

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder-und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Prof. Dr. Dominique Singer

Die Diagnostische Genauigkeit von Interleukin-6 bei der Early-Onset-Sepsis bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000g

Dissertation

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

vorgelegt von:

Franziska Hesse

aus Hamburg

Hamburg 2020

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.12.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Kurt Hecher

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dominique Singer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Definition und Diagnose der Sepsis.....	3
2.2 Sepsis beim Neugeborenen.....	4
2.3 Epidemiologie der Neugeborenensepsis	5
2.4 Ätiologie und Pathogenese der Early-Onset-Sepsis.....	5
2.5 Risikofaktoren der Early-Onset-Sepsis	11
2.6 Klinische Manifestation der Early-Onset-Sepsis	12
2.7 Diagnose der Early-Onset-Sepsis.....	15
2.8 Laborchemische Parameter in der Klinik	17
2.9 Interleukin-6 und die Early-Onset-Sepsis	21
2.10 Therapie der Early-Onset-Sepsis.....	23
2.11 Prognose und Komplikationen	24
3 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen	25
3.1 Begründung der vorliegenden Untersuchung und Zielsetzung.....	25
3.2 Fragestellung und Hypothesen	25
4 Methodik	26
4.1 Studiendesign	26
4.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung	26
4.3 Bestimmung der Laborparameter	27
4.4 Statistische Auswertung.....	28
4.5 Ethik-Votum	31
5 Ergebnisse.....	32
5.1 Datenbasis, Charakterisierung der Stichprobe und statistische Bewertung	32
5.2 Beschreibung der Variablen und Untersuchung statistisch signifikanter Unterschiede der Gruppen.....	34
5.3 Zusammenhang zwischen signifikanten Variablen als Risikofaktoren und der EOS	38
5.4 Diagnostische Genauigkeit von IL-6 in der Diagnostik der EOS.....	40
6 Diskussion	44
6.1 IL-6 als diagnostischer Parameter der EOS	44
6.2 Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten der EOS.....	45

6.3	Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Studie.....	50
6.4	Zusammenfassende Schlussfolgerung und Ausblick	51
7	Zusammenfassung	53
8	Abstract	54
9	Literaturverzeichnis	55
10	Tabellenverzeichnis	70
11	Abbildungs- und Formelverzeichnis.....	71
12	Anhang.....	72
13	Danksagung.....	73
14	Lebenslauf	74
15	Eidesstattliche Erklärung	75

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
APC	engl. Antigen-Presenting Cell, Antigenpräsentierende Zellen
APGAR	nach Virginia Apgar, Abkürzung für A tmung, P uls, G rundtonus, A ussehen, R eflexe für die Zustandsdiagnostik des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt
AUC	engl. Area Under The Curve, Fläche unter der Kurve
BPI	engl. Bacterial Permeability-Increasing Protein, Bakterien-Permeabilisierendes Protein
CD-Moleküle	engl. Cluster Of Differentiation-Moleküle, Unterscheidungsgruppen
CRP	C-Reaktives Protein
CTG	engl. Cardiotocography, Kardiotokografie
DIC	engl. Disseminated Intravascular Coagulation, Disseminierte Intravasale Gerinnung
DNA	engl. Desoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
E. coli	Escherichia Coli
EOS	Early-Onset-Sepsis
ESICM	European Society Of Intensive Care
GBS	engl. Group B Streptococcus, Streptokokken der Lancefield-Gruppe B
HSV	Herpes Simplex Virus
I/T-Quotient	engl. Immature To Total Neutrophil Ratio-Quotient, Verhältnis von unreifen neutrophilen Granulozyten zur Anzahl der reifen neutrophilen Granulozyten

IAP	engl. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis, Intrapartale Antibiotikaprophylaxe
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IRDS	engl. Infant Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom des Neugeborenen
IQR	engl. Interquartilrange, Interquartilbereich
KI	Konfidenzintervall
LOS	Late-Onset-Sepsis
LPS	Lipopolysaccharid
M	Mittelwert
Max	Maximalwert
Med	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min	Minimalwert
n	Größe der Grundgesamtheit
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
PAMPs	engl. Pathogen-associated Molecular Patterns, Pathogenassoziierte Molekulare Muster
PCR	engl. Polymerase Chain Reaction, Polymerasekettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PPR	engl. Pattern Recognition-Receptors, Mustererkennungszereptoren
PPROM	engl. Preterm Premature Rupture Of Membranes, Früher vorzeitiger Blasensprung
PPW	Positiv Prädiktiver Wert

Pre	Prävalenz
PROM	engl. Premature Rupture Of Membranes, Vorzeitiger Blasensprung
RDS	engl. Respiratory Distress Syndrom, Atemnotsyndrom
rRNA	engl. ribosomal Ribonucleic Acid, ribosomale Ribonukleinsäure
ROC	engl. Receiver Operating Characteristics, Grenzwertoptimierungskurve
SCMM	Society Of Critical Care Medicine
SD	engl. Standard Deviation, Standardabweichung
Sens	Sensitivität
SIRS	engl. Systematic Inflammatory Response Syndrom, Systematisches Inflammatorisches Response-Syndrome
SOFA-Score	engl. Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
Spez	Spezifität
SPSS	Statistical Package For The Social Science
SSW	Schwangerschaftswoche
TLR	engl. Toll-Like-Receptors
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor alpha
VLBW	engl. Very Low Birth Weight, sehr geringes Geburtsgewicht
WRS	Wilcoxon Rank Sum-Test
Y	Youden Index
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Trotz stetigem medizinischen Fortschritt in der Prävention, Diagnosestellung und Therapiemöglichkeit in der Neonatologie bleibt die Neugeborenensepsis eine bedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht (Gerdes, 1991). Es besteht eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen der Inzidenz der Early-Onset-Sepsis (EOS) und dem Gestationsalter und Geburtsgewicht (Gomez et al., 1995). Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000 bis 2000g tritt die EOS mit einer Inzidenz von 8 bis 9 auf 1000 Lebendgeburten auf, bei Neugeborenen <1000g liegt die Inzidenz bei 26 auf 1000 Lebendgeburten (Simonsen et al., 2014). Neugeborene mit einem Geburtstermin zwischen der 34. und 36. Schwangerschaftswoche weisen eine 2- bis 3fach erhöhte Inzidenz einer EOS auf als Reifgeborene zwischen der 37. und 40. Schwangerschaftswoche (Mukhopadhyay and Puopolo, 2012, Puopolo et al., 2011). Aufgrund stark variierender klinischer Zeichen und Symptome ist eine Diagnosestellung jedoch häufig schwierig (Camacho-Gonzalez et al., 2013). Besonders die Abgrenzung zu nichtinfektiösen Krankheiten und Adaptionsvorgängen der Perinatalzeit stellt eine große Herausforderung dar (Ng, 2004a). Auch die heutzutage verwendeten laborchemischen Tests liefern aufgrund unzureichender Sensitivität und Spezifität nur eine begrenzte Hilfestellung für eine frühzeitige Diagnosestellung (Mishra et al., 2006, Ng, 2004b, Malik et al., 2003). Diese ist jedoch essentiell, um eine rechtzeitige Behandlung einzuleiten, da es ansonsten innerhalb von Stunden zu fulminanten klinischen Verläufen der Sepsis kommen kann, die im septischen Schock, einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und Tod enden können (Chiesa et al., 2004). Aus dieser Angst resultiert aktuell häufig eine frühzeitige empirische Behandlung mit Antibiotika. Diese führt neben ungewollten Nebenwirkungen bei den Neugeborenen auch zu der Entwicklung von resistenten Bakterien, so dass eine unnötige antibiotische Behandlung vermieden werden sollte (Hammerschlag et al., 1977, Philip and Hewitt, 1980, Murray, 1994, Escobar, 2003, Hofer et al., 2012b). Ein Kennzeichen der Sepsis ist die systematische, inflammatorische Antwort durch das Immunsystems, die durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine charakterisiert ist. Zahlreiche inflammatorische Zytokine, wie Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) konnten bereits mit der Pathogenese einer Sepsis in Verbindung gebracht

werden. IL-6 ist ein Zytokin, das als frühzeitiger Marker einer Neugeborenenensepsis gilt (Buck et al., 1994, Decamp et al., 2009, Doellner et al., 1998, Chiesa et al., 2015). Zahlreiche Studien und mehrjähriger klinischer Gebrauch haben jedoch gezeigt, dass IL-6 insbesondere in der Diagnostik der EOS bei kritisch kranken Neugeborenen sehr unspezifisch ist (Fanaroff et al., 2007). Hingegen zeigte sich, dass die Kombination von laborchemischen kindlichen Parametern mit verschiedenen mütterlichen Risikofaktoren, eine Risikovorhersage zur Entwicklung einer EOS ermöglicht (Escobar et al., 2014, Labenne et al., 2011). Dennoch zeigt die aktuelle Datenlage, dass weitere Strategien für die Diagnostik einer EOS, insbesondere bei Frühgeborenen, nötig sind.

Diese Arbeit analysiert retrospektiv die diagnostische Genauigkeit von IL-6 in Kombination mit weiteren perinatalen Parametern bei der EOS bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000g. Ziel ist es, eine Aussage über die prognostische Genauigkeit von IL-6 in Kombination mit weiteren perinatalen Parametern für die frühe Diagnosestellung einer EOS zu geben.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Definition und Diagnose der Sepsis

Der Begriff Sepsis kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet „Fäulnis“. Aufgrund des komplexen Krankheitsbildes mit vielfältigen Prozessen und Schädigungsmechanismen des Organismus gab es in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten immer wieder Anpassungen in der Definition des Krankheitsbildes. Als Fundament dient die Definition des deutschen Bakteriologen und Arzt Hugo Schottmüller von 1914, der die Bedeutung eines Infektionsherdes als grundlegende Ursache darstellt:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden (Schuster, 2005)“.

Im Jahr 2005 wurde die Komplexität des Krankheitsbildes durch eine Definition von Schuster und Werdan deutlich:

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen (Schuster, 2005).“

Die heute gängige internationale Definition der Sepsis (Sepsis-3) wurde 2016 als Ergebnis einer Konsensuskonferenz von der Task Force der Society of Critical Care Medicine (SCCM) und der European Society of Intensive Care empfohlen (ESICM) präsentiert:

„Sepsis ist definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion verursacht durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion.“

Hierbei wird die Organfunktionseinschränkung anhand eines Punktesystems des Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA-Score) erfasst. Eine Rolle spielen hierbei Respiration (Horowitz-Quotient, PaO₂/FiO₂), Koagulation (Thrombozytenzahl), Leberfunktion (Bilirubinwert), Kreislauffunktion (Blutdruck und

Katecholaminbedarf), das zentrale Nervensystem (Glasgow Coma Scale) und Nierenfunktion (Kreatininwert bzw. Urinoutput). Kommt es zu einem Anstieg des SOFA-Scores von mindestens zwei Punkten, bei gleichzeitig bestätigter oder angenommener Infektion, kann die Diagnose einer Sepsis gestellt werden (Singer et al., 2016).

2.2 Sepsis beim Neugeborenen

In der Neonatologie besteht keine einheitliche internationale Definition der Neugeborenensepsis (Schlapbach et al., 2018, Wynn et al., 2014). Kommt es durch eine invasive bakterielle Infektion zu einer systemischen inflammatorischen Entzündungsreaktion, spricht man bei Einhaltung bestimmter klinischer Kriterien von einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS). Das SIRS infolge einer Infektion erfüllt klinisch die Diagnosekriterien einer Sepsis (Bone et al., 1992). Liegt ein positiver Erregernachweis in der Blutkultur vor, spricht man von einer kulturgesicherten Sepsis (Goldstein et al., 2005, Wynn and Wong, 2010). Klinisch unterscheidet man zudem nach Eintrittszeitpunkt der Infektion und unterteilt die Neugeborenensepsis in die Early-Onset-Sepsis (EOS) und die Late-Onset-Sepsis (LOS). Die zeitliche Grenze wird hierbei unterschiedlich definiert. Zunehmend wird jedoch eine Grenze von 72 Lebensstunden für die Definition der EOS verwendet (Zemlin et al., 2019). Die LOS tritt je nach Definition ab 48 Lebensstunden bzw. 6 Lebenstagen bei den Neugeborenen auf (van den Hoogen et al., 2010, Vergnano et al., 2011, Jiang et al., 2004, Du Pont-Thibodeau et al., 2014). Eine Differenzierung zwischen EOS und LOS ist sinnvoll, da sich das Erregerspektrum und die Pathogenese unterscheiden. Bei der EOS findet vor allem eine vertikale Übertragung der mütterlichen Keime aus dem Urogenitaltrakt statt. Die LOS ist hingegen vor allem als eine postpartale Infektion zu sehen, die aufgrund von Keimen aus der Umgebung entsteht. Hierzu zählt auch die nosokomiale Infektion, das heißt eine Infektion, die während oder aufgrund des Krankenhausaufenthaltes entsteht. Die Erreger können direkt durch Personal oder auch durch invasive Maßnahmen wie periphere Infusionszugänge, zentrale Venenkatheter, Beatmungssysteme, die als Eintrittspforte dienen, übertragen werden (Shane et al., 2017, Speer, 2019, Hornik et al., 2012b, Hartel et al., 2012, Dong and Speer, 2015, Speer and Gahr, 2013, Nizet V, 2010).

2.3 Epidemiologie der Neugeborenenensepsis

Weltweit versterben jährlich ca. 1,4 Millionen Neugeborene aufgrund von Infektionen. Die Neugeborenenensepsis ist eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität im Neugeborenenalter (Lawn et al., 2008). In Ländern mit hohen medizinischen Standards variiert die Inzidenz der blutkulturpositiven EOS bei Reifgeborenen von 1 bis 8 Fällen pro 1000 Lebendgeburten und bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g (engl. Very Low Birth Weight, VLBW) von 15 bis 19 Fällen pro 1000 Lebendgeburten. In Deutschland wird eine Inzidenz von 1,71 auf 1000 Lebendgeburten angegeben (Kunze et al., 2011). Die weltweite Mortalität liegt bei 15%-50% (Da Silva et al., 1995, Berger et al., 1995, Escobar, 1999, Krajcinovic et al., 2015). In Entwicklungsländern variiert die Inzidenz der EOS von 50 bis 170 pro 1000 Lebendgeburten und ist stark von dem jeweiligen Gebiet und der Qualität der medizinischen Versorgung abhängig (Zaidi et al., 2011, Thaver and Zaidi, 2009). Die Inzidenz steigt aufgrund der Unreife des Immunsystems mit einer insuffizient ausgebildeten neonatalen Immunbarriere mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht an (Gaynes et al., 1996, Stoll et al., 1996a, Stoll et al., 1996b).

2.4 Ätiologie und Pathogenese der Early-Onset-Sepsis

Um die Ursache und die Entstehung der EOS bei Neugeborenen näher zu erläutern, wird im Folgenden auf die Infektion und die Besonderheiten des neonatalen Immunsystems eingegangen. Der Fetus wird durch die Plazenta und Membranen des Chorions und Amnions (Zottenhaut) vor Infektionen und äußeren Einflüssen geschützt und so in einer sterilen Umgebung gehalten. Dennoch kann es auf unterschiedlichen Wegen zu einer Durchbrechung dieses Schutzwalls und somit bereits im Mutterleib zu Infektionen kommen. Zum einen können durch minimale Läsionen in der Membran oder durch einen vorzeitigen Blasensprung Keime aus dem mütterlichen Genitaltrakt in die Fruchthöhle aufsteigen. Dies kann zu einer Amnionitis oder Funisitis führen (Goldenberg et al., 2000). Kommt es beim Fetus zur Aspiration von kontaminiertem Fruchtwasser kann sich eine Pneumonie, Meningitis oder Sepsis entwickeln (Hillier et al., 1991). Zum anderen kann es auch während der vaginalen Entbindung durch Kontakt der vaginalen und perianalen Mikroorganismen der Mutter zu einer Infektion des Neugeborenen kommen. Auch iatrogen können Infektionen des Fetus verursacht werden. Über eine Amniozente-

se, zervikale Zerklage oder Chorionzottenbiopsie können die vaginalen Keime der Mutter auf den Fetus übertragen werden. Selten kann auch eine diaplazentäre/hämatogene Übertragung stattfinden (Stopfkuchen, 1993, Kim et al., 2015, Speer and Gahr, 2013).

Bei Neugeborenen und insbesondere Frühgeborenen ist das Immunsystem weniger effizient als bei Erwachsenen, was ein erhöhtes Risiko für Infektionen wie die EOS zur Folge hat. Im Allgemeinen wird das Immunsystem in das angeborene (unspezifische) Immunsystem und das erworbene (adaptive) Immunsystem unterteilt. Für eine adäquate Immunantwort sind beide Anteile von großer Bedeutung (Durandy, 2003, Strunk et al., 2011, Melville and Moss, 2013). Das angeborene Immunsystem dient der ersten Bekämpfung von Pathogenen. Es umfasst verschiedene Immunkompartimente, zu denen die Haut- und Schleimhautbarrieren gehören, sowie als humorale Mechanismen die Akute-Phase-Proteine, Zytokine und das Komplementsystem. Die zellulären Mechanismen des unspezifischen Immunsystems umfassen Granulozyten, Antigenpräsentierende Zellen (APC) wie dendritische Zellen, Monozyten und Makrophagen, sowie Natürliche Killerzellen. Zellen dieses Systems besitzen nicht nur die Fähigkeit, Pathogene zu phagozytieren und anschließend zu eliminieren, sondern sie sind auch in der Lage, das phagozytierte Material zu zerlegen und zu präsentieren, was eine Reaktion des adaptiven Immunsystems und folglich immunologische Gedächtnisbildung auslösen kann. Präsentierte Antigene über Oberflächenrezeptoren und die Ausschüttung von Zytokinen stellen hierbei die Verbindung zum adaptiven Immunsystem dar. Eine Pathogenerkennung durch Zellen des angeborenen Immunsystems erfolgt über Mustererkennungsrezeptoren, den sogenannten Pattern-Recognition-Receptors (PPR), die verschiedene Oberflächenstrukturen, die sogenannten pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs) von Mikroorganismen erkennen, die nicht körpereigen sind. Auch Toll-Like-Receptors (TLR), die vor allem auf Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen und Granulozyten zu finden sind, erkennen als transmembrane Strukturen die PAMPs, wie bestimmte Lipopeptide und Lipoteichonsäuren von grampositiven und Lipopolysachcharide (LPS) von gramnegativen Bakterien. Über diese Erkennung erfolgt eine Aktivierung der phagozytierenden Immunzellen, was zum einen die Aufnahme und direkte Unschädlichmachung der Bakterien auslöst. Zum anderen führt die Aktivierung zu einer Verstärkung der Immunantwort, indem die Zellen Entzündungsmediatoren, wie Zyto-

kine und Chemokine sezernieren, die für eine immunologische Signalweiterleitung wichtig sind (Murphy and Weaver, 2018). Verschiedene zelluläre und humorale Bestandteile des angeborenen Immunsystems weisen beim Neugeborenen eine verminderte Funktion im Vergleich zum Erwachsenen auf.

Bei reifgeborenen Neugeborenen finden sich ähnliche Anzahlen von Makrophagen und Monozyten im Blut wie bei Erwachsenen. Die Rekrutierung von Monozyten im Rahmen einer Infektion und Inflammation ist hingegen langsamer. Die Fähigkeit zur Aufnahme und zum Abtöten von Pathogenen ist bei neonatalen Monozyten ebenso wirksam wie bei Erwachsenen, jedoch sind die neonatalen Monozyten weniger effizient und werden weniger stark aktiviert durch Interferon-gamma (IFN- γ). Bezüglich der Expression der TLRs scheinen sie sich nicht stark zu unterscheiden, jedoch in ihrer Antwort auf Stimulation. So werden als neonatale Antwort häufig geringere Mengen an IL-12 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) sezerniert (Klein, 2011). Als weitere zelluläre Komponente sind die Dendritische Zellen für die Aufnahme, Prozessierung und Präsentation von Antigenen gegenüber T-Lymphozyten verantwortlich und koordinieren somit die angeborene und adaptive Immunantwort (Murphy and Weaver, 2018). Sie sind im Fetus ab der 16. Schwangerschaftswoche detektierbar und weisen bei Geburt eine ähnliche Konzentration im Blut wie bei Erwachsenen auf, wobei bei Neugeborenen der Anteil an plasmazytoiden und beim Erwachsenen myeloide dendritische Zellen überwiegen. Zudem ist aufgrund einer verminderten Expression des Haupthistokompatibilitätskomplex II (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC) die Antigenpräsentation bei Neugeborenen reduziert. Diese Unterschiede limitieren die Fähigkeit der neonatalen dendritischen Zellen naive T-Zellen zu aktivieren, insbesondere IFN- γ produzierende TH1-Zellen. TH1-Zellen sind für eine Aktivierung der Makrophagen die IL-2 und IF- γ produzieren von Bedeutung (Klein, 2011, Jorch, 2010a). Daneben sind neutrophile Granulozyten vor allem für ihre unspezifische Erkennung und Bindung von Pathogenen, der anschließenden Phagozytose und Produktion bakterizider Substanzen für die Akutabwehr entscheidend (Murphy and Weaver, 2018). Bei Neugeborenen/Frühgeborenen sind insbesondere die neutrophilen Granulozyten noch unreif und in ihrer Funktion eingeschränkt. Es kommt nicht nur zur verminderten Chemotaxis und Adhärenz, sondern auch zur verminderten Synthese des permeabilitätssteigernden Proteins (engl. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein, BPI), das bakterizid wirkt, indem es Polysaccharide gramnega-

tiver Bakterien angreift. Hieraus können persistierende und langwierige neutrophile Inflammationen im Gewebe resultieren (Ganten et al., 2006, Klein, 2011, Jorch, 2010a). Ebenso finden sich Besonderheiten bei den Natürlichen Killerzellen. Diese sind CD3-negative CD56-positive Lymphozyten und in der Abwehr gegen virusinfizierte Zellen und Tumorzellen beteiligt (Cooper et al., 2001). Bei Neugeborenen ist ihre Funktion reduziert, was bei einer Infektion mit intrazellulären Erregern wie *Listeria monocytogenes* dazu führt, dass sie verminderte Konzentrationen an INF- γ ausschütten und somit weniger Makrophagen stimuliert werden (Jorch, 2010a). Im Vergleich zu Erwachsenen zeigen Neugeborene eine leicht reduzierte Aktivität der klassischen und alternativen Komplement-Kaskade mit einer reduzierten Menge an terminalen Komplementfaktoren. Das Komplementsystem besteht aus ca. 40 Plasmaproteinen, den Komplementfaktoren. Diese zirkulieren als inaktive Form im Plasma und führen im aktivierten Zustand durch Zytolyse, gesteigerte Phagozytose und Opsonierung zur direkten Pathogenabwehr und vermitteln eine Verstärkung der Entzündungsreaktion durch Chemotaxis und Steigerung der Gefäßpermeabilität. Neben der eigenständigen Funktion wird somit auch die Verbindung zum adaptiven Immunsystems hergestellt (Murphy and Weaver, 2018). Die Komplementfaktoren werden nicht diaplazentär übertragen. Es resultiert eine verminderte Fähigkeit zur opsoninabhängigen Phagozytose bei Neugeborenen. Diese Defizite können zu der verspäteten inflammatorischen Antwort sowie beeinträchtigten Beseitigung der Bakterien führen (Kemp and Campbell, 1996, Ganten et al., 2006, Speer, 2019, Klein, 2011, Jorch, 2010a).

