit der Wechsel vom fetalen Zustand der diaplazentaren Glukosezufuhr und fetalen Glykogensynthese zu einem Zustand der Glukoseproduktion und -regulation stattfinden kann. Unter der Geburt erhöhen sich die endogenen Glukagon- und Katecholaminspiegel um das 3–5-fache, womit die Glykogenolyse initiiert wird, welche in den ersten Lebensstunden für die Glukosehomöostase verantwortlich ist. Die Ausschüttung von Wachstumshormon und Kortisol unter der Geburt fördert die Glukoneogenese, welche nach einigen Stunden zunehmend an Bedeutung gewinnt. Parallel dazu fällt der Insulinspiegel im Blut in den ersten Lebensstunden auf ein tiefes Niveau. Für den Glykogenabbau und die Glukoneogenese müssen die entsprechenden Enzyme und ihre Substrate in Form von Fett und Aminosäuren vorhanden sein<sup>8), 11), 17), 21)–23)</sup>.

Auch bei optimaler metabolischer Adaptation nach Geburt fällt der Blutzuckerspiegel in den ersten 2 Lebensstunden, danach steigt er kontinuierlich langsam an, bis eine Glukosehomöostase erreicht wird. Glukose ist das primäre Substrat für den zerebralen Energiebedarf. Infolge des relativ hohen Gewichtsanteils des ZNS haben Neugeborene insgesamt einen hohen gewichtsbezogenen Glukoseverbrauch. Als zusätzliche Energiequelle für das Gehirn stehen dem Neugeborenen Ketonkörper zur Verfügung, welche im Rahmen der Lipolyse generiert werden. Damit ist das Gehirn des Neugeborenen nicht vollständig abhängig vom Blutzucker. Aus diesem Grunde soll und kann auf eine routinemässige Blutzuckerkontrolle bei gesunden Termingeborenen verzichtet werden. Im Vergleich zu gesunden Termingeborenen haben frühgeborene und untergewichtige Neugeborene zusätzlich zu den verminderten Glykogenreserven auch verminderte Fettreserven und damit eine verminderte Lipolysekapazität, womit die alternative Energieversor-

gung mittels Ketonkörper für das Gehirn unzureichend sein kann. Zusätzlich haben diese Neugeborenen bei tiefem Blutzuckerspiegel eine unzureichende glukoneogenetische Gegenregulation, da zu wenig Substrate für die Glukoneogenese (Laktat, Pyruvat, Alanin und Ketonkörper) zur Verfügung stehen<sup>6)–8), 11), 13), 17), 18), 21)–24)</sup>.

Ein früher Ernährungsbeginn des Neugeborenen mit Muttermilch fördert die Glukoneogenese, indem die entsprechenden Substrate zur Verfügung gestellt werden. Ebenfalls wird die Ketogenese durch die Zufuhr von Fettsäuren gesteigert, währenddem der Insulinspiegel durch den Laktosegehalt der Muttermilch nur wenig erhöht wird. Im Gegensatz dazu kann eine enterale Zufuhr von Glukoselösungen kurz nach Geburt potentiell zu einer deutlichen Insulinsekretion und einer verminderten Glukagonproduktion führen und damit möglicherweise die notwendigen glukoneogenetischen und ketogenetischen homöostatischen Prozesse verzögern. Aus diesen theoretischen Gründen erscheint die Verabreichung von Milch sinnvoll zu sein<sup>6), 8), 17), 18), 23)</sup>. In der medizinischen Literatur herrscht weiterhin Uneinigkeit darüber, wie die Hypoglykämie des Neugeborenen definiert werden soll. Es finden sich 4 Konzepte für eine mögliche Definition:

1. Definition von klinischen Symptomen abhängig (symptomatische Hypoglykämie).
2. Definition aufgrund epidemiologischer Daten.
3. Definition abhängig von akuten metabolischen, endokrinen und neurologischen Auffälligkeiten.
4. Definition abhängig vom neurologischen Langzeitoutcome.

Keines dieser Konzepte ist befriedigend und jedes hat zum Teil gravierende Nachteile<sup>1), 3)–6), 8), 9), 19), 23), 24)</sup>.

