

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Die Bestimmung von CRP, IL-6 und Blutkultur aus der
Nabelschnurvene bei Frühgeborenen - Eine valide Alternative zur
Blutentnahme aus der kindlichen Vene?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Elisabeth Kölly

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutarchter: PD Dr. med. Fabian Bärtling, MBA

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie

I. Zusammenfassung

Eine Frühgeburt ist eine Geburt, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche stattfindet und die in Abhängigkeit von der genauen Schwangerschaftswoche, in der sie stattfindet, verschiedene Risiken und Komplikationen für das Frühgeborene Kind mit sich bringt. Zu einer lebensbedrohlichen Komplikation gehört die neonatale Sepsis, die in Early-onset Sepsis (EOS) und Late-onset Sepsis (LOS) eingeteilt wird. Eine frühzeitige Erkennung ist essenziell und erfolgt mithilfe klinischer Charakteristika des Neugeborenen sowie laborchemischer Parameter. Laborchemisch bestimmt werden v. a. die Entzündungsmarker Interleukin-6 oder Interleukin-8, CRP und PCT. Anhand einer Blutkultur kann ein Erreger nachweis erfolgen.

Das bereits geringe Blutvolumen eines Neugeborenen verringert sich postnatal sowohl aufgrund physiologischer Umstellungsprozesse in der Hämatopoese als auch zusätzlich maßgeblich durch multiple diagnostische Blutabnahmen. Eine Reduktion der diagnostischen postnatalen Blutabnahmen führt zu einer höheren Hämoglobin-Konzentration (Hb) sowie zu einem geringeren Bedarf an kreislaufunterstützenden Maßnahmen. Es erscheint also erstrebenswert, eine geeignete Methode zur Detektion einer EOS bei Neu- und Frühgeborenen zu finden, die das zirkulierende Blutvolumen nicht reduziert. Ein Ansatz ist die Blutentnahme aus der Nabelschnur direkt postnatal. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Bestimmung der Entzündungsparameter IL-6 und CRP und die Untersuchung von Blutkulturen gleichwertig aus Nabelschnurvenenblut und peripherem Venenblut beim Frühgeborenen zu bestimmen sind. Dazu wurde bei 74 Frühgeborenen <35 Wochen p. m. direkt postnatal aus der Nabelschnur und aus der peripheren Vene Blut abgenommen und untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass im Nabelschnurblut signifikant häufiger als im peripheren Blut bakterielle Erreger nachgewiesen werden, deren Typ eine Kontamination unwahrscheinlich erscheinen lässt. Bei der Bestimmung von IL-6 und CRP aus Nabelschnurvenenblut lässt sich zeigen, dass sich die gemessenen Werte im Vergleich zu den Werten aus kindlichem Blut deutlich unterschieden. Jedoch zeigt sich auch, dass sich eine Erhöhung über den festgelegten Cutoff zuverlässig messen lässt.

II. Summary

A premature birth describes birth that takes place before the 37th week of pregnancy and entails various risks and complications depending on the exact week of pregnancy. One life-threatening complication is neonatal sepsis, which can be categorized into early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS). An early diagnosis is essential and can be made through clinical signs of the newborn and laboratory chemical parameters. The inflammatory markers interleukin-6 or interleukin-8, CRP and PCT are the main laboratory tests used. In addition, a blood culture analysis should be performed to identify bacteria or fungi in the bloodstream.

The low blood volume of a newborn (approx. 80-100 ml/kg Bodyweight) further decreases postnatally both due to physiological changes in hematopoiesis and additionally due to multiple diagnostic blood samples. It is proven that a reduction of diagnostic blood samples postnatally leads to a higher hemoglobin value (Hb) and less need for vasopressors. The goal would therefore be to find a suitable method for detecting an ongoing infection in newborns and preterm infants that does not reduce the circulating blood volume. One approach is to take blood from the umbilical cord directly after birth. Some parameters such as pH, blood group, crossmatch sample and Coombs test are already routinely determined from the umbilical cord and have been validated accordingly.

In the context of the present work, it was examined whether the determination of the inflammation parameters IL-6 and CRP as well as and the examination of blood cultures can be determined equivalently from umbilical cord blood and peripheral venous blood in the premature infant. For this purpose, these values were taken directly postnatally from the umbilical cord and from the peripheral vein, in 74 preterm infants <35 weeks p.m., and examined.

It could be shown that bacterial pathogens are detected significantly more frequently in the umbilical cord blood than in the peripheral blood. The types of detected bacteria make contamination unlikely. Umbilical cord IL-6 and infant IL-6 were identically above and below the cutoff of 200 pg/ml, respectively, in 95 % of the cases and can therefore be used equally for therapy indication. CRP levels were above or below the cutoff of 0.5 mg/dl in 100% of cases.

III. Abkürzungsverzeichnis

bpm	beats per minute
BW	Bodyweight
CRP	C-reaktives Protein
DOL	Day of Life
E. coli	Escherischia coli
ELBW	extremely low birth weight
Enterobacter spp.	Enterobacter species pluralis
EOS	Early-onset Sepsis
GG	Geburtsgewicht
GL	Geburtslänge
Hb	Hämoglobin
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
Hkt	Hämotokrit
hsCRP	high sensity C-reaktives Protein
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range
KG	Körpergewicht
KU	Kopfumfang
LBW	low birth weight
LOS	Late-onset Sepsis
NSVB	Nabelschnurvenenblut
OR	Odds Ratio
PCT	Procalcitonin
p. m.	post menstruationem
S. aureus	Staphylococcus aureus
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	very low birth weight

IV. Inhaltsverzeichnis

I. ZUSAMMENFASSUNG	I
II. SUMMARY	II
III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
IV. INHALTSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 FRÜHGEBURTLICHKEIT	1
1.1.1 DEFINITION UND EINTEILUNG	1
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.3 ÄTIOLOGIE	2
1.1.4 POSTNATALE KOMPLIKATIONEN	2
1.2 NEONATALE SEPSIS	3
1.2.1 DEFINITION	3
1.2.2 ÄTIOLOGIE	3
1.2.3 EPIDEMIOLOGIE	4
1.2.4 SYMPTOME UND KOMPLIKATIONEN	4
1.2.5 DIAGNOSTIK	5
1.2.6 THERAPIE	5
1.3 BLUTKULTUR	6
1.4 C-REAKTIVES PROTEIN (CRP)	6
1.5 INTERLEUKIN 6 (IL-6)	7
1.6 PERINATALE ANÄMIE UND TRANSFUSIONSBEDARF VON ERYTHROZYTENKONZENTRATEN	8
1.7 NABELSCHNURBLUT	10
1.8 ZIELE DER ARBEIT	12
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 AKTENZEICHEN ETHIKVOTUM	13
2.2 STUDIENDESIGN	13

2.3 MATERIAL	14
2.4 METHODEN	14
3 ERGEBNISSE	18
3.1 CRP	23
3.2 IL-6	24
3.3 INDIKATION EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE	27
3.4 BLUTKULTUR	28
4 DISKUSSION	30
4.1 BLUTKULTUR	30
4.2 C-REAKTIVES PROTEIN	31
4.3 IL-6	32
5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	34
6 ANHANG	39
7 DANKSAGUNG	40

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definition und Einteilung

Neugeborene, die vor der vollendeten 37. (37 + 0) Schwangerschaftswoche (SSW) p.m. geboren werden, werden als Frühgeborene bezeichnet.

Das Gestationsalter wird definiert als der Zeitraum (in Wochen und Tagen) nach dem ersten Tag der letzten Menstruation der Mutter. Demnach beginnt die Schwangerschaft rechnerisch bereits zwei Wochen vor Konzeption und dauert in der Regel 280 Tage bzw. 40 Wochen. (Cibulskis et al., 2021)

Die Einteilung der Frühgeborenen erfolgt anhand des Gestationsalters sowie des Geburtsgewichts. (Hüning & Jäkel, 2021)

Einteilung nach dem Gestationsalter

Geburt vor der vollendeten

28. SSW	extrem unreife Frühgeburt
32. SSW	sehr unreife Frühgeburt
34. SSW	moderate Frühgeburt
36. SSW	späte Frühgeburt

Einteilung nach dem Geburtsgewicht

<1.000 g	Extremely low birth weight (ELBW)
<1.500 g	Very low birth weight (VLBW)
<2.500 g	Low birth weight (LBW)

Tabelle 1: Einteilung Frühgeburtlichkeit

SSW = Schwangerschaftswoche; g = Gramm

1.1.2 Epidemiologie

In Deutschland werden rund 1 % der Neugeborenen vor der 28. SSW geboren und gelten somit als extrem unreif geboren. (Speer, 2019)

Circa 6,5 % der Neugeborenen werden mit einem Gestationsalter von 32 bis 36 p. m. früh geboren. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2022b)

Laut dem Bundesauswertungsbericht der Neonatologie 2021 werden rund 1,5 % der Neugeborenen als VLBW geboren und etwa rund 3,7 % als LBW. Die Mortalität ist in den einzelnen Gewichtsklassen sehr unterschiedlich. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <500 g haben eine Gesamt mortalität von knapp 59 %, wohingegen die Klasse der mit 1.250 – 1.299 g Geburtsgewicht geborenen Frühgeborenen nur mehr eine Mortalität von ca. 2 % aufweist. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2022a)

1.1.3 Ätiologie

Die Risikofaktoren für eine Frühgeburt werden in maternale und fetale Ursachen unterteilt. Zu den maternalen bzw. plazentaren Ursachen zählen u. a. Infektionen, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Plazentainsuffizienz, eine Zervixinsuffizienz, ein Polyhydramnion, Mehrlingsschwangerschaften, das biologische Alter (<18 bzw. >40 Jahre), körperliche und psychische Belastungen, Suchterkrankungen, chronische Grunderkrankungen, vorangegangene Frühgeburten sowie hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (z. B. Präeklampsie, HELLP-Syndrom). Die häufigsten fetalen Ursachen für eine Frühgeburt sind Mehrlingsschwangerschaften, fetale Fehlbildungen, intrauterine Wachstumsrestriktion und Infektionen. (Berger, 2022)

Eine der häufigsten Ursachen für Frühgeburtlichkeit sind Infektionen oder Entzündungen. Diese Entität wird unter dem Begriff Triple I zusammengefasst und steht für „infection, inflammation or both“ und soll zur Vorhersage einer intraamnialen Inflammation anhand maternaler Indikatoren dienen. Zur Diagnostik herangezogen werden maternales Fieber (>38 °C Körpertemperatur) zusammen mit mindestens einem weiteren Parameter: fetale Tachykardie >160 bpm für mindestens 10 Minuten, maternale Leukozyten >15.000/µl oder purulenter Fluor aus dem Muttermund. (Maul et al., 2021)

1.1.4 Postnatale Komplikationen

Je kürzer die Schwangerschaftsdauer und je geringer das Geburtsgewicht, desto mehr steigt das Risiko für neonatale Komplikationen postnatal. Frühgeborene haben u. a. erhöhte Risiken für die Entwicklung eines Atemnotsyndrom (ANS), einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA), einer Retinopathia praematurorum (ROP), einer nekrotisierende Enterokolitis (NEK), einer intraventrikulären

Hämorrhagie (IVH), einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) sowie einer Apnoe-Bradykardie-Symptomatik. (Chawanpaiboon et al., 2019)

1.2 Neonatale Sepsis

Das Immunsystem des Neugeborenen muss sich nach der Geburt an die extrauterinen Umstände anpassen und sich neuen Herausforderungen stellen. (Hübler & Jorch, 2019; Rohwedder et al., 2023) Neugeborene und v. a. Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko, an einer neonatalen Sepsis zu erkranken. Das Risiko dafür steigt mit Abnahme des Gestationsalters sowie des Geburtsgewichts. (Zemlin et al., 2018)

Hauptverantwortlich dafür ist das unreife Immunsystem bei Neu- und Frühgeborenen. Eine besondere Rolle dabei spielen die neutrophilen Granulozyten. Bei Auftreten einer Entzündung im Körper, wird eine komplexe Kaskade freigesetzt, bei der die neutrophilen Granulozyten an den Ort der Entzündung gelockt werden und dort der Immunabwehr dienen. Dieser Prozess ist bei Neu- und v. a. bei Frühgeborenen noch deutlich eingeschränkt und führt zu einem erhöhten Risiko, an einer neonatalen Sepsis zu erkranken. (Rohwedder et al., 2023)

1.2.1 Definition

Als neonatale Sepsis wird eine in der Regel bakterielle Infektion von Neugeborenen bezeichnet, die anhand klinischer und laborchemischer Parameter diagnostiziert werden kann. Unbehandelt kann sie zu schwerwiegenden Folgen bis hin zum Tod des Früh- und Neugeborenen führen.