Auch im adaptiven Immunsystem bestehen Defizite beim Neugeborenen (Klein, 2011). B-Lymphozyten, die im Knochenmark differenzieren und ihre zugehörigen Immunglobuline sowie T-Lymphozyten, bei denen eine Differenzierung im Thymus stattfindet, stellen die zentralen Komponenten dieses Systems dar. Das adaptive Immunsystem unterscheidet zwischen körpereigenen und körperfremd, indem die Antigene von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) den T-Lymphozyten präsentiert werden. T Lymphozyten können dann über ihren T-Zell-Rezeptor die prozessierten Peptide erkennen. Ob es darauffolgend zur Aktivierung von CD4-oder CD8-positiven T-Lymphozyten kommt, hängt von dem MHC ab, über welches das Antigen präsentiert wird. CD8-positive T-Lymphozyten (zytotoxische T-Zellen) erkennen Peptide im Kontext von MHC-I und wirken direkt gegen virusinfizierte oder entartete Zellen. CD4-positive T-Lymphozyten (Helferzellen) erkennen Peptide,

die von APCs auf MHC-II Molekülen präsentiert werden und unterstützen das Immunsystem bei der Abwehr intra- und extrazellulärer Pathogene. Durch die APCs werden zusätzlich co-stimulierende Signale gesendet und naive B- und T-Zellen, die den Rezeptor für das jeweilige Antigen tragen, aktiviert. Die B-Lymphozyten erkennen hauptsächlich extrazelluläre Antigene mit ihren Rezeptoren und produzieren nach ihrer Aktivierung Antikörper, die sich ins Blut sezernieren. Diese führen nach Immunkomplexbildung und Opsonierung zur Aktivierung der Phagozytose und des Komplementsystems und stellen somit eine Verbindung zur unspezifischen Immunantwort her. Zudem entsteht beim erstmaligen Antigenkontakt durch Differenzierung T- und B-lymphozytärer Gedächtniszellen ein immunologisches Gedächtnis, was dazu führt, dass beim Zweitkontakt eine effizientere Immunantwort stattfindet (Murphy and Weaver, 2018).

Durch die B-Lymphozyten im Fetus werden IgM-Antikörper ab der 15. Schwangerschaftswoche (SSW), IgG- und IgA-Antikörper ab der 20. SSW produziert. Eine Differenzierung der B-Lymphozyten in IgM-produzierende Plasmazellen ist bei Neugeborenen ebenso möglich wie bei Erwachsenen. Jedoch zeigt der Klassenwechsel zu IgG oder IgA erst im Alter von 2 bzw. 5 Jahren eine vollständige Ausreifung. Bei Frühgeborenen findet zwar ein frühzeitiger Klassenwechsel statt, jedoch steht hierfür nur eine qualitativ und quantitativ kleinere Auswahl an naiven B-Lymphozyten zur Verfügung, was zu einer geringeren Antikörperaffinität und -konzentration führt. Bei Frühgeborenen findet sich außerdem eine geringere Antikörpervielfalt mit 0,25% des Erwachsenen. Über die diaplazentar übertragenen IgG-Antikörper, die in der zweiten Hälfte des 3. Trimenons auf den Fetus übertragen werden, erlangt das Neugeborene einen Teil an Immunität („Nestschutz“). Jedoch übersteigt der Verbrauch die Eigenproduktion des Neugeborenen, so dass die Serumkonzentration bis zum 3. Monat nur bei 40% des Gesamt-IgGs eines Erwachsenen liegt. Insbesondere bei Frühgeborenen vor der 30. SSW findet sich eine unzureichende Serum-IgG-Konzentration (Bersani and Speer, 2012). Da jedoch IgM- und IgG-Antikörper die einzigen Isotypen darstellen, die das Komplementsystem aktivieren können, sind sie für eine adäquate Immunabwehr von großer Bedeutung (Ganten et al., 2006, Speer, 2019, Klein, 2011). Als Besonderheit der T-Lymphozyten bei Neugeborenen findet sich hier eine sehr hohe CD4/CD8-Ratio, die im Laufe der Kindheit sinkt. 90% der peripheren T-Lymphozyten sind beim Neugeborenen naiv und exprimieren CD45RA. Im Zuge des Reifungspro-

zesses kommt es später zu einer Verschiebung zugunsten CD45RO-positiven-T-Gedächtniszellen (Jorch, 2010a). Die Population zeigt eine verringerte Fähigkeit B-Lymphozyten und Makrophagen zu aktivieren (Speer, 2019).

Die häufigsten Erreger einer EOS sind Streptokokken der Lancefield-Gruppe B (GBS) und Escherichia Coli (*E. coli*) (Stoll et al., 2011). Daneben finden sich andere Bakterien wie beispielsweise Staphylokokken, Enterokokken, andere Enterobakterien und *Listeria monozytogenes*. Virale Infektionen wie zum Beispiel mit dem Herpes Simplex Virus, Enteroviren, Paraechoviren sind ebenfalls mit der EOS in Verbindung zu bringen. Einen kleinen Anteil können auch Pilzinfektionen mit *Candida* spp. ausmachen. Diese treten vor allem bei Very Low Birth Weight (VLBW)-Neugeborenen auf (Stoll et al., 2011, Simonsen et al., 2014, Dong and Speer, 2015, Bizzarro et al., 2005).

Streptokokken sind unbewegliche grampositive Kokken, die sich in Paaren oder Ketten anordnen. Aufgrund ihres Hämolyseverhaltens auf dem Blutagar teilt man sie in alpha-, beta- und nicht-hämolysierende Streptokokken ein. Die beta-hämolysierenden Streptokokken lassen sich aufgrund ihrer C-Substanz, ein Polysaccharid der Zellwand, weiter in Serotypen (A-T) nach Lancefield kategorisieren. Für die Pathogenese der EOS ist hier vor allem *Streptococcus agalactiae* von Bedeutung, ein Bakterium, das zu der Serogruppe B zählt (GBS) und bei Erwachsenen den unteren Gastrointestinal- und Genitaltrakt besiedelt (Miksits and Hahn, 1999). Während der Schwangerschaft verbirgt sich GBS unter anderem asymptomatisch in der Mukosa des Genitaltrakts sowie perianal. Studien konnten zeigen, dass bei einem positiven GBS-Abstrich bei Schwangeren eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe der Frauen eine EOS verhindern konnte (Moore et al., 2003).

Besonders bei Frühgeborenen und VLBW Neugeborenen führt *E. coli* häufig zu einer Sepsis (Jones et al., 2004, Stoll et al., 2011). *E. coli* ist ein gramnegatives, peritrich-begeißeltes Stäbchen-Bakterium, das zu der Familie der Enterobakterien gehört. Als fakultativ anaerobes Bakterium, kommt es physiologisch vor allem im Darmtrakt vor. Besonders die Virulenz-Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der EOS. Das K1-Kapsel-Antigen wirkt hierbei vor allem als Antiphagozytosefaktor. Lipid A als Teil des LPS der Bakterienzellmembran führt zur Stimulation von Makrophagen und die darauffolgende Sekretion von IL-1, IL-6 und

TNF- α und können somit Fieber und den Endotoxinschock auslösen (Miksits and Hahn, 1999).

Neben den GBS und *E. coli*, gibt es weitere Bakterien, die seltener eine EOS verursachen können. *Listeria monocytogenes*, ein grampositives, bewegliches, stäbchenförmiges Bakterium kann über eine maternale Infektion über die Plazenta auf den Fetus übertragen werden. Ebenso kann die fetale Infektion über die Aspiration von kontaminierter Amnionflüssigkeit passieren. Listerieninfektionen während der Schwangerschaft können zum Abort und Meningitis führen und können sich als Neugeborenenlisteriose als EOS präsentieren (Miksits and Hahn, 1999). Gramnegative Stäbchenbakterien der Familie der Enterobakterien, wie *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *Serratia spp.*, die durch ihre Kapsel als Virulenzfaktor eine Phagozytose und Lyse umgehen (Miksits and Hahn, 1999), spielen vor allem für die Entwicklung der LOS eine Rolle (Stoll et al., 2002, Bizzarro et al., 2005, Vergnano et al., 2005). Auch Staphylokokken, unbewegliche grampositive Kokken, die sich traubenförmig anordnen, wie *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken können sowohl eine EOS als auch eine LOS verursachen (Vergnano et al., 2005).

2.5 Risikofaktoren der Early-Onset-Sepsis

Mütterliche Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer EOS eine Rolle spielen, sind unter anderem ein Amnioninfektionssyndrom (AIS), ein vorzeitiger Blasensprung und eine GBS-Vaginose (Mukhopadhyay and Puopolo, 2012, Schrag et al., 2002, Puopolo et al., 2011, van de Laar et al., 2009, Kerste et al., 2016, Hillier et al., 1988, Benitz et al., 1999). Das AIS ist eine Infektion von Chorion, Amnion und Plazenta. Klinische Zeichen des AIS können maternale Temperaturerhöhung (rektal >38 °C), Tachykardie ($>100-120$ Schläge/min), Leukozytose, CRP-Erhöhung, druckdolenter Uterus, fötider Fruchtwasserabgang, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung sowie tachykarde Kardiotokografie (CTG) (≥ 160 /min Spm) sein (Uhl, 2017). In etwa 12% der Fälle eines AIS kommt es zur nachfolgenden Infektion des Neugeborenen. In 2 bis 20% der Fälle einer EOS liegt ein klinisches Amnioninfektionssyndrom vor (Smulian et al., 1999, Yoon et al., 2000). Zudem haben Frühgeborene ein höheres Risiko, eine Neugeborenensepsis zu entwickeln. Bei ihnen liegt das Risiko bei 28%, während das Risiko bei reifen Neugeborenen bei 6% liegt (Tita and Andrews, 2010). Ein weiterer Risikofaktor einer

EOS, der vorzeitige Blasensprung, wird definiert als vorzeitige Ruptur der Eihäute und kann in Premature Rupture Of Membranes (PROM) und Preterm Premature Rupture Of Membranes (PPROM) unterteilt werden. Der PROM bezeichnet eine vorzeitige Ruptur der Eihäute, die bei ca. 8-10% der Schwangeren ab der 37. Schwangerschaftswoche entsteht. Der PPRM ist definiert als früher vorzeitiger Blasensprung vor 37+0 SSW und mindestens eine Stunde vor Wehenbeginn und tritt bei ca. 3% aller Schwangerschaften und 25-30% aller Frühgeborenen auf. Das Risiko für das Auftreten einer intrauterinen Infektion steigt je frühzeitiger ein PPRM in der Schwangerschaft auftritt. Bei <24 SSW beträgt die Rate des AIS 39-71%, bei einer Gesamtrate von 13-60% (Rath, 2010).

Bei schwangeren Frauen liegt die GBS-Kolonisation zwischen 18 und 28% (Rocchetti et al., 2011, Yancey et al., 1996, Nomura et al., 2009, Kunze et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass ein bedeutender Zusammenhang zwischen der intrapartalen vaginalen GBS-Kolonisation und einer EOS besteht (Benitz et al., 1999). Daneben steht eine GBS-Kolonisation mit einer erhöhten Inzidenz von Frühgeburtslichkeit und einem vorzeitigen Blasensprung im Zusammenhang, die wiederum Risikofaktoren für eine EOS darstellen (Baker and Barrett, 1973, Stoll et al., 2005).

Die entscheidenden kindlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer EOS stellen die Frühgeburtslichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht dar. So ist eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen der Inzidenz der EOS und dem Gestationsalter und Geburtsgewicht zu erkennen (Gomez et al., 1995). Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000 bis 2000g tritt die EOS mit einer Inzidenz von 8 bis 9 auf 1000 Lebendgeburten auf, bei Neugeborenen <1000g liegt die Inzidenz bei 26 auf 1000 Lebendgeburten (Simonsen et al., 2014). Neugeborene mit einem Geburtstermin zwischen der 34. und 36. Schwangerschaftswoche weisen eine 2- bis 3fach erhöhte Inzidenz einer EOS auf als Reifgeborene zwischen der 37. und 40. SSW (Mukhopadhyay and Puopolo, 2012, Puopolo et al., 2011).

2.6 Klinische Manifestation der Early-Onset-Sepsis

Klinische Zeichen einer bakteriellen Infektion, insbesondere in der Frühphase sind häufig unspezifisch. Symptome bei reifen Neugeborenen sind respiratorische Störungen und Störungen des Kreislaufes sowie Veränderungen des Hautkolorits. Daneben können neurologische Symptome, intestinale Symptome, Trinkschwäche

oder auch Temperaturinstabilität auftreten (Ussat et al., 2015). Bei Frühgeborenen mit bakterieller Infektion treten diese Symptome häufig diskreter in Erscheinung. Ebenso können fetale Tachykardie kurz vor Geburt und ein niedriger 5 Minuten Apgar-Score (<7) mit einer neonatalen Sepsis assoziiert sein. Bei frühgeborenen Neugeborenen ist der Apgar-Score jedoch wenig aussagekräftig, da Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht physiologisch mit einem niedrigen Apgarwert einhergehen (Hegyi et al., 1998, Schiano et al., 1984, Soman et al., 1985). Ähnliche Symptome können auch bei anderen Krankheitsbildern, wie zum Beispiel dem Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS), metabolischen Störungen, intrakraniellen Hämorrhagien und nach einer traumatischen Entbindung auftauchen (Modi et al., 2009, Ng, 2004b, Stoll et al., 2005).

Respiratorische Symptome im Rahmen einer EOS können Apnoen, Tachypnoen, Dyspnoen, Nasenflügeln, Zyanosen, interkostale Einziehungen und ein erhöhter Sauerstoffbedarf sein (Modi et al., 2009, Stoll et al., 2005, Nizet V, 2010). Aufgrund der systemischen Infektion kommt es zur sekundären Inaktivierung des Surfactant-Faktors. Bei Frühgeborenen besteht ein primärer Surfactantmangel, was dazu führt, dass sich die beschriebenen respiratorischen Symptome auch ohne Vorliegen einer Infektion äußern können und dies dann als Respiratorisches Distress Syndrom (RDS) bezeichnet wird. Es ist sehr schwierig hier in der Klinik zu differenzieren. So können die respiratorischen Symptome Zeichen einer Unreife des respiratorischen Systems, aber auch Zeichen einer EOS sein (Avery and Mead, 1959, Jamsa et al., 2015).

Zeichen für eine Dysfunktion des kardiovaskulären Systems können Tachykardie oder Bradykardie (>180/min bzw. <100/min), Arrhythmien, arterielle Hypotonie, Blässe, Zentralisation mit schlechter Hautperfusion sein (Griffin et al., 2007, Modi et al., 2009, Nizet V, 2010). Eine Mikrozirkulationsstörung, die sich im Verlauf durch die Bakteriämie entwickeln kann, zeigt sich durch eine Verlängerung der Rekapillarierungszeit >3 Sekunden und ist meist mit einer hohen Mortalität bei fortgeschrittenem Sepsisgeschehen assoziiert (Hofer et al., 2012a). Kann eine kongenitale Fehlbildung am Herzen ausgeschlossen werden, sind die aufgeführten Symptome sensitiv und spezifisch für die EOS (Griffin et al., 2007, Stoll et al., 2005).

Zu den metabolischen Symptomen, die im Rahmen einer neonatalen Sepsis auftreten können, gehören die Hypo- und Hyperglykämie, metabolische Azidose und ein Ikterus. Im Allgemeinen besteht bei der Infektion ein erhöhter Glukosebedarf. Eine niedrige Kortisolkonzentration im Serum kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Im Verlauf kommt es dann zur Umstellung auf den anaeroben Stoffwechsel und somit zum Laktatanstieg und metabolischen Azidose. Ein Ikterus dient als unspezifisches Zeichen einer EOS, tritt jedoch häufig auf (Modi et al., 2009, Stoll et al., 2005, Nizet V, 2010).

Erste klinische Anzeichen bei eine Neugeborenenensepsis können eine verminderte Nahrungsaufnahme, Regurgitationen und ein geblähtes Abdomen darstellen. Weiter können Erbrechen, Obstipationen, Diarrhoe, verzögerte Magenentleerung, fehlende Darmgeräusche beobachtet werden (Nizet V, 2010).

Zu den neurologischen Symptomen, die im Rahmen einer Sepsis auftreten können, zählen Lethargie, Irritabilität, Muskelhypotonie oder –hypertonie, Hyperexzitabilität, und zerebrale Krampfanfälle (Speer and Gahr, 2013, Modi et al., 2009, Nizet V, 2010).

Bei einem Neugeborenen mit einer Sepsis kann die Körpertemperatur erhöht, erniedrigt oder normwertig sein (Messaritakis et al., 1990, Weisman et al., 1992, Mayfield et al., 1984, Nizet V, 2010). Fieber ist für Neugeborene unterschiedlich definiert, im Allgemeinen findet man einen Normbereich von 36,5 °C bis 37,5 °C Körperkerntemperatur (Jorch, 2010c). Vergleicht man Körpertemperaturen in Abhängigkeit des Gestationsalters fällt auf, dass EOS-positive Reifgeborene eher Fieber entwickeln als EOS-positive Frühgeborene, die wiederum eher eine Hypothermie entwickeln (Hofer, 2010). Eine Erhöhung der Körpertemperatur kann auch andere Ursachen haben, wie zum Beispiel eine Erhöhung der Umgebungstemperatur, großflächige Hämatome, Blutungen und Schädigungen im zentralen Nervensystem (ZNS), Hyperthyreose oder eine Sectio caesarea (Maayan-Metzger et al., 2003, Stoll et al., 2005).

Im Rahmen einer Sepsis können durch intravasale Gerinnung Hautveränderungen wie Petechien und Purpura entstehen. Ein blasses, aschfahles, graues oder marmoriertes Hautbild weist auf eine verminderte Perfusion im Rahmen einer Mikrozirkulationsstörung hin. Daneben können auch Erythema multiforme und Abszesse auftreten (Gerdes, 2004, Nizet V, 2010, Speer, 2019).

2.7 Diagnose der Early-Onset-Sepsis

Da die Symptome einer neonatalen Sepsis stark variieren und unspezifisch sind, erweist sich eine Diagnosestellung häufig als schwierig (Shane and Stoll, 2013). Umso größer ist das Interesse, einen laborchemischen Parameter zu finden, der bei der eindeutigen Diagnosestellung hilft (Mussap et al., 2007a). Es ist essentiell eine Sepsis rechtzeitig zu erkennen, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Die Sensitivität, Spezifität, sowie der positive und negative Vorhersagewert sind Kriterien, die die Güte eines diagnostischen Verfahrens und somit auch eines Laborparameters als Indikator beschreiben. Diese sind folglich bei der Auswahl geeigneter Diagnoseverfahren von entscheidender Bedeutung. Idealerweise sollte für ein diagnostisches Verfahren ein individuelles Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität und des positiven und negativen Vorhersagewerts angestrebt werden. Hierdurch werden die Risiken der Erkrankung selbst und der Behandlung gegeneinander abgewogen. In Bezug auf die EOS lassen sich die Kriterien wie folgt definieren:

Sensitivität (Sens): Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostischer Test eine EOS diagnostiziert, wenn wirklich eine Infektion vorliegt.

Spezifität (Spez): Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostischer Test eine EOS ausschließt, wenn keine Infektion vorliegt.

Positiver Prädiktiver Wert (PPW): Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine EOS bei einem auffälligen Laborwert wirklich vorliegt.

Negativer Prädiktiver Wert (NPW): Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine EOS bei einem normwertigen Laborwert wirklich nicht existiert.

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität bei der Erkrankung der EOS sind vor allem diagnostische Verfahren anzustreben, die infizierte Kinder zuverlässig erkennen. Folglich sind Tests mit einer maximalen (100%) Sensitivität und NPW wünschenswert. Andererseits gilt es eine unnötige Antibiotikatherapie zu vermeiden, weshalb der Parameter relativ hohe Spezifität und PPW aufweisen sollte (Mishra et al., 2006, Ng, 2004b).

