

Fototerapi av nyfødte med hyperbilirubinemi

Behov for bedre behandling og oppfølging

Ellen B. Roll og Terje Christensen

Avdeling strålemedisin, Statens strålevern, Pilestredet 46, 0167 Oslo

Korrespondanse: Ellen B. Roll, Avdeling strålemedisin, Statens strålevern, Pilestredet 46, 0167 Oslo
Telefon 67 16 25 00 Telefax 22 46 13 04 E-mail: Ellen.Roll@nrpa.no

SAMMENDRAG

Lysbehandling av nyfødte med gulsott har vært brukt i mer enn 30 år uten at metoden har blitt videreutviklet i noen særlig grad. Man regner med at mellom 5 og 10% av alle nyfødte blir lysbehandlet. Behandlingen gjennomføres ved at barnet legges i synlig lys fra spesielle fototerapilamper i mange timer, opptil flere dager. Lysets bølgelengde og intensitet har stor betydning for effektiviteten av behandlingen, og en skal ikke se bort fra risikoen for bivirkninger. Resultater av behandlingen bør undersøkes grundigere, både for å vurdere hvor mye bilirubinmengden reduseres, og for å oppdage mulige bivirkninger. Med tanke på bivirkninger kan det ta mer enn 30 år før disse er manifestert. Oppfølgingsstudier som har blitt foretatt, kan ha for små tidsrammer, og det kan være spørsmål om det er lyseffekter eller effekter av bilirubintoksisitet som har blitt registrert. Målet med vårt kliniske og eksperimentelle arbeid på området er å foreta studier som kan bidra til at behandlingen kan bli mer optimal, særlig med hensyn til lysets intensitet og bølgelengde. I vårt epidemiologiske arbeid ønsker vi å se på langtidseffekter av lysbehandling, spesielt kreftutvikling (lymfatisk leukemi og malignt melanom).

Roll EB, Christensen T. **Phototherapy of newborns with hyperbilirubinemia – need for better treatment and follow-up.** *Nor J Epidemiol* 1997; 7 (1): 93-98.

ENGLISH SUMMARY

Treating jaundiced newborns with artificial light has been done for the last three decades without substantial improvements of the method. It can be estimated that between 5 and 10% of all newborns receive phototherapy. The standard treatment is the use of artificial, visible light sources for many hours up to several days. The wavelength and intensity of the light are factors influencing the effect of the treatment, however, the risk for long-term side effects should be considered. The results of the treatment need more thorough investigation for two purposes; to evaluate the therapeutic efficiency and to look for potential side effects. Furthermore, recognition of side effects may take more time than three decades. Follow-up studies have raised the question whether these study-periods are sufficiently long and whether a clear distinction between the effects of the light itself and the neurotoxic effects of bilirubin have been made. The aim of our experimental and clinical investigations is to optimize the phototherapy, particularly with respect to light intensity and wavelength. Our epidemiological work will address long-term side effects of phototherapy, particularly in relation to cancer development (lymphocytic leukemia and malignant melanoma).

INTRODUKSJON

Den terapeutiske virkningen av lys på hyperbilirubinemi ble oppdaget av en sykepleier i 1956 (1). Observasjonen ble gjort mens nyfødte ble eksponert for dagslys. Snart kom kunstige lyskilder for behandling, og utbredelsen av fototerapi økte raskt. I dag er det estimert at 5-10% av alle nyfødte i mange land får fototerapi i lengre eller kortere perioder i sine første levedager (2,3). Dermed er det totale antall personer

som har blitt behandlet til nå antagelig oppe i flere millioner, men det har ikke blitt foretatt noen systematisk registrering av det totale antall i noe land. Dessuten vil andelen som får behandling variere med tid og med bruken av ulike behandlingsindikasjoner ved de forskjellige sykehusene. En diskusjon omkring dette temaet finnes et annet sted i dette tidsskriftet (2).

Siden oppdagelsen av fototerapi ble gjort, har det skjedd få forbedringer i metodologien. Fremdeles er standard behandling bruk av kunstige lyskilder som er

plassert i en viss avstand fra den nyfødte (se oversikter i (3-6)).