Es gibt international keine einheitliche Definition der neonatalen Sepsis. In der Praxis gängig ist eine Unterteilung in eine Early-onset (EOS) und eine Late-onset Sepsis (LOS). Die Aufteilung erfolgt anhand des Zeitpunktes des Symptombeginns (<72 Stunden bzw. >72 Stunden). Außerdem unterscheiden sich der Infektionsweg und das Erregerspektrum einer EOS und LOS. (Zemlin et al., 2018)

1.2.2 Ätiologie

Das Risiko einer neonatalen Sepsis wird durch verschiedene Faktoren erhöht. Dazu gehören u. a. Frühgeburtlichkeit, ein geringes Geburtsgewicht, ein früher vorzeitiger Blasensprung (P-PROM), eine maternale vaginale Besiedlung mit B-Streptokokken sowie maternale Infektionen prä- bzw. perinatal. (Mirzarahimi et al., 2017) Als EOS wird eine Sepsis mit

Symptombeginn von meist <72 Stunden postnatal definiert. Zu den häufigsten Erregern der EOS gehören Gruppe-B-Streptokokken (38 – 58 %) und *E. coli* (18 –29 %). Diese werden vertikal von der Mutter auf das Kind übertragen. (Bär et al., 2023) Studien zeigten, dass das pränatale Screening auf Gruppe-B-Streptokokken der Mütter mit antibiotischer Behandlung bei Vorliegen dieser eine Reduktion der Inzidenz von EOS gebracht hat, was bei LOS nicht zutrifft. (Bär et al., 2023) Bei der LOS mit einem Symptombeginn >72 Stunden postnatal werden meist andere Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken (53–78 %) (Korang, Safi, Nava, Greisen, et al., 2021), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) oder *Enterobacter* spp. horizontal oder durch Kontaktpersonen auf das Neugeborene übertragen. Eine EOS zeigt sich z. B. vermehrt bei Neugeborenen mit P-PROM im Vergleich zu Neugeborenen mit intakter Membran (38 vs. 10 %). (Eichberger & Resch, 2022)

1.2.3 Epidemiologie

In Deutschland beträgt die Inzidenz der Sepsis bei Frühgeborenen mit VLBW 17,7 %, 2,1 % bei Frühgeborenen mit LBW und rund 0,6 % bei normalem Geburtsgewicht. (Born et al., 2021) Bei den diagnostizierten Neugeborensepsen handelt es sich bei ca. 30 % um ein EOS und bei ca. 67 % um eine LOS. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2022b)

Daten aus den USA und Australien zeigen, dass eine LOS mit einer Inzidenz von 6 pro 1.000 deutlich häufiger vorkommt als eine EOS mit einer Spannweite von 1,5–3,5 pro 1.000 Neugeborenen. (Korang, Safi, Nava, Gordon, et al., 2021) Ähnliches lässt sich aus deutschen Fallzahlen ablesen. 2022 ließen sich rund ein Drittel der Sepsis-Fälle auf eine EOS zurückführen, wohingegen rund zwei Drittel auf eine LOS schließen ließen. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2022a). Die Inzidenz der EOS ist in Ländern mit höherem sozialem Status mit 1 pro 1.000 Fällen gering, verhält sich jedoch invers korrelativ zu Gestationsalter und Geburtsgewicht. Bei VLBW beträgt die Rate an EOS im Vergleich ca. 11 pro 1.000 Neugeborene. (Forster, 2018)

1.2.4 Symptome und Komplikationen

Die neonatale Sepsis gehört weltweit zu den drei häufigsten Todesursachen bei Neugeborenen und liegt mit knapp 13 % der gesamten Mortalität bei Neugeborenen nur

knapp hinter den perinatalen Komplikationen (23 %) sowie den restlichen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (35 %) wie NEK, BPD, ROP und PVL. (Bär et al., 2023)

Die klinischen Symptome einer neonatalen Sepsis sind unspezifisch und umfassen meist Störungen der Atmung und des Kreislaufs. Auffälligkeiten des Hautkolorits, neurologische Symptome, intestinale Probleme, Trinkschwäche oder Temperaturinstabilität können ebenfalls Hinweis auf eine neonatale Sepsis liefern. (Zemlin et al., 2018)

1.2.5 Diagnostik

Die Früherkennung einer neonatalen Sepsis bei Neu- und Frühgeborenen ist essenziell und erfolgt anhand laborchemischer Parameter sowie des klinischen Zustandes des Früh- bzw. Neugeborenen. Erforderlich sind ein Differentialblutbild mit I/T-Quotient (Verhältnis zwischen reifen und unreifen neutrophilen Granulozyten), die Bestimmung des Interleukin-6 bzw. 8 (IL-6/8) und CRP-Werte sowie der Erregernachweis aus einer normalerweise sterilen Körperflüssigkeit wie Blut, Liquor oder Urin. (Zemlin et al., 2018) Dabei kann in den Blutkulturen bei einem deutlich höheren Prozentsatz als bei Kulturen aus Urin oder Liquor mit einem positiven Erregernachweis gerechnet werden. (Mishra et al., 2006)

Durchgeführt wird ein solches Sepsis-Screening bei Früh- und Neugeborenen mit den oben genannten Risikofaktoren wie einem frühen vorzeitigen Blasensprung (P-PROM), einer maternalen Infektion etc. sowie frühzeitig bei klinischen Anzeichen einer Infektion. (Zemlin et al., 2018)

Am Universitätsklinikum Düsseldorf wird bei allen Neu- und Frühgeborenen mit den oben genannten Risikofaktoren sowie bei allen Frühgeborenen unter 35 Wochen p. m. am ersten Lebenstag eine Routineuntersuchung aus kindlichem Blut zur Erstellung eines kleinen Blutbildes, der Bestimmung von IL-6 und CRP sowie der Blutgruppenbestimmung durchgeführt. Außerdem erfolgt eine Antikörpertestung zur Detektion irregulärer Antikörper gegen mütterliche Blutgruppenantigene aus Nabelschnurblut.

1.2.6 Therapie

Bei Anzeichen einer neonatalen Sepsis sollte unverzüglich bis zum Beweis des Gegenteils eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Eine rechtzeitige antibiotische Therapie reduziert die infektionsassoziierte Morbidität und Mortalität. (Gahr, 2013; Speer, 2019)

Falls sich jedoch der Verdacht einer bakteriellen Sepsis nicht bestätigt, sollte die antibiotische Therapie wieder beendet werden. Von einer übermäßigen antibiotischen Therapie ist abzusehen, denn diese birgt auch potenzielle Risiken. Neben der Veränderung des Mikrobioms mit assoziierten kurz- und langfristigen Beeinträchtigungen ist auch eine erhöhte Inzidenz für NEK, LOS und Tod beschrieben. (Cantey & Sánchez, 2011)

1.3 Blutkultur

Der mikrobiologische Erregernachweis durch Anzucht in der Blutkultur ist der Goldstandard in der Diagnostik einer Sepsis bei Neugeborenen und Kindern. (Dien Bard & McElvania TeKippe, 2016)

In verschiedenen Studien wurde bereits untersucht, ob Nabelschnurblut als Ersatz für peripheres Venenblut für die Anzucht von Blutkulturen verwendet werden kann. Hansen et al. suggerieren, dass dies ein geeignetes Verfahren zum Sepsis-Screening bei reifen, asymptomatischen Neugeborenen sei. (Hansen et al., 2005)

In einer anderen Studie wurden Blutkulturen aus der Nabelschnurvene und des peripheren Venenblutes von 80 Neugeborenen mit mindestens zwei Risikofaktoren wie maternalem Fieber oder vorzeitigem Blasensprung (>24 Stunden) verglichen. Dabei zeigte sich bei ca. 21 % der Proben aus Nabelschnurblut und ca. 19 % der Proben aus peripherem Venenblut ein Wachstum von Bakterien in den Blutkulturen. Die Autorinnen und Autoren dieser Studie schlussfolgern anhand dieser Ergebnisse, dass das Nabelschnurblut eine höhere Spezifität und einen höheren negativen prädiktiven Wert für die Feststellung einer neonatalen Sepsis hat und somit eher zum Ausschluss einer neonatalen Sepsis und weniger zur Detektion derselben verwendet werden könne. (Meena et al., 2020)

1.4 C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist ein Protein, das in der Leber gebildet wird und einer der wichtigsten Laborparameter des Blutes zur Feststellung und Verlaufskontrolle von Entzündungen ist. Erst nach rund 12 bis 24 Stunden nach Infektionsbeginn steigt CRP im Plasma an. (Zemlin et al., 2018) Deshalb hat CRP bei Beginn einer Infektion nur einen niedrigen Stellenwert bezüglich der Diagnostik einer neonatalen Sepsis. Die Hauptrolle von CRP stellt den Ausschluss oder die Bestätigung einer Infektion rund 24 Stunden nach dem Auftreten von klinischen Anzeichen einer Infektion oder Entzündung dar. (Mathers & Pohlandt, 1987)

In der frühzeitigen Diagnostik einer neonatalen Sepsis hat CRP also nur einen untergeordneten Stellenwert, allerdings dient CRP als guter Marker für das Monitoring einer neonatalen Sepsis bzw. der antibiotischen Therapie eines Früh- und Neugeborenen. Zusammen mit dem klinischen Zustand des Neugeborenen kann die Dauer der antibiotischen Therapie anhand der CRP-Werte im Blut gesteuert werden. Nach Rückkehr zuvor erhöhter CRP-Level im Blut auf Normalwert deutet dies auf eine suffiziente antibiotische Therapie hin und rechtfertigt in Zusammenhang mit anderen Aspekten ein Absetzen der Therapie. (Hofer et al., 2012)

Aufgrund seiner eingeschränkten Plazentagängigkeit wird angenommen, dass CRP nach Kontakt mit Mikroorganismen oder Entzündungsmarkern vom Fötus selbst gebildet wird. 2019 untersuchen Kitano et al. in einem Neonatal Case Review 366 Frühgeborene mit einem GA von <36 Wochen und einem Geburtsgewicht von <2.000 g. Dabei hatten 22 Neugeborene erhöhte CRP-Level (>0,5 mg/dl), 18 davon zusätzlich klinische Symptome einer neonatalen Sepsis, wobei bei 85 % davon die Symptome innerhalb von 24 Stunden sistierten. Zwei Frühgeborene hatten eine Bakterämie.

Bei 16 von 18 Neugeborenen lag ein Amnioninfektionssyndrom (AIS; mittlerweile Triple I genannt) vor, woraus die Autorinnen und Autoren folgerten, dass erhöhte CRP-Werte in der Nabelschnur mit dem Vorliegen eines AIS korrelieren. Da die Symptome bei den meisten Neugeborenen innerhalb eines Tages verschwanden, schlussfolgerten die Autorinnen und Autoren, dass ein erhöhter CRP-Wert in der Nabelschnur kein definitiver Indikator für eine neonatale Sepsis ist. (Kitano et al., 2019)

1.5 Interleukin 6 (IL-6)

Im Gegensatz zu CRP steigen IL-6 und IL-8 bei einer beginnenden Infektion früher an und weisen eine höhere Sensitivität bezüglich der Detektion einer neonatalen Infektion auf. Die höchste Sensitivität erreicht man durch die Kombination aus CRP und IL-6/IL-8. (Zemlin et al., 2018) In den meisten deutschen Krankenhäusern wird IL-6 als diagnostischer Marker bevorzugt, da er im routinemäßigen Infektions- und Sepsis Monitoring und in der Meningitisdiagnostik dem IL-8 überlegen ist. (Schmidt, 2015)

Verschiedene Studien zeigten, dass IL-6 ein valider Infektionsmarker in der Diagnostik der neonatalen Sepsis ist. Durch seinen frühen Anstieg zeigt IL-6 eine beginnende Infektion sehr früh und zuverlässig an. (Mirzarahimi et al., 2017) IL-6 wird innerhalb von zwei Stunden

nach Erreger-Kontakt freigesetzt, hat seinen Peak bei ca. sechs Stunden und fällt aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit in den folgenden 24 Stunden bereits wieder ab. (Eichberger & Resch, 2022)

IL-6 wird von Dezidua- und Endothelzellen in der Plazenta produziert und gelangt dann über die Nabelschnurvene in den fetalen Blutkreislauf. Dort regt es die Produktion von Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP) in der fetalen Leber an. (Benyo et al., 1997)

Zytokine haben vielfältige Aufgaben und regulieren multiple biochemische und physiologische Prozesse in der Schwangerschaft. Es gibt Daten, die z. B. darauf hinweisen, dass eine vermehrte Zytokinproduktion im Schwangerschaftsgewebe mit einem Risiko für Frühgeburt einhergeht. (Bowen et al., 2002)

Eicherger & Resch stellten 2022 in ihrer Metaanalyse eine höhere Sensitivität (83 vs. 71 %) und Spezifität (85 vs. 77) für IL-6 aus Nabelschnurblut im Vergleich zu peripherem Venenblut für die Bestimmung einer Infektion anhand der IL-6 Werte fest. Eine höhere Sensitivität von IL-6 kann bei peripherem Blut durch eine zeitnahe Entnahme innerhalb von 48 Stunden postnatal erreicht werden.