Weiterhin wird versucht, die Diagnose einer neonatalen Sepsis präziser und frühzeitiger zu stellen, statt auf einen Nachweis über die Isolation von Mikroorganismen aus sterilen Körperflüssigkeiten angewiesen zu sein. Bislang bleibt dieser

kulturelle Nachweis von pathogenen Erregern aus sterilen Körperflüssigkeiten über die Blutkultur aber das beste vorhandene Verfahren (Goldstandard) für die Diagnosesicherung einer Sepsis (Shane and Stoll, 2013). Dennoch erzielen auch Blutkulturen keine 100prozentige Sensitivität bei der Diagnosestellung. Zum einen ist das Wachstum in der Kultur abhängig von dem beimpften Blutvolumen. Dies sollte mindesten 1ml betragen, um auch bei niedrigen Keimzahlen ein Wachstum zu erzielen. Bei Frühgeborenen entspricht dieses Volumen jedoch bis zu 4-5% des gesamten Blutvolumens. Auch die Blutabnahme erweist sich teilweise als schwierig, so dass häufig nicht genügend Probenmaterial gewonnen werden kann (Dien Bard and McElvania TeKippe, 2016, Schelonka et al., 1996). Zum anderen kann auch eine geringe Keimzahl, die zum Beispiel durch intrapartale Antibiotikagabe verursacht wird, ein falsch negatives Ergebnis der Blutkultur hervorrufen (Jorch, 2010b). Die Inkubation der Blutkultur dauert zwischen 24-48h, so dass ein Ergebnis für eine frühzeitige Diagnosestellung nicht rechtzeitig vorliegt. Dennoch gilt die Abnahme einer Blutkultur bei Verdacht auf eine EOS weiterhin als aktuell gültiges Referenzmaß (Paisley and Lauer, 1994, Schelonka et al., 1996, Jawaheer et al., 1997, Decamp et al., 2009).

Als molekulargenetisches Verfahren wird die Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) eingesetzt, um bestimmte Gen-Sequenzen innerhalb einer Desoxyribonukleinsäure (DNA) zu vervielfältigen und anschließend nachzuweisen. In der Diagnostik der EOS wird das bakterienspezifische 16S ribosomale Ribonukleinsäure (rRNA)-Gen nachgewiesen, das im Genom aller Bakterien enthalten ist. Ist ein Nachweis bakterieller DNA erfolgt, kann diese über ein Sequenzierungsverfahren näher klassifiziert werden (Mussap et al., 2007b). Ein Review von Pammi et al. gab die Sensitivität mit 95% und die Spezifität mit 98% an (Pammi et al., 2017). Ein großer Vorteil des PCR-Verfahrens ist, dass bereits kleine Mengen an Nukleinsäure ausreichen, um einen bakteriellen Nachweis zu erlangen und es somit ein hochempfindliches Verfahren darstellt. Ebenso stellt es ein schnelles Verfahren dar, bei dem die Ergebnisse schon nach ca. 6 Stunden vorliegen können. Die PCR kann jedoch nicht zwischen asymptomatischer Bakteriämie, Kontamination oder wahrer Infektion unterscheiden. Bei der Anwendung jedes PCR-Verfahrens bleibt die sterile Probengewinnung ein Problem. Zum einen kann es bei der Venenpunktion zur Verschleppung von Bakterien der physiologischen Hautflora kommen, zum anderen stellen Kontaminationen des oberen Respirationstrakts der Labormitarbeiter oder

Ärzte ein Problem dar, was zu falsch positiven Ergebnissen führen kann (Mishra et al., 2006). Darüber hinaus ist das PCR-Testverfahren als alleiniges diagnostisches Verfahren aktuell noch nicht ausreichend standardisiert und verursacht hohe Kosten (Dutta et al., 2009). Im Gegensatz zum diagnostischen Verfahren über die Blutkultur kann mit der PCR zudem keine einfache Resistenztestung auf unterschiedliche Antibiotika erfolgen (Mishra et al., 2006).

2.8 Laborchemische Parameter in der Klinik

Als zelluläre kernhaltige Bestandteile des Blutes gehören Leukozyten zu den Abwehrzellen des Immunsystems. Kommt es im Organismus zu einer Infektion, werden Leukozyten des Marginalpools vorübergehend mobilisiert, was dann als Leukozytose im Blutbild zu erkennen ist (Sobotta J, 2006). Aufgrund des vermehrten peripheren Zellumsatzes kann es jedoch auch zu einer zeitweiligen Leukozytopenie kommen, die vermehrt bei Frühgeborenen zu sehen ist, da hier noch eine limitierte Reserve im Knochenmark vorliegt (Mahlberg, 2012, Goldstein et al., 2005). Demzufolge kann nicht nur eine Leukozytose, sondern auch eine Leukopenie ein unspezifisches Zeichen einer Sepsis sein (Berner, 2013). Speziell in den ersten 48 Lebensstunden sind die Leukozytenzahlen sehr unzuverlässig (Klein, 2011). Die Anzahl an zirkulierenden Leukozyten im peripheren Blut ist von zahlreichen Faktoren wie Gestationsalter, Geburtsmodus, Kortikosteroidgabe im Rahmen der Lungenreifeinduktion sowie arterieller oder venöser Blutabnahme abhängig (Newman et al., 2010). Auch ein kräftiges Schreien bei der Blutabnahme reicht schon für eine Erhöhung der Leukozytenzahl aus und führt zudem zu einer Linksverschiebung im Differenzialblutbild (Nittala et al., 2012). Nach Fowle et al. liegt die Sensitivität der Leukozyten in den ersten 90 Lebenstagen zwischen 18% und 78% und die Spezifität zwischen 76% und 98% für die Diagnostik einer EOS (Fowle and Schmidt, 1998, Nittala et al., 2012). Für die Diagnostik der EOS liefern die Leukozytenzahlen aufgrund der starken Variationen also nur ein eingeschränktes Hilfsmittel (Christensen et al., 1985, Polin, 2012).

Neutrophile Granulozyten sind eine Subgruppe der Leukozyten und dienen vor allem der frühzeitigen Identifizierung und Abtötung von Mikroorganismen. Der Immature to Total Neutrophil Ratio-Quotient (I/T-Quotient) gibt das Verhältnis von unreifen neutrophilen Granulozyten zu reifen neutrophilen Granulozyten im Differenzialblutbild an und stellt somit ein Maß für die Linksverschiebung dar (Simonsen

et al., 2014). Die Zahl der neutrophilen Granulozyten gilt für die Sepsisdiagnostik im Vergleich zu der Leukozytenzahl als sensitiver, weist jedoch ebenfalls Schwachpunkte auf. Einflussfaktoren, die zu Veränderung der Werte führen können, sind maternale Hypertension und Fieber, Asphyxie, das Mekoniumaspirationssyndrom und auch vermehrtes Weinen des Neugeborenen (Polin, 2012, Shane and Stoll, 2013, Manroe et al., 1979, Engle and Rosenfeld, 1984). Neben diesen Einflussfaktoren gibt es auch einen physiologischen Anstieg der neutrophilen Granulozyten und des I/T-Quotienten innerhalb der ersten Lebensstage zu beachten (Manroe et al., 1979). Unterschiede in den einzelnen Konzeptionen der Studien, Cut-Off-Werten und Sepsisdefinitionen führen zu großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Studienergebnissen.

Ein Abfall der Thrombozyten gilt als unspezifischer und später Indikator einer bakteriellen Infektion in der Neugeborenenperiode (Polin et al., 2012, Shane and Stoll, 2013, Guida et al., 2003, Manzoni et al., 2009). Eine Thrombozytopenie wird sowohl für Frühgeborene als auch Reifgeborene mit einem Wert $<150/\text{nl}$ definiert (Dame, 2006). Nur 10-60% Neugeborener mit nachgewiesener bakterieller Infektion weisen eine Thrombozytenzahl unter $100/\text{nl}$ auf (Gabay and Kushner, 1999, Ahmad and Waheed, 2014). Häufig sind diese Werte erst messbar, wenn bereits ernsthafte klinisch septische Symptome zu erkennen sind (Guida et al., 2003, Manzoni et al., 2009). Unterschiedliche Studien geben die Sensitivität der Thrombozyten zwischen 3% und 62%, die Spezifität zwischen 71% und 99% an (Fowle and Schmidt, 1998, Manucha et al., 2002, Rodwell et al., 1988, Misra et al., 1989, Ahmed et al., 2005).

Das C-reaktive Protein (CRP) wird in der Leber synthetisiert und gehört zu den Akute-Phase-Proteinen. Als Bestandteil des Immunsystems führt es vor allem zur Aktivierung des Komplementsystems (Jaye and Waites, 1997, Du Clos, 2000). Die Normwerte bei gesunden Neugeborenen variieren bei Geburt (Median $3,3\text{mg/l}$), 24h postnatal (Median $4,1\text{ mg/l}$) und 45h nach der Geburt (Median $4,0\text{mg/l}$), wobei die Unterschiede wahrscheinlich auf postnatale Adaptionsvorgänge zurückzuführen sind (Chiesa et al., 2001). Nach Beginn einer Infektion oder Eintritt von Gewebeschäden dauert es etwa 6 bis 8 Stunden bis die Synthese von CRP beginnt, wobei nach 10 bis 12 Stunden erhöhte Werte bis auf das 1000fache des Ausgangswertes messbar sind (Pepys, 1981, Pepys and Hirschfield, 2003, Philip, 1985, Vigushin et al., 1993, Volanakis, 2001). Einflussfaktoren wie das Gestati-

onsalter, ein vorzeitiger Blasensprung, Kortikosteroidgabe im Rahmen der Lungenprophylaxe, intrapartale Antibiotikaprophylaxe können zu fehlerhaften Serumwerten führen (Chiesa et al., 2011, Chiesa et al., 2001). Für die Diagnostik der EOS liegt die Sensitivität und Spezifität des CRP-Wertes 24 Stunden nach Krankheitsbeginn bei 97% bzw. bei 94%. Der NPW wird mit 100% und der PPW mit ca. 99% angegeben (al., 2019). Für den klinischen Alltag ist es sinnvoll eine serielle Bestimmung durchzuführen, da die Sensitivität gerade zu Beginn der Infektion niedrig ist. Als spezifischer Infektionsmarker der Spätphase der Infektion, lässt sich das CRP besonders gut für die Prognose und den Verlauf der Therapie verwenden (Chiesa et al., 2001, Berger et al., 1995, Benitz et al., 1998, Kawamura and Nishida, 1995, Pourcyrous et al., 1993).

Procalcitonin (PCT) ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und wird unter physiologischen Bedingungen aus den C-Zellen der Schilddrüse sezerniert. Da es vollständig zu Calcitonin gespalten wird, kann seine Konzentration im Serum nicht gemessen werden (Mussap et al., 2007a). Als Akute-Phase-Protein wird es bei Vorliegen einer schweren bakteriellen Infektion vermehrt sezerniert. Hierbei wird angenommen, dass die Synthese dann vor allem in Hepatozyten und Monozyten stattfindet (Ng, 2004b). Procalcitonin unterliegt in den ersten 72 Lebensstunden starken Schwankungen und zeigt bei unkompliziertem postpartalen Verlauf einen zeitweiligen physiologischen Anstieg (van Rossum et al., 2004, Guibourdenche et al., 2002, Stocker et al., 2010). Bei Vorliegen einer Sepsis kommt es zum Anstieg von PCT innerhalb von ca. 4 Stunden und erreicht nach 6 bis 8 Stunden ein Plateau, das für mindestens 24h bestehen bleibt. PCT ist durch den frühzeitigen Anstieg als früher Marker gut geeignet (Guibourdenche et al., 2002, Resch et al., 2003). Ebenso wie beim CRP sind serielle Bestimmungen der Werte in den ersten Tagen sinnvoll (Chiesa et al., 2004). Nicht-infektiologische Erkrankungen, die zu erhöhten Serumwerten von PCT führen können, sind das Respiratory-Distress-Syndrome, Kreislaufversagen, Asphyxie, Präeklampsie, vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis und die postnatale Verabreichung von Antibiotika (Monneret et al., 1997, Chiesa et al., 2003, Assumma et al., 2000, Janota et al., 2001). Für die Diagnostik der EOS besitzt PCT eine Sensitivität von 30% bis 99% und eine Spezifität von 50 bis 100% (van Rossum et al., 2004). Berücksichtigt man den physiologischen Anstieg sowie eventuelle Einflussfaktoren, kann PCT unter Einbeziehen des klinischen Zustands wertvolle Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung

und die Wirksamkeit der Therapie zulassen (Whicher et al., 2001, van Rossum et al., 2004).

Als proinflammatorisches Zytokin wird IL-8 von einer Vielzahl von Zellen wie Endothelzellen, Monozyten, Epithelzellen und Fibroblasten sezerniert. TNF- α oder Polysaccharide wirken hierbei als stimulierende Faktoren (Mishra et al., 2006, Baggiolini et al., 1989). IL-8 funktioniert als Mediator für die Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und unterstützt ihre Funktion (Baggiolini et al., 1989). Einen großen Vorteil von IL-8 in der Diagnostik einer bakteriellen Infektion stellt der frühzeitige Anstieg dar. So findet man bei IL-8 bereits 12-24h Stunden vor dem CRP einen Anstieg im Blut. Laut Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin wird für die Diagnostik eine Kombination aus IL-8 (oder IL-6) und CRP empfohlen. Für die Diagnostik einer EOS liegen die Sensitivität und Spezifität bei 80%-90% bzw. 76% bis 100% (Franz et al., 2001, Franz et al., 1999)

TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das vor allem von Makrophagen sezerniert wird und mit weiteren Zytokinen (IL-6, IL-1 β) zur Akuten-Phase-Reaktion führt. Zudem wirken sie während des Entzündungsgeschehens zur Einleitung der adaptiven Immunabwehr fördernd auf die Mobilisierung der neutrophilen Granulozyten und Dendritischen Zellen (Murphy and Weaver, 2018). TNF- α ist wie weitere Marker zurzeit in der Testung, wobei die Wertigkeit für die Diagnostik der EOS noch nicht zu beurteilen ist (Arnon et al., 2007, Koch et al., 2011, Schelonka et al., 2011). Im Vergleich zu den Zytokinen IL-6 und IL-8 scheint es jedoch weniger spezifisch (Messer et al., 1996, Berner et al., 1998, Dollner et al., 2001).

Oberflächenmarker, die sogenannten Cluster Of Differentiation-Moleküle (CD-Moleküle), sind membrangebundene Glykoproteine, die biochemisch oder funktionell in Gruppen eingeteilt werden. CD11b wird von Monozyten und neutrophilen Granulozyten und CD64 von neutrophilen Granulozyten in geringer Anzahl exprimiert (Ohls and Maheshwari, 2012). Nach der Stimulation der Immunzellen durch Pathogene steigt die jeweilige Expression der CD-Moleküle an (Mishra et al., 2006, Nupponen et al., 2001). Aufgrund der Expressionsmuster können dann Rückschlüsse auf die Immunantwort und somit das Vorliegen einer Sepsis gezogen werden. Ein großer Vorteil dieser Marker ist ein schnelles Vorliegen der Ergebnisse und die geringe Menge an Probenmaterial, die zur Untersuchung benö-

tigt wird (ca. 0,05ml pro Marker). Jedoch kann eine Bestimmung nur über eine Durchflusszytometrie geschehen, die in der Routine noch nicht jeder Klinik zur Verfügung steht (Bhandari et al., 2008, Streimish et al., 2012). Für die Diagnostik einer EOS liegt die Sensitivität und Spezifität von CD11b bei 86,3%-100% bzw. 100%, von CD64 bei 96% bzw. 81% (Turunen et al., 2005, Ng, 2004b, Nupponen et al., 2001, Weirich et al., 1998, Ng et al., 2004, Streimish et al., 2012, Mishra et al., 2006, Simms and D'Amico, 1995).

2.9 Interleukin-6 und die Early-Onset-Sepsis

Zahlreiche proinflammatorische Interleukine wie das IL-6 lassen sich mit der Pathogenese einer Sepsis in Verbindung bringen. IL-6 gehört zu der Gruppe der Zytokine. Diese sind kleine (ca. 25 kDA) lösliche Proteine, die auf einen Reiz hin von unterschiedlichen Körperzellen ausgeschüttet werden und bereits im Piko- bis Nanobereich immunmodulatorisch wirksam sind, indem sie an spezifische Rezeptoren binden. Aufgrund ihrer molekularen Struktur lassen sie sich in Hauptfamilien einteilen. Hierbei unterteilt man die Interferone, die IL-1-, die TNF- und die Hämatopoetinsuperfamilie. Zu der großen Hämatopoetinsuperfamilie gehören neben den Wachstums- und Differenzierungsfaktoren wie beispielsweise das Erythropoetin auch das IL-6.

IL-6 wird in der Immunantwort eine besondere Rolle zugeteilt. So ist es nicht nur Bestandteil des angeborenen Immunsystems, sondern trägt auch zur Ausbildung des erworbenen Immunsystems bei. Nach einer Läsion im Gewebe, die durch verschiedene Ursachen wie Infektionen durch Mikroorganismen, Traumata, Operationen ausgelöst werden kann, kommt es zu einer akuten lokalen inflammatorischen Reaktion. Über die Interaktion von Toll-Like-Rezeptoren (TLR) und exogenen Pathogenen, wird eine Sekretion von IL-6, IL-1 und TNF- α in aktivierten Makrophagen und Monozyten ausgelöst. IL-6 vermittelt dann die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark und bestimmten Bereichen der Blutgefäße und führt somit zur Leukozytose im peripheren Blut. Ziel ist es, die begonnene Inflammation unter Kontrolle zu halten und einzudämmen, während sich die adaptive Immunantwort entwickeln kann. Neben den wichtigen lokalen Effekten, bewirkt IL-6 im Organismus auch zentrale Reaktionen, die zur Immunabwehr beitragen. Hierzu gehören die Erhöhung der Körpertemperatur, das Auslösen der Akute-Phase-Reaktion (beides auch in Kombination mit TNF- α , IL-1 β), die Diffe-

renzung von CD4 positiven T-Lymphozyten und die Stimulation der Antikörper-Produktion. Die Erhöhung der Körpertemperatur wird durch die Expression des Enzyms Cyclooxygenase 2 und die daraus resultierende Sekretion von Prostaglandin E2 ausgelöst. Die Wirkung auf den Hypothalamus führt zur Metabolisierung von braunem Fettgewebe und Vasokonstriktion (Zurückhaltung von Wärme), was zur verstärkten Hitzeerzeugung dient. Ziel ist vor allem die Abtötung der Krankheitserreger, da diese meistens besser bei niedrigeren Temperaturen wachsen. Adaptive Immunantworten sind zudem bei höheren Temperaturen intensiver. Durch Auslösen der Akuten-Phase-Reaktion kommt es durch Stimulation der Hepatozyten zur Veränderung bestimmter Plasmaproteinspiegel. Während einige Konzentrationen von Plasmaproteinen absinken, werden spezifische Akute-Phase-Proteine deutlich erhöht sezerniert. Hierzu gehört zum Beispiel das CRP (Du Clos, 2000, Gabay and Kushner, 1999, Jaye and Waites, 1997, Murphy and Weaver, 2018).

IL-6 wird von zahlreichen Zellen wie T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Fibroblasten, Keratinozyten, Endothelzellen, Mesangiumzellen, Adipozyten und einigen Tumorzellen sezerniert (Dong and Speer, 2015, Jaye and Waites, 1997). Bei gesunden Probanden finden sich niedrige bis kaum messbare IL-6-Konzentrationen im Serum, wohingegen bei einer Inflammation Werte zwischen 1-5pg/ml bis hin zu einer Konzentration im Bereich von einigen µg/ml gemessen werden können (van Deventer et al., 1990). Bei der Interpretation dieser Werte muss jedoch auch ein physiologischer Anstieg während der erste Lebenstage sowie das jeweilige Gestationsalter berücksichtigt werden, da sich die Normwerte bei Frühgeborenen und Reifgeborenen unterscheiden (Chiesa et al., 2001). Zudem erlauben erhöhte Konzentrationen keine differentialdiagnostischen Rückschlüsse. Eine Erhöhung der Werte spricht zwar für einen generellen Entzündungsprozess, ursächlich kann hierfür neben Pathogenen jedoch ebenfalls eine Gewebshypoxie bei Gewebstrauma sein. Hier erfolgt die IL-6-Sekretion dann vor allem aus nicht immunologischen Zellen, wie Endothelzellen (Ng and Lam, 2006, Nishimoto and Kishimoto, 2006, Song and Kellum, 2005). Ein großer Vorteil ist die frühzeitige Erhöhung von IL-6 im Serum im Vergleich zu CRP nach Pathogenkontakt. Damit stellt IL-6 besonders in der Frühphase einer Infektion einen hochsensitiven Marker mit einer Sensitivität von 89% und einem NPW von 91% dar. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit sinkt die Sensitivität jedoch bereits nach 24 Stunden auf 67% und

nach 48 Stunden auf 58% ab (Mehr and Doyle, 2000, Buck et al., 1994, Mishra et al., 2006). Obwohl IL-6 als klinischer Entzündungsmarker in der Neonatologie verwendet wird, existiert weiterhin kein allgemein gültiger Cut-off-Wert (Meem et al., 2011). Laut Literatur liegen die oberen Grenzwerte des Referenzbereiches bei einem gesunden Neugeborenen zwischen 50 bis 100pg/ml (Buck et al., 1994, Monneret et al., 1997). Leitlinien empfehlen für eine Diagnosestellung aktuell eine Kombination von IL-6 als frühen sensitiven Marker in Kombination mit CRP als späten spezifischen Marker (Dollner et al., 2001, Ng, 2004b).

2.10 Therapie der Early-Onset-Sepsis

Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Therapie bei klinischem Verdacht einer EOS ist der frühzeitige Beginn einer antibiotischen Therapie nach Blutabnahme und Beimpfung der Blutkulturen, da es häufig schnell zu fulminanten Verläufen kommen kann. Zudem ist es wichtig, bei der kalkulierten Antibiotikatherapie die individuelle Anamnese des Neugeborenen, der Mutter sowie der aktuellen lokalen Epidemiologie der Erreger der Umgebung anzupassen (Vergnano et al., 2011, Speer and Gahr, 2013) .

