

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Direktorin: Prof. Dr. med. Ania C. Muntau

Early onset Sepsis – Vergleich Symptom- versus Laborwert- basiertes Infektionsscreening beim reifen Neugeborenen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marie-Therese Ahmann
aus Ibbenbüren

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.01.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Robin Kobbe

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Martin Blohm

Inhaltsverzeichnis

1	Die Early onset Sepsis des Neugeborenen.....	1
1.1	Epidemiologie	2
1.2	Pathogenese	2
1.3	Risikofaktoren.....	3
1.4	Symptome	3
1.5	Diagnostik.....	4
1.5.1	Laborchemisch	4
1.5.1.1	IL-6	4
1.5.1.2	CRP	5
1.5.1.3	Weitere laborchemische Marker	6
1.5.2	Bakteriologisch	6
1.6	Therapie	7
1.6.1	Antibiotika.....	7
1.6.2	Therapiedauer	7
1.7	Komplikationen	8
1.8	Verlegungsverfahren eines Neugeborenen.....	8
2	Material und Methoden	9
2.1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	9
2.2	Ethikkommission.....	9
2.3	Betrachtetes Krankenhaus.....	9
2.3.1	Krankenhausinternes Infektionsscreening	10
2.3.2	Krankenhausinternes Verlegungsverfahren	11
2.4	Zeiträume	12
2.5	Einschlusskriterien.....	12
2.6	Ausschlusskriterien.....	12
2.7	Studienpopulation	12
2.8	Datenerhebung.....	14
2.9	Datenschutz.....	17
2.10	Datenauswertung	17

3	Ergebnisse.....	18
3.1	Studienpopulation.....	18
3.2	Aufnahmealter in Stunden	23
3.3	Deskriptive Beschreibung	28
3.3.1	Aufnahmehäufigkeit (Inzidenz der EOS).....	28
3.3.2	Risikokonstellation.....	29
3.3.3	Symptomatik.....	31
3.3.4	CRP	37
3.3.5	IL-6	41
3.3.6	Neutrophile Granulozyten	42
3.3.7	Leukozyten	44
3.3.8	Blutkultur	45
3.3.9	Lebensalter zu Beginn der antibiotischen Therapie	46
3.3.10	Dauer der antibiotischen Therapie	48
3.3.11	Aufenthaltsdauer auf Neonatologie.....	50
4	Diskussion	53
4.1	Inhaltliche Diskussion mit Einordnung in den aktuellen Forschungsstand.....	53
4.1.1	Demografische Daten	53
4.1.2	Symptomatik.....	54
4.1.3	CRP.....	55
4.1.4	Aufnahmehäufigkeit (Inzidenz EOS).....	55
4.1.5	Aufnahmealter	56
4.1.6	Risikofaktoren.....	56
4.1.7	IL-6	57
4.1.8	Neutrophile Granulozyten und Leukozyten	57
4.1.9	Blutkultur	57
4.1.10	Antibiotische Therapie	57
4.1.11	Dauer der antibiotischen Therapie	58
4.1.12	Aufenthaltsdauer	58

4.2	Methodische Diskussion – Limitationen	59
4.2.1	Datenverarbeitung	59
4.2.2	Fallzahlen	59
4.2.3	Symptomerfassung.....	59
5	Schlussfolgerung	60
6	Zusammenfassung	61
7	Summary	62
8	Abkürzungsverzeichnis	63
9	Genderform	64
10	Anhang	65
10.1	Demografische Daten	65
10.2	Ergebnisse der statistischen Tests	67
10.3	Abbildungen.....	71
11	Literaturverzeichnis.....	74
12	Danksagung	82
13	Lebenslauf.....	83
14	Eidesstattliche Erklärung	84

1 Die Early onset Sepsis des Neugeborenen

Die Sepsis ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches sich infolge einer Infektion durch Organfunktionsstörungen äußert (Singer et al. 2016). Im Jahr 2017 wurde die Sepsis bei näherungsweise 49 Millionen Menschen diagnostiziert und war für rund 20 % aller weltweiten Todesfälle verantwortlich (Rudd et al. 2020; World Health Organization 2020). Die höchste Inzidenz bei Kindern bis 18 Jahre wird bis zum fünften Lebensjahr erreicht (Rudd et al. 2020). In dieser Altersspanne macht die vulnerable neonatale Periode den größten Anteil aus (Rudd et al. 2020; World Health Organization 2020).

Weltweit erkranken schätzungsweise 1,3 bis 3,9 Millionen Neugeborenen pro Jahr an einer Sepsis (World Health Organization 2020). Während der Neugeborenensepsis kommt es zu einer systemischen Ausbreitung von Bakterien mit anschließender systemischer Inflammation (Zemlin et al. 2021). Die Organdysfunktion ist in der Patientengruppe der Neugeborenen kein notwendiges Kriterium zur Diagnosestellung (Hayes et al. 2023). Zur Einordnung der Erkrankung werden in der AWMF-Leitlinie der Erregernachweis, die klinische Symptomatik und die laborchemischen Befunde betrachtet und schlussfolgernd eine klinische Sepsis ohne Erregernachweis von einer Sepsis mit Erregernachweis unterschieden (Zemlin et al. 2021). Es wird weiterführend die frühe Early onset Sepsis (EOS), von der spät auftretenden Late onset Sepsis (LOS) unterschieden (Zemlin et al. 2021). Die zeitliche Abgrenzung erfolgt mit der 72. Lebensstunde des Neugeborenen (Claßen et al. 2020; Zemlin et al. 2021). Ein Hauptgrund für neonatale Mortalität als auch Morbidität sind Infektionen (World Health Organization 2020). Die EOS ist in 8 % der neonatalen Todesfälle ursächlich für das Versterben eines Neugeborenen (World Health Organization 2020). Annähernd 84 % darin begründeter Todesfälle sollen durch die rechtzeitige Diagnosestellung und adäquate Therapie vermeidbar sein (World Health Organization 2020). Die Surviving Sepsis Campaign empfiehlt jedem Krankenhaus die Anwendung eines Sepsis-Screenings, damit die Therapie bei Auftreten einer Sepsis schnellstmöglich erfolgen kann (Evans et al. 2021). Eine Verlegung des Neugeborenen auf eine neonatologische Station, mit adäquater Versorgungsstufe, ist zwingend vor Therapiebeginn durchzuführen und bedarf der frühzeitigen Detektion kranker Neugeborener (von der Wense et al. 2019).

Dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild benötigt für die Patientengruppe der vulnerablen Neonaten weitere wissenschaftliche Forschung, um das Krankheitsbild in allen Facetten fortführend zu entschlüsseln. Um einen Beitrag zu dieser Forschung zu leisten, wird die folgende Dissertation das Krankheitsbild der EOS beleuchten. Angaben im Text belaufen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die frühe Form der bakteriellen Neugeborenensepsis.

1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der EOS schwankt in der Literatur von 0,58 bis 0,98 pro 1000 Lebendgeburten (Weston et al. 2011; Puopolo et al. 2011; Stoll et al. 2011; Schrag et al. 2016). Es zeigt sich eine höhere Inzidenz für die EOS gegenüber der LOS (Fleischmann et al. 2021). Länder mit einem niedrigen Einkommen haben gegenüber Ländern mit mittlerem bis hohem Einkommen die höchste Inzidenz (Fleischmann et al. 2021). Eine Sepsis mit Erregernachweis konnte in Deutschland im Jahr 2017 bei 0,5 pro 1000 Neugeborenen festgestellt werden (Sorg et al. 2021). Die Inzidenz für die klinische Sepsis liegt um ein Vielfaches höher (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. et al. 2018).

Die Höhe der Mortalität der Neugeborenenensepsis variiert je nach Land und befindet sich für die EOS global bei 16,4 % (Fleischmann et al. 2021). In den Jahren 2010 bis 2016 betrug die Mortalität der Neugeborenenensepsis insgesamt in Deutschland 3,9 % (Born et al. 2021). Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht ab 2500 g wiesen eine Mortalität von 1 % auf (Born et al. 2021).

1.2 Pathogenese

Im Rahmen der Schwangerschaft und Geburt kann es zu einer Erregerübertragung auf das Neugeborene kommen (Speer and Gahr 2013; Cantey 2018). Es wird die ascendierende Infektion, bei der die Erreger von der Vaginalflora der Mutter in die Gebärmutter aufsteigen, von der deszendierenden Infektion, die durch eine Bakteriämie der Mutter entsteht, unterschieden (Speer and Gahr 2013). Bei einer vaginalen als auch rektalen Besiedlung der Mutter kann es während des Geburtsverlaufs einer vaginalen Geburt zu Kontakt zwischen Neugeborenem und den Erregern kommen (Speer and Gahr 2013; Cantey 2018).

Das Erregerspektrum wird differenziert betrachtet und durch das postnatale Lebensalter des Neugeborenen als auch geburtsbegleitende Umstände bedingt (Zemlin et al. 2021). Dazu zählen neben Risikofaktoren, eine antibiotische Therapie bei Mutter oder Kind sowie invasive therapeutische Schritte beim Neugeborenen (Zemlin et al. 2021).

Die Erreger der EOS stammen meist aus der mütterlichen Vaginalflora (Speer and Gahr 2013; Zemlin et al. 2021). Bei reifgeborenen Kindern verursachen die Streptokokken der Gruppe B am häufigsten eine EOS, gefolgt von *Escherichia coli* (*E.coli*) (Stoll et al. 2011; Schrag et al. 2016). In der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g treten am häufigsten *E.coli* gefolgt von Streptokokken der Gruppe B auf (Hornik et al. 2012). Weniger häufig kommen Erreger wie *Haemophilus influenzae*, *Candida*, koagulase-negative Staphylokokken, Enterobakterien sowie Anaerobier vor (Hornik et al. 2012).

1.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung einer EOS werden in mütterliche und kindliche Faktoren unterteilt (Cantey 2018). Einer der maternalen Hauptrisikofaktoren für die EOS ist die Triple I (Higgins et al. 2016; Cantey 2018). Triple I steht für intrauterine Inflammation oder Infektion oder beides (Higgins et al. 2016). Dieser Begriff löst die Bezeichnung Chorioamnionitis oder Amnioninfektionssyndrom ab (Higgins et al. 2016). Weitere Risikofaktoren sind eine erhöhte Temperatur der Mutter während der Geburt von über 38,0° Celsius (C), sowie ein vorzeitiger Blasensprung von mindestens 18 Stunden präpartal (Puopolo et al. 2011; Ocviyanti and Wahono 2018; Cantey 2018). Die mütterliche Besiedlung mit Streptokokken der Gruppe B und eine unsachgemäße Prophylaxe mit Antibiotika während der Geburt erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Neugeborenenensepsis (Cantey 2018). Mit dem Auftreten oder Fehlen von Symptomen bei der Mutter kann eine Infektion des Neugeborenen nicht mit Sicherheit ein- oder ausgeschlossen werden (Zemlin et al. 2021). Die Frühgeburt gilt als einer der Hauptrisikofaktoren kindlicherseits (Cantey 2018). Weitere Einflussgrößen auf das Risiko sind ein geringes Geburtsgewicht, ein niedriger APGAR-Score und der Bedarf einer endotrachealen Intubation (Cantey 2018). Je geringer das Gestationsalter und das Geburtsgewicht sind, desto höher ist die Inzidenz der EOS (Cantey 2018; Fleischmann et al. 2021).

Treten präpartal die oben genannten Hinweise auf, sollte das Neugeborene postpartal eine aufmerksame Überwachung erhalten, die um eine Labordiagnostik erweitert werden kann (Zemlin et al. 2021).

Falls es zu einem Auftreten von mekoniumhaltigen Fruchtwasser kommt, ist die Inzidenz für das Auftreten einer Neugeboreneninfektion nicht erhöht (Siriwachirachai et al. 2014; Taşkın et al. 2022).

1.4 Symptome

Bis zu 85 % der Neugeborenen entwickeln in den ersten 24 Lebensstunden unspezifische Symptome (Cantey 2018; Zemlin et al. 2021). Sie entsprechen dem Bild einer systemischen Inflammation und können bei Frühgeborenen milder ausfallen als bei Reifgeborenen (Cantey 2018; Zemlin et al. 2021).

Störungen der Atmung, des Kreislaufs, neurologische und intestinale Auffälligkeiten oder Veränderungen des Hautkolorits sind klassische Manifestationsorte der Symptome einer bakteriellen Infektion des Reifgeborenen (Cantey 2018; Zemlin et al. 2021).

Störungen der Atmung zeigen sich durch Tachypnoe, Apnoen, Hypoxie, Nasenflügeln oder Bradykardien (Cantey 2018; National Institute for Health and Care Excellence 2024). Treten diese Störbilder auf, ist zwingend von einer Infektion auszugehen (Zemlin et al. 2021).

Zentralisierung mit verlängerter Rekapillarierungszeit von mehr als 3 Sekunden (s), die arterielle Hypotonie oder Tachykardie sind Ausdrücke einer Regulationsproblematik des Kreislaufs (Zemlin et al. 2021).

Neurologische Symptomatik in Form von muskulärer Hypotonie, Lethargie, Hyperexzitabilität oder Krampfanfälle können Hinweise auf eine Infektion sein (Cantey 2018; Zemlin et al. 2021). Temperaturinstabilität in Form von Hypo- oder Hyperthermie kann auftreten (National Institute for Health and Care Excellence 2024). Intestinale Störungen zeigen sich durch Trinkschwäche, einem geblähten Abdomen, Erbrechen oder Nahrungsunverträglichkeit (Cantey 2018; National Institute for Health and Care Excellence 2024). Das Hautkolorit kann sich bei einer Infektion von rosig oder rosig-ikterisch zu blass-grau oder grün-ikterisch verändern (Zemlin et al. 2021; National Institute for Health and Care Excellence 2024).

1.5 Diagnostik

Eine Labordiagnostik sollte durchgeführt werden, sobald der Verdacht auf eine Infektion besteht (Zemlin et al. 2021). Diese beinhaltet das Anlegen einer Blutkultur sowie das Bestimmen der Laborparameter CRP, Interleukin-6 (IL-6) oder Interleukin-8 (IL-8) und das Differentialblutbild (Cantey 2018; National Institute for Health and Care Excellence 2021; Zemlin et al. 2021).

Die bekannten Laborparameter können sowohl einzeln als auch in Kombination keine verlässliche Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Infektion treffen, die eine Verzögerung der Therapie rechtfertigen könnte (Zemlin et al. 2021).

1.5.1 Laborchemisch

Die Laborparameter müssen in der Zusammenschau mit den klinischen Symptomen gewertet werden (Hisamuddin et al. 2015). Die Werte drücken eine Entzündungsreaktion im Körper aus, welche nicht zwangsläufig bakterieller Genese sein muss (Marchini et al. 2000).

1.5.1.1 IL-6

IL-6 wird neben anderen Zytokinen von Makrophagen ausgeschüttet und führt über eine Stimulation der Hepatozyten zu der Akute-Phase-Reaktion (Murphy et al. 2009). Parallel

dazu vermitteln die Zytokine eine Leukozytose (Murphy et al. 2009). Die Synthese erfolgt unabhängig von der Leber, wodurch eine gegebenenfalls vorliegende Leberunreife nicht zu tragen kommt (Ahsen et al. 2019).

Das Maximum des Anstiegs von IL-6 wird nach 2 bis 4 Stunden erreicht. (Keil and Fiedler 2000; Ahsen et al. 2019). Anschließend sinkt die Höhe des IL-6 über die folgenden 24 Stunden mit einer Halbwertszeit von 10 Minuten (Keil and Fiedler 2000; Gilfillan and Bhandari 2017). Zu Beginn einer Infektion weist IL-6 die höchste Sensitivität mit 87 bis 100 % auf, die nach 24 bis 48 Stunden abnimmt (Ahsen et al. 2019; Zemlin et al. 2021).

Die kombinierte Betrachtung der Höhe des IL-6 und CRP ist in der Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik eine hilfreiche Stütze, um nicht notwendige Gaben von Antibiotika zu vermeiden (Laborada et al. 2003; Franz et al. 2004).

1.5.1.2 CRP

Das CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und wird durch die Hepatozyten synthetisiert und sekretiert (Murphy et al. 2009). Die Stimulation der Hepatozyten erfolgt durch IL-6, Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-1 β , durch deren Wirkung eine Zunahme der Konzentration des CRPs um mindestens 25 % erfolgt (Keil and Fiedler 2000; Murphy et al. 2009). Die Wirkung dieses Proteins eröffnet sich nach Bindung an den Phosphocholinanteil der Bakterien und Pilze, welche zu der Fortführung der Immunantwort führt (Murphy et al. 2009). Es folgt die Aktivierung des klassischen Wegs der Komplementkaskade und die Opsonierung (Murphy et al. 2009).

Der Anstieg erfolgt bei bakteriellen Erkrankungen innerhalb von 4 bis 12 Stunden (Speer and Gahr 2013; Ahsen et al. 2019). Durch diesen verzögerten Anstieg kann ein niedriges CRP in einer frühen Blutentnahme eine Infektion nicht sicher ausschließen (Zemlin et al. 2021). Dahingegen kann ein Anstieg innerhalb der ersten 24 Stunden auf eine intrauterin begonnene Infektion hinweisen (Mathers and Pohlandt 1987). Ein erhöhter Wert weist zu Anfang einer Infektion eine hohe Spezifität mit geringer Sensitivität auf (Mathers and Pohlandt 1987). Die Halbwertszeit beläuft sich auf 19 Stunden im Plasma (Vigushin et al. 1993; Ahsen et al. 2019). Bei Neugeborenen ist zu beachten, dass die Leber nicht immer angemessen auf die IL-6 Stimulation reagiert und ein Anstieg des CRPs ausbleiben kann (Ahsen et al. 2019).

Im Verlauf der Infektion kann ein erhöhtes CRP als Bestätigung oder ein niedriges CRP zum Ausschluss einer Infektion dienen (Mathers and Pohlandt 1987). Mit einem negativ prädiktiven Wert von 99 % bei einem CRP-Level von weniger als 10 mg/l nach 24 und 48 Stunden, kann der Verdacht einer Infektion verworfen werden (Ehl et al. 1997; Benitz et

al. 1998). Nach zwölf Lebensstunden ist bei asymptomatischen und nicht-infizierten Neugeborenen nicht mit einem signifikanten CRP Anstieg zu rechnen (Macallister et al. 2019; Rallis et al. 2022). Dennoch gilt es zu beachten, dass Neugeborene ohne klinische Symptomatik einen Anstieg des CRPs über 10 mg/l erreichen können (Rallis et al. 2022).

1.5.1.3 Weitere laborchemische Marker

Im Differentialblutbild wird die Anzahl der Leukozyten betrachtet, welche bei peripher gewonnenem Blut eine geringe Sensitivität und Spezifität für Infektionen aufweist (Zemlin et al. 2021). Ein Anstieg kann nach Geburt und nach circa 6 bis 8 Stunden detektiert werden und über die folgenden 18 Stunden abfallen (Newman et al. 2010). Im Rahmen einer Infektion kann die Anzahl der Leukozyten sowohl ansteigen als auch abnehmen (Zemlin et al. 2021).

Die Gesamtzahl aller neutrophilen Granulozyten und der unreifen Granulozyten kann Hinweise auf ein Entzündungsgeschehen geben (Speer and Gahr 2013). Neugeborene mit einer Infektion zeigen im Durchschnitt eine Erniedrigung der mittleren Anzahl der neutrophilen Granulozyten (Newman et al. 2010). Um den I/T Quotient zu bestimmen, wird der Anteil der unreifen in das Verhältnis zur Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten gesetzt (Zemlin et al. 2021). Aufgrund der niedrigen Spezifität sollte er nicht als führender Wert zur Diagnosestellung dienen (Zemlin et al. 2021).

In den ersten 3 bis 4 Stunden einer Infektion steigt das Procalcitonin an (Gilfillan and Bhandari 2017). Die höchste Sensitivität und Spezifität wird nach 24 Stunden erreicht (Altunhan et al. 2011). Eine Überlegenheit gegenüber dem CRP kann derzeit nicht festgestellt werden (Zemlin et al. 2021).

1.5.2 Bakteriologisch

Die bakteriologische Untersuchung erfolgt bei Mutter und Kind. Vor der Geburt wird ein Abstrich aus dem Introitus vaginae und dem Anorektum der Schwangeren empfohlen (Franz et al. 2016). Hinzukommt die Erstellung einer aeroben Blutkultur, welche vor dem Beginn oder der Umstellung einer Antibiotikatherapie eines Neugeborenen notwendig ist (Franz et al. 2016; National Institute for Health and Care Excellence 2021; Zemlin et al. 2021). Blutkulturen mit Erregernachweis sind binnen 24 Stunden positiv (Marks et al. 2020). Wenn es einen hinreichenden Verdacht auf eine Infektion durch Anaerobier gibt, kann ergänzend eine anaerobe Blutkultur angefertigt werden (Shoji et al. 2013).

Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt sollte der Urin untersucht werden und eine Lumbalpunktion sollte bei Verdacht auf eine Meningitis erfolgen (Zemlin et al. 2021).

Durch die Erregeranzucht eröffnet sich die Möglichkeit, den Erreger zu identifizieren und auf potentielle Resistenzen im Antibiogramm zu testen (Zemlin et al. 2021).

1.6 Therapie

Die Indikation zur antibiotischen Therapie ist gegeben, sobald ein klinischer Verdacht auf eine Infektion besteht (Zemlin et al. 2021).

Neben der Antibiotikatherapie wird die Neugeborenenensepsis von bedarfsgerechter supportiver Therapie begleitet (Zemlin et al. 2021). Im Krankheitsverlauf sollen alle dysfunktionalen Organstörungen therapeutisch behandelt werden (Speer and Gahr 2013).

Das krankenhausinterne Erregerspektrum, die Anamnese des Kindes, der potentielle Erregernachweis im Abstrich der Mutter und antibiotische Behandlungen von Mutter und Kind sollen in der Planung der kalkulierten Antibiotikatherapie beachtet werden (Claßen et al. 2020; Zemlin et al. 2021). Neben den erwarteten Erregern müssen auch Listerien, Enterokokken und hausspezifische Keime mit der initialen Antibiotikatherapie abgedeckt werden (Zemlin et al. 2021).

Während der Therapie kann eine serielle Bestimmung des CRPs Hinweise auf die Wirkung der Antibiotika geben (National Institute for Health and Care Excellence 2021; Zemlin et al. 2021). Zu beachten ist, dass in der Studie von Singh und Gray aus dem Jahr 2021 eine Reduktion der Antibiotikagaben von bis zu 30 % erreicht wurde, indem die routinemäßige serielle CRP-Bestimmung ausgesetzt wurde und die Antibiotikatherapie nach 48 Stunden bei zunächst fraglich infizierten Neugeborenen mit unbestätigter EOS beendet wurde (Singh and Gray 2021).

1.6.1 Antibiotika

Zur kalkulierten Therapie der EOS wird häufig die Kombination aus Penicillin G oder Ampicillin mit einem Aminoglykosid, wie beispielsweise Gentamicin, eingesetzt (Cantey 2018; Zemlin et al. 2021). Abweichungen von dieser Empfehlung sind je nach Restiogramm oder maternalen Vorbefunden durchzuführen (Zemlin et al. 2021).

1.6.2 Therapiedauer

Die endgültige Therapiedauer richtet sich nach der Befundkonstellation sowie der klinischen Symptomatik des Neugeborenen und muss dementsprechend angepasst werden (Zemlin et al. 2021). Die Behandlung der neonatalen Sepsis wurde in der jüngeren Vergangenheit regelhaft für 10 bis 14 Tage durchgeführt (Speer and Gahr 2013). In der aktuell in Deutschland gültigen AWMF-Leitlinie sind Kriterien zur Beendigung der antibiotischen

Therapie bei EOS oder Verdacht auf EOS empfohlen (Zemlin et al. 2021). Im Falle einer negativen Blutkultur, unauffälligen Laborbefunden und einer negativen klinischen Symptomatik kann die Therapie nach 36 bis 48 Stunden beendet werden (Singh and Gray 2021; Zemlin et al. 2021). In Großbritannien und den USA wird ebenfalls bei negativen Blutkulturen, normalisierter Klinik und unauffälligen Laborwerten eine frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie nach 36 beziehungsweise 48 Stunden empfohlen (Polin et al. 2014; National Institute for Health and Care Excellence 2021).

Ergibt sich stattdessen ein positiver Erregernachweis, wird eine Verlängerung der Therapie bei gramnegativen Erregern und Meningitis auf bis zu 21 Tage empfohlen (Zemlin et al. 2021).

1.7 Komplikationen

Bei Fortschreiten der Erkrankung ohne erforderliche Therapie kann eine Meningitis, ein septischer Schock oder das Versterben des Neugeborenen die Folge sein (Bakhuizen et al. 2014; Zemlin et al. 2021). Durch eine eitrige Meningitis kann es bei bis zu 50 % der Fälle zu neurologischer Restitutio cum defectu kommen (Claßen et al. 2020).

Das Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Hirnblutungen und die periventrikuläre Leukomalazie sind kurzfristige Folgen, die im Krankheitsverlauf der Neugeborenenensepsis auftreten können (Bakhuizen et al. 2014). Infolgedessen können Atmungsunterstützung und intensivmedizinische Betreuung notwendig werden (Braye et al. 2019).

Bei Frühgeborenen ist ein erhöhtes Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie, Zerebralparese, Wachstumsstörungen, Hör- und Sehschwächen sowie weiterer neurologischer Beeinträchtigungen als Langzeitfolgen feststellbar (Bakhuizen et al. 2014).

1.8 Verlegungsverfahren eines Neugeborenen

Die Verlegung eines Neugeborenen aus der geburtshilflichen Einrichtung in eine pädiatrisch-neonatologische Einrichtung kann notwendig sein, wenn die für die Therapie und Versorgung notwendigen Voraussetzungen nicht erfüllt werden (von der Wense et al. 2019). Kriterien, die zur Indikation einer Verlegung des Neugeborenen aus einer Geburtsklinik oder Kinderklinik mit nicht adäquater Versorgungsstufe führen, werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgehalten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2024). Bereits der klinische Verdacht auf eine Infektion hat eine Verlegung des Neugeborenen in eine Klinik mit mindestens perinatalem Schwerpunkt zur Folge (von der Wense et al. 2019). Die risikoadaptierte Verlegung der Schwangeren ist gegenüber der postpartalen Verlegung des Neugeborenen zu bevorzugen (von der Wense et al. 2019).

2 Material und Methoden

2.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Ziel der Arbeit ist es, zwei verschiedene Ansätze zur Erkennung einer EOS beim Neugeborenen (Gestationsalter ≥ 36 vollendete Schwangerschaftswochen) miteinander zu vergleichen. Hierzu werden in dieser Promotionsarbeit in einer retrospektiven, unizentrischen Analyse ein Laborwert- und ein Symptom-gestütztes Infektionsscreening bei reifen Neugeborenen zur Detektion der EOS miteinander verglichen. Im betrachteten Krankenhaus wurde das Screeningverfahren auf die EOS bei reifen Neugeborenen ab Mai 2020 von einem Laborwert gestützten auf ein rein Symptom bezogenes Verfahren umgestellt. Es wurden zwei Kohorten Neugeborener miteinander verglichen, die vor beziehungsweise nach der Umstellung des Screeningverfahrens geboren wurden.

Die Fragestellung war, ob es einen Unterschied hinsichtlich der unten beschriebenen demografischen und Outcome-Parametern in Bezug auf das angewendete EOS-Screeningverfahren zwischen den beiden Kohorten gibt. Die Nullhypothese H_0 beschreibt die Annahme, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Screeningverfahren gibt. Die Alternativhypothese ist, dass aus dem unterschiedlichen Screening aus EOS (Laborwert gestützt oder Symptom gestützt) ein signifikanter Unterschied im Outcome resultiert.

2.2 Ethikkommission

Die benötigten Daten wurden während des Krankenhausaufenthaltes der Patienten routinemäßig erhoben und sind im Archiv des Marienkrankenhauses beziehungsweise des Katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift gespeichert. Die Weiterverarbeitung und Analyse der Daten erfolgten im Einklang mit den Vorgaben der zuständigen Ethik-Kommission. Ein positives Ethikvotum für die retrospektive, unizentrische Studie wurde in der Sitzung der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vom 18.07.2023 beschlossen (2023-101096-BO-ff).