## Differentialdiagnosen

Die Hypoglykämie des Neugeborenen stellt nicht ein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern ist Ausdruck einer Störung der metabolischen Adaptationsprozesse nach der Geburt oder ein unspezifisches Symptom verschiedener Krankheiten (z. B. Infektion, Asphyxie, Polyglobulie). Besonders bei frühgeborenen und untergewichtigen Neugeborenen kommt die Hypoglykämie häufig vor (vgl. Empfehlung: Betreuung von Frühgeborenen  $34$  0/7 bis  $36$  6/7 Schwangerschaftswochen)<sup>2)</sup>. In den meisten Fällen kann auf Grund der Anamnese oder klinischer Zeichen die Ursache einer Hypoglykämie

vermutet werden (z. B. Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung, diabetische Fötopathie). Bei persistierenden oder rezidivierenden Hypoglykämien trotz adäquater Glukosezufuhr soll das Neugeborene auf eine Neonatologie-Abteilung verlegt und eine erweiterte Diagnostik in Betracht gezogen werden (persistierender Hyperinsulinismus, Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien).

## Diagnostik / Messtechnik

Für eine Blutzuckerbestimmung bei Neugeborenen sind die Anforderungen an die Messgeräte hoch: Schnell verfügbares Resultat, hohe Messgenauigkeit in den tiefen Blutzuckerbereichen, möglichst kleine benötigte Blutmenge für die Analyse, kostengünstige Analysemethoden. Der Goldstandard ist die enzymatische Bestimmung mittels Hexokinase-Methode im Labor. Aus praktischen Gründen hat sich in den letzten Jahren die bedside-Bestimmung mittels portabler Geräte etabliert. Viele Geräte wurden in den letzten Jahren auf ihre Tauglichkeit für die Erfassung von Hypoglykämien untersucht<sup>10), 12), 14)–16), 20)</sup>. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die meisten Geräte den Blutzuckerwert in der Regel überschätzen. Die Abweichung bei einem Blutzuckerwert zwischen 2.0 und 2.5 mmol/l liegt je nach Gerät bei 0.2–0.6 mmol/l. Vereinzelt wurden mittels bedside-Bestimmung auch falsch tiefe Blutzuckerwerte gemessen. Da sich die Blutzuckerbestimmung mittels dieser portablen Geräte vielerorts durchgesetzt und bewährt hat, muss diese Messgenauigkeit berücksichtigt werden. Eine regelmässige Kalibrierung (Qualitätskontrolle) der eingesetzten Geräte ist anzustreben und vor Einführung neuer Gerätemodelle, welche im Neonatologiebereich noch nicht getestet wurden, muss eine Kalibrierung mittels der Hexokinase-Methode durchgeführt werden.

## Beurteilung Hypoglykämie

Obwohl eine Hypoglykämie individuell und je nach klinischer Situation definiert werden müsste, wird im klinischen Alltag pragmatisch ein Grenzwert festgelegt. In der Literatur wird beschrieben, dass das Risiko einer neurologischen Folgeschädigung bei Blutzuckerwerten unter 2.0–2.2 mmol/l (mittels Hexokinase-Methode bestimmt) zunimmt. Obwohl damit gewisse Neugeborene therapiert werden, welche