Generell zeigt sich bei verschiedenen Kombinationen von Infektmarkern wie hs-CRP, PCT und IL-6 oder Presepsin, PCT und IL-6/8 eine höhere Sensitivität und Spezifität zur Früherkennung einer neonatalen Sepsis als bei der alleinigen Bestimmung dieser. (Eichberger & Resch, 2022) Dies gilt sowohl für die Bestimmung aus peripherem Blut als auch aus Nabelschnurblut. (Steinberger et al., 2014)

Die Studie von Cernada et al. zeigte 2012 die Überlegenheit von Nabelschnur IL-6 gegenüber dem Nabelschnur CRP als Prädiktor für neonatale Sepsis bei Neugeborenen mit pränatalen Infektionsrisiken. (Cernada et al., 2012) PCT aus peripherem Venenblut bietet keine Vorteile in der Diagnostik einer EOS gegenüber dem CRP. (Zemlin et al., 2018) Nabelschnur-PCT hingegen zeigt eine höhere Sensitivität für EOS als Nabelschnur CRP. (Frerot et al., 2019)

1.6 Perinatale Anämie und Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten

Nach der Geburt steigt die Sauerstoffsättigung im Blut des Neonaten aufgrund der Umstellung des fetalen zum postnatalen Blutkreislauf auf über 90 % an. Dies stoppt die Produktion des fetalen, Sauerstoff-affinen Hämoglobin (HbF) und führt zur Synthese von weniger Sauerstoff-affinem Hämoglobin, dem HbA. HbA gibt Sauerstoff leichter im Gewebe

ab und führt damit zu einer höheren Sauerstoffsättigung desselben. Zusammen mit dem erhöhten Sauerstoffgehalt im Blut wird die Erythropoese daraufhin supprimiert und es können im Verlauf verringerte Hb-Konzentrationen (9,5 – 11 g/dl) im Blut festgestellt werden. Dies wird als physiologische neonatale Anämie bezeichnet und tritt in der Regel 6 bis 12 Wochen postnatal auf. Bei Frühgeborenen ist diese perinatale Anämie oft bereits 4 bis 6 Wochen postnatal festzustellen und erreicht dabei auch häufig niedrigere Hb-Werte (7 – 8 g/dl). (Cibulskis et al., 2021)

Die Gründe dafür sind vielfältig und u. a. auf verringerte Eisenspeicher, niedrigere Erythropoetin-Werte sowie eine verringerte Lebensdauer der Erythrozyten bei Frühgeborenen zurückzuführen. Der wichtigste Grund für die frühe und ausgeprägte neonatale Anämie bei Frühgeborenen ist iatgener Natur: Sie entsteht infolge von Blutentnahmen, die zur laborchemischen Kontrolle verschiedener Parameter, wie Blutglucose-Spiegel, Blutgasanalyse usw. dienen. In vielen neonatologischen Zentren ist die Blutentnahme direkt postnatal bei Frühgeborenen Routine. Dabei wird u. a. ein Blutbild angefertigt, Entzündungsparameter wie z.B. CRP und IL-6 bestimmt, eine Blutkultur angelegt, die Blutgruppe des Kindes bestimmt sowie ein Coombstest durchgeführt. Außerdem erfolgt die Abnahme von Kreuzblut für eventuell benötigte Blutprodukte. (Puia-Dumitrescu et al., 2019) Dabei können v. a. Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht im Rahmen multipler postnataler Blutentnahmen bereits bis zu 10 % ihres aktuellen Blutvolumens verlieren. (Baer et al., 2013) Weitere Blutentnahmen in den folgenden Lebenswochen können, v. a. bei Frühgeborenen mit geringem oder sehr geringem Geburtsgewicht zu Komplikationen wie Kreislaufinstabilität mit Katecholaminbedarf oder der Verschlechterung bereits bestehender Anämien bis hin zu einem erhöhten Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten führen. (Puia-Dumitrescu et al., 2019) Bleibt eine neonatale Anämie unbehandelt, führt dies zu Endorgan-Hypoxien und unter Umständen zu Endorgan-Schäden wie NEK oder neuronalen Schädigungen. (Cibulskis et al., 2021)

Mit der Annahme, dass das zirkulierende Blutvolumen in den ersten zwei Wochen postnatal ca. 80-85 ml/kg Körpergewicht (Larsen, 2016) beträgt, würden teilweise mehr als 50 % des Blutvolumens durch Blutentnahmen extrahiert werden. Im Schnitt werden in den ersten vier Lebenswochen bei Frühgeborenen <28 Wochen, 34 ml/kg Körpergewicht Blut entnommen und 27 ml/kg Körpergewicht Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Studien

zeigten, dass mit sinkendem Geburtsgewicht die benötigte Menge an zu testendem Blut steigt, was wiederum zu einem erhöhten Transfusionsbedarf führt. In der Studie von Puia-Dumitrescu et al. benötigten 53 von 54 Frühgeborenen mit einem medianen Gestationsalter von 25 Wochen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten in den ersten zehn Lebenswochen. (Puia-Dumitrescu et al., 2019)

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann im Fall einer lebensbedrohlichen Anämie essenziell sein, allerdings bringt sie auch einige Risiken mit sich. Vor allem bei VLBW Neonaten wurden Veränderungen des Metabolismus nach der Gabe von Blut oder Blutbestandteilen beobachtet. Außerdem kann es zu infektiösen und immunologischen Risiken bis hin zu Graft-versus-Host Disease (GVHD) kommen. (Girelli et al., 2015)

Die Studie von Knee et al. untersuchte die Unterschiede in der Mortalität und Morbidität zwischen zwei Gruppen von VLBW-Geborenen, die jeweils unterschiedliche Transfusions-Regime erhielten. Die Regime unterschieden sich in der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate, die die Neugeborenen postnatal erhielten. Dabei zeigten sich zwar keine Vorteile in der Gruppe, die weniger Transfusionen erhielt, bezüglich der Mortalität, allerdings in der Morbidität. Die Neugeborenen, die weniger Bluttransfusionen erhielten, benötigten weniger Tage an parenteraler Ernährung als jene, die mehr Bluttransfusionen bekamen. Außerdem war in der Gruppe mit eingeschränkter Transfusionsindikation die Rate an LOS signifikant geringer, gleiches galt für die Entwicklung einer NEK. (Knee et al., 2019)

Daraus ist zu schlussfolgern, dass der Blutverlust und die oft darauffolgenden Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei Neu- und insbesondere bei Frühgeborenen deutlich reduziert werden sollten.

1.7 Nabelschnurblut

Unmittelbar nach der Geburt sollte möglichst vor Lösung der Plazenta eine Blutentnahme aus der Nabelschnurarterie zur Testung des pH-Wertes und des Base Excess (BE) erfolgen. In den letzten Jahren wurden zunehmend auch weitere Parameter aus der Nabelschnur bestimmt. Zu den klinischen Standards in einigen Kliniken gehören mittlerweile die Abnahme von Kreuzblut für etwaige Transfusionen, die Bestimmung der Blutgruppe und die Durchführung eines Coombs-Tests. Die Validität anderer Verfahren wie

Antikörperscreenings, genetische Testungen, Blutgasanalysen oder die Bestimmung der Bilirubinspiegel werden derzeit in verschiedenen Studien untersucht. (Bahr & Carroll, 2023) Der Studie von Peeters et al. zufolge lässt sich eine Hyperbilirubinämie anhand der Kombination aus Nabelschnur-Bilirubinspiegel, direktem Coombs-Test und ABO-Kompatibilität abschätzen. (Peeters et al., 2016)

Carroll et al. zeigten durch ihre Studie mit 174 zusammengehörigen Nabelschnurblut- und fetalen Blutproben, dass Nabelschnurblut gleichwertig in der Diagnostik der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl und des Hb ist. (Carroll et al., 2012) Gleicherweise zeigten auch bereits 2004 Hansen et al. in der Studie mit 113 zusammengehörigen Nabelschnurblut- und fetalen Blutproben. Auch da korrelierten die Leukozytenzahl, der Hämatokrit und die Thrombozytenzahl signifikant. (Hansen et al., 2005)

Andere Studien zeigten bereits, dass die postnatale Blutabnahme aus der Nabelschnur anstelle der peripheren Blutentnahme einen Vorteil in den gemessenen Hb-Spiegeln der ersten Lebenswoche bringt. In der Studie von Baer et al. hatten die Frühgeborenen ohne periphere Blutentnahme einen bis zu 2 g/dl höheren Hb 12 bis 24 Stunden postnatal als die Frühgeborenen, denen peripher Blut entnommen wurde. Außerdem benötigten die VLBW-Frühgeborenen ohne postnatale Blutentnahme im Verlauf weniger Katecholamine und Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen. (Baer et al., 2013)

1.8 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, zu prüfen, ob die Messung von CRP, IL-6 und die Entnahme einer Blutkultur zuverlässig und valide aus der Nabelschnurvene erfolgen kann. Bisher erfolgt die Bestimmung dieser Werte aus peripherem Venenblut des Kindes. Es soll untersucht werden, ob es Unterschiede in den Ergebnissen gibt, wenn diese Tests bei Frühgeborenen unter 35 Wochen p. m. durchgeführt werden. Dadurch soll überprüft werden, ob postnatal durchgeführte Blutentnahmen reduziert werden können und somit das zirkulierende Blutvolumen bei Frühgeborenen geschont werden kann.

Zudem soll analysiert werden, welche klinische Bedeutung diese Unterschiede möglicherweise haben und inwieweit die Methode aus der Nabelschnurvene eine praktikable Alternative darstellt.

Ziel ist es, die Validität und die praktische Anwendbarkeit dieser Verfahren zu bewerten, um die Diagnostik bei Frühgeborenen zu verbessern und gegebenenfalls frühzeitig gezielt medizinisch eingreifen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Aktenzeichen Ethikvotum

Studien-Nr.: 2021-1536-andere Forschung erstvotierend

Die Bestimmung von CRP, IL-6 und Blutkultur aus der Nabelschnurvene bei Frühgeborenen

– Eine valide Alternative zur Blutentnahme aus der kindlichen Vene?

2.2 Studiendesign

Zusammen mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) ist die Kinderklinik des UKD durch die Ärztekammer Nordrhein als Perinatalzentrum Level 1 zertifiziert. Jedes Jahr kommen rund 2.000 Kinder am UKD zur Welt, davon sind jährlich ca. 200 Frühgeborene unter der 37. SSW p. m. und davon wiederum rund ein Drittel Frühgeborene unter der 32. SSW p. m. mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g. (Düsseldorf, 2023)

In die Studie der vorliegenden Arbeit wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von <35 + 0 p. m., die im Universitätsklinikum Düsseldorf geboren und aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit stationär aufgenommen wurden, eingeschlossen. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach Einwilligung der Erziehungsberechtigten.

Es wurde eine prospektiv pseudonymisierte Studie durchgeführt und dabei folgende Daten im Rahmen der Erstversorgung der Frühgeborenen erhoben:

- CRP- und IL-6 Spiegel aus der Nabelschnurvene
- Abnahme einer Blutkultur aus der Nabelschnurvene
- CRP- und IL-6 Spiegel aus kindlichem Blut
- Blutkultur aus kindlichem Blut

Die Blutabnahme aus der Nabelschnur erfolgte idealerweise direkt nach der Abnabelung und unter möglichst sterilen Bedingungen. Entweder wurde sie von den Geburtshelfern oder den Hebammen durchgeführt. Alternativ erfolgte die Abnahme des Nabelschnurvenenblutes (NSVB) vom neonatologischen Team während der Erstversorgung. Das periphere Venenblut wurde im Rahmen der Anlage eines peripheren oder zentralen Venenkatheters, ebenfalls möglichst steril, während der Erstversorgung der Frühgeborenen abgenommen.

Außerdem wurden weitere Daten über den klinischen Verlauf des Kindes in den ersten beiden Lebenswochen erfasst. Dazu gehören u. a. die Beatmung in der Erstversorgung, eine etwaige antibiotische Therapie in den ersten beiden Lebenswochen, Laborwerte (Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), klinische Infektionszeichen, Angaben zur Geburt (GA, Geburtsmodus, Grund für Partus) und die Geburtsdaten (Geburtsgewicht, KU, GL).

Außerdem wurden retrospektiv Daten über die Mütter der Frühgeborenen erfasst. Diese schließen den Schwangerschaftsverlauf, die CRP-Werte der Mutter 24 Stunden prä- und postnatal sowie die antibiotische Therapie der Mutter prä- und perinatal mit ein.

2.3 Material

Die Messung der verschiedenen Laborparameter erfolgte ausschließlich im Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf.

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins erfolgte per Immunturbidimetrischen Test mit Reaktionsverstärkung durch Latexpartikel am Analysesystem cobas 8000, c701 Modul (Roche Diagnostics GmbH, Deutschland) mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,5 mg/dl. IL-6 wurde durch Elektrochemilumineszenz-Immunoassay am Cobas® 8000, Modul e 801 (Roche Diagnostics GmbH, Deutschland) mit einer unteren Nachweisgrenze von 7,0 pg/ml bestimmt.

Die bakteriologische Untersuchung der Blutkulturen wurden vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt.

2.4 Methoden

Zur Definition der Sepsis wurden die Kriterien des Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen (NeOKISS) herangezogen. Dort werden für die Definition einer klinischen Sepsis folgende Kriterien angeführt, wobei für die Diagnose mindestens eines der folgenden klinischen Anzeichen oder Symptome erfüllt sein muss:

- Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$, rektal)
 - Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$, rektal) (ohne andere erkennbare Ursache)
 - Apnoe (ohne andere erkennbare Ursache)
 - Bradykardie (ohne andere erkennbare Ursache)
- (KISS, 2017)

Die andere Möglichkeit zur Definition einer Sepsis ist der Erregernachweis im Blut. Dabei muss ebenso einer der oben genannten klinischen Anzeichen oder Symptome für eine Sepsis erfüllt sein und zusätzlich ein Erregernachweis in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren erfolgen. (KISS, 2017)

Die Unterteilung in Early-onset Sepsis (EOS) und Late-onset Sepsis (LOS) erfolgte anhand des zeitlichen Verlaufs der aufgetretenen Infektion. Bei Symptombeginn und/oder Erregernachweis <72 Stunden postnatal legten wir die Diagnose einer EOS fest. Eine LOS wurde definiert als ein Infektionsbeginn >72 Stunden postnatal.