2.3 Betrachtetes Krankenhaus

Das betrachtete Krankenhaus in Hamburg (Marienkrankenhaus Hamburg, neonatologisch betreut vom Katholischen Kinderkrankenhaus Wilhelmstift Hamburg) verfügt über ein Perinatalzentrum mit Level-1 Qualifikation. Die Geburtenrate dieses Krankenhauses liegt im Durchschnitt bei 3500 Geburten pro Jahr. Neugeborene, die in diesem Krankenhaus geboren werden und eine medizinische Betreuung durch Pädiater benötigen, können krankenhausesintern auf die Neonatologie verlegt und betreut werden.

2.3.1 Krankenhausinternes Infektionsscreening

Neugeborene mit einem Gestationsalter von mindestens 36 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) dürfen in der Regel mit der Mutter auf die geburtshilfliche Station. Kinder, die bereits postnatal symptomatisch werden und die Indikation für eine intensivere Überwachung auf der Neonatologie erfüllen, stellen Ausnahmen dieser Vorgehensweise dar. Um die Neugeborenen mit einer EOS therapieren zu können, müssen die Kinder von der geburtshilflichen Station auf die Neonatologie aufgenommen werden. Damit sie detektiert werden, wird ein Infektionsscreening für die Früh- und Neugeborenen durchgeführt. Das Infektionsscreening wird bei Kindern mit einer positiven Infektionsanamnese durchgeführt.

Die Faktoren und das Vorgehen des Infektionsscreenings wurden überarbeitet. Zur besseren Übersicht wird das frühere (bis 30.04.2020 durchgeführte) Infektionsscreening als „Laborchemisches Screening“ und das aktuelle Infektionsscreening als „Klinisches Screening“ betitelt.

Gemeinsame Indikationen zur Durchführung der Infektionsscreenings sind:

- Blasensprung über 18 Stunden vor der Geburt
- CRP der Mutter von größer 20 mg/l
- Fieber der Mutter unter der Geburt ab 38,0° C
- positiver Test auf Streptokokken der Gruppe B bei der Mutter
- nicht durchgeführter oder unbekannter Status des Tests auf Streptokokken der Gruppe B bei der Mutter (ausgenommen bei primärer Sectio caesarea (Sectio))
- Zustand nach Geburt eines Kindes mit Infektion durch Streptokokken der Gruppe B
- fetale Tachykardie
- klinische Hinweise auf eine Infektion wie ein auffälliges Hautkolorit, Störung der Atmung, Störung des Kreislaufs, neurologische Symptome
- Gestationsalter < 37 + 0 SSW
- Anordnung zur Durchführung des Infektionsscreening durch einen Pädiater

Das Laborchemische-Screening listete in der Vergangenheit das mekoniumhaltige Fruchtwasser als weiteren Faktor auf, sodass auch in diesem Fall die Durchführung des Infektionsscreenings indiziert war.

Gemeinsame Maßnahmen beider Screeningverfahren sind:

- Rektale Temperaturkontrolle einmal pro Schicht
- Vorstellung auffälliger/symptomatischer Kinder beim Pädiater
- regelmäßige und selbstständige Befundkontrolle durch die zuständigen Pädiater mit Planung des weiteren Vorgehens
- alle Laborbefunde müssen durch den diensthabenden Pädiater abgezeichnet werden
- regelmäßige und selbstständige Befundkontrolle durch die zuständigen Pädiater mit Planung des weiteren Vorgehens

Im Zeitraum des Laborchemischen Screenings erfolgte eine Blutentnahme mit Bestimmung des Differentialblutbildes und des CRP-Wertes am Folgetag oder nach ungefähr 24 Stunden um 7:00 Uhr. Im Verlauf wurde eine weitere Bestimmung des CRP-Wertes bei Abnahme des Neugeborenen-Stoffwechselscreenings durchgeführt.

In der Weiterentwicklung des Infektionsscreenings zum derzeitigen Klinischen Screening wurde die Häufigkeit der Zustandskontrolle des Neugeborenen durch eine erfahrene Pflegekraft von einmal auf zweimal pro Schicht erhöht. Dadurch erfolgt mindestens alle 4 Stunden eine klinische Betrachtung der Neugeborenen. Die routinemäßige Blutentnahme nach 24 Stunden oder am Folgetag wurde aufgegeben. Eine Blutentnahme erfolgt ausschließlich nach ärztlicher Anordnung. Diese Vorgehensweise ist somit leitliniengerecht überarbeitet worden.

2.3.2 Krankenhausinternes Verlegungsverfahren

Beide Screeningverfahren beinhalten die Verlegung auf die Neonatologie oder in die Kinderklinik, sollte ein Kind klinische Zeichen einer bakteriellen Infektion aufweisen. Während der Anwendung des Laborchemischen Screenings erfolgte eine Verlegung des Neugeborenen in der Regel auch bei isolierter Erhöhung des CRPs von mindestens 20 mg/l. Im Klinischen Screening erfolgt keine Aufnahme des Neugeborenen, begründet in einer alleinigen Erhöhung des CRP-Wertes. Priorität haben klinische Symptome, die von den Befunden einer ärztlich angeordneten Blutentnahme gestützt werden können. Die Zusammenschau aller erhaltenen Befunde führt zur Entscheidung über die Aufnahme auf die Neonatologie.

Wird die Entscheidung zur Verlegung eines Neugeborenen auf die hausinterne Neonatologie getroffen, werden die Eltern, die geburtshilfliche Wochenbettstation und die Neonatologie informiert. Mit dem Neugeborenen im Kinderbett liegend, fährt der Kinderarzt mit dem Fahrstuhl auf die Neonatologie. Dort ist je nach therapeutischer Notwendigkeit die

Aufnahme auf die Intensivstation möglich. Ein neues Bett steht vorbereitet zur Verfügung, in welches das Neugeborene gelegt wird. Die Aufnahmeuntersuchung wird durch einen Neonatologen durchgeführt. Anschließend erfolgt die weiterführende Diagnostik, um die Verdachtsdiagnose zu erhärten oder auszuschließen. Eine intravenöse Therapie kann umgehend begonnen werden.

2.4 Zeiträume

Die Daten werden aus zwei Zeiträumen erhoben, in denen die Screeningverfahren durchgeführt wurden. Der jeweilige Beobachtungszeitraum beträgt 18 Monate.

- Laborchemisches Screening 01.10.2018 - 31.03.2020
- Klinisches Screening 01.02.2021 - 31.07.2022

2.5 Einschlusskriterien

- Geburt im betrachteten Krankenhaus
- Gestationsalter $\geq 36 + 0$ SSW
- Verlegung auf die Neonatologie ab der 45. Lebensminute
- Diagnosestellung, Verdacht auf oder zum Ausschluss einer EOS

2.6 Ausschlusskriterien

- Geburt außerhalb des betrachteten Krankenhauses
- Gestationsalter $< 36 + 0$ SSW
- Aufnahme auf die Neonatologie bis zur einschließlich 44. Lebensminute
- Diagnosestellung, Verdacht auf oder zum Ausschluss einer LOS

2.7 Studienpopulation

Die Studienpopulation ergibt sich durch Neugeborene ab der $37 + 0$ SSW und Frühgeborenen zwischen der $36 + 0$ bis $36 + 6$ SSW. Die reif entwickelten Neugeborenen umfassen 177 Kinder. Die Gruppe der Neugeborenen mit einem Gestationsalter von der vollendeten 36. SSW bis zur $36 + 6$ SSW bildet sich aus 9 Neugeborenen. Diese 186 Kinder wurden im betrachteten Krankenhaus geboren und haben die Diagnose einer Neugeborenenensepsis erhalten. Ausgeschlossen wird ein Kind, bei dem die Neugeborenenensepsis in Form einer LOS aufgetreten ist. Von diesen 185 Neugeborenen mit EOS werden 57 ausgeschlossen, da in diesen Fällen eine Aufnahme bis zur einschließlich 44. Lebensminute erfolgt ist. Diese Grenze wurde gewählt, weil die Pädiater

bei temporären Anpassungsproblemen den Neugeborenen mindestens 30 Minuten Zeit geben und sie therapeutisch unterstützen. Diese Maßnahmen haben bei Bewältigung der Symptomatik keine Aufnahme auf die Neonatologie zur Folge. Sollte es zu länger andauernden, nicht behebbaren Symptomen des Neugeborenen kommen, wird eine Verlegung initiiert. Die Studienpopulation umfasst 128 Neugeborene.

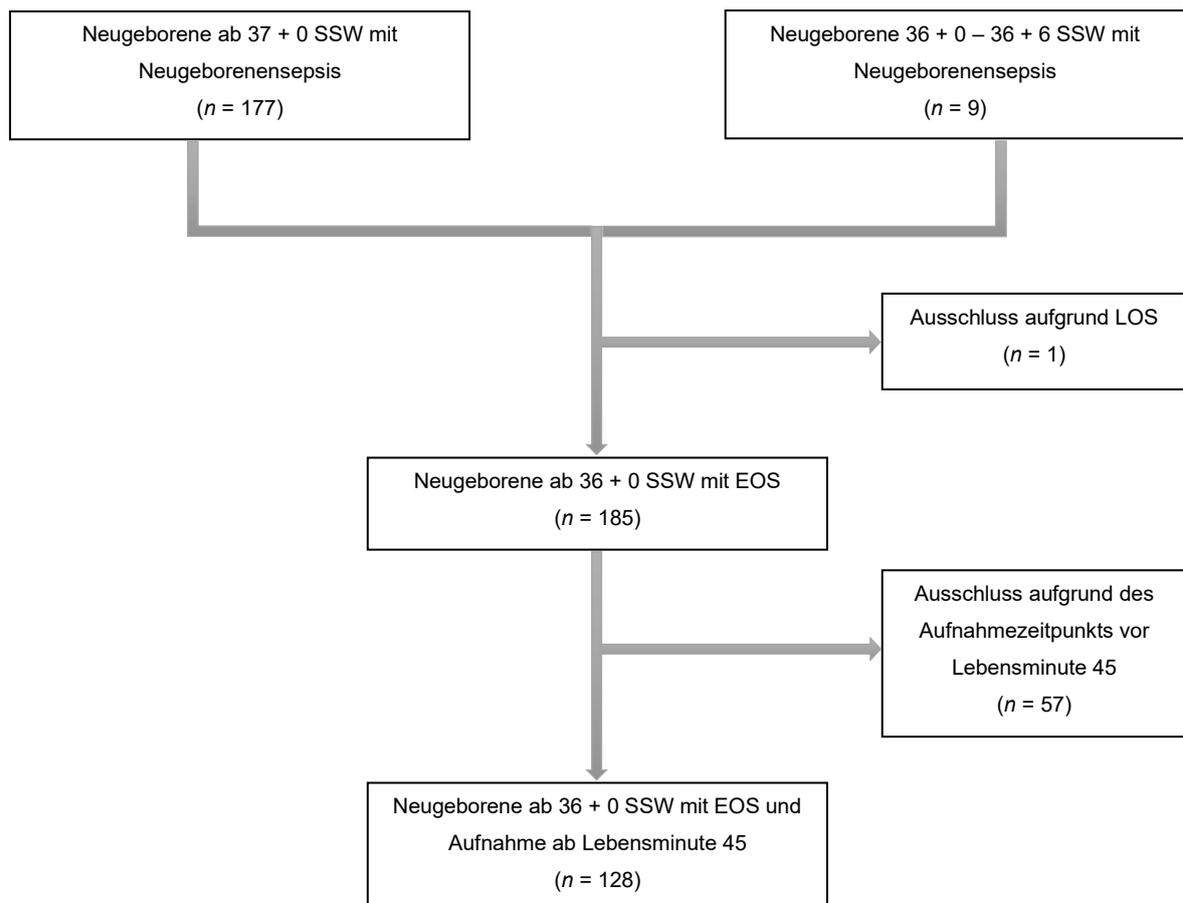


Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation

2.8 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt anhand des Arztbriefes, der Verlaufskurven des stationären Aufenthalts und der Laborbefunde der Neugeborenen retrospektiv aus dem Archiv der Klinik. Die Variablen werden diesen Berichten entnommen.

Es werden folgende Variablen erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Geburtszeit
- Aufnahmedatum
- Aufnahmezeit
- Entlassungsdatum
- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Geburtsmodus
- Nabelschnur-pH
- Abstrich der Mutter auf Streptokokken der Gruppe B
- Vorzeitiger Blasensprung > 18 Stunden
- Vorzeitige Wehen
- Fieber der Mutter unter der Geburt > 38,0° C
- CRP > 20 mg/l der Mutter
- Mekoniumhaltiges Fruchtwasser

Das Auftreten der Symptomatik wird in vier Zeitpunkte unterteilt:

- die Geburt bis zur einschließlich 44. Lebensminute
- der Aufenthalt auf der gynäkologischen Station ab Lebensminute 45
- die Aufnahmeuntersuchung durch einen Pädiater
- der stationäre Aufenthalt auf der Neonatologie

Die Symptomatik wird je nach Zeitpunkt des Auftretens unterschieden. Dadurch wird das entsprechende Symptom bei mindestens einmaliger Nennung dem entsprechenden Zeitraum zugeordnet und codiert. Mehrmalige Nennung innerhalb eines Zeitraums führt zu keiner differenzierten Codierung. Erfolgt die Nennung von Symptomen über mehrere Zeiträume hinweg, wird dieses den entsprechenden Zeiträumen zugeordnet.

Folgende Symptome werden erhoben:

- Tachydyspnoe
- Apnoe mit Desaturation oder Bradykardie
- Bradykardie < 80 Schläge pro Minute
- Tachykardie > 200 Schläge pro Minute
- Sättigungsabfälle
- (stimulationsbedürftige) Apnoen
- Sauerstoffbedarf
- Beatmung
- Dauer der Beatmung in Stunden
- Zentralisation
- Rekapillarierungszeit > 3 s
- Arterielle Hypotonie
- Blass-graues Hautkolorit
- Grün-ikterisches Hautkolorit
- Muskuläre Hypotonie
- Lethargie
- Hyperexzitabilität
- Geblähtes Abdomen
- Distendiertes Abdomen
- Trinkschwäche
- Nahrungsmittelunverträglichkeit
- Erbrechen
- Ileus
- Apathie
- Hyperglykämie
- Hypoglykämie
- Magenreste
- Temperatur > 38,0° C
- Temperaturinstabilität (Hyperthermie, Hypothermie)

Die einzelnen Symptome werden in Kategorien zusammengefasst.

Tabelle 1: Symptomkategorien

Kategorie	Symptome
Atmung	Tachydyspnoe, Apnoe mit Desaturation oder Bradykardie, Sättigungsabfälle, (stimulationsbedürftige) Apnoen, Sauerstoffbedarf, Beatmung
Herzfrequenz	Bradykardie < 80 Schläge pro Minute, Tachykardie > 200 Schläge pro Minute
Kreislauf	Zentralisation, Verlängerte Rekapillarierungszeit > 3 s, Arterielle Hypotonie
Hautkolorit	Blass-graues Hautkolorit, Grün-ikterisches Hautkolorit
Neurologie	Muskuläre Hypotonie, Lethargie, Hyperexzitabilität, Apathie
Intestinum	Gebülhtes Abdomen, Distendiertes Abdomen, Trinkschwäche, Nahrungsmittelunverträglichkeit, Erbrechen, Ileus, Magenreste
Körpertemperatur	Temperatur > 38,0° C, Temperaturinstabilität
Blutzucker	Hyperglykämie, Hypoglykämie

Die Therapie wird in folgende Variablen differenziert:

- Kalkulierte Antibiotika-Kombination
- Datum der ersten Gabe des Antibiotikums
- Uhrzeit der ersten Gabe des Antibiotikums
- Dauer in Tagen
- Wechsel der antibiotischen Therapie
 - Zielgerichtete Antibiotika

Laborchemisch werden folgende Daten erhoben:

- CRP-Werte jeder durchgeführten Messung
 - Zugehöriges Datum der Abnahme
 - Zugehörige Uhrzeit der Abnahme
- Blutkultur aerob/anaerob
 - Erreger
- IL-6 erster Wert
- Neutrophile erster Wert
- Leukozyten erster Wert

2.9 Datenschutz

Die Daten werden zunächst anhand der Krankenhausidentifikationsnummer in einer Exceltabelle aus den Patientenakten und dem Laborarchiv zusammengetragen. Anschließend erfolgt die vollständige Anonymisierung mit Löschung der Krankenhausidentifikationsnummer zur Speicherung und Verarbeitung. Die Datei mit den Daten ist zu jedem Zeitpunkt mit einem Kennwort geschützt.

2.10 Datenauswertung

Die Daten werden im Programm *Microsoft Excel für Microsoft 365 MSO-Version 2306 Build 16.0.16529.2011* verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Programm *IBM SPSS Statistics 29.0.1.0.* der Firma International Business Machines Corporation. In Deutschland sitzt die Firma IBM Deutschland GmbH in Ehningen.

Bei einem Beratungstermin im Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Hamburg wurde die Planung zur Vorgehensweise der statistischen Auswertung befürwortet.

Zur statistischen Analyse werden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test) oder Exakt Test nach Fisher und der T-Test oder Mann-Whitney-U-Test je nach Verteilungsform der Variablen angewandt. Kommt es bei den Laborwerten zur abweichenden Verteilung von der Normalverteilung, wird der zehner Logarithmus gebildet. Wird durch diese Transformation weiterhin keine Normalverteilung erreicht, erfolgt die Anwendung des Mann-Whitney-U-Test mit der nicht-logarithmierten Variable. Signifikanzen werden durch einen Stern (*) hinter dem p -Wert markiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 128 Neugeborene mit 82 männlichen und 46 weiblichen Neugeborenen. Die Studienpopulation wurde im weiteren Verlauf der Arbeit in vier Kohorten unterteilt.

Eine Unterteilung erfolgte anhand der Zeiträume:

- Laborchemisches Screening (LabS)
- Klinisches Screening (KlinS)

Weiterführend wurde die Gesamtstichprobe in zwei zusätzliche Kohorten gesplittet. Die Studienpopulation teilte sich anhand der Abnahmeuhrzeit des ersten CRP-Wertes auf die Kohorten auf. Diese Uhrzeit wurde auf dem Einsendeetikett für das Labor dokumentiert. Eine Gruppe erhielt die erste Abnahme um 7:00 Uhr. Die andere Gruppe bildete sich durch eine Uhrzeit ungleich 7:00 Uhr. Diese Unterteilung ermöglichte eine differenzierte Betrachtung zwischen den Kindern, die aufgrund von Symptomen in beiden Zeiträumen weitere Diagnostik bekamen (alle 36 Kinder aus KlinS + 30 Kinder aus LabS) und den Kindern, die im früheren Infektionsscreening aufgrund der positiven Infektionsanamnese zur festgelegten Uhrzeit um 7:00 Uhr eine Blutabnahme zur CRP-Bestimmung erhielten (58 Kinder aus LabS). Diese Kinder zeigten sich bis zur Blutabnahme nicht symptomatisch.

Die Gruppen wurden wie folgt benannt:

- = 7:00 Uhr erste Abnahme CRP: primär CRP (pCRP)
- ≠ 7:00 Uhr erste Abnahme CRP: primär Symptomatik (pSym)

Da es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt, werden diese Ergebnisse im Präteritum beschrieben, ausgenommen davon ist die Beschreibung der Ergebnisse der statistischen Tests. Im Anhang werden die Ergebnisse der statistischen Tests der demografischen Daten und Variablen tabellarisch vollständig aufgeführt.

Tabelle 2: Demografische Daten der Kohorten LabS und KlinS, Signifikanz durch Stern () markiert*

		Kohorten								Statistik
		Laborchemisches Screening				Klinisches Screening				
		Anzahl	Verteilung %	Mittelwert	Median	Anzahl	Verteilung %	Mittelwert	Median	
Geschlecht	männlich	65	70,7 %			17	47,2 %			0,013*
	weiblich	27	29,3 %			19	52,8 %			
Geburtsmodus	spontan	49	53,3 %			22	61,1 %			0,25
	sekundäre Sectio	21	22,8 %			6	16,7 %			
	spontan + VE	18	19,6 %			4	11,1 %			
	primäre Sectio	2	2,2 %			3	8,3 %			
	primäre Re-Sectio	0	0,0 %			1	2,8 %			
	sekundäre Re-Sectio	1	1,1 %			0	0,0 %			
	Notfallsectio	1	1,1 %			0	0,0 %			
	Infektionsanamnese	negativ	24	26,1 %			14	38,9 %		
	positiv	68	73,9 %			22	61,1 %			
Geburtsgewicht (g)				3508,21	3483,5			3561,25	3540	0,52
Gestationsalter (Tage)				278,61	280			278,53	282	0,79
Nabelschnur pH-Wert				7,234	7,25			7,239	7,24	0,78

Tabelle 3: Demografische Daten der Kohorten pCRP und pSym, Signifikanz durch Stern () markiert*

		Kohorten								Statistik
		primär CRP				primär Symptomatik				
		Anzahl	Verteilung %	Mittelwert	Median	Anzahl	Verteilung %	Mittelwert	Median	
Geschlecht	männlich	41	70,7 %			39	59,1 %			0,18
	weiblich	17	29,3 %			27	40,9 %			
Geburtsmodus	spontan	34	58,6 %			34	51,5 %			0,21
	sekundäre Sectio	12	20,7 %			14	21,2 %			
	spontan + VE	11	19,0 %			11	16,7 %			
	primäre Sectio	0	0,0 %			5	7,6 %			
	primäre Re-Sectio	0	0,0 %			1	1,5 %			
	sekundäre Re-Sectio	0	0,0 %			1	1,5 %			
	Notfallsectio	1	1,7 %			0	0,0 %			
	Infektionsanamnese	negativ	4	6,9 %			32	48,5 %		
	positiv	54	93,1 %			34	51,5 %			
Geburtsgewicht (g)				3537,67	3490			3503,71	3492,5	0,66
Gestationsalter (Tage)				278,71	279,5			278,59	282	0,59
Nabelschnur pH-Wert				7,231	7,23			7,236	7,25	0,65

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Die Kohorte LabS enthielt 92 Kinder, von denen 70,7 % ($n = 65$) männlich und 29,3 % ($n = 27$) weiblich waren. In der Kohorte KlinS waren 36 Kinder mit einem Anteil von 47,2 % ($n = 17$) mit männlichem und 52,8 % ($n = 19$) mit weiblichem Geschlecht enthalten. Im Chi²-Test ist ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Kohorte feststellbar ($\chi^2(1, N = 128) = 6,17; p = 0,013^*$).

In beiden Kohorten war die spontane vaginale Geburt der häufigste Geburtsmodus. In der Gruppe LabS wurden 53,3 % ($n = 49$) und in der Gruppe KlinS 61,1 % ($n = 22$) spontan geboren. Die sekundäre Sectio war mit einem Anteil von 22,8 % ($n = 21$) in Kohorte LabS und 16,7 % ($n = 6$) in Kohorte KlinS der zweithäufigste Geburtsmodus. Mit 19,6 % ($n = 18$) in der Kohorte LabS und 11,1 % ($n = 4$) in der Kohorte KlinS wurden Kinder am dritthäufigsten spontan mit Vakuumentraktion (VE) entbunden. Durch die primäre Sectio wurden 2,2 % ($n = 2$) aus der Kohorte LabS und 8,3 % ($n = 3$) aus der Kohorte KlinS entbunden. Durch eine sekundäre Re-Sectio (1,1 %) und eine Notfallsectio (1,1 %) wurde jeweils ein Neugeborene aus der Kohorte LabS geboren. Ein Neugeborenes (2,8 %) aus der Kohorte KlinS wurde durch eine primäre Re-Sectio entbunden. Ein Zusammenhang ist durch den Exakten Test nach Fisher nicht festzustellen ($p = 0,25$).

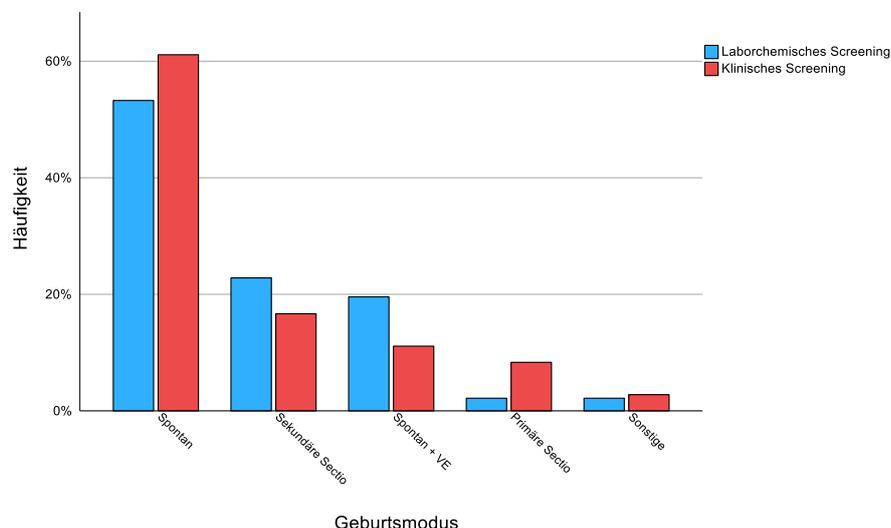


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi in den Kohorten LabS und KlinS

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen lag in einem Bereich von 2330 bis 4825 g in der Kohorte LabS. Der Mittelwert befand sich in dieser Kohorte bei 3508,21 g ($SD = 421,99$). In der Gruppe KlinS erstreckte sich das Geburtsgewicht von 2625 bis 4755 g. Bei 3561,25 g ($SD = 407,93$) lag der Mittelwert in dieser Kohorte. Im T-Test kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Geburtsgewichten der Kohorten festgestellt werden ($t(126) = -0,65; p = 0,52$).

Das Gestationsalter der Neugeborenen erstreckte sich von 252 bis 296 Tagen in der Kohorte LabS. Im Durchschnitt lag das Gestationsalter dieser Gruppe bei 278,61 Tagen ($SD = 8,67$). In der Kohorte KlinS lag das Gestationsalter in einem Bereich von 254 bis 293 Tagen mit einem Mittelwert von 278,53 Tagen ($SD = 9,76$). Ein Unterschied zwischen dem Gestationsalter der Kohorten ist im Mann-Whitney-U-Test nicht festzustellen ($Z = -0,27$; $p = 0,79$).

Der Nabelschnur-pH-Wert lag in einem Bereich zwischen 7,03 bis 7,36 in der Kohorte LabS. Der Mittelwert dieser Kohorte befand sich bei 7,234 ($SD = 0,074$). Der Mittelwert der Kohorte KlinS befand sich bei 7,239 ($SD = 0,078$), mit einer Spannweite von 7,09 bis 7,39. Ein Unterschied zwischen den Nabelschnur-pH-Werten der Kohorten ist im Mann-Whitney-U-Test nicht festzustellen ($Z = -0,28$; $p = 0,78$).

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Diese Kohorten umfassten zusammen insgesamt 124 Neugeborene. Die Verkleinerung der Stichprobe war dadurch zu begründen, dass in vier Fällen keine Uhrzeit für die erste Abnahme des CRPs zu ermitteln war. In der Kohorte pCRP waren 58 Kinder enthalten und die Gruppe pSym umfasste 66 Kinder.

Das männliche Geschlecht war in der Gruppe pCRP mit 70,7 % ($n = 41$) und in der Gruppe pSym mit 59,1 % ($n = 39$) vertreten. Es ergab sich ein Anteil von 29,3 % ($n = 17$) in der Kohorte pCRP und 40,9 % ($n = 27$) in der Kohorte pSym für das weibliche Geschlecht. Im χ^2 -Test ist kein Zusammenhang zwischen den Kohorten und dem Geschlecht feststellbar ($\chi^2(1, N = 124) = 1,81$; $p = 0,18$).