Bilirubin er et tetrapyrrol som er et nedbrytningsprodukt av forskjellige hemoproteiner. Mer enn halvparten av alle nyfødte viser tegn på forbigående gulsott som oppstår et par dager etter fødselen. Ved høye konsentrasjoner av bilirubin eller hvis bindingskapasiteten til albumin i blodet er lav, vil konsentrasjonen av fritt bilirubin øke, og bilirubin vil bli tatt opp av andre organer. Denne prosessen kan føre til cytotoxiskitet, spesielt i hjernen (4,7). I alvorlige tilfeller vil bilirubin gulfarge enkelte deler av hjernen, en tilstand kalt kjerneicterus.

Før fototerapien ble tatt i bruk, var den eneste behandling for hyperbilirubinemi utskiftingstransfusjon. Dette skjer forholdsvis sjelden i dag. Normalt får barn med gulsott hvitt eller blått lys med en relativt høy intensitet. En del av lyset penetrerer epidermis, og blir absorbert av bilirubin eller andre substanser i huden eller vaskulaturen. Den totale lysdosen er avhengig av behandlingens varighet, og er ofte uttrykt som timer med fototerapi, selv om det fysiske korrekte uttrykket for lysdose er J/cm^2 . Absorpsjon av lys i bilirubin fører til flere fotokjemiske reaksjoner i molekylet (se (8) for en oversikt). Dannelsen av fotoisomere som er mer vannløselige enn bilirubin, er antagelig den reaksjonen som gir terapeutisk effekt. På den annen side har det vært antydning i litteraturen at fotooksydasjon av bilirubin kan føre til uønskede bivirkninger (9-11). Vi vil i denne artikkelen foreslå forbedringer i behandlingen og spesielt legge vekt på belysningsmetodikken. Det er også et mål å kunne følge opp resultatene av lysbehandlingen, og kunne identifisere eventuelle bivirkninger i fremtiden. Behovet for epidemiologiske studier er stort fordi behandlingen tross alt er relativt ny, og at man derfor ikke nødvendigvis kjenner alle bivirkninger knyttet til den.

VURDERING AV RISIKOFAKTORER

Risikoen for neurotoksiske effekter er begrunnelsen for å behandle hyperbilirubinemi (7,12). Dette har vært stadfestet i en rekke rapporter (se (4,5,13) for oversiktsartikler), selv om det ennå ikke er noen epidemiologiske data som klart viser at lysbehandling reduserer risikoen for bilirubintoksitet. Hvis lyset i forbindelse med lysbehandling representerer en tilleggsrisiko, kan vi forvente at effektene av lys er forskjellige fra effektene av bilirubin. Lyset kan bli absorbert i molekyler i vevet, og skade disse. Ultrafiolett (UV) stråling har blitt ansett som mest reaktivt fordi det absorberes i sentrale molekyler som DNA. UV er neppe noe problem i lysbehandling (14). Fototerapilyset har lengre bølgelengde enn UV, og dette lyset kan også absorberes i en rekke biomolekyler (Tabell 1). Ben-Sasson and Davis (15) utformet en hypotese som går ut på at en økning i forekomsten av akutt lymfatisk leukemi kan ha sammenheng med

lysbehandling. Van Steensel-Moll og medarbeidere i Dutch Childhood Leukemia Study Group (16) fant data som støtter denne hypotesen. Naturlig forekommende protoporfyrin har blitt antatt å bidra til effekten, men våre egne funn antyder at bilirubins egne fotoreaksjoner kan være vel så viktige siden man har observert både DNA-skade og mutasjoner *in vitro* (9-11,17). Bilirubin absorberer også blått lys mer effektivt enn protoporfyrin og kan danne langlivede, reaktive produkter som kan tenkes å bli transportert en anseelig avstand *in vivo*. Rosenstein og medarbeidere (9) viste at hydrogenperoksid (H_2O_2) og andre lignende reaktive stoffer ble dannet i lysbestrålt bilirubin. Helt nye funn indikerer at bilirubin også kan bindes kovalent til andre biomolekyler ved belysning (18). Lys har vært vist å kunne danne reaktive produkter i medisiner og næringsmidler som senere blir tilført pasientene (19).