Die empirisch antibiotische Therapie sollte gegen das Erregerspektrum von GBS, E. coli, anderen Enterobakterien, *Listeria monocytogenes*, Enterokokken und klinikspezifischen Erregern wirksam sein. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass *Listerien* und Enterokokken nicht von Cephalosporinen erfasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, den Manifestationszeitpunkt zu beachten, um Schlussfolgerungen auf das Erregerspektrum zu erlangen. Es kann keine einheitliche Richtlinie für eine bestimmte Antibiotikakombination gegeben werden. Es sollten jedoch immer Kombinationen aus Antibiotika eingesetzt werden, die ein breites Erregerspektrum erfassen. Beispiele für klinisch angewandte antibiotische Therapiemöglichkeiten sind eine Kombination eines Aminopenicillins (zum Beispiel Ampicillin) oder eines Acylaminopenicillins (zum Beispiel Mezlocillin, Piperacillin) mit einem Aminoglykosid (meist Gentamicin). Eine andere Möglichkeit ist die Kombination eines Cephalosporins der Gruppe 2 (zum Beispiel Cefuroxim) oder 3 (zum Beispiel Cefotaxim oder Ceftriaxon) mit einem Acylaminopenicillin plus evtl. einem Aminoglykosid. Amino- und Acylpenicilline gehören als Penicilline zu den Beta-Lactam-Antibiotika und weisen eine gute Wirksamkeit gegen Streptokokken, Entero- und Pneumokokken, *Listerien*, *Neisserien*, Enterobakterien wie E. coli, Klebsiellen, *Proteus* und

auch gegen *Haemophilus influenzae* auf. Es besteht jedoch eine Unwirksamkeit gegenüber Bakterien, die das Enzym Betalaktamase ausbilden, insbesondere sind dies die meisten Staphylokokken. Hier bietet sich Cefuroxim als wirksames Antibiotikum an, das weitgehend betalaktamaseresistent ist und neben betalaktamasebildende Staphylokokken auch eine gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Stäbchen und Streptokokken der Gruppe A und B aufweist. *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken, Listerien, Mykoplasmen, Chlamydien und Mykobakterien sind jedoch resistent gegenüber Cefuroxim. Zu beachten ist zudem eine mögliche Resistenz von Gramnegativen Erregern (z.B. *E. coli*) gegenüber Ampicillin (bis zu 80%) und seinen Derivaten Piperacillin oder Mezlocillin (Berner, 2013, Stoll et al., 2011, et al., 2019). Sobald ein mikrobiologisches Resistogramm der Erreger vorliegt, muss die Therapie angepasst und ggf. zügig deeskaliert werden (Patel et al., 2009). Bei Vorliegen von negativen Blutkulturen und negativen klinischen sowie keinen laborchemischen Infektionszeichen empfiehlt die britische Leitlinie der National Initiative of Health and Care Excellence, die kalkulierte Antibiotikatherapie nach 36 Stunden zu beenden, die US-Amerikanischen Leitlinien empfehlen, nach 48 Stunden die Antibiotika sofort abzusetzen (National Collaborating Centre for and Children's, 2012, Mukherjee et al., 2015, Polin et al., 2014, Polin et al., 2012). Eine serielle Bestimmung des CRP-Wertes kann während der Therapie Hinweise auf das Ansprechen geben und sollte 24 Stunden nach Therapiebeginn kontrolliert werden (Ehl et al., 1997, Pourcyrus et al., 1993). Bei vorliegender Sepsis mit positiver Blutkultur sollte die Therapie 7 bis 10 Tage andauern, bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* 14 Tage (Chowdhary et al., 2006). Darüber hinaus sind neben einer antibiotischen Therapie begleitende Maßnahmen zur Stabilisierung der Vitalparameter wichtig (Gerdes, 2004).

2.11 Prognose und Komplikationen

Für die Prognose sind vor allem das Ausmaß und die Dauer der Infektion entscheidend. Besonders bei unreifen Frühgeborenen besteht eine Assoziation zwischen der erworbenen Infektion und einer inflammatorischen Folgeerkrankung, die mit Hirnblutungen, periventrikulärer Leukomalazie, bronchopulmonaler Dysplasie, mit einem schlechten neurokognitiven Entwicklungszustand und Zerebralparese einhergehen kann (Stoll et al., 1996a, Klinger et al., 2010, Adams-Chapman and Stoll, 2006, Berner, 2013).

3 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen

3.1 Begründung der vorliegenden Untersuchung und Zielsetzung

Um Neugeborene mit einer EOS frühzeitig zu identifizieren und die Anzahl unnötiger empirisch antibiotisch behandelter Neugeborenen zu reduzieren, ist ein schneller und genauer diagnostischer Test notwendig. Aktuell gibt es keinen diagnostischen Test oder Biomarker, der eine ausreichend hohe diagnostische Genauigkeit für eine frühzeitige Diagnosestellung aufweist. Die Kombination des frühsensitiven IL-6 und spätspezifischen CRP-Wertes nach 12 bis 24 Lebensstunden, weist aktuell eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik der EOS auf als eine Bestimmung der Werte alleine. Ein Beginn der antibiotischen Therapie erst 12 Stunden nach klinischem Verdacht kann jedoch bereits zu spät sein, um einen fulminanten klinischen Verlauf der EOS zu verhindern. Ebenso existiert keine einheitliche Angabe für einen IL-6 Cut-Off-Wert. Eine Zielstellung der Arbeit war es daher, einen klinisch anwendbaren Cut-Off-Wert für die Diagnostik einer EOS zu bestimmen. Im Weiteren wird die diagnostische Genauigkeit von IL-6 in Kombination mit weiteren perinatalen Parametern innerhalb der ersten zwei Lebensstunden zur Diagnostik der EOS bewertet.

3.2 Fragestellung und Hypothesen

Im Rahmen der Studie wurden auf Grundlage des bisherigen Forschungsstandes folgende Fragestellung und Hypothese aufgestellt, die im Nachfolgenden empirisch untersucht wurden:

Fragestellung: Lässt sich durch die Kombination von IL-6 mit weiteren neonatalen und maternalen Parametern die diagnostische Genauigkeit bei der EOS erhöhen?

Hypothese: Durch die Kombination von IL-6 mit neonatalen und maternalen Parametern lässt sich die Sensitivität und/oder Spezifität der Diagnostik von EOS erhöhen.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Grundlage der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie bilden Daten der Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin sowie der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) dar. Hierfür wurden Parameter aller frühgeborenen Neugeborenen zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 30. Juni 2016 mit einem Geburtsgewicht <2000g und zugehörige Parameter der Mütter erhoben.

4.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Nach Genehmigung der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburgs, wurden die Daten der Neugeborenen retrospektiv aus den digitalen medizinischen Akten (Soarian®, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) entnommen. Hierbei wurden demographische Daten sowie relevante Parameter und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis erhoben. Folgende neonatale Parameter waren hierbei relevant:

- Geburtsgewicht
- Gestationsalter
- Geschlecht
- APGAR-Score nach 5min
- Benötigte Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden
- Laborwerte (Differentialblutbild, CRP, IL-6)

Die erforderlichen, im Folgenden aufgeführten maternalen Daten und Parameter, wurden mithilfe des Programms ViewPoint Gyn® (GE Healthcare, Freiburg Deutschland) ermittelt:

- Alter
- Vorliegen eines Schwangerschaftshypertonus
- Durchgeführte antenatale Kortikosteroidtherapie zur Lungenreifeinduktion
- GBS-Status
- Intrapartale Antibiotikaprophylaxe (IAP)
- Zeitliches Intervall zwischen Blasensprung und Geburtseintritt
- Fruchtwasserqualität

- Max. Entzündungsparameter 24h vor Geburt (Leukozyten, CRP)
- Max. peripartale Temperatur
- Geburtsmodus

Patientenbezogene Ausschlusskriterien der Neugeborenen waren:

- Geburtsgewicht >2000g
- Kongenitale Fehlbildungen in der Fallgruppe
- Perinatale Hypoxie/Asphyxie
- Strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen
- Konnatale Virusinfektionen
- Geburt in einer Fremdklinik

Diese Daten wurden anonymisiert und in einer Datenbank verwaltet. Eine Einteilung der Patienten erfolgte retrospektiv in eine Gruppe „Neugeborene mit Infektion“ (Fallgruppe) und eine Gruppe „Neugeborene ohne Infektion“ (Kontrollgruppe). Neugeborene mit einer positiven Blutkultur oder einem CRP-Wert ≥ 5 mg/l innerhalb der ersten 72 Lebensstunden und mindestens zwei der folgenden klinischen Symptome stellten die Fallgruppe der Patienten mit einer EOS dar:

- Temperaturinstabilität ($>38,5$ °C oder $<36,0$ °C)
- Respiratorische Symptome (Tachypnoe >60 /min, Apnoe, Einziehungen, Nasenflügeln, Zyanose, Atemnot)
- Kardiovaskuläre Symptome (arterielle Hypotonie, Tachy- oder Bradykardie >180 /min bzw. <100 /min)
- Neurologische Symptome (Lethargie, Irritabilität, Krämpfe)
- verlängerte Rekapillarierungszeit (>2 Sekunden)
- abdominelle Symptome (Erbrechen, schlechte Nahrungsaufnahme, Blähungen)

Eine Kontrollgruppe von Neugeborenen, die nicht die Kriterien einer EOS erfüllten, wurde anhand passendem Gestationsalter und Geburtsgewicht generiert.

4.3 Bestimmung der Laborparameter

Im Zuge der klinischen Versorgung von Frühgeborenen erfolgte direkt nach Geburt die Bestimmung eines Differentialblutbildes sowie der CRP- und IL-6-Konzentrationen im Blut. Die Bestimmung der Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten erfolgte über das Hämatologie-System ADVIA 2120 (Siemens Healthcare,

Erlangen, Deutschland). Eine Differenzierung der Leukozyten erfolgte durch manuelle mikroskopische Auszählung und Differenzierung mit einem Auflichtmikroskop. Die Analyse von CRP erfolgte über partikelverstärkte Immunonephelometrie (Dimension Vista 1500, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die IL-6 Konzentration wurde über einen Elektrochemilumineszenz Assay (Cobas e 411, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt.

4.4 Statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte über Microsoft Excel Version 15.36 für Macintosh. Für die statistische Auswertung der Daten wurde Statistical Package For The Social Sciences (SPSS) Version 24.0 (IBM, Chicago, USA) für Macintosh genutzt.

Für metrische und kategoriale Variablen wurden Mittelwerte (M), Standardabweichungen (engl. Standard Deviation, SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) sowie der Median (Med) und die Interquartilrange (IQR) zwischen dem 1. und 3. Quartil ermittelt.

Neben der deskriptiven Statistik zur Darstellung patientenbezogener Variablen wurden weitere statistische Methoden zur Überprüfung von Zusammenhängen, Unterschieden und Hypothesen verwendet, die im Folgenden genannt werden.

Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme der untersuchten Größen wurde im Rahmen der Untersuchung der Shapiro-Wilk-Test herangezogen. Wurde für metrische Variablen eine Normalverteilung bestätigt, so wurde zur Analyse der Gruppen ein T-Test verwendet. Der T-Test prüft, ob die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind. Wurde eine Normalverteilungsannahme hingegen verletzt, so wurde zur Unterschiedstestung von mindestens ordinalskalierten Variablen das nichtparametrische Äquivalent des T-Tests für unabhängige Stichproben, der Mann-Whitney-U Test (engl. Wilcoxon Rank-Sum Test, WRS) verwendet. Dieser Test prüft für unabhängige Stichproben, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind. Um eine Überprüfung der Häufigkeiten kategorialer Variablen in den einzelnen Gruppen durchzuführen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen. Dieser Test wird auch als Kontingenzanalyse bezeichnet und prüft, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang besteht. Hierbei werden die beobachteten Häufigkeiten mit theoretisch erwarteten Häufigkeiten verglichen und anschließend die Stärke

und die Richtung des Zusammenhangs ermittelt. Hatten mehr als 20% der Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Mit Hilfe von bivariaten Analysen wurden die Parameter, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufweisen, weiter untersucht, um die Aussagekraft als Risikofaktor im Zusammenhang mit der EOS zu bestimmen. Hierzu wurde das Chancenverhältnis (engl. Odds Ratio, OR) (vgl. Formel 4.1) als statistische Maßzahl mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) verwendet und basierend auf den Daten der Vierfeldertafel berechnet (vgl. Tabelle 4.1). Die OR ist ein Maß der Effektstärke und beschreibt die Stärke des Zusammenhangs bzw. die Unabhängigkeit zweier Variablen, in diesem Fall den Zusammenhang zwischen der signifikanten Variablen als Risikofaktor und der Entwicklung einer EOS.

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} \quad (4.1)$$

Tabelle 4.1: Vierfeldertafel OR

	Anzahl Personen mit Risikofaktor	Anzahl Personen ohne Risikofaktor
EOS positiv	a	b
EOS negativ	c	d

Eine OR von 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis.

Eine OR > 1 bedeutet, dass die Chancen der ersten Gruppe größer sind.

Eine OR < 1 bedeutet, dass die Chancen der ersten Gruppe kleiner sind.

Um die Aussagekraft signifikanter Variablen in der Diagnose der Neugeborenen-sepsis zu untersuchen, wurde die Analyse von Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC) als statistisches Verfahren genutzt. Hierbei wird für jeden Wert der signifikanten Variable die Sensitivität (y) gegen 1-Spezifität (x) in einem (x,y)-Koordinatensystem aufgetragen (vgl. Abbildung 4.1). Es resultiert typischerweise eine gekrümmte, aufsteigende Treppenfunktion, die stets durch die Wertepaare (0,0) und (1,1) verläuft. Ein Maß für die Güte des Tests stellt die Fläche unter der Kurve, die Area Under The Curve (AUC) dar. Diese kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine genauere Güte anzeigt. Im Falle einer

Zufallsvorhersage beträgt der Wert der Fläche 0,5. Je präziser die Vorhersagegüte ist, desto mehr nähert sich die AUC dem Wert 1 an. Ab einem Wert von 0,7 geht man von einer annehmbaren Vorhersagegüte der Variablen aus.

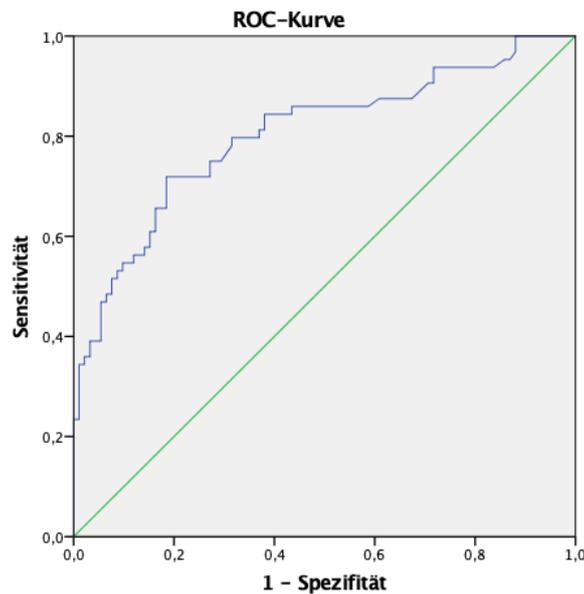


Abbildung 4.1: Beispieldiagramm ROC-Kurve

Unter zur Hilfenahme des Youden-Index kann die ROC-Kurve zur Bestimmung optimaler diagnostischer Cut-Off-Werte genutzt werden. Der Wert, für den der Youden-Index maximal wird und bei dem somit die Summe von Sensitivität und Spezifität am größten ist, zeichnet sich durch denjenigen Punkt in der ROC-Kurve aus, an dem das Lot auf die Hauptdiagonale den größten Abstand anzeigt. Rechnerisch lässt sich dieser Punkt auch über den Youden-Index bestimmen (vgl. Formel 4.2).

$$\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1 \quad (4.2)$$

Grundsätzlich entspricht der optimale Cut-Off-Wert einer Variablen demjenigen Wert, für den der Youden-Index maximal ist. Hierbei ist allerdings immer die zu betrachtende Fragestellung zu berücksichtigen. So können individuell angepasste Werte der Sensitivität und Spezifität klinisch relevanter sein als der berechnete Wert basierend auf der Maximierung des Youden-Index.

Die Berechnung der Youden-Indices wurde für den optimalen Cut-Off-Wert von IL-6 im Rahmen der ROC-Analyse angewendet. Für die weiteren signifikanten Variablen wurden etablierte Cut-Off-Werte aus der Literatur angewendet. Anschlie-

ßend wurden diese Werte jeweils mit dem optimalen IL-6 Cut-Off-Wert kombiniert und die zugehörige Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und diagnostische Genauigkeit (Accuracy) berechnet (vgl. Tabelle 4.2) (vgl. Formel 4.3-4.8). Als Signifikanzniveau wird bei allen statistischen Tests $\alpha=0,05$ festgelegt.

Tabelle 4.2: Vierfeldertafel

	Krankheit liegt vor	Krankheit liegt nicht vor
Test positiv	a (richtig positiv)	b (falsch negativ)
Test negativ	c (falsch positiv)	d (richtig negativ)

$$Sen = \frac{a}{a+c} \quad (4.3)$$

$$Spez = \frac{d}{b+d} \quad (4.4)$$

$$Pre = \frac{a+c}{a+b+c+d} \quad (4.5)$$

$$PPW = \frac{Sen \cdot Pre}{(Sen \cdot Pre + (1 - Spe) \cdot (1 - Pre))} \quad (4.6)$$

$$NPW = \frac{Spe \cdot (1 - Pre)}{(Spe \cdot (1 - Pre) + (1 - Sen) \cdot Pre)} \quad (4.7)$$

$$Accuracy = \frac{a+d}{(a+d)+(c+b)} \quad (4.8)$$

4.5 Ethik-Votum

Dem Studiendesign wurde am 10.04.2017 mit der Bearbeitungsnummer PV5429 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg zugestimmt.

5 Ergebnisse

5.1 Datenbasis, Charakterisierung der Stichprobe und statistische Bewertung

In dem untersuchten Zeitraum erfüllten 67 von 1200 lebendgeborenen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <2000g die Kriterien für eine Neugeborenenensepsis. Diese Kohorte stellte die Fallgruppe (n=67) dar. Eine zugehörige Kontrollgruppe mit 115 Probanden (n=115) wurde anhand passendem Geburtsgewicht und Gestationsalter festgelegt. Die Prävalenz der EOS bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug 5,6%, bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 bis 1999g 4,6% und 9,0% bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <1000g.

Die Studienpopulation bestand im Gesamtkollektiv zu 47% aus weiblichen und zu 53% aus männlichen Neugeborenen. In der Fallgruppe fanden sich 26 weibliche Neugeborene (39%) und 59 in der Kontrollgruppe (51%). Somit stellte sich bei der Geschlechterverteilung der Gruppen ein ausgeglichenes Verhältnis dar ($p=0,103$) (vgl. Tabelle 5.1).

Der Median des Geburtsgewichts der Neugeborenen lag im gesamten Untersuchungskollektiv bei 1226g (IQR: 920-1488) und unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,331$). In der Fallgruppe lag der Mittelwert des Geburtsgewichts bei 1233g (IQR: 890-1673) und in der Kontrollgruppe bei 1215g (IQR: 920-1415). 71 Neugeborene (39%) wiesen ein Geburtsgewicht <1000g auf. Hierbei fanden sich 25 (37%) Neugeborene in der Fall- und 46 (40%) in der Kontrollgruppe. Des Weiteren waren 73 Neugeborene (40%) mit einem Geburtsgewicht zwischen 1001 bis 1500g zu finden, davon 21 (31%) in der Fall- und 52 (45%) in der Kontrollgruppe. Bei einem Geburtsgewicht zwischen 1501 und 2000g fanden sich 38 Neugeborene (21%), mit einer Aufteilung von 21 Neugeborenen (31%) in der Fall- und 17 Neugeborenen (15%) in der Kontrollgruppe.

Der Median des Gestationsalters im Gesamtkollektiv betrug 29,7 Wochen (IQR: 27,5-31,6) und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant in den beiden Gruppen ($p=0,426$). In der Fallgruppe lag der Median bei 29,1 Wochen (IQR: 27,3-31,6) und in der Kontrollgruppe bei 29,9 Wochen (IQR: 27,9-31,9). 51 Neugeborene (28%) wurden vor der 28. SSW geboren. Hierbei fanden sich 21 (31%) Neugeborene in der Fall- und 30 (26%) in der Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden 95 Neugebo-

rene (52%) zwischen der 28. und 32. SSW geboren, davon 35 (52%) in der Fall- und 60 (52%) in der Kontrollgruppe. Bei einem Gestationsalter >32. SSW fanden sich 36 Neugeborene (20%), mit einer Aufteilung von 11 Neugeborenen (16%) in der Fall- und 25 Neugeborenen (22%) in der Kontrollgruppe.

Der größte Teil der Neugeborenen von 150 (82%) wurde per Sectio caesarea entbunden. In der Fallgruppe fanden sich 53 Neugeborenen (79%) und 97 (84%) in der Kontrollgruppe. Der Geburtsmodus unterschied sich somit nicht signifikant in den Gruppen ($p=0,37$).

Von insgesamt 182 in die Studie eingeschlossener Mütter lag der Median des maternalen Alters im Gesamtkollektiv bei 33,3 Jahren (IQR: 30,6-37,8), in der Fallgruppe im Median bei 33,5 Jahren (IQR: 30,7-38,8) und in der Kontrollgruppe bei 32,5 Jahren (IQR: 29,8-37,3). Hinsichtlich des Alters unterschieden sich die Mütter, bei denen die Kinder eine EOS entwickelten, nicht signifikant von den Müttern, deren Kinder keine EOS entwickelten ($p=0,410$).