Die spontane vaginale Entbindung trat mit 58,6 % ($n = 34$) in der Kohorte pCRP und 51,5 % ($n = 34$) in der Kohorte pSym am häufigsten auf. Darauf folgte die sekundäre Sectio mit einem Anteil von 20,7 % ($n = 12$) in der Kohorte pCRP und 21,2 % ($n = 14$) in der Kohorte pSym. Am dritthäufigsten trat die spontane Entbindung mit VE mit einem Anteil von 19,0 % ($n = 11$) in der Kohorte pCRP und 16,7 % ($n = 11$) in der Kohorte pSym auf. In der Kohorte pCRP wurde ein Kind (1,7 %) durch die Notfallsectio entbunden. In der Kohorte pSym wurden 7,6 % ($n = 5$) durch eine primäre Sectio, ein Neugeborenes (1,5 %) durch die primäre Re-Sectio und ein Neugeborenes (1,5 %) per sekundärer Re-Sectio geboren. Im Exakten Test nach Fisher ist kein Zusammenhang zwischen den Kohorten und dem Geburtsmodus festzustellen ($p = 0,21$).

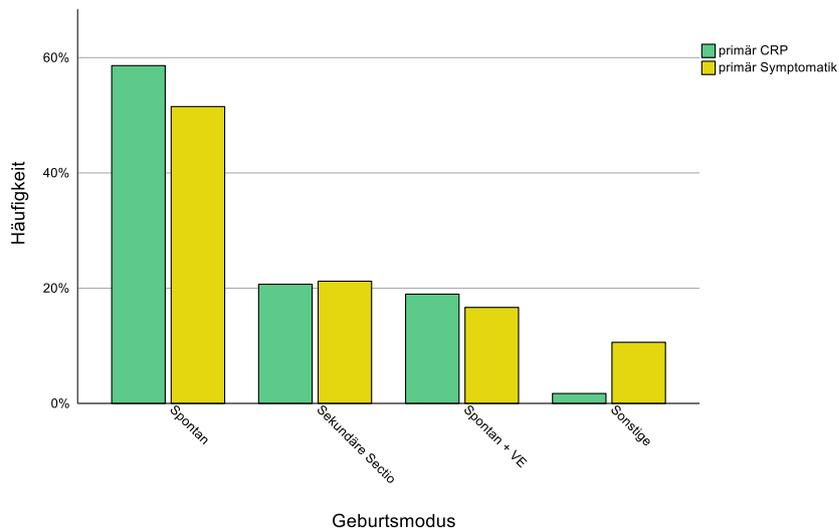


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi in den Kohorten pCRP und pSym

In der Kohorte pCRP erstreckte sich das Geburtsgewicht der Neugeborenen von 2640 bis 4825 g mit einer durchschnittlichen Höhe von 3537,67 g ($SD = 412,92$). Bei 3503,71 g ($SD = 430,44$) lag der Mittelwert des Geburtsgewichts der Kohorte pSym. Das Geburtsgewicht umfasste in dieser Kohorte einen Bereich von 2330 bis 4755 g. Einen Unterschied zwischen den Geburtsgewichten der Kohorten ist im T-Test nicht festzustellen ($t(122) = 0,45$; $p = 0,66$).

Im Mittel lag das Gestationsalter in der Kohorte pCRP bei 278,71 Tagen ($SD = 7,70$), mit einer Spannweite von 260 bis 293 Tagen. In der Kohorte pSym befand sich das mittlere Gestationsalter bei 278,59 Tagen ($SD = 10,02$). Von 252 bis 296 Tagen erstreckte sich das Gestationsalter in der Kohorte pSym. Zwischen dem Gestationsalter der Kohorten ist im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied feststellbar ($Z = -0,53$; $p = 0,59$).

Die Nabelschnur-pH-Werte lagen in einem Bereich von 7,09 bis 7,36 in der Kohorte pCRP. Der mittlere Nabelschnur-pH-Wert befand sich in dieser Gruppe bei 7,231 ($SD = 0,072$). Über einen Bereich von 7,03 bis 7,39 erstreckten sich die Nabelschnur-pH-Werte der Neugeborenen aus der Kohorte pSym mit einem Mittelwert von 7,236 ($SD = 0,077$). Im Mann-Whitney-U-Test ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Nabelschnur-pH-Werten der Kohorten feststellbar ($Z = -0,46$; $p = 0,65$).

3.2 Aufnahmealter in Stunden

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Das Alter in Stunden wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme berechnet. Es ergab sich eine Spanne für das Aufnahmealter von 0,73 bis 75,67 Stunden in der Kohorte LabS. Im Mittel wurden die Kinder im Alter von 27,434 Stunden ($SD = 14,375$) aufgenommen. In der Kohorte KlinS waren die Kinder im Durchschnitt 21,310 Stunden ($SD = 18,260$) alt, mit einem Bereich von 2,38 bis 66,87 Stunden. Eine Differenz zwischen den Kohorten ist statistisch signifikant durch den Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -2,2$; $p = 0,028^*$).

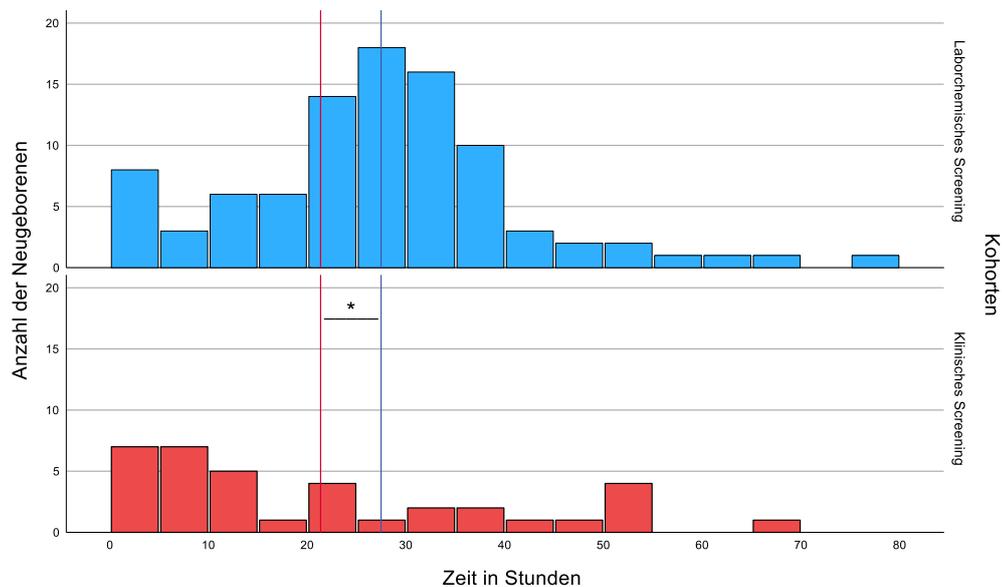


Abbildung 4: Aufnahmealter der Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

56,5 % ($n = 52$) der Neugeborenen aus der Gruppe LabS wurden in einem Alter von 24 bis 48 Stunden aufgenommen, gefolgt von 35,9 % ($n = 33$) im Alter bis zur 24. Lebensstunde. Nach 48 Stunden wurden 6,5 % ($n = 6$) der Neugeborenen aus der Kohorte LabS aufgenommen und nach 72 Stunden wurde ein Neugeborenes (1,1 %) aus dieser Kohorte verlegt. In der Kohorte KlinS wurden 66,7 % ($n = 24$) im Alter bis zur 24. Lebensstunde aufgenommen, weitere 16,7 % ($n = 6$) bis zur 48. Lebensstunde und weitere 16,7 % ($n = 6$) bis zur 72. Lebensstunde.

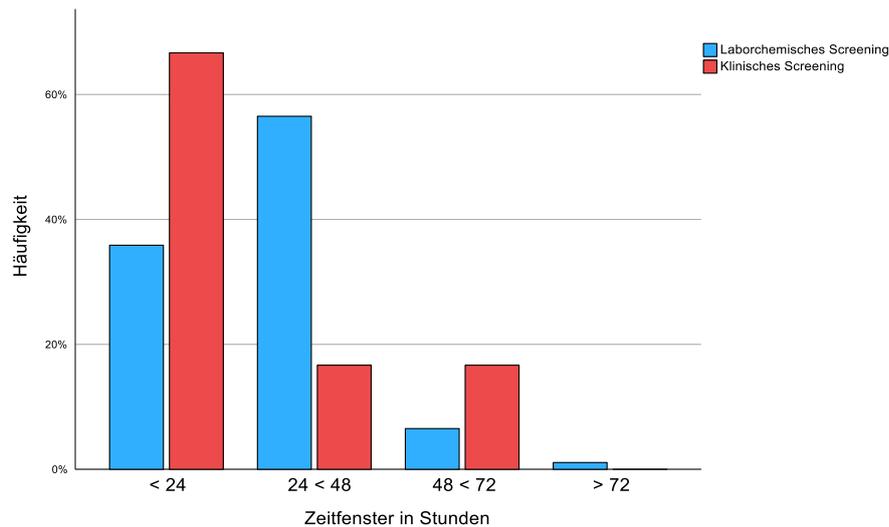


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Aufnahmealters in Zeitfenstern von 24 Stunden in den Kohorten LabS und KlinS

Nach detaillierterer Unterteilung in Zeitfenster von jeweils 8 Stunden wurde der größte Anteil der Neugeborenen aus der Kohorte LabS mit 31,5 % ($n = 29$) zwischen 24 bis 32 Stunden verlegt, gefolgt von 20,7 % ($n = 19$) zwischen 32 bis 40 Stunden und 16,3 % ($n = 15$) von 16 bis 24 Stunden. Bis zur 8. Lebensstunde wurden 10,9 % ($n = 10$) aufgenommen und von der 8. bis 16. Lebensstunde 8,7 % ($n = 8$). Ab der 40. Lebensstunde wurden aus der Kohorte LabS vier Neugeborene (4,3 %), ab der 48. Lebensstunde drei Neugeborene (3,3 %), ab der 56. Lebensstunde zwei Neugeborene (2,2 %), ab der 64. Lebensstunde ein Neugeborenes (1,1 %) und nach der 72. Lebensstunde ebenfalls ein Neugeborenes (1,1 %) auf die Neonatologie verlegt.

In der Kohorte KlinS wurden 36,1 % ($n = 13$) bis zur 8. Lebensstunde aufgenommen, darauffolgt 16,7 % ($n = 6$) zwischen 8 bis 16 Stunden. Mit einem jeweiligen Anteil von 13,9 % ($n = 5$) wurden Kinder zwischen 16 bis 24 und 48 bis 56 Stunden verlegt. Zwischen der 32. bis 40. Lebensstunde wurden vier Neugeborene (11,1 %) auf der Neonatologie aufgenommen. Jeweils ein Neugeborenes (2,8 %) wurde im Zeitfenster von 24 bis 32 Stunden, 40 bis 48 Stunden und 64 bis 72 Stunden verlegt.

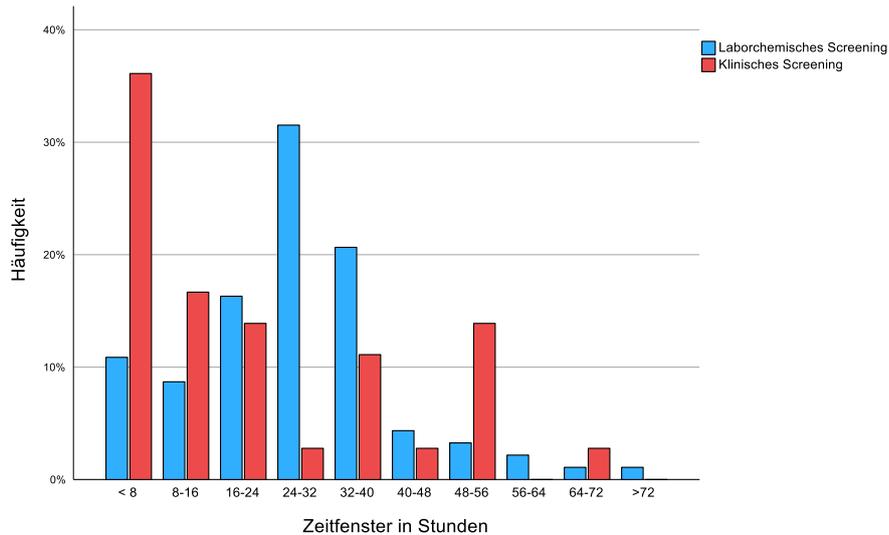


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Aufnahmealters in Zeitfenstern von 8 Stunden in den Kohorten LabS und KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

In der Gruppe pCRP wurden Kinder im Alter von 17,65 bis 75,67 Stunden aufgenommen. Das Alter betrug im Mittel 32,326 Stunden ($SD = 11,138$). In der Gruppe pSym lag das durchschnittliche Aufnahmealter bei 19,595 Stunden ($SD = 16,326$) in einem Bereich von 0,73 bis 57,17 Stunden. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann im Mann-Whitney-U-Test festgestellt werden ($Z = -4,82$; $p < 0,001^*$).

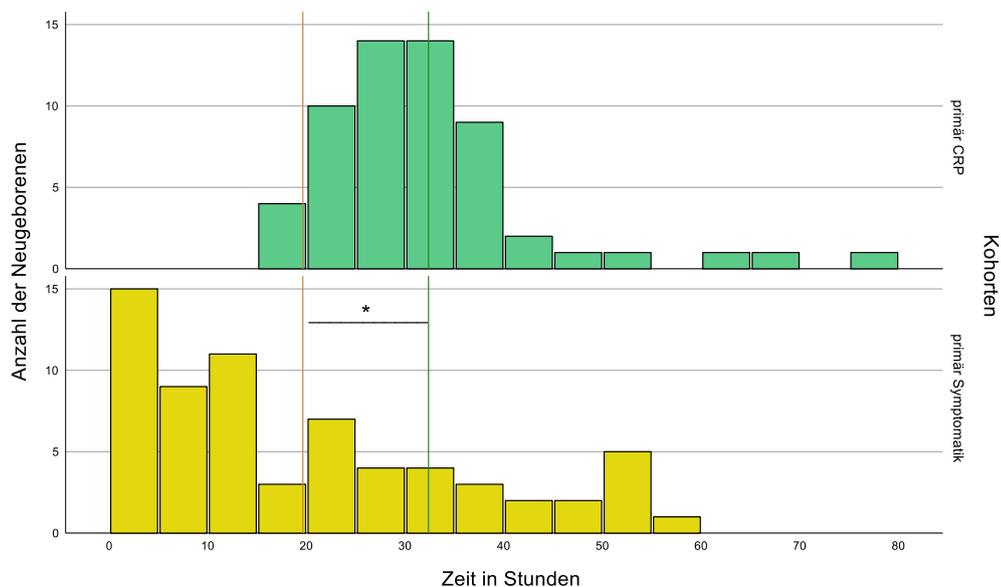


Abbildung 7: Aufnahmealter der Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

Zwischen 24 bis 48 Stunden wurde der größte Anteil der Neugeborenen aus der Gruppe pCRP mit 75,9 % ($n = 44$) verlegt. 17,2 % ($n = 10$) der Neugeborenen aus dieser Gruppe wurden bis zu einem Alter von 24 Stunden auf der Neonatologie aufgenommen. Nach 48 Stunden wurden 5,2 % ($n = 3$) der Neugeborenen aus der Kohorte pCRP verlegt und ein Neugeborenes (1,7 %) wurde nach 72 Lebensstunden auf der Neonatologie aufgenommen.

In der Kohorte pSym wurden 68,2 % ($n = 45$) der Neugeborenen bis zur 24. Lebensstunde auf der Neonatologie aufgenommen. Darauf folgten 19,7 % ($n = 13$) der Neugeborenen aus dieser Kohorte in dem Alter zwischen 24 bis 48 Stunden. 12,1 % ($n = 8$) der Neugeborenen aus der Gruppe pSym wurden nach 48 Stunden verlegt.

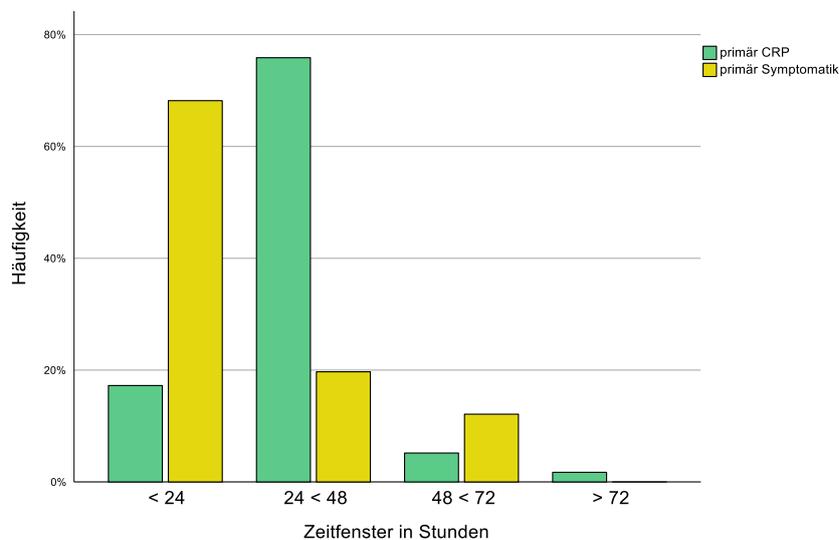


Abbildung 8: Verteilung des Aufnahmealters in Zeitfenstern von 24 Stunden in den Kohorten pCRP und pSym

Mit 41,4 % ($n = 24$) wurden die meisten Kinder aus der Gruppe pCRP zwischen 24 bis 32 Stunden verlegt. Das folgende 8-Stunden-Zeitfenster von 32 bis 40 Stunden enthielt 29,3 % ($n = 17$) der Neugeborenen aus dieser Gruppe. 17,2 % ($n = 10$) aus der Kohorte pCRP wurden zwischen 16 bis 24 Stunden verlegt. Im Zeitfenster von 40 bis 48 Stunden wurden 5,2 % ($n = 3$) der Neugeborenen verlegt. Anschließend wurde ab 48 Lebensstunden in den folgenden Zeitfenstern jeweils ein Neugeborenes (1,7 %) aus der Kohorte pCRP auf der Neonatologie aufgenommen. Bis zur 16. Lebensstunde wurde kein Neugeborenes aus der Gruppe pCRP verlegt.

Der größte Anteil der Neugeborenen aus der Gruppe pSym wurde mit 33,3 % ($n = 22$) bis zur 8. Lebensstunde verlegt. Weitere 21,2 % ($n = 14$) wurden in dem darauffolgenden Zeitfenster von 8 bis 16 Stunden und 13,6 % ($n = 9$) zwischen 16 bis 24 Stunden aufgenommen. In 10,6 % ($n = 7$) der Fälle aus der Kohorte pSym wurden die Neugeborenen im Zeitfenster zwischen 48 bis 56 Stunden verlegt. Darauf folgte ein Anteil von 9,1 %

($n = 6$) in der Zeitspanne von 32 bis 40 Stunden. 7,6 % ($n = 5$) wurden zwischen 24 bis 32 Stunden verlegt. Zwei Neugeborene (3,0 %) wurden im Alter von 40 bis 48 Stunden und ein Neugeborenes (1,5 %) zwischen 56 bis 64 Stunden auf der Neonatologie aufgenommen.

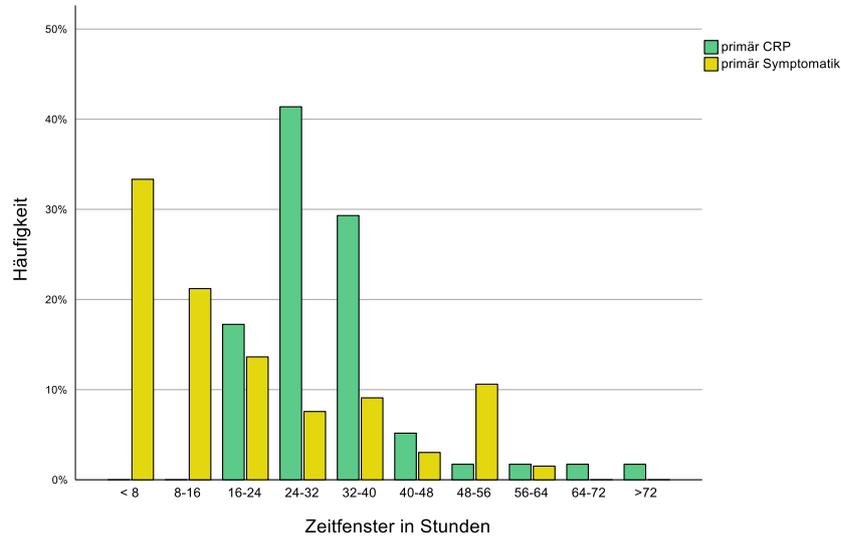


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Aufnahmealters in Zeitfenstern von 8 Stunden in den Kohorten pCRP und pSym

3.3 Deskriptive Beschreibung

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben. Angaben zu statistischen Tests werden mit aufgeführt.

3.3.1 Aufnahmehäufigkeit (Inzidenz der EOS)

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Die Geburtenzahl betrug 5444 Geburten in den betrachteten 18 Monaten der Kohorte LabS und 5203 Geburten während des Zeitraums der Kohorte KlinS. Ohne Frühgeborene mit einem Gestationsalter kleiner als die vollendete 36. SSW ergab sich eine Anzahl von 5290 Geburten im Zeitraum der Kohorte LabS und 5093 Geburten in der Kohorte KlinS. Bis zur einschließlich 44. Lebensminute wurden im Zeitraum der Kohorte LabS 34 Kinder und im Zeitraum der Kohorte KlinS 23 Kinder auf der Neonatologie aufgenommen.

Im Zeitraum der Gruppe LabS wurden 92 Neugeborene aufgrund einer Neugeborenenensepsis von der gynäkologischen Wochenbettstation auf die Neonatologie verlegt. Das entsprach einem Anteil von 1,7 % aller Geburten mit einem Gestationsalter ab der vollendeten 36. SSW. Im Zeitraum der Gruppe KlinS entsprach dieser Anteil 36 Kinder, die einen Anteil von 0,7 % darstellten. Im Chi²-Test zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kohorten und der Aufnahmehäufigkeit ($\chi^2(1, N = 10383) = 22,71; p < 0,001^*$).

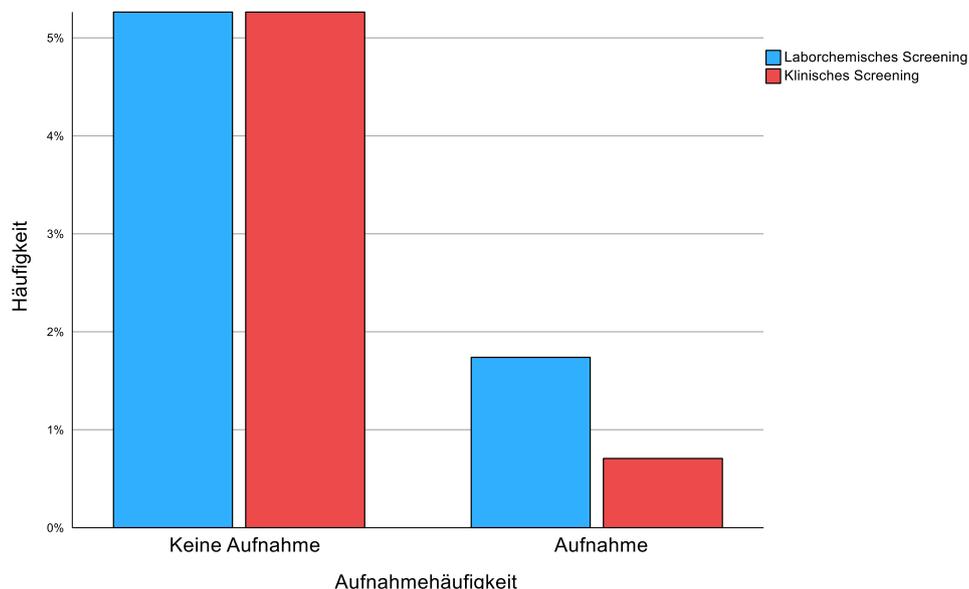


Abbildung 10: Aufnahmehäufigkeit in den Kohorten LabS und KlinS in dem Häufigkeitsbereich bis zu 5 %; eine Abbildung mit Darstellung des Häufigkeitsbereichs bis zu 100 % ist im Anhang aufgeführt

3.3.2 Risikokonstellation

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening:

Streptokokken der Gruppe B konnten im Abstrich der Mutter in der Kohorte LabS in 22,8 % ($n = 21$) und in der Kohorte KlinS in 13,9 % ($n = 5$) nachgewiesen werden. Ein unbekannter Befund galt ebenfalls als Risikofaktor und wurde in 9,8 % ($n = 9$) der Fälle in der Gruppe LabS und in 16,7 % ($n = 6$) der Fälle in der Gruppe KlinS angegeben. Ein vorzeitiger Blasensprung über 18 Stunden vor der Geburt wurde in 30,4 % ($n = 28$) in der Kohorte LabS und in 16,7 % ($n = 6$) in der Kohorte KlinS vermerkt. In 17,4 % ($n = 16$) der Fälle in der Gruppe LabS und in 16,7 % ($n = 6$) der Fälle in der Gruppe KlinS hatte die Mutter Fieber unter der Geburt. 2,2 % ($n = 2$) der Neugeborenen aus der Gruppe LabS wurden vor der vollendeten 37. SSW geboren und galten damit als Frühgeborene. Ein Kind (2,8 %) aus der Kohorte KlinS wurde vor der 37. SSW geboren. Vorzeitige Wehen traten in beiden Zeiträumen jeweils einmal (1,1 % LabS; 2,8 % KlinS) auf. Ein erhöhtes CRP der Mutter konnte in der Kohorte LabS einmal (1,1 %) festgestellt werden. Dieser Risikofaktor trat in der Gruppe KlinS nicht auf. 22,8 % ($n = 21$) aus der Kohorte LabS hatten mekoniumhaltiges Fruchtwasser, welches in diesem Zeitraum als Risikofaktor betrachtet wurde. Dieser Anteil machte 22,2 % ($n = 8$) in der Gruppe der KlinS aus. Für die Analyse wird das mekoniumhaltige Fruchtwasser nicht als Risikofaktor betrachtet.

Eine positive Infektionsanamnese konnte bei 73,9 % ($n = 68$) der Neugeborenen aus der Kohorte LabS und bei 61,1 % ($n = 22$) der Neugeborenen aus der Kohorte KlinS festgestellt werden. Im Chi²-Test ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Infektionsanamnese und den Kohorten feststellbar ($\chi^2(1, N = 128) = 2,03; p = 0,15$).

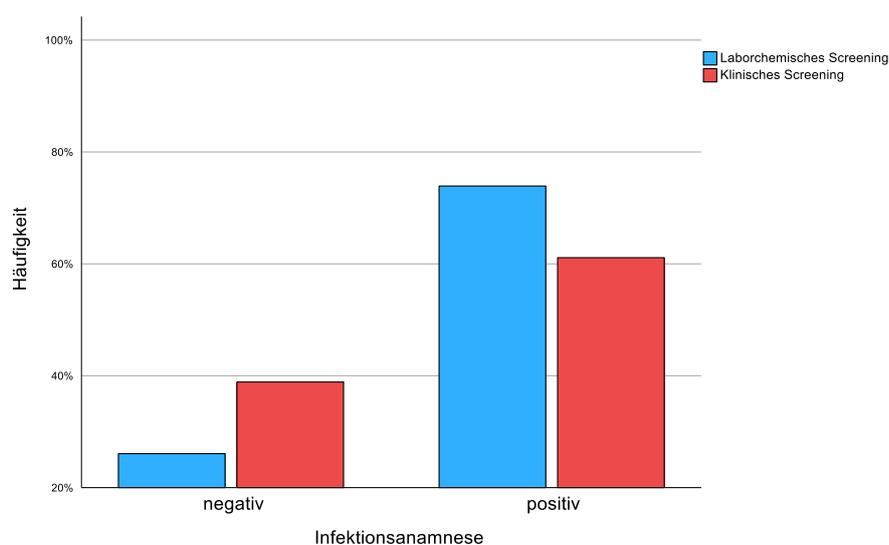


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Infektionsanamnese in den Kohorten LabS und KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Insgesamt 30,3 % ($n = 20$) der Neugeborenen in der Kohorte pSym hatten Mütter mit einem positiven oder unbekanntem Befund für Streptokokken der Gruppe B. Dieser Anteil umfasste 36,2 % ($n = 21$) in der Kohorte pCRP. Der vorzeitige Blasensprung trat in 43,1 % ($n = 25$) der Fälle in der Kohorte pCRP und in 12,1 % ($n = 8$) der Fälle in Kohorte pSym auf. 17,2 % ($n = 10$) der Mütter der Neugeborenen aus der Gruppe pCRP hatten Fieber unter der Geburt. Dieser Anteil machte 16,7 % ($n = 11$) in der Kohorte pSym aus. Ein Gestationsalter vor der vollendeten 37. SSW trat ausschließlich in der Kohorte pSym bei drei Neugeborenen (4,5 %) auf. In der Gruppe pCRP wurden alle Neugeborenen nach der vollendeten 37. SSW geboren. Vorzeitige Wehen traten bei 3,0 % ($n = 2$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym auf. Dieser Risikofaktor wurde in der Kohorte pCRP nicht vermerkt. Dasselbe galt für ein CRP der Mutter von über 20 mg/l. Bei einer Mutter eines Neugeborenen aus der Gruppe pSym (1,5 %) wurde diese Erhöhung des CRPs festgestellt. 25,8 % ($n = 17$) aus der Kohorte pSym und 19,0 % ($n = 11$) aus der Kohorte pCRP hatten mekoniumhaltiges Fruchtwasser.

