

**Diplomarbeit**

**Zusammenhang von Interleukin-6-Werten aus dem  
Nabelschnurblut mit der Bronchopulmonalen  
Dysplasie (BPD) und neurologischen  
Erkrankungen des Neugeborenen(Früh- u.  
Reifgeborene)**

eingereicht von

**Radhika Kothari**

Geburtsdatum: 08.03.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ.-Klinik für Kinder-und Jugendheilkunde  
Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch  
Univ. Prof. DI. Dr. Josef Haas**

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, März 2012*

*Radhika Kothari*

## Danksagungen

*An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, bedanken. Ohne seine Unterstützung, seine Freude am Arbeiten mit StudentInnen und fachkundigen Ratschläge wäre das Verfassen meiner Diplomarbeit nur schwer möglich gewesen. Ich weiß seinen Einsatz und die stets sofortigen Antworten auf Anliegen und Fragestellungen sehr zu schätzen.*

*Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Herrn Univ. Prof. DI. Dr. Josef Haas für die Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Bearbeitung, sowie für die hilfreichen Ratschläge und die Motivation bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.*

*Vor allem meinen Eltern, die mir das Studium und diverse Auslandspraktika ermöglichten und mich immer in jeder Hinsicht liebevoll unterstützten, möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen. Sie haben mich immer ermutigt meinen eigenen Weg zu gehen und ohne sie wäre ich nie soweit gekommen.*

*Ein herzliches Dankeschön an meine Freunde und meinen ehemaligen Klassenvorstand Prof. Richard Reicher für die Unterstützung, die Motivation und die aufbauenden Worte.*

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Ziel dieser Diplomarbeit war zu überprüfen, ob erhöhte IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut (fetal inflammatory response syndrome – FIRS) mit der Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder neurologischen Erkrankungen bei Früh- und Neugeborenen korrelieren.

**Methode:** Im Zeitraum Februar 2008 bis März 2011 wurden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz bei allen Neugeborenen mit einem Verdacht auf eine Infektion IL – 6 Werte aus dem Nabelschnurblut gemessen. Retrospektiv erfolgte die Dokumentation der demographischen, perinatalen, geburtshilflichen, kindlichen und laborchemischen Parameter (für die Diagnose einer early-onset Infektion) sowie die Korrelation der IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut mit der respiratorischen Morbidität einschließlich BPD (Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen oder korrigiert 36 Schwangerschaftswochen) und zerebraler Morbidität (intraventrikuläre Blutungen, periventrikuläre Leukencephalomalazie, cerebrale Infarkte oder Infarzierungen). Ein FIRS wurde wie international üblich mit IL-6 Werten > 11 pg/mL definiert. Zur Analyse des Einflusses eines FIRS auf die Entwicklung von respiratorischen und neurologischen Folgeschädigungen beim Neugeborenen erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen, solche mit und solche ohne FIRS.

**Ergebnisse:** Von 448 in diesem Zeitraum erfassten Neugeborenen, die eine kinderärztliche Erstversorgung benötigten, waren bei 180 (40.2%) IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut gemessen worden, wobei 60 Kinder, darunter 38 Knaben (63%) und 22 Mädchen (37%), per definitionem ein FIRS hatten.

Kinder mit einem FIRS zeigten ein signifikant niedrigeres medianes Gestationsalter von 31 SSW (24-42) als die Vergleichsgruppe (median 33,01, range 24,00-41,14,  $p=0,002$ ), ebenso war das mediane Geburtsgewicht signifikant niedriger [1680 g (410 - 4300) vs. 1939 g (670 - 4300),  $p=0,016$ ]. In beiden Gruppen dominierte das männliche Geschlecht (63% vs. 52%), Unterschied nicht signifikant. Nabelschnur-pH-Werte waren bei Kindern mit FIRS niedriger Werte [7,26 (6,73-7,39) vs. 7,30 (6,73-7,45),  $p=0,009$ ], ebenso die 5 Minuten Apgar Werte [8,3 (4-10) vs. 8,7 (3-10),  $p=0,024$ ].

Eine neonatale early-onset Sepsis war häufiger mit FIRS assoziiert (41,6 vs. 7,5%,  $p=0,001$ ), ebenso das IRDS (53 vs. 40%,  $p=0,001$ ). Eine BPD konnte in der FIRS positiven Gruppe bei 25% aller Kinder diagnostiziert werden, während es in der Vergleichsgruppe lediglich 5% der Kinder betraf ( $p=0,001$ ), dies betraf sowohl den Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen und mit korrigiert 36 SSW ( $p=0,001$  und  $p=0,049$ ).

Neugeborene mit FIRS und BPD waren häufiger VLBW Neugeborene ( $p=0,001$ ). Der IL-6 cut-off Wert 7,2 pg/mL (ROC Analyse, Youden-Index) war mit 80% Sensitivität und 39% Spezifität prädiktiv für die BPD.

Bezüglich der PVL (alle Stadien) konnte keine Assoziation mit dem FIRS beobachtet werden (8% vs. 5%,  $p=0,379$ ), jedoch mit der schweren Grad III Form schon ( $p=0,044$ ). Im Vergleich dazu konnte die Diagnose IVH in der FIRS positiven Gruppe (18%) signifikant öfter detektiert werden als in der FIRS negativen Gruppe (4%,  $p=0,002$ ). Eine mütterliche Inflammationsreaktion war signifikant mit einem FIRS assoziiert ( $p=0,016$ ). Bei einem IL-6 cut-off Wert von 10.55 pg/mL lag die Sensitivität für neurologische Komplikationen bei 69,2% und die Spezifität bei 28,6%.

**Konklusion:** Zusammenfassend hatten Kinder mit einem FIRS sowohl ein vermindertes Gestationsalter als auch ein geringeres Geburtsgewicht. Wir fanden wie in der Literatur bereits beschrieben ebenfalls eine signifikante Assoziation des FIRS mit der Entwicklung eines IRDS und einer BPD und ebenso in Hinblick auf neurologische Erkrankungen, wobei Frühgeborene, die von einem FIRS betroffen waren, an einem höheren Schweregrad der IVH wie auch PVL erkrankten. Die Nabelschnur-IL-6-Werte erwiesen sich als hilfreicher Parameter zur frühzeitigen Risikoabschätzung hinsichtlich der pulmonalen und neurologischen Morbidität von Frühgeborenen

## Abstract

**Objective:** The aim of this thesis was to investigate whether elevated IL-6 levels from umbilical cord blood (fetal inflammatory response syndrome - FIRS) correlate with the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) or neurological disease in term and preterm neonates.

**Study Design:** During the period February 2008 to March 2011 umbilical venous IL-6 was measured in term and preterm neonates with suspected infection, who were hospitalized at the Clinical Department of Neonatology of the Medical University of Graz. Retrospectively the documentation of general demographic, perinatal, obstetric, clinical and laboratory parameters (for the diagnosis of early-onset infection) and the correlation of IL-6 levels in the cord blood with respiratory morbidity, including BPD (oxygen requirement at 28 days or corrected 36 weeks of gestation) and cerebral morbidity (intraventricular hemorrhage, periventricular Leukencephalomalazia, cerebral infarctions or infarctions) was documented. FIRS was defined by IL-6 levels  $> 11$  pg/mL according to international standards. To analyze the influence of FIRS on the development of respiratory damage and neurological sequelae of the newborn, a division into two groups, those with and those without FIRS, was made.

**Results:** Of 448 newborns, who required paediatric primary care in this period, IL-6 levels were measured from umbilical cord blood in 180 (40,2%) children, with 60 children, consisting of 38 boys (63%) and 22 girls (37%) showing the diagnosis FIRS. Children with FIRS showed a significantly lower median gestational age of 31 weeks (24.43 to 42.00) than the comparison group (median 33.01, range 24.00 to 41.14,  $p=0.002$ ), even the median birth weight was significantly lower [1680 g (410 - 4300) vs. 1939 g (670 - 4300),  $p=0.016$ ]. In both groups the male dominated (63% vs. 52%), with no significant difference. Umbilical cord pH values were lower in children with FIRS values [7.26 (6.73 to 7.39) vs. 7.30 (6.73 to 7.45),  $p = 0.009$ ], as well as the 5-minute Apgar values [8.3 (4-10) vs. 8.7 (3-10),  $p = 0.024$ ].

A neonatal early-onset sepsis was more frequently associated with FIRS (41.6 vs. 7.5%,  $p=0.001$ ), as well as a IRDS (53 vs. 40%,  $p = 0.001$ ). In the FIRS positive group a BPD could be diagnosed in 25% of all children, whereas in the control group only 4.8% of the children ( $p = 0.001$ ) were affected. This affected both the oxygen requirement at 28 days and corrected 36 weeks of gestation ( $p = 0.001$  and  $p = 0.049$ ). Infants with BPD and FIRS were more likely to be VLBW infants ( $p = 0.001$ ). The IL-6 cut-off value 7.2 pg/mL

(ROC analysis, Youden index) was predictive with 80% sensitivity and 39% specificity for the diagnosis of a BPD.

Regarding PVL (all stages) no association with FIRS could be observed (8 vs. 5%,  $p=0.379$ ), but a correlation with higher severity levels ( $p = 0.044$ ) was noticed. In comparison, the diagnosis IVH could be diagnosed in the FIRS positive group (18%) significantly more frequently than in the FIRS negative group (4%,  $p = 0.002$ ).