Hvorvidt lysbehandling i det hele tatt kan føre til bivirkninger på lengre sikt, er omdiskutert. Om frekvensen av søsterkromatidutbytninger brukes som mål, er det vist at spesielle grupper (barn med Downs syndrom) kan være mer utsatte enn andre (20). Det foreligger selvsagt ingen fullstendig oversikt over tenkelige bieffekter av lysbehandling, men man har relativt sikre indikasjoner når det gjelder øyeskader, endringer i konsentrasjonen av vitaminer og aminosyrer, og at det sees en del kortvarige kliniske bieffekter som hudreaksjoner, diaré og uttørring (21-24). Man skal også ta i betraktning de psykiske og sosiale effekter fototerapi kan ha fordi barn og foreldre blir separert i lange perioder i en tidlig fase etter fødselen (25).

FORBEDRING AV FOTOTERAPIEN

Til tross for det store antall nyfødte som blir behandlet med fototerapi, og mer enn 30 års erfaring med denne typen behandling, er det fremdeles behov for forbedringer og optimalisering.

Måten fototerapi av nyfødte blir utført på varierer internasjonalt såvel som innenfor Norges grenser. Behandlingskriterier er etablert og blir fulgt innen de enkelte sykehus, men sykehusene kan ha forskjellige kriterier. Disse behandlingskriteriene blir nå ivrig debattert av pедиатere verden over (2). Enkelte forskeres grundige arbeid har ført til en større forståelse av effekten av fototerapi, men det finnes fremdeles ingen standardisering med hensyn til irradians, bølgelengde, fraksjonering av behandlingen eller fototerapiutstyr. Dermed får ikke nødvendigvis like grupper av nyfødte med gulsott lik behandling.

Irradians

Irradians er definert som lysenergi per flateenhet og tid, målt i mW/cm^2 . Multiplisert med belysningens varighet får man dosen i energienheter (målt i J/cm^2). Lysvirkningene er igjen funksjoner av dosen. For

Tabell 1. Noen lysabsorberende molekyler og forventede biologiske effekter ved absorpsjon av lys i disse molekylene.

Molekyl	Absorpsjonsbølgelengde	Biologisk effekt
Endogene molekyler		
Porfyriner	UVA og synlig	Fotosensibilisering ved dannelse av oksygenradikaler som kan reagere med de fleste typer biomolekyler
Vitaminer (Riboflavin)	UVA og blått	Dannelse av hydrogenperoksid og andre oksygenradikaler
Aromatiske aminosyrer	UVB og UVA	Nedbryting av proteinmolekyler så funksjonen blir ødelagt, fotosensibilisering
Melanin	UV og synlig	Lysbeskyttelse, men også fotosensibilisering
Bilirubin	Blått	Dannelse av oksygenradikaler, hydrogenperoksid, men fungerer også som en endogen antioksydant
Eksogene molekyler		
Medisiner som f.eks. tetracykliner, planteprodukter som f.eks. psoralener i plantesaft	Ulike bølgelengder	Fotoallergi og -toksisitet

fototerapi av nyfødte med gulsott antas det å eksistere en optimal dose hvor en ytterligere økning utover denne verdien ikke øker dannelsen av fotoisomere tilsvarende (26,27). Likeledes antas det å finnes en terskel for irradiansen hvor det er likevekt mellom bilirubinnedbrytning og dannelse av nytt bilirubin (27). I Tans arbeid ble det ikke funnet noen ytterligere effekt av fototerapi over irradiansnivået 1-2 mW/cm² (28). Til tross for denne kunnskapen, har vi målt irradiansvedier både over og under dette nivået ved norske sykehus (29).