Die Infektionsanamnese war in 51,5 % ($n = 34$) Fällen positiv und in 48,5 % ($n = 32$) Fällen negativ in der Gruppe pSym. Hingegen hatte die Gruppe pCRP einen Anteil von 93,1 % ($n = 54$) der Neugeborenen mit positiver Infektionsanamnese. Drei der vier Neugeborenen (6,9 %) mit negativer Infektionsanamnese hatten mekoniumhaltiges Fruchtwasser. Ein Zusammenhang zwischen den Kohorten und der Infektionsanamnese ist durch den Chi²-Test festzustellen ($\chi^2(1, N = 124) = 25,92; p < 0,001^*$).

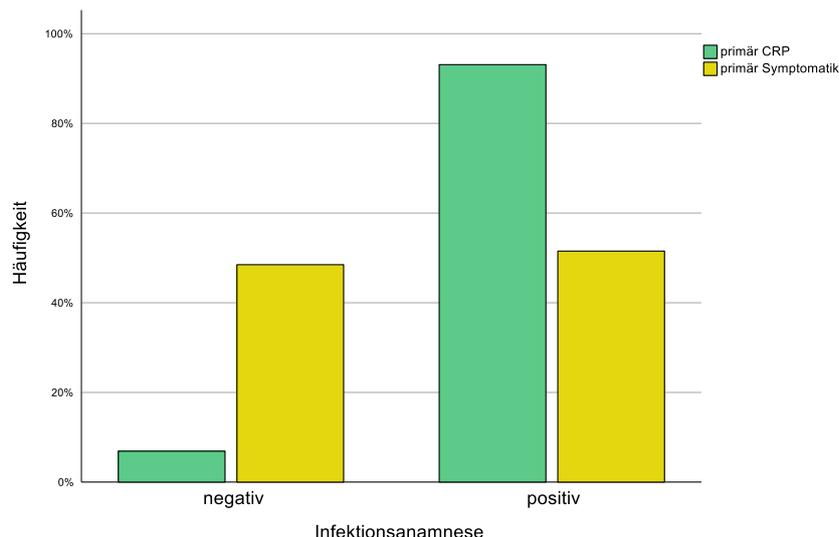


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Infektionsanamnese in den Kohorten pCRP und pSym

3.3.3 Symptomatik

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Über den gesamten Krankheitsverlauf wurden zwischen 0 bis 9 verschiedene Symptome für die Gruppe LabS und 1 bis 13 verschiedene Symptome in der Gruppe KlinS vermerkt. Im Durchschnitt zeigten die Kinder 3,03 verschiedene Symptome ($SD = 2,17$) im Krankheitsverlauf in der Kohorte LabS. 4,83 verschiedene Symptome ($SD = 2,49$) traten bei den Kindern der Gruppe KlinS auf. Im T-Test ist ein Unterschied feststellbar ($t(126) = -4,05; p < 0,001^*$). Der Unterschied liegt im Schnitt bei 1,8 Symptomen.

Mit 25,0 % ($n = 23$) wurden in der Gruppe LabS am häufigsten zwei verschiedene Symptome über den gesamten Krankheitsverlauf notiert, gefolgt von 17,4 % ($n = 16$) der Neugeborenen, bei denen ein Symptom vermerkt wurde. 13,0 % ($n = 12$) der Neugeborenen zeigten drei Symptome, 10,9 % ($n = 10$) vier Symptome und 9,8 % ($n = 9$) sechs verschiedene Symptome. 8,7 % ($n = 8$) der Neugeborenen aus der Gruppe LabS zeigten im gesamten Verlauf der Erkrankung keine Symptomatik. Derselbe Anteil (8,7 %, $n = 8$) umfasste Kinder mit fünf verschiedenen Symptomen. Drei Neugeborene (3,3 %) zeigten sieben verschiedene Symptome, zwei Neugeborene (2,2 %) zeigten neun verschiedene Symptome und bei einem Neugeborenen (1,1 %) wurden acht verschiedene Symptome vermerkt.

In der Kohorte KlinS gab es kein Neugeborenes ohne Symptomatik. In dieser Gruppe traten mit 22,2 % ($n = 8$) am häufigsten sechs verschiedene Symptome auf. Bei 19,4 % ($n = 7$) wurden über den Krankheitsverlauf vier verschiedene Symptome wahrgenommen. 13,9 % ($n = 5$) der Neugeborenen zeigten zwei Symptome, 11,1 % ($n = 4$) drei verschiedene Symptome und in jeweils 8,3 % ($n = 3$) der Neugeborenen wurden fünf oder sieben Symptome verzeichnet. Zwei Neugeborene (5,6 %) der Kohorte pSym hatten ein und weitere zwei Neugeborene (5,6 %) hatten acht Symptome. Ein Neugeborenes (2,8 %) zeigte neun und ein weiteres Neugeborenes (2,8 %) zeigte 13 verschiedene Symptome.

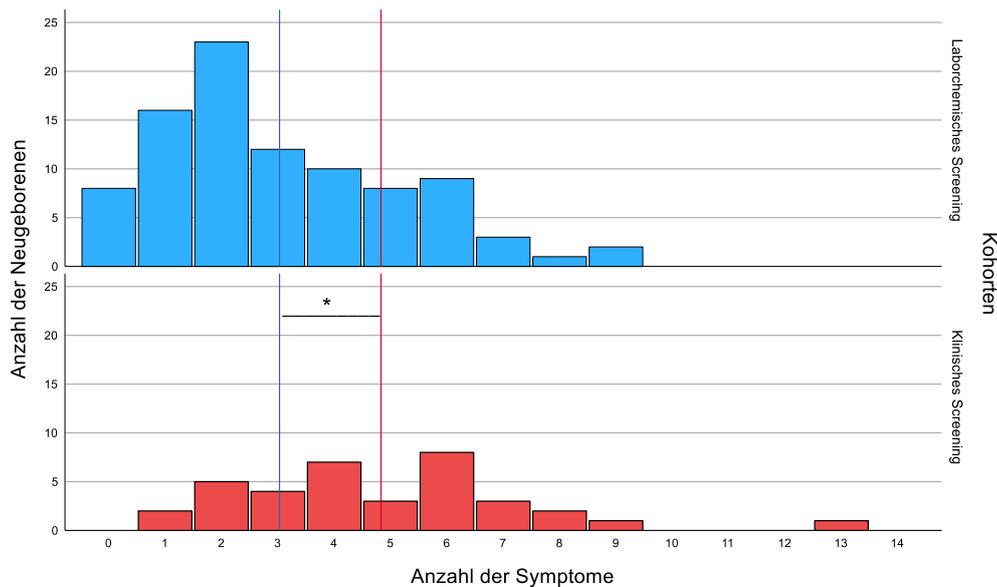


Abbildung 13: Symptommhöhe im Krankheitsverlauf in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

Während des Aufenthaltes auf der gynäkologischen Wochenbettstation traten im Schnitt 0,64 Symptome ($SD = 1,13$) in der Kohorte LabS und 1,86 Symptome ($SD = 1,33$) in der Kohorte KlinS auf. Im Mann-Whitney-U-Test ist ein Unterschied statistisch erkennbar ($Z = -5,59$; $p < 0,001^*$).

Der Anteil der Kinder ohne Symptomatik betrug in der Gruppe LabS 64,1 % ($n = 59$). In dieser Kohorte folgte am zweithäufigsten mit 18,5 % ($n = 17$) der Anteil der Kinder mit einem Symptom. An dritter Stelle hatten 12,0 % ($n = 11$) der Neugeborene zwei Symptome. 3,3 % der Neugeborenen ($n = 3$) zeigten drei verschiedene Symptome. Bei einem Neugeborenen (1,1 %) wurden vier und bei einem weiteren Neugeborenen (1,1 %) wurden sieben Symptome dokumentiert.

Während des Zeitraums der Kohorte KlinS trat bei 41,7 % ($n = 15$) der Neugeborenen ein Symptom und bei 27,8 % ($n = 10$) der Neugeborenen zwei Symptome auf. Bei 11,1 % ($n = 4$) der Kinder aus dieser Kohorte wurden vier Symptome wahrgenommen. Auf der gynäkologischen Wochenbettstation zeigten 8,3 % ($n = 3$) der Neugeborenen aus der Gruppe KlinS keine Symptomatik. 5,6 % ($n = 2$) der Neugeborenen der Kohorte KlinS hatten drei und weitere 5,6 % ($n = 2$) zeigten fünf Symptome.

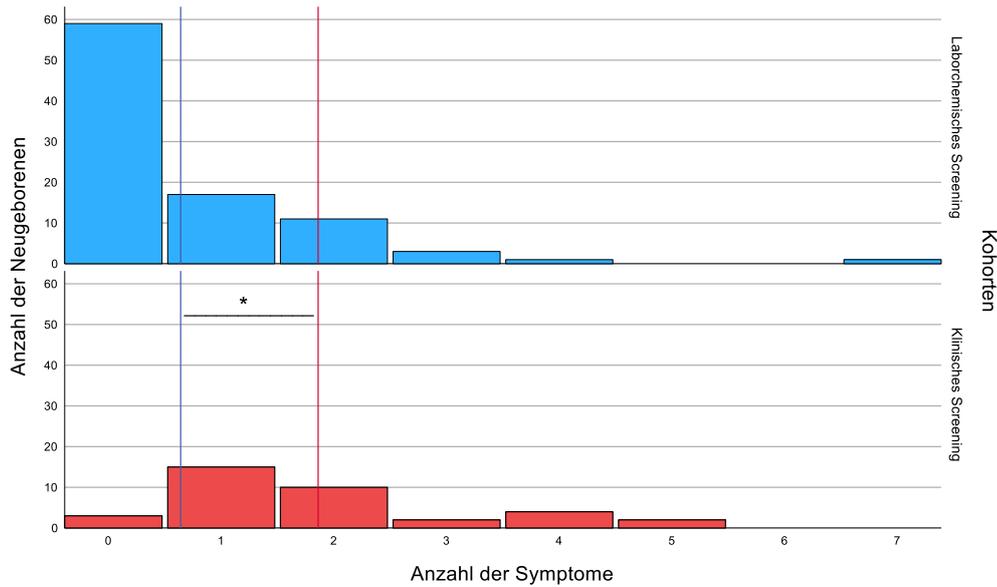


Abbildung 14: Symptomhöhe auf der gynäkologischen Wochenbettstation in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

Die Symptomgruppen beziehen sich im Folgenden auf den Zeitraum des Aufenthaltes auf der gynäkologischen Wochenbettstation. In der Kohorte LabS zeigten 19,5 % ($n = 18$) der Neugeborenen Symptomatik aus der Symptomkategorie Atmung. Dieser Anteil machte in der Gruppe KlinS 50,0 % ($n = 18$) aus. Symptome aus der Kategorie Körpertemperatur traten in 15,2 % ($n = 14$) der Fälle in der Gruppe LabS und in 38,9 % ($n = 14$) in der Gruppe KlinS auf. Symptomatik des Hautkolorits zeigte sich ausschließlich in Form von blassgrauer Veränderung. Dieser Anteil entsprach 4,3 % ($n = 4$) in der Gruppe LabS und 13,9 % ($n = 5$) in der Gruppe KlinS. Bei ebenfalls 13,9 % ($n = 5$) aus der Gruppe KlinS trat mindestens ein Symptom aus der Gruppe Neurologie auf. In der Kohorte LabS entsprach dieser Anteil 7,6 % ($n = 7$). Bei zwei Neugeborenen (2,2 %) aus der Kohorte LabS und bei drei Neugeborenen (8,3 %) aus der Kohorte KlinS wurden Symptome aus der Kategorie Intestinum vermerkt. Die Regulation des Blutzuckers war bei 13,9 % ($n = 5$) der Neugeborenen aus der Kohorte KlinS nicht adäquat. Aus der Gruppe LabS wurden Symptome aus dieser Gruppe in einen Fall (1,1 %) vermerkt. In der Kohorte KlinS konnte in je einem Fall (2,8 %) Symptomatik des Kreislaufes und der Herzfrequenz detektiert werden. Letztere trat in der Kohorte LabS nicht auf. 3,3 % ($n = 3$) der Neugeborenen aus der Kohorte LabS zeigten Symptomatik des Kreislaufes.

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Beide Behandlungsgruppen enthielten Patienten ohne dokumentierte Symptome über den gesamten Krankheitsverlauf. In der Gruppe pCRP umfasste dieser Anteil 12,1 % ($n = 7$) und in der Gruppe pSym 1,5 % ($n = 1$). Die höchste Anzahl an verschiedenen Symptomen über den Krankheitsverlauf waren sieben Symptome in der Gruppe pCRP und 13 verschiedene Symptome in der Gruppe pSym. Es ergaben sich im Mittel eine Nennung von 2,40 unterschiedlichen Symptomen ($SD = 1,81$) für die Gruppe pCRP und 4,47 ($SD = 2,41$) Symptomen für die Gruppe pSym. Mit einem Unterschied von durchschnittlich 2,07 Symptomen ist ein statistischer Unterschied im T-Test festzustellen ($t(122) = -5,37; p < 0,001^*$).

32,8 % ($n = 19$) der Neugeborenen aus der Kohorte pCRP zeigten über den Krankheitsverlauf zwei verschiedene Symptome. Darauf folgend wurde ein Symptom in 20,7 % ($n = 12$) der Fälle vermerkt. In 12,1 % ($n = 7$) traten drei verschiedene Symptome auf. 10,3 % ($n = 6$) der Neugeborenen zeigten fünf Symptome. Bei 5,2 % ($n = 3$) der Neugeborenen wurden vier unterschiedliche Symptome vermerkt. Zwei Neugeborene (3,4 %) zeigten im Krankheitsverlauf sechs und zwei weitere Neugeborene (3,4 %) zeigten sieben Symptome.

Die meisten Neugeborenen aus der Kohorte pSym mit 22,7 % ($n = 15$) hatten sechs verschiedene Symptome, gefolgt von 18,2 % ($n = 12$) der Neugeborenen mit dem Vermerk von vier verschiedenen Symptomen. Drei Symptome zeigten 13,6 % ($n = 9$), zwei Symptome zeigten 12,1 % ($n = 8$) und 9,1 % ($n = 6$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym zeigten ein Symptom. Bei fünf Neugeborenen (7,6 %) wurden fünf Symptome wahrgenommen und bei 6,1 % ($n = 4$) wurden sieben Symptome vermerkt. Drei Neugeborene (4,5 %) zeigten acht verschiedene Symptome. Bei zwei Neugeborenen (3,0 %) wurden neun Symptome dokumentiert und ein Neugeborenes (1,5 %) zeigte 13 verschiedene Symptome im gesamten Krankheitsverlauf.

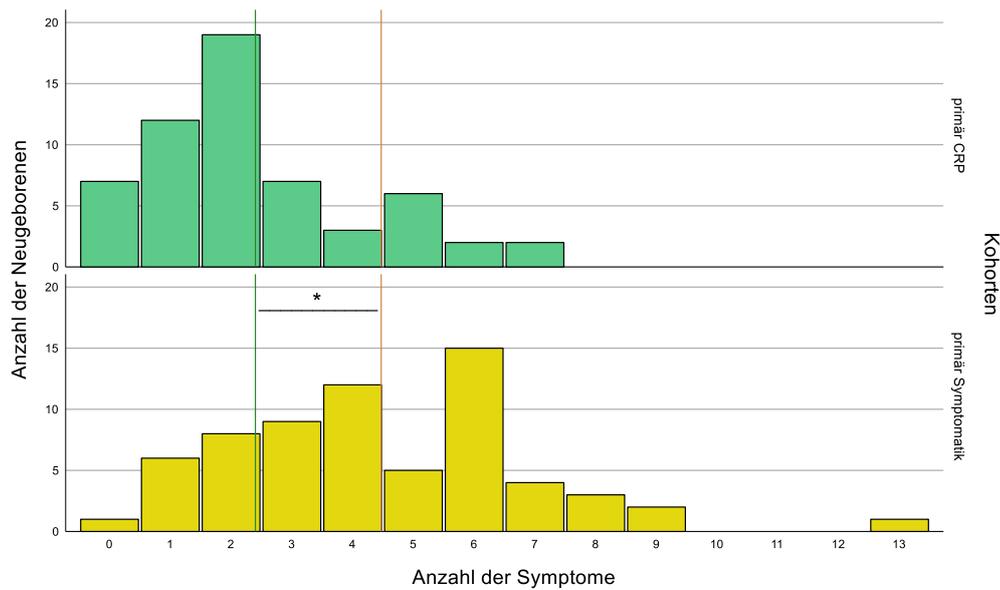


Abbildung 15: Symptommöhe im Krankheitsverlauf in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

82,8 % ($n = 48$) der Kinder aus der Gruppe pCRP zeigten keine Symptomatik auf der gynäkologischen Wochenbettstation. Bei 13,8 % ($n = 8$) der Neugeborenen trat ein Symptom auf. Ein Neugeborenes (1,7 %) zeigte zwei und ein weiteres Neugeborenes (1,7 %) zeigte drei Symptome.

In der Gruppe pSym zeigten 31,8 % ($n = 21$) ein Symptom und 28,8 % ($n = 19$) zwei Symptome auf der gynäkologischen Wochenbettstation. 21,2 % ($n = 14$) aus dieser Gruppe blieben symptomlos, während sie auf der gynäkologischen Wochenbettstation lagen. Bei 7,6 % ($n = 5$) wurden vier verschiedene Symptome wahrgenommen, gefolgt von 6,1 % ($n = 4$) mit drei Symptomen. 3,0 % ($n = 2$) der Neugeborenen zeigten fünf verschiedene Symptome. Bei einem Neugeborenen (1,5 %) wurden sieben verschiedene Symptome dokumentiert.

Im Durchschnitt wurden 0,22 Symptome ($SD = 0,56$) in der Gruppe pCRP und 1,64 Symptome ($SD = 1,44$) in der Gruppe pSym festgestellt. Ein statistischer Unterschied im Mann-Whitney-U-Test ist erkennbar ($Z = -6,93$; $p < 0,001^*$).

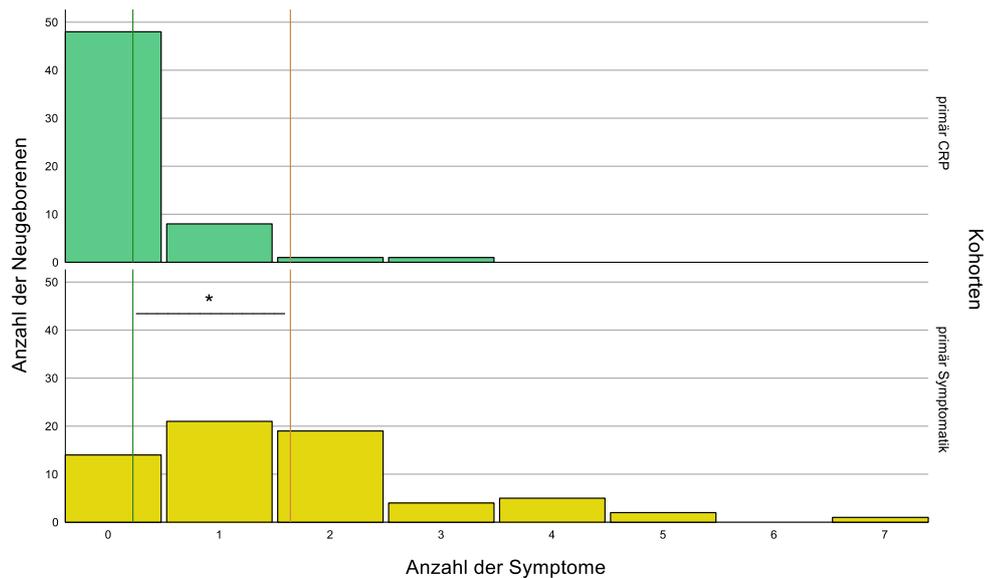


Abbildung 16: Symptommhöhe auf der gynäkologischen Wochenbettstation in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

Die Symptomkategorien werden zum Zeitpunkt des Aufenthaltes auf der gynäkologischen Wochenbettstation beschrieben. Symptome aus den Kategorien Herzfrequenz, Neurologie und Blutzucker wurden in der Gruppe pCRP nicht vermerkt. Symptomatik aus der Kategorie Atmung trat in der Gruppe pCRP bei 6,9 % ($n = 4$) der Neugeborenen auf. In der Gruppe pSym zeigten 46,9 % ($n = 31$) der Neugeborenen mindestens ein Symptom aus der Kategorie Atmung. Eine Tachykardie wurde bei einem Neugeborenen (1,5 %) aus der Gruppe pSym vermerkt. Weitere Symptome der Herzfrequenz wurden nicht festgestellt. 4,5 % ($n = 3$) aus der Kohorte pSym und 1,7 % ($n = 1$) aus der Kohorte pCRP zeigten Kreislaufsymptomatik. In beiden Gruppen präsentierten Kinder ein blass-graues Hautkolorit. Dieser Anteil lag bei 3,4 % ($n = 2$) in der Gruppe pCRP und bei 10,6 % ($n = 7$) in der Gruppe pSym. Bei 16,6 % ($n = 11$) der Neugeborenen aus der Gruppe pSym konnte neurologische Symptomatik festgestellt werden. Intestinale Symptomatik wurde bei einem Neugeborenen (1,7 %) aus der Gruppe pCRP vermerkt. 6,1 % ($n = 4$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym zeigten Symptomatik aus der Kategorie Intestinum. 30,3 % ($n = 20$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym und 8,6 % ($n = 5$) der Neugeborenen aus der Kohorte pCRP präsentierten Störungen der Körpertemperatur. Probleme in der Regulation des Blutzuckerhaushaltes konnten bei sechs Neugeborenen (9,1 %) aus der Gruppe pSym detektiert werden.

3.3.4 CRP

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Die Anzahl der Befunde des CRPs reichte von 2 bis 7 Werten in der Kohorte LabS und von 2 bis 14 Werten in der Kohorte KlinS. 48,9 % ($n = 45$) der Neugeborenen aus der Kohorte LabS erreichten den maximalen CRP-Wert in Messung zwei, darauffolgt 41,3 % ($n = 38$) mit einem Maximum in Messung eins. Sieben Neugeborene (7,6 %) erreichten den maximal gemessenen CRP-Wert in Abnahme drei und weitere 2,2 % ($n = 2$) in Abnahme vier. Das maximal gemessene CRP lag in einem Wertebereich von 6,9 bis 110,1 mg/l in der Kohorte LabS mit einem Mittelmaß von 47,68 mg/l ($SD = 22,07$).

In der Kohorte KlinS lag der maximale CRP-Wert im Mittel bei 50,49 mg/l ($SD = 69,72$) mit einem Wertebereich von 4,8 bis 329,4 mg/l. In 58,3 % ($n = 21$) der Fälle wurde der maximal gemessene CRP-Wert in Abnahme zwei erreicht. Darauffolgt 30,6 % ($n = 11$) der Neugeborenen, die das Maximum in Abnahme eins erreichten. 8,3 % ($n = 3$) der Neugeborenen zeigten den höchsten CRP-Wert in Abnahme drei. Ein Neugeborenes (2,8 %) erreichte in Blutabnahme fünf den maximal gemessenen CRP-Wert.

Für den ersten CRP-Befund betrug die maximale Höhe in der Kohorte LabS 105,9 mg/l und 262,1 mg/l in der Kohorte KlinS. Der minimale Wert lag in beiden Zeiträumen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 mg/l. Im Mittel lag der zuerst gemessene CRP-Wert bei 34,53 mg/l ($SD = 27,01$) in der Gruppe LabS und bei 30,47 mg/l ($SD = 51,85$) in der Gruppe KlinS. Statistisch getestet ist ein Unterschied im Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -2,58$; $p = 0,01^*$).

Der Befund des zweiten CRP-Wertes zeigte einen minimal vorkommenden Wert von 4,8 mg/l in der Kohorte KlinS und 4,9 mg/l in der Kohorte LabS. Der maximal gemessene Wert des zweiten CRPs lag bei 110,1 mg/l in der Gruppe LabS und bei 253,7 mg/l in der Gruppe KlinS. 38,15 mg/l ($SD = 20,47$) und 38,96 mg/l ($SD = 58,85$) waren die zugehörigen Mittelwerte der Kohorten LabS und KlinS.

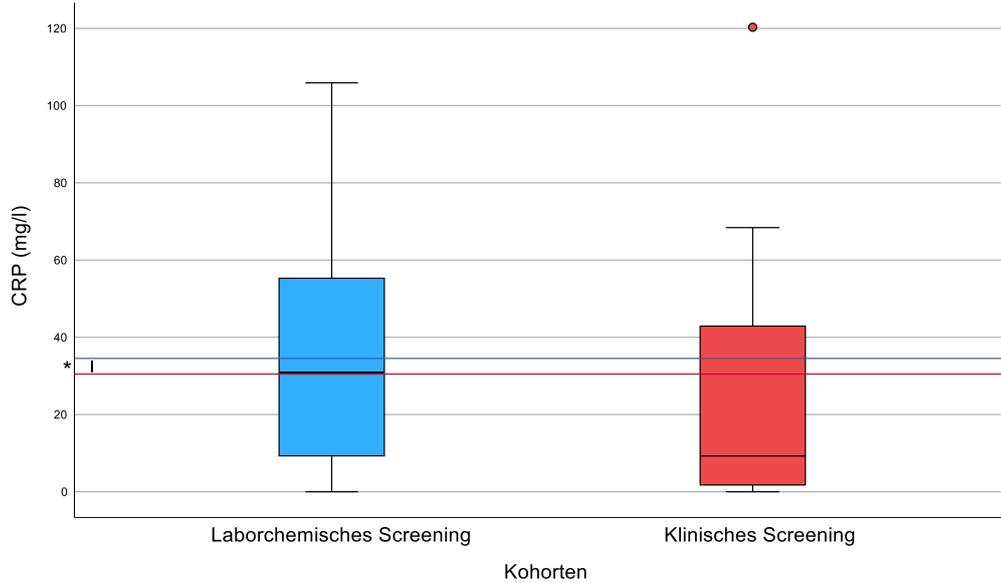


Abbildung 17: Erster CRP-Wert in den Kohorten LabS und KlinS exklusive aller Ausreißer, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte, eine Abbildung inklusive aller Ausreißer ist im Anhang aufgeführt

Zum Zeitpunkt der ersten CRP-Bestimmung waren die Neugeborenen in der Kohorte LabS im Mittel 17,431 Stunden ($SD = 10,553$) alt in einem Altersbereich von 0,65 bis 53,72 Stunden. Durchschnittlich waren die Kinder der Gruppe KlinS 19,775 Stunden ($SD = 19,290$) alt. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der ersten CRP-Bestimmung lag zwischen 0,87 bis 76,72 Stunden für diese Gruppe. Nach statistischer Testung durch den Mann-Whitney-U-Test ist kein Unterschied feststellbar ($Z = -0,55$; $p = 0,58$).