Tabelle 5.1: Deskriptive Statistik

Parameter			Gesamtkollektiv <i>n</i> = 182	Neugeborene mit Infektion <i>n</i> = 67	Neugeborene ohne Infektion <i>n</i> = 115	P-Wert
Geschlecht						
weiblich	<i>n</i>	%	85 (47)	26 (39)	59 (51)	0,103 ³
männlich	<i>n</i>	%	97 (53)	41 (61)	56 (49)	0,103 ³
Geburtsgewicht						
	<i>g</i>	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	1226 (920-1488)	1233 (890-1673)	1215 (920-1415)	0,331 ²
< 1000	<i>g</i>	%	71 (39)	25 (37)	46 (40)	
1001-1500	<i>g</i>	%	73 (40)	21 (31)	52 (45)	
1501-2000	<i>g</i>	%	38 (21)	21 (31)	17 (15)	
Gestationsalter						
	<i>Wochen</i>	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	29,7 (27,5-31,6)	29,1 (27,3-31,6)	29,9 (27,9-31,9)	0,426 ¹
< 28	<i>n</i>	%	51 (28)	21 (31)	30 (26)	
28-32	<i>n</i>	%	95 (52)	35 (52)	60 (52)	
> 32	<i>n</i>	%	36 (20)	11 (16)	25 (22)	
Geburtsmodus						
vaginal	<i>n</i>	%	32 (18)	14 (21)	18 (16)	0,370 ²
Sectio	<i>n</i>	%	150 (82)	53 (79)	97 (84)	
maternales Alter						
	<i>Jahre</i>	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	33,3 (30,6-37,8)	33,5 (30,7-38,8)	32,9 (29,8-37,3)	0,410 ¹

n (Anzahl), *Med* (Median), *IQR* (Interquartilrange), * $p < 0,05$

¹ T-Test, ² Mann-Whitney-U Test, ³ Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ⁴ exakter Test nach Fisher

5.2 Beschreibung der Variablen und Untersuchung statistisch signifikanter Unterschiede der Gruppen

Der APGAR-Score ist ein standardisiertes Punkteschema, das postnatal der Vitalitätsbeurteilung des Neugeborenen und der Beurteilung über die Adaptation in der extrauterinen Umgebung dient. Im Punktesystem werden Hautkolorit, Herzfrequenz, Reflexe, Tonus und Atmung beurteilt und durch Zuweisung von 0 bis maximal 3 Punkte klassifiziert. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde der APGAR-Score nach 5 Minuten bewertet, da dieser für das Outcome im Sinne einer Überlebenschance und guter Adaptation des Kindes am aussagekräftigsten scheint (APA 2006, Casey et al., 2001). Im Gesamtkollektiv lag der Median des 5 Minuten APGAR-Scores bei 8 (IQR: 7-9) (vgl. Tabelle 5.2). In der Fallgruppe betrug der Median 8 (IQR: 7-8), in der Kontrollgruppe 8 (IQR: 7-9). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Im Gesamtkollektiv wurden 83 Neugeborene (46%) innerhalb der ersten 2 Lebensstunden intubiert. Hierbei fanden sich 49 (73%) in der Fall- und 34 (30%) in der Kontrollgruppe. Es zeigten sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Tabelle 5.2: Übersicht neonatale Variablen

Parameter			Gesamtkollektiv	Neugeborene mit Infektion	Neugeborene ohne Infektion	P-Wert
	<i>n</i>	%	<i>n</i> = 182	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 115	
5 Minuten APGAR-Score	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)		8 (7-9)	8 (7-8)	8 (7-9)	< 0,001 ^{2*}
Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden	<i>n</i>	%	83 (46)	49 (73)	34 (30)	< 0,001 ^{3*}

n (Anzahl), *Med* (Median), *IQR* (Interquartilrange), * $p < 0,05$

² Mann-Whitney-U Test, ³ Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die maximale Anzahl der Leukozyten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden betrug bei allen Neugeborenen im Median $9,5 \times 10^9/l$ (IQR: 6,7-12,7), wobei sie in der Fallgruppe im Median mit $7,8 \times 10^9/l$ (IQR: 5,5-11,5) insgesamt niedriger lag als in der Kontrollgruppe mit $10,1 \times 10^9/l$ (IQR: 7,4-13,1) (vgl. Tabelle 5.3). Dieser Unterschied in den Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,019$).

Nicht statistisch signifikant war der Unterschied der Gruppen in der maximalen Anzahl der Thrombozyten der Neugeborenen innerhalb der ersten 72h Lebens-

stunden ($p=0,227$). Der Median im Gesamtkollektiv lag bei $198 \times 10^9/l$ (IQR: 150-253). In der Fallgruppe fanden sich im Median $179 \times 10^9/l$ (IQR: 137-256) und in der Kontrollgruppe $207 \times 10^9/l$ (IQR: 153-251).

Ebenso waren die Parameter neutrophile Granulozyten und neutrophile unreife Granulozyten nicht statistisch signifikant ($p=0,825$) ($p=0,123$). Der Median im Gesamtkollektiv betrug 2,2% neutrophile Granulozyten (IQR: 1,2-5,2) und in der Fall- (IQR: 1,0-5,8) und Kontrollgruppe ebenfalls 2,2% (IQR: 1,5-4,2). Bei den neutrophilen unreifen Granulozyten ergab sich ein Median von 0,03% (IQR: 0,0-1,0) im Gesamtkollektiv und ein Median von 0,05% in der Fall- (IQR: 0,0-4,5) und 0,00% in der Kontrollgruppe (IQR: 0,0-1,0). Der Parameter neutrophile segmentkernige Granulozyten unterschied sich signifikant in den Gruppen ($p=0,002$). Im Gesamtkollektiv lag der Median bei 0,8% (IQR: 0,2-29,0), in der Fallgruppe bei 0,3% (IQR: 0,2-14,5) und in der Kontrollgruppe bei 16,5% (IQR: 0,5-35,0).

Die Parameter I/T-Quotient ($p<0,001$), CRP ($p<0,001$) und IL-6 ($p<0,001$) waren statistisch signifikant unterschiedlich innerhalb der Gruppen. Der Median des I/T-Quotienten lag im Gesamtkollektiv bei 0,05 (IQR: 0,00-0,22) mit einem Median von 0,11 (IQR: 0,00-0,32) in der Fall- und 0,00 (IQR: 0,00-0,12) in der Kontrollgruppe.

Der Median von CRP lag sowohl im Gesamtkollektiv bei 2,0 mg/l (IQR: 2,0-17,8), als auch in der Fallgruppe (IQR: 11,0-34,5) und in der Kontrollgruppe (IQR: 2,0-2,0).

Für den IL-6-Wert fand sich ein Median von 29 ng/l (IQR: 6-220) im Gesamtkollektiv und ein Median von 207 ng/l (IQR: 32-1744) in der Fall- und ein Median von 10 ng/l (IQR: 5-45) in der Kontrollgruppe.

Tabelle 5.3: Übersicht laborchemische neonatale Variablen

Parameter			Gesamtkollektiv	Neugeborene mit Infektion	Neugeborene ohne Infektion	P-Wert
			n = 182	n = 67	n = 115	
Leukozyten	$\times 10^9$ //	Med (IQR)	9,5 (6,7-12,7)	7,8 (5,5-11,5)	10,1 (7,4-13,1)	0,019 ^{2*}
Thrombozyten	$\times 10^9$ //	Med (IQR)	198 (150-253)	179 (137-256)	207 (153-251)	0,227 ²
Neutrophile Granulozyten	%	Med (IQR)	2,2 (1,2-5,2)	2,2 (1,0-5,8)	2,2 (1,5-4,2)	0,825 ²
Neutrophile unreife Granulozyten	%	Med (IQR)	0,03 (0,0-1,0)	0,05 (0,0-3,5)	0,00 (0,0-1,0)	0,123 ²
Neutrophile segmentkernige Granulozyten	%	Med (IQR)	0,8 (0,2-29,0)	0,3 (0,2-14,5)	16,5 (0,5-35,0)	0,002 ^{2*}
I/T-Quotient		Med (IQR)	0,05 (0,00-0,22)	0,11 (0,00-0,32)	0,00 (0,00-0,12)	< 0,001 ^{2*}
CRP	mg/l	Med (IQR)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-8,0)	2,0 (2,0-2,0)	< 0,001 ^{2*}
IL-6	ng/l	Med (IQR)	29 (6-220)	207 (32-1744)	10 (5-45)	< 0,001 ^{2*}

n (Anzahl), Med (Median), IQR (Interquartilrange), * p < 0,05

² Mann-Whitney-U Test, ³ Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die Zeitspanne zwischen Eintritt des Blasensprungs bis zur Geburt betrug bei allen Geburten im Median 0,5 Stunden (IQR: 0,0-43,1), wobei sie in der Fallgruppe im Median mit 14,2 Stunden (IQR: 0,02-203) insgesamt höher lag als in der Kontrollgruppe mit 0,1 Stunden (IQR: 0,02-9,2). Dieser Unterschied in den Gruppen war statistisch signifikant (p=0,037) (vgl. Tabelle 5.4).

Ebenso fand sich bei der intrapartalen Antibiotikaphylaxe (IAP) ein statistisch signifikanter Unterschied in den Gruppen (p<0,001). Im Gesamtkollektiv bekamen 127 Mütter (71%), in der Fallgruppe 58 (89%) und in der Kontrollgruppe 69 (60%) eine IAP verabreicht.

Nicht statistisch signifikant war der Unterschied der Gruppen im GBS-Status (p=0,824). 173 Mütter (95%) wiesen insgesamt einen negativen oder unbekanntem GBS-Status auf, 64 (96%) fanden sich davon in der Fall- und 109 (95%) in der Kontrollgruppe.

Ebenso fand sich für die Variablen Schwangerschaftshypertonus (p=0,261) und antenatale Kortikosteroidtherapie zur Lungenreifeinduktion (p=0,186) kein statis-

tisch signifikanter Unterschied in den Gruppen. Im Gesamtkollektiv der Mütter wiesen 43 (24%) einen Schwangerschaftshypertonus auf. Hiervon fanden sich 12 (19%) in der Fall- und 31 (27%) in der Kontrollgruppe. 169 Müttern (93%) wurde eine antenatale Kortikosteroidtherapie zur Lungenreifeinduktion verabreicht, 60 Müttern (90%) der Fall- und 109 Müttern (95%) der Kontrollgruppe.

Parameter, die auf eine klinische Chorioamnionitis hinwiesen, sind zum einen trübes Fruchtwasser, perinatal erhöhte Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) sowie Fieber (Uhl, 2017). Bei 10 Geburten (6%) war trübes Fruchtwasser vorzufinden. Hiervon fanden sich 5 (8%) in der Fall- und 5 (5%) in der Kontrollgruppe, wobei der Unterschied in den Gruppen nicht statistisch signifikant war ($p=0,387$). Die perinatalen Parameter max. Temperatur, max. Leukozyten und max. CRP unterschieden sich statistisch signifikant in den Gruppen. Die max. Temperatur bei allen Müttern lag im Median bei 36,7 °C (IQR: 36,3-37,1), wobei sie in der Fallgruppe im Median mit 37,0 °C (IQR: (36,5-37,4) insgesamt höher lag als in der Kontrollgruppe mit 36,6 °C (IQR: 36,2-36,9). Die max. Anzahl der Leukozyten betrug bei allen Müttern im Median 13,6 x10⁹/l (IQR: (11,4-16,3), wobei sie in der Fallgruppe im Median mit 14,8 x10⁹/l ((IQR: 12,7-19,7) insgesamt niedriger lag als in der Kontrollgruppe mit 13,0 x10⁹/l (IQR: 10,5-15,2). Der Median von max. CRP war im Gesamtkollektiv der Mütter 11,5mg/l (IQR: 2,0-24,3), In der Fallgruppe fand sich ein Median von 14,0mg/l (IQR: 5,0-39,5) und in der Kontrollgruppe ein Median von 9,0mg/l (IQR: 2-20).

Tabelle 5.4: Übersicht maternale Variablen

Parameter			Gesamtkollektiv	Neugeborene mit Infektion	Neugeborene ohne Infektion	P-Wert
	<i>n</i>	%	<i>n</i> = 182	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 115	
Schwangerschaftshypertonus	<i>n</i>	%	43 (24)	12 (19)	31 (27)	0,261 ³
Antenatale Kortikosteroidtherapie zur Lungenreifeinduktion	<i>n</i>	%	169 (93)	60 (90)	109 (95)	0,186 ³
intrapartale Antibiotikaprophylaxe	<i>n</i>	%	127 (71)	58 (89)	69 (60)	< 0,001 ^{3*}
Intervall Blasensprung Geburtseintritt	<i>h</i>	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	0,5 (0,0-43,1)	14,2 (0,02-203)	0,1 (0,02-9,2)	0,037 ²
GBS Status negativ/unbekannt	<i>n</i>	%	173 (95)	64 (96)	109 (95)	0,824 ³
Klinische Chorionamnionitis						
verunreinigtes Fruchtwasser	<i>n</i>	%	10 (6)	5 (8)	5 (5)	0,387 ³
max. peripartale Temperatur	<i>C°</i>	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	36,7 (36,3-37,1)	37,0 (36,5-37,4)	36,6 (36,2-36,9)	< 0,001 ^{2*}
max. peripartale Leukozyten	$\times 10^9 / l$	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	13,6 (11,4-16,3)	14,8 (12,7-19,7)	13,0 (10,5-15,2)	0,010 ^{2*}
max. peripartales CRP	<i>mg/l</i>	<i>Med</i> (<i>IQR</i>)	11,5 (2,0-24,3)	14,0 (5,0-39,5)	9,0 (2-20)	0,048 ²

n (Anzahl), *Med* (Median), *IQR* (Interquartilrange), * $p < 0,05$

² Mann-Whitney-U Test, ³ Chi-Quadrat-Test nach Pearson

5.3 Zusammenhang zwischen signifikanten Variablen als Risikofaktoren und der EOS

Im Folgenden wurde mit Hilfe der OR untersucht, ob die signifikant unterschiedlichen Variablen als Risikofaktor im Zusammenhang mit der Entwicklung einer EOS stehen. Hier zeigte sich, dass die Variablen neonatale Leukozyten $>15 \times 10^9/l$ und die intrapartale Temperatur $>38^\circ C$ keine Signifikanz aufwiesen. Ein Zusammenhang dieser Parameter auf die Entwicklung einer EOS war somit nicht gegeben (vgl. Tabelle 5.5).

Tabelle 5.5: Übersicht Berechnung OR statistisch signifikanter Variablen

Parameter	OR (95% KI)	P-Wert
neonatal:		
5 Minuten APGAR-Score ≤ 5	4,4	0,023 *
Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden	6,5	< 0,001 *
Leukozyten > $15 \times 10^9 / l$	1,0	0,969
Neutrophile segmentkernige Granulozyten < 22%	3,1	0,009 *
I/T-Quotient > 0,2	3,7	0,006 *
CRP > 10mg/l	32,9	< 0,001 *
IL-6 > 40ng/l	8,0	< 0,001 *
maternal:		
keine intrapartale Antibiotikaprophylaxe	0,2	< 0,001 *
Intervall Blasensprung Geburtseintritt > 18h	2,4	0,017 *
intrapartale Temperatur > 38°C	4,6	0,304 ⁴
intrapartale Leukozyten > $15 \times 10^9 / l$	2,4	0,018 *
intrapartales CRP > 10mg/l	2,2	0,038 *

OR (Odds Ratio), * p < 0,05

³ Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ⁴ exakter Test nach Fisher

Zusammenfassend ist also ein statistisch signifikanter Unterschied in den Gruppen für die in Tabelle 5.6. dargestellten Variablen festzustellen.

Tabelle 5.6: Übersicht statistisch signifikanter Variablen

Parameter	P-Wert	OR (95% KI)	P-Wert OR
neonatal:			
5 Minuten APGAR-Score ≤ 5	$< 0,001$ ^{2*}	4	0,023 *
Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden	$< 0,001$ ^{3*}	6	$< 0,001$ *
Neutrophile segmentkernige Granulozyten $< 22\%$	0,002 ^{2*}	3	0,009 *
I/T-Quotient $> 0,2$	0,001 ^{2*}	4	0,006 *
CRP $> 10\text{mg/l}$	$< 0,001$ ^{2*}	33	$< 0,001$ *
IL-6 $> 40\text{ng/l}$	$< 0,001$ ^{2*}	8	$< 0,001$ *
maternal:			
keine intrapartale Antibiotikaprophylaxe	$< 0,001$ ^{3*}	0	$< 0,001$ *
Intervall Blasensprung Geburtseintritt $> 18\text{h}$	0,037 ²	2	0,017 *
intrapartale Leukozyten $> 15 \times 10^9 / \text{l}$	0,010 ^{2*}	2	0,018 *
intrapartales CRP $> 10\text{mg/l}$	0,048 ^{2*}	2	0,038 *

OR (Odds Ratio), * $p < 0,05$

² Mann-Whitney-U Test, ³ Chi-Quadrat-Test nach Pearson

5.4 Diagnostische Genauigkeit von IL-6 in der Diagnostik der EOS

Für die Variablen, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte, wurden im Folgenden aussagekräftige Cut-Off-Werte bestimmt. Für die Variable Intervall Blasensprung Geburtseintritt wurde ein Cut-Off-Wert von 18 Stunden, für den CRP-Wert 10mg/l , für die Leukozytenzahl $15 \times 10^9 / \text{l}$, für die Anzahl an neutrophile segmentkernige Granulozyten $< 22\%$ und für den I/T-Quotienten $0,2$ verwendet (Hornik et al., 2012a, Gerdes, 2004, Illing and Claßen, 2014).

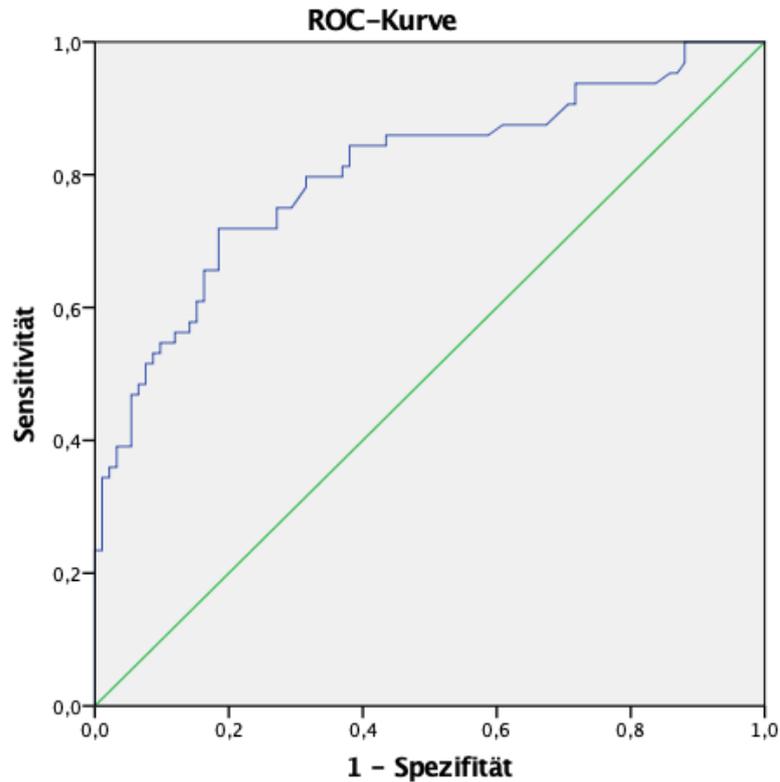


Abbildung 5.1: ROC-Kurve IL-6

Für die IL-6 Konzentration wurde der Youden-Index und eine ROC-Kurve in Hinblick auf das Vorliegen einer EOS mit Hilfe der Sensitivität und Spezifität für verschiedene IL-6 Werte ermittelt (vgl. Abbildung 5.1). Das Maximum des Youden-Index (0,534) für IL-6 lag bei einer Konzentration von 52,8ng/l mit einer Sensitivität von 71,9% und einer Spezifität 81,5%. Das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität ergab sich bei einem gewählten Cut-Off-Wert von 40ng/l (vgl. Tabelle 5.7). Die Sensitivität betrug hier 75,0%, die Spezifität 72,8%, der PPW 14% und der NPW 98%. Bei einem IL-6 Cut-Off-Wert von 20ng/l lag zwar eine höhere Sensitivität mit 84,4% vor, die Spezifität betrug jedoch nur 60,9%, der PPW 11,3% und der NPW 99%. Ein Cut-Off-Wert von 50ng/l wies zwar eine höhere Spezifität von 79,3% auf jedoch nur eine Sensitivität von 71,9%, bei einem PPW von 17,1% und einem NPW von ebenfalls 98%. Die AUC der ROC-Kurve beträgt 0,0804 bei einem KI von 95% und unterstreicht somit die Eignung von IL-6 als diagnostischen Parameter.

Tabelle 5.7: IL-6 Konzentrationen und berechnete Sens, Spez, PPW, NPW

IL-6 Konzentrationen		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
20	ng/l	84,4%	60,9%	11,3%	99,0%
40	ng/l	75,0%	72,8%	14,0%	98,0%
50	ng/l	71,9%	79,3%	17,1%	98,0%

Durch die Kombination von IL-6 mit einer weiteren Variablen, die zuvor als statistisch signifikant bestimmt wurde, konnte die Spezifität auf 80,5%-100% erhöht werden (vgl. Tabelle 5.8). Kombinierte man IL-6 mit einer weiteren zuvor als statistisch signifikant bestimmten Variable so, dass bereits bei einem positiven Ergebnis eines der zwei Faktoren eine EOS diagnostiziert wird, konnte die Sensitivität auf 75,0%-98,2% erhöht werden (vgl. Tabelle 5.9).