En vanlig feil som gjøres når man rapporterer irradiansverdier i litteraturen, er å utelate bølglengdeområdet for målingen. Verdiene er ofte gitt i mW/cm²·nm hvilket overlater til leserens gjetninger å finne den totale irradiansen. Det er gjort forsøk på å oppgi irradiansverdier i mW/cm² fra radiometermålinger, men da mangler ofte informasjon om måleprobens spektralsensitivitet. Slike mangler ved rapporteringen gjør det vanskelig å sammenligne forskjellige typer utstyr, og enda viktigere, å bestemme den totale lysdosen til pasienten. Varigheten av fototerapien blir neppe registrert ved mange sykehus, hvilket også bidrar til å øke usikkerheten omkring lysdosen.

Bølglengde

Lyskildenes bølglengde er en annen varierende faktor i lysbehandlingen av hyperbilirubinemi. Hvitt og blått lys er mest brukt, og det blå lyset er tenkt å overlape bilirubinets absorpsjonsspektrum mer nøyaktig enn hvitt lys. Vi har også indikasjoner på at dagslyssimulerende fluorescensrør som uheldigvis emitterer bølglengder i UV-området, har blitt brukt i fototerapi av nyfødte.

Det er fremdeles kontroversielt hvorvidt man bør bruke blå eller blå-grønne lamper (30-35). Flere faktorer taler for lamper med lengre bølglengder, bl.a.

penetrasjon av lyset i huden, og det faktum at klinisk nyttige fotoisomere (lumirubin) dannes mer effektivt (36,37). *In vitro*-studier av celler i nærvær av bilirubin og lys viser de største cellulære effekter (celledød, mutasjoner og DNA-skade) ved 450 nm (blått) (38). Det er videre indikasjoner på at også synlig lys kan forårsake utvikling av maligne melanomer, men foreløpig bare for én spesiell fiskemodell (39).

Det er viktig å merke seg at når man sammenligner lamper, må man ta både spektra og irradians med i betraktningen. Enkelte klinikere har funnet at fototerapiens varighet ble signifikant kortere ved bruk av blå lamper i forhold til grønne (40), men dette faktum må tilskrives den lavere irradiansen til den grønne lampen, og ikke til bølglengden. Pratesis gruppe i Italia har introdusert en ny blå-grønn fototerapilampe som ser ut til å være mer effektiv sammenlignet med en såkalt «special-blue» lampe (41). Videre utprøving, også *in vitro*, av denne blå-grønne lampen blir nå foretatt av vår gruppe i Norge.

Behandlingsfraksjonering

Det er antatt at belysningseffektiviteten avhenger tilnærmet eksponensielt av den initiale bilirubinkonsentrasjonen (5). Ved en avbrytelse i fototerapien vil konsentrasjonen av bilirubin i huden øke, hvilket igjen vil øke effekten av videre behandling. Selv om en behandling basert på lyspauser øker tiden før en ønskelig senkning i bilirubinnivået er nådd, vil den totale lysdosen til pasienten bli mindre enn ved kontinuerlig behandling (5). Jährig et al. anbefaler som en optimal behandlingsform lys- og mørkeperioder i et 1:1-timesforhold (samtidig med snuing av barnet) (5).

Det er også andre faktorer som favoriserer fraksjonert fototerapi utenom den lavere dosen til det nyfødte barnet. Lyspaseperiodene gjør samværet mellom foreldre og barn lettere, spesielt med tanke på amming og stell.

Vår oppfatning er at fraksjonering av lysdosen ikke er særlig utbredt ved norske sykehus. De nyfødte som får lysbehandling, blir tatt ut av terapienheten for stell og amming nå og da uten at disse lyspauseperiodene er systematisert (3,29).

Behovet for optimalisering av de fysiske parametrene er kanskje enda viktigere ettersom trenden mot senere behandlingsstart gjør seg gjeldende ved flere sykehus. Et nyfødt barn med gulsott som blir tillatt en høy bilirubinkonsentrasjon, vil være utsatt for høyere risiko hvis det blir underlagt et behandlingsregime av upresis karakter grunnet manglende kontroll med irradians og behandlingsvarighet, eller en ikke-optimal bølgelengde. Vi har derfor satt i gang et prosjekt der vi studerer senkning av bilirubinkonsentrasjonen i relasjon til bølgelengde, irradians og lysfraksjonering, med det mål for øye å gjøre fototerapien mer optimal.