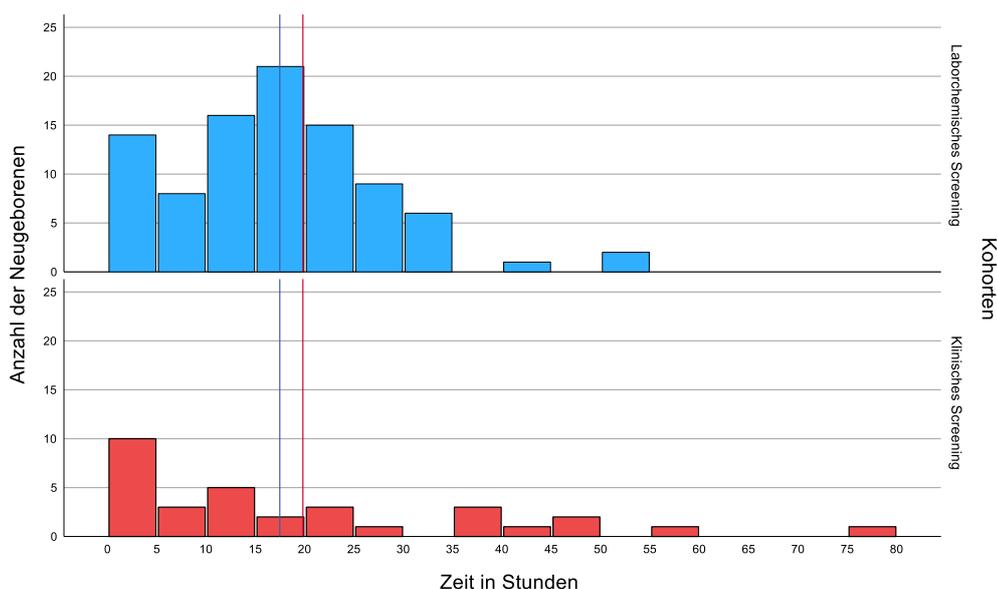


Abbildung 18: Lebensalter zum Zeitpunkt der ersten CRP-Messung in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Bis zu sechs CRP-Werte wurden in der Gruppe pCRP bestimmt mit einer minimalen Anzahl von drei CRP-Werten. 2 bis 14 CRP-Werte wurden in der Gruppe pSym bestimmt.

Der im Verlauf maximal gemessene CRP-Wert lag in der Gruppe pCRP im Mittel bei 54,83 mg/l ($SD = 20,71$) mit einem Wertebereich von 18,9 bis 110,1 mg/l. Die Gruppe pSym zeigte eine Spannweite von 4,8 bis 329,4 mg/l mit 43,67 mg/l ($SD = 53,23$) im Mittel für den maximal gemessenen CRP-Wert im gesamten Krankheitsverlauf. Der maximale CRP-Wert wurde in 56,9 % ($n = 33$) der Fälle in der ersten CRP-Messung erreicht, gefolgt von 36,2 % ($n = 21$) der Fälle, die in der zweiten Messung das Maximum erreichten. In Abnahme drei und vier wurde von jeweils zwei Neugeborenen (3,4 %) der maximale CRP-Wert erreicht.

65,2 % ($n = 43$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym erreichten den maximalen CRP in Abnahme zwei. Darauf folgten 21,2 % ($n = 14$) der Neugeborenen, deren maximaler CRP-Wert in Messung eins lag. 12,1 % ($n = 8$) der Neugeborenen erreichten den maximal gemessenen Wert in Abnahme drei. Ein Neugeborenes (1,5 %) erreichte das CRP-Maximum in Abnahme fünf.

Die Höhe des CRPs der ersten Messung lag im Mittel bei 47,66 mg/l ($SD = 23,85$) in der Gruppe pCRP. Die zuerst gemessenen Werte aus der Kohorte pCRP lagen in einem Bereich von 2,1 bis 105,9 mg/l. Für die Gruppe pSym lag die minimale CRP-Höhe des ersten gemessenen Wertes unterhalb der Nachweisgrenze und erreichte maximal 262,1 mg/l. In dieser Gruppe lag der Mittelwert bei 20,97 mg/l ($SD = 40,10$). Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen für der Höhe des ersten CRP-Wertes ist statistisch durch den Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -6,53$; $p < 0,001^*$).

Die Höhe des zweiten CRPs lag in der Kohorte pCRP im Mittel bei 42,55 mg/l ($SD = 20,88$) in einem Wertebereich von 4,9 bis 110,1 mg/l. Bei 35,97 mg/l ($SD = 44,89$) lag durchschnittlich der zweite CRP-Wert der Kohorte pSym bei einer Spannweite von 4,8 bis 253,7 mg/l.

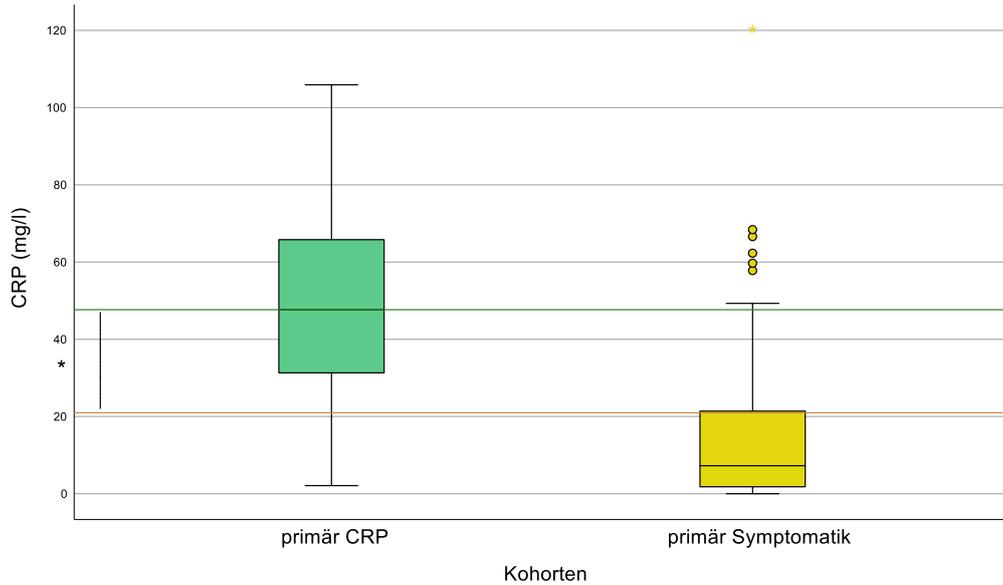


Abbildung 19: Erster CRP-Wert in den Kohorten pCRP und pSym exklusive aller Ausreißer, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte, eine Abbildung inklusive aller Ausreißer ist im Anhang aufgeführt

Zum Zeitpunkt der ersten CRP-Bestimmung waren die Neugeborenen in der Gruppe pCRP im Mittel 20,424 Stunden ($SD = 6,298$) und 15,937 Stunden ($SD = 17,060$) in der Gruppe pSym alt. Die Altersspanne erstreckte sich von 7,87 bis 33,90 Stunden in der Kohorte pCRP und von 0,65 bis 76,72 Stunden in der Kohorte pSym. Ein Unterschied zwischen den Gruppen ist durch den Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -4,24$; $p < 0,001^*$).

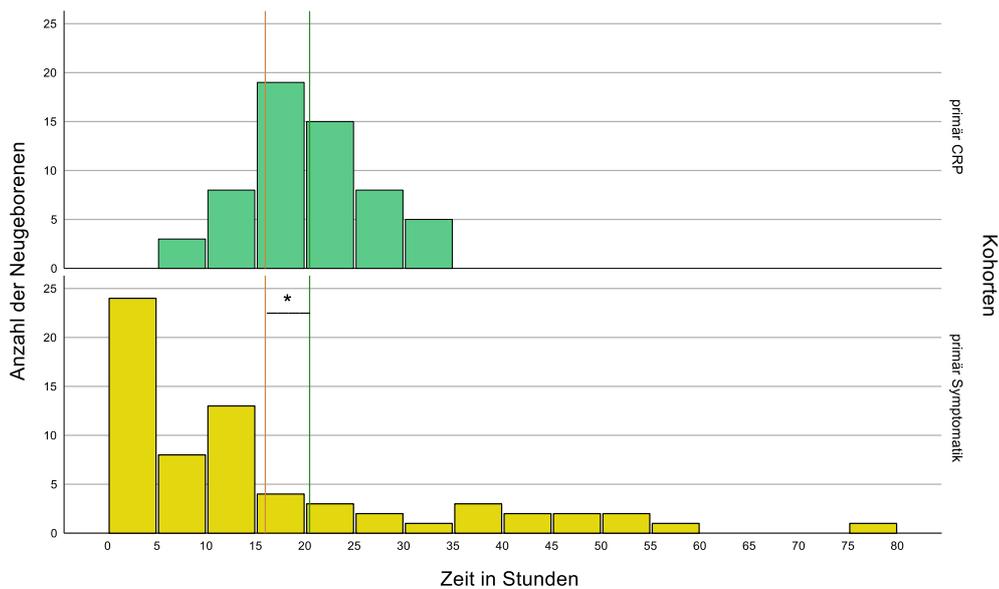


Abbildung 20: Lebensalter zum Zeitpunkt der ersten CRP-Messung in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

3.3.5 IL-6

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Im Durchschnitt lag der IL-6-Wert in der Gruppe LabS bei 655,311 pg/ml ($SD = 1583,965$) mit einer Spannweite von 5,39 bis 9764,31 pg/ml. Der Mittelwert der Kohorte KlinS betrug 733,555 pg/ml ($SD = 1258,355$). Die Werte lagen in dieser Kohorte in einem Bereich von 9,37 bis 4962,0 pg/ml. Ein Unterschied zwischen den IL-6-Werten beider Gruppen ist statistisch durch den Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -2,06$; $p = 0,04^*$).

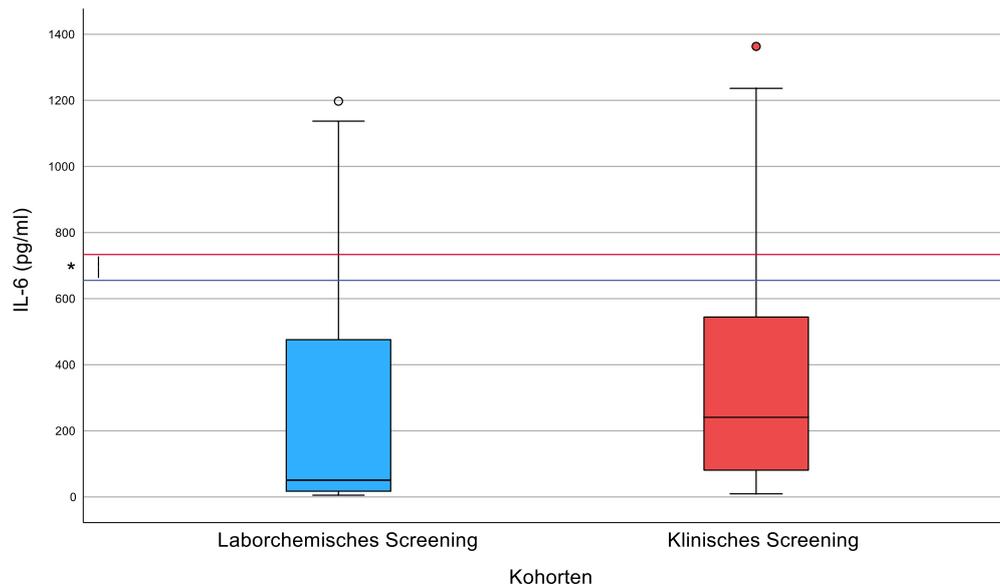


Abbildung 21: IL-6-Werte in den Kohorten LabS und KlinS exklusive aller Ausreißer, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (): signifikanter Unterschied der Mittelwerte, eine Abbildung inklusive aller Ausreißer ist im Anhang aufgeführt*

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Die IL-6-Werte der Kohorte pSym umfassten einen Wertebereich von 9,37 bis 9764,31 pg/ml. Der Mittelwert dieser Gruppe lag 986,123 pg/ml ($SD = 1724,022$). Die Gruppe pCRP zeigte einen Wertebereich von 5,39 bis 728,53 pg/ml mit 59,327 pg/ml ($SD = 144,443$) im Mittel. Die Verschiedenheit beider Gruppen zwischen den IL-6-Werten ist statistisch durch den Mann-Whitney-U-Test belegbar ($Z = -5,55$; $p < 0,001^*$).

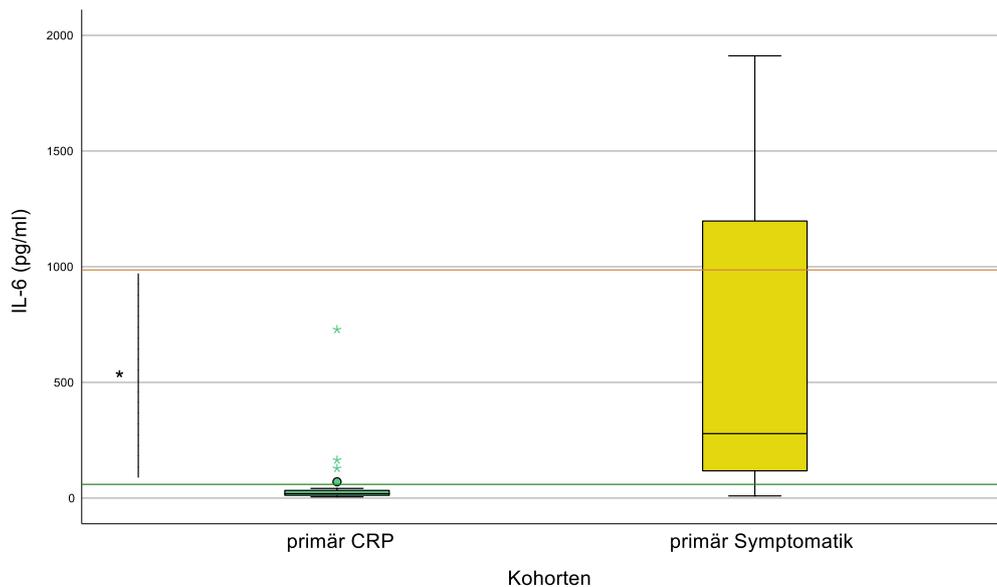


Abbildung 22: IL-6-Werte aus den Kohorten LabS und KlinS exklusive aller Ausreißer, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte, eine Abbildung inklusive aller Ausreißer ist im Anhang aufgeführt

3.3.6 Neutrophile Granulozyten

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Die neutrophilen Granulozyten (reife Neutrophile) lagen in der Kohorte LabS in einem Bereich von 14,8 bis 83,3 %. Im Mittel umfasste die Höhe der reifen Neutrophilen in dieser Kohorte 64,02 % ($SD = 12,09$). In der Kohorte KlinS betrug der Mittelwert 62,43 % ($SD = 11,49$) reife Neutrophile, die in einem Wertebereich von 33,9 bis 78,7 % reifen Neutrophilen lagen. Eine Verschiedenheit der Mittelwerte zwischen den Kohorten lässt sich anhand des Mann-Whitney-U-Tests statistisch nicht feststellen ($Z = -0,74$; $p = 0,46$).

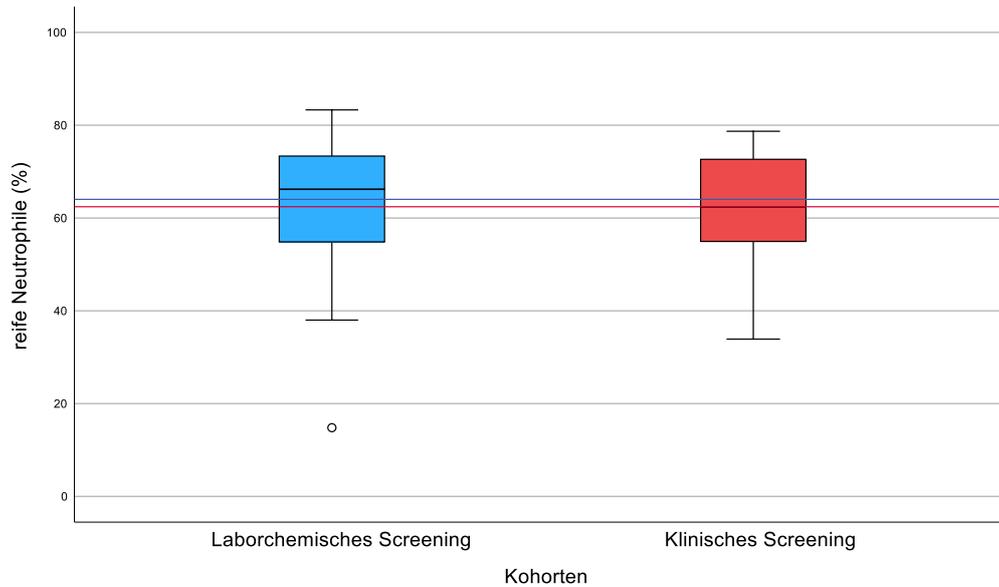


Abbildung 23: Reife Neutrophile in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

In dem Bereich von 33,9 bis 83,3 % reifen Neutrophilen lagen die Befunde der Kohorte pSym. Im Mittel betrug die reife Neutrophile in dieser Kohorte 63,15 % ($SD = 11,47$). In der Kohorte pCRP lagen die Werte zwischen 14,8 bis 81,8 % reife Neutrophile mit einem Mittelwert von 64,16 % ($SD = 12,72$). Zwischen den Gruppen ist kein statistischer Unterschied im Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -0,67$; $p = 0,5$).

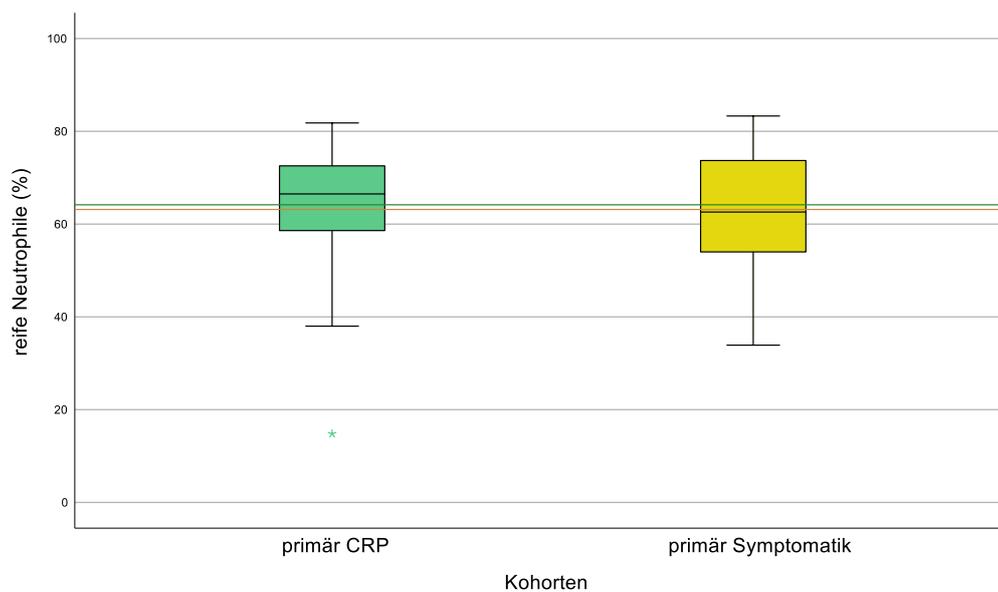


Abbildung 24: Reife Neutrophile in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym

3.3.7 Leukozyten

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Im Mittel betrug der Befund des ersten Leukozyten-Wertes 17,85 /nl ($SD = 6,12$) in der Gruppe LabS und 18,86 /nl ($SD = 7,62$) in der Gruppe KlinS. Der Wertebereich reichte von 6,8 bis 37,6 /nl in der Kohorte LabS und von 3,0 bis 40,2 /nl in der Kohorte KlinS. Es lässt sich statistischer durch den T-Test kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ($t(126) = -0,78$; $p = 0,43$).

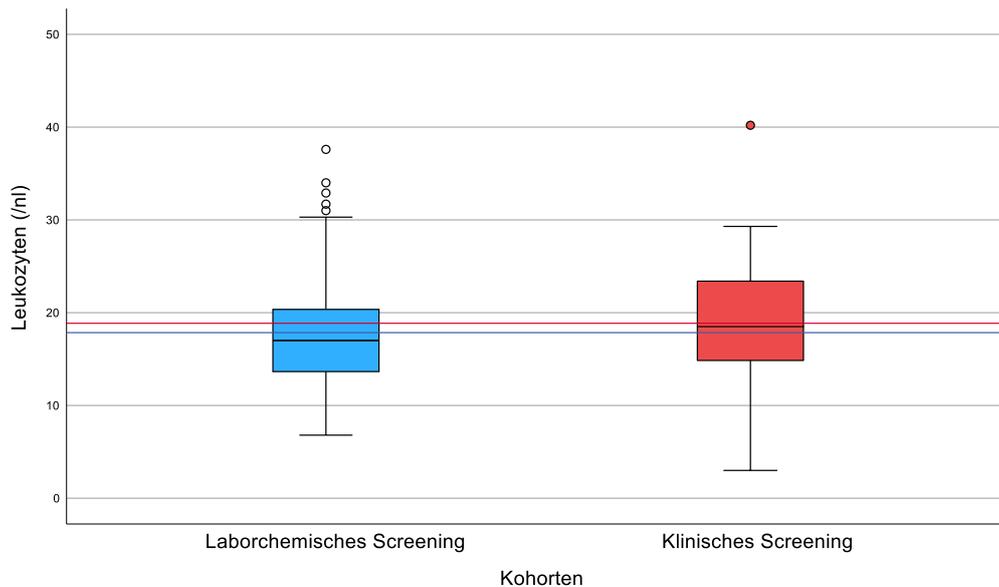


Abbildung 25: Leukozyten in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Der Durchschnittswert in der Kohorte pCRP lag bei 18,45 /nl ($SD = 6,11$) mit einem Bereich von 8,0 bis 37,6 /nl. In der Gruppe pSym lagen die Werte zwischen 3,0 bis 40,2 /nl mit einem Mittelmaß von 17,70 /nl ($SD = 6,98$). Statistisch getestet kann im T-Test kein Unterschied festgestellt werden ($t(122) = 0,63$; $p = 0,53$).

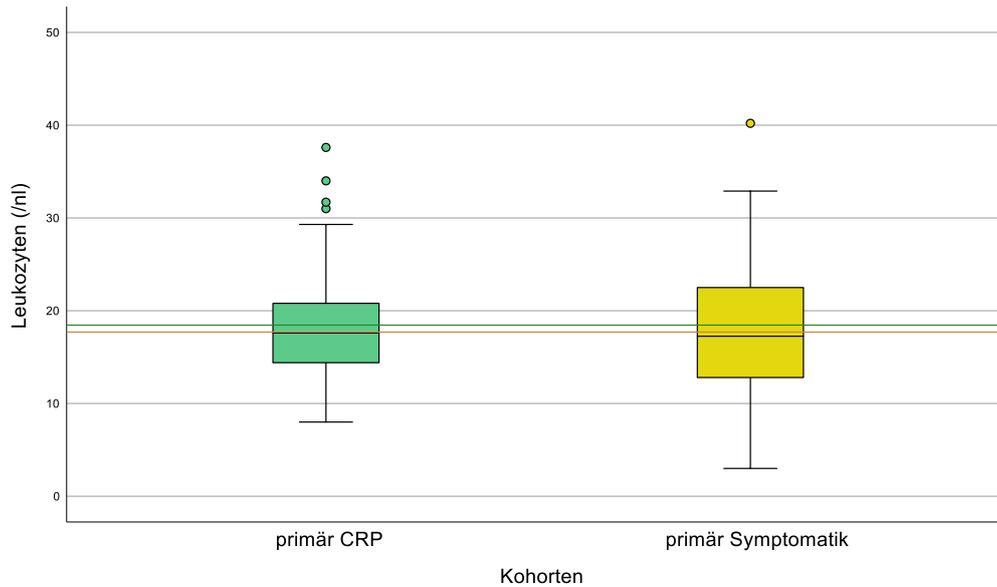


Abbildung 26: Leukozyten in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym

3.3.8 Blutkultur

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Eine positive Blutkultur trat in der Kohorte LabS bei zwei Neugeborenen (2,2 %) auf. Die isolierten Erreger waren Zwei-multiresistent-gramnegativer-E.coli und Streptococcus agalactiae. In der Kohorte KlinS trat bei einem Neugeborenen (2,8 %) eine positive Blutkultur mit E.coli als Erreger auf. Im Exakten Test nach Fisher ist kein Zusammenhang zwischen den Kohorten und dem Befund der Blutkultur festzustellen ($p > 0,999$).

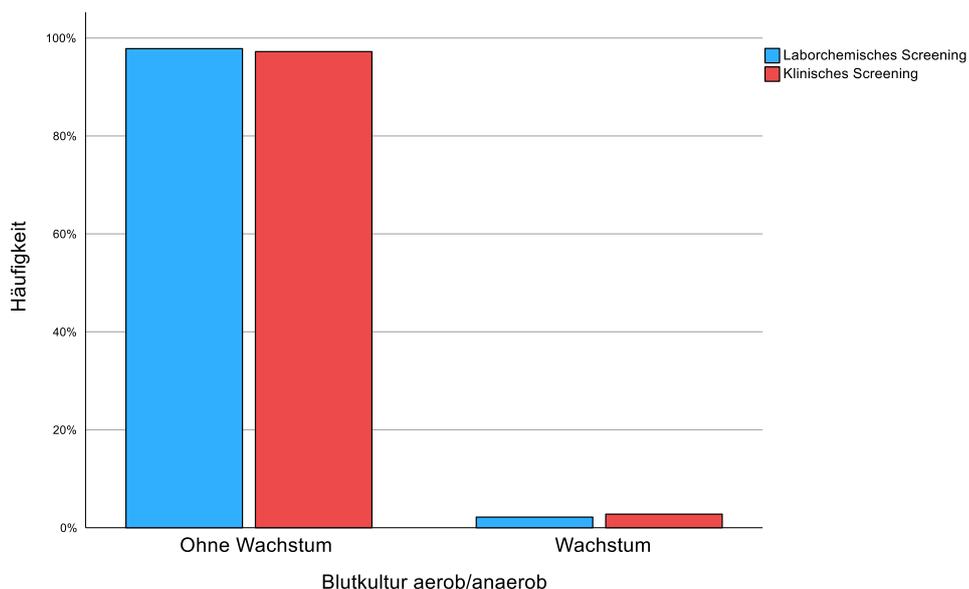


Abbildung 27: Befunde der Blutkulturen in den Kohorten LabS und KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

In der Gruppe pCRP waren 100 % der Blutkulturen steril. Bei 4,5 % ($n = 3$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym waren die Blutkulturen positiv. Die isolierten Erreger entsprechen denen aus der Kohorte LabS und KlinS. Im Exakten Test nach Fisher ist kein Zusammenhang zwischen den Kohorten und dem Befund der Blutkulturen festzustellen ($p = 0,25$).

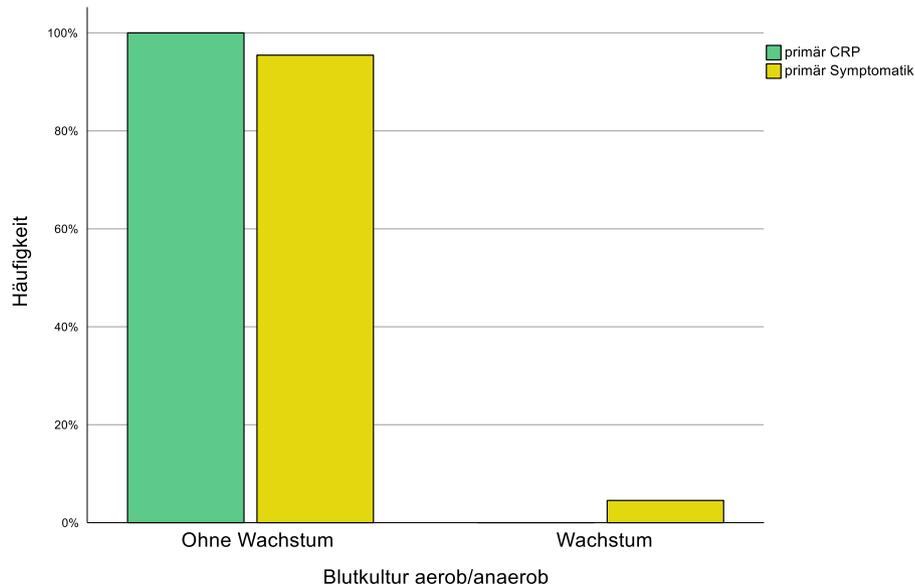


Abbildung 28: Befunde der Blutkulturen in den Kohorten pCRP und pSym

3.3.9 Lebensalter zu Beginn der antibiotischen Therapie

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

In der Kohorte LabS waren die Neugeborenen zu Beginn der antibiotischen Therapie durchschnittlich 29,541 Stunden ($SD = 13,739$) alt. Das Alter erstreckte sich über einen Bereich von 4,65 bis 76,67 Stunden. Bei 26,452 Stunden ($SD = 17,345$) lag das Alter der Neugeborenen in der Kohorte KlinS durchschnittlich zu Anfang der Antibiotikatherapie. Die Altersspanne erstreckte sich in dieser Kohorte über einen Bereich von 5,28 bis 68,28 Stunden. Zwischen den Gruppen kann kein statistischer Unterschied im Mann-Whitney-U-Test festgestellt werden ($Z = -1,2$; $p = 0,23$).