Zuerst führten wir eine deskriptive statistische Analyse der Frühgeborenen durch, in der wir Werte wie die Geburtsdaten, den Grund für die jeweilige Geburt, die antibiotische Therapie der Frühgeborenen und deren Mütter sowie die kreislaufunterstützenden Maßnahmen im Mittel und im Median aufgezeigt haben. Außerdem haben wir die Frühgeborenen mit EOS und LOS gesondert betrachtet und ebenso die Geburtsdaten sowie weitere infektionsprädiktive Marker herausgestellt.

Im nächsten Schritt betrachteten wir die Differenzen der gemessenen IL-6 Werte aus NSVB und kindlichem Blut und berechneten die mittlere Abweichung.

Um die Übereinstimmung der IL-6 Werte aus der Nabelschnur und dem peripheren Venenblut berechnen zu können, wurde eine nicht parametrische Korrelation nach Spearman durchgeführt. Die IL-6 Werte sowohl aus dem Nabelschnurblut als auch aus dem kindlichen Blut zeigten sich nicht normalverteilt, weshalb wir diese Methode gewählt haben. Außerdem haben wir einen nicht parametrischen Test nach Wilcoxon durchgeführt. Um weitere Risikofaktoren für eine neonatale Sepsis zu identifizieren, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Es wurden verschiedene Parameter wie das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, der APGAR nach einer und nach fünf Minuten sowie ein vorzeitiger Blasensprung in die Berechnung miteinbezogen. Anhand der Ergebnisse kann man signifikante Parameter erkennen und folgend die Odds Ratio kalkulieren. Die Odds Ratio bezeichnet in der Medizin das Verhältnis der Personen einer Gruppe mit einem Ereignis zu den Personen ohne dieses Ereignis. (IQWiG) Ist die Odds Ratio >1, hat es einen positiven Einfluss auf die abhängige Variable. Ist es <1, hat es einen negativen Einfluss, ist es =1, hat es keinen Einfluss. Zieht man von der Odds Ratio 1 ab, erhält man die relative

Wahrscheinlichkeit der Gruppenzugehörigkeit bei Zunahme dieser unabhängigen Variable um 1. (Walther, 2022)

Zur weiteren Interpretation der IL-6 und CRP-Werte nahmen wir die Indikation einer Antibiotikatherapie als weiteren Faktor zur Bestimmung der Reliabilität der gewonnenen Nabelschnurwerte. Dabei unterschieden wir zwischen einer gleichen Therapieindikation (Antibiotika Gabe vs. Nicht-Gabe) und einer ungleichen Indikation (Gabe lt. Nabelschnurwert und Nicht-Gabe lt. Venenblut-Wert vs. Gabe lt. Venenblutwert und Nicht-Gabe lt. Nabelschnurwert).

Für IL-6 gibt es weder national noch international einen einheitlich festgelegten Wert, ab dem eine Antibiotikatherapie gestartet werden soll. Wir haben uns deshalb dafür entschieden, den Wert von 200 pg/ml als Cutoff Wert für IL-6 zur Etablierung einer Antibiotikatherapie zu nehmen, da dieser in der Neonatologie im Universitätsklinikum Düsseldorf standardmäßig als Cutoff für ein auffälliges Screening verwendet wird.

Für die Ergebnisse der abgenommenen Blutkulturen bot es sich an, die Sensitivität und Spezifität bezüglich einer Sepsis folgendermaßen zu berechnen:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Sepsis (richtig)}}{\text{Sepsis (alle)}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{keine Sepsis (richtig)}}{\text{keine Sepsis (alle)}}$$

Außerdem wurde mithilfe der untenstehenden Formel die Likelihood Ratio (LR) für die IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut und kindlichem Blut sowie für die Blutkulturen aus denselben Proben berechnet. Die Likelihood Ratio gibt an, um welchen Faktor das Ergebnis unter Erkrankten häufiger vorkommt als unter Gesunden, und ist damit eine Maßzahl für die Aussagekraft eines diagnostischen Tests. Eine $LR > 1$ deutet bei positiven Ergebnissen eines Testergebnisses auf das Vorliegen einer Krankheit hin, während eine $LR < 1$ das Fehlen einer Krankheit anzeigt. (Deeks & Altman, 2004)

$$\text{Likelihood Ratio (LR)} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}}$$

Um die Genauigkeit eines Modelles voraussagen zu können, kann man eine ROC-Analyse (Receiver operating characteristic) durchführen. Diese stellt die Sensitivität in Bezug zur Spezifität (1 – Spezifität) und lässt so einen Vergleich von verschiedenen Modellen zu. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the Curve = AUC) stellt die Wahrscheinlichkeit dar, dass die Vorhersage der Ergebnisse eines Modells oder eines Tests in der richtigen Reihenfolge erfolgt. Durch den Vergleich zweier ROC-Kurven können mehr Informationen über die Genauigkeit zweier vergleichender Diagnoseverfahren geliefert werden. Bei der Interpretation der AUC gilt: Je größer dieser Wert ist, desto besser ist die untersuchte Variable im Modell. (IBM Corporation, 2023)

Auch die gewonnenen CRP-Werte wurden zunächst auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk getestet. Dabei zeigten sich sowohl die CRP-Werte aus NSVB und kindlichem Blut als nicht normalverteilt. Daher wurde im nächsten Schritt eine nicht parametrische Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Außerdem wurde bei den CRP-Werten ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse angewendet.

Die Blutkulturen wurden unter Einbezug des klinischen Zustandes der Frühgeborenen und der laborchemischen Parameter interpretiert. Wir haben verglichen, aus welcher Quelle die Blutkulturen häufiger und v. a. valide einen Erreger nachweis bieten.

Für die Berechnung und statistischen Auswertungen der Ergebnisse wurde SPSS Statistics 20.0.1.0 (171) für MacOS verwendet. Die Abbildungen wurden mithilfe von GraphPad Prism 10 für MacOS, Version 10.1.0 (264), October 18, 2023 erstellt.

3 Ergebnisse

Um herauszufinden, ob die Werte IL-6 und CRP aus Nabelschnurblut und peripherem Venenblut übereinstimmen, wurden diese bei 74 Frühgeborenen <35 Wochen p. m. untersucht. Es wurde außerdem eine Blutkultur beider Quellen entnommen, um zu untersuchen, ob ein Erreger nachweis aus Nabelschnurblut genauso zuverlässig wie aus kindlichem Blut gelingen kann. Die Blutabnahmen erfolgten direkt postnatal und unter möglichst sterilen Bedingungen. Von den daraus gewonnenen Ergebnissen konnten verschiedene Berechnungen und Analysen vorgenommen werden.

Die folgenden Tabellen beschreiben die allgemeinen klinischen Charakteristika der 74 Frühgeborenen, die in der Studie eingeschlossen sind.

	N (%)
männlich	46/74 (62)
Sectio caesaria	67/74 (90,5)
Einling	48/74 (65)
Grund für Partus	
pathologisches CTG	19/74 (5,7)
unaufhaltsame Wehen ohne Triple I Kriterien	12/74 (16,2)
Vorzeitiger Blasensprung (P-PROM)	11/74 (14,9)
(V. a.) AIS/Triple I	9/74 (12,2)
unaufhaltsame Blutung	6/74 (8,1)

Tabelle 2: Klinische Charakteristika Neugeborene; Geburtsvorgang, Grund für Partus

AIS = Amnioninfektionssyndrom

Man kann der Tabelle entnehmen, dass etwa zwei Drittel der Frühgeborenen männlich sind und per Sectio Caesarea geboren wurden. Ebenso sind zwei Drittel der in der Studie eingeschlossenen Frühgeborenen Einlinge, der Rest sind Zwillinge und Drillinge. Die Gründe für den Partus sind vielfältig. Die häufigsten und auch für eine neonatale Infektion relevantesten Gründe sind in der Tabelle angeführt. Weitere Gründe wie IUGR (Intrauterine Growth Restriktion), HELLP, maternale Indikation, Fußvorfall, Präeklampsie, Plazenta praevia und Fruchtblasenprolaps/vorzeitige Plazentalösung waren jeweils nur einmal der Grund für den Partus.

Um die Frühgeborenen besser beurteilen zu können, wurden weitere klinische Charakteristika bestimmt und in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Ein spezieller Fokus liegt dabei auf den Infektionsprädiktoren sowohl maternaler als auch neonataler Seite. Neben der neonatalen antibiotischen Therapie postnatal wurden auch die antibiotischen Therapien der Mütter sowohl pränatal als auch perinatal erfasst.

	N (%)	Median	IQR (75.-25. Perzentile)	Mean	Standard deviation
Gestationsalter in Wochen	74/74 (100)	31	15	30,24	3,226
Geburtsgewicht [in g] [Perzentile] [SDS]	74/74 (100)	1545 [44] [-0,14]	983,75 [43,5] [0,6]	1533,3 [41,61] [0,75]	578,69 [26,76] [9,27]
Geburtslänge [in cm] [Perzentile] [SDS]	73/74 (99)	40 [27] [-0,6]	9,75 [46] [1-23]	39,27 [33,81] [-0,63]	5,54 [26,93] [1,06]
Kopfumfang [in cm] [Perzentile] [SDS]	73/74 (99)	29 [34,5] [-0,4]	5,5 [44] [0,81]	28,17 [36,75] [-0,5]	3,2 [23,95] [0,88]
APGAR Minute 1 [5] [10]	74/74 (100)	6 [8] [9]	4 [2] [2]	6,01 [7,66] [8,68]	2,14 [1,6] [1,17]
Nabelschnurarterie pH	74/74 (100)	7,3	0,08	7,29	0,07
Base Excess (BE)	67/74 (90,5)	-2,2	3,4	-3,15	4,08
vorzeitiger Blasensprung (> 18 h) pränatal	28/74 (40)				
maternales CRP >0,5 mg/dl 24 h pränatal	21/74 (28,4)	0,8	2,15	2,5	3,67
maternales CRP > 0,5 mg/dl 24 h postnatal	19/74 (25,7)	2	7,2	5,8	7,9
Maternale Antibiotika Therapie perinatal (< 24 h pränatal)	67/74 (89)				
Therapie mit Cephalosporin	54/74 (73)				
Therapie mit Clindamycin/Azithromycin	9/74 (12,2)				
Therapie mit Cephalosporin + Azithromycin	4/74 (.4)				
Pränatale maternale Antibiotika Therapie	67/74 (90,5)				
Therapie mit Azithromycin (Tage)	12/74 (16,2)	1	1,75	1,58	0,9
Therapie mit Cephalosporin (Tage)	27/74 (36,5)	2	4	3,67	3,75
Therapie mit Clindamycin (Tage)	5 /74 (6,8)	5	3,5	5,6	2,61
Therapie mit Fosfomycin (Tage)	1/74 (1,4)	1	0	1	
Therapie mit Metronidazol (Tage)	1/74 (1,4)	1	0	1	
Antibiotische Therapie Neugeborene	34/74 (46)				
Ampicillin/Gentamicin	32/34 (94,1)				
Start an DOL		1	0	1,16	0,9
Stop an DOL		3	4	5,38	4
Therapiedauer (Tage)		3	4	5,22	3,9

Andere Antibiotika	2/34 (5,9)				
Start an DOL	6,5	0	6,5	6,4	
Stop an DOL	15,5	2	15,5	6,4	
Therapiedauer (Tage)	10	0	10		
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	14/74 (19)				
Transfusionen Gesamtzahl	14/14	5,5	6	4,43	3,08
Gesamtmenge (ml/kg)		60	93,25	63,43	46,63
Katecholaminbedarf (Stunden)	13/74 (17,6)	24	55,5	55,23	63,97

Tabelle 3: Klinische Charakteristika Neugeborene 2; Beobachtung der ersten beiden Lebenswochen

CRP = C-reaktives Protein; DOL = day of life; SDS = standard deviation score; IQR = Interquartile Range

Aufgrund von Laborwerten, positiven Blutkulturen und des klinischen Zustandes der Frühgeborenen konnten bei fünf Frühgeborenen eine EOS und bei weiteren fünf Frühgeborenen eine LOS diagnostiziert werden. Diese Frühgeborenen sind bezüglich ihrer klinischen Charakteristika und Geburtsdaten gesondert dargestellt. Es ist zu erkennen, dass bei zwei von fünf Frühgeborenen mit EOS bereits der Grund für die Geburt die Annahme einer Infektion (Triple I) ist. Außerdem lag in zwei Fällen ein vorzeitiger Blasensprung vor, was auch ein erhöhtes Risiko für eine Infektion darstellt.

	EOS	LOS
	n [%] 5 [100]	n (%) 5 [100]
Einling	3/5 [60]	5/5 [100]
Zwilling	2/5 [40]	
Geburtsmodus		
Sectio caesaria	5/5 [100]	5/5 [100]
Grund für Partus		
(V. a.) AIS/Triple I	2/5 [40]	0/5
Unstillbare Wehen	2/5 [40]	1/5 [20]
HELLP	1/5 [20]	1/5 [20]
Beatmungsform in EV		
CPAP	4/5 [80]	5/5 [100]
SIMV	1/5 [20]	
Vorzeitiger Blasensprung (> 18 h pränatal)		
Nein	3/5 [60]	4/5 [80]
Ja	2/5 [40]	1/5 [20]

Tabelle 4: Klinische Charakteristika EOS und LOS

EOS = Early-onset Sepsis, LOS = Late-onset Sepsis, AIS = Amnioninfektionssyndrom, CPAP = continuous positive airway pressure, SIMV = Synchronized Intermittent Mechanical Ventilation

In der folgenden Tabelle wurde detaillierter auf die fünf Frühgeborenen mit einer diagnostizierten EOS eingegangen. (siehe Tabelle 5) Es ist zu erkennen, dass die Frühgeborenen mit einem medianen Gestationsalter von 25 Wochen zu den extrem Frühgeborenen zählen. Dies zeigt sich auch im sehr geringen medianen Geburtsgewicht von 835 g. Auffällig sind auch eine lange antibiotische Therapie mit einer medianen Dauer von 12 Tagen. Auch eine hohe Anzahl von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen (im Median sechs Stück) und ein medianer Katecholaminbedarf von 20 Stunden sind zu erkennen.