George og Lynch (42) konkluderte i sin artikkel med at kanskje man skulle vie mer oppmerksomhet til intensitet fremfor farge på lyset. Vi kan legge til at man burde vie større oppmerksomhet til lysfysikken generelt.

MÅL FOR EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

Valkeakari og medarbeidere (43) fant ingen forskjell mellom en gruppe lysbehandlede nyfødte og en kontrollgruppe da en rekke kliniske og biokjemiske parametre ble sammenlignet tre år etter behandlingen. Den samme trend kan trekkes ut av en rekke andre oppfølgingsstudier.

Disse funnene kan virke som en bekreftelse på antagelsene om at fototerapi ikke er skadelig, men det er likevel på sin plass alltid å stille spørsmål om tidligere studier er gode nok i forhold til dagens nye viten. Særlig er det av interesse å analysere hvorvidt alle relevante kliniske bieffekter er studert, og om oppfølgingstiden har vært tilstrekkelig lang.

Fotobiologiens første hovedsetning påpeker at bare lys som blir absorbert kan ha en effekt, og følgelig er det naturlig å studere effekter i organer som er tilgjengelige for lys. Situasjonen er likevel ikke så enkel når det gjelder behandling av gulsott. En har funnet ut at det kan dannes langlivede fotoprodukter ved lyseksponering av bilirubin *in vitro*, og det er teoretisk mulig at slike produkter kan transporteres til organer som ikke er tilgjengelige for lys. Dessuten kan blodet få en viss lysdose ved passasje gjennom kapillærer i huden. Med denne bakgrunnen er det naturlig å se

etter både lokale og systemiske bivirkninger. Bilirubin i høye konsentrasjoner er toksisk i mørke, og det å skille mellom lysinduserte effekter og mørketoksisitet kan komplisere studiene ytterligere.

Både med bakgrunn i litteraturen og av praktiske grunner har vi valgt å innlede samarbeid med Medisinsk fødselsregister i Bergen og Kreftregisteret i Oslo med det mål for øye å etablere en kobling mellom data om lysbehandling og kreftforekomst. Disse studiene må nødvendigvis ha et langt tidsperspektiv, hovedsakelig fordi utbredt bruk av lysbehandling er relativt ny, og registrering av bruken har kommet sent i gang. Fra 1985 har informasjon om lysbehandling blitt registrert ved Fødselsregisteret, men det er et ønske å etablere en kohort av personer som ble behandlet i årene 1967 til 1985 for å kunne øke observasjonstiden opp i mot 30 år med tanke på kreftutvikling. Det er rapportert over 10 000 personer med hyperbilirubinemi mellom 1967 og 1985, men man er usikker på hvor mange av disse som har vært lysbehandlet. I de tilfellene hvor lysbehandling er spesielt nevnt på fødselsmeldingsskjemaet, kan man være temmelig sikker på at det er gitt lys, men lysbehandling er sikkert ikke alltid rapportert.

Vi vil teste hypotesen til Ben-Sasson og Davis (15) som går ut på at lysbehandling kan føre til økt risiko for akutt lymfatisk leukemi. I den grad det er mulig å følge opp lyseffekter på huden, er dette av stor interesse. Rent praktisk vil hudkreft være det mest nærliggende pga. registrering (Kreftregisteret), men andre hudforandringer skal ikke utelukkes. Særlig er det vist (44) at antall føflekker øker med lysbestråling fra solen selv hos svært unge individer. Det er et mål å finne ut om antall føflekker kan ha noen sammenheng med tidligere lysbehandling. Vi har tatt kontakt med gruppen til Harrison i Australia som allerede har data på antall føflekker på ulike grupper barn. Om antall føflekker er økt, kan personene senere være disponert for melanomutvikling fordi risiko for malignt melanom er positivt korrelert med antall nevi (45).