Der Zeitraum von der Aufnahme bis zu dem Beginn der antibiotischen Therapie betrug im Mittel 2,260 Stunden ($SD = 5,460$) in der Kohorte LabS und 5,679 Stunden ($SD = 9,514$) in der Kohorte KlinS. Ein statistischer Unterschied ist im Mann-Whitney-U-Test feststellbar ($Z = -2,18$; $p = 0,029^*$).

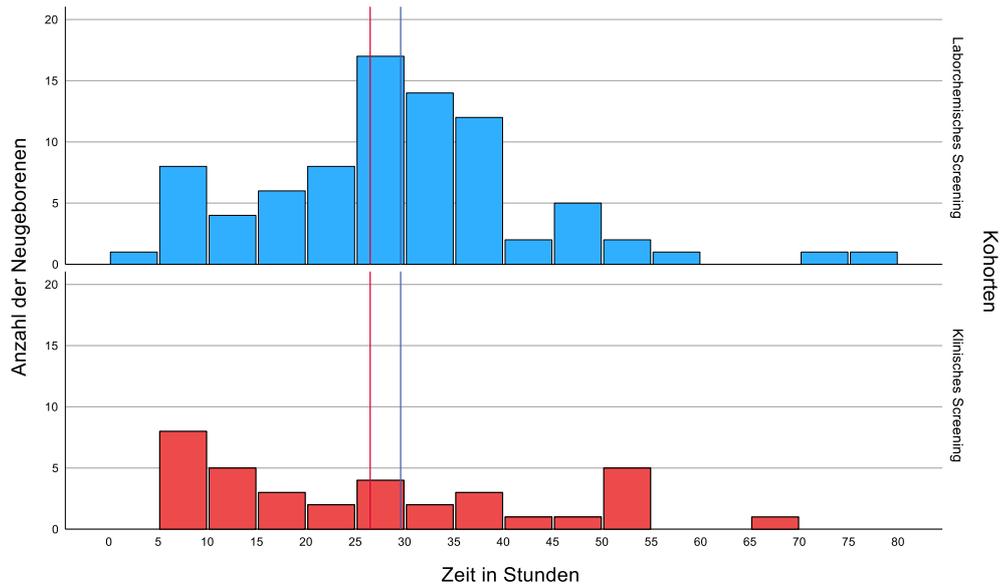


Abbildung 29: Lebensalter zu Beginn der antibiotischen Therapie in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Das Lebensalter der Neugeborenen erstreckte sich zu Beginn der antibiotischen Therapie von 18,65 bis 76,67 Stunden in der Gruppe pCRP und von 4,65 bis 58,17 Stunden in der Gruppe pSym. Das Alter betrug in der Gruppe pCRP im Durchschnitt 33,606 Stunden ($SD = 11,033$) und in der Gruppe pSym 24,487 Stunden ($SD = 15,772$). Im Mann-Whitney-U-Test ist ein Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar ($Z = -3,52$; $p < 0,001^*$).

In der Kohorte pCRP lagen durchschnittlich 1,426 Stunden ($SD = 1,666$) zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme und dem Beginn der antibiotischen Therapie. In der Kohorte pSym betrug dieser zeitliche Abstand 4,928 Stunden ($SD = 9,219$). Im Mann-Whitney-U-Test ist ein Unterschied feststellbar ($Z = -2,51$; $p = 0,012^*$).

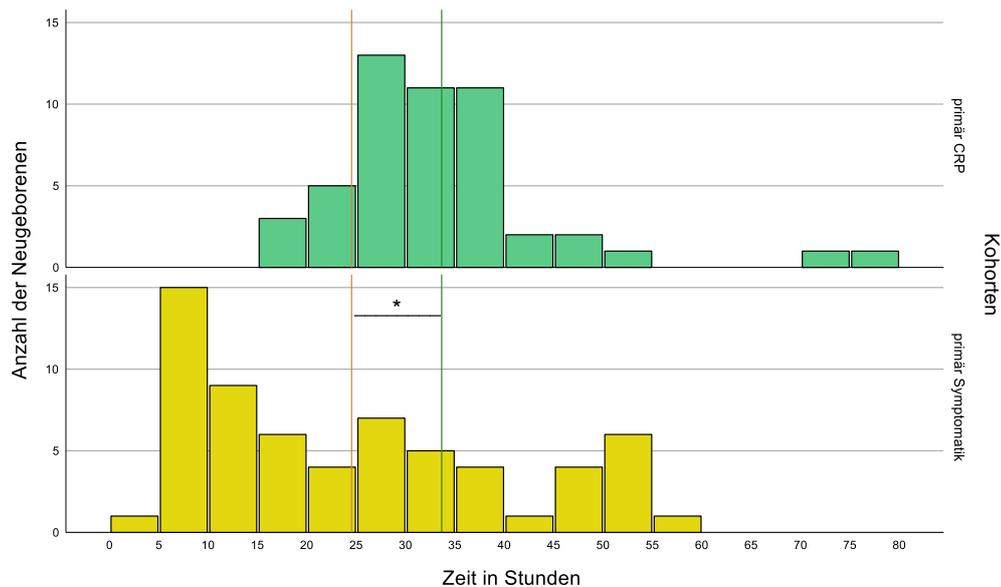


Abbildung 30: Lebensalter zu Beginn der antibiotischen Therapie in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

3.3.10 Dauer der antibiotischen Therapie

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Beide Kohorten wiesen Patienten auf, die nach der Aufnahme keine antibiotische Therapie erhielten. In der Kohorte LabS entsprach dieser Anteil sechs Neugeborenen (6,5 %) und in der Kohorte KlinS erhielt ein Neugeborenes (2,8 %) keine antibiotische Therapie. Die Länge der Antibiotikatherapie erstreckte sich in der Kohorte LabS über einen Bereich von 0 bis 14 Tagen und in der Kohorte KlinS von 0 bis 13 Tagen.

Mit 56,5 % ($n = 52$) erhielt der größte Teil der Neugeborenen aus der Kohorte LabS 5 Tage die antibiotische Therapie. 14,1 % ($n = 13$) der Neugeborenen wurden 3 Tage und weitere 14,1 % ($n = 13$) wurden 4 Tage antibiotisch therapiert. Drei Neugeborene (3,3 %) wurden über einen Zeitraum von 6 Tagen mit Antibiotika behandelt. 2,2 % ($n = 2$) der Neugeborenen aus der Kohorte LabS erhielten über 7 Tage die Antibiotikatherapie. Jeweils ein Neugeborenes (1,1 %) erhielt die antibiotische Therapie entweder für 2, 10 oder 14 Tage. Im Mittel betrug die Länge der antibiotischen Therapie in der Gruppe LabS 4,45 Tage ($SD = 1,85$).

Der größte Anteil der Neugeborenen aus der Kohorte KlinS erhielt mit 25,0 % ($n = 9$) für 3 Tage die antibiotische Therapie. 19,4 % ($n = 7$) der Neugeborenen aus dieser Kohorte wurden 5 Tage antibiotisch therapiert. 13,9 % ($n = 5$) der Neugeborenen erhielten 2 Tage die Antibiotikatherapie. 4 Tage lang wurden 11,1 % ($n = 4$) der Neugeborenen aus der Kohorte KlinS antibiotisch therapiert. Jeweils zwei Neugeborene (5,6 %) aus dieser Kohorte

wurden entweder 2, 6, 7 oder 8 Tage mit Antibiotika behandelt. Ein Neugeborenes (2,8 %) wurde insgesamt 9 Tage und ein weiteres Neugeborenes (2,8 %) 13 Tage antibiotisch therapiert. In der Kohorte KlinS lag der Mittelwert der Länge der Antibiotikatherapie bei 4,28 Tagen ($SD = 2,57$). Ein statistischer Unterschied zwischen den Kohorten kann im T-Test nicht festgestellt werden ($t(126) = 0,41$; $p = 0,68$).

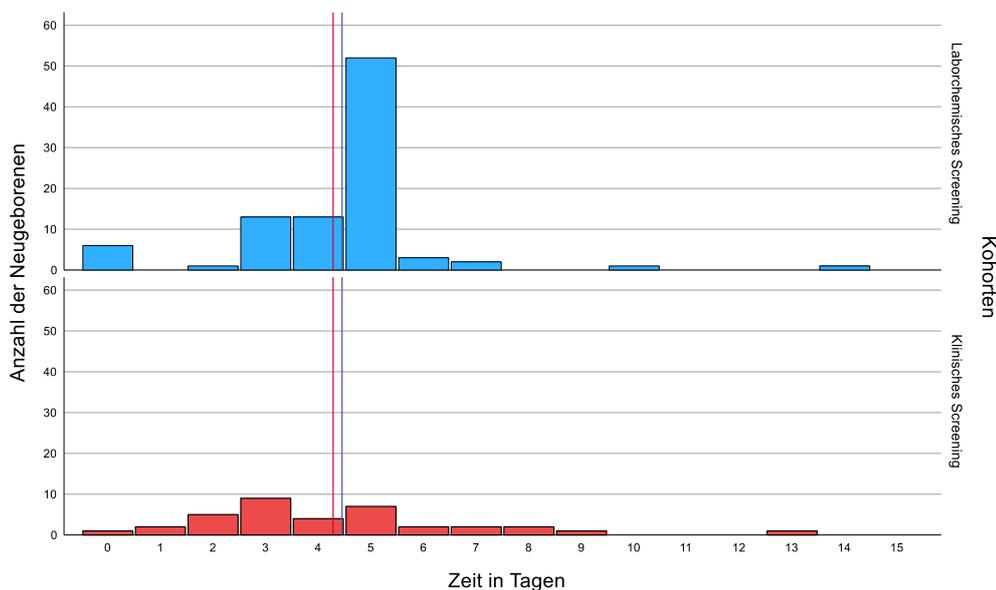


Abbildung 31: Dauer der antibiotischen Therapie in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS

Primär CRP vs. primär Symptomatik

Die maximale Dauer der antibiotischen Therapie lag in der Kohorte pCRP bei 7 Tagen und in der Kohorte pSym bei 14 Tagen. In der Kohorte pCRP wurden sechs Neugeborene (10,3 %) und in der Kohorte pSym wurde ein Neugeborenes (1,5 %) nicht antibiotisch therapiert.

Der größte Anteil der Neugeborenen aus der Kohorte pCRP wurde 5 Tage antibiotisch behandelt und umfasste 56,9 % ($n = 33$) der Neugeborenen. Über 4 Tage wurden 13,8 % ($n = 8$) der Neugeborenen behandelt. Sieben Neugeborene (12,1 %) erhielten die Antibiotikatherapie für 3 Tage. 3,4 % ($n = 2$) der Neugeborenen wurden 6 Tage antibiotisch therapiert. Jeweils ein Neugeborenes (1,7 %) erhielt die Antibiotikatherapie entweder über einen Zeitraum von 2 Tagen oder über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die mittlere Länge der Antibiotikatherapie betrug in der Kohorte pCRP 4,12 Tage ($SD = 1,66$).

In der Kohorte pSym wurden die meisten Neugeborenen mit einem Anteil von 39,4 % ($n = 26$) über 5 Tage antibiotisch therapiert. Darauf folgten 18,2 % ($n = 12$) der Neugeborenen mit einer Therapiedauer von 3 Tagen. Acht Neugeborene (12,1 %) erhielten

die Antibiotikatherapie für 4 Tage. 7,6 % ($n = 5$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym wurden 2 Tage behandelt. Drei Neugeborene (4,5 %) wurden über 6 Tage und weitere drei Neugeborene (4,5 %) wurden über 7 Tage antibiotisch therapiert. Zwei Neugeborene (3,0 %) wurden einen Tag und zwei weitere Neugeborene (3,0 %) 8 Tage behandelt. Jeweils ein Neugeborenes (1,5 %) erhielt die Antibiotikatherapie entweder über 9, 10, 13 oder 14 Tage. Die mittlere Dauer der antibiotischen Therapie lag in der Kohorte pSym bei 4,71 Tagen ($SD = 2,39$). Zwischen beiden Gruppen ist hinsichtlich der Dauer der antibiotischen Therapie im T-Test kein statistischer Unterschied feststellbar ($t(122) = -1,58; p = 0,12$).

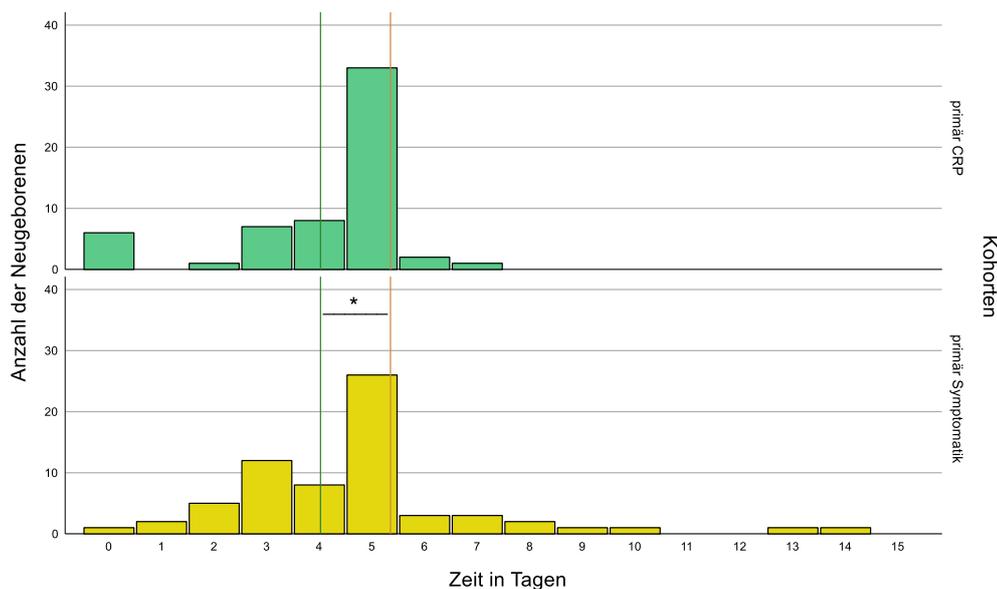


Abbildung 32: Dauer der antibiotischen Therapie in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

3.3.11 Aufenthaltsdauer auf Neonatologie

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Die Länge des Aufenthaltes auf der Neonatologie erstreckte sich in der Kohorte LabS von 1 bis 17 Tage. Der größte Anteil der Neugeborenen aus dieser Kohorte mit 37,0 % ($n = 34$) verblieb 4 Tage auf der neonatologischen Station. Darauf folgten 20,7 % ($n = 19$) der Neugeborenen mit einer Aufenthaltsdauer von 5 Tagen und 17,4 % ($n = 16$) der Neugeborenen mit einer Dauer von 3 Tagen. 8,7 % ($n = 8$) der Neugeborenen verblieben 2 Tage auf der Neonatologie. Jeweils drei Neugeborene (3,3 %) hatten eine Aufenthaltsdauer von entweder 6, 7 oder 8 Tagen. 2,2 % ($n = 2$) der Neugeborenen blieben einen Tag und weitere 2,2 % ($n = 2$) der Neugeborenen verblieben 14 Tage auf der Neonatologie. Jeweils ein Neugeborenes (1,1 %) hatte eine Aufenthaltsdauer von

9 beziehungsweise 17 Tagen. Durchschnittlich blieben die Neugeborenen aus der Kohorte LabS für 4,50 Tage ($SD = 2,44$) auf der neonatologischen Station.

Mindestens 2 Tage waren die Neugeborenen aus der Kohorte KlinS auf der Neonatologie aufgenommen. Die maximale Dauer betrug in dieser Kohorte 23 Tage. Mit 27,8 % ($n = 10$) war der größte Anteil der Neugeborenen aus dieser Kohorte 3 Tage auf der Neonatologie aufgenommen. Sechs Neugeborene (16,7 %) hatten eine Aufenthaltsdauer von sowohl 4 Tagen als auch 8 Tagen. 13,9 % ($n = 5$) der Neugeborenen aus der Kohorte KlinS verblieben 2 Tage auf der Neonatologie. 8,3 % ($n = 3$) der Neugeborenen hatten 5 Tage und weitere 8,3 % ($n = 3$) hatten 7 Tage Aufenthalt. Ein Neugeborenes (2,8 %) war für 6 Tage, ein Neugeborenes für 9 Tage und ein weiteres Neugeborenes für 23 Tage auf der Neonatologie. Bei 5,17 Tagen ($SD = 3,77$) lag die mittlere Aufenthaltsdauer in der Kohorte KlinS. Zwischen den Mittelwerten der Kohorten ist im Mann-Whitney-U-Test kein Unterschied feststellbar ($Z = -0,28$; $p = 0,78$).

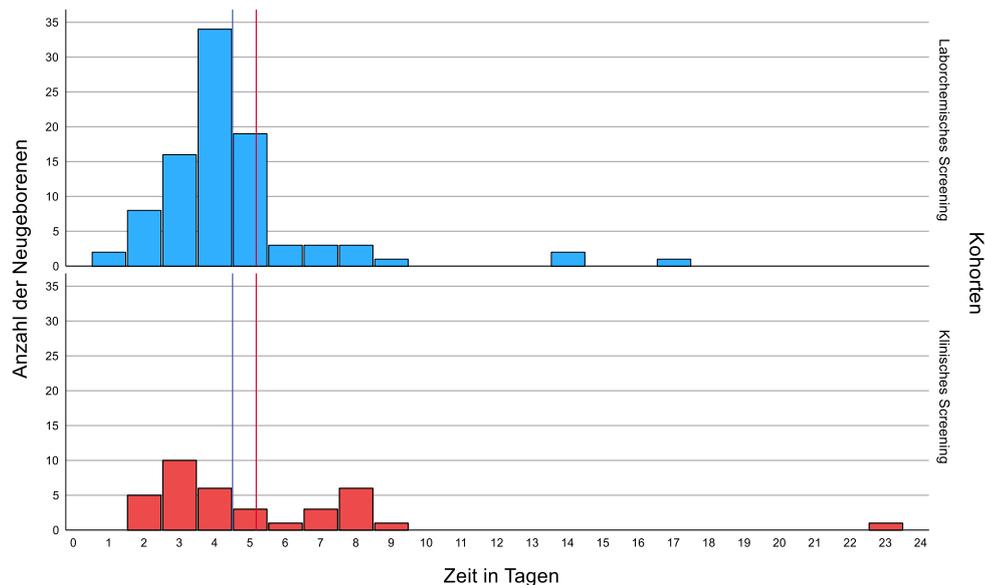


Abbildung 33: Aufenthaltsdauer auf der Neonatologie in den Kohorten LabS und KlinS, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Die Aufenthaltsdauer der Neugeborenen aus der Kohorte pCRP erstreckte sich über 1 bis 17 Tage auf der Neonatologie. Die Neugeborenen aus der Kohorte pSym waren zwischen 2 und 23 Tage auf der neonatologischen Station aufgenommen. Mit 43,1 % ($n = 25$) verblieb der größte Anteil der Neugeborenen aus der Kohorte pCRP für 4 Tage auf der Neonatologie. Darauf folgend hatten 19,0 % ($n = 11$) der Neugeborenen eine Aufenthaltsdauer von sowohl 3 Tagen als auch 5 Tagen. 10,3 % ($n = 6$) der Neugeborenen waren 2 Tage auf der Neonatologie. Zwei Neugeborene (3,4 %) waren für einen Tag

aufgenommen. Jeweils ein Neugeborenes (1,7 %) war für 6, 8 oder 17 Tage auf der Neonatologie aufgenommen. Im Mittel lag die Länge des Aufenthalts für die Kohorte pCRP bei 4,02 Tagen ($SD = 2,11$).

Jeweils 19,7 % ($n = 13$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym waren sowohl 3 Tage als auch 4 Tage auf der neonatologischen Station aufgenommen. 16,7 % ($n = 11$) der Neugeborenen wurden nach 5 Tagen Aufenthalt entlassen. 12,1 % ($n = 8$) der Neugeborenen aus der Kohorte pSym hatten eine Aufenthaltsdauer von 8 Tagen und 10,6 % ($n = 7$) der Neugeborenen von 2 Tagen. Für 7 Tage waren 9,1 % ($n = 6$) der Neugeborenen auf der Neonatologie aufgenommen. 4,5 % ($n = 3$) der Neugeborenen hatten eine Aufenthaltsdauer von 6 Tagen. Zwei Neugeborene (3,0 %) waren 9 Tage und zwei weitere Neugeborene (3,0 %) waren 14 Tage auf der Neonatologie. Ein Neugeborenes (1,5 %) wurde nach 23 Tagen Aufenthalt entlassen. 5,35 Tage ($SD = 3,37$) betrug die mittlere Aufenthaltsdauer für die Neugeborenen aus der Kohorte pSym. Es ist ein Unterschied zwischen den Kohorten im Mann-Whitney-U-Test statistisch festzustellen ($Z = -2,51$; $p = 0,012^*$).

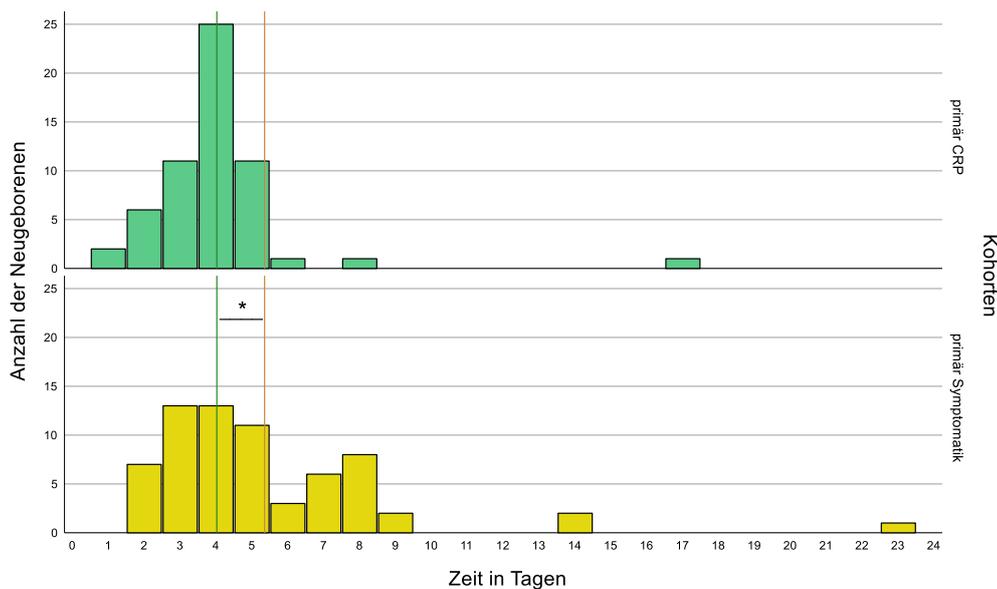


Abbildung 34: Aufenthaltsdauer auf der Neonatologie in den Kohorten pCRP und pSym, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

4 Diskussion

4.1 Inhaltliche Diskussion mit Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

Entscheidend für Neugeborene, die unter dem Verdacht einer EOS stehen, ist es, umgehend mit einer empirisch kalkulierten Antibiotikatherapie zu beginnen (Zemlin et al. 2021). Diese kann eine Progredienz der Erkrankung aufhalten (Zemlin et al. 2021). Da die EOS innerhalb der ersten 72 Stunden auftritt, ist der zeitliche Rahmen zur Detektion dieser Erkrankung sehr begrenzt (Zemlin et al. 2021). Grundvoraussetzung, um der Empfehlung der AWMF-Leitlinie zur frühzeitigen Antibiotikatherapie folgen zu können, ist die rechtzeitige Detektion der suspekten Kinder auf der geburtshilflichen Wochenbettstation. Die vorliegende Studie hat aufgrund dessen den Fokus auf den Faktor Zeit gesetzt und fokussiert sich ausschließlich auf die frühe Form der bakteriellen Neugeborenenroseptikämie.

In dieser Studie wurden zwei Infektionsscreenings betrachtet, die sich in der Vorgehensweise der Detektion der Neugeborenen unterschieden. Einerseits erfolgte die Beurteilung primär klinisch über die Symptomatik oder primär laborchemisch mit dem Fokus auf das CRP. Die Zusammenschau aller Ergebnisse zeigte, dass das Infektionsscreening mit der primär klinischen Betrachtung der Neugeborenen zu weniger Verlegungen führte. Diese Verlegungen fanden früher statt, die antibiotische Therapie erfolgte früher und die Therapiedauer war nicht verlängert im Vergleich zu dem CRP gestützten Screening.

4.1.1 Demografische Daten

In der Auswertung der demografischen Daten zeigte sich zwischen den Kohorten pCRP und pSym eine Differenz in der Verteilung der Infektionsanamnese, aufgrund der positiven Risikokonstellation als Zuteilungskriterium der Kohorte pCRP. In den Kohorten LabS und KlinS war in der Geschlechterverteilung ein Unterschied feststellbar. Der höhere Anteil des männlichen Geschlechts war in der Gruppe LabS zu vermerken. In dieser Kohorte wurde das Infektionsscreening anhand des CRP-Wertes durchgeführt. Eine geschlechterspezifische Unterscheidung in der Höhe des CRP-Wertes ließ sich in der Studie von Mjelle et al. ebenfalls feststellen (Mjelle et al. 2019). Da sich in der Studie die höheren CRP-Spiegel der männlichen Neugeborenen in einem Bereich von durchschnittlich 6 mg/l befanden, kam diese Erklärung für den erhöhten Anteil des männlichen Geschlechts in der Kohorte LabS durch das CRP-gestützte Infektionsscreening nicht infrage, da der Grenzwert für die CRP-Erhöhung bei 20 mg/l lag. In den Studien von Chiesa et al. und Priyadarsini et al. wurde kein geschlechterspezifischer Unterschied in der Höhe des CRP-Wertes festgestellt (Chiesa et al. 2011; Priyadarsini et al. 2016). Das Auftreten eines

erhöhten maternalen CRP-Wertes erhöht das Risiko einer EOS für das Neugeborene (Jeon et al. 2014). Eine Mutter in der Kohorte LabS wies diesen Risikofaktor auf. In der Kohorte KlinS konnte bei keiner Mutter ein erhöhtes CRP festgestellt werden. Für den Geschlechterunterschied zwischen den Kohorten LabS und KlinS konnte dieser Faktor nicht ursächlich sein. Die positive Infektionsanamnese der Neugeborenen zeigte in beiden Kohorten keinen signifikanten Unterschied. Zu beachten war, dass das mekoniumhaltige Fruchtwasser im Zeitraum der Kohorte LabS als Risikofaktor gewertet wurde und ein Infektionsscreening zur Folge hatte. Das mekoniumhaltige Fruchtwasser kann zu einer Erhöhung des CRP-Wertes führen (Taşkın et al. 2022). Ein erhöhtes Risiko für neonatale Morbiditäten der männliche Neugeborenen konnten Voskamp et al. feststellen (Voskamp et al. 2020). Einen erhöhten Anteil der männlichen Neugeborenen mit neonataler Sepsis stellten auch Hisamuddin et al. in ihrer Studie fest (Hisamuddin et al. 2015). Eine Prädisposition des männlichen Geschlechts sowie ein zusätzlich betrachteter Risikofaktor waren Ursachen für den erhöhten Anteil der männlichen Neugeborenen in der Kohorte LabS.