	Median	IQR (75.-25. Perzentile)	Mean	Standard deviation
Gestationsalter in Wochen	25	5,5	27,2	3,9
Gestationsalter in Tagen	3	2	2,2	1,1
Geburtsgewicht [in g] [Perzentile] [SDS]	835 [52] [0,06]	915 [20] [0,75]	1173 [45,6] [-0,13]	784,2 [16,9] [0,46]
APGAR Minute 1 [5] [10]	5 [7] [8]	4,5 [2,5] [2]	4,4 [6,8] [7,6]	2,4 [1,6] [1,5]
Nabelschnurarterie pH	7,33	0,15	7,33	0,08
Nabelschnur Base Excess (BE)	-0,7	5,48	-0,88	2,9
IL-6 Nabelschnur [Kind] (pg/ml)	46,6 [133]	672,35 [5567,75]	286,38 [2291,5]	465,28 [4186,91]
CRP Nabelschnur [Kind] (mg/dl)	0,05 [0,05]	0,08 [0]	0,08 [0,05]	0,07 [0]
Leukozyten Kind (x1.000/ul)	5	6,6	6,16	3,78
Hb Kind (g/dl)	14,8	7,9	14,76	5,05
Gesamtdauer AB-Therapie in Tagen	12	10	4,4	5,08
Anzahl EK Transfusionen	6	8	4,4	4,16
Gesamtmenge EK ml/kgKG	90	110	62	57,3
Anzahl Stunden Katecholamine	20	36,5	18,6	18,84
CRP Mutter 24 h pränatal (mg/dl)	1,65	1,13	1,38	0,87
CRP Mutter 24 h postnatal (mg/dl)	12,2	4,2	12,2	11,3

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der Neugeborenen mit Early-onset Sepsis

Hb = Hämoglobin, EK = Erythrozytenkonzentrat, kg = Kilogramm, KG = Körpergewicht, AB = Antibiotika, pg = Pikogramm, mg = Milligramm, ml = Milliliter, dl = Deziliter, ul = Mikroliter

Die gleichen klinischen Charakteristika wurden bei den Frühgeborenen mit einer LOS in der folgenden Tabelle herausgestellt (siehe Tabelle 6). Dabei zeigt sich ein höheres medianen Gestationsalter (27 Wochen). Das mediane Gestationsalter liegt mit 725 g allerdings unterhalb vom medianen Gestationsalter bei Frühgeborenen mit EOS. Die Dauer der antibiotischen Therapie, die Anzahl an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und der Katecholaminbedarf ist geringer bei Frühgeborenen mit einer diagnostizierten LOS als bei jenen mit einer EOS.

	Median	IQR (75.-25. Perzentile)	Mean	Standard deviation
Gestationsalter in Wochen	27	5,5	26,4	3,13
Gestationsalter in Tagen	4	2	3,6	1,14
Geburtsgewicht [in g] [Perzentile] [SDS] [-0,47]	725 [32] 482,5 [42] [1,32]	890 [32] [-0,56]	397,6 [21,34] [0,67]	
APGAR Minute 1 [5] [10]	4 [8] [8]	5 [3] [1,5]	4,8 [7,6] [8,6]	2,59 [1,51] [0,89]
Nabelschnurarterie pH	7,28	0,13	7,25	1,85
Nabelschnur Base Excess (BE)	-4,3	3,58	-4,33	1,85
IL-6 Nabelschnur [Kind] (pg/ml)	21,8 [1]	4 [112,4]	487,6 [45,9]	822,3 [98,4]
CRP Nabelschnur [Kind] (mg/dl) [0,05]	0,05	0,19 [0,5]	0,11 [0,05]	0,13 [0]
Leukozyten Kind (x1.000/ul)	7,5	15,05	10,08	10,4
Hb Kind (g/dl)	16,1	5,4	51,1	2,77
Gesamtdauer AB-Therapie in Tagen	3	5,5	1,8	2,95
Anzahl EK Transfusionen	1	4	1,8	2,95
Gesamtmenge EK ml/kgKG	11	62,5	27,2	44,29
Anzahl Stunden Katecholamine	2	102	41,2	88,39

Tabelle 6: Klinische Charakteristika LOS

Hb = Hämoglobin, EK = Erythrozytenkonzentrat, kg = Kilogramm, KG = Körpergewicht, AB = Antibiotika, pg = Pikogramm, mg = Milligramm, ml = Milliliter, dl = Deziliter, ul = Mikroliter

Zur Identifikation weiterer Risikofaktoren einer neonatalen Sepsis haben wir eine multiple lineare Regression durchgeführt. Untersucht wurden verschiedene Risikofaktoren wie das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, der APGAR nach einer und nach fünf Minuten sowie ein vorzeitiger Blasensprung. Von den genannten Faktoren hatte nur das Gestationsalter einen signifikanten Outcome mit einem p-Wert von 0,032. Weiter lässt sich daraus die Odds Ratio ableiten, die bei dem Faktor Gestationsalter 0,765 (95% Konfidenzintervall [0,522 – 1,123]) ist. Wenn man die Odds Ratio von 1 abzieht, erhält man

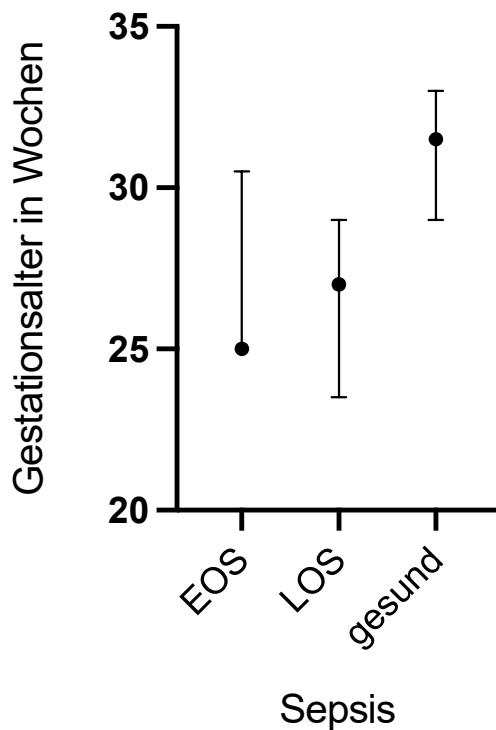


Abb. 1: Vergleich medianer Gestationsalter

0,235. Das bedeutet, dass mit sinkendem GA die Wahrscheinlichkeit, an einer neonatalen Sepsis zu erkranken, um 23,5 % zunimmt. In Abb. 1 werden die Mediane mit Interquartilsabständen in den drei Gruppen (EOS, LOS, gesund) verglichen.

Fünf der 74 Frühgeborenen verstarben im Laufe der ersten Lebensmonate. Allerdings verstarb keines der Frühgeborenen in unserem Beobachtungszeitraum der ersten 14 Lebenstage. Außerdem war der Tod der verstorbenen Frühgeborenen nicht durch eine Sepsis, sondern jeweils anderweitig begründet.

3.1 CRP

CRP wurde bei allen Kindern aus dem peripheren Venenblut bestimmt. Dabei lagen vier über dem Cutoff von 0,5 mg/dl. Aus dem Nabelschnurblut konnte nur bei 67 der 74 Neugeborenen CRP bestimmt werden. Davon lagen aber die gleichen vier Frühgeborenen mit dem CRP über 0,5 mg/dl. Die CRP-Werte lagen somit jeweils bei knapp 94 % der Frühgeborenen bei Nabelschnur- und peripherem Venenblut unter der Nachweigrenze von 0,5 mg/dl.

Für die weitere statistische Aufarbeitung wurden die CRP-Werte aus dem Nabelschnurblut und dem kindlichen Blut nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk auf eine Normalverteilung getestet, wobei diese mit einer Signifikanz von <0,001 nicht normalverteilt sind. Daraufhin ergab sich bei der nicht parametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman eine auf dem Niveau 0,01 signifikante Korrelation von 0,773 mit einem p-Wert von <0,001. (siehe Abb. 2) Die Korrelation gibt die Stärke der statistischen Beziehung zweier Variablen an. In den vorliegenden Berechnungen handelt es sich um gepaarte Variablen, da es jeweils die gemessenen Werte von demselben Frühgeborenen sind. Der Korrelationskoeffizient zeigt die Stärke und Richtung des Zusammenhangs an. Er liegt immer zwischen -1 und +1, wobei negative Werte einen negativen Zusammenhang anzeigen und positive Werte eine positive Korrelation. Je näher der errechnete Korrelationskoeffizient an 1 liegt, desto höher ist die Korrelation. (Statista GmbH)

Korrelation CRP-Werte

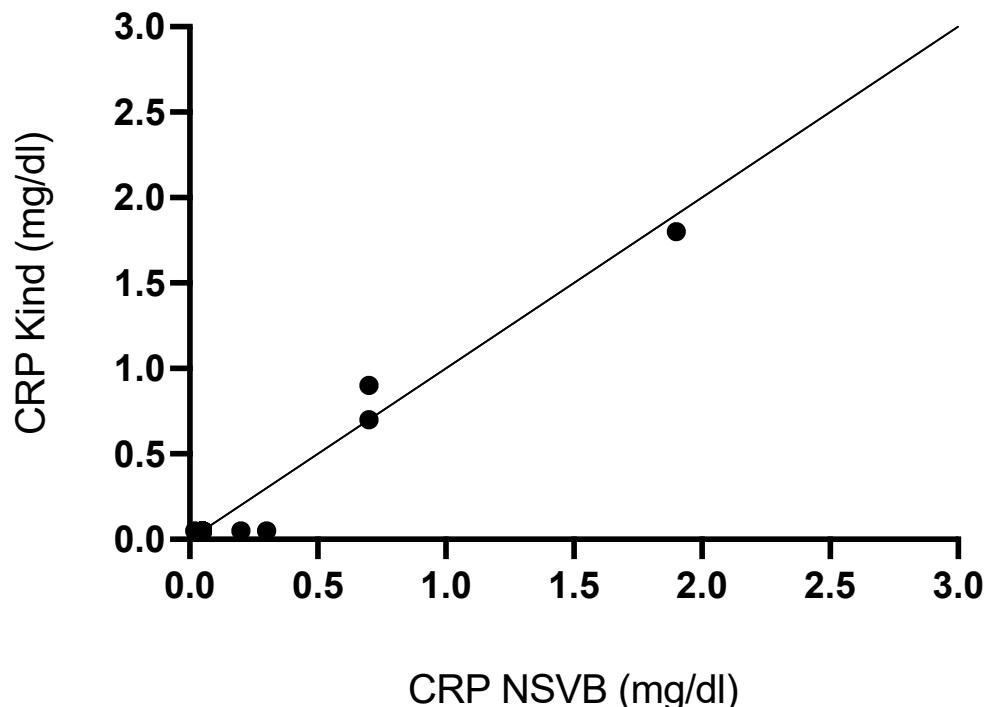


Abb. 2: Korrelation CRP-Werte KVB und NSVB; KVB = kindliches Venenblut, NSVB = Nabelschnurvenenblut

Außerdem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. CRP zeigte weder aus Nabelschnur noch aus kindlichem Blut eine EOS an. Die Spezifität für CRP aus NSVB beträgt 93,1 %, aus kindlichem Blut 93,8 %.

Die Sensitivität gibt an, wie zuverlässig ein Test die gesuchte Krankheit richtig erfasst. In dem Fall gilt es herauszufinden, mit welcher Wahrscheinlichkeit CRP bei einer vorliegenden Infektion ansteigt. Die Spezifität gibt an, wie viele Gesunde ein Test richtig erkennt. In der vorliegenden Arbeit bezieht sich dies auf den nicht-Anstieg von CRP bei einem Frühgeborenen ohne eine Infektion.

3.2 IL-6

Bei 66 Frühgeborenen konnte IL-6 aus der Nabelschnur bestimmt werden. Dabei lagen sieben über dem Cutoff von 200 pg/ml, was einem Anteil von 10,6 % entspricht. Aus dem unmittelbar abgenommenem peripheren Venenblut konnte bei 69 von 74 Frühgeborenen IL-6 bestimmt werden, wobei davon acht über dem Cutoff Punkt lagen. Dies entspricht 11,6 %.

Zunächst wurden die gewonnenen IL-6 Werte aus NSVB und kindlichem Blut in ihrer Differenz dargestellt, um zu zeigen, ob bzw. wie sehr diese voneinander abweichen. Dabei zeigte sich im Mittel ein Unterschied in den gemessenen IL-6 Werten von 262,6 pg/ml mit einer Standardabweichung von 1208. Der Median beträgt 6,4 mit einer IQR von 63,9.

Für die IL-6 Werte wurde nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk auf eine Normalverteilung getestet. Dabei zeigten sich die IL-6 Werte der Nabelschnur und die des peripheren Venenblutes mit einer jeweiligen Signifikanz von <0,001 in beiden Tests nicht normalverteilt.

Im nächsten Schritt konnte bei den IL-6 Werten aus Nabelschnur und peripherem Venenblut aufgrund der nicht normalverteilten Werten eine nicht parametrische Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt werden. So konnte ein signifikanter Korrelationskoeffizient von 0,644 bei einem p-Wert von <0,001 zwischen den IL-6 Werten aus der Nabelschnur und dem peripheren Venenblut gezeigt werden. (siehe Abb. 3)

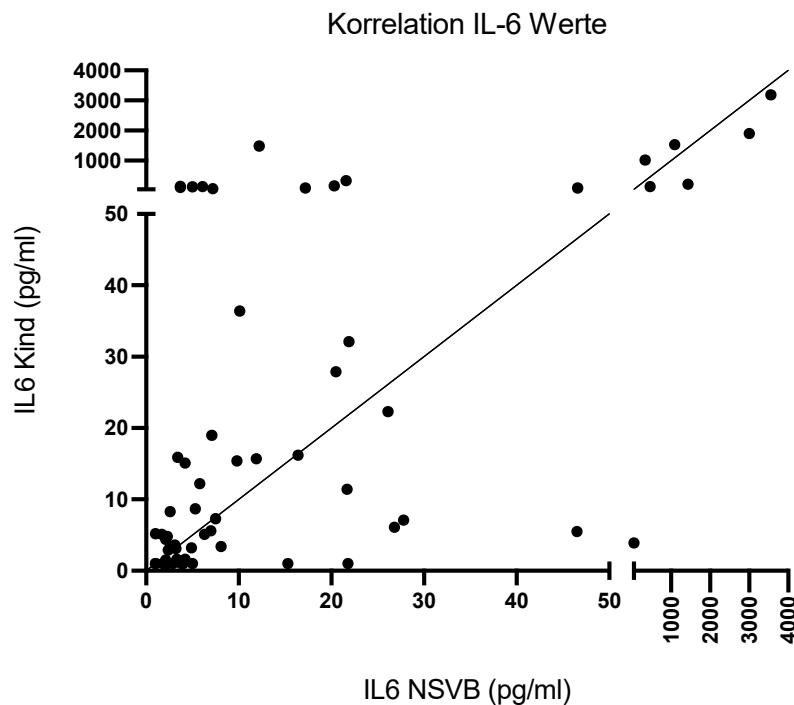


Abb. 3: Korrelation IL-6 Werte KVB und NSVB; KVB = kindliches Venenblut, NSVB = Nabelschnurvenenblut

Aufgrund der nicht normalverteilten IL-6 Werte haben wir außerdem einen nicht parametrischen Test nach Wilcoxon durchgeführt. Dabei erhielten wir einen p-Wert von 0,177. Mit dem Wilcoxon-Test will man herausfinden, ob sich die Tendenzen zweier abhängiger Stichproben voneinander unterscheiden. (Fahrmeir et al., 2016) Der hier

errechnete p-Wert von 0,177 zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Tendenz der gemessenen Werte von Nabelschnurblut und kindlichem Blut an.

Außerdem wurde die Sensitivität und Spezifität der IL-6 Werte zur Detektion einer EOS herangezogen. Dabei zeigte sich jeweils eine 40-prozentige Sensitivität von Nabelschnurblut und kindlichem Blut für eine EOS. Die jeweilige Spezifität beträgt für IL-6 aus Nabelschnurblut 93,1 % und aus kindlichem Blut 89,7 %.

Die Likelihood Ratio (LR) für IL-6 aus Nabelschnurblut beträgt 5,8, die von kindlichem Blut 3,88. Die LR gibt an, um welchen Faktor ein Ergebnis (in dem Fall ein Wert über dem Cutoff) bei Frühgeborenen mit einer Infektion häufiger vorkommt als bei Frühgeborenen ohne eine Infektion. Die LR ist somit eine Maßzahl für die Aussagekraft eines diagnostischen Tests.

Um die Qualität des aus Nabelschnur bestimmtem IL-6 weiter beurteilen zu können, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. In dieser wird die Sensitivität in Bezug zu 1-Spezifität gesetzt und erlaubt somit eine Aussage über die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Tests. In unserem Fall beträgt der Bereich unter der Kurve (AUC) 0,99 und zeigt somit mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % einen wahren Anstieg des IL-6 an. (siehe Abb. 4)

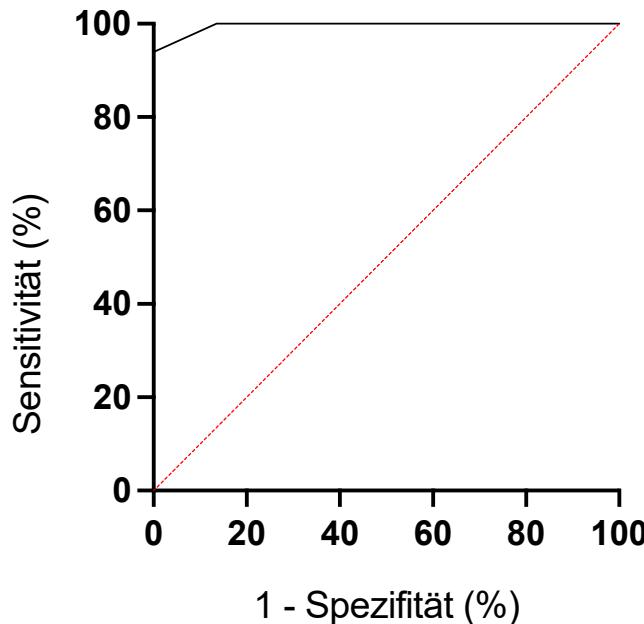


Abb. 4: ROC-Analyse IL-6 Nabelschnurvenenblut

Gleiches zeigt sich bei der ROC-Analyse des IL-6 aus kindlichem Blut. Dort beträgt der Wert der AUC 0,747 und zeigt daher mit einer Wahrscheinlichkeit von 74,7 % einen Anstieg des IL-6 beim Frühgeborenen an. (siehe Abb. 5)

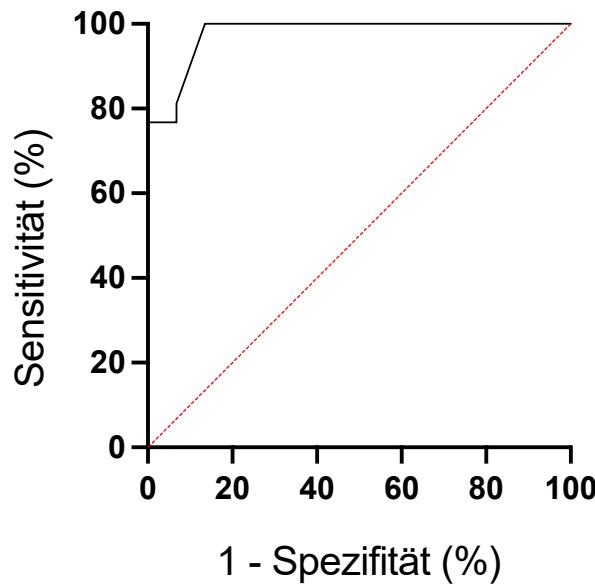


Abb. 5: ROC-Analyse IL-6 Kindliches Venenblut

3.3 Indikation einer antibiotischen Therapie

Um die Aussagekraft der gewonnenen IL-6 und CRP-Werte aus Nabelschnurblut und peripherem Venenblut weiter bestimmen zu können, wurde die jeweils abgeleitete Indikation zu einer antibiotischen Therapie bei den Frühgeborenen zur Feststellung der Validität der Werte herangezogen. Es wurde angenommen, dass bei der Überschreitung des Cutoffs von 200 pg/ml eine antibiotische Therapie begonnen wird und bei Nicht-Anstieg keine Therapie indiziert ist. Dabei zeigte sich, dass in 95 % der Fälle (61 von 64, in 10 Fällen fehlte entweder der IL-6 Wert aus dem Nabelschnurblut oder aus dem kindlichen Blut) eine gleiche Therapieindikation abgeleitet wurde. Dabei wurde in 52,5 % der 61 Fälle aufgrund der sich unter dem Cutoff von 200 pg/ml befindlichen Werte keine antibiotische Therapie gestartet. In 47,5 % hingegen wurde eine antibiotische Therapie bei den Frühgeborenen begonnen.

In zwei Fällen hätte wegen des kindlichen Interleukin-6-Spiegels eine Therapie gestartet werden müssen, wegen des Nabelschnurspiegels jedoch nicht. In einem Fall war es andersherum.

Dieselbe Gegenüberstellung der Nabelschnur- und kindlichen Werte wurde mit CRP vorgenommen. Dabei war die Ableitung einer antibiotischen Therapieindikation in 100 % der vergleichbaren Fälle gleich, d. h. Fälle, in denen sowohl der CRP-Wert aus dem Nabelschnurblut als auch aus dem kindlichen Blut vorliegt. In allen vier Fällen von erhöhtem

CRP war dieser Wert sowohl im Nabelschnurblut als auch im kindlichen Blut über den Cutoff von 0,5 mg/dl erhöht.

3.4 Blutkultur

Insgesamt konnte bei 71 der 74 Frühgeborenen eine Blutkultur aus NSVB und bei 73 Frühgeborenen eine Blutkultur aus kindlichem Blut gewonnen werden. Dabei zeigten insgesamt zwölf angelegte Blutkulturen aus Nabelschnurblut ein Wachstum, wohingegen nur vier Blutkulturen aus kindlichem Blut ein Wachstum zeigten. (siehe Abb. 6)

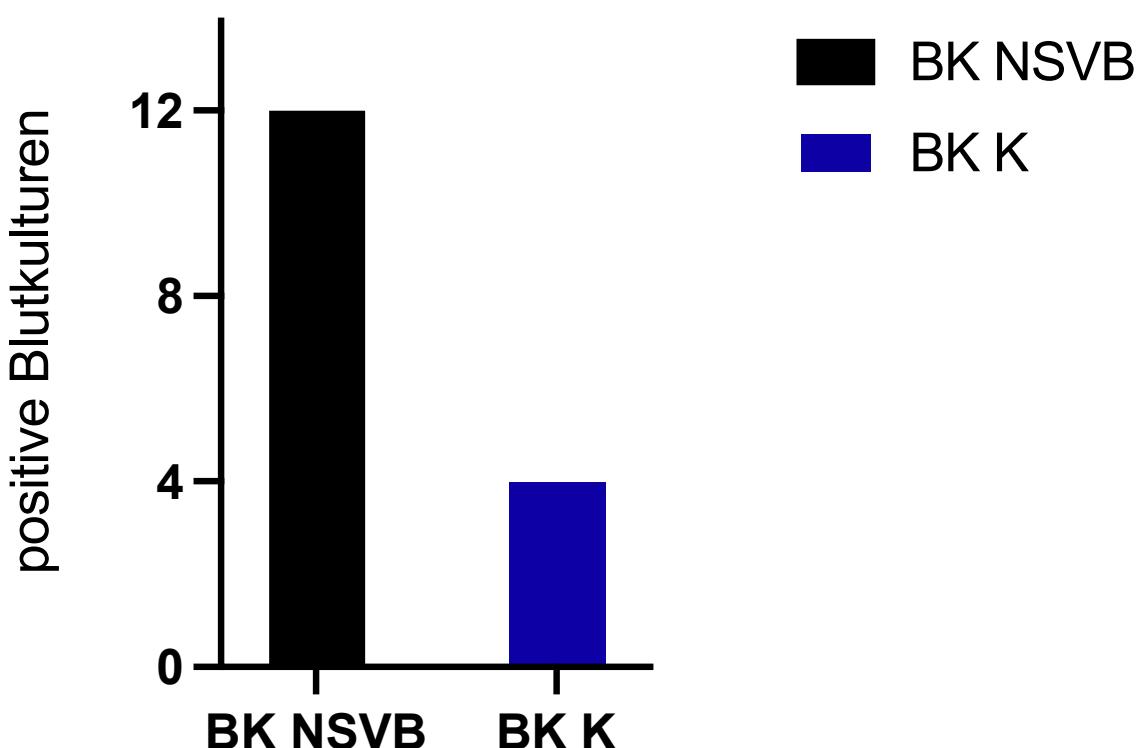


Abb. 6: positive Blutkulturen KVB und NSVB; KVB = kindliches Venenblut, NSVB = Nabelschnurvenenblut

Die Blutkulturen aus NSVB zeigten in vier der fünf Fälle von Frühgeborenen mit EOS diese richtig an. Die restlichen acht Blutkulturen lassen sich aufgrund fehlender klinischer Hinweise auf eine Sepsis sowie der Art der Erreger am ehesten als verunreinigt einstufen und werden nicht als pathologisch angesehen. (siehe Abb. 7) In einem der fünf Fälle mit EOS ließ sich kein Erreger per Blutkultur nachweisen.

Die Blutkulturen aus kindlichem Blut zeigten in keinem der fünf Fälle mit EOS ein Wachstum. Die vier positiven Blutkulturen aus kindlichem Blut werden aufgrund fehlender klinischer Hinweise auf eine Sepsis sowie der Art der Erreger alle als nicht pathologische eingestuft.

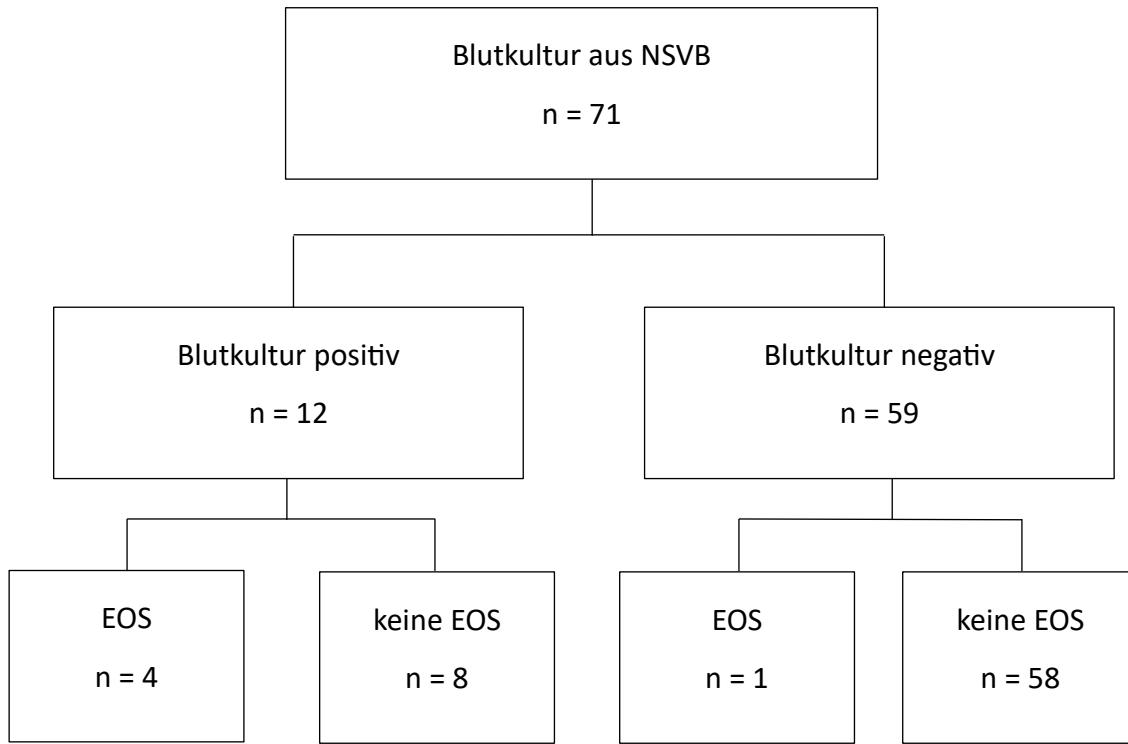


Abb. 7: Blutkultur Nabelschnurvenenblut

Für die Detektion einer EOS zeigten die Blutkulturen aus dem Nabelschnurblut somit eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 89,1 %. Hingegen zeigten die Blutkulturen aus kindlichem Venenblut eine EOS in keinem der fünf Fälle an. Die Spezifität der Blutkultur aus kindlichem Blut für eine EOS beträgt 95,3 %. Da die LOS definiert wird als eine Sepsis mit beginn >72 Stunden postnatal, konnten die direkt postnatal abgenommen Blutproben nicht zur Berechnung einer Sensitivität oder Spezifität für eine LOS herangezogen werden. Die LR für die Blutkultur aus Nabelschnurblut beträgt 9,4.

4 Diskussion

4.1 Blutkultur

Insgesamt konnte von 71 der eingeschlossenen 74 Frühgeborenen eine Blutkultur des Nabelschnurbluts und von 73 Frühgeborenen eine Blutkultur des peripheren Venenbluts angelegt werden. Bei den Blutkulturen der Nabelschnur zeigten zwölf ein Wachstum, bei denen aus dem kindlichen Blut zeigten vier Blutkulturen ein Wachstum. Zusammen mit den laborchemischen Infektparametern und dem klinischen Verlauf ließen sich alle vier Blutkulturen des kindlichen Blutes als falsch positiv in Bezug auf eine EOS werten. Es ist anzunehmen, dass das Wachstum am ehesten auf eine Verunreinigung bei der Abnahme zurückzuführen ist. Bei einem Neugeborenen wurde am siebten Lebenstag eine positive Blutkultur aus peripherem Venenblut festgestellt und in Folge eine LOS diagnostiziert. Von den zwölf positiven Blutkulturen der Nabelschnur zeigten vier ein richtig positives Wachstum. Bei den vier Frühgeborenen konnte anhand der Blutkulturen und der Entzündungsparameter eine EOS diagnostiziert werden. Bei einem Frühgeborenen konnten im Verlauf positive Blutkulturen aus dem kindlichen Blut angezüchtet werden, woraufhin eine LOS diagnostiziert wurde. Die anderen positiven Blutkulturen der Nabelschnurblutentnahme werden aufgrund des Erregerspektrums sowie der guten klinischen Präsentation der Neugeborenen am ehesten als Verunreinigung angesehen. Dass mehr Blutkulturen aus der Nabelschnur ein Wachstum zeigten als jene aus dem kindlichen Venenblut, ist vermutlich auf die gewonnene Menge Blut aus der jeweiligen Quelle zurückzuführen. Je mehr Blut für eine Blutkultur zu Verfügung steht, desto wahrscheinlicher lassen sich etwaige Erreger nachweisen. (Dien Bard & McElvania TeKippe, 2016) Studien zeigten außerdem, dass die Rate kontaminiierter Kulturen bei inadäquaten Mengen an abgenommenem Blut höher ist. (Gonsalves et al., 2009)

Eine aktuelle Studie von Bensouda et al. aus dem Jahr 2024 unterstreicht die Ergebnisse dieser Arbeit. In einer größer angelegten Kohorte von 195 getesteten Nabelschnurblutproben bei Frühgeborenen unter 35 Wochen p. m. wurde bei 25 Blutkulturen aus NSVB ein positives Wachstum festgestellt. Dabei wurden 18 davon bei negativen kindlichen Blutkulturen und unauffälliger Klinik als kontaminiert eingestuft. Die restlichen sieben positiven Blutkulturen wurden als Early-onset Sepsis gewertet. Die Autoren der Studie empfehlen weitere Studien, damit die Gewinnung des NSVB zur

Verminderung der Quote an kontaminierten Blutproben verbessert wird. Aber sie schlussfolgern auch, dass Blutkulturen aus Nabelschnurvenenblut eine höhere Bakterienidentifikationsrate hat als peripheres Venenblut in der Diagnostik der EOS. (Bensouda et al., 2024)

Auch in unserer Arbeit lässt sich zeigen, dass Blutkulturen aus Nabelschnurvenenblut etwaige Erreger zuverlässiger anzüchten als jene aus peripher gewonnenem Blut. Limitierend in unserer Studie waren die zahlreichen Kontaminationen sowohl bei kindlichem Blut als auch bei Nabelschnurblut, was auch Bensouda et al. als einschränkend angeführt haben. Das ließe sich eventuell vermeiden, indem man die Abnahmetechnik so optimiert, dass Kontaminationen unwahrscheinlicher werden. Dazu wird das zuständige Personal in der Geburtshilfe, der Neonatologie und der pädiatrischen Pflege geschult.

4.2 C-reaktives Protein

CRP wurde bei allen Kindern aus dem peripheren Venenblut bestimmt. Dabei waren vier über dem Cutoff von 0,5 mg/dl. Aus dem Nabelschnurblut konnte nur bei 67 der 74 Neugeborenen CRP bestimmt werden. Davon lagen aber die gleichen vier Frühgeborenen über 0,5 mg/dl. Da die Stichprobe klein ist bzw. der Großteil (jeweils ca. 94 %) unter dem Referenzbereich lagen, weist die Berechnung der Korrelation einige Limitationen auf. Generell gilt CRP als unsicherer Indikator zur Frühbestimmung einer neonatalen Sepsis, da dieser erst im Verlauf einer Infektion ansteigt. (Zemlin et al., 2018) Dies zeigt sich auch in unserer Studie, denn in keinem der fünf Fälle der Frühgeborenen mit einer EOS lag CRP über dem kritischen Cutoff von 0,5 mg/dl (weder im NSVB noch im kindlichen Blut). Daher sollte für die Diagnostik einer EOS Laborwerte wie IL-6, IL-8 oder PCT bevorzugt bestimmt werden. (Cernada et al., 2012) Für PCT werden in der Literatur Cutoff-Werte von 0,5 ng/ml (Joram et al., 2006) oder 0,7 ng/ml (Frerot et al., 2019) angegeben. CRP-Werte können im Verlauf einen Hinweis über den Verlauf einer vorliegenden Infektion sowie den Erfolg einer antibiotischen Therapie liefern. (Hofer et al., 2012) Auch das lässt sich in unseren Studienergebnissen abbilden: CRP stieg im Verlauf bei zwei Frühgeborenen mit LOS über den Cutoff von 0,5 mg/dl. Gleiches passierte bei den Frühgeborenen mit einer diagnostizierten LOS. In dieser Gruppe stieg CRP in allen fünf Fällen etwas an, in zwei Fällen über den auffälligen Cutoff von 0,5 mg/dl.

Um konkretere Angaben über die klinische Aussagekraft der CRP-Werte aus dem Nabelschnurblut tätigen zu können, wäre eine größere evtl. sogar klinikübergreifende Studie notwendig.

4.3 IL-6

Es gibt keine allgemein gültige Handlungsempfehlung, ab welchem IL-6 Wert eine antibiotische Therapie gestartet werden soll. In der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf werden Werte von 200 pg/ml und höher als auffällig eingestuft. Daher wurde auch in der vorliegenden Arbeit dieser Wert als Cutoff gewählt. Es konnte bei 66 Kindern der Studie IL-6 aus der Nabelschnur bestimmt werden. Dabei lagen sieben über dem Cutoff von 200 pg/ml, was einem Anteil von 10,6 % entspricht. Aus dem unmittelbar abgenommenem peripheren Venenblut konnte bei 69 von 74 Frühgeborenen IL-6 bestimmt werden. Davon lagen acht über dem Cutoff Punkt, was ca. 11,6 % entspricht.

Ziel dieser Arbeit war, zu untersuchen, ob sich die IL-6-Spiegel in der Nabelschnur mit denen im peripheren Venenblut decken, was man hiermit verneinen muss. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass es keine Übereinstimmung der IL-6 Werte aus peripherem Venenblut und NSVB gibt. Nach Angaben des Medizinischen Leiters des Kliniklabors der Universitätsklinik Düsseldorf wäre eine Differenz von 18 % tolerabel, was nur auf einen geringen Teil der Werte zutrifft. Im Mittel unterscheiden sich die gemessenen IL-6 Werte aus Nabelschnurblut und kindlichem Blut um 262,5 pg/ml.

Wenn man allerdings die Indikation einer antibiotischen Therapie als Vergleichswert nimmt, wäre IL-6 aus der Nabelschnur bestimmt durchaus aussagekräftig. In 61 von 64 Fällen (in 10 Fällen fehlte entweder der IL-6 Wert aus dem Nabelschnurblut oder aus dem kindlichen Blut) ist eine gleiche Therapieindikation abgeleitet worden. In zwei Fällen ist wegen des kindlichen IL-6-Spiegels eine Therapie gestartet worden, wegen des Spiegels im Nabelschnurblut jedoch nicht. In einem Fall war es andersherum. Krüger et al. beschreiben eine 96-prozentige Sensitivität und 95-prozentige Spezifität von Nabelschnur IL-6 (bei einem Cutoff von 80 pg/ml) und schlussfolgern daraus, dass ein EOS mit hoher Sicherheit durch die Bestimmung von IL-6 aus der Nabelschnur detektiert bzw. ausgeschlossen werden kann. (Krueger et al., 2001)

Laut unserer Studie sind IL-6 aus Nabelschnurblut und kindlichem Blut als gleichwertig in der Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie anzusehen. Die AUC war sowohl bei IL-6 aus kindlichem Blut als auch aus Nabelschnurblut über 0,5 und zeigt somit bei beiden Verfahren eine hohe Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit der Ergebnisse an.

Jedoch sollte der IL-6-Spiegel grundsätzlich nicht allein als Indikator für eine antibiotische Therapie herangezogen werden. Vor allem die klinischen Symptome wie Atmung, Kreislauf und Hautkolorit geben weitere Hinweise auf das Vorliegen einer bakteriellen Infektion beim Neugeborenen. Werte aus dem Differentialblutbild erweisen sich laut aktueller Leitlinie als nicht besonders aussagekräftig bei der Diagnostik der neonatalen Sepsis. Sowohl die Zahl der Leukozyten als auch die der Neutrophilen weisen eine nur geringe Sensitivität und Spezifität auf. Ein I/T-Quotient $<0,2$ schließt prinzipiell eine Infektion aus. Allerdings haben Studien gezeigt, dass dieser Quotient postnatalen Schwankungen unterliegt und somit in der Diagnostik einer EOS nur eine geringe Wertigkeit hat. (Zemlin et al., 2018)

Um neben der Frühgeburtlichkeit an sich konkretere Risikofaktoren identifizieren zu können, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Dabei zeigte sich insbesondere das Gestationsalter als Prädikator für eine neonatale Sepsis (OR 0,765, 95% Konfidenzintervall [0,522 – 1,123]). Je jünger die Frühgeborenen zur Welt kommen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, an einer Infektion zu erkranken.

Cernada et al. beschreiben in ihrer Studie AIS/Triple I (OR 44,03, 95% Konfidenzintervall [3,62–535,42]) und einen niedrigen APGAR nach einer Minute (OR 0,41, 95% Konfidenzintervall [0,25 – 0,68]) als besondere Prädiktoren in Bezug auf eine neonatale Sepsis. (Cernada et al., 2012)

Zusammenfassend kann man sagen, dass vor allem IL-6 und die Blutkultur verlässlich eine beginnende oder bereits stattfindende Infektion beim Frühgeborenen anzeigen. Durch die Durchführung einer Blutabnahme aus der Nabelschnurvene bei der Erstversorgung bei Frühgeborenen kann man potenziell einen postnatalen Vorteil beim weiteren klinischen Aufenthalt erreichen. Durch die Einsparung von Blutvolumen und dem Erhalt höherer Hb-Spiegeln kann postnatal die Reduktion der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und des Katecholaminbedarfs erzielt werden. Allerdings ist für den reibungslosen und sterilen Ablauf eine umfassende Schulung des involvierten Personals notwendig.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Baer, V. L., Lambert, D. K., Carroll, P. D., Gerdy, E., & Christensen, R. D. (2013). Using umbilical cord blood for the initial blood tests of VLBW neonates results in higher hemoglobin and fewer RBC transfusions. *Journal of Perinatology*, 33(5), 363-365. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.127>
- Bahr, T. M., & Carroll, P. D. (2023). Cord blood sampling for neonatal admission laboratory testing-An evidence-based blood conservation strategy. *Seminars in Perinatology*, 47(5), 151786. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151786>
- Bär, A., Schmitt-Grohé, S., Held, J., Lubig, J., Hanslik, G., Fahlbusch, F. B., Reutter, H., Woelfle, J., van der Donk, A., Schleier, M., Hepp, T., & Morhart, P. (2023). Evaluating the Use of Neonatal Colonization Screening for Empiric Antibiotic Therapy of Sepsis and Pneumonia. *Antibiotics (Basel)*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020189>
- Bensouda, B., Mandel, R., Altit, G., & Ali, N. (2024). Umbilical cord blood culture for early onset sepsis in preterm infants. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03183-7>
- Benyo, D. F., Miles, T. M., & Conrad, K. P. (1997). Hypoxia Stimulates Cytokine Production by Villous Explants from the Human Placenta*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(5), 1582-1588. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.5.3916>
- Berger, R. (2022). *Prävention und Therapie der Frühgeburt*.
- Born, S., Dame, C., Matthäus-Krämer, C., Schlapbach, L. J., Reichert, F., Schettler, A., Schwarzkopf, D., Thomas-Rüddel, D., Proquitté, H., Reinhart, K., & Fleischmann-Struzek, C. (2021). Epidemiology of Sepsis Among Children and Neonates in Germany: Results From an Observational Study Based on Nationwide Diagnosis-Related Groups Data Between 2010 and 2016*. *Critical Care Medicine*, 49(7), 1049-1057. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004919>
- Bowen, J. M., Chamley, L., Keelan, J. A., & Mitchell, M. D. (2002). Cytokines of the Placenta and Extra-placental Membranes: Roles and Regulation During Human Pregnancy and Parturition. *Placenta*, 23(4), 257-273. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/plac.2001.0782>
- Cantey, J. B., & Sánchez, P. J. (2011). Prolonged antibiotic therapy for "culture-negative" sepsis in preterm infants: it's time to stop! *Journal of Pediatrics*, 159(5), 707-708. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.07.032>
- Carroll, P. D., Nankervis, C. A., Iams, J., & Kelleher, K. (2012). Umbilical cord blood as a replacement source for admission complete blood count in premature infants. *Journal of Perinatology*, 32(2), 97-102. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.60>
- Cernada, M., Badía, N., Modesto, V., Alonso, R., Mejías, A., Golombek, S., & Vento, M. (2012). Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*, 101(5), e203-e207. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02577.x>

- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D. N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J., Zhou, W., & Gulmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*, 7(1), e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Cibulskis, C. C., Maheshwari, A., Rao, R., & Mathur, A. M. (2021). Anemia of prematurity: how low is too low? *Journal of Perinatology*, 41(6), 1244-1257. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00992-0>
- Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2004). Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ*, 329(7458), 168-169. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7458.168>
- Dien Bard, J., & McElvania TeKippe, E. (2016). Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(6), 1418-1424. <https://doi.org/10.1128/jcm.02919-15>
- Düsseldorf, U. (2023, 16.11.2023). *Geburtshilfe und Kinderklinik an der Uniklinik Düsseldorf: Gemeinsam Frühchen-Eltern bestmöglich unterstützen*. Retrieved 25.07.2024 from <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/ueber-uns/pressemitteilungen/detail/geburtshilfe-und-kinderklinik-an-der-uniklinik-duesseldorf-gemeinsam-fruehchen-eltern-bestmoeglich-unterstuetzen#:~:text=November%202023%2C%20an%20der%20Uniklinik,dass%20an%20sie%20gedacht%20wird>
- Eichberger, J., & Resch, B. (2022). Reliability of Interleukin-6 Alone and in Combination for Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis: Systematic Review. *Front Pediatr*, 10, 840778. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840778>
- Fahrmeir, P. D. L., Heumann, P. D. C., Künstler, D. R., Pigeot, P. D. I., & Tutz, P. D. G. (2016). *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse*. Springer Spektrum.
- Forster, J. (2018). 34 Neonatale Infektionen. In *DGPI Handbuch* (7., vollständig überarbeitete Auflage ed.). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-0038-151137>
- Frerot, A., Baud, O., Colella, M., Taibi, L., Bonacorsi, S., Alberti, C., Mohamed, D., & Biran, V. (2019). Cord blood procalcitonin level and early-onset sepsis in extremely preterm infants. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 38(9), 1651-1657. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03593-0>
- Gahr, M. (2013). *Pädiatrie* (4., überarbeitete Auflage ed.). Springer Berlin Heidelberg. <https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34269-1>
- https://hbz-ulbd.userservices.exlibrisgroup.com/view/uresolver/49HBZ_DUE/openurl?u_ignore_date_coverage=true&rft.mms_id=990198200900206441
- Girelli, G., Antoncecchi, S., Casadei, A. M., Del Vecchio, A., Isernia, P., Motta, M., Regoli, D., Romagnoli, C., Tripodi, G., & Velati, C. (2015). Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfusion. Trasfusione del Sangue*, 13(3), 484-497. <https://doi.org/10.2450/2015.0113-15>
- Gonsalves, W. I., Cornish, N., Moore, M., Chen, A., & Varman, M. (2009). Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(11), 3482-3485. <https://doi.org/10.1128/jcm.02107-08>

- Hansen, A., Forbes, P., & Buck, R. (2005). Potential substitution of cord blood for infant blood in the neonatal sepsis evaluation. *Biology of the Neonate*, 88(1), 12-18. <https://doi.org/10.1159/000083946>
- Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., & Resch, B. (2012). An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 102(1), 25-36. <https://doi.org/10.1159/000336629>
- Hübler, A., & Jorch, G. (2019). *Neonatologie*. Thieme
- Hüning, B. M., & Jäkel, J. (2021). Frühgeburtlichkeit und langfristige Folgen bis ins Schulalter. *Kindheit und Entwicklung*, 30(1), 37-50. <https://doi.org/10.1026/0942-5403/a000326>
- IBM Corporation. (2023, 2023-08-04). *ROC-Analyse*. Retrieved 17.10. from <https://www.ibm.com/docs/de/spss-statistics/saas?topic=features-roc-analysis>
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2022a). *Auswertungsbericht Perinatalmedizin: Neonatologie*.
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2022b). *Bundesauswertung Geburtshilfe 2021*.
- IQWiG. *Odds Ratio*. Retrieved 11/21 from <https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/odds-ratio.html>
- Joram, N., Boscher, C., Denizot, S., Loubersac, V., Winer, N., Roze, J. C., & Gras-Le Guen, C. (2006). Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 91(1), F65-66. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.074245>
- KISS, K.-I.-S.-S. (2017). *Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions- Surveillance-System*. Retrieved 23.10. from
- Kitano, T., Takagi, K., Arai, I., Yasuhara, H., Ebisu, R., Ohgitani, A., & Minowa, H. (2019). Elevated C-reactive protein in umbilical cord blood: Neonatal case review. *Pediatrics International*, 61(6), 583-586. <https://doi.org/10.1111/ped.13866>
- Knee, D., Knoop, S., Davis, A. T., Rawson, B., DiCarlo, A., & Olivero, R. (2019). Outcomes after implementing restrictive blood transfusion criteria in extremely premature infants. *Journal of Perinatology*, 39(8), 1089-1097. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0408-8>
- Korang, S. K., Safi, S., Nava, C., Gordon, A., Gupta, M., Greisen, G., Lausten-Thomsen, U., & Jakobsen, J. C. (2021). Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), Cd013837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013837.pub2>
- Korang, S. K., Safi, S., Nava, C., Greisen, G., Gupta, M., Lausten-Thomsen, U., & Jakobsen, J. C. (2021). Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), Cd013836. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013836.pub2>
- Krueger, M., Nauck, M. S., Sang, S., Hentschel, R., Wieland, H., & Berner, R. (2001). Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biology of the Neonate*, 80(2), 118-123. <https://doi.org/10.1159/000047130>
- Larsen, R. (2016). [Not Available]. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, 284-318. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50444-4_19 (Kinderanästhesie.)

- Mathers, N. J., & Pohlandt, F. (1987). Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *European Journal of Pediatrics*, 146(2), 147-151. <https://doi.org/10.1007/bf02343221>
- Maul, H., Kunze, M., & Berger, R. (2021). Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht? *Der Gynäkologe*, 54(3), 186-194. <https://doi.org/10.1007/s00129-021-04750-3>
- Meena, R., Meena, K. K., Athwani, V., Gothwal, S., Bairwa, G. S., & Sitaraman, S. (2020). Umbilical Cord Blood Culture in Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis. *Indian Journal of Pediatrics*, 87(10), 793-797. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03345-5>
- Mirzarahimi, M., Barak, M., Eslami, A., & Enteshari-Moghaddam, A. (2017). The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants. *Pediatric Reports*, 9(3), 7305. <https://doi.org/10.4081/pr.2017.7305>
- Mishra, U. K., Jacobs, S. E., Doyle, L. W., & Garland, S. M. (2006). Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 91(3), F208-212. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.064188>
- Peeters, B., Geerts, I., Van Mullem, M., Micalessi, I., Saegeman, V., & Moerman, J. (2016). Post-test probability for neonatal hyperbilirubinemia based on umbilical cord blood bilirubin, direct antiglobulin test, and ABO compatibility results. *European Journal of Pediatrics*, 175(5), 651-657. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2690-1>
- Puia-Dumitrescu, M., Tanaka, D. T., Spears, T. G., Daniel, C. J., Kumar, K. R., Athavale, K., Juul, S. E., & Smith, P. B. (2019). Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 39(12), 1670-1675. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0515-6>
- Rohwedder, I., Wackerbarth, L. M., Heinig, K., Ballweg, A., Altstätter, J., Rippahn, M., Nussbaum, C., Salvermoser, M., Bierschenk, S., Straub, T., Gunzer, M., Schmidt-Suprian, M., Kolben, T., Schulz, C., Ma, A., Walzog, B., Heinig, M., & Sperandio, M. (2023). A20 and the noncanonical NF-κB pathway are key regulators of neutrophil recruitment during fetal ontogeny. *JCI Insight*, 8(4). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155968>
- Schmidt, D. D. (2015). *Interleukin-6 und Interleukin-8 in der Neonatologie: Lebensrettende Entscheidung – Vermeidung unnötiger Antibiotika-Therapien*. Management & Krankenhaus. Retrieved 7.8.2023 from <https://www.management-krankenhaus.de/topstories/labor-diagnostik/interleukin-6-und-interleukin-8-der-neonatologie-lebensrettende-entschei>
- Speer, C. (2019). *Pädiatrie* (5., vollständig überarbeitete Auflage ed.). Springer. https://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?id=554ddc07b170494c8ab805b04fce1ed6&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
<https://www.springer.com/>
[/digitale-objekte-hbz/storage2/2019/02/28/file_11/8268487.pdf](https://digitale-objekte-hbz/storage2/2019/02/28/file_11/8268487.pdf)
- Statista GmbH. [Statista](https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/78/korrelationskoeffizient/). <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/78/korrelationskoeffizient/>
- 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 and Laboratory Investigation*, 74(5), 432-436. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.900696>
- Walther, B. (2022, Oct 17, 2022). *Binär logistische Regression in SPSS mit einem metrischen Prädiktor*. Retrieved 21/11 from <https://bjoernwalther.com/binaer-logistische-regression-in-spss-mit-einem-metrischen-praediktor/>
- Zemlin, M., Berger, A., Franz, A., Gille, C., Härtel, C., Küster, H., Müller, A., Pohlandt, F., Simon, A., & Merz, W. (2018). *Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen*. AWMF. https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-008I_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf

6 Anhang

7 Danksagung

Ich danke meinen Betreuerinnen und Betreuern, insbesondere Frau Dr. med. Juliane Tautz und Dr. med. Christopher Willerscheidt, für ihre tatkräftige Unterstützung bei meiner Dissertation. Die beiden haben mir das Arbeiten an meiner Dissertation wesentlich vereinfacht und sind mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Meinem Doktorvater, PD Dr. Fabian Bärtling, gilt ein besonderer Dank für seine Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Frau PD Dr. Nora Schaal möchte ich ebenfalls für ihre Ideen bei der Darstellung der Ergebnisse meiner Studie danken. Auch Dr. med. Henrike Hörmann war stets offen für meine Fragen, wofür ich auch ihr von Herzen danken möchte.

Auch Herrn Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie gilt ein besonderer Dank als mein Co-Betreuer.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, welche nicht nur in der Zeit meiner Promotion unterstützend an meiner Seite stehen.