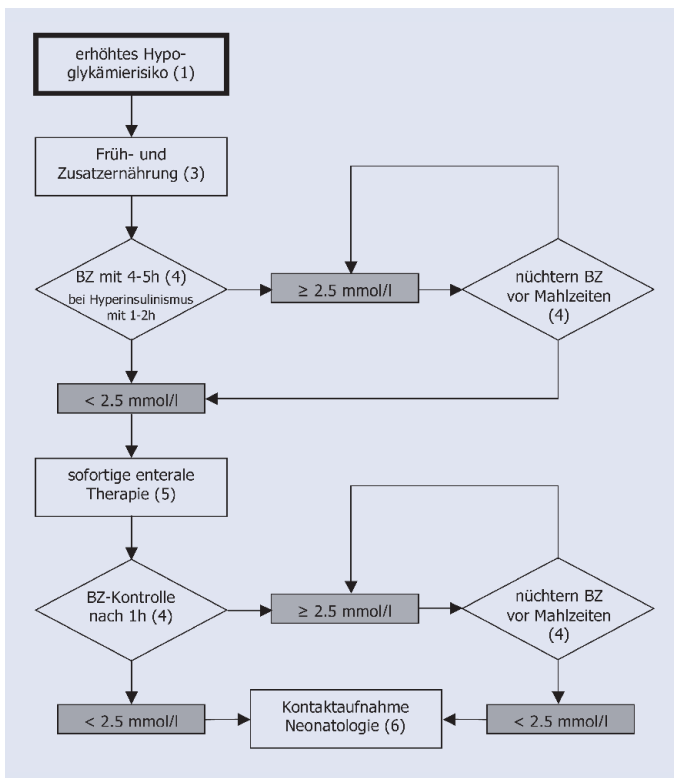


Abbildung 1: Notwendigen Präventionsmassnahmen bei Neugeborenen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko.

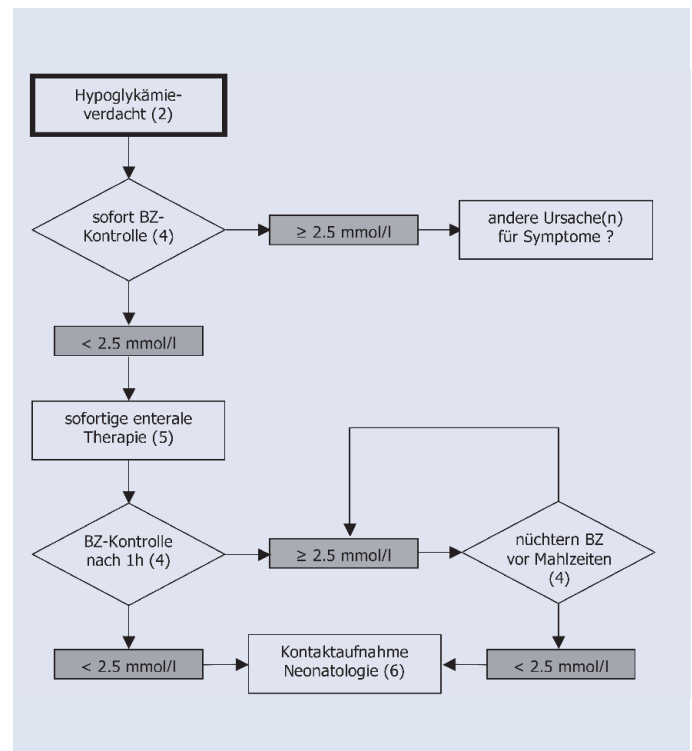


Abbildung 2: die notwendigen Blutzuckerkontrollen und allfällige Therapiemassnahmen bei Neugeborenen mit hypoglykämieverdächtigen Symptomen.

kein erhöhtes Risiko für neurologische Folgeschäden haben (Übertherapie), scheint eine Risikoabwägung diesen Grenzbereich zu rechtfertigen (Sicherheitsabstand). Da vielerorts bedside-Bestimmungen mittels portabler Geräte durchgeführt werden, muss deren Ungenauigkeit mitberücksichtigt werden. Aus diesem Grunde muss die potentielle Überschätzung des Wertes mittels bedside-Bestimmung um 0.2–0.6 mmol/l miteinbezogen werden:

Beim Neugeborenen  $\geq 34$  0/7 SSW wird ein Blutzucker  $< 2.5$  mmol/l mittels bedside-Bestimmung gemessen als Hypoglykämie beurteilt.

Folgende Situationen sind unbedingt zu vermeiden und/oder bei Auftreten schnell und konsequent zu behandeln, da sie mit einem erhöhten Risiko für neurologische Komplikationen assoziiert sind. Daher ist eine frühzeitige Kontaktaufnahme angezeigt, wobei die entsprechende Therapie dadurch nicht verzögert werden soll:

- tiefe Hypoglykämie  $< 1.5$  mmol/l
- symptomatische Hypoglykämie
- prolongierte Hypoglykämie  $> 4$  Stunden
- rezidivierende Hypoglykämien

### Kontroll- und Therapieschema: Erhöhtes Hypoglykämierisiko

Abbildung 1 zeigt die notwendigen Präventionsmassnahmen (Früh- und Zusatzernährung), Blutzuckerkontrollen und allfällige Therapiemassnahmen bei Neugeborenen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko. Zusätzlich soll immer der Glucoseverbrauch möglichst minimiert werden, indem die Thermoregulation optimiert wird (vgl. Empfehlung: Betreuung von Frühgeborenen 34 0/7 bis 36 6/7 Schwangerschaftswochen).<sup>2)</sup>

### Kontroll- und Therapieschema: Hypoglykämieverdacht

Abbildung 2 zeigt die notwendigen Blutzuckerkontrollen und allfällige Therapiemassnahmen bei Neugeborenen mit hypoglykämieverdächtigen Symptomen.