4.1.2 Symptomatik

Ein größerer Anteil der symptomatischen Kinder entwickelt die Symptome in den ersten 24 Lebensstunden und nur ein kleiner Anteil nach dem ersten Lebenstag (Camargo et al. 2021). Neugeborene aus der Kohorte KlinS hatten gegenüber den Neugeborenen aus der Gruppe LabS während des Aufenthaltes auf der geburtshilflichen Wochenbettstation signifikant mehr Symptome gezeigt. 64,1 % der Neugeborenen aus der Kohorte LabS und 8,3 % aus der Kohorte KlinS zeigten auf der gynäkologischen Wochenbettstation keine Symptomatik und dennoch sind diese Kinder verlegt worden. Eine Verlegung symptomfreier Neugeborener sollte in der Kohorte KlinS nicht mehr vorkommen. In diesen Fällen könnte Symptomatik nach der Geburt aufgetreten sein, die nicht direkt zur Aufnahme, aber in Zusammenschau mit zusätzlichen laborchemischen Befunden zur Entscheidung der Verlegung führte. Eine andere Möglichkeit ist die Untersuchung eines symptomatischen Kindes durch den Pädiater, welche die Verlegung zur Folge hatte und die Untersuchung als Aufnahmeuntersuchung vermerkt wurde. Hervorzuheben ist, dass in der Kohorte KlinS kein Kind die Diagnose einer EOS erhielt, ohne über den Krankheitsverlauf mindestens ein Symptom gezeigt zu haben. Dieser Anteil symptomloser Kinder machte im Zeitraum der Kohorte LabS 8,7 % aus. Diese Reduktion ist durch die Veränderung der Vorgehensweise des Infektionsscreenings erklärbar. Der Fokus auf die klinische Symptomatik setzt eine intensive Betrachtung der Neugeborenen voraus. Rund jedes zweite Kind, welches klinisch auffällig wurde, zeigte sich durch eine Problematik der Atmung aus der Gruppe KlinS und pSym. Atemstörungen gelten bis zum Beweis des Gegenteils als Anzeichen einer Infektion

(Zemlin et al. 2021). Auch in der Studie von Camargo et al. war die Atmung der am häufigsten aufgetretene Symptomkomplex, gefolgt von Temperaturregulationsstörungen (Camargo et al. 2021). Diese umfassten einen Anteil von 30,3 % in der Kohorte pSym und äußerten sich meistens in Form von Hyperthermie. Das regelhafte Messen der Körpertemperatur als integrierte Maßnahme des Infektionsscreenings soll zwingend fortgeführt werden, um dieses Symptom zu detektieren.

4.1.3 CRP

Die Höhe des ersten CRP-Wertes war zwischen den Kohorten LabS und KlinS als auch zwischen den Kohorten pCRP und pSym statistisch gemessen unterschiedlich hoch. Die Kohorte pSym erhielt die erste CRP-Abnahme mit einem durchschnittlichen Alter von 15 Lebensstunden ungefähr 5 Stunden früher als die Kohorte pCRP. Da das CRP bei bakteriellen Infektionen erst nach 4 bis 12 Stunden ansteigt und ab 24 Stunden eine deutliche Erhöhung feststellbar ist, fällt der Wert bei einer Blutabnahme nach 15 Lebensstunden geringer aus als nach 20 (Ahsen et al. 2019). Durch die steigende Sensitivität des CRPs im Verlauf, mit jedoch sinkender Spezifität, ist das CRP als Entscheidungshilfe in der frühen Phase der Detektion der EOS nicht hilfreich und sollte als Entscheidungshilfe dem klinischen Zustand nicht vorgezogen werden (Cantoni et al. 2013; Dhudasia et al. 2023). In der Kohorte KlinS waren die Kinder im Vergleich zur Kohorte LabS bei der ersten Blutentnahme statistisch feststellbar älter, wiesen jedoch geringere CRP-Werte auf. Da die Therapie in der Kohorte KlinS ohne einen vorliegenden CRP-Befund begonnen werden konnte, beeinflusst diese die Blutspiegel anschließend bestimmter CRP-Werte (Ahsen et al. 2019).

4.1.4 Aufnahmehäufigkeit (Inzidenz EOS)

Die Überarbeitung des Infektionsscreenings zeigte eine signifikante Reduktion der Aufnahmehäufigkeit suspekter Neugeborener zwischen den Kohorten. Da eine Erhöhung des CRP-Wertes von mehr als 10 mg/l auch ohne Anzeichen einer Infektion auftreten kann, ermöglicht das klinisch fokussierte Infektionsscreening symptomlose Neugeborene mit dieser laborchemischen Befundkonstellation nicht mehr zu detektieren (Rallis et al. 2022). Folglich wird diese Gruppe an Neugeborenen nicht mehr verlegt und somit auch nicht antibiotisch therapiert. Die Kohorte KlinS hatte im Vergleich zu Kohorte LabS eine verringerte Aufnahmehäufigkeit, weil diese Kohorte ausschließlich Neugeborene enthielt, die im Krankheitsverlauf symptomatisch wurden. Die Fokussierung auf die Symptomatik der Neugeborenen mündet in der Konsequenz in einem reduzierten Einsatz von antibiotischer Therapie (Cantoni et al. 2013; Benincasa et al. 2020). Die Evaluation des Therapiebedarfs, mit der wichtigen Vermeidung der nicht notwendigen antibiotischen

Therapie, fördert den verantwortungsvollen Umgang mit dieser Therapie, wie es im Rahmen des Antibiotic Stewardship gefordert wird (Dyar et al. 2017; Zemlin et al. 2021).

4.1.5 Aufnahmealter

Das Aufnahmealter in der Kohorte KlinS fiel durchschnittlich geringer aus als in der Kohorte LabS. Die Identifizierung der kranken Neugeborenen erfolgte frühzeitiger, wenn der Fokus auf den klinischen Zustand gerichtet wurde (Cantoni et al. 2013). Dieser zeitliche Unterschied der Detektion zwischen den Kohorten umfasste mehrere Stunden. Da bei der EOS innerhalb von wenigen Stunden zu einem Fortschreiten mit Verschlimmerung des Krankheitsbildes bis zum septischen Schock kommen kann, spielt dieser Unterschied eine tragende Rolle in der Vorgehensweise des Infektionsscreenings (Zemlin et al. 2021). Durchschnittlich 6 Stunden eher wurden die Kinder aus der Gruppe KlinS gegenüber den Neugeborenen aus der Kohorte LabS verlegt. Rund 13 Stunden früher verlegt wurden die Kinder aus der Gruppe pSym im Vergleich zur Kohorte pCRP. Die Analyse des Aufnahmealters zeigte einen erneuten Anstieg der Neugeborenen mit Symptomatik im Zeitfenster 48 bis 56 Stunden. Dieser erneute Anstieg der detektierten Symptomatik deckte sich mit den Ergebnissen der Studie von Berardie et al. (Berardi et al. 2023). Nach 48 Lebensstunden beginnt der dritte Lebenstag und es erfolgt die Vorsorgeuntersuchung U2 für alle Neugeborenen durch einen Pädiater (Gemeinsamer Bundesausschuss 2023). Dieser Untersuchung kann bei symptomatischen Neugeborenen eine Aufnahme zur Folge haben.

4.1.6 Risikofaktoren

Das Vorhandensein von Risikofaktoren mündet in einem geringen Anteil in der Diagnosestellung einer EOS (Camargo et al. 2023). In den Untersuchungen von Camargo et al. blieben 53,9 % der Neugeborenen asymptomatisch, obwohl alle untersuchten Neugeborenen mindestens einen Risikofaktor aufwiesen (Camargo et al. 2023). In der Kohorte pSym hatten rund 49 % Neugeborene eine negative Infektionsanamnese und entwickelten dennoch Symptome. Über zwei Drittel dieser symptomatischen Neugeborenen wurden am ersten Lebenstag verlegt. Inadäquater Weise erfolgt bisher die Ausführung des Infektionsscreenings ausschließlich bei positiver Infektionsanamnese. Eine intensive klinische Evaluation aller Neugeborenen sollte in den individuellen ersten 24 Lebensstunden erfolgen, um das vulnerable Zeitfenster nach der Geburt abzudecken (Cantey 2018; Berardi et al. 2023). Dieser Zeitraum zur Beobachtung und Evaluierung der Neugeborenen ist übereinstimmend mit der Strategie aus der Studie von Joshi et al., mit dem Ergebnis einer Reduktion des Antibiotikaeinsatzes (Joshi et al. 2018).

4.1.7 IL-6

Die Bestimmung des IL-6 erfolgte aus derselben Blutprobe, in der das CRP bestimmt wurde und wurde damit in den Kohorten KlinS und pSym statistisch signifikant eher durchgeführt. Das IL-6 erreicht die maximale Höhe nach 2 bis 4 Stunden und weist eine sehr kurze Halbwertszeit auf. Eine spätere Bestimmung im Verlauf zeigt weniger hohe Werte und niedrige Blutspiegel nach 24 Stunden mit fallender Sensitivität (Procianoy and Silveira 2004; Ahsen et al. 2019). Da in dem Infektionsscreening der Kohorte KlinS die symptomatischen Kinder überwiegend (66,7 %) in den ersten 24 Lebensstunden verlegt wurden, ist zu diesem Zeitpunkt eine Bestimmung im Rahmen der ergänzenden Diagnostik, aufgrund der hohen Sensitivität des IL-6 zu Beginn einer Infektion, möglich (Ahsen et al. 2019).

4.1.8 Neutrophile Granulozyten und Leukozyten

Die Werte von neutrophilen Granulozyten und Leukozyten zeigten keine statistisch messbaren Differenzen zwischen den Kohorten. Die Sensitivität und Spezifität der Höhe der Leukozyten ist nicht ausreichend für eine aufschlussreichere Zuhilfenahme in der Entscheidungsfindung zur Verlegung eines Neugeborenen (Zemlin et al. 2021). Für die Werte der neutrophilen Granulozyten konnte in dieser Studie kein Mehrwert zur Einschätzung des Risikos einer EOS festgestellt werden.

4.1.9 Blutkultur

In den 36 Monaten von LabS und KlinS waren insgesamt drei Fälle mit positiver Blutkultur aufgetreten. Die Klinische Sepsis ohne Erregernachweis machte den größten Anteil der EOS aus. Kein Neugeborenes, welches anhand des CRP-Wertes durch das laborchemische Screening aufgenommen wurde, hatte eine positive Blutkultur. Es gab keinen statistisch feststellbaren Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der positiven Blutkultur und den Kohorten. Aufgrund dessen spielt die Blutkultur für die Entscheidungsfindung zur Verlegung und Therapiebeginn keine vorrangige Rolle.

4.1.10 Antibiotische Therapie

Der Zeitpunkt des Beginns der antibiotischen Therapie spielt eine große Rolle für das Risiko der Progredienz der Erkrankung und damit einhergehenden zunehmenden Therapielänge (Zemlin et al. 2021). Die Neugeborenen in den Kohorten KlinS und pSym waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns jünger als in den Kohorten LabS und pCRP. Dieser frühzeitigere Beginn der Therapie basierte auf dem jüngeren Aufnahmealter dieser Kohorten. Es gilt dennoch zu berücksichtigen, dass sich zwischen den Kohorten LabS und

KlinS der zeitliche Vorsprung der Kohorte KlinS nach Aufnahme bis zu Beginn der Therapie um 3 Stunden reduzierte. Zwischen den Kohorten pSym und pCRP verringerte sich der zeitliche Vorsprung der Kohorte pSym nach Aufnahme bis zu Therapiebeginn um 4 Stunden. Diese Verringerung des zeitlichen Abstandes war durch die weitergehende Diagnostik begründbar. In der Kohorte pCRP gab es zum Zeitpunkt der Verlegung vor Beginn der Therapie laborchemische Referenzwerte, die in der Kohorte pSym bei Bedarf noch bestimmt werden mussten. Wenn nach weiterführender laborchemischer Diagnostik die Ergebnisse abgewartet werden, verzögert sich der Beginn der antibiotischen Therapie. Bei eindeutiger klinischer Diagnosestellung kann die Blutentnahme ergänzend vor Therapiebeginn erfolgen, es sollte aber nicht auf die Befunde gewartet werden, da der klinische Verdacht ein ausreichendes Kriterium ist, um den Beginn der antibiotischen Therapie zu rechtfertigen (Zemlin et al. 2021).

4.1.11 Dauer der antibiotischen Therapie

Die signifikant höhere Anzahl an Symptomen in den Kohorten KlinS und pSym mündete nicht in der Notwendigkeit einer längeren Therapiedauer. Die Befürchtung, dass Kinder in einem rein klinischen Screening übersehen werden könnten, würde ein Fortschreiten der Erkrankung bedeuten. Das Risiko für die Entwicklung einer Meningitis wäre erhöht, was eine Verlängerung der Therapie zur Folge hätte (Zemlin et al. 2021). Durch die frühere Verlegung und den früheren Beginn der antibiotischen Therapie sowie die unveränderte Therapiedauer, kann diese Befürchtung verworfen werden. Die klinische Detektion hat auch in der Studie von Cantoni et al. nicht zu einem Anstieg des Einsatzes der antibiotischen Therapie geführt (Cantoni et al. 2013).

4.1.12 Aufenthaltsdauer

Es konnte nur zwischen den Kohorten pCRP und pSym eine unterschiedliche Aufenthaltsdauer mit längerem Aufenthalt in der Kohorte pSym festgestellt werden. Da zwischen beiden Gruppen kein Unterschied in der Dauer der antibiotischen Therapie festgestellt wurde, war die längere Zeitspanne vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Beginn der antibiotischen Therapie in der Gruppe pSym ursächlich. Die Versorgung der Neugeborenen soll nach der Verlegung bei ausstehenden Laborbefunden oder Verzögerungen in der Diagnosestellung nicht zu einer Verlängerung des Aufenthaltes auf der Station ohne therapeutische Konsequenz führen. Da eine nicht mehr notwendige Trennung von Mutter und Kind zu umgehen gilt (Bergman et al. 2004).

4.2 Methodische Diskussion – Limitationen

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine unizentrische, retrospektive Analyse mit Vergleich zweier Screeningverfahren auf die EOS bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter ≥ 36 Schwangerschaftswochen. Es wurden vorhandene Krankenhausdaten der Neugeborenen aus zwei verschiedenen Zeiträumen analysiert.

4.2.1 Datenverarbeitung

Zur Durchführung der Studie wurden Daten retrospektiv analysiert. Daten, die nicht dokumentiert wurden, mussten in der Analyse als fehlende Werte deklariert werden. Ein Beispiel dafür war die Angabe der Uhrzeit für den Zeitpunkt der Abnahme einer Blutprobe. Das Labor hielt für eine Blutprobe zwei Uhrzeiten fest. Einerseits wurde die Uhrzeit der Abnahme angegeben, welche durch denjenigen zu vermerken war, der das Etikett für das Blutröhrchen erstellte und andererseits der Zeitpunkt, wann die Blutprobe im Labor eintraf. Da zur Analyse ausschließlich die Uhrzeit der Abnahme der Blutprobe verwendet wurde, kam es zu fehlenden Werten, wenn die Etiketten ohne Uhrzeit gedruckt wurden.

4.2.2 Fallzahlen

In der Studie wurden 128 Neugeborene eingeschlossen. Die anschließende Aufteilung in Kohorten führte zu einer kleineren Fallzahl je Kohorte. Um die Ergebnisse dieser Studie weiter zu stützen, wäre eine prospektive Studie über einen längeren Zeitraum hilfreich, um eine höhere Fallzahl zu erhalten. Eine weitere Option wäre die Einführung des Infektionsscreenings in weiteren Krankenhäusern, sodass eine Multicenter-Studie durchgeführt werden könnte.

4.2.3 Symptomerfassung

Die Wahrnehmung von Symptomen ist subjektiv. Um keine nachträgliche Wertung in die Symptomerfassung einzubringen, wurde jede Erwähnung eines pathologischen Symptoms in die Daten aufgenommen. Ein Beispiel war die hypotone Muskulatur des Neugeborenen. Wurde in den Akten „hypotone Muskulatur“ eingetragen, wurde dieses Symptom aufgenommen. Wenn hingegen „altersentsprechende hypotone Muskulatur“ vermerkt war, wurde das Symptom vom Untersucher nicht als pathologisch gewertet und dementsprechend nicht in die Daten aufgenommen.

5 Schlussfolgerung

Die Zusammenschau aller Ergebnisse zeigt eindeutig den Vorteil eines Symptom-basierten gegenüber einem Laborwert-gestützten Infektionsscreenings. Die Symptomatik der Neugeborenen muss vorrangig kontrolliert und evaluiert werden, um Veränderungen des klinischen Zustandes zu detektieren. Eine intensive Betrachtung in den individuellen ersten 24 Lebensstunden, auch bei Kindern ohne geburtshilfliche Risikofaktoren, ist aufgrund des hohen Anteils an Neugeborenen, die in diesem Zeitfenster symptomatisch werden, zu empfehlen. Die Verlegung der symptomatischen Kinder erfolgte gegenüber den laborchemisch gescreenten Kindern früher und beweist, dass es keinen Anhalt für verpasste Infektionen gibt. Neugeborene mit isolierter CRP-Erhöhung, ohne Anzeichen einer Infektion, werden nicht mehr antibiotisch behandelt. Das führt in der Konsequenz zu einer signifikanten Reduktion der Aufnahmehäufigkeit und Antibiotikatherapie. Durch die Kombination aus intensiver Betrachtung und der Fokussierung auf den klinischen Zustand der Neugeborenen, kommt es nicht zu einer Verzögerung, sondern zu einem frühzeitigem Therapiebeginn. Die Therapiedauer ist nicht verlängert. Das Laborwert gestützte Screening hat eine spätere Aufnahme mit späterem Therapiebeginn zur Folge. Die laborchemischen Parameter sollten nicht vorrangig vor der Symptomatik in der Entscheidungsfindung zur Verlegung gewertet werden. Hinweise für einen Vorteil der Anwendung eines Infektionsscreenings für alle Neugeborenen gibt es in dieser Studie. Weitere Studien wären sinnvoll, um den Nutzen eines Infektionsscreenings für alle Kinder, ungeachtet der Risikokonstellation, zu bewerten. Ein schlechteres Outcome der klinisch detektierten Neugeborenen mit EOS kann in vergleichbaren Studien nicht festgestellt werden (Joshi et al. 2018).

6 Zusammenfassung

Mit bis zu 3,9 Millionen Neugeborenen, die jährlich an der Neugeborenenroseptik erkranken, nimmt die Early onset Sepsis (EOS) mit Beginn in den ersten 72 Lebensstunden den größeren Anteil gegenüber der Late onset Sepsis ein. Die Mortalität dieser Erkrankung erreicht global eine Höhe von bis zu 16,4 %. Die frühzeitige Diagnosestellung mit darauffolgender antibiotischer Therapie hilft, Todesfälle zu vermeiden.

Es wurde eine unizentrische, retrospektive Analyse mit Vergleich zweier Screeningverfahren auf EOS bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter ≥ 36 Schwangerschaftswochen durchgeführt ($N = 128$). Es wurden vorhandene Krankenhausdaten der Neugeborenen aus zwei verschiedenen Zeiträumen analysiert. Hauptunterscheidungspunkt war die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) symptomloser Neugeborener gegenüber einem primär klinisch fokussierten Infektionsscreening (Kohorte KlinS). Die Analyse verglich weiterführend zeitraumübergreifend Neugeborene, die primär klinisch auffällig wurden (Kohorte pSym), mit denen, die zuerst die Bestimmung des CRPs erhalten hatten.

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob das klinisch fokussierte Infektionsscreening signifikante Unterschiede für den Krankheitsverlauf der Neugeborenen mit EOS aufweist, wurde die statistische Analyse der Daten entsprechend der Verteilungsform anhand des T-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests und bei kategorialen Variablen mit dem Chi²-Test oder dem Exakten Test nach Fisher durchgeführt.

Durch das klinisch fokussierte Infektionsscreening wurde eine Reduktion der Aufnahmehäufigkeit von 1,7 % auf 0,7 % und der Antibiotikatherapie festgestellt. Die Verlegung der Neugeborenen erfolgte im Vergleich frühzeitiger (6 Stunden KlinS; 13 Stunden pSym). Diese Ergebnisse gingen mit einer höheren Symptomanzahl bei niedrigeren CRP-Spiegeln einher. Der Beginn der antibiotischen Therapie erfolgte früher (3 Stunden KlinS; 9 Stunden pSym), ohne steigende Behandlungsdauer und vermied somit die Progredienz der Erkrankung. Intensive klinische Zustandskontrollen soll jedes Neugeborenen erhalten, da ein großer Teil kranker Neugeborener (49 % pSym) ohne geburtshilfliche Risikofaktoren symptomatisch wird. Der größte Teil (56,5 % KlinS; 68,2 % pSym) der erkrankten Kinder wurde in den ersten individuellen 24 Lebensstunden vor dem CRP-Anstieg symptomatisch.

Bei klinischer Symptomatik eines Neugeborenen muss die laborchemische Analyse nachrangig zur Verlegungsentscheidung eines suspekten Neugeborenen herangezogen werden, da der CRP-Wert der Klinik folgt und erst im Verlauf ansteigt. Der Therapiebeginn würde durch die Labordiagnostik verzögert werden. Durch klinisch fokussierte Infektionsscreenings erfolgt eine sichere und frühzeitige Detektion kranker Neugeborener.

7 Summary

With up to 3.9 million newborns falling sick with neonatal sepsis every year, the early onset sepsis (EOS), with beginning in the first 72 hours of life, takes the bigger part compared to the late onset sepsis. The disease has a global mortality rate up to 16.4 %. To prevent deaths, it is important to make the diagnosis early and start antibiotic therapy.

This was an unicentral, retrospective analysis to compare two different screenings of EOS for newborns ≥ 36 gestational weeks ($N = 128$). Existing data in hospital from two different time periods were analyzed. The main difference was the change from a laboratory-focused screening with determination of C-reactive-protein (CRP) into a screening focused on clinical symptoms (group KlinS). On the one hand the periods were compared and on the other hand newborns with primarily detected symptoms (group pSym) with newborns primarily got the CRP-control were compared.

For answering the main question, if the clinical symptoms focused screening shows differences for the course of disease the statistical analysis took place depending on the distribution form by T-test or Mann-Whitney-U-Test and for categorical data using the Chi²-test or Fisher's exact test.

Using the screening focused on clinical symptoms there was a reduce of admission frequency from 1,7 % to 0,7 % and antibiotic therapy. The transfer to neonatal ward was earlier (temporal distance: 6 hours KlinS; 13 hours pSym). The symptoms were more with lower CRP level. The antibiotic therapy began earlier (temporal distance: 3 hours KlinS; 9 hours pSym) and had no extension of duration of the therapy. There were no newborns getting sicker or detected later. The screening should be focused on the individual first 24 hours of life, because most of the newborns (56,5 % KlinS; 68,2 % pSym) showing symptoms in this period. The screening should be for every newborn, especially because of the big part (49 % pSym) of newborns without obstetric risk factors.

For deciding whether to transfer a suspect newborn the laboratory analysis should not be used primarily before symptoms, because the CRP level will rise after clinical symptoms appear. The beginning of the antibiotic therapy would be delayed due to the laboratory parameters. The use of the screening focused on clinical symptoms is a safe method to detect ill newborns.

8 Abkürzungsverzeichnis

C:	Celsius
Chi ² -Test:	Chi-Quadrat-Test nach Pearson
CRP:	C-reaktives Protein
E. coli:	Escherichia coli
EOS:	Early onset Sepsis
et al.:	et alia (dt. und andere)
g:	Gramm
IL-6:	Interleukin 6
IL-8:	Interleukin 8
KI:	Konfidenzintervall
KlinS:	Kohorte „Klinisches Screening“
LabS:	Kohorte „Laborchemisches Screening“
LOS:	Late onset Sepsis
<i>n</i> :	Größe der Teilstichprobe
<i>N</i> :	Größe Gesamtstichprobe
Neutrophile:	Neutrophile Granulozyten
<i>p</i> :	<i>p</i> -Wert
pCRP:	Kohorte „primär CRP“
pSym:	Kohorte „primär Symptomatik“
s:	Sekunde
SD:	standard deviation (dt. Standardabweichung)
Sectio:	Sectio caesarea
SSW:	Schwangerschaftswochen
VE:	Vakuumextraktion
vs:	versus

9 Genderform

In dieser Dissertation wird im Rahmen von personenbezogenen Wörtern das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter und Geschlechtsidentitäten gleichermaßen und unterliegen keiner Wertung.