Tabelle 5.8: Kombination signifikanter Risikofaktoren mit IL-6 (beide positiv)

Parameter	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Accuracy
IL-6 > 40ng/l und 5 Minuten APGAR-Score ≤ 5	7,9%	97,8%	17,8%	94,7%	61,3%
IL-6 > 40ng/l und Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden	54,7%	84,8%	17,6%	96,9%	72,3%
IL-6 > 40ng/l und Neutrophile segmentkernige Granulozyten < 22%	56,4%	80,5%	14,6%	96,9%	66,7%
IL-6 > 40ng/l und I/T-Quotient > 0,2	36,4%	90,0%	17,7%	96,0%	58,9%
IL-6 > 40ng/l und CRP > 10mg/l	23,4%	100,0%	100,0%	95,7%	68,8%
IL-6 > 40ng/l und Intervall Blasensprung Geburtseintritt > 18h	44,2%	86,8%	16,5%	96,3%	68,3%
IL-6 > 40ng/l und intrapartale Leukozyten > 15x10 ⁹ /l	49,1%	91,5%	25,6%	96,8%	71,4%
IL-6 > 40ng/l und intrapartales CRP > 10mg/l	49,0%	82,4%	14,1%	96,5%	65,7%

Tabelle 5.9: Kombination signifikanter Risikofaktoren mit IL-6 (mindestens einer positiv)

Parameter	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Accuracy
IL-6 > 40ng/l oder 5 Minuten APGAR-Score ≤ 5	75,9%	72,80%	14,5%	98,2%	74,8%
IL-6 > 40ng/l oder Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden	90,2%	43,1%	8,6%	99,0%	66,7%
IL-6 > 40ng/l oder Neutrophile segmentkernige Granulozyten < 22%	98,2%	31,7%	7,9%	99,7%	69,8%
IL-6 > 40ng/l oder I/T-Quotient > 0,2	76,4%	62,5%	10,8%	97,8%	70,5%
IL-6 > 40ng/l oder CRP > 10mg/l	75,0%	71,7%	13,6%	98,0%	73,1%
IL-6 > 40ng/l oder Intervall Blasensprung Geburtseintritt > 18h	78,8%	55,9%	9,6%	97,8%	65,8%
IL-6 > 40ng/l oder intrapartale Leukozyten > $15 \times 10^9 / l$	77,4%	52,5%	8,8%	97,5%	64,3%
IL-6 > 40ng/l oder intrapartales CRP > 10mg/l	90,2%	43,1%	8,6%	99,0%	66,7%

6 Diskussion

6.1 IL-6 als diagnostischer Parameter der EOS

Für Neugeborene, die die Kategorien einer EOS erfüllten, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich die IL-6 Konzentration im Serum unmittelbar postnatal signifikant von denen der Neugeborenen ohne vorliegende EOS unterscheidet. Dies steht im Einklang mit der aktuellen Studienlage (Khassawneh et al., 2007, Groll et al., 1992, Malik et al., 2003).

Der Cut-Off-Wert für einen diagnostischen Parameter, an dem die Summe von Sensitivität und Spezifität am größten ist, kann über den Youden-Index bestimmt werden. Das Maximum des Youden-Index (0,534) für IL-6 lag bei einer Konzentration von 52,8ng/l mit einer Sensitivität von 71,9% und einer Spezifität 81,5%. Da in der Diagnostik der EOS aber vor allem eine hohe Sensitivität im Sinne eines Frühmarkers angestrebt wird, wurde der Youden-Index zunächst nur zur Orientierung genutzt. Der ausgewählte IL-6 Cut-Off-Wert von 40ng/l wies eine höhere Sensitivität (75%) auf. Hierbei lag eine Spezifität von 72,8% vor. Da die EOS unbehandelt zu fulminanten Verläufen führen kann, wurde dieser Wert der Spezifität akzeptiert. Eine höhere Spezifität bei gleichzeitig hoher Sensitivität wäre jedoch anzustreben, um unnötigen Antibiotika Behandlungen entgegen zu wirken. Der NPW lag bei dem gewählten Cut-Off-Wert von 40ng/l bei 98%, der PPW bei 14%. Das Verhältnis der richtig-positiven Fälle zur Gesamtzahl aller positiv getesteten Fälle (PPW) ist abhängig von der Prävalenz einer Erkrankung. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lag die Prävalenz bei 5,6%. Durch die Erhöhung der Prävalenz in einem Patientenkollektiv kann eine Erhöhung des PPWs und Erniedrigung des NPWs erreicht werden, wodurch ein positives Testergebnis verlässlicher wäre.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Cut-Off-Werte von IL-6 (10-300ng/l) und den jeweiligen Sensitivitäten (53-90%) und Spezifitäten (44-100%) Anwendung. Dies liegt vor allem an der ausgeprägten Inhomogenität zwischen den einzelnen Studien vor allem hinsichtlich des Patientenkollektivs und der EOS-Kriterien (Labenne et al., 2011, Cobo et al., 2013, Rego et al., 2010, Abdollahi et al., 2012, Cernada et al., 2012, Steinberger et al., 2014).

6.2 Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten der EOS

Wie in Tabelle 5.6. zu sehen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Variablen 5 Minuten APGAR-Score ≤ 5 und Intubation innerhalb der ersten 2 Lebensstunden zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Dies spricht für eine schlechte Adaptation der Neugeborenen und respiratorischen Probleme in der Gruppe der EOS erkrankten Neugeborenen. Diese beiden Parameter sind jedoch bei Frühgeborenen mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten und sollten somit nicht als alleinige Einflussgröße auf die Entwicklung einer EOS berücksichtigt werden. Ein niedriger 5 Minuten APGAR-Score und respiratorische Symptome mit notwendiger Intubation können zwar im Rahmen einer EOS bei Neugeborenen auftreten, sie können sich jedoch auch im Rahmen von Adaptationsvorgängen bei Frühgeborenen zeigen (Hegyi et al., 1998, Schiano et al., 1984, Soman et al., 1985, Jamsa et al., 2015, Avery and Mead, 1959).

Von den laborchemischen Blutbildparametern wird den neutrophilen Granulozyten und ihren Ratios am meisten Aussagekraft in der Diagnostik der Neugeborenen-sepsis zugeschrieben (Polin et al., 2012, Shane and Stoll, 2013). In der durchgeführten Studie konnte allerdings bei den neutrophilen Granulozyten kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Subpopulation der neutrophilen segmentkernigen Granulozyten und des I/T-Quotientens. Hier zeigte sich eine Linksverschiebung im Differentialblutbild in der Fallgruppe, die im Rahmen der Infektion der EOS zu verstehen ist. Der Median des I/T-Quotienten war bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Fallgruppe leicht vermindert (Kontrollgruppe 0,00 (IQR 0,00 – 0,12), Fallgruppe 0,11 (IQR 0,00 – 0,32)). Der I/T-Quotient Wert in Höhe von 0,11 in der Fallgruppe lag unter dem Cut-Off-Wert von 0,20 und spricht laut Leitlinien gegen das Vorliegen einer Infektion. Allerdings unterliegt der Wert zum einen starken postnatalen Schwankungen und zum anderen führen uneinheitliche diagnostische Verfahren der Differenzierung von stab- und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Betrachtet man durchgeführte Studien, werden die starken Schwankungen deutlich. In verschiedenen Studien wurde die Sensitivität zwischen 13% und 90%, die Spezifität zwischen 51% und 96% angegeben (Fowle and Schmidt, 1998, Berger et al., 1995, Krediet et al.,

1992, Rodwell et al., 1988, Manucha et al., 2002, Ottolini et al., 2003, Walliullah et al., 2009).

Ab einem Cut-Off-Wert für CRP >10 mg/l ist dieser nach Literatur als Hinweis auf eine Neugeborenenensepsis zu interpretieren (Obladen M, 2006, Tita and Andrews, 2010). Beide Gruppen wiesen in der durchgeführten Studie im Median einen CRP-Wert von 2,0mg/l auf (Fallgruppe IQR 2,0-8,0, Kontrollgruppe IQR 2,0-2,0) und lagen somit weit unter dieser Grenze. Dies lässt sich auf die frühzeitige postnatale Messung des CRP-Wertes zurückführen. Die Sensitivität ist bei Geburt niedrig und erfordert eine inflammatorische Antwort durch beispielsweise IL-6, um einen Anstieg der Konzentration zu bewirken (Polin et al., 2012). Ein CRP Anstieg bei vorliegender Neugeborenenensepsis ist daher frühestens 8 bis 12 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik zu beobachten. Somit eignet sich dieser Parameter zwar gut zum Ausschluss einer Infektion (24-28 Stunden nach Beginn der Symptomatik) und als Therapiekontrolle bei seriellen Bestimmungen, jedoch aufgrund des verzögerten Anstiegs nicht als initialer Frühmarker zur frühzeitigen Diagnostik einer Neugeborenenensepsis (Hofer et al., 2012b, Pourcyrous et al., 1993, Franz et al., 1999, Berner, 2013).

Erhöhte maternale Entzündungsparameter und ein vorzeitiger Blasensprung >18 Stunden stellen Zeichen und Risikofaktoren einer klinischen Chorioamnionitis dar (Uhl, 2017). Eine Chorionamnionitis ist wiederum als Risikofaktor für die Entstehung der EOS insbesondere bei Frühgeborenen zu sehen (Buck et al., 1994, Harris et al., 1994, Goldenberg et al., 2000). Die maternalen Entzündungsparameter Leukozytenzahl und der CRP-Wert zeigten in der durchgeführten Untersuchung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Fallgruppe zeigten sich hierbei höhere Werte der Leukozyten und des CRP-Wertes als in der Kontrollgruppe. Es lag jedoch keine Temperaturerhöhung im Sinne einer Fieberreaktion vor, die im Rahmen einer Chorioamnionitis auftreten kann. In beiden Gruppen lag der Median unterhalb des Cut-Off-Werts von 38 °C mit $37,0$ °C (Fallgruppe) und $36,6$ °C (Kontrollgruppe). Der Unterschied war zudem in der bivariaten Analyse über die OR nicht statistisch signifikant und zeigte somit keinen Hinweis für das Vorliegen einer EOS.

Ein vorzeitiger Blasensprung mit >18 Stunden vor der Geburt konnte in der durchgeführten Studie als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer EOS identi-

fiziert werden. Um eine definitive Diagnose der Chorioamnionitis und einen Zusammenhang zur EOS herzustellen, wäre die Untersuchung weiterer gynäkologischer Parameter (druckschmerzhafter Uterus, übelriechendes Fruchtwasser, CTG) notwendig gewesen.

Eine maternale GBS-Kolonisation war in der durchgeführten Untersuchung kein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer EOS. Dies stimmt nicht mit den Ergebnissen aktueller Studien überein. Hier konnte gezeigt werden, dass ein bedeutender Zusammenhang zwischen der intrapartalen rektovaginalen GBS-Kolonisation und der Entwicklung einer EOS besteht (Benitz et al., 1999). Daneben steht eine GBS-Kolonisation mit einer erhöhten Inzidenz von Frühgeburtlichkeit und einem vorzeitigen Blasensprung im Zusammenhang, die wiederum Risikofaktoren für eine EOS darstellen (Buck et al., 1994, Harris et al., 1994). Die mütterliche Kolonisation führt in ca. 50% zu einer kindlichen Kolonisation. Dies geschieht entweder während des Geburtsvorgangs über den Geburtskanal oder durch transplazentare hämatogene Infektion. Studien konnten zeigen, dass bei einem positiven GBS-Abstrich bei Schwangeren eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe der Frauen eine EOS verhindern konnte. Die 2010 überarbeiteten Guidelines vom CDC in Zusammenarbeit mit Experten vom American College Of Obstetricians And Gynecologists, von der American Academy Of Pediatrics und anderen professionellen Organisationen zur Prävention der perinatalen GBS Infektion, empfiehlt ein universales, rektovaginales Screening auf eine GBS-Kolonisation bei schwangeren Frauen in der 35.-37. SSW. Hierbei wird eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe für folgende Frauen empfohlen:

- positives GBS-Screening in der aktuellen Schwangerschaft
- GBS-Infektionen des Kindes bei vorigen Geburten
- vorliegende GBS-Bakteriurie
- unbekannter GBS-Status plus einer der folgenden Punkte
 - Geburt eines Kindes mit einem Gestationsalter <37.SSW
 - intrapartales Fieber von ≥ 38 °C
 - ein vorzeitiger Blasensprung (≥ 18 h)
 - ein positiver intrapartaler NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) für GBS.

Die intrapartale Antibiotikaprofylaxe konnte bei einem Nachweis von GBS die Inzidenz der EOS um beinahe 50% reduzieren (Verani et al., 2010, Moore et al., 2003, Boyer and Gotoff, 1986, Lim et al., 1986). Ein Grund warum wir in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlicher GBS-Besiedlung und EOS sehen konnten ist wahrscheinlich die Tatsache, dass der GBS-Status lediglich bei 19 Müttern dokumentiert war. Bei dem Großteil der Frauen wurde keine GBS-Untersuchung durchgeführt, wodurch einige Mütter mit positiver GBS-Besiedlung sicherlich unerkannt blieben.

Bei schwangeren Frauen liegt die GBS-Kolonisation zwischen 17,9 bis 27,6% (Kunze et al., 2011, Rocchetti et al., 2011, Yancey et al., 1996, Nomura et al., 2009). Dies würde bei einer Kohorte von 182 Müttern eine Anzahl von mindestens 33 Müttern mit positivem GBS-Status bedeuten. Im Zusammenhang hiermit steht die intrapartale antibiotische Prophylaxe (IAP). In der durchgeführten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Frühgeborene bei Erhalt einer IAP signifikant seltener eine EOS entwickelten (vgl. Tabelle 5.4.). Dies stimmt mit der aktuellen Datenlage überein, in der die IAP als effektive Methode aufgeführt wird, eine neonatale GBS-Infektion zu verhindern. So konnten Daten aus der USA belegen, dass eine IAP zu einer Reduzierung der Early-Onset-GBS von über 80% bei 1,8 Fällen/1000 Lebendgeburten in den 1990er auf 0,26 Fälle/1000 Lebendgeburten in 2010 führte. Über 70000 verhinderte Fälle der Early-Onset-GBS von 1994 bis 2010 konnten erfasst werden (Cortese et al., 2016). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erhebung weiterer Daten notwendig wäre, um einen repräsentativen Überblick über die klinische Situation des GBS-Status und einer IAP im Zusammenhang mit der Entwicklung einer EOS zu erhalten.

Durch die Kombination von IL-6 mit einer weiteren positiven Variablen ist es möglich, entweder die Sensitivität oder die Spezifität zu erhöhen. Unter der Bedingung, dass beide Variablen positiv sind, konnte so die Spezifität von 72,8% auf einen Bereich zwischen 80,5% bis zu 100,0% erhöht werden. Allerdings führt die Erhöhung der Spezifität im selben Zuge auch zu einer niedrigeren Sensitivität von 75,0% auf einen Bereich zwischen 7,9% bis 56,4% (vgl. Tabelle 5.8). Selbst wenn man von den möglichen Kombinationen von IL-6 mit weiteren Variablen, die mit der maximalen Sensitivität auswählt, betrug diese also nur 56,4% (neutrophile segmentkernige Granulozyten) und ist damit nicht ausreichend für eine klinische Anwendung in der Diagnosestellung der EOS.

Entsprechend führte die Kombination von IL-6 mit einer weiteren zuvor als statistisch signifikant bestimmten Variable, bei einem positiven Ergebnis von mindestens eines der zwei Faktoren zu einer Erhöhung der Sensitivität auf einen Bereich zwischen 75,0% bis 98,2% und zugleich zu einer verminderten Spezifität im Bereich von 31,7% bis 72,8% (vgl. Tabelle 5.9). Durch die Kombination von IL-6 mit einer weiteren Variable, mit der Bedingung, dass mindestens einer der beiden Variablen positiv ist, weist die Kombination von IL-6 und neutrophile segmentkernige Granulozyten zwar eine Sensitivität von 98,2% auf, jedoch nur eine Spezifität von 31,7%, was für den klinischen Alltag bedeuten würde, dass zahlreiche nicht erkrankte Neugeborene unnötigerweise antibiotisch behandelt würden.

Auch eine Kombination von IL-6 und CRP zeigte bei einer Sensitivität von nur 23,4%, dass in der klinischen Praxis diese Kombination nicht zuverlässig genug ist, um in der Frühphase eine EOS zu diagnostizieren. Betrachtet man diese Kombination der Parameter, so wird ihr im klinischen Alltag eine hohe Bedeutung zugewiesen. Jedoch eignet sich diese Kombination der Parameter vielmehr für die Diagnosestellung im Verlauf der Erkrankung und nicht innerhalb der ersten Lebensstunden. Als Sensitivität werden innerhalb der ersten 48 Lebensstunden für die Kombination der Parameter 98% angegeben und eine Spezifität von 91%. Dies ist auf die Kinetik des CRP-Wertes zurückzuführen, da erst 8-12 Stunden nach Auftreten der klinischen Symptomatik mit einem Anstieg zu rechnen ist. Dies schränkt somit die Wertigkeit als Frühmarker der EOS ein und erklärt auch die niedrige Sensitivität bei Kombination mit IL-6 in der Frühphase der Infektion (Jorch, 2010b).

Eine Kombination der beiden Parameter wies in der durchgeführten Studie eine Spezifität und einen PPW von 100% auf. Der NPW lag bei 95,7% und indiziert, dass die Wahrscheinlichkeit keine Infektion zu haben, sobald einer der Parameter negativ ist 4,3% beträgt. Dieser Wert ist damit nur marginal niedriger als die Prävalenz der Gesamtpopulation (5,6%).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IL-6 weder einzeln noch in Kombination mit anderen klinischen und laborchemischen Variablen ausreichend zuverlässig für die Früherkennung einer EOS sind. Ohne Bezug zum klinischen Zustand des Neugeborenen stehen die Tests nur in sehr eingeschränktem Nutzen.

6.3 Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Studie

Bei annähernd allen Variablen handelte es sich um nicht-normalverteilte Werte, so dass nicht-parametrische Tests zur statistischen Auswertung angewendet wurden. Ein Vorteil von nicht-parametrischen Tests besteht eben auch hierin, dass sie keinerlei Annahmen über die Verteilung der Werte haben und somit in ihrem Anwendungsbereich breiter fassen. Sie sind somit in mehr Situationen zulässig und gelten als robuster. Allerdings weisen sie im Vergleich zu parametrischen Tests auch eine geringere Teststärke (Power) auf.

Ebenso ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedliche Anzahl der Probanden in den jeweiligen Gruppen nicht auszuschließen (Fallgruppe n=67; Kontrollgruppe n=115). Als retrospektive Studie ist das Evidence Based Medicine Level niedriger als bei prospektiven Analysen. Bei der Erhebung und Auswertung der Daten wurde jedoch mit großer Sorgfalt gearbeitet. Nach Fertigstellung der Datenbank wurden die Informationen zu jedem Probanden auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft. Trotzdem können einzelne Fehler in der Dokumentation nicht ausgeschlossen werden. Die Einordnung möglicher positiver klinischer Symptome für die Diagnosestellung einer EOS können zudem auch Ausdruck einer Frühgeburtlichkeit mit beispielsweise einer postnatalen Atemstörung oder Ausdruck einer Adaptationsstörung sein. So war beispielsweise eine Trinkschwäche als ein Symptom einer EOS nicht zu unterscheiden von einer Trinkschwäche als Ausdruck der Frühgeburtlichkeit oder einer Erkrankung anderer Genese wie einer Hyperbilirubinämie. Diese Schwierigkeiten wurden auch in anderen Studien beschrieben (Buck et al., 1994, Kallman et al., 1999).

Als Stärke dieser Studie ist das Format der unizentrischen Studie zu werten. Ein Bias aufgrund verschiedener klinikinterner Behandlungswege und Therapieschemata konnte somit vermieden werden.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit die Diagnose ausschließlich retrospektiv über anamnestisch klinische Einschätzungen und laborchemischen Parametern, jedoch nicht das diagnostische Kriterium der positiven Blutkultur als Goldstandard mit herangezogen wurde, ist diskutabel. Dennoch ist ein positives Blutkulturergebnis bei vorliegender Sepsis nur bei einem geringen Prozentsatz in der Neonatologie zu erwarten und variiert von Werten zwischen 8 bis 73% in der Literatur (Mishra et al., 2006). Ursächlich für ein falsch negatives Ergebnis kann zum

einen eine antibiotische Vorbehandlung der Mutter, eine mögliche transiente Bakteriämie sowie insbesondere bei VLWB nur gering verfügbare Mengen an Probenmaterial sein (Franz et al., 2004, Ng and Lam, 2006). Alle Neugeborenen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit einem Gestationsalter <32 Wochen erhalten aufgrund der Annahme einer erhöhten Infektanfälligkeit durch ein unreifes Immunsystems sowie einer teilweise nicht ausreichend geklärten Ursache der Frühgeburtlichkeit eine prophylaktische Antibiotikatherapie. Hieraus ließe sich folgern, dass weitere Neugeborene eine EOS entwickelt hätten, wenn keine antibiotische Behandlung stattgefunden hätte. Allerdings zeigten Benitz et al., dass die Persistenz eines normwertigen CRP-Wertes unter antibiotischer Therapie das Vorbestehen einer EOS praktisch ausschließt (Benitz, 2010).

6.4 Zusammenfassende Schlussfolgerung und Ausblick

Bis heute bleibt die EOS ein viel diskutiertes Krankheitsbild der Früh- und Neugeborenen, dass die Neonatologie vor eine große Herausforderung stellt. Trotz zunehmender Erkenntnisse und Behandlungsmöglichkeiten hat die EOS weiterhin eine hohe Morbidität und Mortalität zur Folge. Daher ist das Bestreben, neben etablierten laborchemischen Parametern wie dem CRP und unspezifischen klinischen Symptomen des Früh- und Neugeborenen, diagnostische Verfahren zu entwickeln, die zum einen eine EOS frühzeitig erkennen, jedoch gleichzeitig eine hohe Spezifität aufweisen, um unnötige Antibiotikabehandlungen und Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Uneinheitliche Angaben in der Definition der EOS und der Neugeborenenensepsis allgemein, sowie unterschiedliche Kriterien für die Diagnosestellung erschweren die Vergleichbarkeit von Studien und eine einheitliche klinische Anwendung. Da sich IL-6 in mehreren Studien als frühzeitiger Sepsisindikator bewährt hat, sollte in dieser Studie untersucht werden, ob durch IL-6 in Kombination mit weiteren perinatalen Parametern die diagnostische Genauigkeit für eine frühzeitige Diagnosestellung der EOS erhöht werden kann. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich IL-6 als hilfreich in der Frühdiagnostik der EOS erweist, jedoch als alleiniger Parameter nicht ausreicht. Die Kombination von IL-6 mit weiteren perinatalen Parametern konnte entweder die Sensitivität oder Spezifität signifikant erhöhen, wobei die diagnostische Genauigkeit jedoch nicht wesentlich verändert wurde. Aufgrund der ermittelten Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-Off-Wert von 40ng/l scheint IL-6 hinsichtlich einer Frühdiagnose der

EOS kein optimaler Laborparameter zu sein. Diese Ergebnisse zeigen, dass für die zuverlässige Diagnosestellung der EOS weitere Studien zur Untersuchung neuer Biomarker notwendig sind.