### Definitionen zu den Schematas

#### 1. Erhöhtes Hypoglykämierisiko

- Frühgeborene  $< 37$  0/7 SSW
- Geburtsgewicht  $< 2500$  g oder  $< 3$ . Perzentile
- Mütterlicher Diabetes und Neugeborene mit Zeichen einer diabetischen Fötopa-

thie (GG  $> 4500$  g oder  $> 97$ . Perzentile, cushingoides Aussehen, Plethora, Hepatomegalie, Hypertrichose Ohr läppchen)

- Kranke Neugeborene (Asphyxie, Sepsis, Atemnotsyndrom, Hämolyse)
- Hypothermie

#### 2. Hypoglykämieverdacht

Hypoglykämieverdächtige Symptome beim Neugeborenen sind Zittern, muskuläre Hypotonie, Apnoen, Hypothermie, Krampfanfälle, Hyperexzitabilität oder Apathie. Bewirkt eine Hypoglykämie zerebrale Symptome, muss davon ausgegangen werden, dass das Gehirn unterversorgt ist und zu wenig alternative Energiequellen zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund muss eine rasche und konsequente Therapie erfolgen. Die beschriebenen Hypoglykämiesymptome sind unspezifisch, sodass bei Symptompersistenz trotz adäquater Therapie nach anderen Ursachen gesucht werden muss.

#### 3. Früh- und Zusatzernährung

Neugeborenen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko soll immer eine Frühernährung angeboten werden, welche möglichst bald nach Geburt, spätestens aber in den ersten 2 Lebensstunden begonnen wird. Während den ersten 2–3 Lebenstagen soll das Neugebore-

ne regelmässig alle 3–4 Stunden an die Brust angesetzt werden. Nach dem Ansetzen an die Brust wird dem Neugeborenen zusätzlich eine entsprechende Säuglingsmilch angeboten, bis genügend Muttermilch vorhanden ist. Als Alternative zur Säuglingsmilch kann auch eine Maltodextrinlösung angeboten werden\*. Nicht empfohlen ist die orale Gabe von Glukoselösungen (z. B. Glc 10%).

#### 4. Blutzuckerkontrollen

Die Blutzuckerkontrollen können mittels bedside-Test durchgeführt werden. Bei unauffälligen Neugeborenen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko soll die erste Blutzuckerbestimmung im Alter von 4–5 Stunden vor der zweiten Mahlzeit erfolgen (bei erhöhtem Risiko für einen Hyperinsulinismus im Alter von 1–2 Stunden, da diese Kinder innerhalb kurzer Zeit schwere Hypoglykämien erleiden können). Bei Diagnose einer Hypoglykämie muss spätestens 1 Stunde nach erfolgter Therapie eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt werden, um die Wirksamkeit der ergriffenen Massnahmen zu dokumentieren. Bei  $BZ \geq 2.5$  mmol/l werden die weiteren Kontrollen jeweils vor den Mahlzeiten durchgeführt. Damit die Kontrollen gestoppt werden können, müssen 3 aufeinanderfolgende Blutzuckerbestimmungen  $> 2.5$  mmol/l sein. Bei hypoglykämieverdächtigen Symptomen muss immer unverzüglich eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden.