10 Anhang

10.1 Demografische Daten

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Tabelle 4: Demografische Daten aus den Kohorten LabS und KlinS getestet durch Chi²-Test oder Exakt Test nach Fisher, Signifikanzen durch Stern (*) markiert

		Kohorten				Statistik
		Laborchemisches Screening		Klinisches Screening		p
		Anzahl	Verteilung %	Anzahl	Verteilung %	
Geschlecht	männlich	65	70,7 %	17	47,2 %	0,013*
	weiblich	27	29,3 %	19	52,8 %	
Geburtsmodus	spontan	49	53,3 %	22	61,1 %	0,25
	sekundäre Sectio	21	22,8 %	6	16,7 %	
	spontan + VE	18	19,6 %	4	11,1 %	
	primäre Sectio	2	2,2 %	3	8,3 %	
	primäre Re-Sectio	0	0,0 %	1	2,8 %	
	sekundäre Re-Sectio	1	1,1 %	0	0,0 %	
	Notfallsectio	1	1,1 %	0	0,0 %	
Infektionsanamnese	negativ	24	26,1 %	14	38,9 %	0,15
	positiv	68	73,9 %	22	61,1 %	

Tabelle 5: Demografische Daten aus den Kohorten LabS und KlinS getestet durch T-Test oder Mann-Whitney-U-Test

	Kohorten								Statistik		
	Laborchemisches Screening				Klinisches Screening				95 %-KI	p	
	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil			
Gestationsalter in Tagen	278,61	280	274	285	278,53	282	271,5	286		0,79	
Geburtsgewicht in Gramm	3508,21	3482,5	3277,5	3772,5	3561,25	3540	3322,5	3737,5	-215,72	109,63	0,52
Nabelschnur pH-Wert	7,23	7,25	7,18	7,29	7,24	7,24	7,19	7,3			0,78

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Tabelle 6: Demografische Daten aus den Kohorten pCRP und pSym getestet durch Chi²-Test oder Exakt Test nach Fisher, Signifikanzen durch Stern (*) markiert

		Kohorten				Statistik	
		primär CRP		primär Symptomatik		p	
		Anzahl	Verteilung %	Anzahl	Verteilung %		
Geschlecht	männlich	41	70,7 %	39	59,1 %	0,18	
	weiblich	17	29,3 %	27	40,9 %		
Geburtsmodus	spontan	34	58,6 %	34	51,5 %	0,21	
	sekundäre Sectio	12	20,7 %	14	21,2 %		
	spontan + VE	11	19,0 %	11	16,7 %		
	primäre Sectio	0	0,0 %	5	7,6 %		
	primäre Re-Sectio	0	0,0 %	1	1,5 %		
	sekundäre Re-Sectio	0	0,0 %	1	1,5 %		
	Notfallsectio	1	1,7 %	0	0,0 %		
Infektionsanamnese	negativ	4	6,9 %	32	48,5 %	< 0,001*	
	positiv	54	93,1 %	34	51,5 %		

Tabelle 7: Demografische Daten aus den Kohorten pCRP und pSym getestet durch T-Test oder Mann-Whitney-U-Test

	Kohorten								Statistik		
	primär CRP				primär Symptomatik				95 %-KI		p
	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil			
Gestationsalter in Tagen	278,71	279,50	274,00	284,00	278,59	282,00	274,00	286			0,59
Geburtsgewicht in Gramm	3537,67	3490,00	3330,00	3795,00	3503,71	3492,50	3250,00	3720	-116,52	184,44	0,66
Nabelschnur pH-Wert	7,23	7,23	7,17	7,28	7,24	7,25	7,18	7,29			0,65

10.2 Ergebnisse der statistischen Tests

Laborchemisches Screening vs. Klinisches Screening

Tabelle 6: Variablen aus den Kohorten LabS und KlinS durch den Mann-Whitney-U-Test getestet, Signifikanzen durch Stern (*) markiert

	Kohorten								Statistik
	Laborchemisches Screening				Klinisches Screening				
	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil	
Aufnahmealter (h)	27,43	27,88	19,67	34,2	21,31	14,05	5,86	34,56	0,028*
Symptomatik gynäkologische Wochenbettstation (Anzahl)	0,64	0	0	1	1,86	1,5	1	2	< 0,001*
CRP 1. Wert (mg/l)	34,53	30,8	9,3	55,3	30,47	9,25	1,75	42,9	0,01*
Alter bis Abnahme 1. CRP (h)	17,43	17,3	10,63	22,73	19,78	13,92	4,46	31,98	0,58
IL-6 (pg/ml)	655,31	50,78	15,33	574,64	733,55	240,92	76	546,47	0,04*
reife Neutrophile 1. Wert (%)	64,02	66,2	54,85	73,35	62,43	62,35	54,95	72,65	0,46
Alter bis Beginn der antibiotischen Therapie (h)	29,54	29,11	23,08	35,95	26,45	22,97	10,85	38,77	0,23
Zeitraum Aufnahme bis Beginn antibiotische Therapie (h)	2,26	1	0,5	2	5,68	2,5	0,5	6,5	0,029*
Aufenthaltsdauer Neonatologie (Tage)	4,5	4	3	5	5,17	4	3	7	0,78

Tabelle 7: Variablen aus den Kohorten LabS und KlinS durch den T-Test getestet, Signifikanzen durch Stern (*) markiert

	Kohorten				Statistik	
	Laborchemisches Screening		Klinisches Screening		95 %-KI	Effektstärke
	Mittelwert	Mittelwert	95 %-KI	Effektstärke		
Symptomatik insgesamt (Anzahl)	3,03	4,83	0,921	2,68	1,801	< 0,001*
Leukozyten 1. Wert (/nl)	17,85	18,86	-3,565	1,5416	1,0117	0,43
Dauer der antibiotischen Therapie (Tage)	4,45	4,28	-0,64	0,976	0,168	0,68

Tabelle 8: Variable aus den Kohorten LabS und KlinS durch den Chi²-Test getestet, Signifikanzen durch Stern () markiert*

	Kohorten		Statistik
	Laborchemisches Screening	Klinisches Screening	
	Anzahl	Anzahl	<i>p</i>
Aufnahmehäufigkeit (%)	1,7	0,7	< 0,001*

Tabelle 9: Variable aus den Kohorten LabS und KlinS durch den Exakten Test nach Fisher getestet

	Kohorten		Statistik
	Laborchemisches Screening	Klinisches Screening	
	Anteil	Anteil	<i>p</i>
positive Blutkulturen (%)	2,2	2,8	> 0,999

Primär CRP vs. Primär Symptomatik

Tabelle 10: Variablen aus den Kohorten pCRP und pSym durch den Mann-Whitney-U-Test getestet, Signifikanzen durch Stern (*) markiert

	Kohorten								Statistik
	primär CRP				primär Symptomatik				
	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil	Mittelwert	Median	1. Quartil	3. Quartil	
Aufnahmealter (h)	32,33	30,43	25,2	35,78	19,6	13,93	5,25	31,72	< 0,001*
Symptomatik gynäkologische Wochenbettstation (Anzahl)	0,22	0	0	0	1,64	1	1	2	< 0,001*
CRP 1. Messung (mg/l)	47,66	47,65	31,3	65,8	20,97	7,25	1,8	21,4	< 0,001*
Alter bis Abnahme 1. CRP (h)	20,42	19,78	15,37	23,37	15,94	10,9	3,8	20,35	< 0,001*
IL-6 (pg/ml)	59,33	19,37	12,04	33,25	986,12	278,63	117,87	1197,49	< 0,001*
reife Neutrophile 1. Wert (%)	64,16	66,5	58,6	72,7	63,15	62,6	54	73,7	0,5
Alter bis Beginn der antibiotischen Therapie (h)	33,61	32,73	26,23	36,88	24,49	21,22	9,93	35,88	< 0,001*
Zeitraum Aufnahme bis Beginn antibiotische Therapie (h)	1,43	1	0,5	2	4,93	2	0,5	4,5	0,012*
Aufenthaltsdauer Neonatologie (Tage)	4,02	4	3	4	5,35	4,5	3	7	0,012*

Tabelle 11: Variablen aus den Kohorten pCRP und pSym durch den T-Test getestet, Signifikanzen durch Stern (*) markiert

	Kohorten				Statistik	
	primär CRP		primär Symptomatik		95 %-KI	Effektstärke
	Mittelwert	Mittelwert	95 %-KI	Effektstärke		
Symptome insgesamt (Anzahl)	2,40	4,47	1,31	2,84	2,07	< 0,001*
Leukozyten 1.Wert (/nl)	18,44	17,70	-1,60	3,09	0,74	0,53
Dauer der antibiotischen Therapie (Tage)	4,12	4,71	-1,33	0,15	0,59	0,12

Tabelle 12: Variable aus den Kohorten pCRP und pSym durch exakten Test nach Fisher getestet

	Kohorten		Statistik
	primär CRP	primär Symptomatik	
	Anteil	Anteil	<i>p</i>
positive Blutkulturen (%)	0	4,5	0,25

10.3 Abbildungen

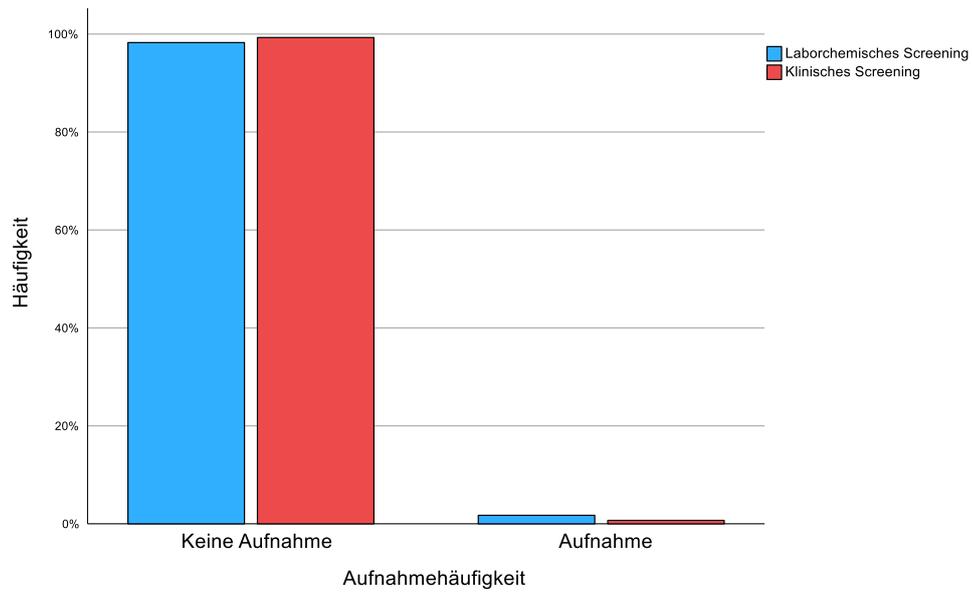


Abbildung 35: Aufnahmeghäufigkeit in den Kohorten LabS und KlinS in dem Häufigkeitsbereich bis zu 100 %

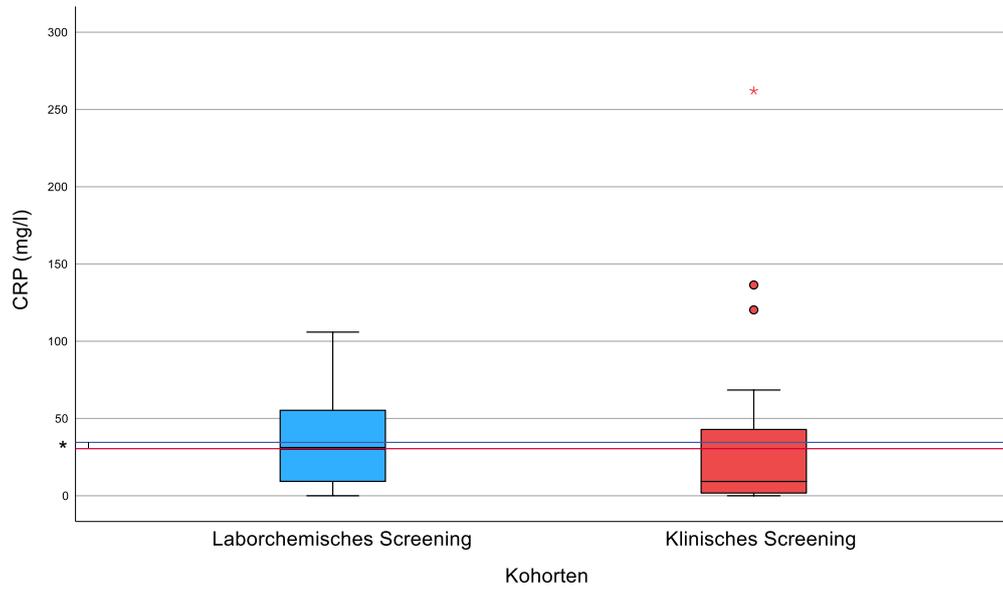


Abbildung 36: Erster CRP-Wert in den Kohorten LabS und KlinS inklusive aller Ausreißer, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

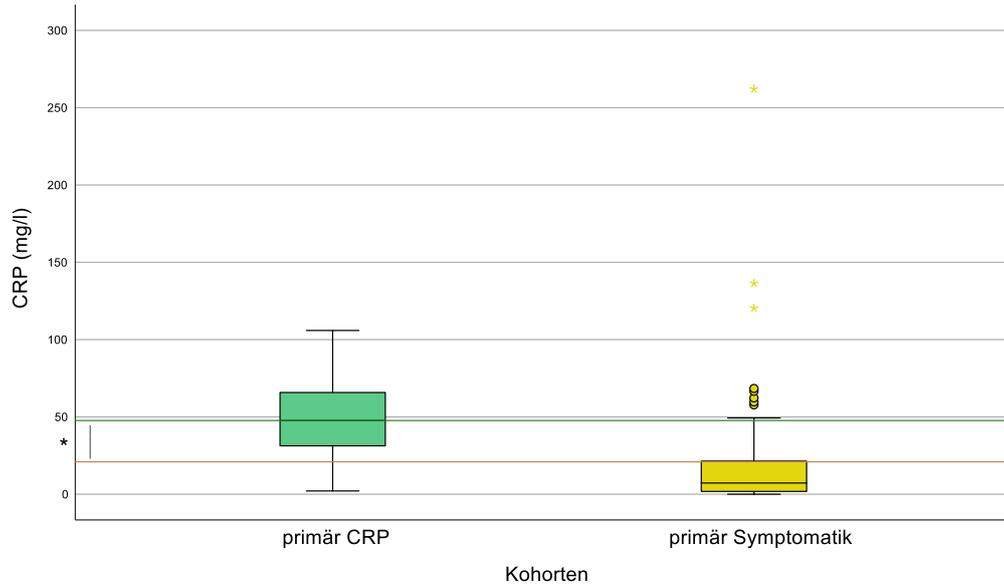


Abbildung 37: Erster CRP-Wert in den Kohorten pCRP und pSym inklusive Ausreißer, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

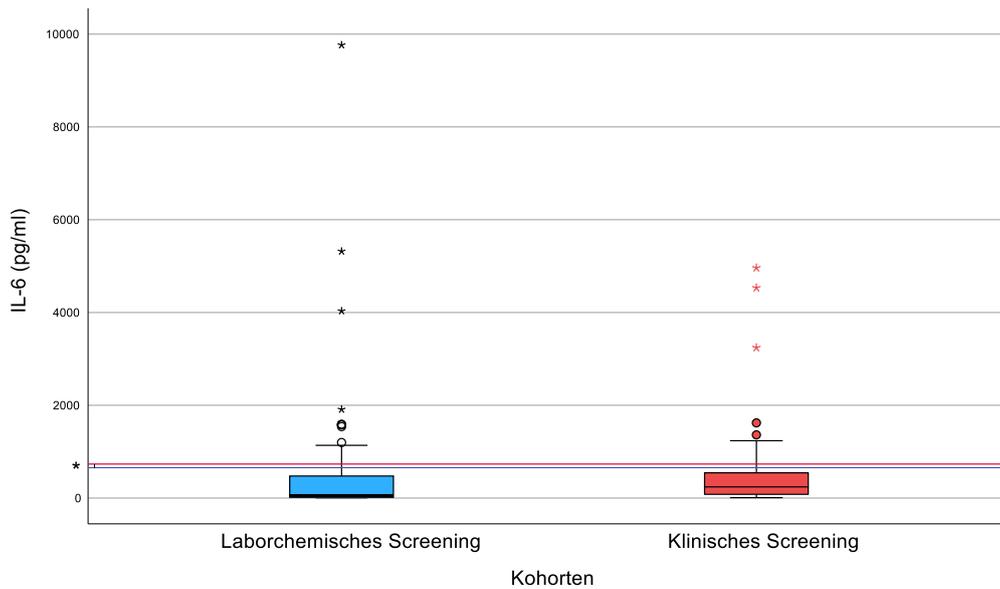


Abbildung 38: IL-6 in den Kohorten LabS und KlinS inklusive Ausreißer, blaue Linie: Mittelwert Kohorte LabS, rote Linie: Mittelwert Kohorte KlinS, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

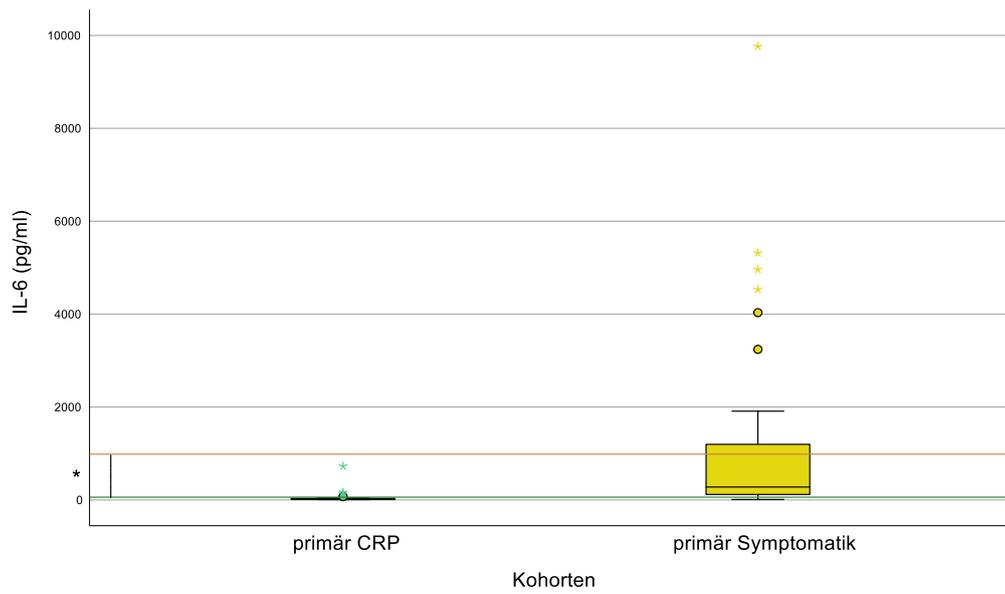


Abbildung 39: IL-6 in den Kohorten pCRP und pSym inklusive Ausreißer, grüne Linie: Mittelwert Kohorte pCRP, orange Linie: Mittelwert Kohorte pSym, Stern (*): signifikanter Unterschied der Mittelwerte

11 Literaturverzeichnis

- Ahsen N von, Bauer MF, Carl A, Ceglarek U, Deufel T, Dörner K. Taschenlehrbuch klinische Chemie und Hämatologie. 9th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2019, 410-413.
- Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis.* 2011;15(12):e854-8. doi:10.1016/j.ijid.2011.09.007.
- Bakhuizen SE, Haan TR de, Teune MJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, van der Heyden JL, van der Ham DP, Mol BWJ. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatr.* 2014;103(12):1211–8. doi:10.1111/apa.12764.
- Benincasa BC, Silveira RC, Schlatter RP, Balbinotto Neto G, Procianoy RS. Multivariate risk and clinical signs evaluations for early-onset sepsis on late preterm and term newborns and their economic impact. *Eur J Pediatr.* 2020;179(12):1859–65. doi:10.1007/s00431-020-03727-z.
- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998;102(4):E41. doi:10.1542/peds.102.4.e41.
- Berardi A, Trevisani V, Di Caprio A, Caccamo P, Latorre G, Loprieno S, Foglianese A, Laforgia N, Perrone B, Nicolini G, Ciccia M, Capretti MG, Giugno C, Rizzo V, Merazzi D, Fanaro S, Taurino L, Pulvirenti RM, Orlandini S, Auriti C, Haass C, Ligi L, Vellani G, Tzialla C, Tuoni C, Santori D, Baroni L, China M, Bua J, Visintini F, Decembrino L, Creti R, Miselli F, Bedetti L, Lugli L. Timing of Symptoms of Early-Onset Sepsis after Intrapartum Antibiotic Prophylaxis: Can It Inform the Neonatal Management? *Pathogens (Basel, Switzerland)* 2023. doi:10.3390/pathogens12040588.
- Bergman NJ, Linley LL, Fawcus SR. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in 1200- to 2199-gram newborns. *Acta Paediatr.* 2004;93(6):779–85. doi:10.1111/j.1651-2227.2004.tb03018.x.
- Born S, Dame C, Matthäus-Krämer C, Schlapbach LJ, Reichert F, Schettler A, Schwarzkopf D, Thomas-Rüddel D, Proquitté H, Reinhart K, Fleischmann-Struzek C. Epidemiology of Sepsis Among Children and Neonates in Germany: Results From an Observational

- Study Based on Nationwide Diagnosis-Related Groups Data Between 2010 and 2016. *Critical Care Medicine*. 2021;49(7):1049–57. doi:10.1097/CCM.0000000000004919.
- Braye K, Foureur M, Waal K de, Jones M, Putt E, Ferguson J. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis in a geographically diverse Australian health district 2006-2016. *PLoS one*. 2019;14(4):e0214298. doi:10.1371/journal.pone.0214298.
- Camargo JF, Almeida JL, Fernandes LF, Marba STM, Caldas JPS. Conservative management of newborns with 35 weeks or more of gestational age at risk for early-onset sepsis: a Brazilian cohort study. *Jornal de pediatria*. 2023;99(2):181–6. doi:10.1016/j.jpmed.2022.08.002.
- Camargo JF de, Caldas JPdS, Marba STM. Early neonatal sepsis: prevalence, complications and outcomes in newborns with 35 weeks of gestational age or more. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2021;40:e2020388. doi:10.1590/1984-0462/2022/40/2020388.
- Cantey JB. *Neonatal Infections*. Cham: Springer International Publishing; 2018, 3-8.
- Cantoni L, Ronfani L, Da Rioli R, Demarini S. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B Streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(2):568–73. doi:10.1016/j.jpeds.2013.01.034.
- Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, Curtis M de. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):1053–9. doi:10.1016/j.cca.2011.02.020.
- Claßen M, Sommerburg O, Arnold R. *Klinikleitfaden Pädiatrie*. 11th ed. München Deutschland: Elsevier; 2020, 136-137.
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V., Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heining U, Huppertz H-I, Liese JG, Nadal D, Simon A. *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
- Dhudasia MB, Benitz WE, Flannery DD, Christ L, Rub D, Remaschi G, Puopolo KM, Mukhopadhyay S. Diagnostic Performance and Patient Outcomes With C-Reactive Protein Use in Early-Onset Sepsis Evaluations. *The Journal of Pediatrics*. 2023;256:98-104.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2022.12.007.

- Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):793–8. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.026.
- Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics.* 1997;99(2):216–21. doi:10.1542/peds.99.2.216.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, Waele J de, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Hylander Møller M, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatthanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine.* 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337.
- Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, Tröndle M, Savova Y, Kisson N, Schlattmann P, Reinhart K, Allegranzi B, Eckmanns T. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood.* 2021;106(8):745–52. doi:10.1136/archdischild-2020-320217.
- Franz PDA, Härtel PDC, Herting PDE, Kehl PDS, Gille DC, Doubek DK, Spellerberg PB, Maier PRF, Vetter PK, Eglin K. Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B. 2016.
- Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, Nyholm C, Norman M, Bougatef A, Kron M, Mihatsch WA, Pohlandt F. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2004;114(1):1–8. doi:10.1542/peds.114.1.1.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern. 2023. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf. Accessed 7 Jan 2024.

- Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3333/QFR-RL_2023-10-19_iK-2024-01-01_2024-01-19.pdf. Accessed 26 Mar 2024.
- Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development*. 2017;105:25–33. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002.
- Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, Plapp H, Hession L, O'Toole J, McCollum D, Roche E, Jenkins E, Mockler D, Hurley T, McGovern M, Allen J, Meehan J, Plötz FB, Strunk T, Boode WP de, Polin R, Wynn JL, Degtyareva M, Küster H, Janota J, Giannoni E, Schlapbach LJ, Keij FM, Reiss IKM, Bliss J, Koenig JM, Turner MA, Gale C, Molloy EJ. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatric research*. 2023;93(5):1141–8. doi:10.1038/s41390-021-01749-3.
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TNK. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(3):426–36. doi:10.1097/AOG.0000000000001246.
- Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2015;31(3):527–31. doi:10.12669/pjms.313.6668.
- Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development*. 2012;88:S69-S74. doi:10.1016/S0378-3782(12)70019-1.
- Jeon JH, Namgung R, Park MS, Park K in, Lee C. Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis. *Yonsei Medical Journal*. 2014;55(1):113–7. doi:10.3349/ymj.2014.55.1.113.
- Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Weldon B, Kim JL, Benitz WE, Frymoyer A. Clinical Monitoring of Well-Appearing Infants Born to Mothers With Chorioamnionitis. *Pediatrics* 2018. doi:10.1542/peds.2017-2056.
- Keil E, Fiedler H. *Klinische Chemie systematisch*. Bremen: UNI-MED Verl.; 2000, 258-261.

- Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, Krauss AN, Auld PAM, Nesin M. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2003;20(8):491–501. doi:10.1055/s-2003-45382.
- Macallister K, Smith-Collins A, Gillet H, Hamilton L, Davis J. Serial C-Reactive Protein Measurements in Newborn Infants without Evidence of Early-Onset Infection. *Neonatology.* 2019;116(1):85–91. doi:10.1159/000497237.
- Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr.* 2000;89(9):1082–6. doi:10.1080/713794557.
- Marks L, Waal K de, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *Journal of paediatrics and child health.* 2020;56(9):1371–5. doi:10.1111/jpc.14934.
- Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr.* 1987;146(2):147–51. doi:10.1007/BF02343221.
- Mjelle AB, Guthe HJT, Reigstad H, Bjørke-Monsen AL, Markestad T. Serum concentrations of C-reactive protein in healthy term-born Norwegian infants 48-72 hours after birth. *Acta Paediatr.* 2019;108(5):849–54. doi:10.1111/apa.14578.
- Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway - Immunologie. 7th ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2009, 108-121.
- National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195/resources/neonatal-infection-antibiotics-for-prevention-and-treatment-pdf-66142083827653>. Accessed 7 Jan 2024.
- National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection. 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs75/resources/neonatal-infection-pdf-2098849787845>. Accessed 26 Mar 2024.
- Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics.* 2010;126(5):903–9. doi:10.1542/peds.2010-0935.

- Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *Journal of Pregnancy*. 2018;2018:4823404. doi:10.1155/2018/4823404.
- Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):1122–3. doi:10.1542/peds.2014-0360.
- Priyadarsini N, Behera M, Mohapatra D. Study of C-reactive protein in healthy neonates. *International Journal of Pediatric Research*. 2016;3(6):380–4. doi:10.17511/ijpr.2016.i06.02.
- Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *Jornal de pediatria*. 2004;80(5):407–10.
- Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Smith M, Escobar GJ. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-63. doi:10.1542/peds.2010-3464.
- Rallis D, Balomenou F, Kappatou K, Karantanou K, Tzoufi M, Giapros V. C-reactive protein in infants with no evidence of early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5659–64. doi:10.1080/14767058.2021.1888921.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10219):200–11. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, Hudson Jain J, Lynfield R. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* 2016. doi:10.1542/peds.2016-2013.
- Shoji K, Komuro H, Watanabe Y, Miyairi I. The utility of anaerobic blood culture in detecting facultative anaerobic bacteremia in children. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;76(4):409–12. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.05.003.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third

- International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- Singh N, Gray JE. Antibiotic stewardship in NICU: De-implementing routine CRP to reduce antibiotic usage in neonates at risk for early-onset sepsis. *J Perinatol*. 2021;41(10):2488–94. doi:10.1038/s41372-021-01110-w.
- Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD007772. doi:10.1002/14651858.CD007772.pub3.
- Sorg A-L, Obermeier V, Armann J, Klemme M, Kries R von. Rückgang von Infektionen durch Streptokokken der Gruppe B bei Neugeborenen: Analyse von Krankenversicherungsdaten 2005 bis 2017. *Klin Padiatr*. 2021;233(1):17–23. doi:10.1055/a-1202-1758.
- Speer C, Gahr M. *Pädiatrie: Mit 366 Tabellen*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013, 182-185.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*. 2011;2011:817–26. doi:10.1016/j.ynpm.2011.07.078.
- Taşkın A, Can E, Hamilçikan Ş. Suspected or Proven Early-Onset Sepsis and NLR, PLR, and MPV Parameters in Neonates with Born through MSAF. *Am J Perinatol*. 2022;39(6):609–15. doi:10.1055/s-0040-1718369.
- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(4):1351–7. doi:10.1172/JCI116336.
- von der Wense A, Roll C, Maier RF, Berger R, Grab D, Frank J, Abou-Dakn M, Mitschdörfer B. Verlegung von Früh- und Reifgeborenen in Krankenhäuser der adäquaten Versorgungsstufe. 2019. https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-002l_S1_Verlegung-Fruehgeborene-Reifgeborene_2019-05.pdf. Accessed 7 Jan 2024.

- Voskamp BJ, Peelen MJCS, Ravelli ACJ, van der Lee R, Mol BWJ, Pajkrt E, Ganzevoort W, Kazemier BM. Association between fetal sex, birthweight percentile and adverse pregnancy outcome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020;99(1):48–58. doi:10.1111/aogs.13709.
- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AL, Zell E, Schrag SJ. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937–41. doi:10.1097/INF.0b013e318223bad2.
- World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>. Accessed 7 Jan 2024.
- Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf. Accessed 7 Jan 2024.

12 Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Blohm für die Wertschätzung, das große Interesse an dem Thema und die Möglichkeit, mich bei Fragen immer melden zu können, ganz herzlich bedanken.

Einen ebenso großen Dank möchte ich Prof. Dr. med. Lutz Koch für die Bereitstellung des Themas und für die große Unterstützung über den gesamten Weg der Forschung zu dieser Doktorarbeit aussprechen. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung.

Für die sehr nette und hilfreiche Beratung durch Alexander Fierenz vom Institut für Biometrie und Epidemiologie der Universität Hamburg möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir die Zeit gaben, mich mit vollem Fokus dieser Doktorarbeit zu widmen.

Ebenfalls möchte ich meinen Freundinnen Loni und Jule danken, die mit mir gemeinsam dieses Studium gemeistert und mir immer ein offenes Ohr geschenkt haben, wenn ich nach Rat gefragt habe. Vielen Dank auch für das tapfere Korrekturlesen durch meine Freundin Chiara.

Zu guter Letzt möchte ich ein großes Dankeschön an meinen Mann Nils richten, der in jeder Situation für mich da war. In jeder Phase des Studiums als auch in der Zeit der Doktorarbeit wurde mir in allen Gefühlslagen immer zugehört und Mut gemacht. Vielen Dank für diesen Rückhalt, den ich sehr zu schätzen weiß.

13 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

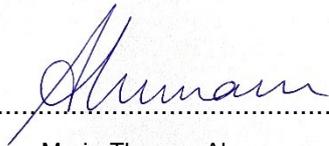
14 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:



Marie-Therese Ahmann