7 Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Early-Onset-Sepsis ist eine der führenden Ursachen für eine hohe Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen. Aufgrund unspezifischer klinischer Symptome sowie unzureichender diagnostischer Genauigkeit derzeit verfügbarer laborchemischer Tests ist eine Diagnosestellung häufig schwierig. Um einen potenziell fulminanten klinischen Verlauf zu vermeiden, resultiert häufig eine frühzeitige Behandlung mit Antibiotika. Dies führt neben ungewollten Nebenwirkungen bei den Neugeborenen auch zu der Entwicklung von resistenten Bakterien. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass weitere Strategien für die zuverlässige Diagnose der EOS, insbesondere bei Frühgeborenen, nötig sind. Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit von IL-6 in Kombination mit weiteren perinatalen Parametern für die EOS zu bestimmen.

Methodik: Wir führten eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durch, in der zwischen Januar 2007 und Juni 2016 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <2000g eingeschlossen wurden. Unterschiede hinsichtlich der IL-6-Konzentration sowie anderer klinischer und laborchemischer perinataler Faktoren zwischen Neugeborenen mit und ohne EOS wurden statistisch analysiert.

Ergebnis: 67 Frühgeborene mit EOS und 115 Frühgeborene ohne EOS wurden in die Studie eingeschlossen. Die Spezifität und Sensitivität für IL-6 betrug bei einem Cut-Off-Wert von 40 ng/l 72.8% und 75.0%, mit einer Area Under the Curve von 0.804. Abhängig von der statistisch angewandten Methode konnte durch die Kombination von IL-6 mit einem zweiten perinatalen Parameter entweder die Spezifität (82,4%-100%) oder Sensitivität (75,0%-98,2%) erhöht werden.

Schlussfolgerung: Die Kombination von IL-6 mit weiteren perinatalen Parametern kann zu einer signifikanten Erhöhung der Spezifität und Sensitivität in der Diagnosestellung der EOS führen, ohne jedoch zu einer nennenswerten Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit zu führen. Obwohl diese Erkenntnisse nicht zwangsläufig in der klinischen Routine zur Anwendung kommen, können sie zur Unterstützung von individuellen klinischen Entscheidungen von erheblichem Wert sein.

8 Abstract

Introduction: Early-onset sepsis (EOS) is a leading cause of morbidity and mortality among neonates. Due to the massive variation in clinical symptoms and poorly diagnostic accuracy of laboratory tests, early diagnoses are often difficult. Fear of fulminant clinical progression often results in preemptive antibiotic therapy which leads to resistant bacteria and unintended side effects in the neonates. Yet accurate diagnosis remains a major challenge in clinical routine.

The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of Interleukin-6 in combination with other objective perinatal data for EOS in preterm neonates.

Methods: After approval from the local Ethics Committee we conducted a retrospective nested case-control study with preterm neonates with a birth weight <2000 g born in our NICU between January 2007 and June 2016. Differences of IL-6 levels and other perinatal clinical and laboratory data between neonates with and without EOS were statistically analyzed.

Results: 67 preterm infants with and 115 neonates without EOS were included in this study. Specificity and sensitivity for IL-6 were 72.8% and 75.0%, respectively, with an area under the curve of 0.804 at a cut-off point of 40 ng/l. Depending on the statistical method applied, combining IL-6 with a second perinatal factor led either to an increase of specificity (82.4%-100%) or sensitivity (75.0%-98.2%).

Conclusions: The combination of IL-6 with other perinatal factors can significantly increase specificity and sensitivity in the diagnosis of EOS. However, overall diagnostic accuracy cannot be notably improved as there is a trade-off between sensitivity and specificity. Although these findings cannot be applied in clinical routine, they can be of substantial value in the assistance of individual decision making.

9 Literaturverzeichnis

- ABDOLLAHI, A., SHOAR, S., NAYYERI, F. & SHARIAT, M. 2012. Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 4, e2012028.
- APA ACOG Committee Opinion No. 333: The Apgar Score, Obstetrics & Gynecology: May 2006 - Volume 107 - Issue 5 - p 1209
- ADAMS-CHAPMAN, I. & STOLL, B. J. 2006. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis*, 19, 290-7.
- AHMAD, M. S. & WAHEED, A. 2014. Platelet counts, MPV and PDW in culture proven and probable neonatal sepsis and association of platelet counts with mortality rate. *J Coll Physicians Surg Pak*, 24, 340-4.
- AHMED, Z., GHAFOOR, T., WAQAR, T., ALI, S., AZIZ, S. & MAHMUD, S. 2005. Diagnostic value of C- reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 15, 152-6.
- ZEMPLIN, M., Berger, A., Franz, A., Gille, C., Härtel, C., Küster, H., Müller, A., Pohlandt, F., Simon, A., Merz, W. 2019. *Bakterielle Infektionen Neugeborene* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2019-02.pdf [Accessed 05/26 2019].
- ARNON, S., LITMANOVITZ, I., REGEV, R. H., BAUER, S., SHAINKIN-KESTENBAUM, R. & DOLFIN, T. 2007. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *Journal Of Perinatology*, 27, 297.
- ASSUMMA, M., SIGNORE, F., PACIFICO, L., ROSSI, N., OSBORN, J. F. & CHIESA, C. 2000. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem*, 46, 1583-7.
- AVERY, M. E. & MEAD, J. 1959. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*, 97, 517-23.
- BAGGIOLINI, M., WALZ, A. & KUNKEL, S. L. 1989. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *The Journal of clinical investigation*, 84, 1045-1049.
- BAKER, C. J. & BARRETT, F. F. 1973. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *The Journal of Pediatrics*, 83, 919-925.
- BENITZ, W. E. 2010. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 37, 421-38.
- BENITZ, W. E., GOULD, J. B. & DRUZIN, M. L. 1999. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*, 103, e77.

- BENITZ, W. E., HAN, M. Y., MADAN, A. & RAMACHANDRA, P. 1998. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*, 102, E41.
- BERGER, C., UEHLINGER, J., GHELFI, D., BLAU, N. & FANCONI, S. 1995. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr*, 154, 138-44.
- BERNER, R., NIEMEYER, C. M., LEITITIS, J. U., FUNKE, A., SCHWAB, C., RAU, U., RICHTER, K., TAWFEEK, M. S., CLAD, A. & BRANDIS, M. 1998. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res*, 44, 469-77.
- BERNER, R. E. A. 2013. DGPI Handbuch. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 6. ed.: Thieme Verlagsgruppe.
- BERSANI, I. & SPEER, C. P. 2012. Nosocomial sepsis in neonatal intensive care: inevitable or preventable? *Z Geburtshilfe Neonatol*, 216, 186-90.
- BHANDARI, V., WANG, C., RINDER, C. & RINDER, H. 2008. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics*, 121, 129-34.
- BIZZARRO, M. J., RASKIND, C., BALTIMORE, R. S. & GALLAGHER, P. G. 2005. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*, 116, 595-602.
- BONE, R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P., FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M. H. & SIBBALD, W. J. 1992. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *CHEST*, 101, 1644-1655.
- BOYER, K. M. & GOTOFF, S. P. 1986. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*, 314, 1665-9.
- BUCK, C., BUNDSCHU, J., GALLATI, H., BARTMANN, P. & POHLANDT, F. 1994. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 93, 54-8.
- CAMACHO-GONZALEZ, A., SPEARMAN, P. W. & STOLL, B. J. 2013. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*, 60, 367-89.
- CASEY, B. M., MCINTIRE, D. D. & LEVENO, K. J. 2001. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med*, 344, 467-71.
- CERNADA, M., BADIA, N., MODESTO, V., ALONSO, R., MEJIAS, A., GOLOMBEK, S. & VENTO, M. 2012. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr*, 101, e203-7.
- CHIESA, C., NATALE, F., PASCONE, R., OSBORN, J. F., PACIFICO, L., BONCI, E. & DE CURTIS, M. 2011. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*, 412, 1053-9.
- CHIESA, C., PACIFICO, L., NATALE, F., HOFER, N., OSBORN, J. F. & RESCH, B. 2015. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*, 76, 1-12.

- CHIESA, C., PANERO, A., OSBORN, J. F., SIMONETTI, A. F. & PACIFICO, L. 2004. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*, 50, 279-87.
- CHIESA, C., PELLEGRINI, G., PANERO, A., OSBORN, J. F., SIGNORE, F., ASSUMMA, M. & PACIFICO, L. 2003. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*, 49, 60-8.
- CHIESA, C., SIGNORE, F., ASSUMMA, M., BUFFONE, E., TRAMONTOZZI, P., OSBORN, J. F. & PACIFICO, L. 2001. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*, 47, 1016-22.
- CHOWDHARY, G., DUTTA, S. & NARANG, A. 2006. Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*, 52, 427-32.
- CHRISTENSEN, R. D., ROTHSTEIN, G., HILL, H. R. & HALL, R. T. 1985. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis*, 4, 242-5.
- COBO, T., KACEROVSKY, M., ANDRYS, C., DRAHOSOVA, M., MUSILOVA, I., HORNYCHOVA, H. & JACOBSSON, B. 2013. Umbilical cord blood IL-6 as predictor of early-onset neonatal sepsis in women with preterm prelabour rupture of membranes. *PLoS One*, 8, e69341.
- COOPER, M. A., FEHNIGER, T. A. & CALIGIURI, M. A. 2001. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunology*, 22, 633-640.
- CORTESE, F., SCICCHITANO, P., GESUALDO, M., FILANINNO, A., DE GIORGI, E., SCHETTINI, F., LAFORGIA, N. & CICCONE, M. M. 2016. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics & Neonatology*, 57, 265-273.
- DA SILVA, O., OHLSSON, A. & KENYON, C. 1995. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J*, 14, 362-6.
- DAME, C. 2006. Thrombozytopenien des Neugeborenen. In: GADNER H., G. G., NIEMEYER C., RITTER J. (ed.) *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- DECAMP, L. R., DEMPSEY, A. F. & TARINI, B. A. 2009. Neonatal sepsis: looking beyond the blood culture: evaluation of a study of universal primer polymerase chain reaction for identification of neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163, 12-4.
- DIEN BARD, J. & MCELVANIA TEKIPPE, E. 2016. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol*, 54, 1418-1424.
- DOELLNER, H., ARNTZEN, K. J., HAEREID, P. E., AAG, S. & AUSTGULEN, R. 1998. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr*, 132, 295-9.
- DOLLNER, H., VATTEN, L. & AUSTGULEN, R. 2001. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol*, 54, 1251-7.

- DONG, Y. & SPEER, C. P. 2015. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 100, F257-F263.
- DU CLOS, T. W. 2000. Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 32, 274-8.
- DU PONT-THIBODEAU, G., JOYAL, J.-S. & LACROIX, J. 2014. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000prime reports*, 6, 67-67.
- DURANDY, A. 2003. Ontogeny of the Immune System. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 30, 222-227.
- DUTTA, S., NARANG, A., CHAKRABORTY, A. & RAY, P. 2009. Diagnosis of neonatal sepsis using universal primer polymerase chain reaction before and after starting antibiotic drug therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163, 6-11.
- EHL, S., GERING, B., BARTMANN, P., HOGEL, J. & POHLANDT, F. 1997. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 99, 216-21.
- ENGLE, W. D. & ROSENFELD, C. R. 1984. Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr*, 105, 982-6.
- ESCOBAR, G. J. 1999. The neonatal "sepsis work-up": personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics*, 103, 360-73.
- ESCOBAR, G. J. 2003. Effect of the systemic inflammatory response on biochemical markers of neonatal bacterial infection: a fresh look at old confounders. *Clin Chem*, 49, 21-2.
- ESCOBAR, G. J., PUOPOLO, K. M., WI, S., TURK, B. J., KUZNIEWICZ, M. W., WALSH, E. M., NEWMAN, T. B., ZUPANCIC, J., LIEBERMAN, E. & DRAPER, D. 2014. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics*, 133, 30-6.
- FANAROFF, A. A., STOLL, B. J., WRIGHT, L. L., CARLO, W. A., EHRENKRANZ, R. A., STARK, A. R., BAUER, C. R., DONOVAN, E. F., KORONES, S. B., LAPTOOK, A. R., LEMONS, J. A., OH, W., PAPILE, L. A., SHANKARAN, S., STEVENSON, D. K., TYSON, J. E., POOLE, W. K. & NETWORK, N. N. R. 2007. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 196, 147 e1-8.
- FOWLIE, P. W. & SCHMIDT, B. 1998. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days--a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 78, F92-8.
- FRANZ, A. R., BAUER, K., SCHALK, A., GARLAND, S. M., BOWMAN, E. D., REX, K., NYHOLM, C., NORMAN, M., BOUGATEF, A., KRON, M., MIHATSCH, W. A. & POHLANDT, F. 2004. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 114, 1-8.
- FRANZ, A. R., STEINBACH, G., KRON, M. & POHLANDT, F. 1999. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*, 104, 447-53.
- FRANZ, A. R., STEINBACH, G., KRON, M. & POHLANDT, F. 2001. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatrica*, 90, 1025-1032.

- GABAY, C. & KUSHNER, I. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340, 448-54.
- GANTEN, D., WAUER, R. R. & RUCKPAUL, K. 2006. Molekulare Mechanismen der neonatalen Abwehr von bakteriellen Infektionen. *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- GAYNES, R. P., EDWARDS, J. R., JARVIS, W. R., CULVER, D. H., TOLSON, J. S. & MARTONE, W. J. 1996. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*, 98, 357-61.
- GERDES, J. S. 1991. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 18, 361-81.
- GERDES, J. S. 2004. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*, 51, 939-59, viii-ix.
- GOLDENBERG, R. L., HAUTH, J. C. & ANDREWS, W. W. 2000. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*, 342, 1500-7.
- GOLDSTEIN, B., GIROIR, B. & RANDOLPH, A. 2005. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 6, 2-8.
- GOMEZ, R., GHEZZI, F., ROMERO, R., MUNOZ, H., TOLOSA, J. E. & ROJAS, I. 1995. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol*, 22, 281-342.
- GRIFFIN, M. P., LAKE, D. E., O'SHEA, T. M. & MOORMAN, J. R. 2007. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*, 61, 222-7.
- GROLL, A. H., MEISER, A., WEISE, M., RETTWITZ-VOLK, W., VON LOEWENICH, V., GUSSETIS, E. S. & KORNHUBER, B. 1992. Interleukin 6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 11, 496-8.
- GUIBOURDENCHE, J., BEDU, A., PETZOLD, L., MARCHAND, M., MARIANI-KURDJIAN, P., HURTAUD-ROUX, M. F., AUJARD, Y. & PORQUET, D. 2002. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem*, 39, 130-5.
- GUIDA, J. D., KUNIG, A. M., LEEF, K. H., MCKENZIE, S. E. & PAUL, D. A. 2003. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*, 111, 1411-5.
- HAMMERSCHLAG, M. R., KLEIN, J. O., HERSCHEL, M., CHEN, F. C. & FERMIN, R. 1977. Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. *N Engl J Med*, 296, 1268-9.
- HARRIS, M. C., COSTARINO, A. T., JR., SULLIVAN, J. S., DULKERIAN, S., MCCAWLEY, L., CORCORAN, L., BUTLER, S. & KILPATRICK, L. 1994. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 124, 105-11.
- HARTEL, C., FAUST, K., AVENARIUS, S., BOHNHORST, B., EMEIS, M., GEBAUER, C., GRONECK, P., HEITMANN, F., HOEHN, T., HUBERT, M., KRIBS, A., KUSTER, H., LAUX, R., MOGEL, M., MULLER, D., OLBERTZ, D., ROLL, C., SIEGEL, J., STEIN, A., VOCHER, M., WELLER, U., VON DER WENSE, A., WIEG, C., WINTGENS, J., HEMMELMANN, C., SIMON, A., HERTING, E. & GOPEL, W. 2012. Epidemic microclusters of blood-

- culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PLoS One*, 7, e38304.
- HEGYI, T., CARBONE, T., ANWAR, M., OSTFELD, B., HIATT, M., KOONS, A., PINTO-MARTIN, J. & PANETH, N. 1998. The apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics*, 101, 77-81.
- HILLIER, S. L., KROHN, M. A., KIVIAT, N. B., WATTS, D. H. & ESCHENBACH, D. A. 1991. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 955-61.
- HILLIER, S. L., MARTIUS, J., KROHN, M., KIVIAT, N., HOLMES, K. K. & ESCHENBACH, D. A. 1988. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*, 319, 972-8.
- HOFER, N., ZACHARIAS, E., MULLER, W. & RESCH, B. 2012a. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med*, 40, 587-90.
- HOFER, N., ZACHARIAS, E., MULLER, W. & RESCH, B. 2012b. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 102, 25-36.
- HOFER, N. A. M., W AND RESCH, BERNHARD 2010. Die Rolle von Fieber, Hypothermie und instabiler Temperatur in der Diagnostik der Early und Late Onset Sepsis beim Früh- und Reifgeborenen. *Klinische Pädiatrie*.
- HORNIK, C. P., BENJAMIN, D. K., BECKER, K. C., BENJAMIN, D. K., JR., LI, J., CLARK, R. H., COHEN-WOLKOWIEZ, M. & SMITH, P. B. 2012a. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 31, 799-802.
- HORNIK, C. P., FORT, P., CLARK, R. H., WATT, K., BENJAMIN, D. K., JR., SMITH, P. B., MANZONI, P., JACQZ-AIGRAIN, E., KAGUELIDOU, F. & COHEN-WOLKOWIEZ, M. 2012b. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*, 88 Suppl 2, S69-74.
- ILLING, S. & CLASSE, M. 2014. *Klinikleitfaden Pädiatrie*, Elsevier, Urban et Fischer.
- JAMSA, J., HUOTARI, V., SAVOLAINEN, E. R., SYRJALA, H. & ALA-KOKKO, T. 2015. Kinetics of leukocyte CD11b and CD64 expression in severe sepsis and non-infectious critical care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 59, 881-91.
- JANOTA, J., STRANAK, Z., BELOHLAVKOVA, S., MUDRA, K. & SIMAK, J. 2001. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur J Clin Invest*, 31, 978-83.
- JAWAHEER, G., NEAL, T. J. & SHAW, N. J. 1997. Blood culture volume and detection of coagulase negative staphylococcal septicaemia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 76, F57-8.
- JAYE, D. L. & WAITES, K. B. 1997. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*, 16, 735-46; quiz 746-7.
- JIANG, J. H., CHIU, N. C., HUANG, F. Y., KAO, H. A., HSU, C. H., HUNG, H. Y., CHANG, J. H. & PENG, C. C. 2004. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect*, 37, 301-6.

- JONES, B., PEAKE, K., MORRIS, A. J., MCCOWAN, L. M. & BATTIN, M. R. 2004. *Escherichia coli*: a growing problem in early onset neonatal sepsis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 44, 558-61.
- JORCH, G. E. A. 2010a. Entwicklung des Immunsystems. *Neonatologie*. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe.
- JORCH, G. E. A. 2010b. Infektionsdiagnostik beim Neugeborenen. *Neonatologie*. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe.
- JORCH, G. E. A. 2010c. Wärmeverluste und Überwärmung. *Neonatologie*. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe.
- KALLMAN, J., EKHOLM, L., ERIKSSON, M., MALMSTROM, B. & SCHOLLIN, J. 1999. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr*, 88, 880-4.
- KAWAMURA, M. & NISHIDA, H. 1995. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr*, 84, 10-3.
- KEMP, A. S. & CAMPBELL, D. E. 1996. The neonatal immune system. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 1, 67-75.
- KERSTE, M., CORVER, J., SONNEVELT, M. C., VAN BRAKEL, M., VAN DER LINDEN, P. D., BA, M. B.-L. & PLOTZ, F. B. 2016. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29, 3860-5.
- KHASSAWNEH, M., HAYAJNEH, W. A., KOFAHI, H., KHADER, Y., AMARIN, Z. & DAOUD, A. 2007. Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. *Scandinavian Journal of Immunology*, 65, 171-175.
- KIM, C. J., ROMERO, R., CHAEMSAITHONG, P., CHAIYASIT, N., YOON, B. H. & KIM, Y. M. 2015. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213, S29-S52.
- KLEIN, J. S. R. A. J. O. 2011. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Philadelphia, Saunders Elsevier.
- KLINGER, G., LEVY, I., SIROTA, L., BOYKO, V., LERNER-GEVA, L. & REICHMAN, B. 2010. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 125, e736-e740.
- KOCH, L., FRITZSCHING, B., FROMMHOLD, D. & POESCHL, J. 2011. Lipopolysaccharide-induced expression of Th1/Th2 cytokines in whole neonatal cord and adult blood: role of nuclear factor-kappa B and p38 MAPK. *Neonatology*, 99, 140-5.
- KRAJCINOVIC, S. S., DORONJSKI, A., BARISIC, N. & STOJANOVIC, V. 2015. Risk Factors for Neonatal Sepsis and Method for Reduction of Blood Culture Contamination. *Malawi Med J*, 27, 20-4.
- KREDIET, T., GERARDS, L., FLEER, A. & VAN STEKELENBURG, G. 1992. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med*, 20, 479-85.
- KUNZE, M., ZIEGLER, A., FLUEGGE, K., HENTSCHEL, R., PROEMPELER, H. & BERNER, R. 2011. Colonization, serotypes and transmission rates of group B streptococci in pregnant women and their infants born at a single University Center in Germany. *J Perinat Med*, 39, 417-22.