#### 5. Enterale Therapie

Nach Diagnose einer Hypoglykämie muss **ohne Verzögerung** eine Therapie erfolgen. Die enterale Therapie besteht in der Gabe von Muttermilch oder einer entsprechenden Säuglingsmilch (10–15 ml/kg Körpergewicht). Zusätzlich wird dem Neugeborenen in der Folge in den ersten 2–3 Lebenstagen alle 3 (–4) Stunden (evt. häufiger) nach dem Stillen zusätzlich abgepumpte Muttermilch oder eine entsprechende Säuglingsmilch verabreicht (insgesamt mindestens 10–15 ml/kg/Mahlzeit). Als Alternative zur Säuglingsmilch kann auch eine Maltodextrinlösung angeboten werden\*. Nicht empfohlen ist die orale Gabe von Glukoselösungen (z. B. Glc 10%). Bei Trinkschwäche oder –verweigerung erfolgt nach Möglichkeit eine Sondierung der Milch oder die Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Neonatologen/Pädiater.

#### 6. Kontaktaufnahme Neonatologie

Lässt sich eine Hypoglykämie nicht durch eine perorale Zufuhr korrigieren, muss Glu-

kose parenteral verabreicht werden. Diese Therapie erfolgt in der Regel auf einer Neonatologieabteilung. Bei tiefen und/oder symptomatischen und/oder prolongierten und/oder rezidivierenden Hypoglykämien ist eine rasche Kontaktaufnahme mit der zuständigen Neonatologieabteilung angezeigt.

\* Ob Milch oder Maltodextrin angeboten werden soll, ist kontrovers. Die Vorzüge der Milch sind begründet in theoretischen Überlegungen (Bevorzugung der gluconeogenetischen und ketogenetischen homöostatischen Prozesse), der Nachteil liegt in der Exposition von ausschliesslich gestillten Neugeborenen mit Säuglingsmilchen.

#### Referenzen

- 1) Alkalay AL et al. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr* 2005; 44(9): 783–90.
- 2) Baekert P et al. Betreuung von Frühgeborenen 34  $\frac{0}{7}$  bis 36  $\frac{6}{7}$  Schwangerschaftswochen. Guidelines Swiss Society of Neonatology. [www.neonet.ch](http://www.neonet.ch).
- 3) Boluyt N et al. Neurodevelopment after neonatal hypoglycaemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2231–43.
- 4) Cornblath M et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141–5.
- 5) Cornblath M et al. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000; 24: 136–149.
- 6) Deshpande S et al. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Seminars fetal neonatal med* 2005; 10: 351–61.
- 7) Diwakar KK et al. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F46–8.
- 8) Eidelman AL. Hypoglycemia and the breastfed neonate. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 377–87.
- 9) Filan PM et al. Neonatal hypoglycaemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr* 2006; 148(4): 552–5.
- 10) Ho HT et al. Evaluation of «point of care» devices in the measurement of low blood glucose in neonatal practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F356–9.
- 11) Hume R et al. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev* 2005; 81: 95–101.
- 12) Marcus C. How to measure and interpret glucose in neonates. *Acta paediatr* 2001; 90(9): 963–4.
- 13) McGowan JE et al. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol* 2006; 33: 183–96.
- 14) McNamara PJ et al. Comparison of EML 105 and advantage analysers measuring capillary versus whole blood glucose in neonates. *Acta paediatr* 2001; 90(9): 1033–41.
- 15) Michel A et al. Evaluation of the Glucometer Elite XL device for screening for neonatal hypoglycaemia. *Eur J Pediatr* 2005; 164(11): 660–4.
- 16) Newman JD et al. Point-of-care testing of blood glucose in the neonatal unit using the AVL Omni 9 analyser. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 509–12.
- 17) Platt MW et al. Metabolic adaptation at birth. *Seminars fetal neonatal med* 2005; 10: 341–50.
- 18) Rooy de L et al. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaption of full-term small and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002; 109: e42.
- 19) Rozance PJ et al. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006; 90(2): 74–86.

- 20) Sirkin A et al. Selecting an accurate point-of-care testing system: clinical and technical issues and implications in neonatal blood glucose monitoring. *J Spec Pediatr Nurs* 2002; 7(3): 104–12.
- 21) Sperling MA et al. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 703–23.
- 22) Snehag AL et al. Glucose extremes in newborn infants. *Clin Perinatol* 2002; 29: 245–260.
- 23) Williams AF et al. Hypoglycemia of the newborn: Review of the literature. WHO 1997. [www.who.int/chd/publications/NUTRITION/WHO\\_CHD\\_97.1.htm](http://www.who.int/chd/publications/NUTRITION/WHO_CHD_97.1.htm).
- 24) Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. *Seminars*.