Risikoen for øyeskader hos lysbehandlede barn blir godt kontrollert med øyeskyttelse, men tilfeller hvor denne kan ha sviktet, bør følges opp på individuell basis.

Dagens registreringer av fototerapi i Fødselsregisteret gir ikke opplysninger om lysets farge eller lysdosering, og det er neppe noe behov for å innføre slike nøyaktige registreringer med dagens kunnskap om at risikoen for bivirkninger er begrenset.

REFERANSER

1. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; **1**: 1094-1097.
2. Meberg A. Hyperbilirubinemi – hvor mange nyfødte trenger behandling? Erfaringer med nye indikasjoner for fototerapi og utskiftningstransfusjon. *Norsk Epidemiologi* 1996; **6** (2) (dette nummeret).

3. Christensen T, Reitan JB. Fototerapi av hyperbilirubinemi hos nyfødte. SIS-rapport 6, Østerås, Statens institutt for strålehygiene, 1987.
4. Maisels MJ, ed. Neonatal jaundice. *Clinics in Perinatology* 1990; **17** (2).
5. Jährig K, Jährig D, Meisel P (eds.). *Phototherapy. Treating Neonatal Jaundice with Visible Light*. München, Quintessenz-Verlags-GmbH, 1993.
6. Bratlid D. Fototerapi ved neonatal hyperbilirubinemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; **106**: 1830-1833.
7. Hansen TWR. Bilirubin and brain toxicity. Thesis, University of Oslo, 1988.
8. McDonagh AF, Lightner DA. «Like a shrivelled blood orange» – Bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics* 1985; **75**: 443-455.
9. Rosenstein BS, Ducore JM, Cummings SW. The mechanism of bilirubin-photosensitized DNA strand breakage in human cells exposed to phototherapy light. *Mutat Res* 1983; **112**: 397-406.
10. Christensen T. Photosensitization of human cells with bilirubin. *Photochem Photobiol* 1984; **39**: 39.
11. Christensen T. Cytotoxicity of bilirubin photoproducts. *Photobiochem Photobiophys* 1986; **10**: 253-260.
12. Bratlid D. Criteria for treatment of neonatal jaundice. *J Perinatology* 1996; **16**: 83-88.
13. Van de Bor M, Ens-Dokkum M, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Hyperbilirubinemia in low birth weight infants and outcome at 5 years of age. *Pediatrics* 1992; **89**: 359-364.
14. Gies HP, Roy CR. Bilirubin phototherapy and potential UVR hazards. *Health Phys* 1990; **58**: 313-320.
15. Ben-Sasson SA, Davis DL. Neonatal exposure to protoporphyrin-activating lighting as a contributing cause of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer Causes Control* 1992; **3**: 383-387.
16. Van Steensel-Moll HA, van Duijn CM, Valkenburg HA, van Zanen GE. Predominance of hospital deliveries among children with acute lymphocytic leukemia: speculations about neonatal exposure to fluorescent light. *Cancer Causes Control* 1992; **3**: 389-390.
17. Christensen T, Støttum A, Brunborg G, Reitan JB. Unwanted side effects and optimization of phototherapy. *Light Biol Med* 1988; **1**: 153-159.
18. Lightner DA. New photochemical transformations of bilirubin, *12th International congress on photobiology*, Vienna, Austria, September 1996. Book of abstracts, S50.
19. Brawley V, Bhatia J, Karp B. Hydrogen peroxide generation in a model pediatric parenteral amino acid solution. *Clin Sci* 1993; **85**: 709-72.
20. Wu F, Iijima K, Takiguchi D, Nishida A, Higurashi M. Effect of phototherapy on sister-chromatid exchange in infants with Down's syndrome. *Mutat Res* 1992; **283**: 65-67.
21. Sisson TRC, Glauser SC, Glauser EM, Tasman W, Kuwabara T. Retinal changes produced by phototherapy. *J Pediatr* 1970; **77**: 221-227.
22. Glass P, Avery GB, Subramanian KNS, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985; **313**: 401-404.
23. Stiris TA, Hall C, Christensen T, Bratlid D. Effect of different phototherapy lights on retinal and choroidal blood flow. *Dev Pharmacol Ther* 1991; **17**: 70-78.
24. John E. Complications of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Aust Pediatr J* 1975; **11**: 53-55.
25. Christensen T, Hodt S, Jacobsen PL, Reitan JB. Mor-barn interaksjon og sykehusforhold ved fototerapi for neonatal hyperbilirubinemi. SIS-arbeidsdokument 3, Østerås, Statens institutt for strålehygiene, 1992.
26. Bergsma D, Blondheim SH (eds.). Bilirubin metabolism in the newborn (II). *Birth defects: Original Art. Series* 1976; **12**: 2.
27. Tan KL. The nature of the dose-response relationship of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1977; **90**: 448-452.
28. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1982; **16**: 670-674.
29. Christensen T, Amundsen I, Kinn G, Kjeldstad B. Terapienheter og belsningsforhold ved lysbehandling av nyfødte med hyperbilirubinemi. SIS-rapport 2, Østerås, Statens institutt for strålehygiene, 1992.
30. Ayyash H, Hadjigeorgiou E, Sofatzis J. Green or blue light phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 843-845.
31. Ayyash H, Hadjigeorgiou E, Sofatzis J, et al. Green light phototherapy in newborn infants with ABO hemolytic disease. *J Pediatr* 1987; **111**: 882-887.
32. Hegyi T, Graff M, Zapanta V, et al. Transcutaneous bilirubinometry. III. Dermal bilirubin kinetics under green and blue-light phototherapy. *Am J Dis Child* 1986; **140**: 994-997.
33. Romagnoli C, Marrocco G, De Carolis MP. Phototherapy for hyperbilirubinemia in preterm infants: Green versus blue or white light. *J Pediatr* 1988; **112**: 476-478.
34. Sbrana G, Donzelli GP, Vecchi C. Phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: Efficacy with light sources emitting more than 500 nm. *Pediatrics* 1987; **80**: 395-398.

35. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989; **114**: 132-137.
36. Greenberg JW, Malhotra V, Ennever JF. Wavelength dependence of the quantum yield for the structural isomerization of bilirubin. *Photochem Photobiol* 1987; **46**: 453-456.
37. McDonagh AF, Agati G, Fusi F, Pratesi R. Quantum yields for laser photocyclization of bilirubin in the presence of human serum albumin. Dependence of quantum yield on excitation wavelength. *Photochem Photobiol* 1989; **50**: 305-319.
38. Christensen T, Kinn G, Granli T, Amundsen I. Cells, bilirubin and light: Formation of bilirubin photoproducts and cellular damage at defined wavelengths. *Acta Pædiatr* 1994; **83**: 7-12.
39. Setlow RB. Action spectrum for melanoma induction in hybrid fish of the genus *Xiphophorus*. *12th International congress on photobiology*, Vienna, Austria, September 1996. Book of abstracts, S89.
40. Amato M, Inaebnit D. Clinical usefulness of high intensity green light phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. *Eur J Pediatr* 1991; **150**: 274-276.
41. Donzelli GP, Pratesi S, Rapisardi G, Agati G, Fusi F, Pratesi R. 1-day phototherapy of neonatal jaundice with blue-green lamp. *Lancet* 1995; **346**: 184-185.
42. George P, Lynch M. Ohmeda Biliblanket vs Wallaby Phototherapy System for the reduction of bilirubin levels in the home-care setting. *Clin Pediatr* 1994; March: 178-180.
43. Valkeakari T, Anttolainen I, Aurekoski H, Björkqvist SE. Follow-up study of phototreated fullterm newborns. *Acta Pædiatrica Scand* 1981; **70**: 21-25.
44. Harrison SL, MacLennan R, Speare R, Wronski I. Sun exposure and melanocytic naevus (mole) development in young Australian children. *12th International congress on photobiology*, Vienna, Austria, September 1996. Book of abstracts, P238.
45. Westerdahl J. Malignant melanoma – risk factors, Thesis, University of Lund, Sweden, 1995.