- LABENNE, M., LIZARD, G., FERDYNUS, C., MONTANGE, T., IACOBELLI, S., BONSANTE, F. & GOUYON, J. B. 2011. A clinic-biological score for diagnosing early-onset neonatal infection in critically ill preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*, 12, 203-9.
- LAWN, J. E., OSRIN, D., ADLER, A. & COUSENS, S. 2008. Four million neonatal deaths: counting and attribution of cause of death. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 22, 410-6.
- LIM, D. V., MORALES, W. J., WALSH, A. F. & KAZANIS, D. 1986. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *Journal of clinical microbiology*, 23, 489-492.
- MAAYAN-METZGER, A., MAZKERETH, R. & KUINT, J. 2003. Fever in healthy asymptomatic newborns during the first days of life. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 88, F312-F314.
- MAHLBERG, R., GILLES, A., & LASCH, A. 2012. *Hämatologie Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe* Weinheim, Wiley-VCH.
- MALIK, A., HUI, C. P., PENNIE, R. A. & KIRPALANI, H. 2003. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157, 511-6.
- MANROE, B. L., WEINBERG, A. G., ROSENFELD, C. R. & BROWNE, R. 1979. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*, 95, 89-98.
- MANUCHA, V., RUSIA, U., SIKKA, M., FARIDI, M. M. & MADAN, N. 2002. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health*, 38, 459-64.
- MANZONI, P., MOSTERT, M., GALLETTO, P., GASTALDO, L., GALLO, E., AGRIESTI, G. & FARINA, D. 2009. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int*, 51, 206-10.
- MAYFIELD, S. R., BHATIA, J., NAKAMURA, K. T., RIOS, G. R. & BELL, E. F. 1984. Temperature measurement in term and preterm neonates. *J Pediatr*, 104, 271-5.
- MEEM, M., MODAK, J. K., MORTUZA, R., MORSHED, M., ISLAM, M. S. & SAHA, S. K. 2011. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*, 1, 201-9.
- MEHR, S. & DOYLE, L. W. 2000. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J*, 19, 879-87.
- MELVILLE, J. M. & MOSS, T. J. 2013. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*, 7, 79.
- MESSARITAKIS, J., ANAGNOSTAKIS, D., LASKARI, H. & KATERELOS, C. 1990. Rectal-skin temperature difference in septicaemic newborn infants. *Archives of disease in childhood*, 65, 380-382.
- MESSER, J., EYER, D., DONATO, L., GALLATI, H., MATIS, J. & SIMEONI, U. 1996. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*, 129, 574-80.
- MIKSITS, K. & HAHN, H. 1999. *Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Berlin, Springer.

- MISHRA, U. K., JACOBS, S. E., DOYLE, L. W. & GARLAND, S. M. 2006. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 91, F208-12.
- MISRA, P. K., KUMAR, R., MALIK, G. K., MEHRA, P. & AWASTHI, S. 1989. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr*, 26, 156-60.
- MODI, N., DORE, C. J., SARASWATULA, A., RICHARDS, M., BAMFORD, K. B., COELLO, R. & HOLMES, A. 2009. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94, F8-12.
- MONNERET, G., LABAUNE, J. M., ISAAC, C., BIENVENU, F., PUTET, G. & BIENVENU, J. 1997. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr*, 86, 209-12.
- MOORE, M. R., SCHRAG, S. J. & SCHUCHAT, A. 2003. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis*, 3, 201-13.
- MUKHERJEE, A., DAVIDSON, L., ANGUVA, L., DUFFY, D. A. & KENNEA, N. 2015. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100, F248-9.
- MUKHOPADHYAY, S. & PUOPOLO, K. M. 2012. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol*, 36, 408-15.
- MURPHY, K. M. & WEAVER, C. 2018. *Janeway Immunologie*, Springer Spektrum.
- MURRAY, B. E. 1994. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med*, 330, 1229-30.
- MUSSAP, M., DEGRANDI, R., CATALDI, L., FANOS, V. & PLEBANI, M. 2007a. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother*, 19 Suppl 2, 35-8.
- MUSSAP, M., MOLINARI, M. P., SENNO, E., GRITTI, P., SORO, B., MANNELLI, S. & FABRIS, C. 2007b. New diagnostic tools for neonatal sepsis: the role of a real-time polymerase chain reaction for the early detection and identification of bacterial and fungal species in blood samples. *J Chemother*, 19 Suppl 2, 31-4.
- NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR, W. S. & CHILDREN'S, H. 2012. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection*. London: RCOG Press National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
- NEWMAN, T. B., PUOPOLO, K. M., WI, S., DRAPER, D. & ESCOBAR, G. J. 2010. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*, 126, 903-909.
- NG, P. C. 2004a. Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 89, F229-F235.
- NG, P. C. 2004b. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89, F229-35.
- NG, P. C. & LAM, H. S. 2006. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*, 18, 125-31.

- NG, P. C., LI, G., CHUI, K. M., CHU, W. C., LI, K., WONG, R. P., CHIK, K. W., WONG, E. & FOK, T. F. 2004. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res*, 56, 796-803.
- NISHIMOTO, N. & KISHIMOTO, T. 2006. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2, 619-626.
- NITTALA, S., SUBBARAO, G. C. & MAHESHWARI, A. 2012. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25, 100-103.
- NIZET V, K. J. 2010. Bacterial sepsis and meningitis. In: JS, K. J., WILSON CB, NIZET V, MALDONADA YA (ed.) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- NOMURA, M. L., PASSINI JUNIOR, R., OLIVEIRA, U. M. & CALIL, R. 2009. [Group B streptococcus maternal and neonatal colonization in preterm rupture of membranes and preterm labor]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 31, 397-403.
- NUPPONEN, I., ANDERSSON, S., JARVENPAA, A. L., KAUTIAINEN, H. & REPO, H. 2001. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*, 108, E12.
- OBLADEN M, M. R. 2006. Infektionen. *Neugeborenenintensivmedizin Evidenz und Erfahrung* Heidelberg Springer Medizin.
- OHLS, R. K. & MAHESHWARI, A. 2012. *Hematology, Immunology and Infectious Disease: Neonatology Questions and Controversies: Expert Consult - Online and Print*, Elsevier Health Sciences.
- OTTOLINI, M. C., LUNDGREN, K., MIRKINSON, L. J., CASON, S. & OTTOLINI, M. G. 2003. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*, 22, 430-4.
- PAISLEY, J. W. & LAUER, B. A. 1994. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med*, 14, 17-30.
- PAMMI, M., FLORES, A., VERSALOVIC, J. & LEEFLANG, M. M. 2017. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd011926.
- PATEL, S. J., OSHODI, A., PRASAD, P., DELAMORA, P., LARSON, E., ZAOUTIS, T., PAUL, D. A. & SAIMAN, L. 2009. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J*, 28, 1047-51.
- PEPYS, M. B. 1981. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*, 1, 653-7.
- PEPYS, M. B. & HIRSCHFIELD, G. M. 2003. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 111, 1805-12.
- PHILIP, A. G. 1985. Response of C-reactive protein in neonatal Group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis*, 4, 145-8.
- PHILIP, A. G. & HEWITT, J. R. 1980. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*, 65, 1036-41.
- POLIN, R. A. 2012. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129, 1006-15.

- POLIN, R. A., COMMITTEE ON, F. & NEWBORN 2012. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129, 1006-15.
- POLIN, R. A., WATTERBERG, K., BENITZ, W. & EICHENWALD, E. 2014. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics*, 133, 1122-3.
- POURCYROUS, M., BADA, H. S., KORONES, S. B., BASELSKI, V. & WONG, S. P. 1993. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*, 92, 431-5.
- PUOPOLO, K. M., DRAPER, D., WI, S., NEWMAN, T. B., ZUPANCIC, J., LIEBERMAN, E., SMITH, M. & ESCOBAR, G. J. 2011. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*, 128, e1155-63.
- RATH, W. E. A. 2010. Geburtshilfe und Perinatalmedizin Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung. 2.*, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- REGO, M. A., MARTINEZ, F. E., ELIAS, J. & MUSSI-PINHATA, M. M. 2010. Diagnostic value of interleukin-6 and C-reactive protein on early onset bacterial infection in preterm neonates with respiratory distress. *J Perinat Med*, 38, 527-33.
- RESCH, B., GUSENLEITNER, W. & MULLER, W. D. 2003. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr*, 92, 243-5.
- ROCCHETTI, T. T., MARCONI, C., RALL, V. L., BORGES, V. T., CORRENTE, J. E. & DA SILVA, M. G. 2011. Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet*, 283, 717-21.
- RODWELL, R. L., LESLIE, A. L. & TUDEHOPE, D. I. 1988. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*, 112, 761-7.
- SCHELONKA, R. L., CHAI, M. K., YODER, B. A., HENSLEY, D., BROCKETT, R. M. & ASCHER, D. P. 1996. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*, 129, 275-8.
- SCHELONKA, R. L., MAHESHWARI, A., CARLO, W. A., TAYLOR, S., HANSEN, N. I., SCHENDEL, D. E., THORSEN, P., SKOGSTRAND, K., HOUGAARD, D. M. & HIGGINS, R. D. 2011. T cell cytokines and the risk of blood stream infection in extremely low birth weight infants. *Cytokine*, 53, 249-55.
- SCHIANO, M. A., HAUTH, J. C. & GILSTRAP, L. C., 3RD 1984. Second-stage fetal tachycardia and neonatal infection. *Am J Obstet Gynecol*, 148, 779-81.
- SCHLAPBACH, L. J., BERGER, C., AEBI, C. & AGYEMAN, P. K. A. 2018. SIRS in the Time of Sepsis-3: What About the Children? *Chest*, 153, 1512.
- SCHRAG, S. J., ZELL, E. R., LYNFIELD, R., ROOME, A., ARNOLD, K. E., CRAIG, A. S., HARRISON, L. H., REINGOLD, A., STEFONEK, K., SMITH, G., GAMBLE, M. & SCHUCHAT, A. 2002. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*, 347, 233-9.
- SCHUSTER, H.-P. E. A. 2005. Definition von Sepsis und Multiorganversagen. In: WERDAN, K., SCHUSTER, H.-P. & MÜLLER-WERDAN, U. (eds.) *Sepsis und MODS*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag

- SHANE, A. L., SÁNCHEZ, P. J. & STOLL, B. J. 2017. Neonatal sepsis. *The Lancet*, 390, 1770-1780.
- SHANE, A. L. & STOLL, B. J. 2013. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol*, 30, 131-41.
- SIMMS, H. H. & D'AMICO, R. 1995. Lipopolysaccharide induces intracytoplasmic migration of the polymorphonuclear leukocyte CD11b/CD18 receptor. *Shock*, 3, 196-203.
- SIMONSEN, K. A., ANDERSON-BERRY, A. L., DELAIR, S. F. & DAVIES, H. D. 2014. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*, 27, 21-47.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315, 801-10.
- SMULIAN, J. C., VINTZILEOS, A. M., LAI, Y. L., SANTIAGO, J., SHEN-SCHWARZ, S. & CAMPBELL, W. A. 1999. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med*, 8, 88-94.
- SOBOTTA J, W. U. 2006. Blutzellen. *Lehrbuch Histologie Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie* 2ed. München: Elsevier.
- SOMAN, M., GREEN, B. & DALING, J. 1985. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*, 121, 712-9.
- SONG, M. & KELLUM, J. A. 2005. Interleukin-6. *Crit Care Med*, 33, S463-5.
- SPEER, C. P. 2019. *Pädiatrie*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- SPEER, C. P. & GAHR, M. 2013. Neugeborenensepsis. *Pädiatrie*. 4 ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- STEINBERGER, E., HOFER, N. & RESCH, B. 2014. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 74, 432-436.
- STOCKER, M., FONTANA, M., EL HELOU, S., WEGSCHEIDER, K. & BERGER, T. M. 2010. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*, 97, 165-74.
- STOLL, B. J., GORDON, T., KORONES, S. B., SHANKARAN, S., TYSON, J. E., BAUER, C. R., FANAROFF, A. A., LEMONS, J. A., DONOVAN, E. F., OH, W., STEVENSON, D. K., EHRENKRANZ, R. A., PAPILE, L. A., VERTER, J. & WRIGHT, L. L. 1996a. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, 129, 72-80.
- STOLL, B. J., GORDON, T., KORONES, S. B., SHANKARAN, S., TYSON, J. E., BAUER, C. R., FANAROFF, A. A., LEMONS, J. A., DONOVAN, E. F., OH, W., STEVENSON, D. K., EHRENKRANZ, R. A., PAPILE, L. A., VERTER, J. & WRIGHT, L. L. 1996b. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, 129, 63-71.

- STOLL, B. J., HANSEN, N., FANAROFF, A. A., WRIGHT, L. L., CARLO, W. A., EHRENKRANZ, R. A., LEMONS, J. A., DONOVAN, E. F., STARK, A. R., TYSON, J. E., OH, W., BAUER, C. R., KORONES, S. B., SHANKARAN, S., LAPTOOK, A. R., STEVENSON, D. K., PAPILE, L. A. & POOLE, W. K. 2002. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110, 285-91.
- STOLL, B. J., HANSEN, N. I., HIGGINS, R. D., FANAROFF, A. A., DUARA, S., GOLDBERG, R., LAPTOOK, A., WALSH, M., OH, W. & HALE, E. 2005. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*, 24, 635-9.
- STOLL, B. J., HANSEN, N. I., SANCHEZ, P. J., FAIX, R. G., POINDEXTER, B. B., VAN MEURS, K. P., BIZZARRO, M. J., GOLDBERG, R. N., FRANTZ, I. D., 3RD, HALE, E. C., SHANKARAN, S., KENNEDY, K., CARLO, W. A., WATTERBERG, K. L., BELL, E. F., WALSH, M. C., SCHIBLER, K., LAPTOOK, A. R., SHANE, A. L., SCHRAG, S. J., DAS, A. & HIGGINS, R. D. 2011. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 127, 817-26.
- STOPFKUCHEN, H. 1993. Neugeborenen-sepsis. In: (EDS), S. H. (ed.) *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- STREIMISH, I., BIZZARRO, M., NORTHRUP, V., WANG, C., RENNA, S., KOVAL, N., LI, F.-Y., EHRENKRANZ, R., RINDER, H. M. & BHANDARI, V. 2012. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*, 31, 777-781.
- STRUNK, T., CURRIE, A., RICHMOND, P., SIMMER, K. & BURGNER, D. 2011. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24, 25-31.
- THAVER, D. & ZAIDI, A. K. 2009. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*, 28, S3-9.
- TITA, A. T. & ANDREWS, W. W. 2010. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*, 37, 339-54.
- TURUNEN, R., ANDERSSON, S., NUPPONEN, I., KAUTIAINEN, H., SIITONEN, S. & REPO, H. 2005. Increased CD11b-density on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res*, 57, 270-5.
- UHL, B. 2017. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*, Stuttgart, Thieme.
- USSAT, M., VOGTMANN, C., GEBAUER, C., PULZER, F., THOME, U. & KNÜPFER, M. 2015. The role of elevated central-peripheral temperature difference in early detection of late-onset sepsis in preterm infants. *Early Human Development*, 91, 677-681.
- VAN DE LAAR, R., VAN DER HAM, D. P., OEI, S. G., WILLEKES, C., WEINER, C. P. & MOL, B. W. 2009. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 147, 124-9.

- VAN DEN HOOGEN, A., GERARDS, L. J., VERBOON-MACIOLEK, M. A., FLEER, A. & KREDIET, T. G. 2010. Long-Term Trends in the Epidemiology of Neonatal Sepsis and Antibiotic Susceptibility of Causative Agents. *Neonatology*, 97, 22-28.
- VAN DEVENTER, S. J., BULLER, H. R., TEN CATE, J. W., AARDEN, L. A., HACK, C. E. & STURK, A. 1990. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*, 76, 2520-6.
- VAN ROSSUM, A. M., WULKAN, R. W. & OUDESLUYS-MURPHY, A. M. 2004. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*, 4, 620-30.
- VERANI, J. R., MCGEE, L. & SCHRAG, S. J. 2010. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 59, 1-36.
- VERGNANO, S., MENSON, E., KENNEA, N., EMBLETON, N., RUSSELL, A. B., WATTS, T., ROBINSON, M. J., COLLINSON, A. & HEATH, P. T. 2011. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 96, F9-f14.
- VERGNANO, S., SHARLAND, M., KAZEMBE, P., MWANSAMBO, C. & HEATH, P. T. 2005. Neonatal sepsis: an international perspective. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 90, F220-F224.
- VIGUSHIN, D. M., PEPYS, M. B. & HAWKINS, P. N. 1993. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 91, 1351-1357.
- VOLANAKIS, J. E. 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*, 38, 189-97.
- WALLIULLAH, S. M., ISLAM, M. N., SIDDIKA, M., HOSSAIN, M. A. & CHOWDHURY, A. K. 2009. Role of micro-ESR and I/T ratio in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J*, 18, 56-61.
- WEIRICH, E., RABIN, R. L., MALDONADO, Y., BENITZ, W., MODLER, S., HERZENBERG, L. A. & HERZENBERG, L. A. 1998. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr*, 132, 445-51.
- WEISMAN, L. E., STOLL, B. J., CRUESS, D. F., HALL, R. T., MERENSTEIN, G. B., HEMMING, V. G. & FISCHER, G. W. 1992. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr*, 121, 428-33.
- WHICHER, J., BIENVENU, J. & MONNERET, G. 2001. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*, 38, 483-93.
- WYNN, J. L. & WONG, H. R. 2010. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clinics in perinatology*, 37, 439-479.
- WYNN, J. L., WONG, H. R., SHANLEY, T. P., BIZZARRO, M. J., SAIMAN, L. & POLIN, R. A. 2014. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15, 523-528.
- YANCEY, M. K., DUFF, P., KUBILIS, P., CLARK, P. & FRENTZEN, B. H. 1996. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*, 87, 188-94.
- YOON, B. H., ROMERO, R., PARK, J. S., KIM, M., OH, S. Y., KIM, C. J. & JUN, J. K. 2000. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*, 183, 1124-9.

ZAIDI, A. K., GANATRA, H. A., SYED, S., COUSENS, S., LEE, A. C., BLACK, R., BHUTTA, Z. A. & LAWN, J. E. 2011. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*, 11 Suppl 3, S13.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Vierfeldertafel OR	29
Tabelle 4.2: Vierfeldertafel.....	31
Tabelle 5.1: Deskriptive Statistik.....	33
Tabelle 5.2: Übersicht neonatale Variablen.....	34
Tabelle 5.3: Übersicht laborchemische neonatale Variablen.....	36
Tabelle 5.4: Übersicht maternale Variablen.....	38
Tabelle 5.5: Übersicht Berechnung OR statistisch signifikanter Variablen.....	39
Tabelle 5.6: Übersicht statistisch signifikanter Variablen.....	40
Tabelle 5.7: IL-6 Konzentrationen und berechnete Sens, Spez, PPW, NPW.....	42
Tabelle 5.8: Kombination signifikanter Risikofaktoren mit IL-6 (beide positiv).....	42
Tabelle 5.9: Kombination signifikanter Risikofaktoren mit IL-6 (mindestens einer positiv)	43
Tabelle 12.1: Prüfung der Normalverteilung (Shapiro-Wilk)	72

11 Abbildungs- und Formelverzeichnis

Abbildung 4.1: Beispieldiagramm ROC-Kurve.....	30
Abbildung 5.1: ROC-Kurve IL-6	41
Formel 4.1: Odds Ratio.....	29
Formel 4.2: Youden-Index	30
Formel 4.3: Sensitivität	31
Formel 4.4: Spezifität.....	31
Formel 4.5: Prävalenz.....	31
Formel 4.6: Positiver Prädiktiver Wert	31
Formel 4.7: Negativer Prädiktiver Wert.....	31
Formel 4.8: Diagnostische Genauigkeit.....	31

12 Anhang

Tabelle 12.1: Prüfung der Normalverteilung (Shapiro-Wilk)

Parameter	Infektion	P-Wert
<u>neonatal:</u>		
Geburtsgewicht	Nein	0,061 *
	Ja	0,002
Gestationsalter	Nein	0,250 *
	Ja	0,239 *
Leukozyten	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
Thrombozyten	Nein	0,013
	Ja	0,496 *
Neutrophile Granulozyten	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
Neutrophile unreife Granulozyten	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
Neutrophile segmentkernige Granulozyten	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
I/T-Quotient	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
CRP	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
IL-6	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
<u>maternal:</u>		
maternales Alter	Nein	0,511 *
	Ja	0,149 *
Intervall Blasensprung Geburtseintritt	Nein	<0,001
	Ja	<0,001
max. peripartale Temperatur	Nein	0,008
	Ja	0,001
max. peripartale Leukozyten	Nein	<0,001
	Ja	0,001
max. peripartales CRP	Nein	<0,001
	Ja	<0,001

* $p < 0,05$

13 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Singer für das Ermöglichen dieser Arbeit. Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. Ebenene, für die freundliche Bereitstellung des Themas, der Hilfe bei organisatorischen Fragen und Erhebung der Daten sowie für die inhaltliche Hilfe bei der Auswertung der Daten und Verfassen der Dissertationsschrift. Er hat die Entstehung in jeder Phase dieser Arbeit außerordentlich motiviert und freundlich begleitet.

Meiner Mutter danke ich sehr für die unaufhörliche Unterstützung bei der Verwirklichung meines Traumes trotz langer Wartezeit mein Medizinstudium absolvieren zu können. Meinem Vater danke ich für das stetige Vertrauen in mich, auch wenn er meinen beruflichen Werdegang nicht mehr in der Form miterleben kann, wie ich es mir gewünscht hätte.

Ganz besonders möchte ich meinem Mann danken, der mich während der Arbeit an der Dissertation stets ermutigt und unterstützt hat und viel Geduld gezeigt hat, insbesondere während der Erhebungspausen und kleinen bis größeren Krisen. Danke.

14 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

15 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: