

Konnatale und Nosokomiale Infektionen bei neonatologischen
Intensivpatienten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doctors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universitaet Giessen

vorgelegt von Christian Karl Reinhard Peine
aus Hof
Giessen 1995

Aus dem Medizinischen Zentrum fuer Kinderheilkunde
Anteilunf Allgemeine Paediatric und Neonatologie
Leiter: Prof. Dr. Rascher
des Klinikums der Justus-Liebig Universitaet Giessen

Betreuer: Dr. Reiter
Gutachter Prof. Dr. Rascher
Gutachter: Prof. Dr. Wellensieck

Tag der Disputation: 8. Dezember 2000

Konnatale und nosokomiale Infektionen bei neonatologischen Intensivpatienten

C h r i s t i a n P e i n e

1 Einleitung	7
1.1 Inzidenz und Letalität.....	7
1.2 Konnatale Infektionen.....	11
1.2.1 Risikofaktoren und Erreger.....	11
1.2.2 Bedeutung der Mykoplasmen und Chlamydien.....	12
1.3 Nosokomiale Infektionen.....	14
1.3.1 Definition.....	14
1.3.2 Risikofaktoren und Erreger.....	14
1.4 Symptome und Diagnose neonataler Infektionen.....	15
1.4.1 Neonatale Pneumonie.....	15
1.4.2 Neonatale Sepsis.....	16
1.5 Therapie neonataler Infektionen.....	19
1.6 Fragestellungen dieser Untersuchung.....	20
2 Patienten und Methoden	21
2.1 Übersicht auf das Patientenkollektiv.....	21
2.2 Infektionskriterien.....	26
2.2.1 Allgemeine Kriterien.....	26
2.2.2 Definition der konnatalen Infektionen.....	26
2.2.3 Definition der nosokomialen Infektionen.....	26
2.3 Kulturverfahren.....	27
2.3.1 Bakterien.....	27
2.3.2 Mykoplasmen und Chlamydien.....	27
2.4 Statistische Auswertung.....	27

3 Ergebnisse	28
3.1 Konnatale Infektionen	28
3.1.1 Inzidenz und Letalität	28
3.1.2 Erregerhäufigkeit	28
3.1.3 Erregerwechsel.....	29
3.1.4 Infektionsrisiko durch Geburtsgewicht und Gestationsalter	32
3.1.5 Infektionsrisiko durch Keime in der Vaginalflora	37
3.1.6 Infektionsrisiko durch vorzeitigen Blasensprung	39
3.1.7 Infektionsrisiko bei niedrigem 5-Minuten-APGAR	41
3.1.8 Infektionsrisiko durch ein Atemnotsyndrom	42
3.1.8 Letalität.....	44
3.2 Nosokomiale Infektionen	46
3.2.1 Inzidenz und Letalität	46
3.2.2 Erregerhäufigkeit	46
3.2.3 Erregerwechsel.....	47
3.2.4 Risikofaktoren.....	50
3.2.4.1 Niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter	51
3.2.4.2 5-Minuten-APGAR <5.....	56
3.2.4.3 Intubation >5 Tage.....	57
3.2.4.4 Atemnotsyndrom.....	59
3.2.4.5 Nabelarterienkatheter.....	61
3.2.4.6 Zentraler Venenkatheter	63
3.2.5 Letalität.....	67
3.2.6 Vergleich des Zeitraumes Okt. 87 - Sept. 88 (I) mit dem restlichen untersuchten Zeitraum (II)	70
3.2.6.1 Inzidenz und Letalität	70
3.2.6.2 Inzidenz der Risikofaktoren.....	72
3.3 Resistenzen gegen das Antibiotikum der ersten Wahl	75

3.4	CRP- und I/T-Werte als Indikator neonataler Infektionen.....	76
3.4.1	Konnatale Infektionen.....	76
3.4.2	Nosokomiale Infektionen	80
3.5	Mykoplasmen-Infektionen.....	84
3.5.1	Inzidenz	84
3.5.2	Überblick auf die bekannten Fälle mit Mykoplasmen-Nachweis.....	87
3.5.3	Risikofaktoren für Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen.....	90
3.5.3.1	Geburtsgewicht.....	90
3.5.3.2	Gestationsalter	90
3.5.3.3	5-Minuten APGAR.....	95
3.5.4	Die absoluten Anzahl der eosinophilen Granulocyten als Hinweis auf eine Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen	97
3.5.6	Chloramphenicol-Therapie bei vier Neugeborenen mit Ureaplasma urealyticum- Pneumonien.....	98
3.5.6.1	Fall 1.....	98
3.5.6.2	Fall 2.....	99
3.5.6.3	Fall 3.....	99
3.5.6.4	Fall 4.....	102
3.6	Chlamydien-Infektionen.....	103
4	Diskussion.....	104
4.1	Konnatale Infektionen.....	104
4.2	Nosokomiale Infektionen	109
4.3	I/T und CRP als Indikator neonataler Infektionen	114
5	Zusammenfassung.....	116
6	Literaturverzeichnis.....	119

1 Einleitung

1.1 Inzidenz und Letalität

Infektionen sind für das Neugeborene eine ernste und nicht selten lebensbedrohliche Komplikation. Obwohl durch Einführung wirksamerer Antibiotika die Letalität einer Neugeborenensepsis in den letzten Jahrzehnten drastisch gesenkt werden konnte, sind nach wie vor 10-22 % (13,42) aller Todesfälle in der Neonatalperiode auf pathogene Mikroorganismen zurückzuführen. Im Falle einer fulminanten B-Streptococcensepsis sterben noch immer 50 % der betroffenen Neugeborenen in den ersten 24 Stunden (5,42).

Neben den vital bedrohlicheren Infektionsformen, wie Sepsis, Pneumonie oder Meningitis, sind Neugeborenen durch Harnwegsinfekte, Enteritiden, Nabelschnurinfektionen oder Wundinfektionen gefährdet.

Vor 1940 waren A-Streptococci der häufigste bei einer neonatalen Sepsis nachgewiesene Erreger. Im folgenden Jahrzehnt traten an ihre Stelle zunehmend gramnegative Bakterien, die dann zum Ende der 50er Jahre hin von *Staphylococcus aureus* verdrängt wurden. In den 60ern dominierten *E. coli* und *Klebsiellen* bei den Erregern der neonatalen Sepsis, in der ersten Hälfte der 70er traten dann B-Streptococci an ihre Stelle und danach *Staphylococcus epidermidis* (8,27).

Die Inzidenz einer neonatalen Sepsis liegt bei 1-8 Fällen pro 1000 Lebendgeborenen (33). Männliche Neugeborene sind gegenüber weiblichen Neugeborenen etwa zweimal so oft von einer Infektion betroffen. Auch Kinder mit Mißbildungen, vor allem im Gastrointestinaltrakt, leben mit einem erhöhten Infektionsrisiko. Gegenüber termingerecht geborenen Kindern treten bei Frühgeborenen Infektionen etwa viermal häufiger auf. Niedriges Geburtsgewicht stellt unter 2500g ein deutliches Infektionsrisiko dar. Auf einer Intensivstation für Neu- und Frühgeborene wird deshalb zur Zeit mit einer Sepsisinzidenz von etwa 14 % gerechnet (39,75).

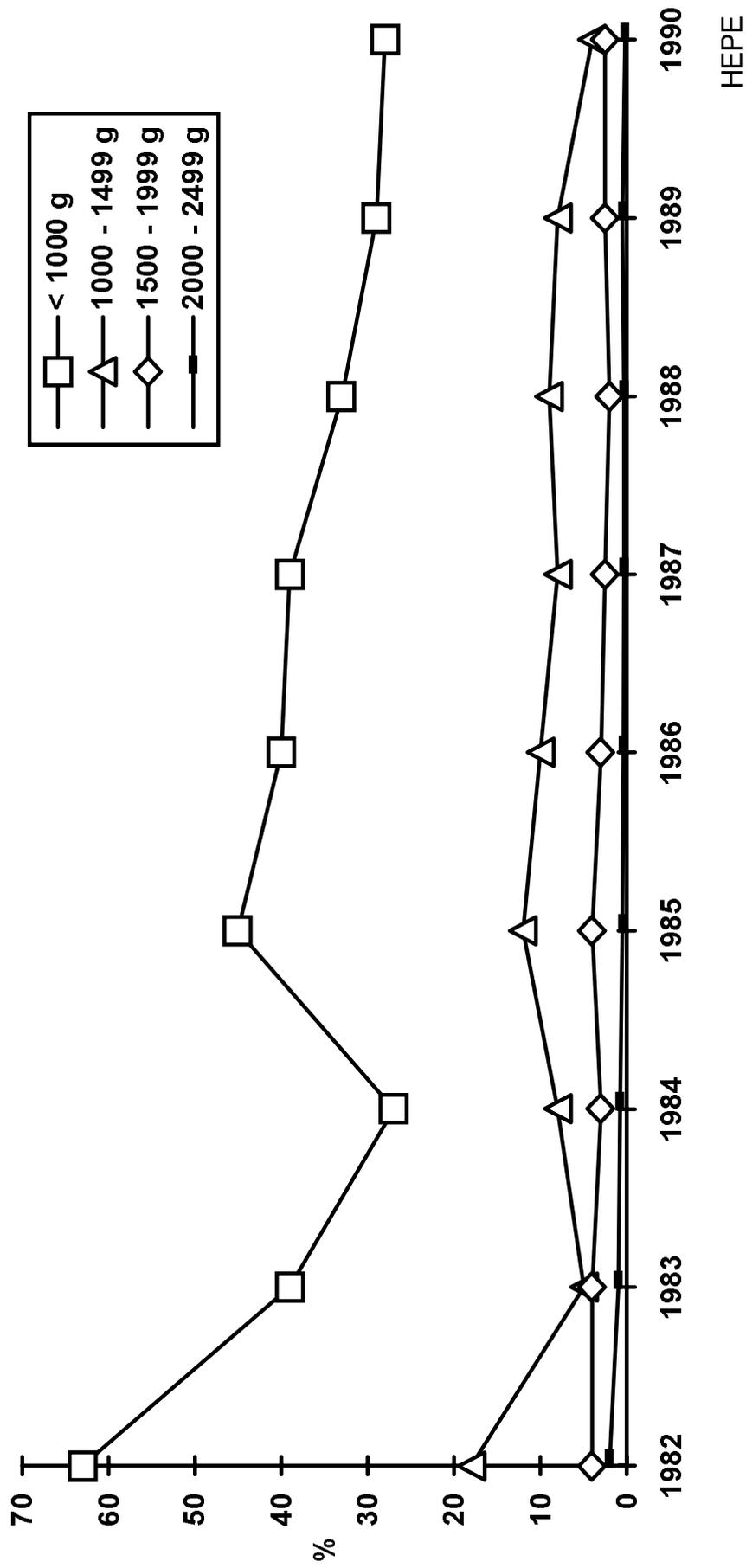
Darüberhinaus beträgt die Infektionsletalität von Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht gegenüber reiferen Kindern etwa das Doppelte. Für die Jahre von 1968-1982 wurde eine neonatale Sepsis als zunehmende Ursache der Todesfälle bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g belegt (41). Bei Früh- und/oder Mangelgeborenen liegt einer der Gründe für die geringe Widerstandskraft gegenüber Infektionen sicherlich in der Unreife des Immunsystems (59). Darüber hinaus fehlen insbesondere Frühgeborenen, die von der Mutter im dritten Trimenon übertragenen Immunglobuline.

Für eine Sepsis, die bereits in den ersten beiden Lebenstagen klinisch auffällig in Erscheinung tritt, sind nicht selten prä- oder perinatale Risikofaktoren

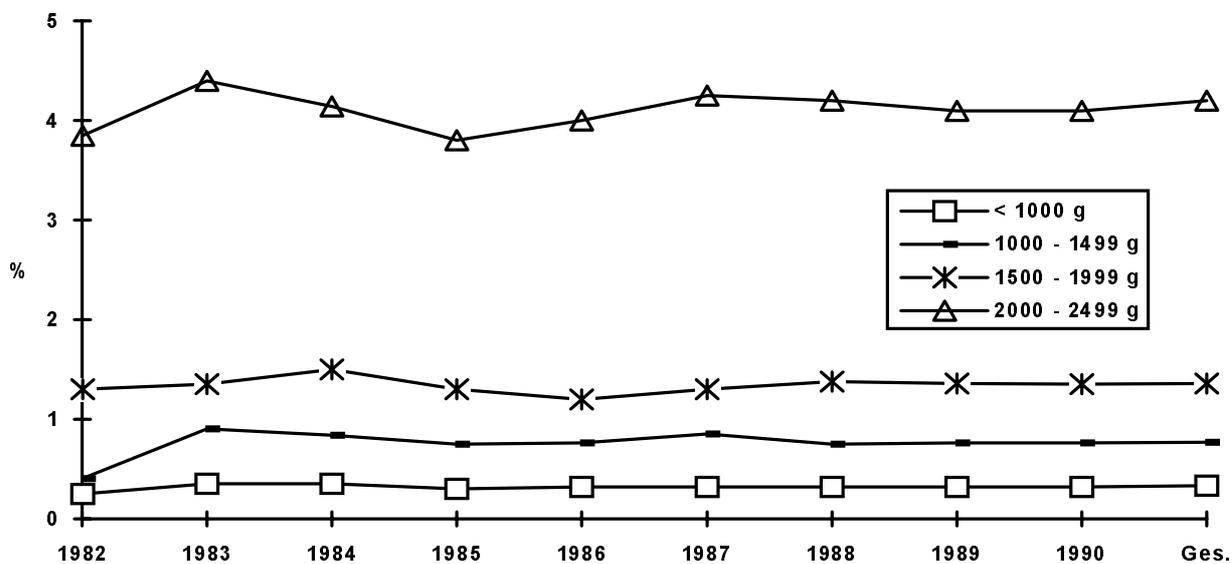
verantwortlich, während eine zunehmende Manifestation bis zum 3. Lebenstag eher auf eine Infizierung unter der Geburt hinweist. In beiden Fällen spricht man von einer "early onset sepsis", die in typischen Fällen mit einer Infektion im mütterlichen Genitaltrakt und Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen einhergeht. Zusätzlich manifestiert sich häufig, durch denselben Erreger hervorgerufen, eine Pneumonie und/oder Meningitis. Die "early onset sepsis" kann sehr fulminant verlaufen und endet in 15-50 % der Fälle letal. Im Gegensatz dazu tritt die "late onset sepsis", die erst nach dem dritten Lebenstag erworben wird, eher schleichend in Erscheinung; dies nicht selten zusammen mit einer Meningitis (46).

Einen Überblick auf die Entwicklung der Überlebenschancen von Früh- und/ oder Mangelgeborenen im Allgemeinen bietet die hessische Perinatalstudie (HEPE) über die Jahre 1982-1990: Bei einer konstanten Geburtenrate untergewichtiger Frühgeborener (Abb. 1) nahm die Frühsterblichkeit der Frühgeborenen seit 1985 in der Geburtsgewichtsklasse mit 1000-1500 g, und insbesondere bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g kontinuierlich ab. (Abb. 2) Vergleichbare Mortalitäten und Tendenzen wurden auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik in Gießen erhoben (Abb. 3). Die deutliche Verbesserung der Überlebenschancen sehr kleiner Frühgeborener wurde durch die Einführung intensivmedizinischer Behandlungsmethoden in die Neonatologie möglich: Als 1988 auf der neonatologischen Intensivstation des Medizinischen Zentrums für Kinderheilkunde in Gießen die Surfactanttherapie eingeführt wurde, stieg in demselben Jahr die Überlebensrate der Neugeborenen von 20 auf 60 %. Ab November 1988 trugen die schrittweise Einführung eines ärztlichen Schichtdienstes, eines günstigeren Personalschlüssels, sowohl für den ärztlichen als auch für den pflegerischen Aufgabenbereich und abgeschlossene Räumlichkeiten mit einer größeren Fläche pro Neugeborenen zu einem weiteren Anstieg der Überlebensrate bei.

Entwicklung der geburtsspezifischen Fruehsterblichkeit Fruehgeborener von 1982 bis 1990 in Hessen



Fruehgeborenenrate in Hessen Entwicklung waehrend der letzten 9 Jahre



HEPE

Abb. 2.

Ueberlebensrate von Fruehgeborenen nach Gewichtsklassen

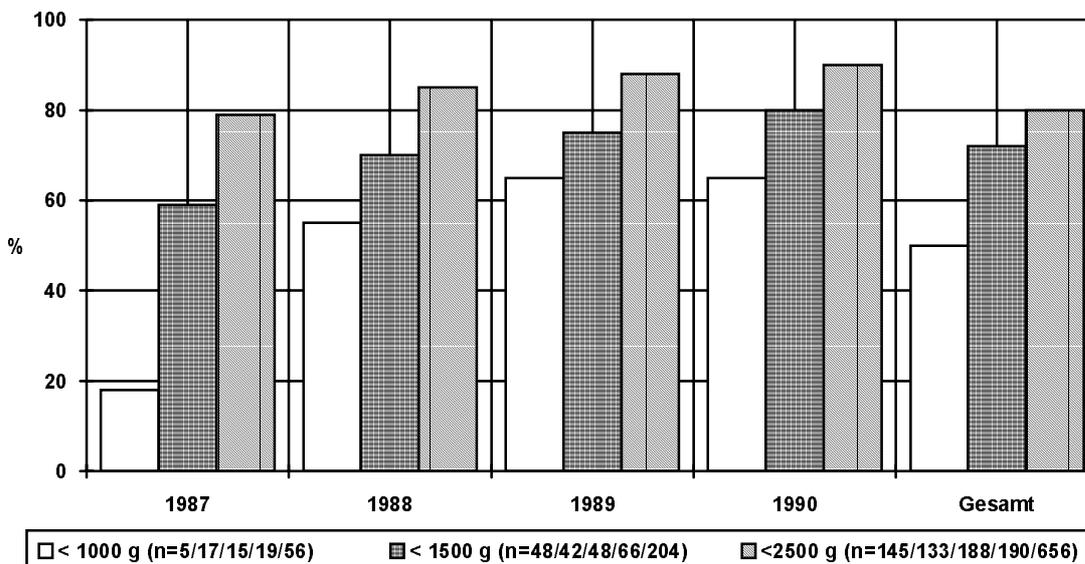


Abb. 3.

Abt. Neonatologie, JLU Giessen

1.2 Konnatale Infektionen

1.2.1 Risikofaktoren und Erreger

Für den Feten bzw. das Neugeborene sind intrauterin, perinatal und auf der Neugeborenenstation unterschiedliche Infektionsrisiken von Bedeutung. In der Gebärmutter gefährden mütterliche Infektionen mit *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes* oder Zytomegalievirus den physiologischerweise im keimfreien Milieu aufwachsenden Feten (33). Diaplazentare Infektionen werden auch von *Candida albicans* und in der Spätschwangerschaft durch Coxsackie- oder Poliomyelitisvirus beschrieben.

Eine Chorioamnionitis oder ein Blasensprung früher als 12-24 Stunden vor der Geburt exponieren das Kind in besonderer Weise den potentiell pathogenen Mikroorganismen der Genitalflora und sind ernst zu nehmende Infektionsrisiken. Am häufigsten werden aus der Vaginalflora *E. coli* und B-Streptococcen übertragen. Infektionen durch *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter*, alpha-hämolyisierende Streptococcen oder *Hämophilus influenzae* sind gelegentlich auch auf diesem Wege möglich (26).

Für die B-Streptococcen, mit 5-40 % eine der am häufigsten aus der Genitalflora asymptomatischer schwangerer Frauen isolierte Spezies, werden vertikale Transmissionsraten zwischen 29-72 % beschrieben (5,7,10,79). Zur manifesten Infektion kommt es jedoch nur bei 2-4 von 1000 Lebendgeborenen (5,21,71). Die Angaben zu den Infektionsraten kolonisierter Neugeborener liegen zwischen 0,3 und 8 % (5,10,21,71). Bei einem Gestationsalter unter 37 Wochen steigt das Infektionsrisiko auf 15,2 %, bei einem vorzeitigen Blasensprung auf 10,7 % (5,6,71,103)

Durch die Inhalation oder Aspiration kontaminierten Fruchtwassers oder anderen infektiösen Materials unter der Geburt kann in typischer Weise eine konnatale Pneumonie induziert werden. Jedoch auch die orale Keimaufnahme führt gelegentlich zu einer manifesten Infektion.

1.2.2 Bedeutung der Mykoplasmen und Chlamydien

Mykoplasmen und Chlamydien, ebenfalls Erreger von Zervizitiden, sind mit der Gram-Färbung nicht darstellbar. In vitro wachsen Mykoplasmen nur auf anspruchsvollen, synthetischen Nährmedien. Chlamydien vermehren sich natürlicherweise nur intrazellulär. Daher schloß der Aufwand spezieller Nachweisverfahren bisher eine ihre Anzüchtung im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen aus. Gezielte Studien konnten jedoch in den letzten Jahren Mykoplasmen und Chlamydien vermehrt für atypische Infektionen des Respirationstraktes beim Neugeborenen verantwortlich machen (17,18,58,82,92).

Unter den acht beim Menschen gefundenen Mykoplasmenarten sind Ureaplasma urealyticum und Mykoplasma hominis die wichtigsten Erreger perinataler Infektionen. Ureaplasma urealyticum kann unterschiedlichen Studien zufolge bei 34 % der Männer und bei 72 % der Frauen aus dem Genitalbereich isoliert werden. Da beide Erreger sexuell übertragen werden, läßt Promiskuität eine Besiedlung wahrscheinlicher werden (38,41,104).

Cassel et al. identifizierten bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g Ureaplasma urealyticum als den häufigsten Erreger von Infektionen des Respirationstrakts (14). Da 14% der infizierten Kinder bei intakten Eihäuten per Sektio entbunden waren, mußte die Infektion bereits im Uterus stattgefunden haben. Die Möglichkeit einer Chorioamnionitis durch Ureaplasma urealyticum oder Mykoplasma hominis konnte in anderen Studien als ein durchaus in Betracht zu ziehendes Risiko belegt werden (30,93). Darüberhinaus isolierten P. Qinn et al. Mykoplasmen aus der Plazenta überzufällig häufiger bei Müttern von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g oder einer Geburt vor der 36. Schwangerschaftswoche. Sie vermuten einen Zusammenhang zwischen Ureaplasma urealyticum-Infektion der Mutter und Totgeburt in der 20.- 42. Schwangerschaftswoche oder dem Tod des Neugeborenen in den ersten 48 Lebensstunden (77).

Ein vorzeitiger Blasensprung wurde ebenfalls signifikant mit neonatalen Ureaplasma urealyticum-Infektionen assoziiert (45,49,60,77,82).

Über einen Zusammenhang zwischen neonataler Ureaplasma urealytikum-Infektion und Frühgeburtslichkeit oder einem Geburtsgewicht unter 2500 g liegen differierende Ergebnisse vor (38,43,44,49,81,82). Sie lassen sich zum Teil aus der unterschiedlichen Pathogenität einzelner Ureaplasma urealytikum- Serotypen, den individuellen Lebensumstände der Mutter (2) und dem Geburtsverlauf ableiten. So werden z.B. Kinder mit Apnoe häufiger von Mykoplasmen oder Chlamydien besiedelt, als bei regelrechter Spontanatmung.

Wie Cassell et al. (14) belegen, darf eine Infektion durch Ureaplasma urea-lytikum gerade bei unreifen Neugeborenen nicht unterschätzt werden: Bei Frühgeborenen mit

einem Geburtsgewicht unter 1000 g und einer Infektion durch *Ureaplasma urealyticum* fanden sie eine doppelt so hohe Letalität wie bei nicht infizierten Neugeborenen (70 % und 34 %).

Chlamydia trachomatis wurde als einer der häufigsten Erreger von Geschlechtskrankheiten bei bis zu 7 % klinisch gesunder, sexuell aktiver Männer aus der vorderen Harnröhre und bei 5,8 % junger Frauen aus der Zervix isoliert. Der Partner infiziert sich in etwa 50 % der Fälle. Eine Chlamydien-Zervizitis während der Schwangerschaft, ihre Inzidenz liegt bei 2-18 %, führt bei 28-61 % der Kinder zur Infektion (20,29,76,87,88). Die Serotypen D-K von *Chlamydia trachomatis* verursachen Entzündungen der Schleimhäute unterschiedlichster Lokalisation: Bei etwa einem Drittel manifestiert sich eine Einschlußkörperchen-Konjunktivitis, bei rund 20 % ist es eine atypischen Pneumonie (20,63). Außerdem werden gelegentlich eine Otitis media, eine Neugeborenenvaginitis oder auch subklinische rectale und vaginale Infektionen durch *Chlamydia trachomatis* induziert. (88,89). Während die Einschlußkörperchenkonjunktivitis bei Neugeborenen schon nach 7-8 Tagen manifest wird, dauert die Inkubation bei den anderen Manifestationen einer Chlamydieninfektion durchschnittlich 8-12 Wochen. Im Falle einer Chlamydienpneumonie erfolgt die Infektion meist peripartal, selten im Rahmen einer Chorioamnionitis. Im ersten Lebensjahr sind Chlamydien und Mykoplasmen die häufigsten Erreger atypischer Pneumonien, die jedoch auch durch Zytomegalie-, RS-oder andere Viren verursacht werden können (11,25,86,91,102,107). Diese Pneumonien charakterisieren normale Temperatur, Tachypnoe, Staccato-husten und expiratorisches Stöhnen. Das Röntgenbild zeigt typischerweise eine diffuse interstitielle Verschattung. Noch monatelang nach der Elimination der Erreger schränken möglicherweise vor allem rezidivierende Obstruktionen der Atemwege die Lungenfunktion ein. Darüberhinaus sollen Infektionen des Respirationstraktes im Kindesalter mit an der Entstehung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen des Erwachsenen beteiligt sein (2,11).

Die Isolierung von Mykoplasmen benötigt spezielle Nährmedien. Sie ermöglichen auch eine Unterscheidung zwischen *Mykoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum*. Die Gattung der Mykoplasmen benötigt Cholesterin im Medium und kann im Gegensatz zu den Ureaplasmen keinen Harnstoff spalten. Chlamydien können durch die Anzüchtung in McCoy-Zellen oder den Nachweis ihrer Antigene im Festphasenenzymimmuntest identifiziert werden (37).

1.3 Nosokomiale Infektionen

1.3.1 Definition

Das Center for Disease Control (CDC) in Atlanta, USA, stellte für nosokomiale Infektionen bei Kindern im ersten Lebensjahr eindeutige Definitionen auf, denen folgende Maßstäbe zugrunde liegen:

1. Klinischer, mikrobiologischer und laborchemischer Befund sind für die Diagnose maßgeblich.
2. Die Diagnose einer nosokomialen Infektion gilt als hinreichend gesichert, wenn sie von einem Arzt gestellt wird, der den Patienten betreut und über alle zugänglichen Informationen verfügt.
3. Es gibt keine Hinweise auf eine Infizierung vor der stationären Aufnahme.
4. Diaplazentare Infektionen gelten nicht als nosokomial erworben. Vor der stationären Aufnahme bestehende Infektionen gelten nur bei einem Erregerwechsel während des stationären Aufenthaltes als nosokomial erworben.
5. Bei jeder Infektion nach einem Krankenhausaufenthalt muß zeitlich unbegrenzt geprüft werden, ob sie im Krankenhaus erworben wurde (15,22,70).

1.3.2 Risikofaktoren und Erreger

Nosokomiale Infektionen können vom Personal, über kontaminierte Zugänge, von Mitpatienten, oder von Besuchern übertragen werden. Selten werden außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektionen von neu aufgenommenen Kindern auf Mitpatienten übertragen. Der Infektionsweg über das Personal oder die Besucher wird zumeist durch unzureichende Händedesinfektion gebahnt. Vor allem *Staphylococcus aureus* und koagulase-negative *Staphylococci*, aber auch *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* u.a. werden in der Hautflora nicht desinfizierter Hände übertragen. Nosokomiale Infektionen durch kontaminierte Zugänge, Beatmungsgeräte oder Vernebler können auch bei sorgfältiger Hygiene nicht immer vermieden werden und gefährden nicht selten das Neugeborenen vital. Als Ursache lassen sich häufig *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, Sproßpilze, *Pseudomonas*-, *Bacteroides*- oder *Citrobacter*spezies aus der Blutkultur oder dem Trachealspirat anzüchten. Frühgeburtlichkeit, insbesondere eine unreife Lungenfunktion, und geringes Geburtsgewicht erhöhen ebenfalls signifikant das Risiko einer nosokomialen Infektion.

1.4 Symptome und Diagnose neonataler Infektionen

1.4.1 Neonatale Pneumonie

Eine neonatale Infektion manifestiert sich am häufigsten als Pneumonie. Zusätzlich zur Pneumonie kann eine Sepsis auftreten oder die Pneumonie tritt komplizierend zur Sepsis hinzu (92).

Das Leitsymptom der neonatalen Pneumonie ist Dyspnoe. Gerade nach Komplikationen während der Schwangerschaft oder der Geburt bietet Dyspnoe einen ersten und ernst zu nehmenden Hinweis auf eine mögliche Pneumonie (1). Zumeist beeinträchtigt eine Pneumonie den Allgemeinzustand des Neugeborenen erheblich: Es schreit nur kläglich und beginnt verzögert und mühsam oder sogar überhaupt nicht spontan zu atmen. Bei etablierter Atemfunktion kann auch eine Tachypnoe zu intercostalen Einziehungen führen. Fieber ist möglich, Husten tritt, mit Ausnahme des typischen Staccatohustens bei einer Chlamydienpneumonie, zumeist nicht auf. Eine perkutorische Dämpfung und auskultatorisch abgeschwächte Atem- und Rasselgeräusche können gelegentlich während des gesamten Krankheitsverlaufs fehlen. Komplizierend treten zu einer neonatalen Pneumonie in schweren Fällen Rechtsherzversagen und Hepatomegalie. Neurologische Störungen wie Muskelhypo- oder hypertonie, Tremor oder Krampfanfälle deuten eine ungünstige Prognose an.

Die objektive Diagnose einer Pneumonie des Neugeborenen stützt sich im wesentlichen auf den Keimnachweis aus dem Trachealspirat (92).

Die Röntgenaufnahme der Lunge erhärtet die Diagnose oder kann bei fehlendem Keimnachweis einen Verdacht aufgrund des klinischen Eindrucks bestätigen. In einigen Fällen sind erst 24-72 h nach dem Beginn der Symptome auch die typischen Verschattungen einer Bronchopneumonie auf der Lungenaufnahme zu sehen.

Gelegentlich wird ein seröser oder blutiger Pleuraerguß beobachtet. Das röntgenologische Bild einer durch B-Streptococccen hervorgerufenen Pneumonie unterscheidet sich differentialdiagnostisch nur wenig von dem eines

Atemnotsyndroms (1,55). Eine Chlamydienpneumonie führt häufig neben diffusen Infiltraten in beiden Lungenflügeln auch zu einer Überblähung der Lunge.

Eine I/T-(immature/total granulocytes) Ratio $>0,2$ oder Werte des C-reaktiven Proteins $>0,6$ mg/dl können den Verdacht auf eine beginnende Pneumonie erhärten.

Die Bewertung dieser Parameter im Einzelnen folgt unter 1.4.2 .

Definition des Center for Disease Control

Das CDC fordert für die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie (15,22,70):

zwei der folgenden Symptome:

Apnoe, Tachypnoe, expiratorisches Stöhnen,
Rasselgeräusche, Husten, Bradykardie

und eines der folgenden Kriterien:

- a. Vermehrte Sekretproduktion
- b. Erstmals eitiger Auswurf oder eine Änderung seiner Beschaffenheit
- c. Keimnachweis in der Blutkultur
- d. Nachweis pathogener Keime im Trachealaspirat,
- e. Viraler Antigen- oder Antikörpernachweis im Trachealsekret
- f. IgM Antikörpernachweis oder vierfacher IgG Titeranstieg
eines pathogenen Mikroorganismus
- g. Histopathologischer Nachweis einer Pneumonie

Für die Diagnose an Hand eines radiologischer Befundes sind erforderlich:

Zunehmende Infiltrationen, Kavernen oder Pleuraerguß

und eines der oben genannten Kriterien.

1.4.2 Neonatale Sepsis

Einer Sepsis gehen oft nur uncharakteristische und vieldeutige Anzeichen voraus: Die Kinder können verlangsamt, hyperexzitabel und trinkschwach wirken. Oft besteht einfach nur der Eindruck der Mutter oder Krankenschwester, daß "irgendetwas mit dem Kind nicht stimmt". Unter widrigen Umständen verschlechtert sich dann Zustand in den kommenden Stunden rapide, in der Regel wird jedoch eine Sepsis erst nach einigen Tagen manifest. Dabei können die verschiedensten Symptome auftreten: Fieber ist möglich, fehlt aber oft. Bei Frühgeborenen tritt ebenso häufig eine Hypothermie auf. Ebenfalls können Tachypnoe, Apnoe, Cyanose, Tachy- oder Bradykardie und arterielle Hypertension auftreten. Auch ohne Beteiligung der Meningen werden fokale neurologische Ausfälle, Tremor, Krampfanfälle oder ein erhöhter Hirndruck beobachtet. Störungen im Gastrointestinaltrakt, Ikterus oder petechiale Blutungen sind auch als Ausdruck einer neonatalen Sepsis in Erwägung zu ziehen. Der septische Schock, die schwerwiegendste Komplikation einer neonatalen Infektion, tritt vor allem bei gramnegativen Erregern und dann zusammen mit einer Verbrauchskoagulopathie und kardiorespiratorischem Versagen auf.

Definitiv wird eine Sepsis durch wiederholte Keimnachweise aus der Blutkultur diagnostiziert. Bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand genügt eine erfolgreiche Kultivierung zur Bestätigung der Diagnose.

Die Definition des CDC fordert für eine nosokomiale Sepsis eines der folgenden Symptome:

Temperatur >38 oder <37 , Apnoe, Bradykardie

und eines der folgenden Kriterien:

- a. Nachweis eines gewöhnlichen Keimes der Hautflora in zwei verschiedenen Blutkulturen.
- b. Nachweis eines gewöhnlichen Keimes der Hautflora in einer Blutkultur bei einem Patienten mit einem intravenösen Zugang und ärztlich angeordneter adäquater antibiotischer Therapie.
- c. Antigennachweis ohne Zusammenhang mit einer anderen Infektion (15,22,70).

Folgende Laborwerte können beim Neugeborenen die Diagnose einer Sepsis stützen: Unter den Akute-Phase-Proteinen ist das C-reaktive-protein (CRP) der empfindlichste Indikator für eine neonatale Sepsis, der auch als erster von ihnen ansteigt (34). Dies gilt auch für Früh- und/oder Mangelgeborene (25,50,98). Die obere Normgrenze wird unterschiedlich zwischen 0,6 bis 2 mg/dl gezogen. In den ersten Lebensstunden und bei Frühgeborenen gelten Grenzwerte um 0,6 mg/dl. Zusammen mit den ersten klinischen Hinweisen auf eine Sepsis werden pathologische CRP-Werte bei 50-90 % der Neugeborenen beobachtet, 24-72 Stunden später sogar bei fast allen Infizierten. Deshalb eignet sich der CRP-Wert eher zur Bestätigung oder Ablehnung eines Verdachts auf eine neonatale Sepsis denn als früher Indikator. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 6-8 h bietet sich das CRP darüberhinaus zur Erfolgskontrolle der antibiotischen Therapie an. Bei Infektionen durch B-Streptococccen und vor allem bei Infektionen in den ersten 12-24 Lebensstunden bleibt der CRP-Anstieg jedoch häufiger aus. 8 % der erhöhten CRP-Werte liegen nichtinfektiöse Ursachen einer Entzündung mit Gewebsuntergang, wie z.B. Asphyxie, ARDS oder Pneumonitis durch Mekoniumaspiration zugrunde.

Im Rahmen der neonatalen Sepsis sind sowohl eine Leukopenie als auch eine Leukozytose möglich. Beide sind jedoch unzuverlässige diagnostische Hinweise für eine neonatale Sepsis: Nur bei weniger als der Hälfte der Neugeborenen mit mehr als 20000 oder weniger als 5000 Leukozyten pro mm^3 werden auch Keime in der Blutkultur nachgewiesen. Einen spezifischeren Hinweis bietet der Anstieg des Verhältnisses von unreifen Granulozyten zur Gesamtzahl der neutrophilen

Granulocyten (immature/total granulocytes [I/T]) über 0,18 bis 0,2. Hierfür wird eine Spezifität zwischen 50 und 75 % bei einer Sensitivität zwischen >90 % und <60 % berichtet. Vor allem bei Frühgeborenen sind in den ersten Lebenstagen noch unverhältnismäßig viele unreife Vorstufen der Granulocyten im Blut, die die Spezifität des I/T-Verhältnisses senken. Der größte Wert der I/T-Ratio: Ein normaler Wert schließt eine Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit aus. (46) Desweiteren ist im Rahmen einer neonatalen Infektion mit Veränderungen folgender Laborparameter zu rechnen: Infektionen durch Chlamydien gehen in 70 % der Fälle mit einer absoluten Eosinophilie einher. Thrombozytopenie und Hyperbilirubinämie können auch durch eine Sepsis verursacht werden. Eine Hypoglykämie tritt vor allem bei Infektionen mit gramnegativen Keimen auf, ansonsten ist wegen der gesteigerten Ausschüttung von Stresshormonen eher mit einer Hyperglykämie zu rechnen. Eine relative Hyponatriämie durch vermehrte Flüssigkeitsretention kann für Irritabilität, Lethargie oder Krampfanfälle verantwortlich sein. Zusammengefaßt sind positive Blutkultur, I/T-Ratio über 0,2 und ein CRP über 0,6 mg/dl die eindeutigsten Kriterien für eine Sepsis.

Letztendlich entscheidet jedoch die Klinik und der Allgemeinzustand des Kindes zusammen mit dem definitiven Keimnachweis über die Diagnose einer neonatalen Infektion. Gerade bei Früh- oder Mangelgeborenen kann es im Falle einer Infektion aufgrund der unreifen und daher sensiblen und nur teilweise funktionstüchtigen Organfunktionen und Regelmechanismen rasch zu lebensbedrohlichen Störungen der Homöostase kommen, die eine frühzeitige, kalkulierte antibiotische Therapie erfordern. Andererseits können Regulationsstörungen der einzelnen Organsysteme mit entsprechenden Veränderungen der Laborparameter auch durch die Unreife selbst verursacht sein.

1.5 Therapie neonataler Infektionen

Schon bei dem Verdacht auf eine Sepsis sollte sofort eine Blutkultur abgenommen und, ohne das Ergebnis abzuwarten, eine gegen die wahrscheinlichsten Keime wirksame Antibiotika-Kombination angesetzt werden. Bei einer konnatalen Infektion mit Beginn der Symptomatik am ersten bis dritten Lebenstag ("early onset") bewährte sich die intravenöse Gabe von Ampicillin zusammen mit einem Aminoglykosid. Diese Kombination wirkt bakterizid gegen die häufigsten Erreger konnataler Infektionen: E. coli und B-Streptococci. Nach dem dritten Lebenstag ("late onset") ist vor allem mit Penicillinase bildenden Staphylococci und aminoglykosidresistenten Pseudomonaden zu rechnen. Die Wahl der speziellen, intravenös zu applizierenden, Antibiotika für eine kalkulierte Therapie ohne Keimnachweis richtet sich dabei im Wesentlichen nach den spezifischen Erfahrungen der jeweiligen Station. Sobald die Ergebnisse der Blutkultur vorliegen wird die Therapie dann dem Antibiogramm entsprechend mindestens 7-10 Tage lang fortgesetzt. Den Komplikationen der Sepsis begegnen Temperaturnormierung, Kontrolle und gegebenenfalls Normalisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Gerinnungssystems und eine abgestimmte intravenöse Ernährung.

Bei Verdacht auf eine Pneumonie wird nach Abnahme von Blutkultur und Tracheal-aspirat unverzüglich wie im Falle einer möglichen Sepsis therapiert.

Sollten keine Keime nachgewiesen werden und das Röntgenbild auch nach 72 h keine weiteren Hinweise für eine Pneumonie geben, können die Antibiotika unter Berücksichtigung des klinischen Bildes abgesetzt werden.

Mykoplasmen besitzen keine Zellwand und sind deshalb gegenüber β -Lactam-Antibiotika primär resistent. Chlamydien durchlaufen ihre empfindliche Entwicklungsphase intrazellulär und können dort nur von wenigen Antibiotika gehindert werden.

Das Mittel der Wahl im Falle einer Mykoplasmen- oder Chlamydieninfektion beim Neugeborenen ist Erythromycin (96). (Tetracycline kommen aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur für Erwachsene in Betracht.) Sollten wirksame

Erythromycinspiegel erst im toxischen Bereich zu erreichen sein, ist Chloramphenicol die einzige Alternative. Der optimale Serumspiegel liegt für Kinder zwischen 16-25 mg/l. Höhere Spiegel erschöpfen bald die Kapazität der noch unreifen Leber zur Glukuronidierung der Chloramphenicolmetaboliten. Spiegel über 50 mg/l können ein Grey-Syndrom mit Erbrechen, Meteorismus, Hypothermie, Atemstillstand, gräuliche Hautverfärbung auslösen. Darüberhinaus kommt es zu einer ausgeprägten und häufig therapieresistenten Störung der Mikrozirkulation, die innerhalb weniger Stunden letal enden kann (95).

1.6. Fragestellungen dieser Untersuchung

Die Arbeit dokumentiert zusammenfassend die Daten von Januar 1987 bis September 1989 über Infektionen auf der Neugeborenen-Intensivstation der Gießener-Universitätsklinik und wertet sie für eine zukünftige Therapie aus.

Wir untersuchten Erregerhäufigkeit und Erregerwechsel in Blutkultur und Trachealspirat getrennt bei konnataler und nosokomialer Infektion.

Im Hinblick auf eine wirksame kalkulierte Therapie ohne Keimnachweis wurde die Resistenzentwicklung der häufigsten Keime gegen die Antibiotika der ersten Wahl untersucht.

Erhöhte CRP-Werte und erhöhte I/T-Ratio sind anerkannte Hinweise auf eine neonatale Sepsis. Wir überprüften das Zusammentreffen eines CRP-Wertes $>0,6$ mg/dl oder des I/T Verhältnisses $>0,2$ mit einer behandlungspflichtigen Keimisolierung aus der Blutkultur oder dem Trachealspirat getrennt für konnatale und nosokomiale Infektionen in den einzelnen Gestationsalters- und Geburtsgewichtsklassen unseres Kollektivs.

Um Risikofaktoren und Infektionswege auszumachen berechneten wir den Zusammenhang einer konnatalen Infektion mit Geburtsgewicht, Gestationsalter, 5-Minuten-APGAR, Atemnotsyndrom, vorzeitigem Blasensprung und positivem Keimnachweis aus dem Zervicalabstrich.

Ebenso analysierten wir das nosokomiale Infektionsrisiko durch niedriges Geburtsgewicht, Gestationsalter, 5-Minuten-APGAR oder ein Atemnotsyndrom, das Risiko einer nosokomialen Pneumonie durch eine Beatmungsdauer von mehr als 5 Tagen sowie das Risiko einer nosokomialen Sepsis bei einem Nabelarterien- oder zentralen Silastic-Katheter.

Die Infektionsletalität wird dargestellt und analysiert.

Hinweisen auf eine bislang unberücksichtigte Bedeutung der Mykoplasmen und Chlamydien für neonatale Infektionen folgend werden prospektiv seit September 1988 bei allen auf die neonatologische Intensivstation aufgenommenen Früh- und Neugeborenen mit respiratorischen Störungen Trachealspirat oder Rachenabstrich auf atypische Erreger untersucht. Die Ergebnisse bis zum September 1989 werden hier zusammengefaßt und im Hinblick auf Risikofaktoren und eine Erweiterung der kalkulierten Antibiotikatherapie um Erythromycin diskutiert. Vier Kindern mußte aufgrund einer schweren Ureaplasma urealyticum Infektion, in drei Fällen mit Erythromycinresistenz, Chloramphenicol gegeben werden. Bei einem von ihnen kam es zu einem Grey-Syndrom. Diese Fälle werden eingehend dargestellt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Übersicht auf das Patientenkollektiv

Alle Daten basieren auf die sorgfältig geführten Krankenakten der Neugeborenen-Intensivstation der Universitätsklinik in Gießen.

Wir untersuchten insgesamt 492 Neugeborene, die in dem Zeitraum ab Januar 1987 bis September 1989 von uns stationär betreut wurden (Tab. 1 und 2). Die Kinder kamen größtenteils aus der Frauenklinik des Universitätsklinikums und von regionalen Kreiskrankenhäusern, oder sie mußten nach der Geburt mit dem Baby-Notarztwagen eingeliefert werden.

Neugeborene mit letalen Mißbildungen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Der stationäre Aufenthalt dauerte im Durchschnitt etwa 25 Tage. 9 % der Neugeborenen blieben länger als zwei Monate. Obwohl in dem untersuchten Zeitraum die Anzahl der monatlich aufgenommenen Patienten etwa konstant blieb, betrug der durchschnittliche stationäre Aufenthalt 1989 mit 12 Tagen gegenüber 1988 (28 d) und 1987 (32 d) weniger als die Hälfte. In diesem Jahr war die Station also deutlich geringer belegt.

Die Letalität konnataler und nosokomialer Infektionen betrug 6,9 %.

Das Geburtsgewicht gliederten wir nach ELBW (extremely low birthweight: <1000 g), VLBW (very low birthweight: <1500 g), LBW (low birthweight: <2500 g) und in die Gruppe mit über 2500 g. Bei elf Patienten fehlten Angaben zum Geburtsgewicht. Die Gewichtsklasse zwischen 1500 g und 2000 g war von allen am häufigsten vertreten (24,5 %).

Die Schwangerschaftsdauer ordneten wir folgenden Klassen zu: 25-28; 29-32; 33-36 und 37-42 vollendete Schwangerschaftswochen (SSW). Von sieben Neugeborenen war das Gestationsalter nicht dokumentiert. Die meisten Kinder kamen nach der 33.- 36. SSW zur Welt (36 %). Etwa die Hälfte der Patienten wurde per Sektio entbunden. Ein vorzeitiger Blasensprung ereignete sich bei 22 % der Neugeborenen. Für 9 % der Mütter waren Keimnachweise aus dem Zervikalabstrich dokumentiert.

Einen Nabelarterienkatheter (NAK) benötigten 11 % der Kinder; in der Regel für 3,8 Tage.

Einen zentraler Venenkatheter (ZVK) erhielten 27 % der Patienten. Wir verwendeten einen Silastic-Katheter aus Silikon, der über einen peripheren Zugang in die vena cava superior oder inferior eingeschwenkt wurde (Katheterset nach Shaw, vertrieben von der Travenol GmbH in München, Code-Nr. HIC3233). Über diesen Katheter applizierten wir Flüssigkeit, Medikamente und Nährstoffe. Im Durchschnitt lag der ZVK 7,3 Tage. Die Summe aller Liegetage betrug 1839.

Eine Beatmung über mehr als 5 Tage benötigten 18 % der untersuchten Neugeborenen; 26 % entwickelten ein Atemnotsyndrom.

Bradykardie wurde durch eine Herzfrequenz unter 100, Apnoe durch eine Atempause länger als 20 s definiert. Die Angabe der Anzahl der eosinophilen Granulozyten bezieht sich, soweit nicht anders angegeben, auf den höchsten Wert innerhalb von 14 Tagen nach der Geburt bzw. nach dem Beginn der Erythromycin- oder Chloramphenicoltherapie.

Da in alle Berechnungen nur Patienten mit vollständigen Angaben zu der jeweiligen Fragestellung einbezogen werden, weichen die Summen der Patientenzahlen in den Vierfeldtafeln der untersuchten Kollektive von denen in Tabelle 1 zum Teil geringfügig ab.

Tabelle 1: Übersicht auf das Patientenkollektiv Jan. 87 - Sept. 89

	Alle Pt.	keine Inf.	kon. Inf.	Sek. inf.	Mehrfachinf.
N (Patienten)	492 (100)	371 (75)	71 (14)	62 (13)	24 (5)
männlich	257 (52)	193 (75)	32 (12)	39 (15)	14 (5)
weiblich	235 (48)	178 (76)	39 (17)	23 (10)	10 (4)
Mortalität/Letalität	6,9 %	5,1 %	8,5 %	14,5 %	16,7 %
Stat. Aufenth. (MW)	25 d	20 d	40 d	56 d	71 d
Gestationsalter [w]					
<=28	52 (11)	25 (48)	12 (23)	18 (35)	6 (12)
29-32	116 (24)	77 (66)	26 (22)	19 (16)	11 (9)
33-36	179 (36)	152 (85)	19 (11)	9(5)	2 (1)
·37	138 (28)	112 (22)	14 (10)	14 (10)	4 (3)
ohne Angabe	7	5	0	2	1
Geburtsgewicht [g]					
<1000	42 (9)	19 (45)	10 (24)	16 (38)	9 (21)
1000-1500	89 (19)	55 (62)	22 (25)	18 (20)	5 (6)
1500-2000	121 (25)	97 (80)	14 (12)	10 (8)	3 (2)
2000-2500	91 (19)	79 (87)	9 (10)	4 (4)	1 (1)
·2500	138 (28)	114(83)	15 (11)	11 (8)	4 (3)
ohne Angabe	11	7	1	3	2
Sectio	247 (50)	193 (78)	31 (13)	27 (11)	13 (5)
PROM	128 (22)	89 (70)	26 (20)	17 (13)	5 (4)
Keime im Vag. abstr.	46 (9)	36 (78)	8 (17)	3 (7)	1 (2)
5-Min.-APGAR: <=5	29 (6)	15 (52)	10 (34)	7 (24)	1 (3)
·>5	408 (83)	312 (76)	52 (14)	47 (12)	19 (5)
Intubation >5 d	88 (18)	39 (44)	23 (26)	34 (39)	18 (20)
Atemnotsyndrom	129 (26)	80 (62)	31 (24)	28 (22)	15 (12)
NAK-Lieged. (MW)	3,8 d	3,6 d*		4,8 d*	
ZVK-Lieged. (MW)	7,34 d	10,9 d*		23,1 d*	

Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus Blutkultur oder Trachealaspirat nachgewiesen.

Gerundete Prozentangaben in Klammern: In der ersten Zeile und in der ersten Spalte bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten, in den anderen Zeilen auf den Wert in der ersten Spalte derselben Zeile.

Anzahl der Patienten ohne Angaben zum Geburtsmodus: 10; zum PROM: 5; zum 5-Min.-APGAR: 55 (davon 8 mit konnataler Infektion und 8 mit nosokomialer Infektion). · ohne/mit nosokomialer Sepsis

Abkürzungen: MW: Mittelwert; w: Wochen; d: Tage; PROM: Vorzeitiger Blasensprung früher als 12 h vor der Geburt; NAK: Nabelarterienkatheter; ZVK: Zentraler Venenkatheter.

Tabelle 2**Jahresübersicht****Definition der Infektionen durch Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat**

	1987	1988	1989
N (Patienten)	185	168	139
Stat. Aufenth. (MW)	32 d	28 d	12 d
Gestationsalter (MW)	34 w	34 w	35 w
Geburtsgewicht (MW)	1956 g	2093 g	2120 g
Mortalität	12 (6,5 %)	15 (7,9 %)	7 (5,9 %)
Patienten mit konnatalen Infektionen			
Konnatale Inf.	26 (14 %)	24 (14 %)	21 (15 %)
Gestationsalter (MW)	33 w	32 w	34 w
Geburtsgewicht (MW)	1798 g	1785 g	1810 g
Letalität	3 (11,5 %)	2 (8,3 %)	1 (4,8 %)
Konnatale Sepsisfälle:			
Betroffene Patienten	17 (9,2 %)	9 (5,4 %)	8 (5,6 %)
Gestationsalter (MW)	33 w	32 w	34 w
Geburtsgewicht (MW)	1886 g	1774 g	1946 g
Letalität	0 %	0 %	0 %
Konnatale Pneumonien:			
Betroffene Patienten	16 (8,6 %)	16 (10 %)	15 (11 %)
Gestationsalter (MW)	32 w	32 w	32 w
Geburtsgewicht (MW)	1577 g	1864 g	1748 g
Letalität	3 (19 %)	2 (13 %)	1 (6,7 %)
Nosokomiale Infektionen:			
Betroffene Patienten	26 (14 %)	26 (15 %)	10 (7,2 %)
Gestationsalter (MW)	32 w	32 w	31 w
Geburtsgewicht (MW)	1791 g	1767 g	1291 g
Letalität	2 (7,4 %)	6 (24 %)	1 (10 %)
Intubation >5d	11 (42 %)	14 (54 %)	9 (90 %)

Tabelle 2

Nosokomiale Sepsisfälle:

	1987	1988	1989
Betroffene Patienten	19 (10 %)	16 (9,5 %)	9 (6,5 %)
Gestationsalter (MW)	33 w	32 w	31 w
Geburtsgewicht (MW)	1806 g	1767 g	1291 g
Letalität	1 (5 %)	3 (19 %)	1 (11 %)
Nabelarterienkatheter	2 (11 %)	5 (31 %)	2 (22 %)
ZVK-Lieged. (MW)	17 d	30 d	18 d

Nosokomiale Pneumonien:

Betroffene Patienten	16 (8,6 %)	17 (10 %)	4 (2,9 %)
Gestationsalter (MW)	30 w	32 w	30 w
Geburtsgewicht (MW)	1811 g	1571 g	1087 g
Letalität	2 (12,5 %)	6 (35 %)	0
Intubation >5d	9 (56 %)	15 (88 %)	3 (75 %)

Gerundete Prozentangaben der betroffenen Patienten beziehen sich auf die gesamte Anzahl der Patienten dieses Jahres. Die anderen Prozentangaben beziehen sich auf die gesamte Anzahl der von einer entsprechenden Infektion innerhalb des jeweiligen Jahres betroffenen Patienten (erste Zeile jedes Absatzes).

(MW: Mittelwert; w: Wochen; d: Tage)

2.2 Infektionskriterien

2.2.1 Allgemeine Kriterien

Die Kriterien wurden in Anlehnung an die Definition des CDC (S.14,16) erarbeitet. Nur Kinder, deren Klinik eine Antibiotikatherapie erforderte, wurden als infiziert oder möglicherweise infiziert aufgenommen.

Als objektive Kriterien für eine manifeste Infektion legten wir positive Blutkultur oder positives Trachealaspirat fest. Die Diagnose einer Mykoplasmen- oder Chlamydienpneumonie stützt sich auch auf den Keimnachweis aus dem Rachensekret. Gleiche Keime in Blutkultur und Trachealaspirat werteten wir als eine Infektion, sofern nicht Sepsisfälle und Pneumonien getrennt betrachtet wurden. Eine Kultivierung des Liquors war nur bei einzelnen Patienten erforderlich. Die wenigen Fälle, in denen Keime isoliert wurden, sind aufgrund von Keimnachweisen aus der Blutkultur oder dem Trachealaspirat berücksichtigt und nicht ausführlich dokumentiert. Eine Gruppe möglicherweise infizierter Neugeborener ohne Keimnachweis, deren Klinik jedoch eine kalkulierte Antibiotikatherapie empfahl, definierte ein CRP-Wert $> 0,6$ mg/dl oder eine I/T-Ratio $> 0,2$ am ersten oder dritten Tag der Antibiotikatherapie. Die Einteilung in konnatale oder nosokomiale Infektion erfolgte an Hand der genannten Kriterien, wobei an die Stelle des Keimnachweises pathologische CRP- oder I/T- Werte traten.

2.2.2 Definition der konnatalen Infektionen

Eine Infektion wurde als vor oder während der Geburt aquiriert betrachtet, wenn sie innerhalb der ersten drei Lebenstage manifest wurde.

2.2.3 Definition der nosokomialen Infektionen

Es trat mindestens eines der folgenden Kriterien nach dem 3. Lebenstag auf:

- Behandlungspflichtiger Keimnachweis aus Blutkultur oder Trachealaspirat
- behandlungspflichtiger Erregerwechsel mindestens sieben Tage nach dem letzten Erregernachweis an demselben Entnahmeort.
- Umstellung der Antibiotika nach mindestens vierzehntägiger Applikation bei Erregernachweis und fortdauernden oder erneuten klinischen oder laborchemischen Hinweisen auf eine Infektion

2.3 Kulturverfahren

2.3.1 Bakterien

Von allen aufgenommenen Kindern wurde innerhalb der ersten 24 Stunden eine Blutkultur angelegt. Von intubierten Kindern wurde Tracheal aspirat, ansonsten Rachensekret kultiviert. Die gleichzeitige Isolierung gleicher Keime aus Kulturen von verschiedenen Entnahmestellen zählte einfach.

2.3.2 Mykoplasmen und Chlamydien

Von September 1988 bis September 1989 untersuchten wir prospektiv alle stationär aufgenommene Früh- und Neugeborenen mit Atemstörungen auf Mykoplasmen: Innerhalb der ersten 24 Stunden wurden bei intubierten Kindern Trachealsekret-, bei den übrigen Kindern Rachensekretproben entnommen. Die Proben kamen sofort nach Entnahme in das Transportmedium PPLO-Broth; weitere Aufarbeitung über das U 9 Medium und das Wachstumsmedium U 10B bis zum Agar-Medium A 7 zur Differenzierung von Ureaplasma urealyticum (12).

Für den Nachweis von Chlamydien wurde zusätzlich der Chlamydiazym-Test herangezogen.

2.4 Statistische Auswertung

Die Angabe von signifikanten Zusammenhängen beruht auf dem Ergebnis des CHI-Quadrat-Testes unter folgenden Voraussetzungen: 80 % der erwarteten Zellenhäufigkeiten >5 und kein Erwartungswert <1 und ein Stichprobenumfang <20 . Andernfalls wurde der Fisher Yates Test angewendet. Wenn die Ergebnisse der Tests erheblich voneinander abwichen und die Zahlenverhältnisse sowie die klinischen Erfahrung eher für das Ergebnis des Chi-Quadrat-Testes sprachen, obwohl nicht alle Voraussetzungen erfüllt waren, wurden beide Testergebnisse angegeben.

Das Signifikanzniveau legten wir für beide Tests mit $p=0,05$ fest.

Bei dem Vergleich von zwei Klassen, die sich überschneiden (z.B. VLBW und LBW-Kinder) verglichen wir alle Patienten der unteren Klasse (z.B. VLBW) mit den restlichen Patienten (alle mit 1500-2500 g), so daß keiner mehrfach berücksichtigt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Konnatale Infektionen

3.1.1 Inzidenz und Letalität

In der Zeit ab Januar 1987 bis September 1989 trat bei 71/492 Kindern (14 %) eine konnatale Infektion auf (Tabelle 1). Die Inzidenzen der einzelnen Jahre unterschieden sich nur geringfügig: 1987: 14,0 % [26/185]; 1988: 14,2 % [24/168]; 1989: 15,1 % [21/139]).

Eine konnatale Sepsis wurde bei 34/492 Neugeborenen (6,9 %), eine konnatale Pneumonie bei 47/492 Neugeborenen (9,6 %) diagnostiziert. Während die Inzidenz der konnatalen Pneumonie in jedem Jahr bei etwa 10 % lag, sank die Inzidenz einer konnatalen Sepsis ab 1987 von 9 % auf 5-6 % in den Jahren 88 und 89. (Tabelle 2) Kein Neugeborenes mit einer konnatalen Sepsis starb. Die Letalität konnataler Infektionen betrug 8,5 % (6/71). Sie nahm kontinuierlich von 11,5 % (3/26) im Jahre 1987 auf 8,3 % (2/24; 1988) und 4,8 % (1/21) im Jahre 1989 ab. (Tabelle 2)

3.1.2 Erregerhäufigkeiten

Von 71 Patienten mit einer konnatalen Infektion waren insgesamt 87 positive Keimnachweise dokumentiert. Bei 10 von ihnen wurde dergleiche Keim zur gleichen Zeit in Blutkultur und Trachealaspirat nachgewiesen und in der folgenden Aufstellung der Keimhäufigkeiten nur einfach gewertet. In sechs Fällen kam es zum gleichzeitigen Nachweis verschiedener Keime aus derselben Kultur. (Auch diese Möglichkeit ging in die Berechnung nur als eine konnatale Sepsis oder Pneumonie ein). Als häufigster Erreger einer konnatalen Infektion stellten sich eindeutig koagulase-negative Staphylococci mit 31 % (24/77) heraus. Danach folgten Pseudomonas mit 10 % (8/77) und B-Streptococci, E. coli und Staphylococcus aureus mit je 9 % (7/77). Auch Acinetobacter und Enterococci waren mit je 8 % (6/77) nicht selten vertreten. Die Verteilung der 37 aus den Blutkulturen nachgewiesenen Keime (in drei Fällen mehrfacher Keimnachweis aus derselben Kultur) weist koagulase-negative Staphylococci mit 49 % (18/37) eindeutig als die häufigste Ursache einer konnatalen Sepsis aus. E. coli mit 14 % (5/37) und Enterococci oder Staphylococcus aureus mit je 11 % (4/37) verursachten dagegen nur eine untergeordnete Anzahl von Sepsisfällen.

Für eine konnatale Pneumonie kamen eher unterschiedliche Keime in vergleichbaren Häufigkeiten in Betracht: Zuerst B-Streptococci, Pseudomonas oder koagulase-

negative Staphylococci mit je 14 % (7/50), danach Acinetobacter und E. coli in je 10 % der Fälle (je 5/50). Enterococci, Sprosspilze, Listerien oder Chlamydien wurden in jeweils zwei Fällen aus dem Trachealspirat isoliert (4 %). Beide Patienten mit einer Listerienpneumonie hatten Antikörper gegen Typ 10H, 40H und I01 mit einem Serumtiter von 1:400 gebildet. A-Streptococci, Hämophilus influenzae und Klebsiellen traten je einmal auf (2 %). Meningococci wurden aus keiner Kultur isoliert. (Abb.4) In drei der 50 Kulturen mit Trachealsekretproben wuchsen in derselben Kultur verschiedene Keime gleichzeitig.

Ab September 1988 untersuchten wir von allen aufgenommenen Neugeborenen mit Atemstörungen routinemäßig das Trachealspirat oder Rachensekret auf Mykoplasmen und Chlamydien. Auf die Patienten mit Mykoplasmenachweis wird in Kapitel 3.5 ausführlich eingegangen, an dieser Stelle nur folgendes: Nach dem ersten Jahr mit regelmäßiger Untersuchung auf Mykoplasmen und Chlamydien erwiesen sich diese atypischen Erreger mit 27 % (6/22) noch vor B-Streptococci oder Pseudomonas mit je 16 % (4/22) als die häufigste Ursache einer durch behandlungspflichtigen Keimnachweis aus dem Trachealspirat definierten konnatalen Pneumonie. Andere Erreger traten nur ein bis zweimal auf (4,5-9 %). (Insgesamt wurden bei 22 Patienten aus Trachealsekretproben 23 verschiedene Spezies pathogener Mikroorganismen isoliert.) (Abb. 14)

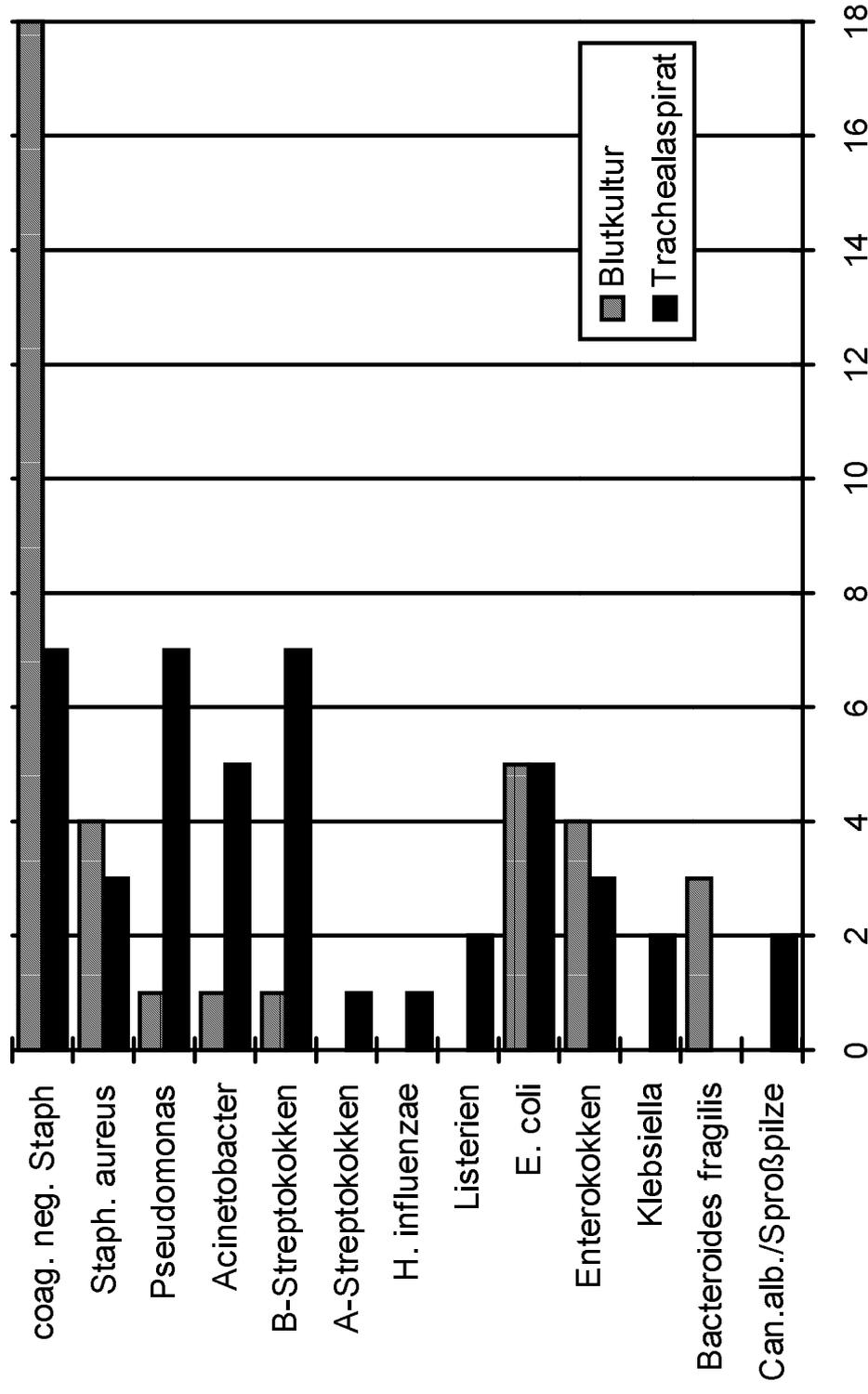
3.1.3 Erregerwechsel

Eindeutige Erregerwechsel ließen sich nicht feststellen.

Gegenüber 1987 traten 1989 kein Staphylococcus aureus, kein E.coli, und keine Sprosspilze auf. Infektionen durch koagulase-negative Staphylococci nahmen deutlich ab. Dagegen scheint die Inzidenz von Pneumonien durch B-Streptococci seit September 88 anzusteigen. (Abb. 5)

Erregerspektrum konnataler Infektionen

(87 Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat bei 71 von 492 Patienten)



Anzahl der Keimnachweise

Abb. 4

Entwicklung des Erregerspektrums konnataler Infektionen in den Jahren 1987 bis 1989

(71 von 492 Patienten; 87 Keimnachweise aus Blutkultur und Trachealaspirat)

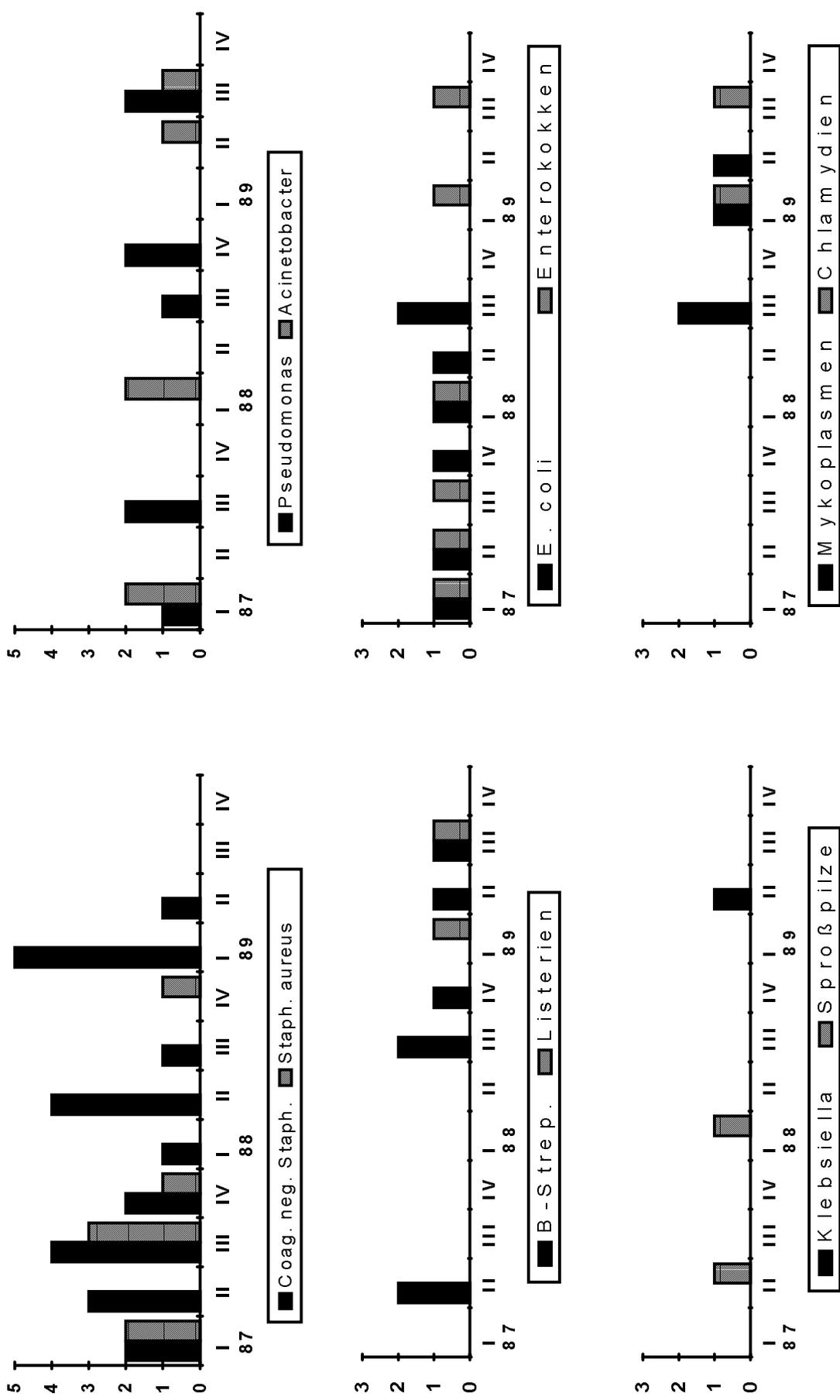


Abb. 5

3.1.4 Infektionsrisiko durch Geburtsgewicht und Gestationsalter

46/252 Patienten beeinträchtigte in der Geburtsgewichtsklasse unter 2000 g waren eine konnatale Infektion, gegenüber nur 24/229 in dem restlichen Patientenkollektiv. Dies bedeutete einen signifikanten Anstieg des konnatalen Infektionsrisikos ab einem Geburtsgewicht unter 2000 g. (Die unübliche Grenze bei 2000 g wird bei der Untersuchung weiterer Risikofaktoren beibehalten, um das Infektionsrisiko durch niedriges Geburtsgewichtes zu kontrollieren.) Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (extremely low birthweight) waren für eine Infektion nicht anfälliger als diejenigen aus der Geburtsgewichtsklasse mit 1000-1500 g. Bei einem Geburtsgewicht unter 1500 g (very low birthweight) traten konnatale Infektionen mit 32/131 betroffenen Patienten signifikant häufiger auf als in den Geburtsgewichtsklassen zwischen 1500 und 2500 g (23 Infektionen bei 212 Kindern). Bei einem Geburtsgewicht unter 2500 g (low birthweight) bestand kein signifikantes Infektionsrisiko. (Tabelle 3b) VLBW-Kinder erwiesen sich signifikant für eine konnatale Pneumonie gefährdet: 22 von 131 waren infiziert gegenüber nur 24 der restlichen 350 Patienten. Für eine konnatale Sepsis errechnete sich nicht eindeutig ein signifikantes Infektionsrisiko in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht, obwohl der Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeiten und der knapp über dem Signifikanz-niveau liegende Wert von $p=0,055$ bei einem Geburtsgewicht unter 1500 g ein deutlich erhöhtes Sepsisrisiko für VLBW-Neugeborene nahelegen (Tabelle 3c).

Von den 168 vor der 33. SSW geborenen Kindern wurden 38 konnatal infiziert. Gegenüber nur 33/317 später geborenen Kindern bedeutete dies ein signifikantes Infektionsrisiko bei einer Geburt vor der 33. SSW. Das erhöhte Infektionsrisiko bei einem Gestationsalter unter 33 Wochen zeigte auch der Vergleich zwischen den in der 29.-32. SSW und den in der 33.-36. SSW geborenen Kinder. Die 116 Kinder aus der niedrigeren Gestationsaltersklasse waren mit 26 konnatalen Infektionen signifikant häufiger infiziert als die 179 der höheren Klasse mit nur 19 Infektionen. (Tabelle 4b) Einen signifikanten Zusammenhang beobachteten wir auch zwischen Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten einer konnatalen Pneumonie: Von 168 vor der 33.SSW geborenen Patienten trat bei 27 eine konnatale Pneumonie auf, dagegen nur bei 20 der 317 später geborenen Kinder. Eine konnatalen Sepsis war nicht signifikant mit Frühgeburtlichkeit assoziiert. (Tabelle 4c,d)

Geburtsgewicht als Risikofaktor konnataler Infektionen

Tabelle 3a: Zusammenfassung der Irrtumswahrscheinlichkeiten:

Geburtsgewicht	Infektion	Sepsis	Pneumonie
*Auswertung durch den Fisher-Yates-Test			
<1000 g	0,071	0,65*	0,91*
<1500 g	0,00025	0,055	0,0011
<2000 g	0,015	0,17	0,063
<2500 g	0,14	0,14	0,54
ELBW - VLBW	0,91	0,28*	0,84
VLBW - LBW	0,001	0,18	0,00021

Tabelle 3b: Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat:

	Geburtsgewicht [g]		
	<1000	≥1000	Σ
Keine Infektion	32	379	411
Infektion	10	60	70
Σ	42	439	481

P=0,071

	Geburtsgewicht [g]		
	<1500	≥1500	Σ
Keine Infektion	99	312	411
Infektion	32	38	70
Σ	131	350	481

P=0,00025

	Geburtsgewicht [g]		
	<2000	≥2000	Σ
Keine Infektion	206	205	411
Infektion	46	24	70
Σ	252	229	481

P=0,015

	Geburtsgewicht [g]		
	<2500	≥2500	Σ
Keine Infektion	288	123	411
Infektion	55	15	70
Σ	343	138	481

P=0,14

	Geburtsgewicht		
	ELBW	VLBW	Σ
Keine Infektion	32	67	99
Infektion	10	22	32
Σ	42	89	131

P=0,91

	Geburtsgewicht		
	VLBW	LBW	Σ
Keine Infektion	99	189	288
Infektion	32	23	55
Σ	131	212	343

P=0,001

Tabelle 3c: Keimnachweise aus der Blutkultur:

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<1000	≥1000	Σ		<1500	≥1500	Σ
Keine Infektion	39	408	447	Keine Infektion	117	330	447
Sepsis	3	31	34	Sepsis	14	20	34
Σ	42	439	481	Σ	131	350	481
FY=0,65				P=0,055			

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<2000	≥2000	Σ		<2500	≥2500	Σ
Keine Infektion	231	216	447	Keine Infektion	315	132	447
Sepsis	21	13	34	Sepsis	28	6	34
Σ	252	229	481	Σ	343	138	481
P=0,17				P=0,14			

Geburtsgewicht				Geburtsgewicht			
	ELBW	VLBW	Σ		VLBW	LBW	Σ
Keine Infektion	39	78	117	Keine Infektion	117	198	315
Sepsis	3	11	14	Sepsis	14	14	28
Σ	42	89	131	Σ	131	212	343
FY=0,28				P=0,18			

Tabelle 3d: Keimnachweise aus dem Trachealaspirat:

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<1000	≥1000	Σ		<1500	≥1500	Σ
Keine Infektion	36	399	435	Keine Infektion	109	326	435
Pneumonie	6	40	46	Pneumonie	22	24	46
Σ	42	439	481	Σ	131	350	481
FY=0,91				P=0,0011			

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<2000	≥2000	Σ		<2500	≥2500	Σ
Keine Infektion	222	213	435	Keine Infektion	298	127	435
Pneumonie	30	16	46	Pneumonie	35	11	46
Σ	252	229	481	Σ	343	138	481
P=0,063				P=0,54			

Geburtsgewicht				Geburtsgewicht			
	ELBW	VLBW	Σ		VLBW	LBW	Σ
Keine Infektion	36	73	109	Keine Infektion	98	200	298
Pneumonie	6	16	22	Pneumonie	23	12	35
Σ	42	89	131	Σ	131	212	343
P=0,84				P=0,00021			

Tabelle 3a-d: Aufgrund unvollständiger Angaben zum Geburtsgewicht Ausschluß von 11 Patienten, darunter einer mit konnataler Pneumonie.

Gestationsalter als Risikofaktor konnataler Infektionen

Tabelle 4a: Zusammenfassung der Irrtumswahrscheinlichkeiten:

Gestationsalter [w]	Infektion	Sepsis	Pneumonie
<=28 / · 29	0,06	0,49*	0,013
<=32 / · 33	0,0004	0,18	0,00077
<=28 / 29 - 32	0,92	0,27	0,54
29 -32 / 33-36	0,0059	0,17	0,0082

*Auswertung durch den Fisher-Yates-Test

Tabelle 4b: Keimnachweise aus Blutkultur oder Tracheal aspirat:

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Keine Infektion	40	374	414
Infektion	12	59	71
Σ	52	433	485

P=0,06

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥33	Σ
Keine Infektion	130	284	414
Infektion	38	33	71
Σ	168	317	485

P=0,0004

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Keine Infektion	40	90	130
Infektion	12	26	38
Σ	52	116	168

P=0,92

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Infektion	90	160	250
Infektion	26	19	45
Σ	116	179	295

P=0,0059

Tabelle 4c: Keimnachweise aus der Blutkultur:

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Keine Sepsis	49	402	451
Sepsis	3	31	34
Σ	52	433	485

FY=0,49

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥33	Σ
Keine Sepsis	152	299	451
Sepsis	16	18	34
Σ	168	317	485

P=0,18

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Keine Sepsis	49	103	152
Sepsis	3	13	16
Σ	52	116	168

P=0,27

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Sepsis	103	167	270
Sepsis	13	12	25
Σ	116	179	295

P=0,17

Tabelle 4d: Keimnachweise aus dem Trachealaspirat:

	Gestationsalter [w]		
	≤ 28	≥ 29	Σ
Keine Pneumonie	42	396	438
Pneumonie	10	37	47
Σ	52	433	485

P=0,013

	Gestationsalter [w]		
	≤ 32	≥ 33	Σ
Keine Pneumonie	141	297	438
Pneumonie	27	20	47
Σ	168	317	485

P=0,00077

	Gestationsalter [w]		
	≤ 28	29-32	Σ
Keine Pneumonie	42	99	141
Pneumonie	10	17	27
Σ	52	116	168

P=0,54

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Pneumonie	99	169	268
Pneumonie	17	10	27
Σ	116	179	295

P=0,0082

Tabelle 4a-d: Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum Gestationsalter von 7 Patienten.

3.1.5 Infektionsrisiko durch Keime in der Vaginalflora der Mutter

Eine Keimisolierung aus dem Zervikalsekret war bei 46/465 Müttern dokumentiert. Von den 27 Frauen mit Mehrlingen nahm jeweils nur ein Kind an der folgenden Berechnung teil. Infizierte Kinder wurden hierdurch nicht ausgeschlossen. (Tabelle 1).

In 10 der 56 Kulturen mit Zervikalsekret wuchsen mehrere pathogene Keime gleichzeitig. Als häufigster Erreger erwiesen sich Mykoplasmen mit 32 % (18/56), gefolgt von B-Streptokokken und E. coli mit je 16 % (9/56) und Enterokokken mit 9 % (5/56) (Abb. 6). Nur ein Kind, dessen Mutter nach positivem Keimnachweis aus dem Zervikalsekret vaginal entband, infizierte sich konnatal. Die Infektion wurde jedoch auf andere pathogene Keime als denen, die aus der Zervix isoliert wurden, zurückgeführt. Diese geringe Fallzahl schloß eine getrennte Berechnung des Infektionsrisikos für vaginal und per Sectio entbundene Kinder aus. Für das gesamte Patientenkollektiv zeigte sich wie zu erwarten kein signifikantes Infektionsrisiko des Neugeborenen bei einem Keimnachweis im Zervicalabstrich der Mutter. (Tabelle 5)

Keimnachweise aus dem Cervikalsekret

(56 Keimnachweise bei 46/465 Patientinnen)

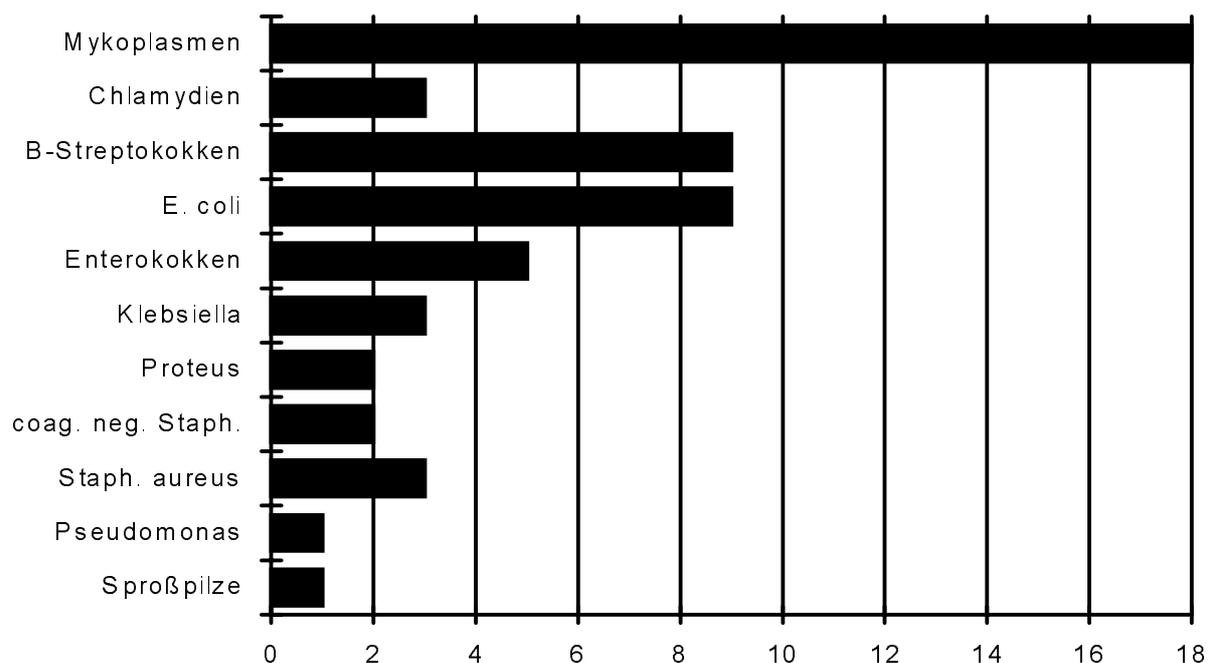


Abb. 6

Anzahl der Keimnachweise

Tabelle 5: Konnatales Infektionsrisiko durch Keime in der Vaginalflora:

Geburtsgewicht <2000 g:

	Keime im Zervikalabstrich		
	nein	ja	Σ
Keine Infektion	163	20	183
Infektion	39	6	45
Σ	202	26	228

P=0,65

Geburtsgewicht \geq 2000 g:

	Keime im Zervikalabstrich		
	nein	ja	Σ
Keine Infektion	186	17	203
Infektion	22	2	24
Σ	208	19	227

FY=0,68

Gestationsalter \leq 32 w:

	Keime im Zervikalabstrich		
	nein	ja	Σ
Keine Infektion	99	18	117
Infektion	29	7	36
Σ	128	25	153

P=0,57

Gestationsalter \geq 33 w:

	Keime im Zervikalabstrich		
	nein	ja	Σ
Keine Infektion	252	20	272
Infektion	32	1	33
Σ	284	21	305

FY=0,31

Tabelle 5: Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus der Blutkultur oder dem Tracheal aspirat nachgewiesen. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 11 (davon einer mit konnataler Pneumonie und einer, dessen Mutter einen positiven Keimnachweis im Zervicalabstrich aufwies), zum Gestationsalter von 7 Patienten. Von den 27 ausgeschlossenen Mehrlingen waren zwei konnatal infiziert und eines ohne Angabe des Geburtsgewichts.

3.1.6 Infektionsrisiko durch vorzeitigen Blasensprung

Bei 128/492 Neugeborenen war die Fruchtblase länger als 12 Stunden vor der Geburt eröffnet. 74 dieser Neugeborenen wurden vaginal entbunden, bei 15 von ihnen eine konnatale Infektion diagnostiziert. Sogar 11 konnatale Infektionen traten bei den 50 nach einem vorzeitigen Blasensprung per Sectio entbundenen Kindern auf. Für vaginal und nach einem vorzeitigen Blasensprung entbundene Kinder errechnete sich kein signifikantes Infektionsrisiko. Dies bestand jedoch bei den vor der 33.SSW per Sectio entbundenen Frühgeborenen: 9 dieser 24 Kinder wurden nach einem vorzeitigem Blasensprung konnatal infiziert. Auch bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g lassen die Zahlenverhältnisse eine Assoziation zwischen vorzeitigem Blasensprung und konnataler Infektion bei Schnitt-entbindung vermuten: 10 von diesen 31 Kindern mit PROM (premature rupture of membranes) wurden konnatal infiziert, gegenüber nur 11 der 118 Patienten mit einer Sectio bei intakter Fruchtblase oder einem Blasensprung innerhalb der letzten 12 Stunden. Durch eine Sectio wurde somit nach einem vorzeitigen Blasensprung nicht immer eine Infektion vermieden. Unabhängig von dem Entbindungsmodus erwies sich ein vorzeitiger Blasen-sprung jedoch bei einer Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche oder bei einem Geburtsgewicht unter 2000 g als signifikantes Infektionsrisiko. (Tabelle 6a-c)

Tabelle 6a: Das Infektionsrisiko bei vaginaler Entbindung

Geburtsgewicht <2000 g:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	39	35	74
Infektion	15	10	25
Σ	54	45	99

P=0,53

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	85	24	107
Infektion	9	5	14
Σ	94	29	123

FY=0,90

Gestationsalter ≤32 w:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	18	25	43
Infektion	12	11	23
Σ	30	36	66

P=0,61

Gestationsalter ≥33 w:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	116	34	140
Infektion	16	4	20
Σ	132	38	160

FY=0,63

Tabelle 6b: Das Infektionsrisiko bei Schnittentbindung

Geburtsgewicht <2000 g:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	107	21	128
Infektion	11	10	21
Σ	118	31	149

FY=0,99 (P=0,0013)

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	70	18	88
Infektion	9	1	10
Σ	79	19	98

FY=0,38

Gestationsalter ≤32 w:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	63	15	78
Infektion	12	9	21
Σ	75	24	99

P=0,0081

Gestationsalter ≥33 w:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	112	23	135
Infektion	11	2	13
Σ	223	25	148

FY=0,67

Tabelle 6c: Das Infektionsrisiko bei vaginaler- oder Schnittentbindung:

(In dieser Tabelle wurden auch die Patienten ohne Angabe zum Entbindungsmodus berücksichtigt.)

Geburtsgewicht <2000 g:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	148	56	204
Infektion	26	20	46
Σ	164	76	250

P=0,03

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	160	43	203
Infektion	18	6	24
Σ	178	49	227

P=0,75

Gestationsalter ≤32 w:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	88	40	128
Infektion	18	20	38
Σ	106	60	166

P=0,042

Gestationsalter ≥33 w:

	PROM		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	223	59	282
Infektion	27	6	33
Σ	250	65	315

P=0,93

Tabelle 6a-c: Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus der Blutkultur oder dem Trachealaspirat nachgewiesen. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 11 Patienten (davon einer mit konnataler Infektion) zum Gestationsalter von 7 Patienten, zum Entbindungsmodus von 8 und zum PROM von 4 Patienten.

3.1.7 Niedriger 5-Minuten-APGAR und konnatales Infektionsrisiko

Mit einem 5-Minuten-APGAR bis 5 wurden lediglich 29/437 Kindern aufgenommen. Bei 10 von ihnen wurde eine konnatale Infektion diagnostiziert. Dagegen trat auch bei 52 Patienten mit einem 5-Min.-APGAR über 5 eine konnatale Infektion auf. Insgesamt sprechen die Zahlenverhältnisse unabhängig von Geburtsgewicht oder Gestationsalter für einen Zusammenhang zwischen niedrigem 5-Min.-APGAR und dem Auftreten einer konnatalen Infektion. Etwa 1/3 bis 1/4 der erwähnten Kinder mit ausgeprägt schlechter kardiopulmonaler Funktion gleich nach der Geburt wurde auch konnatal infiziert, während es unter stabileren Kreislaufverhältnissen nur ca. 6-16 % waren. Ein eindeutig signifikantes Ergebnis errechnete sich für die vor der 33. Woche geborenen Kinder: Die Hälfte derer mit niedrigem 5-Min.-APGAR wurde infiziert - gegenüber nur ca. 20 % Infizierter im Vergleichskollektiv. (Tabelle 7).

Tabelle 7: Berechnung des Infektionsrisiko

Geburtsgewicht <2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	8	181	189
Infektion	5	36	41
Σ	13	217	230

FY=0,99 (P=0,042)

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	11	168	179
Infektion	5	16	21
Σ	16	184	200

FY=0,99 (P=0,0023)

Gestationsalter ≤32 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	6	111	117
Infektion	6	29	35
Σ	12	140	152

FY=0,031FY=0,98 P=(0,041)

Gestationsalter ≥33 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	13	242	255
Infektion	4	23	27
Σ	17	265	282

Tabelle 7: Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus der Blutkultur oder dem Trachealaspirat nachgewiesen. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 11 Patienten (davon einer mit konnataler Infektion), zum Gestationsalter von 7 Patienten, zum APGAR-Wert von 55 Patienten, davon vier ohne Angabe zum Geburtsgewicht und vier ohne Angabe zum Gestationsalter und 9 mit konnataler Infektion.

3.1.8 Konnatales Infektionsrisiko durch ein Atemnotsyndrom

Ein Atemnotsyndrom beeinträchtigte 129 der 492 untersuchten Neugeborenen. Bei einem Geburtsgewicht unter 2000 g bestand unter ihnen eine signifikante Affinität für eine konnatale Infektion: Von 104 Kindern mit Atemnotsyndrom infizierten sich 25 konnatal gegenüber nur 21 der 147 Patienten ohne Atemnotsyndrom. Für die reiferen Neugeborenen lassen die Zahlenverhältnisse eine ähnliche Assoziation vermuten, ohne daß die statistischen Teste dies bestätigten: So trat nur bei etwa 8 % der reiferen Kinder ohne Atemnotsyndrom eine konnatale Infektion auf gegenüber 25-33 % infizierter Kinder mit Atemnotsyndrom. (Tabelle 8a). Die getrennte Berechnung für Sepsisfälle und Pneumonien (Tabelle 8b,c) zeigt: Kinder mit Atemnotsyndrom und niedrigem Geburtsgewicht oder Gestationsalter sind signifikant auch für eine konnatale Sepsis disponiert, während sich für eine Pneumonie unabhängig von der Reife kein signifikanter Zusammenhang zeigte. Eine Assoziation zwischen Atemnotsyndrom und Sepsis bei den reiferen Kinder belegen die Testergebnisse ebenfalls nicht eindeutig.

Tabelle 8a: Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat

Geburtsgewicht <2000 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	127	79	206
Infektion	21	25	46
Σ	148	104	252

P=0,044

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	187	18	205
Infektion	18	6	24
Σ	205	24	229

FY=0,94 (P=0,014)

Gestationsalter ≤32 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	58	72	130
Infektion	18	20	38
Σ	76	92	168

P=0,73

Gestationsalter ≥33 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	258	26	284
Infektion	22	11	33
Σ	280	37	317

FY=0,99 (P=0,00008)

Tabelle 8b: Keimnachweise aus der Blutkultur

Geburtsgewicht <1500 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	41	76	117
Sepsis	10	4	14
Σ	51	80	131

P=0,017

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	189	41	330
Sepsis	13	7	20
Σ	302	48	350

P=0,08

Gestationsalter ≤32 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	64	88	152
Sepsis	12	4	16
Σ	76	92	168

P=0,019

Gestationsalter ≥33 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	269	30	299
Sepsis	11	7	18
Σ	280	37	317

FY=0,99 (P=0,0003)

Tabelle 8c: Keimnachweise aus dem Trachealspirat

Geburtsgewicht <1500 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	45	66	109
Pneumonie	6	14	22
Σ	51	80	131

P=0,94

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	282	44	326
Pneumonie	20	4	24
Σ	302	48	350

FY=0,09

Gestationsalter ≤32 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	64	77	141
Pneumonie	12	15	27
Σ	76	92	168

P=0,93

Gestationsalter ≥33 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	263	34	297
Pneumonie	17	3	20
Σ	280	37	317

FY=0,81

Tabelle 8a-c: Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 11 Patienten (davon einer mit konnataler Pneumonie und einer mit Atemnotsyndrom), zum Gestationsalter von 7 Patienten.)

3.1.9 Letalität konnataler Infektionen

Die wichtigsten Ursachen der Neugeborenensterblichkeit sind Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht.

Wir beobachteten diesen Zusammenhang bei einer Geburt vor der 33. Woche oder bei einem Geburtsgewicht unter 1500 g (Tabelle 9). Um bei der Beurteilung der Letalität konnataler Infektionen diesen Einfluß zu kontrollieren, wurden die gefährdeten Patienten von den anderen getrennt untersucht.

Weder bei den reifen noch bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g oder einer Geburt vor der 32. Woche erhöhte eine konnatale Infektion die Sterblichkeit signifikant. Kein Kind mit einer konnatalen Sepsis starb. (Tabelle 10).

Tabelle 9: Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit als Risikofaktoren für die Mortalität Neugeborener

	Geburtsgewicht [g]					Geburtsgewicht [g]			
	<1500	≥1500	Σ			<2000	≥2000	Σ	
nicht Gestorbene	112	335	447	nicht Gestorbene	229	218	447		
Gestorbene	19	15	34	Gestorbene	23	11	34		
Σ	131	350	481	Σ	252	229	481		
P=0,00016				P=0,0617					

	Geburtsgewicht [g]					Gestationsalter			
	<2500	≥2500	Σ			<=32	≥33	Σ	
nicht Gestorbene	317	130	447	nicht Gestorbene	147	304	451		
Gestorbene	26	8	34	Gestorbene	21	13	34		
Σ	343	138	481	Σ	168	317	485		
P=0,50				P=0,00071					

(Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 11, zum Gestationsalter von 7 Patienten.)

Konatale Infektionen als Risikofaktor der Neugeborenensterblichkeit

Tabelle 10a: Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealspirat

Geburtsgewicht <1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	83	16	99
Infektion	29	3	32
Σ	112	19	131

FY=0,33

Geburtsgewicht ≥1500 g

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	230	12	312
Infektion	35	3	38
Σ	335	15	350

FY=0,87

Gestationsalter ≤32 w:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	112	18	130
Infektion	35	3	38
Σ	147	21	168

FY=0,25

Gestationsalter ≥33 w

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	274	10	284
Infektion	30	3	33
Σ	304	13	317

FY=0,96

Tabelle 10b: Keimnachweise aus dem Trachealspirat

Geburtsgewicht <1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	93	16	109
Pneumonie	19	3	22
Σ	112	19	131

FY=0,60

Geburtsgewicht ≥1500 g

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	315	11	326
Pneumonie	21	3	24
Σ	336	14	350

FY=0,99 (P=0,02)

Gestationsalter ≤32 w:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	123	18	141
Pneumonie	24	3	27
Σ	147	21	168

FY=0,55

Gestationsalter ≥33 w

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	287	10	297
Pneumonie	17	3	20
Σ	304	13	317

FY=0,99 (P=0,011)

Tabelle 10a,b: Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 11 Patienten (davon einer mit konnataler Pneumonie), zum Gestationsalter von 7 Patienten.

3.2 Nosokomiale Infektionen

3.2.1 Inzidenz und Letalität

Zwischen Januar 1987 und September 1989 erkrankten 62/492 Kinder an einer nosokomialen Infektion (12,6 %) (Tabelle 1). Bei 12 von ihnen war bereits eine konnatale Infektion diagnostiziert worden.

39 Neugeborene entwickelten nur eine Sekundärinfektion (7,9 %), bei 17 waren es 2-3 und bei 3 Neugeborenen 4-5 Sekundärinfektionen. Sechs oder mehr Infektionen traten nur bei 3 Patienten auf, je einmal 6, 10 und 13 Infektionen. Insgesamt ergeben sich hieraus 119 Infektionen. In 11 Fällen wurde der gleiche Keim in der Blutkultur und dem Trachealspirat nachgewiesen.

Der Anteil der infizierten Patienten halbierte sich 1989 auf 7 % (10/139) gegenüber etwa 15 % in den Jahren 1987 und 1988 (Tabelle 2).

Die Infektionsrate (alle aufgetretenen Infektionen inklusive den einzelnen Rezidiven eines Patienten pro Anzahl der Patienten) war 1988 mit 39 % (66/168) gegenüber den beiden anderen Jahren mit 19 % (36/185) und 12 % (17/139) deutlich erhöht. Dieser Wert errechnete sich im Wesentlichen durch die drei Patienten mit 6, 10 oder 13 Infektionen. (Abb. 7) Insgesamt kam es bei 44 Patienten zu 59 Sepsisfällen und bei 37 Patienten zu 71 Pneumonien, so daß Mehrfachinfektionen häufiger auf Pneumonien zurückzuführen waren.

Die Letalität betrug durchschnittlich 14,5 % (9/62). Acht dieser neun Kinder wiesen Keime im Trachealspirat auf. 1988 lag die Letalität insbesondere der nosokomialen Pneumonien aber auch der nosokomialen Sepsisfälle mit 35 % (6/17) bzw. 19 % (3/16) deutlich über den Werten der beiden anderen Jahre. Dagegen starb 1989 nur ein Patient mit einer nosokomialen Sepsis. (Tabelle 2).

3.2.2 Erregerhäufigkeiten

Eine Keimisolierung erfolgte in 143 Fällen, 60 mal aus der Blutkultur und 83 mal aus dem Trachealspirat. In 13 Kulturen wurden verschiedene Keime zur gleichen Zeit isoliert; sie zählten als jeweils eine Infektion. In 11 Fällen wurde dergleiche Keim zur gleichen Zeit aus Blutkultur und Trachealspirat nachgewiesen. Diese Keime wurden für eine Infektion ohne Unterscheidung in Sepsis oder Pneumonie und bei der Betrachtung der Erregerhäufigkeiten in Bezug auf eine nosokomiale Infektion einfach

gewertet. Daraus ergeben sich 119 Infektionen oder getrennt betrachtet 59 Sepsisfälle und 71 Pneumonien.

Die mit Abstand häufigste Ursache einer nosokomialen Infektion waren koagulase-negative Staphylococccen mit 39 % (51/132); danach folgten Pseudomonas mit 17 % (22/132) und Acinetobacter mit 9 % (12/132) sowie Staphylococcus aureus und Sproßpilze mit je 8 % (11/132). Enterococccen oder E. coli traten bei 5 und 3 % auf (6/132 und 5/132). Für eine nosokomiale Sepsis kamen nach den koagulase-negative Staphylococccen mit 63 % (38/60) deutlich seltener nur wenige andere Keime in Frage: Staphylococcus aureus in 12 % (7/60); Pseudomonas, Acinetobacter, Enterococccen und Enterobacter in 2-3 Fällen pro 60 septischen Episoden.

Bei mehreren nosokomialen Infektionen eines Patienten waren die am häufigsten wiederholt nachgewiesenen Keime in der Blutkultur Staphylococcus epidermidis und im Trachealspirat Pseudomonaspezies oder Acinetobacter.

Im Falle einer nosokomialen Pneumonie fiel der Verdacht berechtigterweise zuerst auf Pseudomonas mit 22 % (18/83) oder koagulase-negative Staphylococccen mit 20 % (17/83). Auch Acinetobacter oder Sproßpilzen mit je 12 % (10/83) mußten zu Recht in die Überlegungen miteinbezogen werden. Seltener waren Enterococccen, E. coli, Enterobacter, Proteus oder Pneumococccen mit 4-8 % (3-7/83) vertreten. (Abb. 8)

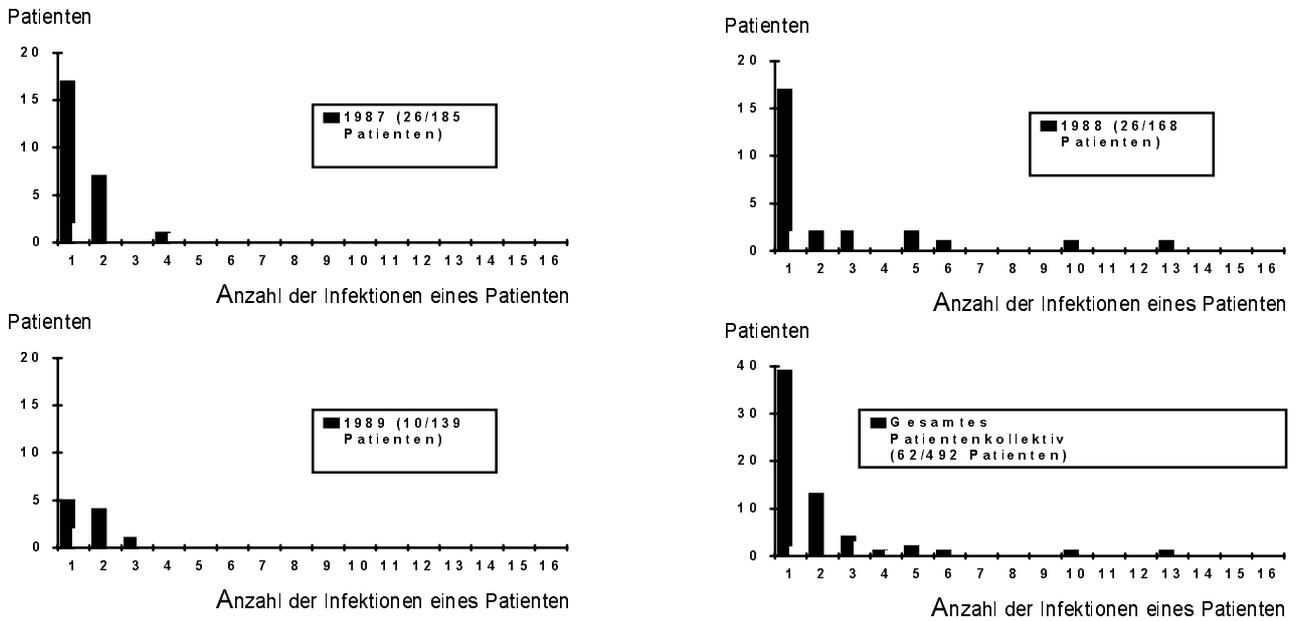
Aus dem Liquor isolierten wir zweimal koagulase-negative Staphylococccen und einmal Acinetobacter.

Bei mehreren nosokomialen Infektionen eines Patienten waren der häufigste aus der Blutkultur isolierte Keim wiederum koagulase-negative Staphylococccen und der häufigste aus dem Trachealspirat angezüchtete Erreger Pseudomonas oder Acinetobacter.

3.2.3 Erregerwechsel

Alle Keime wurden deutlich häufiger in dem Jahr ab Oktober 87 nachgewiesen. (Inzidenz, Letalität und Risikofaktoren dieses Jahres werden unter 3.2.6 [S. 68] mit dem restlichen Zeitraum verglichen.) Ein Erregerwechsel ist nicht erkennbar, jedoch wurden 1989 gegenüber den Vorjahren neben koagulase-negativen Staphylococccen nur noch vereinzelt Sproßpilze, E. coli oder Klebsiellen nachgewiesen. Pseudomonaspezies, Acinetobacter, Pneumococccen und Enterococccen traten in diesem Jahr überhaupt nicht mehr auf. (Abb. 9)

Häufigkeit von Mehrfachinfektionen bei neonatalen Intensivpatienten (62 von 492 Patienten)



Erregerspektrum nosokomialer Infektionen

(143 Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealinspirat bei 62 von 492 Patienten)

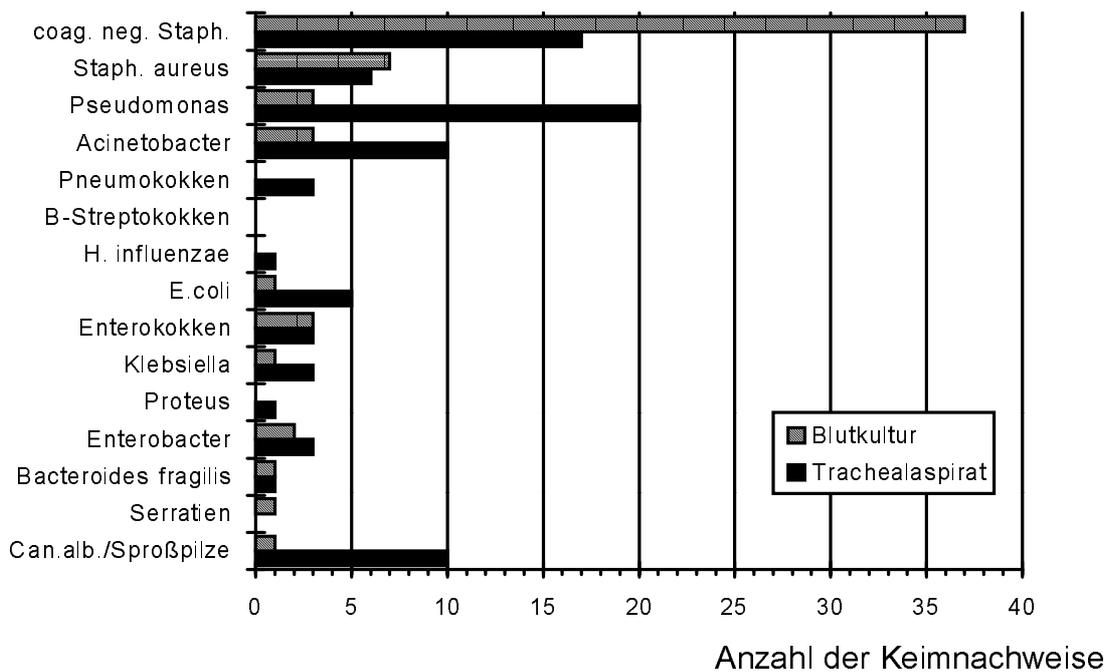


Abb. 8

Entwicklung des Erregerspektrums nosokomialer Infektionen in den Jahren 1987 bis 1989

(62 von 492 Patienten; 132 Keimnachweise aus Blutkultur und Trachealaspirat)

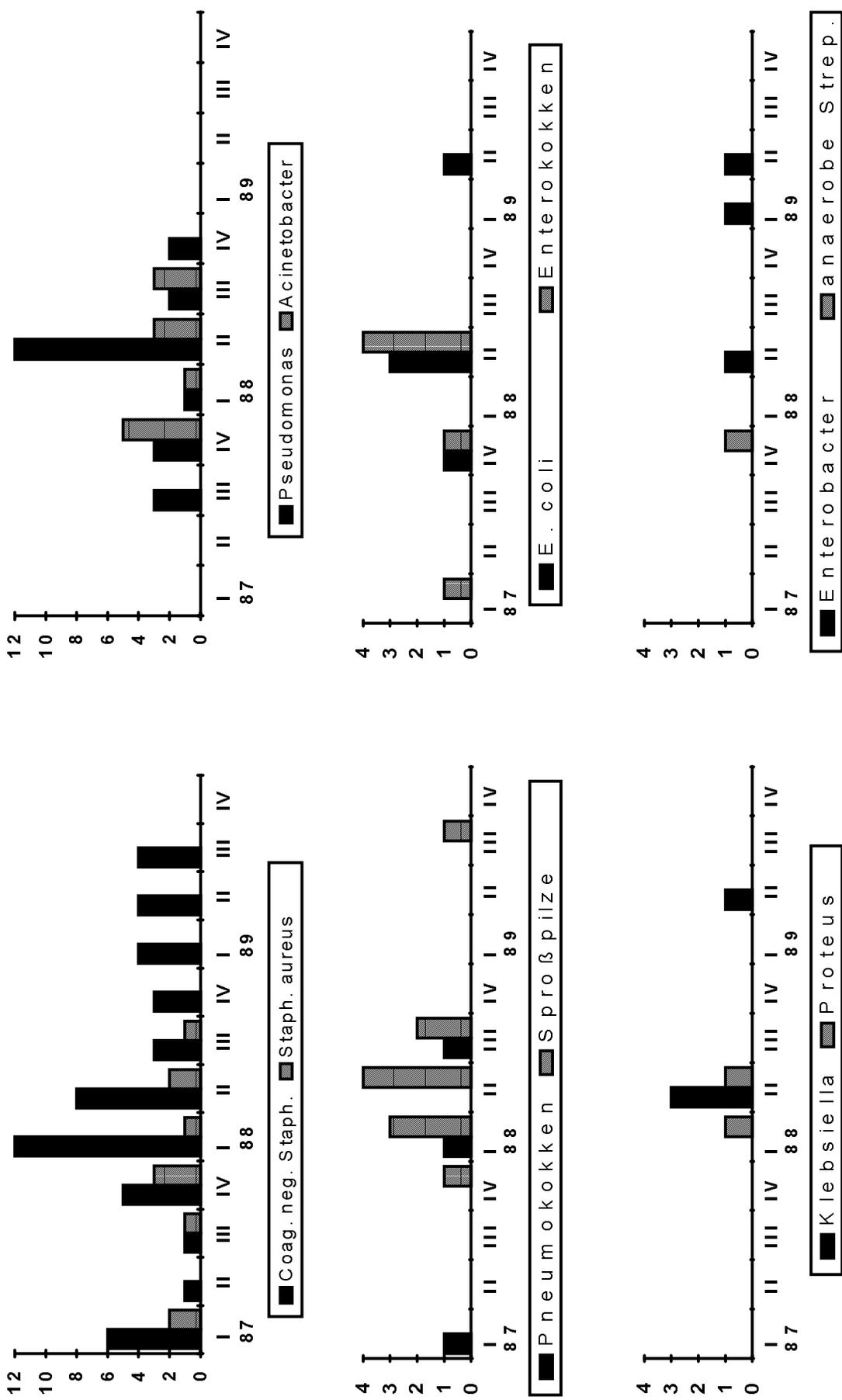


Abb. 9

3.2.4 Risikofaktoren nosokomialer Infektionen

Für Berechnungen im Zusammenhang mit einer Sekundärinfektion wurden nur Patienten berücksichtigt, die länger als sechs Tage stationär lagen. So blieben Fälle ohne Einfluß, deren Verlegung keine Möglichkeit zur Infektion oder ihrer Diagnose ließ.

Einen Überblick auf dieses Patientenkollektiv gibt die folgende **Tabelle 11**:

	Alle Pt.	nosok. Inf	nosok. Sepsis	nosok. Pneum.
N (Patienten)	340 (100)	62 (18)	44 (13)	37 (11)
männlich	158 (46)	39 (25)	25 (16)	23 (15)
weiblich	182 (54)	23 (13)	19 (10)	14 (8)
Mortalität/Letalität	7,42 %	2,65 %	1,47 %	2,36 %
Stat. Aufenth. (MW)	35 d	60 d	60 d	60 d
Gestationsalter [w]				
<=28	40 (12)	18 (45)	11 (28)	15 (38)
29-32	98 (27)	19 (19)	17 (17)	7 (7)
33-36	135 (41)	9 (7)	6 (4)	5 (4)
37-48	64 (20)	14 (22)	10 (16)	8 (13)
Keine Angabe	3	2	0	2
Geburtsgewicht [g]				
<1000	30 (9)	16 (5)	10 (3)	13 (4)
1000-1500	79 (24)	18 (23)	16 (20)	7 (9)
1500-2000	96 (30)	10 (10)	8 (8)	5 (5)
2000-2500	63 (17)	4 (6)	2 (3)	3 (5)
> 2500	65 (20)	11 (17)	6 (9)	7 (11)
Keine Angabe	7	3	2	2
5-Min.-APGAR: <=5	25 (7)	7 (28)	3 (12)	5 (20)
>5	276 (29)	47 (17)	35 (13)	28 (10)
Keine Angabe	36	8	6	4
Intubation >5 d	88 (26)	34 (39)	18 (20)	27 (31)
Atemnotsyndrom	109 (32)	28 (26)	20 (18)	17 (16)
NAK-Lieged. (MW)	3,8 d	----	5 d	----
ZVK-Lieged. (MW)	7,3 d	----	21 d	----

Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus der Blutkultur oder dem Trachealaspirat nachgewiesen.

Gerundete Prozentangaben in Klammern: In der ersten Zeile und in der ersten Spalte bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten, in den anderen Zeilen auf den Wert in der ersten Spalte derselben Zeile.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; w: Wochen; d: Tage; PROM: Vorzeitiger Blasensprung vor mehr als 12 h; NAK: Nabelarterienkatheter; ZVK: Zentraler Venenkatheter.

3.2.4.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter als Risikofaktoren nosokomialer Infektionen

Very low birthweight-Kinder (Geburtsgewicht <1500 g) und auch solche mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g waren signifikant durch mindestens eine nosokomiale Infektion gefährdet: Von 205 Kindern dieser Geburtsgewichtsklasse erkrankten 44 gegenüber nur 15 der 128 schwereren Neugeborenen. Bei der Differenzierung in Sepsisfälle und Pneumonien bestätigte sich die Grenze bei 2000 g für die Sepsisfälle, während das Risiko einer nosokomialen Pneumonie erst ab einem Geburtsgewicht unter 1500 g anstieg. Ein signifikantes zusätzliches Infektionsrisiko aufgrund eines besonders niedrigen Geburtsgewichts bestand für die nosokomialen Infektionen im Allgemeinen und eine Sepsis im Besonderen sowohl bei den ELBW- gegenüber den VLBW- als auch zwischen den VLBW- und den LBW-Kindern, für die nosokomialen Pneumonien nur bei den VLBW- gegenüber den LBW-Kindern (extremely/very low/low birthweight mit 1000/1500/2500 g). (Tabelle 12a-d)

Ebenso waren Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen gegenüber später Geborenen signifikant durch mindestens eine nosokomiale Infektion gefährdet: Von diesen 138 Neugeborenen erkrankten 37 gegenüber nur 23 von den 199 später Geborenen. Bei einer Geburt vor der 28. Woche bestand noch einmal ein zusätzliches Infektionsrisiko. Auch bei der getrennten Berechnung für Sepsisfälle und Pneumonien zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten beider Infektionsarten bei den Frühgeborenen der o.a. unteren Gestationsaltersklasse. (Tabelle 13a-d)

Im Folgenden werden bei der Beurteilung weiterer Risikofaktoren die Patienten, die durch ein Geburtsgewicht unter 2000 g oder ein Gestationsalter unter 32 Schwangerschaftswochen gefährdet sind, von den anderen getrennt betrachtet, um den Einfluß dieser Faktoren möglichst gering zu halten.

Geburtsgewicht als nosokomiales Infektionsrisiko

Tabelle 12a: Zusammenfassung der Irrtumswahrscheinlichkeiten:

Geburtsgewicht	Infektion	Sepsis	Pneumonie
<1000 g	0,00000064	0,99*	0,99*
<1500 g	0,000019	0,000036	0,0013
<2000 g	0,022	0,0057	0,20
<2500 g	0,85	0,63	0,94
ELBW - VLBW	0,0023	0,19	0,000064
VLBW - LBW	0,0000034	0,00067	0,0073

*Auswertung durch den Fisher-Yates-Test

Tabelle 12b: Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat

	Geburtsgewicht [g]					Geburtsgewicht [g]			
	<1000	≥1000	Σ			<1500	≥1500	Σ	
Keine Infektion	14	260	274	Keine Infektion	75	199	274		
Infektion	16	43	59	Infektion	34	25	59		
Σ	30	303	333	Σ	109	224	333		
P=0,00000064				P=0,000019					
	Geburtsgewicht [g]					Geburtsgewicht [g]			
	<2000	≥2000	Σ			<2500	≥2500	Σ	
Keine Infektion	161	113	274	Keine Infektion	220	54	274		
Infektion	44	15	59	Infektion	48	11	59		
Σ	205	128	333	Σ	268	65	333		
P=0,022				P=0,85					
	Geburtsgewicht					Geburtsgewicht			
	ELBW	VLBW	Σ			VLBW	LBW	Σ	
Keine Infektion	14	61	75	Keine Infektion	75	155	220		
Infektion	16	18	34	Infektion	34	14	48		
Σ	30	79	109	Σ	109	169	268		
P=0,0023				P=0,0000034					

Tabelle 12a-d: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten · 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum Geburtsgewicht von 7 Patienten, darunter 3 mit nosokomialer Infektion (2 mit nosokomialer Sepsis und zwei mit nosokomialer Pneumonie.)

Tabelle 12c: Keimnachweise aus der Blutkultur

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<1000	≥1000	Σ		<1500	≥1500	Σ
Keine Sepsis	20	271	291	Keine Sepsis	83	208	291
Sepsis	10	32	42	Sepsis	26	16	42
Σ	30	303	333	Σ	109	224	333
FY=0,99 (P=0,00045)				P=0,000036			

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<2000	≥2000	Σ		<2500	≥2500	Σ
Keine Sepsis	171	120	291	Keine Sepsis	232	59	291
Sepsis	34	8	42	Sepsis	36	6	42
Σ	205	128	333	Σ	268	65	333
P=0,0057				P=0,63			

Geburtsgewicht				Geburtsgewicht			
	ELBW	VLBW	Σ		VLBW	LBW	Σ
Keine Sepsis	20	63	83	Keine Sepsis	83	149	232
Sepsis	10	16	26	Sepsis	26	10	36
Σ	30	79	109	Σ	109	159	268
P=0,19				P=0,000067			

Tabelle 12d: Keimnachweise aus dem Trachealaspirat

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<1000	≥1000	Σ		<1500	≥1500	Σ
Keine Pneumonie	17	281	298	Keine Pneumonie	89	209	298
Pneumonie	13	22	35	Pneumonie	20	15	35
Σ	30	303	333	Σ	109	224	333
FY=0,99 (P=0,23·10 ⁻⁷)				P=0,0013			

Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]			
	<2000	≥2000	Σ		<2500	≥2500	Σ
Keine Pneumonie	180	118	298	Keine Pneumonie	240	58	298
Pneumonie	25	10	35	Pneumonie	28	7	35
Σ	205	128	333	Σ	268	65	333
P=0,20				P=0,94			

Geburtsgewicht				Geburtsgewicht			
	ELBW	VLBW	Σ		VLBW	LBW	Σ
Keine Pneumonie	17	72	89	Keine Pneumonie	89	151	240
Pneumonie	13	7	20	Pneumonie	20	8	28
Σ	30	79	109	Σ	109	159	268
P=0,000064				P=0,0073			

Tabelle 12a-d: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten · 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum Geburtsgewicht von 7 Patienten, darunter 3 mit nosokomialer Infektion (2 mit nosokomialer Sepsis und zwei mit nosokomialer Pneumonie.)

Gestationsalter als nosokomiales Infektionsrisiko

Tabelle 13a: Zusammenfassung der Irrtumswahrscheinlichkeiten

Gestationsalter [w]	Infektion	Sepsis	Pneumonie	
<=28 / · 29	0,00006	0,004*	0,99*	
<=32 / · 33	0,00043	0,0012	0,0054	*Auswertung
<=28 / 29-32	0,0022	0,18	0,000024	durch den
29-32 / 33-36	0,0025	0,71	0,024	Fisher-Yates-Test

Tabelle 13b: Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Keine Infektion	22	255	277
Infektion	18	42	60
Σ	40	297	337

P=0,000006

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Keine Infektion	22	79	101
Infektion	18	19	37
Σ	40	98	138

P=0,0022

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥32	Σ
Keine Infektion	101	176	277
Infektion	37	23	60
Σ	138	199	337

P=0,00043

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Infektion	76	126	205
Infektion	19	9	28
Σ	98	135	233

P=0,0025

Tabelle 13c: Keimnachweise aus der Blutkultur:

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Keine Sepsis	29	264	293
Sepsis	11	33	44
Σ	40	297	337

P=0,004

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Keine Sepsis	29	81	110
Sepsis	11	17	28
Σ	40	98	138

P=0,18

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥32	Σ
Keine Sepsis	110	183	293
Sepsis	28	16	44
Σ	138	199	337

P=0,0012

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Sepsis	81	109	190
Sepsis	17	26	43
Σ	98	135	233

P=0,71

Tabelle 13d: Keimnachweise aus dem Trachealspirat:

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Keine Pneumonie	25	277	302
Pneumonie	15	20	35
Σ	40	297	337

FY=0,99 (P=0,45·10⁻⁷)

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥32	Σ
Keine Pneumonie	116	186	302
Pneumonie	22	13	35
Σ	138	199	337

P=0,0054

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Keine Pneumonie	25	91	116
Pneumonie	15	7	22
Σ	40	98	138

P=0,000024

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Pneumonie	91	130	221
Pneumonie	7	5	12
Σ	98	135	233

P=0,24

Tabelle 13a-d: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten > 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum Gestationsalter von 3 Patienten, davon 2 mit nosokomialer Pneumonie.

3.2.4.2 5-Min-APGAR und nosokomiales Infektionsrisiko

Von den 25 Neugeborenen mit einem 5-Minuten-APGAR bis 5 und einem stationären Aufenthalt von mehr als 7 Tagen beinträchtigte 7 eine nosokomiale Infektion. Nur bei einer Geburt vor der 33. Schwangerschaftswoche trat bei Neugeborenen mit deutlich reduzierter kardiopulmonaler Funktion unmittelbar nach der Geburt auch nach dem 3. Lebenstag noch signifikant häufiger eine nosokomiale Infektion auf. Die Zahlenverhältnisse für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g ließen einen analogen Zusammenhang vermuten, ohne daß sich dies rechnerisch bestätigte. Die geringe Anzahl von Patienten mit niedrigem 5-Minuten-APGAR erübrigte eine getrennte Berechnung für Sepsisfälle und Pneumonien (Tabelle 14).

Tabelle 14: Berechnung des Infektionsrisikos

Geburtsgewicht <2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	7	140	147
Infektion	5	36	41
Σ	12	176	188

FY=0,97 (P=0,08)

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	11	88	99
Infektion	2	8	10
Σ	13	96	109

FY=0,90

Gestationsalter ≤32 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	5	88	94
Infektion	6	26	32
Σ	11	115	126

FY=0,03

Gestationsalter ≥33 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<=5	>5	
Keine Infektion	13	142	155
Infektion	1	19	20
Σ	14	161	175

FY=0,51

Tabelle 14: Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus der Blutkultur oder dem Trachealaspirat nachgewiesen. Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten - 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7, zum Gestationsalter von 3, zum APGAR-Wert von 36 Patienten, darunter 8 mit einer nosokomialen Infektion.

3.2.4.3 Infektionsrisiko bei Langzeitbeatmung

26 % der Neugeborenen mit einem stationären Aufenthalt von mehr als einer Woche benötigten die Beatmung über einen Trachealtubus länger als 5 Tage (88/340). Bei 27 dieser Patienten wurde mindestens eine nosokomiale Pneumonie diagnostiziert (30 %). Bei 10 Kindern waren es 2-3 Pneumonien, bei zweien je einmal 7 und 8 Pneumonien. Insgesamt wurden bei den Langzeitbeatmeten aus 64 Trachealsekretproben pathogene Keime isoliert, aus 9 Kulturen verschiedene Spezies gleichzeitig: Zu Recht hatten wir Pseudomonas und koagulase-negative Staphylococci mit 23 % und 22 % entsprechend 15 bzw. 14 Keimnachweisen aus 64 Trachealsekretproben als häufige Ursache einer Pneumonie bei den länger als 5 Tage lang intubierten Neugeborenen verdächtigt. Immer wieder war auch mit Acinetobacter (16 % [10/64]) und Sproßpilzen (14 % [9/64]) zu rechnen. E. coli, Enterococci, Klebsiellen mit je 5 % (3/64) und Pneumococci mit 3 % (2/64) traten deutlich seltener auf.

Die statistische Auswertung zeigt hochsignifikant für alle Neugeborenen mit Langzeitbeatmung unabhängig von ihrem Geburtsgewicht oder Gestationsalter die Gefährdung durch mindestens eine nosokomiale Pneumonie. (Tabelle 15)

Geburtsgewicht <1500 g:

	Intubation >5 d		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	61	28	89
Pneumonie	5	15	20
Σ	66	43	109

P=0,0001

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	Intubation >5 d		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	174	34	209
Pneumonie	6	9	15
Σ	181	43	224

FY=0,00034

Gestationsalter ≤32 w:

	Intubation >5 d		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	90	26	116
Pneumonie	6	16	22
Σ	96	42	138

P=0,84·10⁻⁵

Gestationsalter ≥33 w:

	Intubation >5 d		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	149	37	186
Pneumonie	4	9	13
Σ	153	46	199

FY=0,00032

Tabelle 15: Bei allen Patienten mit einer Pneumonie wurden behandlungspflichtig Keime aus dem Tracheal aspirat nachgewiesen. Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten >7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Patienten, [davon 2 mit nosok. Pneumonie und 2 mit Langzeitbeatmung], zum Gestationsalter von 3 Patienten [davon 2 mit nosok. Pneumonie und einer mit Langzeitbeatmung].

Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien bei Langzeitbeatmung

(64 Keimnachweise aus dem Trachealaspirat bei 27 von 88 Patienten)

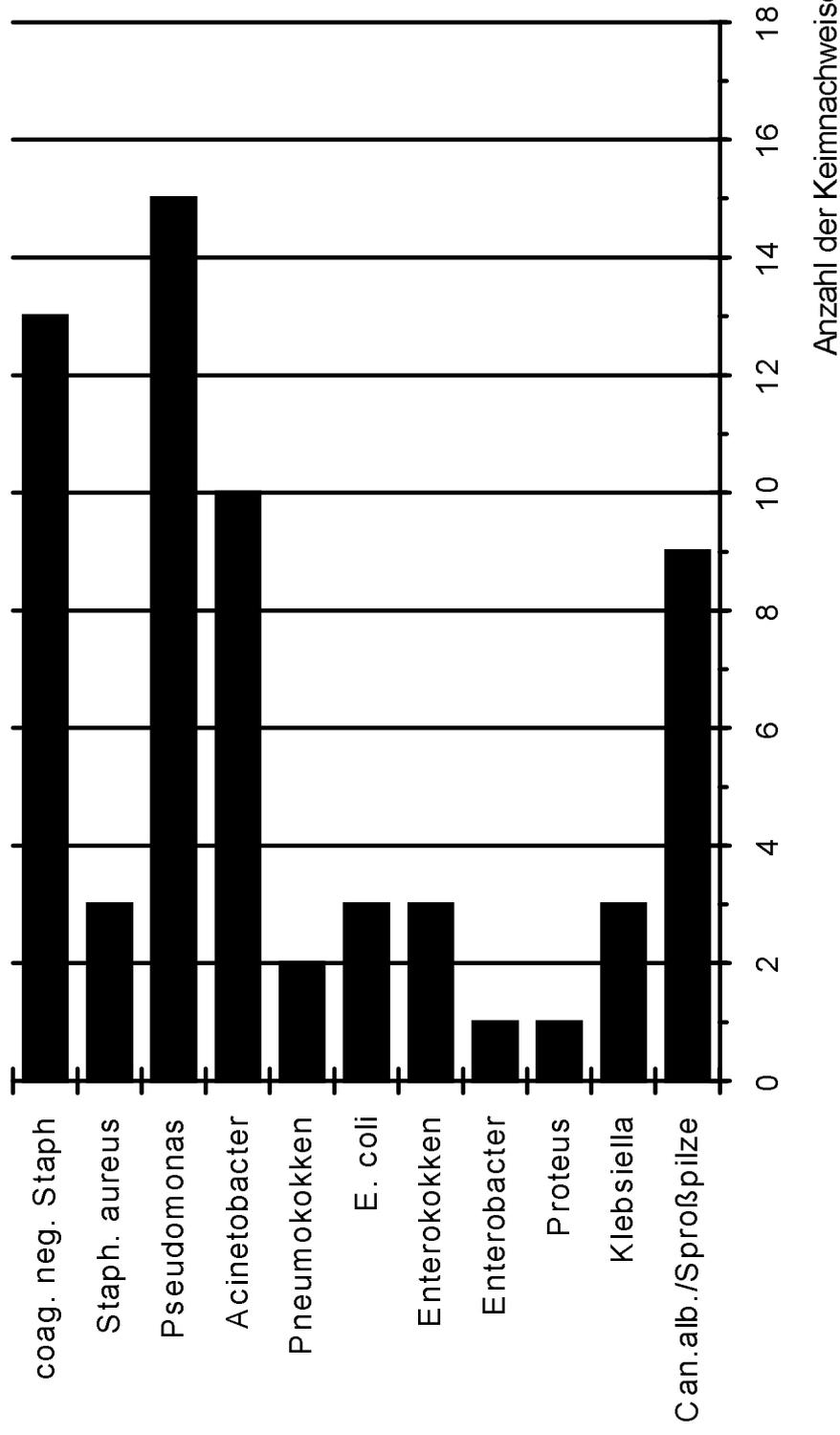


Abb. 10

3.2.4.4. Atemnotsyndrom als Risikofaktor nosokomialer Infektionen

Bei 28/109 Neugeborenen mit Atemnotsyndrom wurde auch eine nosokomiale Infektion diagnostiziert. Ein signifikantes Infektionsrisiko im Zusammenhang mit einem Atemnotsyndrom bestand nur für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g. (Tabelle 15b) In der getrennte Berechnung für Sepsisfälle und Pneumonien ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht reproduzieren. (Tabelle 15c,d). Obwohl mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Atemnotsyndrom länger als fünf Tage intubiert werden mußten, führte dies bei dem nachgewiesenen Infektionsrisiko der Intubation zu keinem signifikanten Anstieg der Inzidenz einer nosokomialen Pneumonie.

Tabelle 15a: Zusammenfassung der Irrtumswahrscheinlichkeiten

	Geburtsgewicht [g]		Gestationsalter [w]		
	<2000	≥2000	≤32	≥33	
Infektion	0,021	0,65*	0,12	0,65*	*Auswertung durch den Fisher-Yates-Test
Sepsis	0,16	0,6*	0,74	0,5*	
	Geburtsgewicht [g]		Gestationsalter [w]		
	<1500	≥1500	≤32	≥33	
Pneumonie	0,2	0,52*	0,17	0,66*	

Tabelle 15b: Keimnachweis aus der Blutkultur oder dem Trachealaspirat:

Geburtsgewicht <2000 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	97	64	161
Infektion	18	26	44
Σ	115	90	205

P=0,021

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	97	16	113
Infektion	13	2	15
Σ	110	18	128

FY=0,65

Gestationsalter ≤32 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	50	51	101
Infektion	13	24	37
Σ	63	75	138

P=0,12

Gestationsalter ≥33 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	146	30	176
Infektion	19	4	23
Σ	165	34	199

FY=0,65

Tabelle 15c: Keimnachweise aus der Blutkultur:

Geburtsgewicht <2000 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	112	59	171
Sepsis	18	16	34
Σ	130	75	205

P=0,16

Geburtsgewicht ≥ 2000 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	89	31	120
Sepsis	6	2	8
Σ	95	33	128

FY=0,6

Gestationsalter ≤32 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	51	59	110
Sepsis	12	16	28
Σ	63	75	138

P=0,74

Gestationsalter ≥33 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	161	32	183
Sepsis	14	2	16
Σ	175	34	199

FY=0,5

Tabelle 15d: Keimnachweise aus dem Trachealspirat:

Geburtsgewicht <1500 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	34	55	89
Pneumonie	5	15	20
Σ	39	70	109

P=0,20

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	173	36	209
Pneumonie	13	2	15
Σ	186	38	224

FY=0,52

Gestationsalter ≤32 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	55	61	116
Pneumonie	7	15	22
Σ	62	76	138

P=0,17

Gestationsalter ≥33 w:

	Atemnotsyndrom		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	154	32	186
Pneumonie	11	2	13
Σ	165	34	199

FY=0,66

Tabelle 15a-d: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten · 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Patienten [davon 3 mit nosokomialer Infektion und einer mit Atemnotsyndrom]; zum Gestationsalter von 7 Patienten [davon zwei mit nosokomialer Infektion].

3.2.4.5 Nabelarterienkatheter als Risikofaktor nosokomialer Sepsisfälle

55/340 Neugeborenen mit einem stationären Aufenthalt von mehr als 7 Tagen erhielten einen Nabelarterienkatheter (16 %). Bei neun von ihnen trat eine nosokomiale Sepsis auf (16 %), die in sieben Fällen durch koagulase-negative Staphylococcen und in je einem Fall durch Pseudomonas und Proteus verursacht wurde. Die durchschnittliche Liegedauer betrug 3,8 Tage.

Für alle Neugeborenen stellte das Einführen des Nabelarterienkatheters unabhängig von Geburtsgewicht und Gestationsalter kein signifikantes Sepsisrisiko dar (Tabelle 16a). Nach einer Liegedauer von mehr als drei Tagen (Median) trat eine nosokomiale Sepsis jedoch vor allem bei durch niedriges Geburtsgewicht (<2000 g) oder Gestationsalter (<32 w) besonders gefährdeten Neugeborene signifikant häufiger auf. Dagegen errechnete sich (bei aller-dings sehr kleinen Fallzahlen) für die reiferen Neugeborenen auch in diesem Fall kein erhöhtes Infektionsrisiko, welches jedoch bei der Berechnung unabhängig vom Reifegrad durchaus bestand (Tabelle 16b).

Tabelle 16a: Infektionsrisiko durch Anlage eines Nabelarterienkatheters

Geburtsgewicht <2000 g:

	Liegedauer [d]		
	0	·1	Σ
Keine Sepsis	133	38	171
Sepsis	27	7	34
Σ	160	45	205

P=0,83

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	Liegedauer [d]		
	0	·1	Σ
Keine Sepsis	113	7	120
Sepsis	7	1	8
Σ	120	8	128

FY=0,99

Gestationsalter ≤32 w:

	Liegedauer [d]		
	0	≥1	Σ
Keine Sepsis	77	33	110
Sepsis	21	7	28
Σ	98	40	138

P=0,6159

Gestationsalter ≥33 w:

	Liegedauer [d]		
	0	≥1	Σ
Keine Sepsis	170	13	183
Sepsis	14	2	16
Σ	184	15	199

FY=0,89

Tabelle 16b: Infektionsrisiko durch NAK-Liegedauer >3 Tage:

Geburtsgewicht <2000 g:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥4	Σ
Keine Sepsis	6	32	38
Sepsis	4	3	7
Σ	10	35	45

FY=0,045

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥4	Σ
Keine Sepsis	4	3	7
Sepsis	0	1	1
Σ	4	4	8

FY=0,5

Gestationsalter ≤32 w:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥4	Σ
Keine Sepsis	6	27	33
Sepsis	4	3	7
Σ	10	30	40

FY=0,05

Gestationsalter ≥33 w:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥4	Σ
Keine Sepsis	3	10	13
Sepsis	1	1	2
Σ	4	11	15

FY=0,47

Alle Patienten mit NAK:

	Liegedauer [d]		
	0	1	Σ
Keine Sepsis	247	46	293
Sepsis	35	9	44
Σ	282	55	337

P=0,63

	Liegedauer [d]		
	1-3	4	Σ
Keine Sepsis	9	37	46
Sepsis	5	4	9
Σ	14	41	55

FY=0,037

Tabelle 16 a,b: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten > 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Patienten [davon 2 mit einer nosokomialen Sepsis, 2 mit einem NAK]; vom Gestationsalter von 3 Patienten.

3.2.4.6 Bedeutung Zentraler Venenkatheter als Risikofaktor nosokomialer Sepsisfälle

Einen Zentraler Venenkatheter benötigten 135 der 340 Neugeborenen mit einem stationären Aufenthalt von mehr als 6 Tagen (40 %). Die Summe aller Liegetage betrug 1839, die durchschnittliche Liegedauer 7,3 Tage. Bei 34 Patienten mit ZVK (25 %) mußten mindestens einmal Antibiotika gegen aus der Blutkultur nachgewiesene Keime eingesetzt werden. 10 Kinder waren im Sinne einer Mehrfachinfektion von 2-4 septischen Episoden betroffen. In der überwiegenden Anzahl der Fälle verursachten koagulase-negative Staphylococccen die Kathetersepsis (66 %), weitaus seltener Staphylococcus aureus oder Pseudomonas in 14 % und 11 %. Nur je einmal wurden Acinetobacter, Entero-cocccen oder Sproßpilze aus den 44 dieser Aufstellung zu Grunde liegenden Blutkulturen isoliert. (Abb.11).

Gegenüber Patienten ohne zentralen Venenkatheter (ZVK) bestand nach dem Legen des ZVKs bei allen Patienten unabhängig vom Geburtsgewicht oder Gestationsalter ein signifikantes Risiko für mindestens eine nosokomiale Sepsis (Tabelle 17a). Auch reifere Neugeborene waren durch einen ZVK eindeutig infektionsgefährdet. Bereits ab dem 3. Liegetag des ZVK errechnete sich darüberhinaus für alle Patienten ein zusätzliches Infektionsrisiko, das jedoch bei der getrennten Berechnung für die angegebenen Geburtsgewichts- und Gestationsaltersklassen nicht reproduziert werden konnte. Deutlicher fiel das Ergebnis schon für eine ZVK-Liegedauer über mehr als 6 Tage (Median) aus: Sie erwies sich unabhängig vom Gestationsalter, in der Geburtsgewichtsklasse mit über 1500 g und natürlich auch in der Berechnung ohne Klassen-einteilung als zusätzlicher Risikofaktor zu dem Legen des ZVKs an sich. (Tabelle 17b).

Erregerspektrum nosokomialer Sepsisfälle bei Neugeborenen mit Zentralem Venenkatheter

(44 Keimnachweise bei 34 / 135 Patienten)

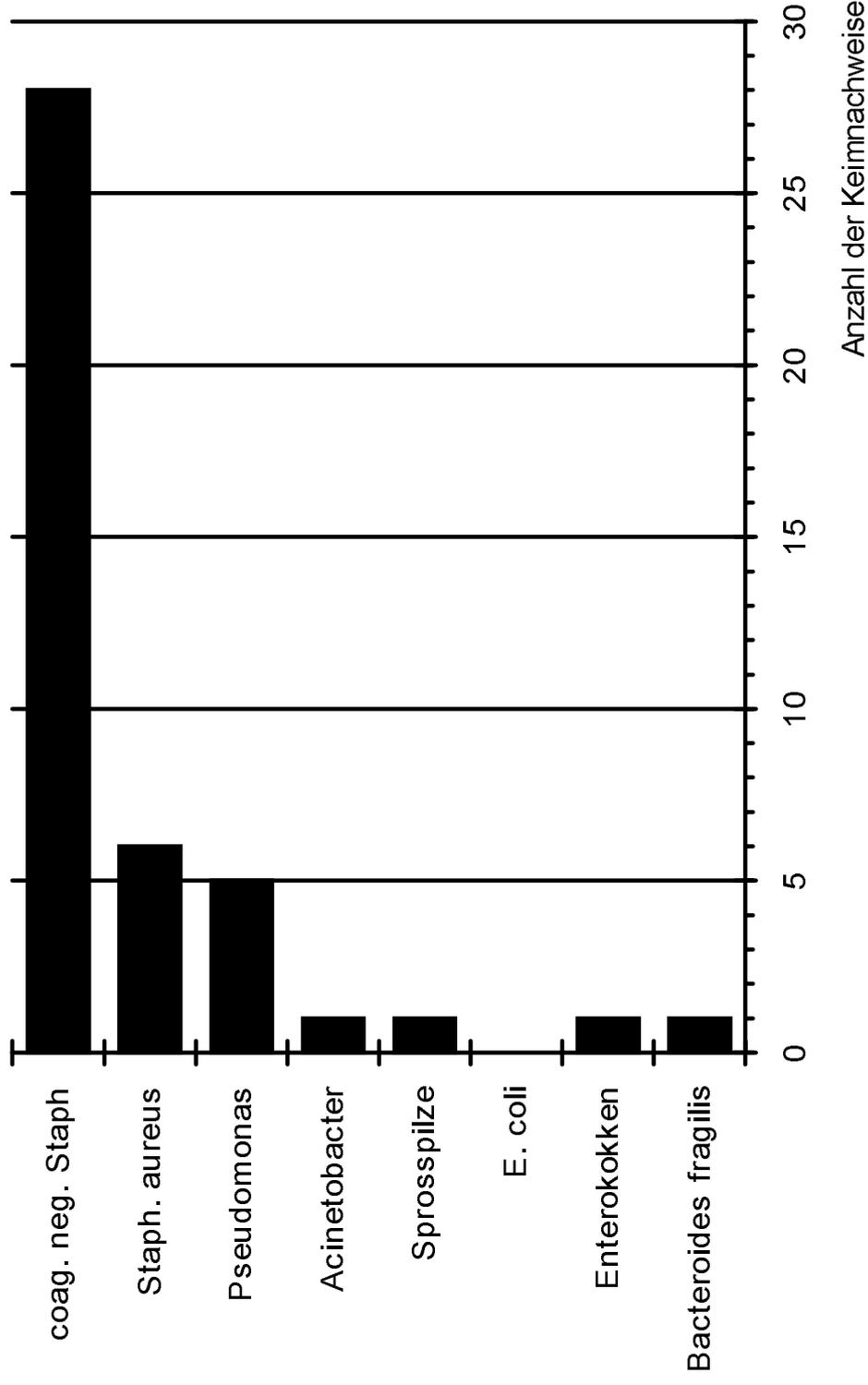


Abb. 11

Tabelle 17a: Infektionsrisiko durch Anlage des Zentralen Venenkatheters

Geburtsgewicht <2000 g:

	Liegendauer [d]		
	0	≥1	Σ
Keine Sepsis	110	61	171
Sepsis	9	25	34
Σ	119	86	205

P=0,0011

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	Liegendauer [d]		
	0	≥1	Σ
Keine Sepsis	82	38	120
Sepsis	1	7	8
Σ	83	45	128

FY=0,002

Gestationsalter ≤32 w:

	Liegendauer [d]		
	0	≥1	Σ
Keine Sepsis	65	45	110
Sepsis	7	21	28
Σ	72	66	138

P=0,017

Gestationsalter ≥33 w:

	Liegendauer [d]		
	0	≥1	Σ
Keine Sepsis	128	55	183
Sepsis	3	13	16
Σ	131	68	199

P=0,0025

Tabelle 17b: Infektionsrisiko durch die Liegedauer des ZVK (I)

Geburtsgewicht <2000 g:

	Liegendauer [d]		
	1-3	≥4	Σ
Keine Sepsis	5	56	61
Sepsis	0	25	25
Σ	5	81	86

FY=0,17

	Liegendauer [d]		
	1-6	≥7	Σ
Keine Sepsis	19	42	61
Sepsis	4	21	25
Σ	23	63	86

P=0,14

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	Liegendauer [d]		
	1-3	·4	Σ
Keine Sepsis	6	32	38
Sepsis	0	7	7
Σ	6	39	45

FY=0,34

	Liegendauer [d]		
	1-6	·7	Σ
Keine Sepsis	16	22	38
Sepsis	0	7	7
Σ	16	29	45

FY=0,034

Tabelle 17b: Infektionsrisiko durch die Liegedauer des ZVK (II)

Gestationsalter ≤ 32 w:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥ 4	Σ
Keine Sepsis	4	41	45
Sepsis	0	21	21
Σ	4	62	66

FY=0,21

	Liegedauer [d]		
	1-6	≥ 7	Σ
Keine Sepsis	12	33	45
Sepsis	1	20	21
Σ	13	53	66

FY=0,018

Gestationsalter ≥ 33 w:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥ 4	Σ
Keine Sepsis	6	49	55
Sepsis	0	13	13
Σ	6	62	68

FY=0,26

	Liegedauer [d]		
	1-6	≥ 7	Σ
Keine Sepsis	25	30	55
Sepsis	2	11	13
Σ	27	41	68

P=0,044

Alle Patienten mit ZVK:

	Liegedauer [d]		
	1-3	≥ 4	Σ
Keine Sepsis	11	90	101
Sepsis	0	34	34
Σ	11	124	135

FY=0,037

	Liegedauer [d]		
	1-6	≥ 7	Σ
Keine Sepsis	38	63	101
Sepsis	3	31	34
Σ	41	94	135

P=0,003

Tabelle 17a,b: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten ≤ 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Patienten [davon 2 mit nosokomialer Sepsis, vier mit ZVK und zwei mit nosokomialer Sepsis und ZVK]; zum Gestationsalter von 3 Patienten [davon einer mit ZVK].

3.2.5 Letalität nosokomialer Infektionen

Neun von 62 Neugeborenen starben im Zusammenhang mit mindestens einer nosokomialen Infektion gegenüber 10 von 278 nicht infizierten Patienten. Wie auch bei den konnatalen Infektionen wurden die durch niedriges Geburtsgewicht (<1500 g) oder Gestationsalter (<32 Wochen) besonders gefährdeten Kinder von den anderen getrennt untersucht.

Dabei errechnete sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Infektion und Letalität nur für die Patienten mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen (Tabelle 18a). Die Differenzierung in nosokomiale Sepsisfälle und Pneumonien zeigte, daß hierfür vor allem die Pneumonien verantwortlich sind. Nur für sie errechnete sich in der Gestationsaltersklasse unter 32 Wochen eine mehr als zufällige Häufung von Todesfällen. Für die very low birthweight-Kinder (<1500 g) ließ sich dies rechnerisch nicht nachweisen, obwohl die entsprechenden Zahlenverhältnisse in dieselbe Richtung wiesen: 4 von 9 Gestorbenen waren nosokomial infiziert gegenüber nur 16 Infektionen bei den überlebenden 100 Neugeborenen (Tabelle 18b).

Das Auftreten mehr als einer Sekundärinfektion erhöhte die Letalität der Patienten gegenüber denen mit nur einer nosokomialen Infektion nicht signifikant: Nur die Hälfte der letalen Fälle traten bei Mehrfachinfektionen auf, während 30 von 50 überlebenden Patienten mit mindestens einer Sekundärinfektion nur eine Infektionsepisode durchmachten. (Tabelle 18c)

Tabelle 18a: Keimnachweise aus Blutkultur oder Trachealaspirat:

Geburtsgewicht <1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	71	4	75
Infektion	29	5	34
Σ	100	9	109

FY=0,1

Geburtsgewicht ≥1500 g

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	193	6	199
Infektion	21	4	25
Σ	214	10	224

FY=0,99 (P=0,0032)

Gestationsalter ≤32 w:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	97	4	101
Infektion	30	7	37
Σ	127	11	138

FY=0,0085

Gestationsalter ≥33 w

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	170	6	176
Infektion	21	2	23
Σ	191	8	199

FY=0,95 (P=0,22)

Tabelle 18b: Getrennte Untersuchung von Sepsisfällen und Pneumonien:

Geburtsgewicht <1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	77	6	83
Sepsis	23	3	26
Σ	100	9	109

FY=0,86

Geburtsgewicht <1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	84	5	89
Pneumonie	16	4	20
Σ	100	9	109

FY=0,98 P=(0,033)

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	200	8	208
Sepsis	14	2	16
Σ	214	10	224

FY=0,98 (P=0,08)

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	203	6	209
Pneumonie	11	4	15
Σ	214	10	224

FY=0,99 P=0,34.10)

Gestationsalter ≤32 w

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	103	7	110
Sepsis	24	4	28
Σ	127	11	138

FY=0,95

Gestationsalter ≤32 w

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	111	5	116
Pneumonie	16	6	22
Σ	127	11	138

FY=0,0023

Gestationsalter ≥33 w:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Sepsis	176	7	183
Sepsis	15	1	16
Σ	191	8	199

FY=0,89

Gestationsalter ≥33 w:

	Tod		Σ
	nein	ja	
Keine Pneumonie	180	6	186
Pneumonie	11	2	13
Σ	191	8	199

FY=0,99 (P=0,029)

Tabelle 18c: Letalitätsanstieg bei nosokomialen Mehrfachinfektionen

Geburtsgewicht <1500 g:

	N (nosok. Inf.)		
	1	≥2	Σ
Nicht Gestorbene	18	11	29
Gestorbene	2	3	5
Σ	20	14	34

FY=0,3387

Geburtsgewicht ≥1500 g:

	N (nosok. Inf.)		
	1	≥2	Σ
Nicht Gestorbene	14	7	21
Gestorbene	3	1	4
Σ	17	8	25

FY=0,62

Gestationsalter ≤32 w:

	N (nosok. Inf.)		
	1	≥2	Σ
Nicht Gestorbene	17	13	20
Gestorbene	3	4	7
Σ	20	17	37

FY=0,40

Gestationsalter ≥33 w:

	N (nosok. Inf.)		
	1	≥2	Σ
Nicht Gestorbene	15	6	21
Gestorbene	2	0	2
Σ	17	6	23

FY=0,54

Tabelle 18a-c: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten > 7 Tage. (Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Patienten [davon 3 mit nosokomialer Infektion]; zum Gestationsalter von 3 Patienten [davon 2 mit nosokomialer Infektion].)

3.2.6 Vergleich des Zeitraumes Okt. 87 - Sept. 88 (I) mit dem restlichen untersuchten Zeitraum (II)

Die Untersuchung der Erregerhäufigkeit und des Erregerwechsels bei nosokomialen Infektionen ließ ein gehäuftes Auftreten aller Keime zwischen Oktober 87 und September 88 erkennen (Zeitraum I). Im Folgenden wird zunächst die Signifikanz dieser Beobachtung überprüft und anschließend untersucht, ob sich auch die Häufigkeit der Risikofaktoren als mögliche Erklärung einer erhöhten Infektionsrate signifikant unterschied.

3.2.6.1 Inzidenz und Letalität

Konnatale Infektionen traten in dem im Oktober 87 beginnendem Jahr nur bei 21 von 172 Patienten und damit nicht signifikant häufiger als in dem Vergleichskollektiv (50/320) auf. Zwei der 21 Patienten aus dem o.a. Zeitraum starben. Damit unterschied sich auch die Letalität nicht signifikant. (Tabelle 20a)

Nosokomiale Sepsisfälle und noch häufiger nosokomiale Pneumonien wurden dagegen in dem verdächtigten Zeitraum signifikant öfter beobachtet. Sie waren schon allein durch die Anzahl häufiger, jeweils 24, trotz geringerer Patientenzahl in dem betreffenden Jahr (138 gegenüber 202) (Tabelle 20b,c). Trotzdem traten bei einzelnen Patienten nur tendenziell häufiger mehrere nosokomiale Infektionen hintereinander auf. (Tabelle 20d) Zwar verliefen unübersehbar mehr Sepsisfälle oder Pneumonien zwischen Oktober 87 und 88 letal (4:1 Sepsisfälle und 7:1 Pneumonien), jedoch errechnete sich hierfür kein signifikanter Anstieg der Letalität (Tabelle 20b-d).

Tabelle 19: Infektionshäufigkeit und Infektionsletalität:

	Zeitraum I	Zeitraum II
Patienten	172	320
Pt. (stat. Aufenth. ≥ 7 d)	138	202
Pt. (stat. Aufenth. > 14 d)	110	139
Konnatale Infektion	21 (12 %)	50 (15 %)
Letalität	2 (9,5 %)	4 (8,0 %)
Nosokomiale Infektion	33 (20 %)	29 (9 %)
Letalität	7 (21 %)	2 (7 %)
Nosokomiale Sepsis	24 (14 %)	20 (6 %)
Letalität	4 (17 %)	1 (5 %)
Nosokomiale Pneumonie	24 (14 %)	13 (4 %)
Letalität	7 (29 %)	1 (8 %)

Tabelle 20: Vergleich der Infektionshäufigkeit und Infektionsletalität:

Tabelle 20a: Konnatale Infektionen

Inzidenz:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
Keine Infektion	151	270	421
Infektion	21	50	71
Σ	172	320	492

P=0,31

Letalität:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
nicht gestorben	19	46	65
gestorben	2	4	6
Σ	21	50	71

FY=0,76

Tabelle 20b: Nosokomiale Sepsisfälle

Inzidenz:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
Keine Sepsis	114	182	296
Sepsis	24	20	44
Σ	138	202	340

P=0,045

Letalität:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
nicht gestorben	20	19	39
gestorben	4	1	5
Σ	24	20	44

FY=0,25

Tabelle 20c: Nosokomiale Pneumonien

Inzidenz:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
Keine Pneumonie	114	189	303
Pneumonie	24	13	37
Σ	138	202	340

P=0,0016

Letalität:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
nicht gestorben	17	12	29
gestorben	7	1	8
Σ	24	13	37

FY=0,14

Tabelle 20d:

Inzidenz der Mehrfachinfektionen:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
Keine Infektion	124	192	316
Infektion	14	10	24
Σ	138	202	340

P=0,063

Letalität nosokomialer Infektionen

	Zeitraum		
	I	II	Σ
nicht gestorben	26	27	53
gestorben	7	2	9
Σ	33	29	62

FY=0,11

Tabelle 20a-c : Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus Blutkultur oder Tracheal aspirat nachgewiesen. Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten : 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Patienten [davon 3 mit nosok. Infektion, 2 mit Sepsis, 2 mit Pneumonie]; zum Gestationsalter von 3 Patienten [davon 2 mit nosok. Infektion, 2 mit Pneumonie].

3.2.6.2 Inzidenz der Risikofaktoren in den Zeiträumen I und II

Da in dem Jahr ab Oktober 87 nur nosokomiale Infektionen signifikant öfter auftraten, konzentriert sich der folgende Vergleich auf die Inzidenzen der unter 3.2.4 ermittelten Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion bei einem stationären Aufenthalt von mehr als sechs Tagen: Geburtsgewicht <1500 g oder <2000 g, Gestationsalter <32 Wochen, Atemnotsyndrom bei einem Geburtsgewicht unter 2000 g, 5-Minuten-APGAR ≤5 bei einem Gestationsalter unter 32 Wochen, Intubation länger als 5 Tage, NAK-Liegedauer länger als 3 Tage, ZVK und ZVK-Liegedauer länger als 3 und länger als 7 Tage. (Errechnete sich ein signifikantes Risiko nur für die niedrigere Geburtsgewichts- oder Gestationsaltersklasse, verglichen wir die Inzidenzen nur innerhalb der betroffenen Klasse.) Von keinem der genannten Risikofaktoren unterschieden sich die Inzidenzen in den beiden Zeiträumen signifikant. Signifikant häufiger waren jedoch vor der 29. SSW Geborene mit 23/137 gegenüber 17/200. Dies erklärt zum Teil weshalb auch signifikant mehr Patienten länger als 14 Tage auf der Intensivstation blieben.

Tabelle 21a: Häufigkeit der Risikofaktoren

	Zeitraum I	Zeitraum II
Anzahl aller Patienten	138	202
Gestationsalter		
≤28 w	23 (17 %)	17 (9 %)
≤32 w	58 (42 %)	80 (40 %)
Geburtsgewicht		
<1500 g	44 (34 %)	65 (32 %)
<2000 g	84 (61 %)	121 (60 %)
Stat. Aufenthalt		
>14 d	110 (80 %)	139 (68 %)
>28 d	64 (43 %)	93 (46 %)
Atemnotsyndrom ¹⁾	33 (24 %)	57 (28 %)
5-Min.-APGAR ≤5 ²⁾	6 (4 %)	5 (2 %)
Intubation >5d	40 (29 %)	48 (24 %)
ZVK-Liegedauer		
≥7 d	45 (33 %)	61 (30 %)
≥4 d	51 (37 %)	73 (36 %)
NAK-Liegedauer		
≥4 d	17 (12 %)	24 (12 %)

1) bei einem Geburtsgewicht <2000 g; 2) bei einem Gestationsalter ≤32 Wochen

Tabelle 21b: Vergleich der Inzidenzen der Risikofaktoren (I)

Geburtsgewicht <1500 g:

Geburtsgewicht [g]	Zeitraum		
	I	II	Σ
<1500	44	65	109
≥1500	93	131	224
Σ	137	196	333

P=0,84

Geburtsgewicht <2000 g:

Geburtsgewicht [g]	Zeitraum		
	I	II	Σ
<2000	84	121	205
≥2000	53	75	128
Σ	137	196	333

P=0,94

Gestationsalter ≤28 w:

Gestationsalter [w]	Zeitraum		
	I	II	Σ
≤28	23	17	40
≥29	114	183	297
Σ	137	200	337

P=0,02

Gestationsalter ≤32 w:

Gestationsalter [w]	Zeitraum		
	I	II	Σ
≤32	58	80	138
≥33	79	120	199
Σ	137	200	337

P=0,67

Atemnotsyndrom¹⁾:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
Kein Atemnotsyndr.	51	64	115
Atemnotsyndr.	33	57	90
Σ	84	121	205

P=0,26

5-Minuten-APGAR²⁾:

5-Min.-APGAR	Zeitraum		
	I	II	Σ
≤5	6	5	11
>5	48	67	115
Σ	54	72	126

P=0,59

Intubation >5 d:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
Intubation ≤5 d	99	153	152
Intubation >5 d	40	48	88
Σ	138	202	340

P=0,67

NAK-Liegedauer > 4 d

NAK-Lieged. [d]	Zeitraum		
	I	II	Σ
≤3	6	8	14
≥4	17	24	41
Σ	23	32	55

P=0,91

Zentraler Venenkatheter:

	Zeitraum		
	I	II	Σ
ohne ZVK	85	120	205
mit ZVK	53	82	135
Σ	138	202	340

P=0,69

ZVK-Liegedauer ≥3 d:

ZVK-Lieged. [d]	Zeitraum		
	I	II	Σ
≤3	2	9	11
≥4	51	73	124
Σ	53	82	135

P=0,62

Tabelle 21a,b: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten (Pt.) · 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Pt. [davon 3 mit nosok. Infektion]; zum Gestationsalter von 3 Pt. [davon 2 mit nosok. Inf.], zum 5-Min.-APGAR von 12 Pt.. 1) bei einem Geburtsgewicht <2000 g; 2) bei einem Gestationsalter ≤32 Wochen

Tabelle 21b: Vergleich der Inzidenzen der Risikofaktoren (II)

ZVK-Liegedauer \cdot 7 d:

ZVK-Lieged. [d]	Zeitraum		Σ
	I	II	
≤ 6	8	21	29
≥ 7	45	61	106
Σ	53	82	135

P=0,09

Stationärer Aufenthalt >14 d:

Stat. Aufenth.	Zeitraum		Σ
	I	II	
7-14 d	28	63	91
>14 d	110	139	249
Σ	138	202	340

P=0,025

Stationärer Aufenthalt >28 d:

Stat. Aufenth.	Zeitraum		Σ
	I	II	
7-28 d	74	109	183
>28 d	64	93	157
Σ	138	202	340

P=0,95

Tabelle 21a,b: Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten (Pt.) \cdot 7 Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von 7 Pt. [davon 3 mit nosokomialer Infektion: 2 Sepsisfälle und 2 Pneumonien und 2 mit NAK und 4 mit ZVK]; zum Gestationsalter von 3 Pt. [davon 2 mit nosok. Pneumonie und einer mit ZVK], zum 5-Min.-APGAR von 12 Patienten.

3.3 Resistenzen gegen die Antibiotika der ersten Wahl

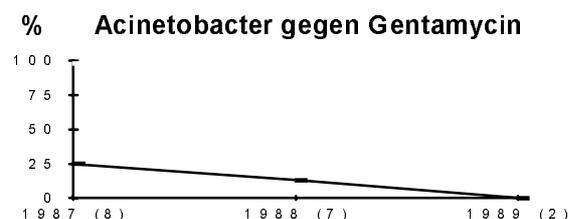
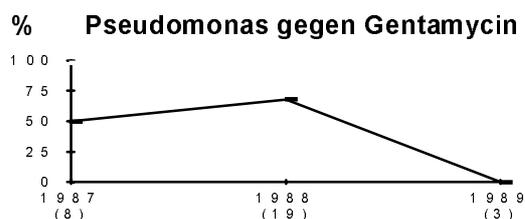
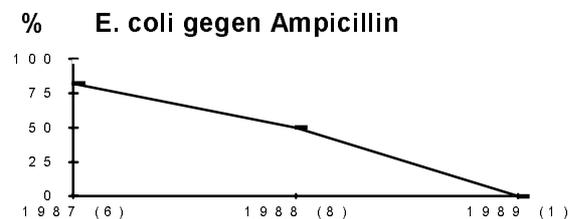
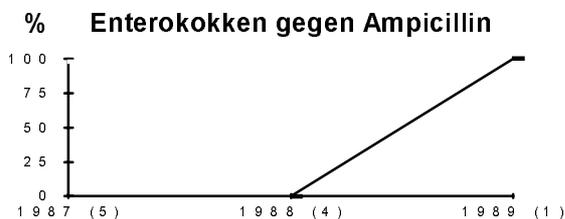
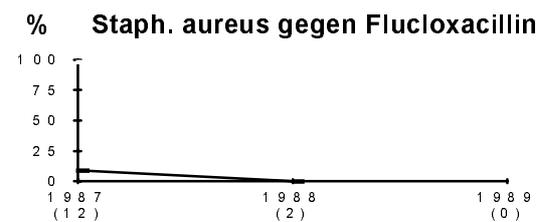
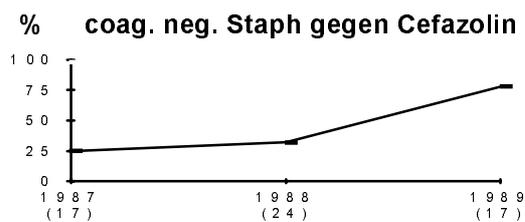
Der Anteil der gegen Cefazolin resistenten koagulase-negativen Staphylococ-cen verdoppelte sich seit 1987 fast in jedem Jahr und stieg von 24 % (4/17) auf 76 % (13/17).

Dagegen traten 1989 keine Ampicillin-resistenten E. coli mehr auf, obwohl noch 1988 50 % (4/8) und 1987 sogar 83 % (5/6) der untersuchten E. coli-Spezies für dieses Antibiotikum resistent gewesen waren.

Gentamycin-resistente Pseudomonasspezies isolierten wir 1988 mit 74 % (14/19) deutlich häufiger als 1987 (50 % [4/8]). Dreimal wurden diese Keime erst im Verlauf der Therapie gegen das genannte Antibiotikum resistent. 1989 traten jedoch keine Resistenzen dieser Art mehr auf. Auch Acinetobacterspezies erwiesen sich 1988 deutlich häufiger gegen Gentamycin resistent: Gegenüber dem Vorjahr (25 % [2/8]) stieg die Resistenzrate etwa um das Dop-pelte auf 14 % (1/7). 1989 wurden diese Resistenzem jedoch nicht mehr beobachtet: Abb. 13:

Resistenzenwicklung häufiger Erreger neonatologischer Infektionen

(Anzahl untersuchter Keime in Klammern)



3.4 Erhöhte CRP- oder I/T-Werte als Indikator neonataler Infektionen

3.4.1 Konnatale Infektionen

Innerhalb der ersten drei Lebenstage wiesen Patienten mit einem Keimnachweis aus Blutkultur oder Tracheal aspirat signifikant häufiger einen CRP-Wert $>0,6$ mg/dl oder eine I/T-Ratio $>0,2$ auf: Bei 58/68 konnatal infizierten Patienten waren die betreffenden Parameter erhöht gegenüber nur 178 der 419 Neugeborenen ohne konnatale Infektion. Die Sensitivität betrug 85 % bei einer Spezifität von 42 % (Tabelle 22a).

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit konnataler Infektion ohne pathologische Werte von CRP oder I/T-Verhältnis zeigt der Vergleich der Ergebnisse aus den Geburtsgewichts- oder Gestationsaltersklassen eher Tendenzen auf. Ein signifikanter Zusammenhang errechnete sich für die Geburtsgewichtsklassen mit 1500-2000 g und bei über 2500 g. Dementsprechend waren die Parameter bei diesen Patienten am sensitivsten (ca. 0,93). Die Spezifität lag in jeder Klasse bei ca. 0,4. Wie aufgrund dieser Ergebnisse zu erwarten bestand für die low birthweight-Kinder im Gegensatz zu den very low birthweight-Kinder ein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen Werten von CRP oder I/T-Ratio und konnataler Infektion. (Tab. 22b)

Innerhalb der Gestationsaltersklassen traten erhöhte CRP oder I/T-Werte nur bei den Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 33 und 36 Wochen nicht signifikant zusammen mit einer konnatalen Infektion auf. Am empfindlichsten reagierten die Laborparameter bei termingerecht geborenen Kindern auf eine konnatale Infektion: Die Sensitivität betrug 93 %, die Spezifität 46 % im Gegensatz zu Werten um 35 % für die anderen Klassen. (Tabelle 22c)

Tabelle 22a: Berechnung für das gesamte Patientenkollektiv:

	CRP o. I/T path.		Σ	
	nein	ja		
Keine Infektion	178	341	419	P=0,0013 Sensitivität: 0,85 Spezifität: 0,42
Infektion	10	58	68	
Σ	188	399	487	

(Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum CRP- oder I/T-Wert von 5 Patienten [davon 3 mit konnataler Infektion])

Tabelle 22b: Berechnung innerhalb der Geburtsgewichtsklassen:

Geburtsgewicht < 1000 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	11	21	32
Infektion	1	9	10
Σ	12	30	42

FY=0,14
Sensitivität: 0,90
Spezifität: 0,34

Geburtsgewicht 1000 - 1500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	23	43	66
Infektion	5	15	20
Σ	28	56	86

P=0,58
Sensitivität: 0,75
Spezifität: 0,35

Geburtsgewicht 1500 - 2000 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	51	56	107
Infektion	1	13	14
Σ	52	69	121

P=0,004
Sensitivität: 0,93
Spezifität: 0,48

Geburtsgewicht 2000 - 2500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	38	44	82
Infektion	2	6	8
Σ	40	50	90

FY=0,22
Sensitivität: 0,75
Spezifität: 0,46

Geburtsgewicht ≥2500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	48	74	122
Infektion	1	14	15
Σ	49	88	137

P=0,01
Sensitivität: 0,93
Spezifität: 0,39

Geburtsgewicht ≤1500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	34	64	98
Infektion	6	24	30
Σ	40	88	128

P=0,12
Sensitivität: 0,80
Spezifität: 0,35

Geburtsgewicht ≤2500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	123	164	287
Infektion	9	43	52
Σ	132	207	339

P=0,00064
Sensitivität: 0,83
Spezifität: 0,43

(Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum Geburtsgewicht von 7 [davon einer mit konnataler Infektion], zum CRP- oder I/T-Wert von 5 Patienten [davon 3 mit konnataler Infektion])

Tabelle 22c: Berechnung innerhalb der Gestationsaltersklassen:

Gestationsalter ≤ 28 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	12	27	39
Infektion	0	12	12
Σ	12	39	51

FY=0,025
Sensitivität: 1,00
Spezifität: 0,31

Gestationsalter 29- 32 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	31	59	90
Infektion	3	21	24
Σ	34	80	114

P=0,035
Sensitivität: 0,88
Spezifität: 0,34

Gestationsalter 33-36 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	77	83	160
Infektion	6	12	18
Σ	83	95	178

P=0,23
Sensitivität: 0,67
Spezifität: 0,48

Gestationsalter ≥ 37 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	54	70	124
Infektion	1	12	13
Σ	55	82	137

P=0,012
Sensitivität: 0,92
Spezifität: 0,44

Gestationsalter ≤ 32 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	42	87	129
Infektion	3	33	36
Σ	45	120	165

P=0,004
Sensitivität: 0,92
Sezifität: 0,33

Gestationsalter ≥ 33 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	131	152	283
Infektion	7	25	32
Σ	138	177	315

P=0,0082
Sensitivität: 0,78
Spezifität: 0,46

(Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die jeweilige Berechnung erforderlich - zum Gestationsalter von 3, zum CRP-oder I/T-Wert von 5 Patienten [davon 3 mit konnataler Infektion].)

Tabelle 22d: Zusammenfassung der Ergebnisse:

	Signifikanz	Sensitivität	Spezifität
Alle Patienten	0,0013	0,85	0,42
Geburtsgewicht [g]			
<1000	0,14*	0,90	0,34
1000-1500	0,58	0,75	0,35
1500-2000	0,004	0,93	0,48
2000-2500	0,22*	0,75	0,46
<=1500	0,12	0,80	0,35
<=2500	0,00064	0,83	0,43
≥2500	0,01	0,93	0,39
Gestationsalter [w]			
<=28	0,025*	1,00	0,31
29-32	0,035*	0,88	0,34
33-36	0,23	0,67	0,48
≥37	0,0094	0,93	0,44
<=32	0,004	0,92	0,33
· 33	0,0082	0,78	0,46

*Auswertung durch den Fisher-Yates-Test

3.4.2 Erhöhte CRP- oder I/T-Werte als Indikator für nosokomiale Infektionen

Bei Patienten mit einem Keimnachweis aus Blutkultur oder Trachealaspirat nach dem dritten Lebenstag lagen zur Zeit der Probenentnahme signifikant häufiger der CRP-Serumspiegel über 0,6 mg/dl oder die I/T-Ratio über 0,2: 49/58 Patienten mit einer nosokomialen Infektion wiesen diese Werte auf entsprechend einer Sensitivität von 0,86. Dagegen lagen normale Werte bei den 219/277 Patienten ohne nosokomiale Infektion vor, welches eine Spezifität von 0,79 ergibt. (Tabelle 23) (Wie bei allen bisherigen Berechnungen im Bezug auf nosokomiale Infektionen berücksichtigten wir auch hier nur Patienten mit einem stationären Aufenthalt 7 Tage.)

Die getrennte Berechnung innerhalb der einzelnen Geburtsgewichtsklassen zeigte für jede, daß erhöhte CRP- oder I/T-Werte signifikant häufiger im Falle einer nosokomialen Infektion auftraten. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit nosokomialer Infektion ohne pathologische Werte der betrachteten Laborparameter zeigte der Vergleich der einzelnen Geburtsgewichts- oder Gestationsaltersklassen günstigenfalls Tendenzen auf: So lag bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g oder über 2000 g die Spezifität eher niedriger. Bei einem Geburtsgewicht zwischen 1000-2000 g erwiesen sich erhöhte CRP- oder I/T-Werte nicht nur am spezifischsten (ca.0,86), sondern auch am sensitivsten (ca. 0,85) als Indikator für eine nosokomiale Infektion. Ähnlich zuverlässig zeigten sich die untersuchten Parameter für very low- und low birthweight-Kinder. (Tabelle 23b)

Für Neugeborene mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen bestand zwar eine hohe Sensitivität (ca. 0,88), jedoch bei ausgeprägt niedriger Spezifität (ca. 0,67). Dagegen wiesen die untersuchten Laborparameter bei termingerecht Geborenen mit einer Sensitivität von 0,92 und einer Spezifität von 0,88 am zuverlässigsten auf eine nosokomiale Infektion hin. (Tabelle 23c)

Tabelle 23: Berechnung für das gesamte Patientenkollektiv:

	CRP o. I/T path.		Σ	
	nein	ja		
Keine Infektion	219	58	277	P=0,12·10⁻¹⁴ Sensitivität: 0,86 Spezifität: 0,79
Infektion	8	49	57	
Σ	227	107	334	

Tabelle 23: Erhöhter CRP- oder I/T-Werte als Indikator nosokomialer Infektionen

Tabelle 23a: Berechnung innerhalb der Geburtsgewichtsklassen:

Geburtsgewicht <1000 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	8	6	14
Infektion	2	12	14
Σ	10	18	28

FY=0,023
Sensitivität: 0,86
Spezifität: 0,57

Geburtsgewicht 1000 - 1500 g

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	53	8	61
Infektion	3	14	17
Σ	56	22	78

FY=0,15*10⁻⁶
Sensitivität: 0,82
Spezifität: 0,87

Geburtsgewicht 1500 - 2000 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	73	13	86
Infektion	1	9	10
Σ	74	22	96

FY=0,33*10⁻⁵
Sensitivität: 0,90
Spezifität: 0,85

Geburtsgewicht 2000 -2500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	40	19	59
Infektion	0	4	4
Σ	40	23	63

FY=0,015
Sensitivität: 1,0
Spezifität: 0,68

Geburtsgewicht > 2500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	42	11	53
Infektion	2	7	9
Σ	44	18	62

FY=0,0013
Sensitivität: 0,77
Spezifität: 0,79

Geburtsgewicht <=1500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	61	14	75
Infektion	5	26	31
Σ	66	40	106

P=0,12*10⁻⁷
Sensitivität: 0,84
Spezifität: 0,81

Geburtsgewicht <=2500 g:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	174	46	220
Infektion	6	39	45
Σ	180	85	265

P=0,12*10⁻¹²
Sensitivität: 0,86
Spezifität: 0,79

Tabelle 23b: Berechnung innerhalb der Gestationsaltersklassen:

Gestationsalter ≤ 28 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	11	11	22
Infektion	1	14	15
Σ	12	25	37

FY=0,0061
Sensitivität: 0,93
Spezifität: 0,50

Gestationsalter 29 - 32 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	57	22	79
Infektion	3	15	18
Σ	60	37	97

P=0,000029
Sensitivität: 0,83
Spezifität: 0,72

Gestationsalter 33 - 36 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	105	21	126
Infektion	3	6	9
Σ	108	27	135

FY=0,0021
Sensitivität: 0,67
Spezifität: 0,83

Gestationsalter ≥ 37 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	44	5	49
Infektion	1	12	13
Σ	45	17	62

FY=0,34 $\cdot 10^{-7}$
Sensitivität: 0,92
Spezifität: 0,9088

Gestationsalter ≤ 32 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	68	33	101
Infektion	4	29	33
Σ	72	62	134

P=0,32 $\cdot 10^{-6}$
Sensitivität: 0,88
Spezifität: 0,67

Gestationsalter ≥ 33 w:

	CRP o. I/T path.		Σ
	nein	ja	
Keine Infektion	149	26	175
Infektion	4	18	22
Σ	153	44	197

FY=0,2 $\cdot 10^{-9}$
Sensitivität: 0,82
Spezifität: 0,85

Tabelle 23a-c: Bei allen Patienten mit einer Infektion wurden behandlungspflichtig Keime aus Blutkultur oder Tracheal aspirat nachgewiesen. Stationärer Aufenthalt der untersuchten Patienten $\cdot 7$ Tage. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben zum Geburtsgewicht von 7 [davon 3 mit nosokomialer Infektion], zum CRP- oder I/T-Wert von 6 Patienten [darunter 5 mit nosokomialer Infektion].

Tabelle 23d: Zusammenfassung der Ergebnisse:

	Signifikanz	Sensitivität	Spezifität
Alle Patienten	0,12·10⁻¹⁴	0,86	0,79
Geburtsgewicht [g]			
<1000	0,023*	0,86	0,57
1000-1500	0,15 10⁻⁶*	0,82	0,87
1500-2000	0,33·10⁻⁵*	0,90	0,85
2000-2500	0,015*	1,0	0,68
·2500	0,0013*	0,77	0,78
VLBW (<1500)	0,12·10⁻⁷	0,84	0,81
LBW (<2500)	0,19·10⁻¹²	0,87	0,79
Gestationsalter [w]			
<=28	0,0061*	0,93	0,50
29-32	0,000029	0,83	0,72
33-36	0,0021	0,67	0,83
≥37	0,34·10⁻⁷*	0,92	0,88
<=32	0,32·10⁻⁶	0,88	0,67
≥33	0,2·10⁻⁹	0,85	0,44

* Auswertung durch den Fisher-Yates-Test

3.5 Mykoplasmen-Infektionen

3.5.1 Inzidenz

Ab September 1988 wurde von allen Neugeborenen mit Atemstörungen Trachealsekret oder, wenn keine Intubation erforderlich war, Rachensekret auf Mykoplasmen und Chlamydien untersucht. Einen Überblick auf das Patientenkollektiv in dem mit diesem Monat beginnendem Jahr gibt Tabelle 25.

Die Diagnose einer Mykoplasmenpneumonie kann bei dem Auftreten charakteristischer Symptome ohne Mykoplasmenachweis aus dem Trachealaspirat allein durch den Nachweis der Erreger aus dem Rachenabstrich gestellt werden. Deshalb wurden zur Beurteilung der Häufigkeit einer Mykoplasmenpneumonie neben den Kindern mit behandlungspflichtigem Keimnachweis aus dem Trachealaspirat auch alle Kinder mit einer Pneumonie und bakteriellen Keimnachweis aus dem Rachensekret berücksichtigt. Mykoplasmen wurden aus 14/65 Kulturen (22 %) isoliert: 9 mal aus dem Tracheal- aspirat und fünfmal aus dem Rachenabstrich. Von diesen 14 mit Mykoplasmen koloni- sierten Neugeborenen erkrankten fünf an einer manifesten Mykoplasmenpneumonie. 34 Proben wurden auf Chlamydien untersucht, in zwei Trachealsekretproben mit positivem Ergebnis. In einem weiteren Fall war der Chlamydiazym-Test des Rachen- abstrichs positiv. Diese drei Patienten benötigten eine Therapie mit Erythromycin. In 40 Fällen isolierten wir bei Neugeborenen unter dem klinischen Eindruck einer manifesten Pneumonie aus Tracheal- oder Rachensekret Bakterien oder atypische Erreger. Aus 6 Kulturen wurden verschiedene Keime gleichzeitig isoliert, so daß sich eine Pneumonieinzidenz von 17 % (34/198) ergibt.

Eine häufige Ursache waren B-Streptococci in 18 % (7/40) und Pseudomonas in 15 % (6/40) der Fälle. Ebenfalls nicht selten züchteten wir mit je 13 % (5/40) Myko- plasmen und koagulase-negativen Staphylococci an. Chlamydien, E.coli und Klebsiellen isolierten wir in je drei Fällen (8 %).

Mykoplasmen und Chlamydien als atypische Keime zusammengefaßt erwiesen sich somit in dem September 88 folgenden Jahr mit 20 % (8/40) als der häufigste Erreger einer konnatalen Pneumonie. (Abb.14)

Übersicht auf das Patientenkollektiv Sept. 88 - Sept. 89

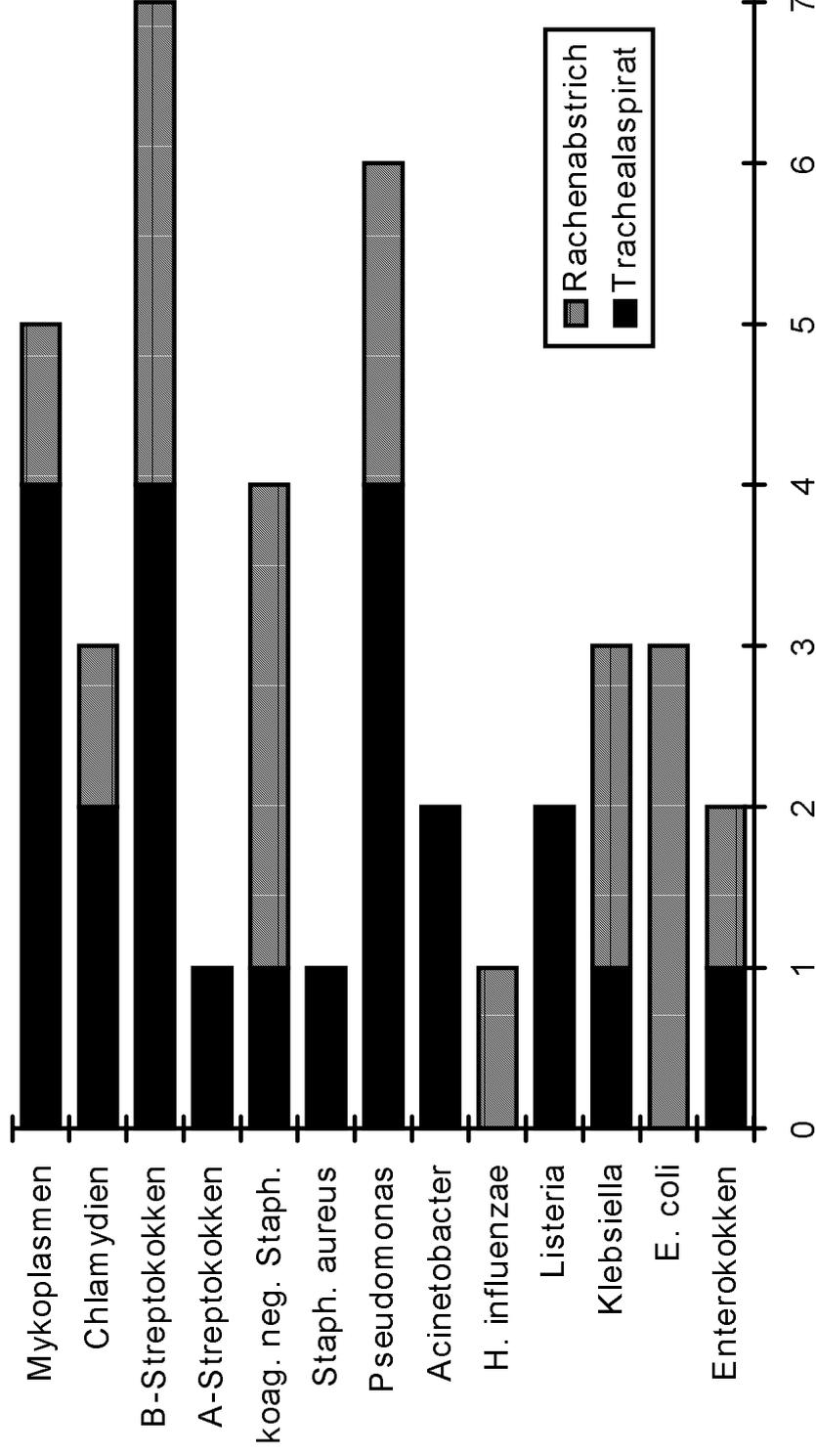
	Summe	Konnatale Pneumonie	
		nein	ja
N (Patienten)	198	161	37
männlich	104	85	19
weiblich	94	76	18
Mortalität	7,8 %	12,9 %	8,1 %
Stat. Aufenth. (MW)	14 d	12 d	19 d
Gestationsalter [w]			
<=28	25	20	5
29-32	39	28	11
33-36	63	55	8
37-48	66	53	13
Keine Angabe	5	5	0
Geburtsgewicht [g]			
<1000	19	15	3
1000-1500	27	20	7
1500-2000	38	31	8
2000-2500	43	39	4
> 2500	66	52	14
Keine Angabe	5	4	1
Sectio	137	120	17
PROM	43	33	10
Keime im Vag. abstr.	19	11	8
5-Min.-APGAR: <5	3	2	1
5-10	163	130	33
Atemnotsyndrom	66	55	11

(Bei allen Patienten mit einer Pneumonie wurden behandlungspflichtig Keime aus dem Trachealaspirat oder Rachensekret nachgewiesen.)

Tabelle 25

Erregerspektrum konnataler Pneumonien Sept. 1988-Sept. 1989

(40 Keimnachweise aus dem Trachealaspirat oder Rachenabstrich bei 34 von 198 Patienten)



Anzahl der Keimnachweise

Abb. 14

3.5.2 Zusammenfassende Darstellung der bekannten Fälle mit Mykoplasmen-Nachweis (siehe Tabelle 26)

In dem Zeitraum September 88 bis Januar 90, also 17 Monate nach dem Beginn der regelmäßigen Untersuchung auf Mykoplasmen waren bereits bei 23 Neugeborenen *Ureaplasma urealyticum* aus dem Trachealspirat oder dem Rachenabstrich nachgewiesen worden. Bei drei Kindern wurde zusätzlich zu *Ureaplasma urealyticum* auch *Mykoplasma hominis* kultiviert. Zahlreiche Kolonien von *Ureaplasma urealyticum* wurden bei der mikrobiologischen Untersuchung für sechs Kindern dokumentiert, vier von ihnen wiesen röntgenologisch eine Pneumonie auf, drei benötigten eine spezifische Therapie. 10 der 23 Patienten mit Mykoplasmenachweis erkrankten an einer therapiepflichtigen Mykoplasmenpneumonie. Acht Kinder erhielten Erythromycin, in vier Fällen mußte Chloramphenicol gegeben werden.

Sechs Kinder wogen unter 1000 g, zehn zwischen 1000 und 2500 g. Bei LBW- oder VLBW- Kindern trat eine Kolonisation oder Infektion gegenüber schwereren Kindern nicht signifikant häufiger auf. Allerdings entwickelten mit Mykoplasmen kolonisierte Kinder und einem Geburtsgewicht unter 2000 g signifikant häufiger eine manifeste Infektion.

Keines der mit Mykoplasmen kolonisierten oder infizierten Kinder starb.

Aus dem Zervixabstrich der Mütter wurde in zwei Fällen *Ureaplasma urealyticum* isoliert. Beide Kinder wurden per Sektio entbunden, eines nach vorzeitigem Blasensprung.

Drei der zehn Kinder mit Schnittentbindung, eines davon nach einem vorzeitigem Blasensprung vor 20 Tagen, wiesen eine Kolonisation mit *Ureaplasma urealyticum* auf. Ein vorzeitiger Blasensprung fand insgesamt bei sechs Kindern statt, drei wurden vaginal entbunden.

Kolonisierte Neugeborenen mit einem 5-Minuten-APGAR <5 und einem Geburtsgewicht unter 2000 g entwickelten nicht signifikant häufiger eine manifeste Pneumonie. Bei keinem der drei apnoischen Neugeborenen war eine antibiotische Therapie gegen Mykoplasmen erforderlich.

Zwölf Kinder entwickelten ein Atemnotsyndrom, sieben eine Bradykardie.

Nur vier Patienten hatten keine pathologische I/T- oder CRP-Werte. Bei ihnen wurde *Ureaplasma urealyticum* nur vereinzelt nachgewiesen. Die restlichen 20 Patienten wiesen in der Blutkultur oder dem Trachealspirat sowie in drei Rachenabstrichen siebenmal andere Keime auf. Es handelte sich überwiegend um koagulase-negative Staphylococci und zweimal um Pseudomonaden.

Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten war bei 17 Kindern erhöht.

Neugeborene mit Mykoplasmenachweis (Sept. 88 - Jan. 90)

Nr.*	Geb.Tag	SSW	BW	Geb.*	VB	Vag.*	APG	Int.*	O ₂ -Bed.	ANS	PH	PD	AP	BK	TA	RA	CRP	I/T	Eos	Rö.-Bef.	MPL-Therapie
1	29.08.88	27	980	Sec.	00	neg.	3	11 d	20 d	I	00	00	00	00	UU (m)	//	0.6	1.03	805	Pneumonie	EM 14 d
2	22.09.88	26	830	Sec.	00	E.coli	9	31 d	10.5 d	IV	ja	ja	00	00	UU (m)	//	0.6	0.26	9020	sep.Pneum.	EM 9d,CA 14d
3	17.09.88	40	4700	vag.	00	neg.	6	6 h	00	O	00	00	00	00	UU (m)	//	4.6	/	/	0 Pneum.	keine
4	17.09.88	33	2200	vag	14 d	neg.	10	00	00	O	00	00	00	00	UU (v)	//	0.6	0.09	191	//	keine
5	13.11.88	30	1400	vag.	00	neg.	/	0.5 d	0.5 d	I	00	00	00	00	UU (v)	//	0.6	0.02	2032	//	keine
6	20.03.89	31	1280	vag.	4.5 d	neg.	9	4 h	1.5 d	O	00	ja	00	00	UU (v)	//	0.6	0.05	1620	V.a.Pneum.	EM 12 d
7	25.04.89	28	1730	Sec.	20 d	neg.	9	00	5 h	0	00	ja	00	00	UU (m)	//	0.6	0.35	2482	0 Pneum.	keine
8	14.06.89	40	3250	vag.	30 h	neg.	10	00	25 d	0	00	00	00	00	UU (m)	//	2.4	1.4	440	Pneumonie	keine
9	20.09.89	31	1610	Sec.	00	neg.	8	3 d	7.5 d	O	00	00	00	00	Mh, UU	<0.5	0.4	2160	//	EM 14 d	
10	17.06.89	30	850	Sec.	ja	neg.	8	23 d	110 d	IV	ja	ja	00	00	UU	//	5.9	0.38	780	0 Pneum.	EM 7d,CA 20d
11	8.03.89	39	3900	vag.	00	neg.	/	5 d	00	O	ja	00	00	00	UU	//	<0.6	0.06	732	0 Pneum.	keine
12	1.09.89	31	1520	vag.	72 h	neg.	8	00	00	II	00	00	ja	00	Mh(r),UU	0.63	0.27	1044	V.a.Pneum.	keine	
13	22.09.89	35	3520	vag.	00	neg.	7	18 h	21 d	O	00	00	00	00	UU	//	1.07	0.25	840	V.a.Pneum.	keine
14	15.09.88	34	3400	Sec.	4 h	neg.	9	00	12 h	O	00	00	ja	ja	UU	//	1.04	0.4	//	0 Pneum.	keine
15	1.12.89	28	1290	Sec.	22 d	Prot.,UU	8	13 d	20 d	III	00	00	00	ja	UU,Mh(v)	UU,Mh(v)	14.6	0.22	1179	sep.Pneum.	CA 14d
16	30.11.89	38	2740	vag.	00	neg.	(4)	34 d	21 d	O	ja	ja	00	ja	UU (w)	//	8.6	0.1	0	0 Pneum.	EM 10d vor+TA

17	20.11.89	27	600	Sec.	00	neg.	5	2.5 d	00	O	//	ja	00	00	UU (w)	//	12.3	0.55	/	0	Pneum.	keine
18	20.11.89	27	830	vag.	00	neg.	/	45 d	24 d	II	00	ja	00	00	UU (m)	//	<5.0	0.31	2714		Pneumonie CA 14d/GreyS.	
19	11.01.90	29	1230	vag.	00	neg.	8	3.5 d	//	O	00	00	00	00	UU	UU	36.4	0.23	1496	0	Pneum	EM 21 d
20	23.01.90	32	1960	vag.	00	(Toxoplas)	9	1.5 d	14 d	II	00	00	00	ja	//	UU (v)	<4.0	0.2	447	0	Pneum.	keine
21	22.12.89	35	3310	Sec.	00	UU	7	2 d	//	II	00	00	ja	00	UU (v)	//	<0.6	0.3	630	0	Pneum.	keine
22	20.10.89	29	700	Sec.	5 d	StrB,E.coli	7	2 d	3 d	O	00	00	00	ja	UU (w)	//	1.5	0.7	1593	V.a.	Pneum.	keine
23	5.10.89	31	1540	vag	144 d	CnS,StrD	8	5 d	15.5 d	O	00	00	00	ja	//	UU(m)	3.1	0.5	3861		Pneumonie	EM 13d

Zusammenfassung

ELBW	VLBW	Secio	VB	Vag.pos.	Inf.>5 d	ANS	PH	PD	AP	BK	TA+	RA+	UU	Mh	Kult.+	Lab.path.	Eos:	MW	Med	S	Rö.	Pneum.	EM / CA-Gabe	Tod
6	10	10	10	7/(2xMpl)	7	12	4	10	4	7	15	8	23	2	10	19	1619	942	1992	6	8	4	1	

Abkürzungen:

SSW: Schwangerschaftswoche, **BW:** Geburtsgewicht, **Geb.:** Geburtsart, **VB:** vorzeitiger Blasensprung, **d.** Tage, **Vag:** Cervikalabstrich, **APG:** 5min-APGAR, **Intub.:** Intubationsdauer, **O₂-Bed.:** O₂ Bedarf aus Nasen-CPAP, Maske oder Isolette, **ANS:** Atemnotsyndrom, **PH:** Pulmonaler Hochdruck, **PD:** Bronchopulmonale Dysplasie, **AP:** Apnoe, **BK:** Bradykardie, **Bik:** Blutkultur, **TA:** Trachealaspirat, **RA:** Rachenabstrich, **AU:** Augenabstrich, **Kult.+:** Kulturen auf andere Keime positiv, **Lab.path.:** Laborparameter pathologisch (CRP oder I/T), **Eos:** Anzahl der eosinophilen Granulozyten, **MW:** Mittelwert, **Med:** Median, **S:** Standardabweichung
RöBef.: Röntgenologische Fragestellung: Pneumonie?,
Prot: Proteus, **Str.:** Streptokokken, **CnS:** coagulase negative Staphylokokken,
Mpl.: Mykoplasmen, **UU:** Ureaplasma urealyticum, **Mh:** Mykoplasma hominis, **v:** vereinzelt, **w:** wenig, **m:** massenhaft,
EM: Erythromycin, **CA:** Chloramphenicol

3.5.3 Untersuchung der Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen

Im Folgenden wird untersucht, ob

1. ein Nachweis von Mykoplasmen überhaupt (Kolonisation oder Pneumonie)
2. die Manifestierung einer Mykoplasmenpneumonie im Falle einer Kolonisation mit Mykoplasmen
3. das Auftreten einer Mykoplasmenpneumonie unabhängig von einer Mykoplasmenkolonisation

in einem signifikanten Zusammenhang mit Geburtsgewicht, Gestationsalter oder niedrigem 5'APGAR-Wert stehen.

Bei der Betrachtung von Punkt 2. wurden alle Mykoplasmenachweise aus dem Zeitraum September 88 bis Januar 90 berücksichtigt (Tabelle 25). Die anderen Berechnungen basieren auf den Daten von September 88 bis September 89 (Tabelle 26).

3.5.3.1 Risikofaktor Geburtsgewicht

Alle betroffenen Neugeborenen waren unabhängig vom Geburtsgewicht mit Mykoplasmen kolonisiert worden (Tabelle 28a). Eine manifeste Pneumonie trat jedoch sowohl im Falle einer Kolonisation als auch unabhängig von dieser ab einem Geburtsgewicht unter 2000 g signifikant häufiger auf. (Tabelle 28b,c)

3.5.3.2 Risikofaktor Gestationsalter

Frühgeborene waren nicht signifikant häufiger mit Mykoplasmen kolonisiert als termingerecht geborene Kinder (Tabelle 29a). Somit förderte weder Unreife eine Kolonisation mit Mykoplasmen noch hätte eine bereits intrauterin begonnene Kolonisation eine Frühgeburt gefördert. Bei Kindern, die vor der 33.Schwangerschaftswoche geboren wurden, trat eine manifeste Mykoplasmenpneumonie sowohl unter den Bedingungen einer Kolonisation als auch unabhängig von dieser signifikant häufiger auf. (Tabelle 29b,c)

Tabelle 27: Zusammenfassung der Ergebnisse

Geburtsgewicht [g]	Mpl.-NW	Mpl.-Kol.o.-Pneum.	Mpl.-Pneum.
<1000 / · 1000	0,79*	0,19*	0,024*
<1500 / · 1500	0,56*	0,033*	0,061*
<2000 / · 2000	0,51	0,038*	0,043*
<2500 / · 2500	0,54*	0,077*	0,14*
ELBW/VLBW	0,33*	0,067*	0,18*
VLBW/LBW	0,76*	0,26*	0,23*
Gestationsalter [w]			
<=28/ · 29	0,72*	0,20*	0,96*
<=32/ · 33	0,50*	0,0038*	0,034*
<=28/29-32	0,61*	0,55*	0,78*
29-32/33-36	0,46*	0,099*	0,14*

*Auswertung durch den Fisher-Yates-Test

Tabelle 28a: Risiko einer Kolonisation oder Infektion mit Mykoplasmen:

(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum September 88 bis September 89)

	Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]		
	<1000	≥1000	Σ		<1500	≥1500	Σ
Kein Mpl.-NW	7	43	50	Kein Mpl.-NW	19	31	50
Kol. o. Pneum.	3	11	14	Kol. o. Pneum.	5	9	14
Σ	10	54	64	Σ	24	40	64
	FY=0,79				P=0,56		
	Geburtsgewicht [g]				Geburtsgewicht [g]		
	<2000	≥2000	Σ		<2500	≥2500	Σ
Kein Mpl.-NW	26	24	50	Kein Mpl.-NW	34	16	50
Kol. o. Pneum.	9	5	14	Kol. o. Pneum.	10	4	14
Σ	35	29	64	Σ	44	20	64
	P=0,51				FY=0,54		
	Geburtsgewicht				Geburtsgewicht		
	ELBW	VLBW	Σ		VLBW	LBW	Σ
Kein Mpl.-NW	7	12	19	Kein Mpl.-NW	19	15	34
Kol. o. Pneum.	3	2	5	Kol. o. Pneum.	5	5	10
Σ	10	14	24	Σ	24	20	44
	FY=0,33				FY=0,76		

Tabelle 28b: Risiko einer Pneumonie bei Mykoplasmenkolonisation

(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum September 88 bis Januar 90)

	Geburtsgewicht [g]		
	<1000	≥1000	Σ
Mpl.-Kol.	2	11	13
Mpl.-Pneum.	4	6	10
Σ	6	17	23

FY=0,19

	Geburtsgewicht [g]		
	<1500	≥1500	Σ
Mpl.-Kol.	3	10	13
Mpl.-Pneum.	7	3	10
Σ	10	13	23

FY=0,033

	Geburtsgewicht [g]		
	<2000	≥2000	Σ
Mpl.-Kol.	6	7	13
Mpl.-Pneum.	9	1	10
Σ	15	8	23

FY=0,038

	Geburtsgewicht [g]		
	<2500	≥2500	Σ
Mpl.-Kol.	7	6	13
Mpl.-Pneum.	9	1	10
Σ	16	7	23

FY=0,077

	Geburtsgewicht		
	ELBW	VLBW	Σ
Mpl.-Kol.	2	1	3
Mpl.-Pneum.	4	3	7
Σ	6	4	10

FY=0,67

	Geburtsgewicht		
	VLBW	LBW	Σ
Mpl.-Kol.	1	4	5
Mpl.-Pneum.	3	2	5
Σ	4	6	10

FY=0,26

Tabelle 28c: Das Risiko einer manifesten Mykoplasmenpneumonie:

(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum September 88 bis September 89)

	Geburtsgewicht [g]		
	<1000	≥1000	Σ
Keine Pneumonie	7	52	59
Pneumonie	3	2	5
Σ	10	54	64

FY=0,024

	Geburtsgewicht [g]		
	<1500	≥1500	Σ
Keine Pneumonie	20	39	59
Pneumonie	4	1	5
Σ	24	40	64

FY=0,061

	Geburtsgewicht [g]		
	<2000	≥2000	Σ
Keine Pneumonie	30	29	59
Pneumonie	5	0	5
Σ	35	29	64

FY=0,043

	Geburtsgewicht [g]		
	<2500	≥2500	Σ
Keine Pneumonie	39	20	59
Pneumonie	5	0	5
Σ	44	20	64

FY=0,14

	Geburtsgewicht		
	ELBW	VLBW	Σ
Keine Pneumonie	7	13	20
Pneumonie	3	1	4
Σ	10	14	24

FY=0,18

	Geburtsgewicht		
	VLBW	LBW	Σ
Keine Pneumonie	20	19	39
Pneumonie	4	1	5
Σ	24	20	44

FY=0,23

Tabelle 29a: Gestationsalter als Risikofaktor für eine Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen

Patientenkollektiv aus dem Zeitraum Sept. 88 bis Sept. 89

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Kein Mpl.-NW	9	42	51
Kol. o. Pneum.	3	11	14
Σ	12	53	65

FY=0,72

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥33	Σ
Kein Mpl.-NW	26	25	51
Kol. o. Pneum.	8	6	14
Σ	34	31	65

P=0,5

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Kein Mpl.-NW	9	17	26
Kol. o. Pneum.	3	5	8
Σ	12	22	34

FY=0,61

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Kein Mpl.-NW	16	15	31
Kol. o. Pneum.	6	4	10
Σ	22	19	41

FY=0,46

Tabelle 29b: Gestationsalter als Risikofaktor einer manifesten Mykoplasmenpneumonie bei Kolonisation mit Mykoplasmen

(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum September 88 bis Januar 90)

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Mpl.-Kol.	2	11	13
Mpl.-Pneum.	4	6	10
Σ	6	17	23

FY=0,2

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥33	Σ
Mpl.-Kol.	6	7	13
Mpl.-Pneum.	9	1	10
Σ	15	8	23

FY=0,038

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Mpl.-Kol.	2	4	6
Mpl.-Pneum.	4	5	9
Σ	6	9	15

FY=0,55

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Mpl.-Kol.	4	4	8
Mpl.-Pneum.	5	0	5
Σ	9	4	13

FY=0,099

Tabelle 29c: Risiko des Gestationsalter für eine Mykoplasmenpneumonie
(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum September 88 bis September 89)

	Gestationsalter [w]		
	<=28	≥29	Σ
Keine Pneumonie	10	50	60
Pneumonie	2	3	5
Σ	12	53	65

FY=0,96

	Gestationsalter [w]		
	<=32	≥33	Σ
Keine Pneumonie	29	31	60
Pneumonie	5	0	5
Σ	34	21	65

FY=0,034

	Gestationsalter [w]		
	<=28	29-32	Σ
Keine Pneumonie	10	19	29
Pneumonie	2	3	5
Σ	12	22	34

FY=0,78

	Gestationsalter [w]		
	29-32	33-36	Σ
Keine Pneumonie	19	19	38
Pneumonie	3	0	3
Σ	22	19	41

FY=0,14

Tabelle 29a-c: Bei allen Patienten mit einer Pneumonie wurden behandlungspflichtige Mykoplasmen aus dem Trachealaspirat oder Rachenabstrich nachgewiesen.

3.5.3.3 5-Minuten APGAR und Mykoplasmennachweis

Ein 5'APGAR-Wert <5 war in keiner Geburtsgewichtsklasse und in keiner Gestationsaltersklasse signifikant assoziiert mit

1. einer Mykoplasmenkolonisation
2. einer Mykoplasmenpneumonie nach Kolonisation mit Mykoplasmen
3. einer Mykoplasmenpneumonie unabhängig von einer Kolonisation Mykoplasmen.

(Tabelle 29)

Tabelle 30a: Assoziation zwischen niedrigem 5-Minuten-APGAR und Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen

Geburtsgewicht <2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Kein Mpl. - NW	0	23	23
Kol. o. Pneum.	1	7	8
Σ	1	30	31

FY=0,26

Geburtsgewicht ≥ 2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Kein Mpl. - NW	1	23	24
Kol. o. Pneum.	0	5	5
Σ	1	28	29

FY=0,83

Gestationsalter ≤32 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Kein Mpl. - NW	0	23	23
Kol. o. Pneum.	1	6	7
Σ	1	29	30

FY=0,23

Gestationsalter ≥ 33 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Kein Mpl. - NW	1	25	26
Kol. o. Pneum.	0	5	5
Σ	1	30	31

FY=0,84

Tabelle 30b: Assoziation zwischen niedrigem 5-Minuten-APGAR und Mykoplasmenpneumonie bei Kolonisation mit Mykoplasmen

(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum September 88 bis Januar 90)

Geburtsgewicht <2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Mpl. -Kol.	0	5	5
Mpl.-Pneum.	1	7	8
Σ	1	12	13

FY=0,57

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Mpl. -Kol.	0	6	6
Mpl.-Pneum.	1	0	1
Σ	1	6	7

FY=0,14

Gestationsalter ≤32 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Mpl. -Kol.	0	5	5
Mpl.-Pneum.	1	7	8
Σ	1	12	13

FY=0,62

Gestationsalter ≥33 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Mpl. -Kol.	0	6	6
Mpl.-Pneum.	1	0	1
Σ	1	6	7

FY=0,14

Tabelle 30c: Niedriger 5-Minuten-APGAR im Zusammenhang mit einer

Mykoplasmenpneumonie

(Patientenkollektiv aus dem Zeitraum Sept. 88 bis Sept. 89)

Geburtsgewicht <2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Keine Pneumonie	0	26	26
Pneumonie	1	4	5
Σ	1	30	31

FY=0,16

Geburtsgewicht ≥2000 g:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Keine Pneumonie	1	28	29
Pneumonie	0	0	0
Σ	1	28	29

keine Berechnung möglich

Gestationsalter ≤32 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Keine Pneumonie	0	25	25
Pneumonie	1	4	5
Σ	1	29	30

FY=0,17

Gestationsalter ≥33 w:

	5-Min.-APGAR		Σ
	<5	≥5	
Keine Pneumonie	1	30	31
Pneumonie	0	0	0
Σ	1	30	31

keine Berechnung möglich

Tabelle 30a-c: Im Falle einer Pneumonie wurden behandlungspflichtig Keime aus dem Tracheal-aspirat oder dem Rachensekret nachgewiesen. Ausschluß aufgrund unvollständiger Angaben - soweit für die Berechnung erforderlich - zum Geburtsgewicht von einem, zum 5-Min-APGAR von vier Patienten.

3.5.4 Die absolute Anzahl der eosinophilen Granulocyten als Hinweis für eine Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen

Weder bei einem Mykoplasmennachweis noch bei einer manifesten Mykoplasmenpneumonie war die absolute Anzahl der eosinophilen Granulocyten signifikant über 700/nl oder 1000/nl erhöht. Im Falle einer Mykoplasmenpneumonie wiesen etwa gleich viele Patienten eine Anzahl der eosinophilen Granulocyten zwischen 700-1000/nl und über 1000/nl auf. Jedoch auch bei einer oberen Grenze von 700 eosinophilen Granulocyten pro nl assoziierte eine Eosinophilie nicht signifikant mit einer Mykoplasmenpneumonie. (Tabelle 31)

Tabelle 31a: Auf den Mykoplasmennachweis bezogene Berechnung

	Eosinophile/nl				Eosinophile/nl		
	<=700	>700	Σ		<=1000	>1000	Σ
Kein Mpl.-NW	18	24	42	Kein Mpl.-NW	25	17	42
Kol. o. Pneum.	2	10	12	Kol. o. Pneum.	6	6	12
Σ	20	34	54	Σ	31	23	54

FY=0,091
Sensitivität: 0,83
Spezifität: 0,43

P=0,56
Sensitivität: 0,50
Spezifität: 0,60

Tabelle 31b: Auf die Mykoplasmenpneumonie bezogene Berechnung

	Eosinophile/nl				Eosinophile/nl		
	<=700	>700	Σ		<=1000	>1000	Σ
Keine Pneumonie	20	29	49	Keine Pneumonie	29	20	49
Mpl.-Pneum.	0	5	5	Mpl.-Pneum.	2	3	5
Σ	20	34	54	Σ	31	23	54

FY=0,15
Sensitivität: 1,00
Spezifität: 0,41

FY=0,36
Sensitivität: 0,60
Spezifität: 0,59

	Eosinophile/nl				Eosinophile/nl		
	<=700	>700	Σ		<=1000	>1000	Σ
Kein Mpl.-NW	18	24	42	Kein Mpl.-NW	25	17	42
Mpl.-Pneum.	0	5	5	Mpl.-Pneum.	2	3	5
Σ	18	29	47	Σ	27	20	47

FY=0,13
Sensitivität: 1,00
Spezifität: 0,43

FY=0,82
Sensitivität: 0,60
Spezifität: 0,60

(Alle Angaben stammen aus dem Zeitraum Sept.88-Sept.89. Bei Patienten mit einer Pneumonie wurden behandlungspflichtig Keime aus dem Trachealspirat oder Rachen-sekret nachgewiesen. Von 11 Patienten lagen keine Angabe zur absoluten Anzahl der eosinophilen Granulocyten vor.)

3.5.6 Chloramphenicol-Therapie bei vier Neugeborenen mit *Ureaplasma urealyticum*-Pneumonie

3.5.6.1 Fall 1 26. SSW; männlich

Erythromycinresistente *Ureaplasma urealyticum* Stämme

Bei diesem Patienten wurde eine nachgewiesene *Ureaplasma urealyticum* Pneumonie erfolglos mit Erythromycin behandelt und besserte sich erst nach der Gabe von Chloramphenicol.

Der männliche Frühgeborene der 26. Schwangerschaftswoche war wegen vaginaler Blutungen und Decelerationen im CTG per Sectio mit 830 g entbunden und sofort danach intubiert worden. Der 5-Min-APGAR betrug vier. Die mikrobiologische Untersuchung des mütterlichen Zervikalsekrets isoliert *E. coli*-Spezies. Trotz der RDS-Prophylaxe mit Decortilen zeigte die Röntgenaufnahme der Lunge nach drei Tagen ein Atemnotsyndrom IV. Grades. Die intratracheale Surfactantgabe ermöglichte eine ausreichende Oxygenierung. Die Beatmung konnte nach 31 Tagen beendet werden.

Unter dem klinischen Eindruck einer konnatalen Infektion wurde gleich nach der Geburt zunächst ohne Keimnachweis kalkuliert Ampicillin (nach vier Tagen Ersatz durch Cefotaxim), zusammen mit Gentamycin und Erythromycin (33mg/d oral) i.v. gegeben. Aus Blutkultur und Trachealaspirat waren keine Keime anzüchtbar. I/T-Ratio=0,2, das CRP lag im Normbereich, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten betrug 165/nl. Gegen Ende der zweiten Lebenswoche verschlechterte sich der Zustand. Blutkultur und Trachealaspirat blieben steril, jedoch stieg der I/T-Quotient auf 0,36, die absolute Anzahl der eosinophilen Granulozyten auf 1264/nl und die Röntgenaufnahme der Lunge zeigte das Bild einer septischen Pneumonie. Daraufhin wurden Cefotaxim und Gentamycin durch Vancomycin und Ceftazidim ersetzt und Erythromycin abgesetzt. Der Zustand des Kindes besserte sich nicht. Nach einer Woche konnten T-Mykoplasmen aus dem Trachealaspirat isoliert werden. Es erfolgte der Wechsel zur Monotherapie mit Chloramphenicol über 14 Tage. Bei einer Erhaltungsdosis von 25 mg und einem Gewicht von rund 1010 g lag der Chloramphenicolspiegel nach der ersten Therapiewoche bei 18,9 mg/l. Der klinische Zustand des Kindes besserte sich und es waren keine Keime mehr in Blutkultur oder Trachealaspirat nachweisbar (I/T-Ratio und CRP-Wert lagen wieder im Normbereich, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten betrug 1596/nl).

3.5.6.2 Fall 2 28.SSW, 1290 g; weiblich RRinfektion mit erythromycinresistenten Mykoplasmen

Das eutrophe Frühgeborene der 28. Schwangerschaftswoche wurde nach einem vorzeitigen Blasensprung vor 22 Tagen mit 1290 g per Sectio entbunden. Die Kultivierung des mütterlichen Zervikalsekrets züchtete *Proteus* und *Urea-plasma urealyticum*. Nach der Geburt aufgrund des klinischen Eindrucks einer beginnenden Infektion kalkulierte Gabe von Ampicillin, Gentamycin und Ery-thromycin (2,5 mg q 8 h). Aus Blutkultur und Trachealspirat ließen sich keine Keime anzüchten. I/T-Ratio = 0,22, der CRP-Wert lag im Normbereich, die Anzahl der Eosinophilen bei 354/nl. Da sich der klinische Zustand des Kindes im Sinne einer massiven konnatalen Pneumonie rapide verschlechterte wurde am zweiten Tag Erythromycin durch 25 mg Chloramphenicol pro kg Körpergewicht und Tag ersetzt. Drei Stunden nach der Applikation betrug der Serumspiegel 33 mg/l. Die Dosis wurde auf 15 mg reduziert und neun Tage lang gegeben. Der Serumspiegel bewegte sich daraufhin zwischen 21 und 11 mg. Der I/T-Quotient betrug bei Beendigung der Therapie 0,18; der CRP-Serumspiegel lag unter 5 mg/l.

Zu Beginn der vierten Woche wurde bei nun deutlich erhöhtem CRP-Wert auf Vancomycin und Ceftazidim umgesetzt. Im Trachealspirat wurden koagulase-negative Staphylococci aber keine Mykoplasmen gefunden. Letztere dagegen im Rachenabstrich (T-Mykoplasmen und vereinzelt *Mykoplasma hominis*). Das Röntgenbild zeigte Verschattungen eines pneumonischen Infiltrats. Erst eine Woche später konnten T-Mykoplasmen auch aus dem Trachealspirat isoliert werden. Der CRP-Wert betrug 8,0mg/dl, das I/T-Verhältnis 0,31, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten 2574/nl. Jetzt wurde zum zweitenmal Chloramphenicol angesetzt und initial 55 mg, dann dem Serumspiegel angepaßt und nach dessen Einpendeln konstant 37,5 mg einmal täglich 12 Tage lang oral gegeben. Danach lagen CRP- und I/T-Wert wieder im Normbereich, die Zählung der Eosinophilen endete bei 1424/nl. Der Allgemeinzustand des Frühgeborenen besserte sich kontinuierlich.

3.5.6.3 Fall 3 27. SSW; 830 g; männlich, Grey-Syndromm

Dieser Patient war ebenfalls ein eutrophes Frühgeborenes. Seit der 22. Schwangerschaftswoche hatte der Verdacht auf vorzeitigen Blasensprung bei Hydramnion bestanden. Ab der 26. Woche traten vorzeitige Wehen und eine Zervixinsuffizienz auf. Gabe von Amoxicillin. Nach sicherem Blasensprung und Beendigung der Tokolyse konnte das Kind in der 27. Woche mit 830 g spontan geboren werden. Die Lungen waren seitengleich belüftet und grobblasige Rasselgeräusche in geringem Umfang zu

hören. Bei einer I/T-Ratio von 0,47 und einem CRP-Serumspiegel unter 5 mg/dl zunächst intravenöse Applikation von Ampicillin, Gentamycin und Penicillin. Aus der Blutkultur wurden mehrfach resistente *Bacteroides fragilis* angezüchtet. Das Trachealaspirat war steril. Am 5. Tag Wechsel zu Imipenem für 14 Tage, am 9. Tag zusätzlich Vancomycin (12 Tage) und fünf Tage später Ergänzung durch Amicacin (7 Tage) und Cefotaxim (14 Tage). Jetzt konnten aus dem Trachealaspirat koagulase-negative Staphylococccen angezüchtet werden. Feingranuläre Strukturen auf der Thoraxaufnahme erhärteten die Diagnose einer Pneumonie. Der I/T-Quotient betrug jetzt 0,32, die Anzahl der Eosinophilen war von 236/nl auf 1712/nl angestiegen. Kreatinin und der Harnstoff stiegen seit dem 15. Tag bei 1,1 bzw. 20 mg/dl beginnend kontinuierlich. Der Vancomycinspiegel betrug am 20. Tag 27,8 mg/dl. Nachdem vereinzelt *Ureaplasma urealyticum* im Trachealaspirat nachgewiesen werden konnte, wurde am 23. Tag Chloramphenicol bei einem Gewicht von 1180 g mit 15 mg/d angesetzt. I/T-Ratio = 0,21; der CRP-Wert lag im Normbereich, die Anzahl der eosinophilen Granulocyten stieg auf 2240/nl an. Drei Stunden nach der ersten Chloramphenicolgabe lag der Serumspiegel bei 49 mg/l und Chloramphenicol wurde zunächst abgesetzt. Am nächsten Tag war der Chloramphenicolspiegel im Serum nicht gesunken und das Kreatinin auf 2,0 mg/dl, der Harnstoff auf 37 mg/dl angestiegen. Klinisch imponierten generalisierte Ödeme, ein Pleuraerguß und Aszites. Bereits vor zwei Tagen waren sonographisch ausgeprägte extra und intrakraniale Ödeme dargestellt worden. Jetzt zeigte das Abdomensonogramm reichlich intraabdominelle freie Flüssigkeit und Nieren in normaler Größe. Seit der Geburt wiederholt aufgetretene arterielle Hypotonien konnten zunächst mit Volumen, dann mit Dobutamin und zuletzt nur noch mit Adrenalin behandelt werden. Am Tag nach der ersten Chloramphenicolgabe lag der arterielle Druck bei 26/18 mmHg und es wurde mit einer Peritonealdialyse begonnen. Daraufhin sank das Kreatinin bis zum 28. Tag auf 1,8 mg/dl und blieb nach dem 33. Tag unter 0,8 mg/dl. Nach dreieinhalb Tagen war Chloramphenicol nicht mehr im Serum nachweisbar und die Dialyse wurde beendet. Das Hirnsonogramm ließ keine Ödeme mehr erkennen. Der Aszitis bestand noch. Eine sonographische Verschattung in der Leber deutet zunächst auf einem Leberabzeß, konnte aber dann einem Hämatom im Rahmen der septischen Verbrauchskoagulopathie zugeordnet werden. Die Röntgenaufnahme der Lunge zeigte Strukturen einer septischen Pneumonie. Aus dem Trachealaspirat wurden in großer Zahl *Ureaplasma urealyticum* isoliert. I/T-Ratio, CRP-Serumspiegel und die Anzahl der eosinophilen Granulocyten lagen jedoch im Normbereich. Die Blutkultur blieb weiterhin steril. Daraufhin wurde Chloramphenicol mit 7,5 mg/d bei 1080 g wieder angesetzt. Nach drei Stunden betrug der Serumspiegel 5,0 mg/l. Am nächsten Tag wurde die Dosis verdoppelt und nach drei Tagen auf 20 mg/d erhöht. Der Serumspiegel lag jetzt bei 16,5 mg/l und stieg nach fünftägiger Chloramphenicoltherapie auf 21,8 mg/l.

Daraufhin Reduktion der täglichen Chloramphenicoldosis zunächst auf 15 mg/d, dann auf 13 mg/d. Mykoplasmen waren jetzt nicht mehr nachweisbar, dagegen chloramphenicol-sensible koagulase-negative Staphylococcen in der Blutkultur und E. coli sowie Enterobacter im Trachealspirat. Der CRP-Wert betrug 18,1 mg/dl. Gegen die isolierten Keime wurde Gentamycin über neun Tage appliziert. Bei Beendigung der 13-tägigen Chloramphenicoltherapie betrug der Serumspiegel 17,6 mg/l, Mykoplasmen waren weder in der Blutkultur noch im Trachealspirat nachweisbar. I/T-Ratio, CRP-Serumspiegel und die Anzahl der eosinophilen Granulocyten lagen im Normbereich. Im weiteren Verlauf mußte das Neugeborene noch mehrfach wegen rezidivierender bakterieller Pneumonien mit Antibiotika behandelt werden.

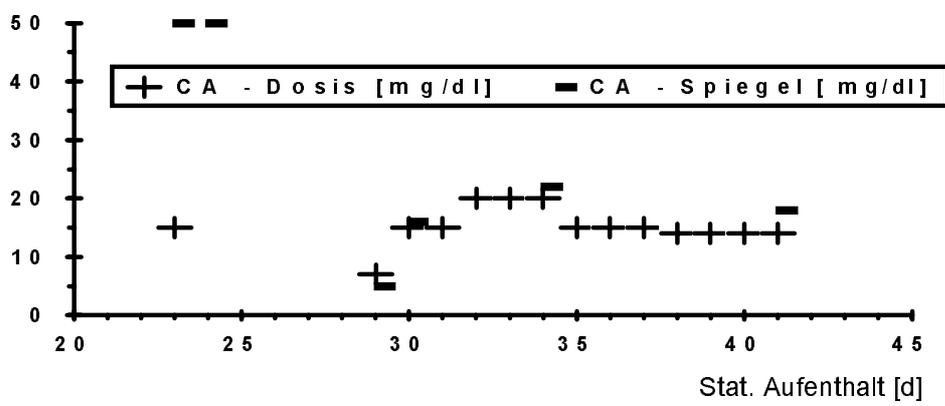


Abb. 15

3.5.6.4 Fall 4 30. SSW; 850 g; weiblich Erythromycinresistenz Bronchopulmonale Dysplasie mit pulmonalem Hochdruck

Die Patientin kam als letzter Drilling mit 850 g durch eine Schnittentbindung zur Welt. Nach einem vorzeitigem Blasensprung bei Cerlage und unter maximaler Tokolyse nicht zu beherrschenden Wehen war die Sektio in der 30. Schwangerschaftswoche unvermeidbar geworden. Fehlende Spontanatmung zwang zur Intubation (APGAR 2/6/8). Kalkulierte Gabe von Gentamycin, Ampicillin und Penicillin. Blutkultur und das Trachealspirat blieben steril. In der ersten Woche Ersatz der Penicilline durch Cefotaxim und Vancomycin (7 Tage) aufgrund erheblich überhöhter I/T- und CRP-Werte (11,4 bzw. 5,95 mg/dl). Ein Atemnotsyndrom IV. Grades erforderte dreimal die intratracheale Applikation von bovinem Surfactant. Da inzwischen aus der Blutkultur mehrfachresistente koagulase-negative Staphylococccen nachweisbar waren, wurde ab dem 11.Tag zusätzlich Amikacin (5 Tage) angeordnet. Wegen anhaltender respiratorischer Probleme mußte vier Tage später Cefotaxim durch Ceftazidim (10 Tage) und Imipenem (10 Tage) ersetzt werden. Am 21.Tag zusätzliche Gabe von Vancomycin für 11Tage. Röntgenologisch wurde eine bronchopulmonale Dysplasie diagnostiziert und im Verlauf der nächsten Woche bildeten sich zunehmend feingranuläre, fleckige Verdichtungen im Sinne einer Pneumonie. Aus dem Trachealspirat wurden vereinzelt Ureaplasma urealyticum isoliert. I/T-Ratio = 0,2. Unter der nun eingeleiteten intravenösen Erythromycintherapie (15 mg q 6 h) besserte sich der Beatmungsbedarf nur vorübergehend. Nach drei Tagen zwangen klinische und röntgenologische Verschlechterung zur Chloramphenicoltherapie mit 25 mg/d bei 1100 g Körpergewicht. Drei Stunden nach der Applikation lag der Serumspiegel bei 22,4 mg/l und blieb während der 20-tägigen Therapie in diesem Bereich. Erythromycin wurde nach einer Woche abgesetzt. Der Allgemeinzustand des Kindes besserte sich. I/T- und CRP-Wert lagen nun zum ersten Mal im Normbereich. Die Entwöhnung vom Respirator war jedoch nicht einfach und die endgültige Extubation erfolgte erst nach insgesamt 23 Tagen Beatmung am 38. Behandlungstag. Eine bronchopulmonale Dysplasie mit einem pulmonalen Hochdruck konnte nur mit mäßigem Erfolg durch Dexamethason, Diuretika und Prazosin behandelt werden, so daß im Alter von 4,5 Monaten bei gutem Allgemeinzustand noch immer die kontinuierliche Gabe von 30-35 % Sauerstoff erforderlich blieb.

4 Diskussion

Ein Vergleich verschiedener Studien über neonatale Infektionen kann aufgrund der Differenzen in den Patientenkollektiven, z.B. in der Beeinträchtigung durch eine Primärerkrankung oder unterschiedliche intensivmedizinische Eingriffe und Techniken und aufgrund differierender Infektionskriterien eher Tendenzen als absolute Unterschiede aufzeigen.

4.1 Konnatale Infektionen

Auf unserer neonatologischen Intensivstation beeinträchtigte eine konnatale Infektion 71 von 492 untersuchten Patienten (14 %).

Placzec et al. (75) dokumentierten die Inzidenz einer konnatalen Sepsis unter Neugeborenen auf der Intensivstation mit 1,7 % (17/1000) bei einem durchschnittlichen Geburtsgewicht der infizierten Patienten von 1410 g.

Demgegenüber betrug die konnatale Sepsisinzidenz in unserem Patientengut 7 % (35/492) bei einem mittleren Geburtsgewicht der betroffenen Kinder von 1870 g. Dieser Wert ist durchaus mit demjenigen bei Tulzer (105) von 5 % (63/1252) vergleichbar. Allerdings waren diese Kinder zur Zeit der Geburt mit durchschnittlich 2,3 kg etwas schwerer und zu einem geringen (nicht angegebenen) Prozentsatz von einer Meningitis ohne Sepsis betroffen.

Unsere relativ niedrige Letalität von 8,5 % (6/71) und das Fehlen septischer Todesfälle ist sicherlich mit auf die besondere personelle und technische Ausstattung eines perinatalen Zentrums zurückzuführen: Auch bei durch Unreife hochsignifikant vital gefährdeten Neugeborenen stieg die Letalität im Falle einer konnatalen Infektion nicht signifikant an. Die oben erwähnten Untersuchungen (1981,1988) beschrieben eine Letalität von 24 % (13/63) bzw. 71 % (12/17) ohne weitere Berechnung des statistischen Zusammenhangs.

Konnatale Infektionen waren für die Neugeborenen deutlich ungefährlicher als nosokomiale Infektionen, deren Letalität zeitweise zwei bis dreimal so hoch lag. Die deutliche Abnahme der Todesfälle konnataler Pneumonien von 21 % (1987) auf 9 % (1989) bei vergleichbarer Reife der betroffenen Neugeborenen ist als eine Auswirkung der verbesserten räumlichen und personellen Situation seit November 88 zu werten. Drei unserer sieben Pneumonien durch B-Streptococccen endeten letal; das sind 50 % aller letalen konnatalen Pneumonien überhaupt. Zwei der betroffenen Kinder wogen über 2500 g, eines unter 1000 g. Naeye und Dellinger fanden dagegen in einer sehr

representativen Untersuchung bei der postmortalen Kultivierung von Material aus den Lungen von 1400 konsekutiv autopsierten Neugeborenen nur in 12,6 % der Fälle B-Streptococccen (67). So bestätigen unsere Befunde zusammen mit früheren Untersuchungen, die eine Letalität zwischen 13 und 55 % für konnatale Pneumonien durch B-Streptococccen dokumentierten, die Gefährlichkeit dieser Erreger auch für Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2500 g (5,10,71,73).

Als häufigste Ursache einer konnatalen Infektion beobachteten wir koagulase-negative Staphylococccen mit 31 % (24/77) und Pseudomonas mit 10 % (8/77), danach B-Streptococccen, E. coli und Staph. aureus mit je 9 % (7/77). Fast die Hälfte der septischen Kinder wiesen koagulase-negative Staphylococccen in der Blutkultur auf (18/37). Der zweithäufigste Keim war E. coli mit 14 % (5/37). Tulzer et al. (40,105) beschrieben für diese Keime ähnliche Häufigkeiten, wobei ihre Keimnachweise aus dem Liquor mit eingingen. Auch Battisti et al. (8) berichteten zunächst über 24 % koagulase-negative Staphylococccen (8/33), 18,18 % B-Streptococccen (6/33) und 9 % Pseudomonaden (3/33) in den Blutkulturen, zwei Jahre später wurden jedoch keine Staphylococccen mehr beobachtet und B-Streptococccen belegten 29 % des Erregerspektrums (5/17). Die Autoren führen als Begründung konsequente Hände- und Hautdesinfektion vor der Blutabnahme mit Jod und Alkohol an (75).

Auf unserer Intensivstation nahmen B-Streptococccen trotz eines leichten Anstiegs seit September 88 nur bei den konnatalen Pneumonien eine führende Rolle ein.

Wir beobachteten keinen eindeutigen Erregerwechsel. Jedoch nahmen Infektionen durch Staphylococcus aureus, E.coli, und Sproßpilze im Verlauf der Jahre 1987 und 1988 deutlich ab und traten 1989 nicht mehr auf. Dies läßt sich zum Teil auch auf die verbesserten hygienischen Bedingungen seit dem Umbau im November 1988 zurückführen. Dagegen steigt seit September 88 tendenziell die Inzidenz von Pneumonien durch B-Streptococccen.

Für very low birthweight-Kinder oder solche mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen bestand ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko. Die getrennte Berechnung für Sepsisfälle und Pneumonien zeigte: Diese Neugeborenen waren vorrangig von einer konnatalen Pneumonie betroffen, während eine Sepsis eher unabhängig vom Geburtsgewicht auftrat.

In den angeführten Studien über konnatale Infektionen wurde ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 1410 g bzw. 2372 g der betroffenen Neugeborenen bei vergleichbarem Gestationsalter dokumentiert (75,105).

Die nachgewiesene Gefährdung Neugeborener für konnatale Infektionen bei Frühgeborenen mit niedrigem 5-Min.-APGAR als Ausdruck eines reduzierten Allgemeinzustandes entsprach unseren Erwartungen.

Unter den aus der Zervix der Mutter isolierten Keimen wurden mit Abstand am häufigsten Mykoplasmen (32 %; 18/56) angetroffen, gefolgt von E. coli und B-Streptococcen (je 16 %; 9/56). Diese Keime verursachten auch häufig eine konnatale Pneumonie, jedoch konnte bei vaginal entbundenen Kindern in keinem Fall aus Tracheal-aspirat oder Blutkultur der gleiche Keim wie in der Zervix der Mutter nachgewiesen werden. Dies ist sicherlich auch in einer mangelhaften Dokumentation auf den Überweisungsformularen begründet. Andererseits könnte das Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen vorzeitigem Blasensprung und konnataler Infektion bei vaginaler Entbindung darauf hinweisen, daß in dem untersuchten Patientenkollektiv Keime aus der mütterlichen Vaginalflora tatsächlich eine untergeordnete Rolle für die Entstehung konnataler Infektionen spielten. Dieser Überlegung steht natürlich die signifikante Assoziation zwischen vorzeitigem Blasensprung und konnataler Infektion gerade bei per Sectio entbundenen Kindern entgegen. Sie war jedoch nur bei Früh- und/oder Mangelgeborenen nachweisbar und es bleibt darüberhinaus offen, ob nicht gerade in dem Kollektiv der per Sectio entbundenen Kinder eher schwächere und anfällige Neugeborenen vertreten sind. Auf der anderen Seite läßt sich unter dem Gesichtspunkt einer Infektion durch Keime aus der Vaginalflora der Mutter auch folgern, daß eine Sectio bei diesen Kindern eine Infektion nicht verhindert. Breit angelegte Studien, die sich nicht nur auf Intensivstationen beschränken, berichten für B-Streptococcen von Transmissionsraten zwischen 29-72 % (5,7,10) und für die Kolonisation des Neugeborenen mit Mykoplasmen von 45-100 % (80,84,85). Insbesondere bei Frühgeborenen und nach einem vorzeitigem Blasensprung wurde eine Kolonisation mit Mykoplasmen signifikant häufiger beobachtet (84,85). Dies ließ sich in unserem Kollektiv nicht reproduzieren, obwohl 19/23 mit Mykoplasmen kolonisierte Kinder vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Nur bei einem der genannten 23 Patienten, der nach vorzeitigem Blasensprung per Sectio entbunden worden war, waren T-Mykoplasmen sowohl aus dem Zervikalsekret der Mutter als auch aus dem Trachealsekret isoliert worden. Ähnlich wie in anderen Untersuchungen (14,45,49) war Unreife des Neugeborenen, bei uns ab einem Geburtsgewicht unter 2000 g oder einem Gestationsalter unter 32 SSW, signifikant häufiger mit einer Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen verbunden. Eine Kolonisation mit Mykoplasmen gefährdete Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g signifikant für eine manifeste Mykoplasmenpneumonie. Insgesamt betrug die Kolonisationsrate rund 24 % (16/66) und liegt damit in der Größenordnung ähnlicher Untersuchungen (45,84,85). Ureaplasma urealyticum erwies sich zusammen mit B-Streptococcen, Pseudomonas und koagulase-negativen Staphylococcen als einer der häufigsten Erreger einer konnatalen Pneumonie.

Neben dem Nacheis aus Trachealspirat oder Rachenabstrich werden in der Literatur Mykoplasmenachweise, insbesondere bei Frühgeborenen, sowohl aus der Blutkultur (14,108,109) als auch aus dem Liquor beschrieben (110). Einer Mykoplasmen-Meningitis geht in zwei Drittel der Fälle eine Bacteriämie voraus. Sie kann aber auch lediglich zusammen mit einer Kolonisation im Nasenrachenraum auftreten (14). Wir untersuchten nur bei einzelnen, klinisch kritischen Patienten auch die Blutkultur auf Mykoplasmen und isolierten in keinem dieser Fälle den gesuchten Erreger. Likitnikul et al. (54) wiesen bei keinem der Kinder im Alter zwischen 3 und 90 Tagen mit dem Verdacht auf eine Sepsis Mykoplasmen aus dem Blut oder dem Liquor nach, jedoch wurden diese Patienten erst Tage nach der Geburt in die Studie aufgenommen. Außerdem fehlen Angaben ihres Gestationsalters und Geburtsgewichtes als die von Waites et al. erkannten Risikofaktoren für eine manifeste Mykoplasmeninfektion. Aber allein schon aufgrund des Alters der Patienten und der späten stationären Aufnahme ist dieses Patientenkollektiv nicht mit dem einer Neugeborenen-Intensivstation wie bei der oben angeführten Studie von Waites et al. mit einem Frühgeborenenanteil bei 84 % vergleichbar. Zusätzlich ist bei dem Vergleich der zitierten Untersuchungen zu berücksichtigen, daß in dem von Waites untersuchten Patientengut die meisten Patienten aus medizinisch und hygienisch mangelhaft versorgten sozialen Schichten stammten und 31 % der Mütter mit einer klinisch manifesten Vaginitis zur Geburt ihres Kindes aufgenommen wurden.

Einen weiteren Aspekt im Hinblick auf das Infektionsrisiko des Kindes durch Mykoplasmen in der Zervix der Mutter bietet folgende Beobachtung von Surin et al.: Sie isolierten Mykoplasmen im Rachenabstrich des Kindes nur im Falle eines Mykoplasmenachweises von der Placenta, also einer manifesten Mykoplasmen-Chorioamnionitis, nicht jedoch, wenn lediglich ein Mykoplasmenachweis aus dem Zervikalsekret vorlag (93). Unter diesen Gesichtspunkten ist die Gefährdung unserer Neugeborenen durch eine Mykoplasmen-cervicitis der Mutter eher gering einzuschätzen. Da außerdem weniger als ein Drittel (5/16) der kolonisierten Kinder eine manifeste Pneumonie entwickelte, die jedoch nie letal endete, und Mykoplasmen in der Blutkultur auch bei Frühgeborenen nicht nachgewiesen werden konnten, erscheint die Erweiterung der kalkulierten Antibiotikatherapie nach der Geburt um Erythromycin nicht gerechtfertigt. Im Einzelfall können jedoch, wie auch von Waites et al. beobachtet (109,110) sogar erythromycinresistente Mykoplasmen therapeutische Probleme bereiten. In diesen Fällen wirkt Erythromycin in vitro zwar noch bacterizid, die erforderliche minimale Hemmkonzentration würde in vivo jedoch zu nicht mehr tolerierbaren Nebenwirkungen führen. Chloramphenicol ist in diesen Fällen in der üblichen Dosierung unter Serumspiegelkontrollen ein wirksames Reserveantibiotikum.

Neben der möglichen Erythromycinresistenz sollten Infektionen durch Mykoplasmen wegen zusätzlicher pulmonaler Komplikationen, insbesondere bei Risikopatienten, nicht unterschätzt werden. Cassel et al. konnten Mykoplasmenpneumonien bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g zu einem Sauerstoffbedarf von länger als 28 Tagen im Sinne einer chronischen Lungenerkrankung assoziieren (14). Waites et al. beschrieben drei Fälle von Mykoplasmenpneumonie oder Sepsis mit anhaltendem pulmonalen Hochdruck ohne Nachweis von β -hämolyisierenden Streptococcen, einer Zwerchfellhernie oder anderen für pulmonalen Hochdruck bekannten Ursachen (109). Der ursächlich für die persistierende pulmonale Hypertonie diskutierte chronische Sauerstoffmangel des Feten läßt auch an eine Plazentainsuffizienz aufgrund einer Mykoplasmen-Chorioamnionitis denken. Jedoch lag bei keinem der Kinder das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile.

In einzelnen Fällen konnten wir ähnliche Coinzidenzen beobachten: Alle fünf VLBW-Kinder (Geburtsgewicht <1500 g) mit behandlungspflichtigen Mykoplasmenpneumonien benötigten zusätzlich Sauerstoff (Intubation, Maske oder Nasensonde) länger als 28 Tage. Drei der zehn Patienten mit manifesten Mykoplasmenpneumonien fielen durch einen persistierenden pulmonalen Hochdruck auf. Kein Neugeborenes war für sein Alter zu leicht, zwei wurden termingerecht geboren, eines von ihnen mit einer Zwerchfellaplasie und hypoplastischer linker Lunge. Beta-hämolyisierende Streptococcen konnten bei diesen Patienten nicht nachgewiesen werden.

Chlamydien sind mit etwa 7 % (3/40) ebenfalls nicht unwesentlich am Erregerspektrum konnataler Pneumonien beteiligt. Die dazugehörige Inzidenz von 1,5% (3/198) ist mit den Angaben aus der Literatur (0,6-1,2 %) vergleichbar (84,86,87)

4.2 Nosokomiale Infektionen

Die Inzidenz einer nosokomialen Infektion, diagnostiziert durch einen behandlungspflichtigen Keimnachweis aus Blutkultur oder Trachealaspirat, betrug für unsere Intensivstation 12,6 % (62/492) gegenüber rund 5 % in anderen Untersuchungen (31, 39). Die Unterschiede könnten zum Teil auf den größeren Anteil von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g in unserem Patientengut zurückzuführen sein (etwa 50 % gegenüber etwa 45 % bzw. 35 % in den zitierten Untersuchungen). Eine ähnliches Verhältnis der Inzidenzen ergibt sich auch bei der nosokomialen Sepsis: Etwa 9 % (44/492) in unserer Studie gegenüber 3-5 % in anderen Untersuchungen (39,75). Faix et al. (24) bestimmten ihre nosokomiale Sepsisrate jedoch mit 14,84 %. Ein Vergleich der Geburtsgewicht- oder Gestationsaltersverteilung war aufgrund fehlender Angaben nicht möglich.

Niedriges Geburtsgewicht ist schon lange als wichtigster Risikofaktor für eine neonatale Infektion bekannt. Die kritische Grenze wird in unterschiedlichen Untersuchungen zwischen 1500 und 2500 g gezogen (13,31,39,51). In unserem Patientenkollektiv assoziierte ein Geburtsgewicht unter 2000 g signifikant mit einer nosokomialen Infektion.

Ab November 1988 konnten die hygienischen Bedingungen durch neue Räumlichkeiten und die pflegerische sowie ärztliche Personalbesetzung deutlich verbessert werden. Die gleichzeitige Einführung eines ärztlichen Schichtdienstes ermöglichte kontinuierlich intensive Beobachtung und Betreuung. Außerdem reduzierten wir seit diesem Zeitpunkt den Abstand für die Desinfektion der Beatmungsschläuche auf 2-3 Tage. Diese Maßnahmen trugen 1989 wesentlich zu der mit 7 % (10/139) um 50 % niedrigeren Infektionsrate gegenüber den Vorjahren bei. Außerdem konnten viele Frühgeborene zur weiteren Betreuung auf eine benachbarte Station verlegt und der durchschnittliche stationäre Aufenthalt 1989 bei vergleichbaren Patientenzahlen um 50 % reduziert werden. Dadurch stand zusätzlich zu dem verbesserten Personalschlüssel jedem Patienten mehr Pflegezeit zur Verfügung. Die Bedeutung der Relation von Patientenzahl zur Anzahl der Pflegekräfte für die Versorgung von gesunden oder besonders gefährdeten Neugeborenen wurde unter anderem von Haley et al. (35) herausgearbeitet: Insbesondere Staphylococceninfektionen können sich bei Personalmangel, unter anderem auch durch bei der Arbeitsbelastung zu kurz kommender Händedesinfektion, vermehrt ausbreiten. Das Infektionsrisiko steigt auch, wenn nicht jedem Neugeborenen eine Mindestanzahl an Quadratmetern zur Verfügung steht. Goldmann et al. beschrieben eine Senkung der nosokomialen Infektionsrate von 5,2 % auf 0,9 % nach einer Verbesserung

der Personalsituation um 50 % und einer Zunahme der Fläche pro Neugeborenem von 3,2 m² auf 13 m² (31).

Die Letalität des gesamten Zeitraumes betrug 14,5 % (9/62). Sie liegt damit etwa doppelt so hoch wie die Letalität der Patienten ohne Sekundärinfektion (35/430). Wie in früheren Erhebungen belegt dies die Bedeutung einer neonatalen Infektion für die Neugeborenensterblichkeit (13,31,42,49,51). Nosokomiale Infektionen, insbesondere Pneumonien, verliefen in unserem Patientengut bei einem Gestationsalter unter 32 Wochen signifikant häufiger letal. (Tab. 18). Jason (41) unterschied nicht zwischen konnatalen und nosokomialen Infektionen und fand einen zunehmenden Anteil der septischen Kinder unter den Todesfällen. In unserem Patientenkollektiv betraf eine Pneumonie die Neugeborenen fast ebenso häufig wie eine Sepsis (1,05:1), jedoch betrug die Letalität der Pneumonien fast das Dreifache (2,8:1). Da außerdem kein Kinder mit einer konnatalen Sepsis starb, waren unsere Patienten im Gegensatz zu der erwähnten Studie eindeutig häufiger von letal verlaufenden Pneumonien bedroht.

11 % der nosokomialen Sepsisfälle verliefen letal (5/44). Die Letalität der Patienten mit mehreren Sekundärinfektionen lag nicht wesentlich über derjenigen von Patienten mit nur einer Sekundärinfektion. Die oben genannten Studien beschrieben eine Letalität von 39 % (39) und 20 % (24).

Bei einer nosokomialen Infektion isolierten wir am häufigsten koagulase-negative Staphylococccen (38 %; 51/132), Pseudomonasspezies (17 %; 22/132), Acinetobacter und Staphylococcus aureus. Gegenüber zwei Studien aus den Jahren 1976 und 1981 fiel der geringe Anteil von E.coli und Klebsiellen auf (31,39). Auch wir beobachteten keine late-onset Infektion durch B-Strepto-cocccen.

Alle Erregerspecies traten in dem September 87 folgenden Jahr deutlich häufiger auf (Abb. 8). Signifikant mehr Neugeborene infizierten sich während des stationären Aufenthaltes und mußten dann vor allem eine Pneumonie bekämpfen (Tab. 20). Das Patientenkollektiv unterschied sich jedoch nicht signifikant in Bezug auf Gestationsalter oder Geburtsgewicht an den oben berechneten Grenzen, oder der Notwendigkeit von ZVK oder einer Intubation länger als 5 Tage. Dagegen wurden deutlich mehr extrem unreife Kinder mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen aufgenommen. Wohl auch aus diesem Grunde blieben signifikant mehr Patienten länger als vier Wochen. Sieben der neun Todesfälle bei nosokomialen Infektion fielen in das Jahr ab Oktober 87. Die Letalität betrug 21,2 % (7/33).

Eine Erklärung für die erhöhte Infektionshäufigkeit liegt zunächst in der ausgeprägten Unreife dieses Patientenkollektivs. Zum anderen begannen im Herbst 1987 Umbaumaßnahmen, die zu der erwähnten Verbesserung der hygienischen Bedingungen ab

November 1988 beitrugen. Insbesondere bietet jedoch die Erneuerung der Beatmungsschläuche an jedem 3.-4.Tag seit diesem Zeitpunkt zusammen mit der Tatsache, daß in dem genannten Zeitraum ein erst im Nachhinein erkannter Defekt der Waschmaschine bei der Desinfizierung der Beatmungsschläuche vorlag, eine wegweisende Erklärung für die Häufung der Pseudomonas- und Acinetobacternachweise und ihre völlige Abwesenheit im Jahr 1989. Die gerade nur 1988 beobachtete Zunahme von Gentamycinresistenten Pseudomonasstämmen könnte zum einen mit auf den erwähnten generellen Anstieg der Keimhäufigkeiten zurückzuführen sein. Andererseits wäre natürlich die erhöhte Inzidenz auch durch die vermehrte Resistenz erklärbar. Dagegen spricht jedoch - bei Fortführung der Therapie mit Gentamycin als Antibiotikum der ersten Wahl - die deutliche Abnahme sowohl der Inzidenz als auch der Resistenz von Pseudomonaspezies in dem folgenden Jahr.

Die Zunahme der Infektionen durch koagulase negativen Staphylococccen könnte mit in der seit 1987 steigenden Resistenz gegen Cefazolin als Antibiotikum der ersten Wahl begründet sein.

Eine Beatmung länger als 5 Tage erwies sich hochsignifikant als Risikofaktor für mindestens eine nosokomiale Pneumonie. Bei 27 von 89 Langzeit beatmeten traten insgesamt 55 Pneumonien auf, entsprechend einer Inzidenz von 30 % und einer Infektionsrate von 62 % . Als ursächliche Erreger wurden Pseudomonaden (23 %; (15/64) fast ebenso häufig wie Staphylococcus epidermidis (22 % [14/64]) isoliert. Acinetobacter und Sproßpilze lagen an dritter (16 %, 10/64) und vierter Stelle (14 %, 9/64). Auch Lenoir et al. (53) weisen auf die Bedeutung von Staphylococccen und Pseudomonas bei intubierten Neugeborenen hin; Faix et al.(24) beobachteten bei ihnen am häufigsten Candida- oder Enterococccen-Pneumonien.

Nimmt man die Patienten mit Pneumonien ohne Langzeitbeatmung hinzu, verändert sich das Erregerspektrum nicht wesentlich. Auch bei den Pneumonien fällt gegenüber den oben erwähnten Studien der geringe Anteil von E.coli und Klebsiellen auf. Dagegen waren Sproßpilze oder Staphylococcus epidermidis dort ohne Bedeutung.

Aus der Blutkultur isolierten wir koagulase-negative Staphylococccen mit 64 % (38/60) und Staphylococcus aureus mit 12 % (7/60) deutlich häufiger als Streptococccen oder gramnegative Keime. Ähnliche Erregerspektren dokumentierten auch andere Studien (28, 75,105), die insbesondere immer wieder die Priorität der koagulase-negativen Staphylococccen als Ursache von Bacteriämien bei low birthweight Kindern bestätigen (72).

Die Anlage des Nabelarterienkatheter an sich stellte kein signifikantes Infektionsrisiko dar (Tab. 16). Nach einer Liegedauer von mehr als drei Tagen mußte

jedoch vor allem bei Früh- und/oder Mangelgeborenen signifikant häufiger aufgrund einer erwiesenen Sepsis antibiotisch therapiert werden.

Dagegen barg schon die Anlage eines Silastic-ZVK an sich signifikant das Risiko einer Sepsis: 34 der 44 Patienten mit nosokomialer Sepsis erhielten einen ZVK. Damit beträgt die Inzidenz einer Sepsis bei Patienten mit ZVK 25 % (34/135). Die Liegedauer des Silastic-ZVK über mehr als 6 Tage erhöhte zusätzlich signifikant das Infektionsrisiko (Tab. 17). Da zumeist über den ZVK ernährt wurde, ist auch das Infektionsrisiko der intravenösen Ernährung per se zu berücksichtigen. Dies könnte mit die geringere Gefährdung durch den Nabelarterienkatheter erklären, über den keine Nährstoffe zugeführt wurden.

Koagulase-negative Staphylococci verursachten in 66 % (29/44) eine Kathetersepsis (ZVK), deutlich seltener Staphylococcus aureus (6/44) und Pseudomonas (5/44), (14 und 11 %) (Abb. 11). Eine ähnliche Verteilung der Häufigkeiten dieser Keime ermittelten wir aus den Blutkulturen bei liegendem NAK.

Das Infektionsrisiko durch einen ZVK belegten auch Faix (24) und Noel (69) und insbesondere für eine Staphylococcus epidermidis-Sepsis Peters (74) und Vogel (107). Diese Erreger haften an der Katheteroberfläche und zerstören sie relativ unabhängig von der Zusammensetzung des Kathetermaterials, wobei Mucopolysaccharide produziert werden, die die Keime einhüllen. Dies läßt sie besser am Katheter haften, erschwert den mikrobiologischen Nachweis, mindert die Wirksamkeit der Antibiotika und macht eine Aktivierung der Immunabwehr unwahrscheinlicher.

Die beschriebene Sepsisinzidenz von etwa 37 % (7/19) für ZVK-Patienten lag bei mehr als doppelt so langer durchschnittlicher Liegedauer (17 Tage) deutlich über derjenigen in unserem Patientengut (25 %; 34/135).

In den 70iger Jahren besiedelte ein Neugeborenes zwar häufig Staphylococcus epidermidis, eine Infektionsgefahr ging jedoch insbesondere von einer Kolonisation mit gramnegativen Keimen, vor allem E. coli oder Klebsiellen, und Staphylococcus aureus aus (32,100). Erst seit Beginn der achtziger Jahre gefährdet zunehmend die Kolonisation mit pathogenen Species koagulase-negativer Staphylococci das Neugeborene. In diesem Zusammenhang stellte sich wiederholt die Frage nach Möglichkeiten der Unterscheidung zwischen Kontamination und Infektion im Falle eines Keimnachweises (17,23,72,69). Versuche bei Staphylococcus epidermidis zwischen pathogenen Keimen und harmlosen Kommensalen zu differenzieren, waren weder durch Species oder Sensibilität für Antibiotika noch aufgrund der Produktion bestimmter Mucopolysaccharide oder einer Plasmidanalyse erfolgreich (101). Denn auch Faktoren des Kindes gehen in die Manifestation einer Kathetersepsis ein: Die allgegenwärtigen Staphylococci können durch Hautverletzungen, z.B. am Nabel, nach der Beschneidung,

entlang von intravenösen Zugängen oder nach Manipulationen im Rachen, leichter in den Organismus eindringen. Zusätzlich reagieren die polymorphkernigen Leukocyten beim Neugeborenen und insbesondere bei unreif Geborenen aufgrund verminderter Konzentrationen an chemo-taktischem Faktor und Komplement träger und mit verminderter Affinität zu dem Fremdeiweis.

Die quantitative Auswertung der Blutkultur bietet zusammen mit dem klinischen Bild einen naheliegenden und vielversprechenden Ansatz (23,101).

Seit ca. 10 Jahren wurde wiederholt über das Auftreten von Methicillin- oder Gentamycin-resistenten koagulase-negativen Staphylococcen mit einem Anteil zwischen 10 und 40 % berichtet. (78,69). Während der Resistenz gegen Gentamycin eine Plasmid-vermittelte enzymatische Phosphorylierung, Adenylierung und Acetylierung zu Grunde liegt, handelt es sich bei der Resistenz gegen Methicillin um eine intrinsische Resistenz, die aufgrund einer Permeabilitätsbarriere das Eindringen des Methicillins zu seinem Wirkort in der Zellwand verhindert. Im Falle einer Resistenz von Staphylococcus epidermidis gegen ein β -Lactamase stabiles Penicillin ist stets mit einer Kreuzresistenz gegen Cefalosporine zu rechnen. Während auf unserer neonatologischen Intensivstation 1987 nur ca. 20 % der für eine Infektion verantwortlichen koagulase-negativen Staphylococcen gegen Cefazolin resistent waren, hatte sich dies Verhältnis bis 1989 beinahe umgekehrt (ca. 70 % [12/17]). Da zusätzlich bei der Beurteilung des Cefalosporin-Antibiogramms mit Heteroresistenzen im Sinne einer in vitro nicht erfaßten resistenten Subpopulation zu rechnen ist, darf die Resistenzlage dieser Keime keinesfalls unterschätzt werden. Auch Noel et al. (69) dokumentierten für Staphylococcus epidermidis eine Resistenz gegen ein Cephalosporin mit geringer beta-Lactamase-Stabilität von etwa 74 %; sogar eine 90 %ige Resistenz gegen Cefotaxim wurde berichtet (107). Vancomycin ist in diesen Fällen das Mittel der Wahl, dessen Wirksamkeit in Kombination mit einem Aminoglykosid noch gesteigert werden kann. Jedoch sind auch schon vancomycinresistente Staphylococci epidermidis-Stämme in der Peritonealfüssigkeit von Patienten mit kontinuierlicher Peritonealdialyse beobachtet worden(90).

4.3 I/T und CRP als Indikatoren einer neonatalen Infektion

Nicht wenige Untersuchungen belegen für den Zusammenhang zwischen einem CRP-Wert von mehr als 0,8 mg/dl und einer neonatalen Sepsis eine Sensitivität zwischen 100 und 61 % (50,65,97) bei einer Spezifität zwischen 98 und 88 % (50,56,61,66).

Für die Sensitivität der I/T Ratio als Indikator einer Sepsis beim Neugeborenen wurden Werte zwischen 100-75 % beobachtet (16,46,65,57,97). Die Spannweite dieser Angaben erklärt sich zum Teil aus leichten Unterschieden bei der Festlegung des oberen Normwertes und der Infektionskriterien. Insbesondere Patienten mit einem durch Klinik oder andere Laborparameter begründeten Verdacht auf eine Infektion, aber ohne Keimnachweis lassen verschiedene Bewertungen offen. In unserem Patientengut lag die Sensitivität einer pathologischen I/T-Ratio oder eines CRP-Anstiegs im Falle einer konnatalen oder nosokomialen Infektion bei 85 % und reihte sich damit in den mittleren Bereich der zitierten Streuung in der Literatur ein. Wie Mathers et al. zeigen konnten, steigt der CRP-Wert erst im Verlauf von 12-24 h nach dem Auftreten von Symptomen einer neonatalen Sepsis und erst nach dem Anstieg der I/T-Ratio deutlich an (61). Dies blieb in unserer Auswertung jedoch ohne Einfluß auf die Sensitivität, da wir den höchsten CRP-Wert vom ersten oder dritten Tag nach dem Ansetzen der Antibiotika berücksichtigten. Wir beobachteten keinen wesentlichen Unterschied der Sensitivität bei konnatalen und nosokomialen Infektionen, bei unreifen Neugeborenen lag sie tendenziell etwas höher. Dagegen sank unsere Spezifität bei unreifen Kindern und insbesondere bei konnatalen Infektionen unter 50 %, während sie bei nosokomialen Infektionen von Patienten mit einem Geburtsgewicht über 1000 g oder einer Geburt nach der 32. Woche über 80 % betrug. Eine Erklärung hierfür könnte folgende Beobachtung von Monroe et al. bieten: Sie wiesen ein Absinken der mittleren I/T Ratio von 0,16 auf 0,12 innerhalb der ersten fünf Lebenstage nach, denn gerade in dieser Zeit befinden sich überproportional viele Vorstufen der Granulozyten im Blut (65).

Vor allem aber dürften auch nichtinfektionsbedingte Ursachen, die gerade auf einer neonatalen Intensivstation überdurchschnittlich oft vertreten sind, eine wesentliche Rolle spielen. Hierfür spräche auch die zunehmende Spezifität bei reiferen oder schwereren Neugeborenen, bei denen eher weniger nichtinfektiösen

Komplikationen auftreten. Die oben angeführten Autoren berechneten für Atemnotsyndrom, vorzeitigen Blasensprung, 5-Minuten-Apgar <5 oder eine Hämolyse Wahrscheinlichkeiten zwischen 18 und 48 % für einen Anstieg der I/T-Ratio ohne Anzeichen einer Infektion. Auch Fieber oder Hypertension der Mutter während der Geburt oder eine sehr anstrengende Entbindung können in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen (65). Für einen CRP Anstieg als unspezifische Antwort auf einen Zell oder Gewebsuntergang sind ebenfalls die verschiedensten Auslöser denkbar, z.B. eine Hirnblutung oder eine Hämolyse. Andererseits muß bei Frühgeborenen aufgrund der unreifen Leberfunktionen mit einer verminderten CRP-Synthese gerechnet werden. Eine getrennte Analyse von CRP und I/T Ratio, die theoretisch abweichende Werte ergeben könnte, war aufgrund des Studiendesigns nicht möglich. Speer et al. (97) beobachteten durch die Hinzunahme des CRP eine höhere Sensitivität.

Gerade bei Früh- und Mangelgeborenen wird man eher auf eine hohe Sensitivität Wert legen und eine im Zweifelsfall nur kalkulierte Behandlung zum Schutz vor infektionsbedingten Komplikationen in Kauf nehmen. Auf jeden Fall sollte der Nutzen gegen die Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie abgewogen werden, die von der direkten Toxizität über Anzüchtung von Resistenzen bis zu vermehrten Bluttransfusionen aufgrund der nötigen Spiegelbestimmungen reichen.

5 Zusammenfassung

5.1 Konnatale Infektionen

5.1.1 Inzidenz und Letalität, Erregerhäufigkeit, Erregerwechsel

In dem Zeitraum von Januar 1987 bis September 1989 betrug die Inzidenz konnataler Infektionen auf der neonatologischen Intensivstation 14 % (n=492); die Letalität der betroffenen Neugeborenen 8,5 % (n=71). Keiner der Patienten mit konnataler Sepsis starb. Die Letalität konnataler Pneumonien konnte im Verlauf des untersuchten Zeitraumes von 19 % auf 7 % gesenkt werden. Ebenso wie das Fehlen von E. coli-Infektionen ist dies sicherlich mit auf die deutlich verbesserte räumliche und personelle Situation seit November 1988 zurückzuführen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Letalität und konnataler Infektion errechnete sich jedoch nicht.

Der am häufigsten aus Blutkultur oder Trachealaspirat nachgewiesene Erreger waren koagulase-negative Staphylococci (31%), gefolgt von Pseudomonas (10 %), B-Streptococci, E. coli und Staphylococcus aureus (je 9 %) (n=77).

In dem ersten Jahr der prospektiven routinemäßigen Untersuchung von Trachealaspirat oder Rachenabstrich auf Mykoplasmen und Chlamydien erwiesen sich die atypischen Erreger mit 27 % noch vor B-Streptococci und Pseudomonas (je 18 %) als die häufigste Ursache einer konnatalen Pneumonie (n=22).

Ein eindeutiger Erregerwechsel zeichnete sich nicht ab. Die Hälfte der Patienten mit B-Streptococci-Pneumonie starb.

5.1.2 Infektionsrisiken

Ein Geburtsgewicht <2000g oder eine Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche bedeutete für das Neugeborene ein signifikantes Infektionsrisiko

Der Nachweis pathogener Keime aus dem Zervixabstrich der Mutter (46/465) assoziierte nicht signifikant mit dem Auftreten einer konnatalen Infektion.

Ein Blasensprung mehr als 12 h vor der Geburt disponierte vaginal entbundene Kinder nicht signifikant für eine Infektion. Eine Sectio vor der 33. Schwangerschaftswoche vermied nur bedingt eine Infektion.

5.2 Nosokomiale Infektionen

5.2.1 Inzidenz und Letalität, Erregerhäufigkeit, Erregerwechsel

Die Inzidenz betrug 12,6 % (62/492). In 38 % (24/62) kam es zu Rezidiv-infektionen. Die Letalität lag bei 14,5 %. Eine vitale Gefährdung ging signifikant nur für Frühgeborene (≤ 32 SSW) von einer Pneumonie aus.

Die häufigsten Erreger in Blutkultur oder Trachealsekret waren koagulase-negative Staphylococccen (39 %), Pseudomonas (16 %), Acinetobacter (9 %), sowie Enterococccen und E. coli (4-5 %); (n=132).

In dem Jahr ab September 87 stieg bei ausgeprägter Unreife, dem Beginn der Umbaumaßnahmen und einem zunächst unbemerkten Defekt bei der maschinellen Desinfektion der Beatmungsschläuche signifikant die Inzidenz nosokomialer Infektionen. Jede Erregerspezies trat häufiger auf. Der Anteil der Risiko-patienten unterschied sich nicht.

Der Abschluß der Umbaumaßnahmen zur Verbesserung der räumlichen und hygie-nischen Bedingungen, die Einführung des ärztlichen Schichtdienstes und eine erweiterte pflegerische Personalbesetzung führte 1989 zu einer Senkung der Inzidenz um ca. 50 %.

5.2.2 Infektionsrisiken

Ein Geburtsgewicht unter 2000 g oder ein Gestationsalter unter 33 Wochen gefährdete Neugeborenen signifikant für mindestens eine nosokomiale Infektion. Bei den Neugeborenen mit einer Langzeitbeatmung über mehr als 5 Tage traten nosokomiale Pneumonien mit einer Inzidenz von 30 % und unabhängig von Geburtsgewicht oder Gestationsalter überzufällig häufig auf. Die häufigste Ursache waren Pseudomonas oder koagulasenegative Staphylococccen (23 %; 22 %). Bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht assoziierte ein Atemnotsyndrom signifikant mit einer nosokomialen Infektion. Ein Nabelarterienkatheter erwies sich erst nach einer Liegedauer von mehr als drei Tagen insbesondere für Früh- und/oder Mangelgeborene als signifikantes Sepsisrisiko. Der zentrale Silastic-Venenkatheter gefährdete Neugeborene unabhängig von der Liegedauer. Die Kathetersepsis verursachten in 66 % der Fälle koagulase-negative Staphylococccen.

5.3 Resistenzen gegen Antibiotika der ersten Wahl

Koagulase-negative Staphylococci werden zunehmend gegen Cefazolin resistent. 1988 trat vorübergehend eine Gentamycinresistenz der Pseudomonaspezies auf.

5.4 CRP und I/T als Indikator für neonatale Infektionen

Pathologisches CRP oder I/T stellte vor allem bei Frühgeborenen einen zwar sensitiven (0,9) aber wenig spezifischen (0,3) Indikator für eine konnatale Infektion dar. Zuverlässiger wiesen die Parameter, insbesondere bei reiferen Neugeborenen, mit einer Sensitivität von 0,82 und einer Spezifität von 0,85 auf eine nosokomiale Infektion hin.

5.5 Mykoplasmen-Infektionen

In dem ersten Jahr der prospektiven, routinemäßigen Untersuchung von Trachealsekret oder Rachenabstrich auf Mykoplasmen und Chlamydien isolierten wir diese atypischen Erreger noch häufiger als B-Streptococci (16 %) und Pseudomonas (14 %) bei 19 % der Neugeborenen mit manifester Pneumonie.

Bei einer Kolonisationsrate von 22 % erkrankte weniger als ein Drittel an einer manifester Pneumonie, die in keinem Fall letal endete. Die generelle Ergänzung der postnatalen kalkulierten Antibiotikatherapie um Erythromycin erscheint nicht gerechtfertigt. Geburtsgewicht <2000 g oder Gestationsalter <32 w disponierten signifikant für eine Mykoplasmenpneumonie.

Eine Eosinophilie mit Werten über 1000/nl assoziierte nicht signifikant mit einer Kolonisation oder Infektion durch Mykoplasmen .

6 Literaturverzeichnis

- 1 Ablow R; Discoll S; Effman E: A comparison of early onset group B streptococcal infection and the respiratory distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med*, 294 (1976): 65-67
- 2 Alexander ER; Harrison HR: Role of *Chlamydia trachomatis* in perinatal infection. *Rev Infect Dis*, 5 (1983): 713-9.
- 3 Attenburrow AA; Barker CM: Chlamydial pneumonia in the low birthweight neonate. *Arch Dis Child*, 60,(1985): 1169-72.
- 4 Baker CJ: Group B Streptococcal infections in neonates. *Pediatrics in review* 1979: 5-13.
- 5 Baker CJ; Barret FF: Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr*, 83 (1973): 919-925.
- 6 Baker CJ; Barret FF; Gordon RC; Yow MD: Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: A study of 33 infants. *J Pediatr*, 82 (1973): 724-729.
- 7 Baker CJ; Edwards MS : Group B streptococcal Infections. Remington JS; Klein JO (eds) :*Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, Saunders; Philadelphia 1990 : 742.
- 8 Battisti O, Mitchinson R, Davies PA: Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*, 56 (1981): 775-778.
- 9 Berman SM; Harrison HR; Boyce WT; Haffner WJ; Lewis M; Arthur JB: Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis. Association with prenatal cervical *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* infections. *JAMA*, 257 (1987): 1189-94.
- 10 Boyer KM; Gotoff SP: Prevention of early onset group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*, 314 (1986): 1665-9.
- 11 Brasfield DM; Stagno S; Whitley RJ; Cloud G; Cassell G; Tiller RE: Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, *Chlamydia*, *Pneumocystis*, and *Ureaplasma*: follow up. *Pediatrics* 79 (1987): 76-83.
- 12 Brunner H; Bredt W; Schiefer HG; Krauss DH; Weidner W; Pelz K: Isolierung und Identifizierung von Mykoplasmen und Chlamydien. *Zbl Bakt Hyg*, 270 (1989):470-486.
- 13 Buetow KC; Klein SW; Lane RB: Septicemia in premature infants. *Am J Dis Child*, 110 (1965):29-41.

- 14 Cassel GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Stagno S, Cutter GR: Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth weight infants. *Lancet*; 30 (1988): 240-244.
- 15 Centers of disease control: *Am J Inf Con*; 16 (1988): 128-40.
- 16 Christensen RD; Bradley PP; Rothstein G: The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J Pediatr*, 98: 101-5.
- 17 Couvreur J; Garcia J; Tournier G: La pneumopathie a *Chlamydia trachomatis* chez le nourrisson. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 9(10) (1984): 635-8.
- 18 Couvreur J; Garcia J; Tournier G: Les pneumopathies a *Chlamydia trachomatis* en pediatrie. *Rev Rheu Mal Osteoartic*, 50(11) (1983): 723-5.
- 19 D'Angio CT; Mc Gowan KL; Baumgart S; Geme JS; Harris MC: Surface colonisation with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *J Pediatr*, 114 (1989): 1029-34.
- 20 Datta P; Laga M; Plummer FA; Ndinya Achola JO; Piot P; Maitha G; Ronald AR; Brunham RC: Infection and disease after perinatal exposure to *Chlamydia trachomatis* in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis*, 158(3) (1988): 524-8.
- 21 Dillon HCJ; Khare S; Grey BM : Group B streptococcal carriage and disease: A 6-year prospective study. *J Pediatr*, 110 (1987): 31.
- 22 Editorial *Z f Chemotherapie*, 11/12 (1990): 41-2.
- 23 Edwards MS: Coagulase negative staphylococcal bacteremia in neonates: Confusion continued. *Pediatrics* 86(2)(1990):320-1.
- 24 Faix RG; Kovarik SM: Polymicrobial sepsis among intensive care nursery infants. *J Perinatol*, 9(2)(1989): 131-6.
- 25 Faro S: *Chlamydia trachomatis* infection in women. *J Reprod Med*, 30 (1985): 273-8.
- 26 Feigin RD, Abramson SL, Edwards MS: Infections in the fetus and neonate in: Fanaroff AA, Martin RJ: *Neonatal Perinatal Medicine*, 4th ed. 1987. The c.v. Mosby Company St. Lewis; Washington, D.C. Toronto.
- 27 Finnland M: Changing ecology of bacterial Infections as related to antibacterial therapy. *J Inf Dis*, 122(5) (1970): 419-31.
- 28 Freeman J; Epstein MF; Smith NE; Platt R; Sidebottom DG; Goldmann DA: Extra hospital stay and antibiotic usage with nosocomial coagulase negative staphylococcal bacteremia in two neonatal intensive care unit populations. *Am J Dis Child*, 144(3) (1990): 324-9.

- 29 Frommel GT, Rothenberg R, Wang S, Mc Intosh K:
Chlamydial infections of mothers and their infants.
J Pediatr, 1979, 95(1) (1979): 28-32.
- 30 Gibbs RS, Cassell GH, Davis JK: Further studies on genital
mycoplasmas in intra amniotic infection: Blood cultures and
serologic response. Am J Obstet Gynecol, 154 (1986): 717-26.
- 31 Goldmann DA; Durbin WA; Freeman J: Nosocomial infections in a
newborn intensive care unit. J Inf Dis, 144 (1981): 449-59.
- 32 Goldmann DA; Leclair J; Macone A: Bacterial colonisation of
neonates admitted to an intensive care environment.
J Pediatr, 92 (1978): 288-93.
- 33 Gotoff SP; Behrman RE: Neonatal septicemia.
J Pediatr, 1970, 76(1) (1970): 142-153.
- 34 Gutteberg TJ; Haneberg B; Jorgensen T: Lactoferrin in
relation to acute phase proteins in sera from newborn infants
with severe infections. Eur J Pediatr, 142(1) (1984): 37-9.
- 35 Haley RW; Bregmann DA: The role of understaffing and
overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal
infection in a neonatal special care unit.
J Inf Dis, 145 (6) (1982): 875-85.
- 36 Hammerschlag MR; Anderka M; Semine DZ; Mc Comb D;
Mc Cormack WM: Prospective study of maternal and infantile
infection with chlamydia trachomatis.
Pediatrics, 64(2) (1979): 142-47.
- 37 Hammerschlag MR; Roblin PM; Cummings C; Williams TH; Worku M;
Howard LV: Comparison of enzyme immunoassay and culture for
diagnosis of chlamydial conjunctivitis and respiratory infec-
tions in infants. J Clin Microbiol, 25(12) (1987): 2306-8.
- 38 Harrison HR: Cervical colonization with Ureaplasma urealyticum
and pregnancy outcome: prospective studies.
Pediatr Infect Dis, 5(6 Suppl); (1986): 266-9.
- 39 Hemming VG, Overall JC, Britt MR:
Nosocomial infections in a newborn intensive care unit.
N Eng J Med, 294(24) (1976): 1310-15.
- 40 Hohenhauer L, Eidenberger G, Eitelberger F, Tulzer G:
Beobachtungen zur Sepsis neonatorum.
Pädiatrie und Pädologie, 23 (1988): 177-84.
- 41 Jason JM: Infectious disease related deaths of low birth
weight infants, United States, 1968 to 1982.
Pediatrics, 84(2) (1989): 296-303.
- 42 Jason JM; Jarvis WR: Infectious diseases: Preventable causes
of infant mortality. Pediatrics, 80(3) (1987): 335-341.

- 43 Kanamoto Y; Nakano H; Sumii T; Matsuo Y; Kotani H:
Colonization with genital mycoplasmas in pregnant women and their neonates and birth weight. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiol Hyg A*, 265(1-2) (1987): 263-7
- 44 Kimpen J; Bosmans E; Janssen J; Lambrechts J; Van Hoof A; Gielen J; Vandeput H; Van Waes A: Screening for *Ureaplasma urealyticum* infections in the neonate and the association with prematurity.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 22(1-2) (1986): 53-60.
- 45 Klein JO, Buckland D, Finland M: Colonisation of newborn infants by mycoplasmas.
N Engl J Med, 280(19) (1969): 1025-29.
- 46 Klein JO, Mara SM: Bacterial Sepsis and meningitis in: Remington JS, Klein JO (editor) 1983 Sanders, Philadelphia: Infectious diseases of the fetus and newborn infant.
- 47 Klein JO: Mycoplasma Infections in: Remington JS, Klein JO: Infectious Diseases of the fetus and newborn infant 1990. W.B. Saunders Company; Philadelphia.
- 48 Krauel J; Salvado A; Mira A; Orellana N; Calvet I; Molina V; Lizarraga I: Determinacion simultanea de la proteina C reactiva cuantitativa y de neutrofilos inmaduros en recién nacidos normales, patológicos e infectados. [Simultaneous determination of total and immature neutrophil C reactive protein in normal, diseased, and infected newborn infants]
An Esp Pediatr, 27(4) (1987): 257-60.
- 49 Kundsinn RB; Driscoll SG; Monson RR; Yeh C; Bianco SA; Cochran WD: Association of *Ureaplasma urealyticum* in the placenta with perinatal morbidity and mortality.
N Engl J Med, 310(15) (1984): 941-5.
- 50 Künzer W; Uhlig T: Zur Bedeutung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum bei bakteriellen Infektionen von Frühgeborenen.
Monatsschr Kinderheilkd, 131(9) (1983): 573-6.
- 51 LaGamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld PAM: Neonatal infections, *Am J Dis Child*, 1983: 838-41.
- 52 Leng JJ; Bebear C; Tascier DP; Renaudin H: Role of *ureaplasma urealyticum* in premature rupture of membranes
Rev Fr Gynecol Obstet, 82(2) (1987): 107-10.
- 53 Lenoir S; Rolland M; Fries F; Bloom MC; Regnier C: [Nosocomial infection at a neonatal care unit]
Infection nosocomiale dans une unite de reanimation neonatale.
Arch Fr Pediatr, 46(10) (1989): 717-21.
- 54 Likitnukul S; Kusmiesz H; Nelson JD; McCracken GH: Role of genital mycoplasmas in young infants with suspected sepsis. *J Pediatr*, 109(6) (1986): 971-4.
Infection. 1978; 6: 50.

- 55 Lillien LD; Harris VY; Pildes RS: Significance of radiologic findings in early onset group B streptococcal infection. *Pediatrics*, 60 (1977): 360.
- 56 Magny JF; Benattar C; Saby MA; Lindenbaum A; Dehan M; Gabilan-JC: C reactive proteine et diagnostic d'infection neonatale. Etude retrospective de 242 dossiers. [C-reactive protein and the diagnosis of neonatal infection. A retrospective study of 242 cases]. *Pediatric* 41(2) (1986): 105-8.
- 57 Manroe BL; Rosenfeld CR; Weinberg AG; Browne R: The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early neonatal streptococcal disease. *J Pediatr*, 91: 632-37.
- 58 Mardh PA; Johansson PJ; Svenningsen N: Intrauterine lung infection with *Chlamydia trachomatis* in a premature infant. *Acta Paediatr Scand*, 73(4) (1984): 569-72.
- 59 Martin TR, Rubens CE, Wilson CB: Lung antibacterial defense mechanisms in infant and adult rats: Implications for the pathogenesis of group B Streptococcal infections in the neonatal lung. *J Inf Dis*, 157 (1988): 91-99.
- 60 Martius J; Wecker I; Hartmann AA: Nachweishäufigkeit von *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma* species, Streptococci der Lancefield Gruppe B und *Candida* species bei Neugeborenen während der ersten Lebenswoche. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 187(5) (1983): 235-8.
- 61 Mathers NJ; Pohlandt F: C-reactive protein and the diagnosis of neonatal septicaemia. *Eur J Pediatr*, 146(2): (1987) 147-51.
- 62 Mc Cormack WM; Braun P; Lee YH; Klein JO; Kass EH: The genital mycoplasmas. *N Engl J Med* 288(2) (1973): 78-87.
- 63 Mc Cormack WM; Rosner B; Lee YH; Munoz A; Charles D; Kass EH: Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol*, 69(2) (1987): 202-7.
- 64 Mc Intyre P; Tilse M; Lewis B; Tudehope D: Late onset neonatal sepsis due to multiply resistant coagulase negative staphylococci. *Med J Aust*, 149(5) (1988): 272-5.
- 65 Monroe BL; Weinberg AG; Rosenfeld CS; Browne R: The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*, 95(1) (1979): 89-98.
- 66 Nakamura H; Uetani Y; Nagata T; Yamasaki T: Serum C reactive protein in the early diagnosis of neonatal septicemia and bacterial meningitis. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed*, 31(5) (1989): 567-71.
- 67 Naeye RL; Dellinger WS; Blanc WA: Fetal and maternal features of antenatal bacterial infection. *J Pediatr*, 79(5) (1971): 733-739.

- 68 Ng PC; Thomson MA; Deer PR: Dexamethason and infections in preterm babies: a controlled study. *Arch Dis Child*, 65 (1990): 54-6.
- 69 Noel GJ, Edelson PJ: Staphylococcus epidermis bacteremia in Neonates: Further observations and the occurrence of focal infection. *Pediatrics*, 74(5) (1984): 832-37.
- 70 Nosokomiale Infektionen: Die Definition der CDC für die wichtigsten Manifestationsformen. *paed 1991*; 3:3-4.
- 71 Pass MA; Gray BM; Khare S : Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr*, 95 (1979): 437.
- 72 Patrick CC: Coagulase negative staphylococci: Pathogens with increasing clinical significance. *J Pediatr*, 116(4) (1990): 497-507
- 73 Persson K; Bjerre B; Elfstrom L : Longitudinal study of Group B streptococcal carriage during late pregnancy. *Scand J Inf Dis*, 19 (1987): 325.
- 74 Peters G; Locci R; Pulverer G: Adherence and growth of coagulase negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Inf Dis*, 146(4) (1982):479-82.
- 75 Placzek MM, Whitelaw A: Early and late neonatal septicaemia. *Arch Dis Child*, 58 (1983): 728-31.
- 76 Preece PM; Anderson JM; Thompson RG: Chlamydia trachomatis infection in infants: a prospective study. *Arch Dis Child*, 64 (1989): 525-9.
- 77 Quinn PA, Butany J, Chipman N, Taylor J, Hannah W: A prospective study of microbial infection in stillbirths and early neonatal death. *Am J Obstet Gynecol*, 151 (1985): 239-241.
- 78 Reboli AC; John JF; Levkoff AH: Epidemic methicillin-gentamicin resistant staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child*, 143 (1989):34-39.
- 79 Reiter HL: Risikoschwangerschaften aus der Sicht des Pädiaters *Gyn*, 22 (1989):200-204.
- 80 Rempen A; Martius J; Hartmann AA; Wecker I: Transmission rate of Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma spp., Gardnerella vaginalis, B-streptococci, Candida spp. and Chlamydia trachomatis from the mother to the newborn. *Arch Gynecol Obstet*, 241 (1987): 165-70.
- 81 Romero R; Mazor M; Oyarzun E; Sirtori M; Wu YK; Hobbins JC: Is genital colonization with Mycoplasma hominis or Ureaplasma urealyticum associated with prematurity/low birth weight? *Obstet Gynecol*. 73 (1989 Mar): 532-6
- 82 Rudd PT; Carrington D: A prospective study of chlamydial, mycoplasmal, and viral infections in a neonatal intensive care

- unit. Arch Dis Child, 59 (1984): 120-5.
- 83 Rudd PT; Brown MB; Cassell GH: A prospective study of mycoplasma infection in the preterm infant. Isr J Med Sci, 20 (10) (1984): 899-901.
- 84 Rudd PT; Carrington D: A prospective study of chlamydial, mycoplasma and viral infections in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child, 59 (1984): 120,25.
- 85 Sanchez PJ; Regan JA: Vertical transmission of *Ureaplasma urealyticum* in full term infants. Pediatr Infect Dis J, 6(9) (1987): 825-8.
- 86 Schaad UB, Rossi E: Infantile Chlamydia pneumonia a review based on 115 cases. Eur J Pediatr, 138 (1982): 105-109.
- 87 Schachter J; Grossmann M; Holt J; Sweet R; Goodner E; Mills J: Prospective study of chlamydial infection in neonates. Lancet 151(2) (1985): 247-9.
- 88 Schachter J; Grossman M; Sweet RL; Holt J; Jordan C; Bishop E: Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. JAMA, 255(44) (1986): 3374-7.
- 89 Schaefer C; Harrison HR; Boyce WT; Lewis M: Illnesses in infants born to women with *Chlamydia trachomatis* infection. A prospective study, Am J Dis Child, 139(2) (1985): 127-33
- 90 Schwalbe RS; Stapleton JT; Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase negative staphylococci. N Eng J Med 316 (1987): 927-31.
- 91 Schwarz T; Gschnait F: Genitale Chlamydieninfektionen. Wien Klin Wochenschr, 98(13) (1986): 405-10.
- 92 Sherman MP; Goetzmann BW; Ajlfors CEA; Wennberg RP: Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia Pediatrics, 65(2) (1980): 258-263.
- 93 Shurin PA; Alpert S; Rosner B; Mc Cormack WM; Santamarina BAG; Kass EH: Chorioamnionitis and colonisation of the newborn infant with genital mycoplasmas. NEJM 3 (1975): 5-7.
- 94 Simon C, Stille W: Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis 6. Aufl. 1985. Schattauer; Stuttgart, New York.
- 95 Smith AL, Weber A: Pharmakologie of Chloramphenicol. Pediatric Clinics of North America 30 (1983): 209-237.
- 96 Sobetzko R; Hartmann AA; Elsner P: Susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* to ten chemotherapeutic Agents. Zbl Bakt Hyg A 269 (1988): 245-50.
- 97 Speer CP, Gahr M, Schröter W: Frühdiagnostik der neonatalen Sepsis. Monatsschr Kinderheilkd 133 (1985): 665-68.

- 98 Speer C; Bruns A; Gahr M: Sequential determination of CRP, alpha 1 antitrypsin and haptoglobin in neonatal septicaemia. *Acta Paediatr Scand* 72(5) (1983): 679-83.
- 99 Speer CP; Gahr M; Schroter W: Frühdiagnostik der neonatalen Sepsis. *Monatsschr Kinderheilkd* 133(9) (1985): 665-8.
- 100 Sprunt K; Leidy G; Redman W: Abnormal colonisation of neonates in an intensive care unit: Means of identifying neonates at risk of infection. *Pediatr Res* 12 (1978):998-1002.
- 101 St Geme III JW; Bell LM; Baumgart S; D'Angio CT; Harris MC: Distinguishing Sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase negative staphylococci. *Pediatrics* 86(2) (1990): 157-62.
- 102 Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, Cassel GH, Pifer LL, Whitley RJ, Tiller RE: Infant Pneumonitis associated with Cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma: A prospective study. *Pediatrics* 68(3) (1981): 322-28.
- 103 Stewardson Krieger PB; Gotoff SP : Risk factors in early onset neonatal group B streptococcal infections. Taylor Robinson D; Furr PM; Liberman MM: The occurrence of genital mycoplasmas in babies with and without respiratory distress. *Acta Paediatr Scand* 73(3) (1984): 383-6.
- 104 Taylor Robinson D: The male reservoir of Ureaplasma urealyticum. *Pediatr Infect Dis* 5(6 Suppl) (1986): 234-5.
- 105 Tulzer G, Hohenhauer L: Erreger der Neugeborenen-sepsis und ihr Resistenzverhalten. *Wien Med Woche* 1988: 213-216.
- 106 Unsworth PF; Taylor Robinson D; Shoo EE; Furr PM: Neonatal mycoplasmaemia: Mycoplasma hominis as a significant cause of disease? *J Infect* 10(2) (1985): 163-8.
- 107 Vogel M, Roos R: Infektionen durch koagulase negative Staphylococci bei Frühgeborenen. *päd praxis* (35) (1987): 585-8.
- 108 Waites KB; Cassel GH: Genital mycoplasma infections in neonates. *J Pediatr* (112) (1986): 167-8.
- 109 Waites KB; Crouse DT; Philips III JB; Canupp KC; Cassel GH: Ureaplasma pneumonia and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* (82) (1989): 79-85.
- 110 Waites KB; Rudd P; Crouse DT; Canupp KC; Nelson KGN; Cassel GH: Chronic Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections of central nervous system in preterm infants. *Lancet* (2/9) (1988): 17-21.

Tabellarischer Lebenslauf

Christian Karl Reinhard Peine,

geb. am 27.2.63 in Hof, Deutschland

Schulbildung: Abschluss mit dem Abitur am 17.5.82

Wehr- oder Zivildienst: ausgemustert im Jan. 82

Juli 82 - Sept. 82 Elektrotechnikpraktikum, Philosophiestudium,
Mitarbeit bei Jugend mit einer Mission,
Krankenpflegepraktikum

April - Sept. 90 **Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universitaet in Giessen:**
Famulaturen in Chirurgie, Innerer Medizin, Augenheilkunde,
Gynaekologir, Accident and Emergency, Anaesthesie
Einsatz in Kamerun mit dem Deutschen Missionsaerzteteam:
Mitarbeit im Gesundheitszentrum und zwei Polikliniken
Promotionsarbeit: Infektionen bei neonatologischen
Intensivpatienten, betreut von Proff. Wolff und Prof. Rascher

Okt. 90 - Okt. 91 **Praktisches Jahr** am ZKH-St.-Juergenstrasse in Bremen,
Lehrkrankenhaus der Georg-August-Universitaet in Goettingen
ab Nov. 91 Extrawache auf der unfallchirurgischen Intensivstation

Mai 92 - Okt. 93 **AIP** in der Chirurgie des Rot-Kreuz-Krankenhauses, Bremen
und in der Chirurgie des Martinskrankenhauses, Lilienthal
Kurse zum Strahlenschutz in der Roentgendiagnostik
ab Nov. 93 Fertigstellung der Promotionsarbeit
Juli 94 Kurs zum Fachkundenachweis Arzt im Rettungsdienst

Aug. 94 - Jan. 95 **Assistenzarzt** in der Inneren Medizin des
Bolton General Hospitals, Great Britain

Feb. 95 - July 95 **Assistenzarzt** im Accident and Emergency Department des
District General Hospitals Macclesfield, Great Britain

seit August 95 **Assistenzarzt** in der Inneren Medizin des
Tameside General Hospitals, Great Britain