A maternal inflammatory response was significantly associated with FIRS ( $p=0.016$ ). In an IL-6 cut-off score of 10.55 pg/mL, the sensitivity for neurological complications was 69.2% with a specificity of 28.6%.

**Conclusion:** In summary, children with FIRS had both a reduced gestational age and lower birth weight. As previously described in literature, we found a significant association between FIRS and the development of IRDS and BPD and also in terms of neurological diseases. Premature babies who were affected by a FIRS became ill with a higher severity of IVH as well as PVL. The umbilical cord IL-6 values were found to be useful parameter for early risk assessment with regard to the pulmonary and neurologic morbidity in preterm infants

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung.....	1
2 Theoretische Grundlagen .....	3
3 Material und Methoden.....	38
4 Ergebnisse – Resultate.....	44
5 Diskussion.....	71
6 Literaturverzeichnis.....	83
Anhang –Projektplan.....	89
Anhang – Curriculum Vitae.....	90

## Glossar und Abkürzungen

<b>AIS</b>	Amnioninfektionssyndrom
<b>AUC</b>	Area under curve
<b>BPD</b>	Bronchopulmonale Dysplasie
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>CRP</b>	C- reaktives Protein
<b>CTG</b>	Cardiotokogramm
<b>EOS</b>	Early Onset Sepsis
<b>FIRS</b>	Fetal inflammatory response syndrome
<b>FG</b>	Frühgeborene
<b>GA</b>	Gestationsalter
<b>GG</b>	Geburtsgewicht
<b>IL</b>	Interleukin
<b>(I)RDS</b>	(Infant) Respiratory Distress Syndrome
<b>IVH</b>	Intraventrikuläre Hämorrhagie
<b>LOS</b>	Late Onset Sepsis
<b>PVE</b>	Periventrikuläre Echodensitäten
<b>PVL</b>	Periventrikuläre Leucenzephalomalazie
<b>RG</b>	Reifgeborene
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristics
<b>SD</b>	Standard deviation (Standardabweichung)
<b>SFD</b>	Small for date
<b>SIRS</b>	Systemic inflammatory response syndrome
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>VLBW</b>	Very Low Birth Weight

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozess der B-Zell Differenzierung und die Rolle der Interleukine (6).....	4
Abbildung 2: Biologische Aktivität von IL-6 (12).....	6
Abbildung 3: Der IL-6 Rezeptorkomplex (8) .....	8
Abbildung 4: Organmanifestationen des FIRS .....	11
Abbildung 5: Intrauterine Infektionen als Ursache eines FIRS (27).....	14
Abbildung 6: Übersicht über die vorgeburtliche Lungenentwicklung (32).....	18
Abbildung 7: Klassische BPD im Vergleich zu neuen BPD.....	22
Abbildung 8: Assoziation des Gestationsalters mit dem Auftreten von Hirnblutungen und einer Leukenzephalomalazie (43).....	28
Abbildung 9: Germinale Matrix (38).....	30
Abbildung 10: Faktoren, die an der Pathogenese einer PVL beteiligt sind (4).....	31
Abbildung 11: Lokalisation intrakranieller Blutungen bei Neugeborenen (38).....	35
Abbildung 12: Pathogenetische Faktoren, die an der Entstehung einer periventrikuläre oder intraventrikulären Blutung beteiligt sind.(4).....	36
Abbildung 13: Demographische Daten.....	44
Abbildung 14: Geschlechtsverteilung (n=180).....	47
Abbildung 15: Aufteilung der Studienpopulation nach dem Gestationsalter.....	50
Abbildung 16: Assoziation von Gestationsalter und Geschlecht.....	51
Abbildung 17: Geschlechterverteilung der Kinder mit einem FIRS.....	55
Abbildung 18: Assoziation von Geschlecht und IL-6 Werte in Bezug auf ein FIRS.....	58
Abbildung 19: IL-6 Werte bezogen auf das Geschlecht.....	59
Abbildung 20: Abhängigkeit der IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut mit dem Geburtsgewicht.....	60
Abbildung 21: Assoziation von IL-6 Werten und SFD Kindern.....	61
Abbildung 22: ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik einer BPD.....	68
Abbildung 23 : ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik einer PVL.....	69
Abbildung 24: ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik einer IVH.....	70
Abbildung 25: ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik von neurologischen Erkrankungen. .	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Synonyme für Interleukin-6 (7).....	5
Tabelle 2: Funktionseinschränkung des neonatalen Immunsystems (4).....	17
Tabelle 3: Einteilung der neuen BPD (4).....	23
Tabelle 4: Fehlbildungen und Läsionen des Gehirns abhängig vom Zeitraum des Entstehens (38)(44).....	29
Tabelle 5: Klassifikation nach Linda de Vries (55).....	33
Tabelle 6: Klassifikation nach Lou Ann Papile (4).....	34
Tabelle 7: Allgemeine Perinataldaten der Studienpopulation.....	45
Tabelle 8: Perinatale Daten der verstorbenen Kinder.....	46
Tabelle 9: Apgar Werte 1 Minute nach der Geburt (n=179).....	48
Tabelle 10: Apgar Werte 5 Minuten nach der Geburt (n=179).....	48
Tabelle 11: Apgar Werte 10 Minuten nach der Geburt (n=180).....	49
Tabelle 12: Assoziation neonataler Diagnosen mit IL-6 Werten.....	57
Tabelle 13: Inzidenzrate des FIRS bezogen auf das Gestationsalter.....	62
Tabelle 14: Risikofaktoren einer BPD.....	64
Tabelle 15: Assoziation der PVL und IL-6 Werte .....	66
Tabelle 16: Assoziation der IVH und IL-6 Werten.....	67
Tabelle 17: Ergebnisse der ROC Analyse mit dem Youden-Index .....	68

# 1 Einleitung

Die Bedeutung des Fachs der Neonatologie ist in den letzten Jahren aufgrund der höheren Überlebensrate von Kindern, auch nach extremer Frühgeburtlichkeit, gestiegen. Die Senkung der perinatalen Mortalität und der Säuglingssterblichkeit in den meisten westlichen Ländern kann auf die steigende Qualität der medizinischen Versorgung von extremen Frühgeborenen zurückgeführt werden. Alleine in Österreich hat sich aufgrund des großen medizinischen Fortschritts die Zahl der überlebenden Frühgeborenen, die extrem untergewichtig sind und sich zum Teil auch an der Grenze zur Lebensfähigkeit befinden, in den vergangenen fünf Jahren fast verdoppelt. Die Frühgeburtenrate liegt derzeit bei elf Prozent und damit über dem europäischen Durchschnitt. (1)

Das Grundproblem sehr kleiner Frühgeborener – die Unreife von Organsystemen - bleibt jedoch bestehen und kann sich auch ungünstig auf die Spätprognose auswirken.

In den letzten 20 Jahren wurden intrauterine Infektionen als ein wichtiger und auch häufiger Mechanismus als Ursache einer Frühgeburtlichkeit beschrieben. Dabei handelt es sich um einen der wenigen Pathomechanismen, wo ein kausaler Zusammenhang mit einer Frühgeburtlichkeit gefunden werden konnte und dessen molekulare Pathophysiologie erforscht wurde. Perinatale Infektionen können sowohl für die Mutter als auch für den Fetus gefährlich sein. Eine frühzeitige Erkennung der intrauterinen Infektion ist wichtig, um mögliche Schäden zu vermeiden bzw. frühestmöglich behandeln zu können.

Das fetal inflammatory response syndrome (FIRS) wurde 1997 als Pendant zum SIRS bei Erwachsenen durch einen IL-6 Wert  $>11$  pg/mL definiert. Es tritt vor allem bei Schwangerschaften, die durch einen vorzeitigen Blasensprung (premature rupture of the membranes – PROM bzw. preterm premature rupture of the membranes - PPRM), ein Amnioninfektionssyndrom, Chorioamnionitis oder vorzeitige Wehentätigkeit kompliziert werden, auf.

Interleukin-6, ein Cytokin der Hämatopoetinfamilie ist ein monomeres Glykoprotein (etwa 21 bis 26 kDA) und wird von diversen Zellen des Immunsystems, wie etwa von aktivierten T- Lymphozyten, mononukleären Phagozyten, Fibroblasten, Mastzellen, Epithelzellen, verschiedenen Tumorzelltypen und Stromazellen des Knochenmarks gebildet und besitzt eine Schlüsselrolle in der unspezifischen, angeborenen Immunantwort.

Verschiedene Studien (2)(3) haben bereits gezeigt, dass Interleukin-6 relativ früh im Plasma gemessen werden kann und eine hohe Sensitivität zu Beginn einer Infektion aufweist. So konnten bereits 1-2 Stunden nach Beginn einer Entzündungsreaktion erhöhte IL-6 Werte nachgewiesen werden, während das C-reaktive Protein, welches als Standard-Entzündungsparameter gilt, erst nach etwa 24 -48 Stunden seinen Maximalwert erreicht. Das CRP ist also nicht geeignet, fetomaternale Infektionen frühzeitig zu erfassen.  
(4)

In einer Reihe von klinischen und epidemiologischen Studien konnte die Häufigkeit und klinische Bedeutung des fetal inflammatory response syndrome (FIRS) bestimmt werden. Gotsch et al. (3) haben in Ihrer Studie 105 Patienten mit vorzeitigen Wehen und 52 Patienten mit einem vorzeitigen Blasensprung in ihrer Studie eingeschlossen. Bei 34,8% der überlebenden Neugeborenen konnte eine neonatale Morbidität nachgewiesen werden. Bei Früh- und Neugeborenen mit schwerer neonataler Morbidität, die sich in Erkrankungen wie dem Surfactantmangelsyndrom (respiratory distress syndrome – RDS), einer vermuteten oder bewiesenen neonatalen Sepsis, einer Pneumonie, einer Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), einer Intraventrikuläre Blutung (intraventricular haemorrhage - IVH), einer periventrikulären Leukenzephalomalazie (PVL) oder einer nekrotisierende Enterokolitis geäußert hat, konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhter Interleukin-6 Level im Plasma gemessen werden.

Das FIRS kann sich in verschiedenen Organen manifestieren und stellt deswegen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von schwerer neonataler Morbidität dar.

Unsere Studie konzentriert sich auf die Auswirkungen des FIRS auf das respiratorische und das neurologische System, die sich in Erkrankungen wie einer BPD, periventrikuläre Echodensitäten (PVE = PVL Grad I), periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL II – IV)) und intraventrikulären/periventrikulären Hämorrhagien (I/PVH) äußern können.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Interleukin-6

#### 2.1.1 Allgemeines über Cytokine

Cytokine sind intrazellulär synthetisierte Glykoproteine (etwa 25 kDA) mit Mediatorfunktion, die eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion im Immunsystem spielen und alle Aspekte der Immunantwort beeinflussen können. In einem komplexen Netzwerk vermitteln sie zwischen Immunzellen einerseits und zwischen den Immunzellen und Zielzellen andererseits. Meist werden sie als Antwort auf mikrobielle Pathogene und anderen Antigenen von den Zellen des Immunsystems in den allerersten Phasen einer Infektion sezerniert. Cytokine werden von vielen verschiedenen Zellen produziert und wirken durch auto- und parakrine Mechanismen auf Leukozyten, das Endothel und andere Zellen. Sie haben multiple Funktionen (Pleitropie) und spezifische Funktionen können von verschiedenen Cytokinen vermittelt werden (Redundanz). (5) (6)

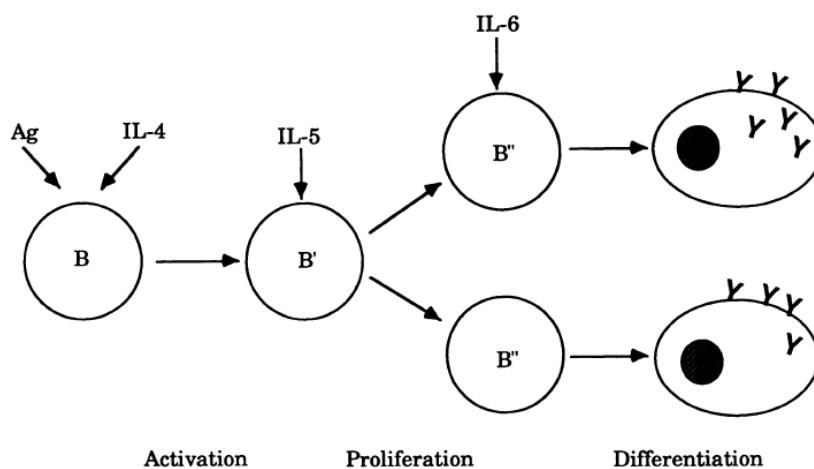
Cytokine spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation von inflammatorischen Mechanismen, da sie sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem regulieren. Die Glykoproteine entfalten ihrer Wirkung, indem sie an einen spezifischen Rezeptor binden und wirken aufgrund ihrer hohen Affinität bereits in geringen Konzentrationen. Die Wirksamkeit von IL-6 ist bis zu einer Konzentration von  $10^{-15}\text{M}$  (femtomolarer Bereich) nachgewiesen worden. (6)

Die Cytokine, zu denen Interleukine (IL-1 bis IL-28), Interferone, die Immunglobulin Superfamilie, die TNF-Familie, Chemokine und Wachstumsfaktoren gezählt werden, können aufgrund ihrer dreidimensionalen Struktur in zwei Hauptfamilien gegliedert werden: die Hämatopoetinfamilie und die TNF-Familie. Zu den wichtigen Cytokinen, die von Makrophagen als Reaktion auf Pathogene sezerniert werden, gehört neben IL-1, CXCL8, IL 12 und TNF- Alpha auch IL-6, welches der Hämatopoetinfamilie zugeordnet werden kann (7)(5). Des Weiteren unterscheidet man proinflammatorische (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-12 und TNF-  $\alpha$ ) und antiinflammatorische Cytokine (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 und den TGF- $\beta$ ). Die Synthese von Cytokinen erfolgt konstitutiv oder dauerhaft und wird durch Krankheiten wie etwa Infektionen oder Neoplasien beeinflusst. In einem gesunden

Organismus herrscht ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Cytokinen.(5)

### 2.1.2 Geschichtliches über IL-6

Als 1960 die Interaktion zwischen T- und B-Zellen erforscht wurde, stieß man auf Moleküle, welche von T-Helferzellen sezerniert werden, um zur Differenzierung von B-Zellen zu antikörperproduzierende Plasmazellen beizutragen. 1980 konnte bewiesen werden, dass zwei unterschiedliche Mediatoren von T-Zellen für die Regulation der B-Zellen sezerniert werden – BCFG (B-cell growth factor) ein Faktor, der für das Wachstum der B-Zellen, und der Faktor BCDF (B-cell differentiation factor), der für die Produktion von Antikörpern zuständig ist. 1986 wurde die cDNA für drei B-Zellen stimulierende Faktoren geklont: IL-4 für die B-Zell-Aktivierung, IL-5 für die Proliferation von aktivierten B-Zellen und das IL-6, dessen Aufgabe die Differenzierung von B-Zellen zu Antikörper produzierenden Zellen ist. (8)



**Abbildung 1: Prozess der B-Zell Differenzierung und die Rolle der Interleukine (6)**

Zur selben Zeit wurden andere Mediatoren wie das IFN- $\beta$ 2 und ein 26k DA Protein, das von Fibroblasten gebildet wird, geklont und es konnte bei beiden Molekülen dieselbe genetische Konstellation wie beim IL-6 nachgewiesen werden.(8) Studien (8) mit rekombinantem IL-6 und Antikörper gegen IL-6 haben gezeigt, dass IL-6 nicht nur auf B-

Zellen, sondern auch auf T-Zellen, Hepatozyten, Hämatopoetische Vorläuferzellen und neuronale Zellen einen Einfluss hat.

Schon zu diesem Zeitpunkt konnte also bereits nachgewiesen werden, dass Interleukin-6 nicht nur als Differenzierungsfaktor für B-Zellen gilt, sondern ein sehr breites Spektrum an biologischen Wirkungen zeigt. Aufgrund dessen gibt es für Interleukin-6 viele Synonyme, die in der Abbildung 2 aufgelistet sind. Heute wird hauptsächlich der Begriff IL-6 verwendet. (7)

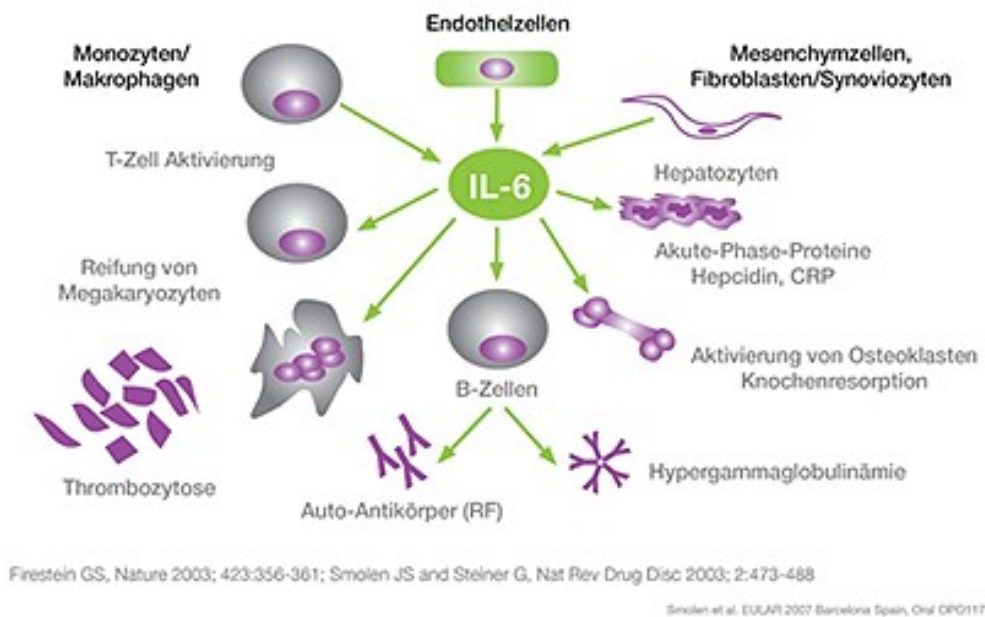
Synonyme für Interleukin-6
B-cell stimulatory factor -2
IFN- $\beta$ 2
26 kDA protein
Hybridoma/plasmacytoma growth factor
HSF

**Tabelle 1: Synonyme für Interleukin-6 (7)**

### 2.1.3 Biologische Aktivität von IL-6

Der Begriff Interleukin ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene Regulatorproteine, welche die Zellinteraktionen beeinflussen. Interleukin-6, ein Cytokin der Hämatopoetinfamilie, ist ein monomeres Glykoprotein (etwa 21 bis 26 kDA), wird als Vorläuferprotein synthetisiert und besteht aus 184 Aminosäuren.(10) Es wird zum einen von einer Vielzahl von Zellen, wie Monozyten, Granulozyten und Endothelzellen als Reaktion auf eine bakterielle Infektion gebildet und zum anderen von diversen Mediatoren des Immunsystems, wie etwa von aktivierten T-Lymphozyten, mononukleären Phagozyten, Fibroblasten, Mastzellen, Epithelzellen, verschiedenen Tumorzelltypen und Stromazellen des Knochenmarks synthetisiert. Außerdem besitzt IL-6 eine Schlüsselrolle in der unspezifischen, angeborenen Immunantwort, da es der Hauptinduktor für die Produktion des C-reaktiven Protein, von Fibrinogen und vom Serum Amyloid A Protein darstellt. (8)

Studien (11) haben gezeigt, dass Interleukin-6 auch von anderen Mediatoren wie etwa TNF-Alpha, IL-1 und Endotoxinen produziert wird. Als Hauptproduzent für das im Plasma nachweisbare IL-6 gelten jedoch die durch Antigenkontakt aktivierten Monozyten/Makrophagen.(5)



**Abbildung 2: Biologische Aktivität von IL-6 (12)**

IL-6 wird neben TNF-  $\alpha$  und IL-1 $\beta$  zu den endogenen Pyrogenen gezählt, da diese neben den lokalen Effekten auch über eine längerfristige Auswirkung – wie die Erhöhung der Körpertemperatur - verfügen und dadurch einen wesentlichen Teil zur Infektionsbekämpfung beitragen. IL-6 wirkt dabei direkt auf das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus, um auf diese Weise die Körpertemperatur zu kontrollieren. Die Erhöhung der Körpertemperatur führt zu einer Verminderung der viralen und bakteriellen Replikation und zur Verstärkung der spezifischen Immunantwort. (5)

Zur Hauptaufgabe von Interleukin-6 zählt die Auslösung der Akuten-Phase Reaktion, bei der Moleküle gebildet werden, die an Krankheitserregern jedoch nicht an körpereigenen Zellen binden und zur Opsonisierung und zur Aktivierung des Komplementsystems führen. Darüber hinaus ist Interleukin-6 auch für die Differenzierung von dendritischen Zellen zuständig. (13)

#### 2.1.4 Genetik und die Synthese von IL-6

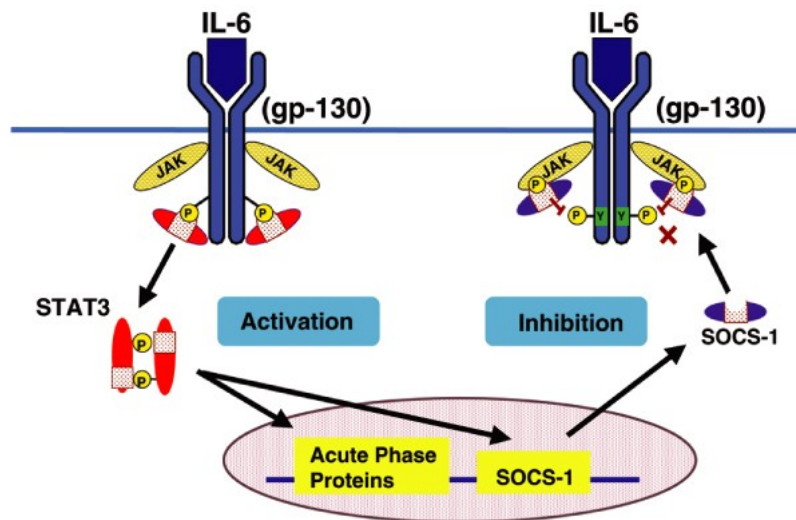
IL-6 kann als Paradebeispiel für die pleiotrope Wirkung von Cytokinen angesehen werden. Die IL-6 Rezeptoren werden von vielen verschiedenen Zelltypen exprimiert. Die Produktion von IL-6 wird dabei von unterschiedlichen Zellen und Mediatoren reguliert. Bakterielle Endotoxine, wie das Lipopolysaccharid (LPS), erhöhen die IL-6 Syntheserate in Monozyten und Fibroblasten. Daneben werden doppelsträngige DNA, die Cytokine IL-1 und TNF auch als Stimulatoren für die Produktion und Freisetzung von IL-6 beschrieben. Im Gegensatz dazu hemmen Glukokortikoide, IL-4 und TGF die IL-6 Synthese.

Interleukin-6 ist mit dem dazugehörigen Rezeptor in einem sehr komplexen Netzwerk verbunden. Das IL-6 Rezeptor System besteht aus 2 Polypeptid Ketten: einem 80 kDa IL-6 Rezeptor und einem 130 kDa Signalüberträger (gp130). Gp130, ein membrangebundenes Glykoprotein, ist für die transmembranöse Signaltransduktion verantwortlich. Es ist nicht nur auf den IL-6 Rezeptor beschränkt, sondern ist auch mit Rezeptoren von diversen anderen Cytokinen, wie IL-11, OSM, LIS und CNTF assoziiert, was die funktionelle Redundanz der Cytokine erklärt.

Interleukin-6 kann sich als aktivierender Ligand an zwei verschiedene Rezeptortypen - einen membrangebunden und einen löslichen - binden.

Der membrangebundene IL-6 Rezeptor hat eine kurze intrazytoplasmatische Region und gibt das Signal mithilfe des Signalüberträgers Glykoprotein gp130 weiter. Die Aktivierung vom gp130 führt zur Aktivierung der intrazytoplasmatischen JAK tyrosin kinasen (Janus family tyrosine kinases). Innerhalb von Minuten kommt es zur Aktivierung des JAK-STAT Signalweges und zur Transkription bestimmter Zielgene.(8)

Die löslichen IL-6 Rezeptoren bilden mit dem IL-6 einen Komplex, bevor es zu einer Aktivierung von gp130 kommt.



**Abbildung 3: Der IL-6 Rezeptorkomplex (8)**

Interleukin-6 ist für die Zellfunktion essentiell, doch bei diversen Krankheiten kommt es zu einer Überproduktion, was einen negativen Regulationsmechanismus erforderlich macht. So genannte SOCS (suppressors of cytokine signalling) führen zu einer Inhibierung der Jak Kinasen und lösen dadurch eine negative Rückkopplung aus. Trotz dieses negativen Feedback kommt es immer wieder zu einer Überproduktion von IL-6, was für die Pathogenese von diversen Krankheiten ausschlaggebend ist. (8)

### 2.1.5 IL-6 als Infektparameter

Interleukin-6 ist essentiell für die Regulation von immunologischen Prozessen. Eine Überproduktion des Cytokins führt zu Entzündungsreaktionen und Krankheiten, wie etwa eine rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn oder eine systemische juvenile Arthritis. (8)

IL-6 gehört zu den inflammatorischen Cytokinen und scheint ein zuverlässiger Marker für intrauterine Infektionen (Sensitivität 81%, Spezifität 75%) und andere bakterielle Infektionen der Früh- und Neugeborenen zu sein. Erhöhte Interleukin-6 Werte im Serum oder im Plasma können als Zeichen einer Entzündungsreaktion gedeutet werden. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Plasmakonzentration circa 1 pg/mL und kann im Rahmen einer Entzündung bis an das 1000-fache ansteigen. Das Cytokin reagiert sehr schnell und die Halbwertszeit liegt im Minutenbereich. (6)

Diverse Studien (14) (15) haben die Hypothese belegt, dass intraamniotische Entzündungen und auch intrauterine Infektionen im Wesentlichen zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit führen können.

Einige Publikationen deuten darauf hin, dass Cytokine bei der Induktion einer regelrechten Geburt am Termin beteiligt sind. So konnten zum Zeitpunkt der Geburt mit dem Einsetzen der Wehen Cytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 gemessen werden.(16) Bei einer vorzeitigen Wehentätigkeit können hohe IL-1 $\beta$  Konzentrationen in der Amnionflüssigkeit detektiert werden. Im Vergleich dazu nimmt IL-6 eine wesentliche Rolle in der Regulation der Kontraktionen im gravierenden Uterus ein.(4)

IL-6 kann während des zweiten Trimenons in der Amnionflüssigkeit gefunden werden und steigt zum Zeitpunkt der Geburt mit dem Einsetzen der Wehen genauso wie andere Cytokine an

Die Rolle der Cytokine in der Induktion von frühzeitiger Wehentätigkeit wurde bereits von anderen Studien (17)(18) diskutiert. In der Amnionflüssigkeit von schwangeren Frauen mit einer Chorioamnionitis konnten erhöhte TNF- $\alpha$  und/oder erhöhte IL-6 Werte sogar bei noch intakten Membranen gefunden werden. Jedoch waren nur die IL-6 Werte sowohl im mütterlichen als auch im fetalen Blut erhöht.(19) Im Nabelschnurblut von Neugeborenen, deren Mütter sich klinisch und histologisch mit einer Chorioamnionitis präsentierten, waren die IL-6 Werte höher als im Vergleich zu Neugeborenen, die keiner Infektion ausgesetzt waren.(20)

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Serumkonzentration von IL-6 bei Kindern, die bereits pränatal einem Infektionsgeschehen ausgesetzt wurden, höher waren als bei Kindern, die erst postnatal zu einer Infektion exponiert wurden. (19)

## **2.2 Fetal inflammatory response syndrome**

### **2.2.1 Definition und klinische Manifestationen**

Das fetal inflammatory response syndrome (FIRS) wird als fetales Gegenstück zum systemic inflammatory response syndrome (SIRS) bei Erwachsenen und Kindern angesehen (21). Die Definition der SIRS kann nicht für das FIRS angewendet werden, da abgesehen von den Änderungen des Herzschlages die anderen Vitalparameter in utero nicht adäquat bestimmt werden können. Aufgrund dessen wurde 1997 die Definition eines FIRS mit einer Erhöhung des Interleukin-6 Wertes in Verbindung gebracht, da dieser Wert problemlos im peripheren Blut bestimmt und gemessen werden kann. Definitionsgemäß spricht man ab einer Serumplasmakonzentration von Interleukin-6 >11 pg/mL und/oder dem Vorhandensein einer Funisitis von einem FIRS. (21)

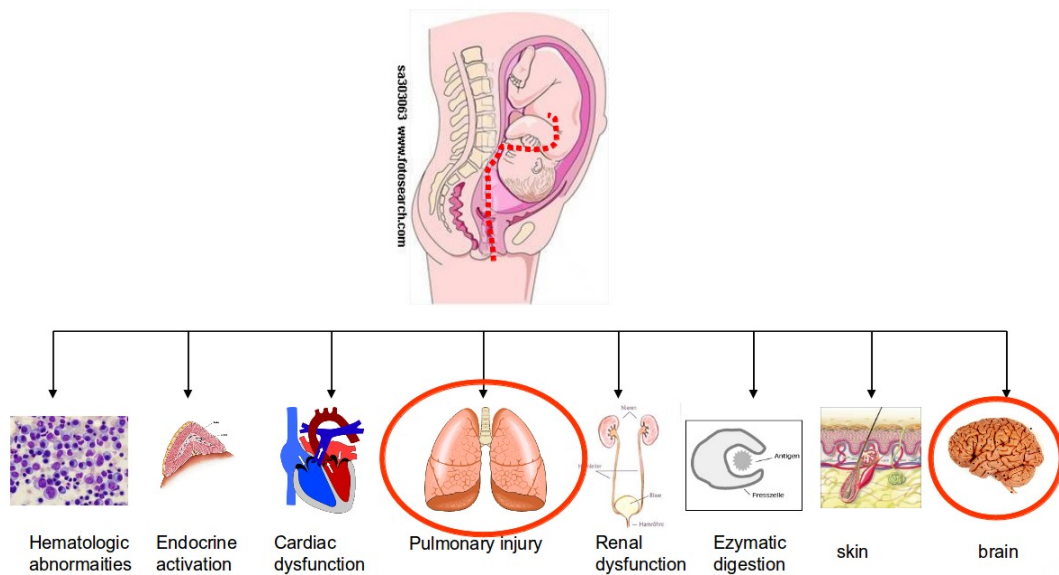
Histologisch kann ein FIRS durch das Vorhandensein einer Funisitis oder eine Chorioamnionitis diagnostiziert werden.

Das FIRS wurde ursprünglich bei Schwangerschaften, die durch eine Frühgeburt oder einen vorzeitigen Blasensprung kompliziert wurden, beschrieben. Die betroffenen Feten zeigten häufiger eine Multiorganbeteiligung und eine erhöhte perinatale Morbidität.(3) Somit stellt das FIRS einen eigenständigen Risikofaktor für eine erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität dar.(3)

Damman und Leviton (22) haben nachgewiesen, dass intrauterine Infektionen zu einer fetalen Inflammationsreaktion führen, die sich in einem negativen Outcome, wie etwa vorzeitige Wehentätigkeit, Frühgeburtlichkeit, RDS (respiratory distress syndrome), BPD, IVH, PVL und andere neurologische Entwicklungsstörungen, äußern können.

Das FIRS stellt einen eigenständigen Risikofaktor für eine erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität dar und kann sich in verschiedenen Organmanifestationen äußern. Diese konnten bis jetzt im Hämatopoetischen System, im Thymus, in der Niere, Lunge sowie im Herzen nachgewiesen werden.

Die folgende Abbildung zeigt die mögliche Ausprägung eines FIRS in den verschiedenen Organsystemen.



**Abbildung 4: Organmanifestationen des FIRS**

(Quelle: Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch, Medical University of Graz, Austria)

Neonatal consequences of PPRM and the fetal inflammatory response syndrome (FIRS))

### Das Hämatopoetische System

Das Hämatopoetische System des Fetus reagiert auf ein FIRS mit einer Veränderung der Granulozytenzahl und der roten Blutzellen. Bei zwei Drittel aller Feten mit einem FIRS konnte eine Neutrophilie nachgewiesen werden. Der dafür verantwortliche Mechanismus ist noch nicht vollständig untersucht worden, doch man vermutet eine Überstimulation des Granulozyten Stimulationsfaktors.

Studien haben gezeigt, dass Feten mit einem FIRS im Gegensatz zu gesunden Feten eine erhöhte mediane Plasmakonzentration an Granulozyten - koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) zeigen. Der G-CSF gilt als Wachstumsfaktor der Myelopoese und verursacht eine Expansion der myeloischen Vorläuferzellen. Dabei kommt es zu einer Verkürzung der postmitotischen Reifung der Granulozyten von acht Tagen auf einen Tag. Darüber hinaus konnte bei den Betroffenen auch eine erhöhte Anzahl an roten Blutzellen nachgewiesen werden. Diese Unterschiede auf der zellulären Ebene führten jedoch zu keiner Änderung des Nabelschnur- pH -Wertes. (3)

### Endokrine Auswirkungen

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Involution des Thymus und fetaler aber auch neonataler Infektionen gezeigt werden. Di Naro et al. (5) konnten mittels Ultraschall eine Verkleinerung des Thymus bei Frühgeborenen mit einer Amnionitis, jedoch ohne vorzeitigen Blasensprung, nachweisen. Die Verminderung der Thymuszellen kann durch eine durch Glukokortikoid induzierte Apoptose während der Akut-Phase-Reaktion und auch durch den Einfluss von diversen proinflammatorischen Cytokinen erklärt werden.

### Fetale Haut

Die klinische Manifestation eines FIRS zeigt sich in der Haut als fetale Dermatitis. Kim et al. (23) haben in ihrer Studie gezeigt, dass gesunde Neugeborene toll-like Rezeptoren (TLR-2 und TLR-4) exprimieren, während Neugeborene, die nach einer Chorioamnionitis geboren wurden, eine erhöhte Expression an TLR-2 aufwiesen.

### Die renalen Auswirkungen

Yoon et al. (24) berichten über eine Assoziation zwischen einem Oligohydramnion und dem FIRS. Patienten mit einem Amnionflüssigkeitsindex  $< 5$  cm haben im Vergleich zu Patienten mit einem Index  $>5$  cm zum Zeitpunkt der Geburt sowohl eine deutlich erhöhte Anzahl an IL-6 Werten aus dem Nabelschnurblut als auch erhöhte Konzentrationen an proinflammatorischen Cytokinen wie IL-6, IL-1, TNF-  $\alpha$  in der Amnionflüssigkeit gezeigt. Darüber hinaus konnte eine vermehrte Rate an histologischen und klinischen Chorioamnionitiden nachgewiesen werden. Die genaue Ursache für diesen Zusammenhang konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden.

### Das fetale Herz

Ein FIRS führt im Herzen zu hämodynamischen Veränderungen, wie einem verminderten diastolischen Blutdruck. Es konnte auch eine Assoziation zwischen verminderten mittleren Blutdruckwerten und erhöhten IL-6 Werten nachgewiesen werden.

### Die fetale Lunge

Physiologischerweise aspiriert der Fetus während der Schwangerschaft kleine Mengen der Amnionflüssigkeit. Es bleibt jedoch ungeklärt, ob die Amnionflüssigkeit unter normalen Umständen bis in die distalen Teile der Atemwege reicht. Bei Exitus-letalis-Fällen konnte

Mekonium in den Alveolen detektiert werden, was darauf hindeutet, dass es unter bestimmten Umständen (Hypoxie) zu einer Aspiration der Amnionflüssigkeit bis in die Alveolen kommt.

Untersuchungen der tracheobronchialen Flüssigkeiten bei Neugeborenen mit einer Amnionitis zum Zeitpunkt der Geburt haben Spuren von weißen Blutzellen und auch Mikroorganismen gezeigt. Diese Untersuchungen belegen, dass infektiöse Amnionflüssigkeit unter Umständen bis in die distalen Teile der Atemwege vordringen kann. Es wird auch vermutet, dass eine intrauterine Infektion mit der Entwicklung einer BPD korreliert.

### Neurologische Auswirkungen

Es gibt Hinweise, dass perinatale Infektionen zu einer Schädigung der weißen Gehirns substanz führen. Eine erhöhte Anzahl an Cytokinen in der Amnionflüssigkeit oder im fetalen Plasma wird mit einer IVH, PVL und anderen cerebralen Läsionen assoziiert.

(3)



Infolge einer Aspiration der infizierten Flüssigkeit kann es zu einer kongenitalen Pneumonie, einer Otitis oder einer Konjunktivitis kommen. Gelangen die Mikroorganismen in den fetalen Kreislauf, kann eine Inflammationsreaktion bis hin zu einer Sepsis entstehen. (25)

Die Annahme wird dadurch gestützt, dass bei einem Drittel aller spontan geborenen Frühgeborenen ein Amnioninfektionssyndrom, das mit dem FIRS assoziiert werden kann, nachgewiesen werden konnte.(21) Darüber hinaus konnte bei Kindern mit einem FIRS ein erhöhter Cytokin-Level sowohl im Nabelschnurblut als auch in der Amnionhöhle gemessen werden.(28)

Eine akute Chorioamnionitis, eine Funisitis oder eine Vaskulitis der Nabelschnur werden als Reaktion auf eine ascendierende bakterielle Infektion betrachtet. Die meisten Studien postulieren eine Assoziation zwischen einer akuten Chorioamnionitis und/oder einer Funisitis mit dem Grad der Inflammationsreaktion.(11)

Romero et al. (2) haben in ihrer Studie gezeigt, dass ein vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehentätigkeiten mit der Entstehung eines FIRS korrelieren. In ihrer Studienpopulation bestehend aus 134 Patienten kam es bei 71% zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit, ohne vorzeitigen Blasensprung. In dieser Gruppe konnte bei 20% der Kinder ein FIRS nachgewiesen werden. Bei 29% kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung und in 38,4% der Fälle konnte ein FIRS diagnostiziert werden. Die betroffenen Feten zeigten ein niedriges medianes Gestationsalter und eine erhöhte Rate an neonataler Morbidität. In anderen Studien (25)(26) konnte gezeigt werden, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Gestationsalter und dem Auftreten einer intrauterinen Infektion gibt.

### 2.2.3 Besonderheiten des Immunsystems Neugeborener

Das fetale Immunsystem entwickelt sich bereits intrauterin. Während der zweiten Schwangerschaftswoche bildet sich die Fähigkeit zur zellulären und humoralen Immunabwehr, wobei das Immunsystem des Feten supprimiert ist, um eine Abstoßungsreaktion zwischen Feten und Mutter zu vermeiden.(4) Das weiße Blutbild des Fetus ändert sich im Laufe der Gestation, wobei die Lymphozyten bis zur 37. Woche den größten Anteil an Leukozyten darstellen. Während Lymphozyten und Monozyten im Laufe der Schwangerschaft linear ansteigen, kommt es ab der 31. Woche zu einem exponentiellen Anstieg der neutrophilen Granulozyten, sodass diese zum Zeitpunkt der Geburt den vorherrschenden Teil der Leukozyten darstellen. Diese zellulären Unterschiede stellen nur einen Teil der Faktoren dar, die zu einem unterschiedlichen Immunstatus bei Neugeborenen im Gegensatz zu Erwachsenen beitragen.

Madesen – Bouterse et al. (21) konnten in Studien nachweisen, dass es bei Kindern mit einem FIRS zu einer unterschiedlichen Genexpression im Vergleich zu gesunden Neugeborenen kommt. Darüber hinaus konnte ein Anstieg an pro- und antiinflammatorischen Cytokinen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden.

Bei Früh- und Neugeborenen mit einem FIRS konnte dabei ein Anstieg der proinflammatorischen Cytokine beobachtet werden. Neben diesen Cytokinen, welche generell auch bei einer SIRS ansteigen, konnte auch eine Elevation andere Cytokine, wie etwa TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 und MCP-1, in der Amnionflüssigkeit dokumentiert werden.

Erst postnatal – nach Umstellung des Immunsystems - ist der Fetus in der Lage, aktiv invasive Erreger zu bekämpfen. (4) Die folgende Tabelle soll die Funktionseinschränkung des neonatalen Immunsystems darstellen.

<b><i>Funktionseinschränkung des neonatalen Immunsystems</i></b>	
<b>Immunglobuline</b>	IgG von Mutter übertragen (Nestschutz) IgM Produktion bei intrauteriner Infektion kaum möglich Kaum nachweisbares IgA
<b>B-Lymphozyten</b>	Polyreaktive IgM-Antikörper mit geringer Antigenaffinität
<b>T-Lymphozyten</b>	Verringerte Zytokinproduktion, Verringerte Fähigkeit, B- Zellen und Makrophagen zu stimulieren
<b>Komplementsystem</b>	Serumspiegel nur 50-70% des Erwachsenen
<b>Granulozyten</b>	Geringe Knochenmarkreserven Geringe Adhärenz und Chemotaxis
<b>Makrophagen</b>	Verringerte Chemotaxis und Aktivierbarkeit

**Tabelle 2: Funktionseinschränkung des neonatalen Immunsystems (4)**

## 2.3 Bronchopulmonale Dysplasie

### 2.3.1 Entwicklung der Lungen

Die Entwicklung der Lunge wird durch eine Reihe von prä- und postnatalen Ereignissen geprägt, die von einer Vielzahl von Faktoren beeinträchtigt werden können (29). Die Lungenanlage, die sich aus dem endodermalen Keimblatt bildet, entsteht am 26. Tag als ventrale Knospe des Vorderdarmes, die in das Mesenchym des Mesoderms vorwächst, und durch dichotome Teilung, die Hauptbronchien und etwa in der fünften Wochen (30) auch die Lappen- und Segmentbronchien bildet (31). Am Ende dieser Phase können bereits 18 Lobuli (major lobules) erkannt werden (30). Die eigentliche Entwicklung der Lunge beginnt in der Übergangszeit zwischen Embryonal- und Fetalperiode ab der vierten Entwicklungswoche und wird in vier Phasen unterteilt.

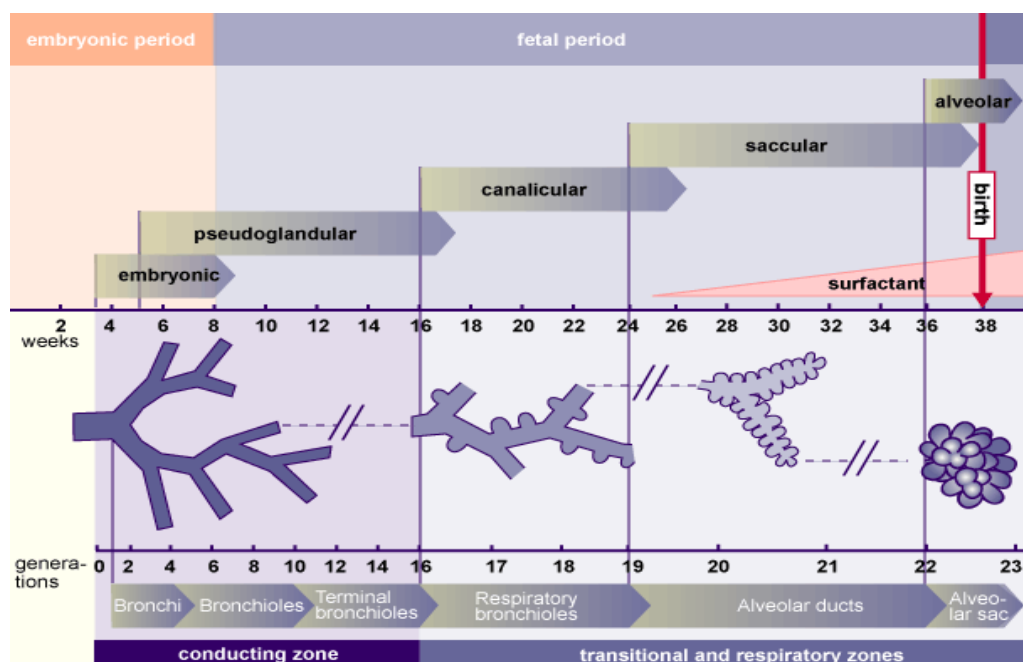


Abbildung 6: Übersicht über die vorgeburtliche Lungenentwicklung (32)

In der pseudoglandulären Phase, die von der 6. bis zur 16. Woche (33) dauert, bildet sich der Bronchialbaum der Lunge bis zu den Bronchioli terminales aus. Diese sind von einem glycogenreichen, kubischen Epithel ausgekleidet. Ein Gasaustausch ist aufgrund

fehlender Strukturen zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich und ein Fetus, der in dieser Phase geboren wird, ist nicht lebensfähig.

In der kanalikulären Phase, welche von der 16. bis zur 26. Woche (33) dauert, beginnt die Entwicklung der respiratorischen Anteile des Bronchialbaumes. Diese Phase überschneidet sich mit der pseudoglandulären Phase, da die oberen Lungensegmente schneller als die unteren reifen. Es kommt zur Entwicklung der Bronchioli respiratorii, Ductus alveolares und einigen Sacculi terminales, welche als primäre Alveolen gelten und eine insuffiziente Atmung möglich machen. Feten, die in dieser Phase zur Welt kommen, haben mithilfe einer Atemunterstützung und intensiver Pflege erstmals eine Überlebenschance. Die Mortalität ist jedoch aufgrund der Unreife anderer Organsysteme hoch.

Die 26. Woche (33) leitet die sakkuläre Phase ein, die durch zwei wesentliche Schritte in der Lungenentwicklung gekennzeichnet ist: die Differenzierung der Typ I und Typ II Pneumozyten und die Ausbildung der Kapillaren (30). Es kommt zur Bildung von mehreren Sacculi terminales an den Enden der Ductus alveolares. Die Wand der Sacculi terminales besteht anfangs noch aus kubischem Epithel, das sich im weiteren Verlauf zu Plattenepithel verdünnt und durch dünne und flächige Zytoplasmaausläufer einen besseren Gasaustausch ermöglicht. Ein Teil der Zellen bleibt jedoch kubisch und beginnt spezifische Einschlüsse, die Vorstufen des Surfactant darstellen, zu sezernieren, welche in dieser Phase erstmals im Fruchtwasser nachweisbar sind (33). Das stellt einen wichtigen Schritt in der Lungenentwicklung dar, denn ein Fehlen des Surfactant führt bei vielen Frühgeborenen zum respiratory distress syndrome (30).

Das Mesenchym, welches die epithelialen Strukturen umgibt, wird von einem stark wachsenden Kapillarnetz kanalisiert, was wesentlich zur Bildung der Luft- Blut – Schranke beiträgt. Die sakkuläre Phase ist durch eine massive Erweiterung des Gasaustausches gekennzeichnet, da es zur Kontaktaufnahme zwischen den epithelialen Tubuli und Blut- sowie Lymphkapillaren kommt (12). Die Wände der primären Alveolen werden in der sakkulären Lunge von einer Kapillardoppellage umgeben, die sich in den reifen Alveolen zu einer einzigen reduziert. Synchron zur Verbesserung des Gasaustausches erfolgt die Differenzierung der kubischen und zum Teil schon ausgedünnten Plattenepithelzellen zu Pneumozyten (Alveolarepithelzellen)(34).

Diese primitiven Alveolen sind zum einen von Pneumozyten Typ I ausgekleidet, die nach der Geburt für den Gasaustausch verantwortlich sind und einen essentiellen Beitrag zur Ausbildung der Blut-Luft- Schranken bilden und zum anderen von Pneumozyten Typ II, die für die Sekretion von Surfactant zuständig sind. (30) Die Produktion von Surfactant,

die von der Reifung der Pneumozyten und vom fetalen Alter abhängig ist, beginnt meist in der 20. Woche.(33) Um eine suffiziente Atmung zu ermöglichen, werden ausreichende Mengen von Surfactant jedoch erst in der späten Fetalzeit, insbesondere in den letzten zwei Wochen vor dem Geburtstermin, produziert.

Die Bildung der Alveolen beginnt bereits intrauterin. Die Anzahl der Alveolen zum Zeitpunkt der Geburt ist umstritten. Man vermutet jedoch, dass ein Neugeborenes etwa 50 Millionen Alveolen (33), also ein Sechstel der Alveolen (4) eines Erwachsenen, besitzt. Die alveoläre Phase, die von der 32. Woche bis zum 8. Lebensjahr reicht, ist neben der Ausbildung von Alveolen von einer Verminderung des Bindegewebes zwischen den Kapillarnetzen, einer Erweiterung der Lufträume und einer Kapillarfusion zwischen den beiden Kapillarschichten gekennzeichnet (29)(33)(4).

Postnatal kommt es zu einer Volumenzunahme der Lunge, die durch die Vermehrung der Bronchioli respiratorii und den Alveolen erklärt werden kann. Nach der Geburt werden 85% der Alveolen gebildet, sodass bis zum achten Lebensjahr mit 300 Millionen die endgültige Alveolenzahl erreicht wird.(33)

Die Fusion der doppelwandigen Kapillarschicht in eine einzelne Schicht ist ein wesentlicher Schritt in der postnatalen Lungenentwicklung, da von diesem Zeitpunkt an keine Septierung der Alveolen möglich ist. (30)

Molekularbiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Lungenentwicklung von verschiedenen Mediatoren in einer hochdifferenzierten Sequenz reguliert wird. Vor allem die alveoläre Phase reagiert sehr sensibel gegenüber prä- und postnatalen Risikofaktoren.

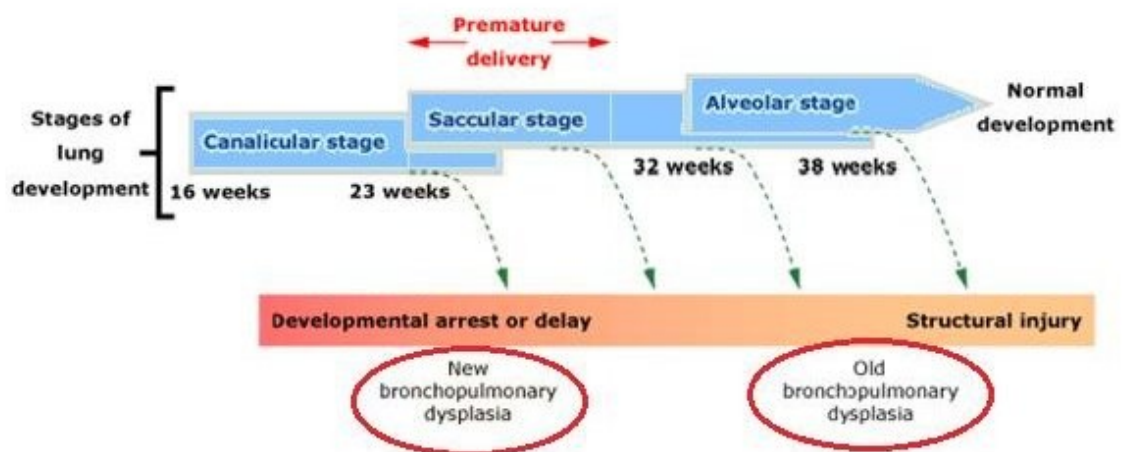
### 2.3.2 Definition der BPD

Die BPD zählt zu den häufigsten Komplikationen bei zu kleinen Frühgeborenen.(4)(35) (36) Die Erstbeschreibung der BPD als eine chronische Lungenkrankheit erfolgte 1976 durch Norway (37)(4), der eine Gruppe von Frühgeborenen beschrieb, die aufgrund eines schweren Atemnotsyndroms mit hohen Beatmungsdrücken und einer hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration mehrere Tage lang beatmet werden mussten. Die Kinder verstarben entweder unter der Beatmung oder blieben vom Respirator abhängig.

Diese Beschreibung der klassischen oder auch alten BPD erfolgte vor der Einführung der Surfactant Substitutionstherapie und ist radiologisch durch eine diffuse Schädigung der Luftwege, lokalisierte Überblähung und eine interstitielle Fibrose gekennzeichnet. (37) Sowohl hohe Beatmungsdrücke mit hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration als auch die Exposition gegenüber pränatalen Steroiden zählen zu den Hauptursachen dieser Form der BPD. (34) Mit Einführung der Surfactanttherapie konnte ein wesentlicher Rückgang dieser schweren Form der BPD beobachtet werden.(38)

Seit der Erstbeschreibung durch Norway erfolgte eine kontinuierliche Änderung der Definition der BPD. Infolge der steigenden Überlebenszahlen von small for gestational age (SGA) und frühgeborenen Kindern konnte eine veränderte Variante der BPD beobachtet werden. Diese Form präsentiert sich bereits in einem früheren Stadium der Entwicklung, genau gesagt vor dem Abschluss der Alveolisierung, wie dies in Abbildung 9 verdeutlicht wird. Die neue Form der BPD wird vor allem bei very low birth weight (VLBW) Kindern gefunden und entsteht unter anderem aufgrund von antenatalen Infektionen. (4) (35) Die betroffenen Früh- und Neugeborenen zeigen eine moderate Inflammationsreaktion sowie eine leichte Fibrosierung und benötigen nur eine geringe Menge an mechanischer Ventilation und Sauerstoff.

Die Ursache der neuen oder leichten Form (38) der BPD ist vielseitig, doch es ist erwiesen, dass es zur Auslösung einer Entzündungsreaktion kommt, die ein Risiko für weitere Verletzungen darstellt (35). Die histologischen Veränderungen der neuen BPD sind im Vergleich zur klassischen BPD milder und äußern sich in einer Reduktion der distalen Alveolisierung. (35)



**Abbildung 7: Klassische BPD im Vergleich zu neuen BPD**

(Quelle: Baraldi, E, Filippone, M. Chronic lung disease after premature birth. New England Journal of Medicine 2007; 357:1946)

Die normale Entwicklung und das Wachstum der Alveolen können durch die Entzündungsreaktion beeinträchtigt werden und sich in der Entwicklung einer BPD äußern. Studien (30) haben gezeigt, dass die Entwicklung einer BPD aus der Präsenz von proinflammatorischen Cytokinen und Makrophagen resultiert, die den normalen Mechanismus der Alveolenentwicklung verändern.

Neugeborene, die mit einer höheren Sauerstoffkonzentration beatmet wurden, zeigen eine erhöhte Rate an einer BPD. Früh- und Neugeborene, die eine neue Form der BPD entwickelt haben, zeigen im Vergleich zur klassischen BPD eine verminderte Rate an Lungenfibrose und tendieren mehr zu spezifischen Entzündungen. Bei manchen Kindern kann auch eine verminderte Rate an pulmonalen Lungengefäßen beobachtet werden.(39)

Im Jahre 2001 definierte und klassifizierte das National Institute of Child Health and Human Development (35) die BPD bezüglich Gestationsalter und ergänzenden Sauerstoffbedarf.

<i>Einteilung der neuen BPD in drei Klassen</i>	
<b>Milde BPD</b>	21% Sauerstoff mit 28 Tagen, Raumluft mit 36 Wochen PMA oder bei Entlassung
<b>Moderate BPD</b>	< 30% Sauerstoff mit 36 Wochen PMA oder bei Entlassung
<b>Schwere BPD</b>	> 30% Sauerstoff und/oder Beatmung/CPAP mit 36 Wochen PMA oder bei Entlassung

**Tabelle 3: Einteilung der neuen BPD (4)**

### 2.3.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die wesentliche Voraussetzung für die Entstehung einer BPD bildet die Unreife der Lunge sowohl in Bezug auf die anatomisch- strukturelle Immaturität als auch auf die biochemische Unreife. Dementsprechend geht man von einer multifaktoriellen Ätiologie aus. Studien (34) haben gezeigt, dass die fetale Lunge vor dem sakkulären Stadium (31.-34. SSW) am empfindlichsten ist.

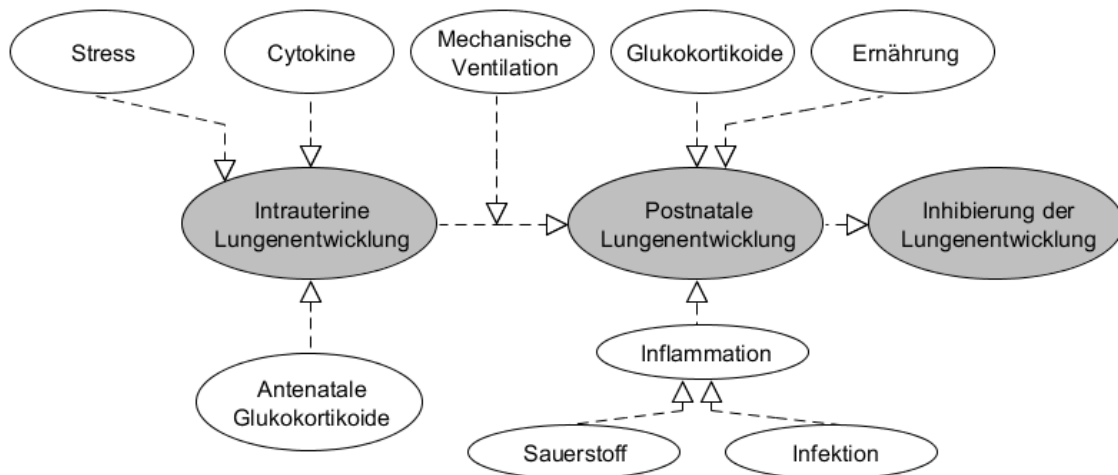
Die intrauterine Lungenentwicklung erfolgt in einem, im Vergleich zur Atmosphäre, hypoxischen Milieu, was für eine normale Lungenentwicklung repräsentativ ist. Dadurch kann eine Hyperoxie zu einer Entwicklung einer BPD beitragen. Die Lungenentwicklung wird im Zuge einer Frühgeburt unterbrochen und führt zu einer früheren Exposition der unreifen Lunge in ein hyperoxisches Milieu. Eine Sauerstoffkonzentration von 21% stellt bereits eine signifikante Hyperoxie für ein Frühgeborenes dar.

Ein wesentlicher Faktor, der zur Entstehung einer BPD beiträgt, ist die Beatmung mit einer erhöhten Sauerstoffkonzentration. Der Pathomechanismus, der dahintersteckt, ist die vermehrte Anfälligkeit der Frühgeborenen gegenüber den toxischen Effekten des Sauerstoffes, da sie aufgrund ihrer Prämaturität eine verminderte Anzahl von Antioxidantien aufweisen und zum Zeitpunkt der Geburt auch oft einen Mangel der Vitamine A und E aufweisen. Ein Vitamin A Mangel führt zu einer Verminderung der Zilien des Atmungstraktes, was eine unzureichende Mobilisation des Sekretes mit sich zieht und einen Nährboden für Erreger darstellt. Vitamin E gilt als Antioxidans, das freie Radikale stabilisiert, welche durch eine mechanische Beatmung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration entstehen, indem es die Zellmembran stabilisiert und Membranlipide vor einer Oxidation schützt. Im Gegensatz zu Vitamin A spielt Vitamin E keine direkte Rolle in der Entwicklung einer BPD, sehr wohl aber in der Entwicklung und der Progression der Sauerstofftoxizität.(39)

Es konnte noch nicht eindeutig bewiesen werden, ob die Sauerstoffexposition alleine eine Ursache für die Unterbrechung der Lungenentwicklung darstellt. Sie spielt jedoch eine Schlüsselrolle in der Entwicklung einer BPD.(29)

In der Frühphase der BPD kommt es zu einer pulmonalen Inflammationsreaktion, die durch ein maschinelles Beatmungstrauma, eine Chorioamnionitis oder auch durch eine postnatale Inflammation ausgelöst werden kann. Ein herausragender Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD ist eine pränatale Infektion. Akute und chronische Infektionen führen über eine Entwicklungsstörung der Alveolen zur Entstehung einer BPD. Bei Frühgeborenen, die für lange Zeit mütterlichen Infektionen, wie etwa eine

Chorioamnionitis, ausgesetzt werden, kommt es aufgrund der fetalen Inflammationsreaktion zu einer intrauterinen Schädigung der Lunge und in Folge zur Entwicklung eines interstitiellen und alveolären Ödems. Bei anhaltender Exposition gegenüber den Noxen kommt es zur Erhöhung der postnatalen pulmonalen Vulnerabilität die in einer Fibrose münden kann.(3)

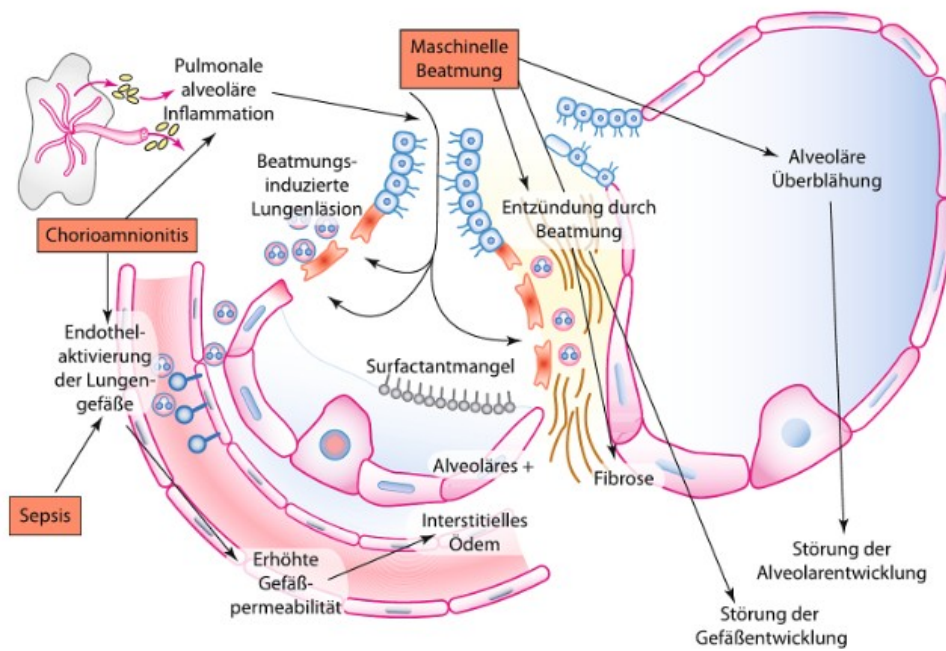


**Abbildung 11: Entstehung der BPD in Abhängigkeit der Lungenreife (35)**

Postnatal einwirkende Noxen wie etwa zu hohe Beatmungsdrücke, eine erhöhte inspiratorische Sauerstoffzufuhr oder pulmonale oder systemische Infektionen, können die unreife Lunge ebenfalls schädigen und zur Entwicklung einer BPD beitragen.

Durch die Inaktivierung der Surfactantproduktion und aufgrund der bronchoalveolären und intrapulmonalen Entzündungsreaktion, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Alveolarisierung, die folglich zu einer abnormen Lungenentwicklung oder zur Ausbildung einer Lungenfibrose führen kann.

Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine unzureichende Behandlung eines offenen Ductus Arteriosus Botalli, der über eine Volumenbelastung von rechtem Atrium und rechtem Ventrikel sowie des Lungenkreislaufes zu einer Inflammationsreaktion des Lungengewebes führt, ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD darstellt.



**Abbildung 12: Pathogenese der BPD (4)**

Die Entzündung spielt eine Schlüsselrolle in der Entwicklung einer BPD. Es kommt zu einer Exposition gegenüber einer Vielzahl von Faktoren, die zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Cytokinen führt, welche bereits wenige Stunden nach der Geburt im Sputum detektiert werden können. Aufgrund der intraalveolären Freisetzung von chemotaktisch aktiven Substanzen kommt es zur Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen, die sowohl im Lungengewebe als auch im Alveolarsystem nachgewiesen werden können. Die gesteigerte mikrovaskuläre Permeabilität führt zu einem Einstrom von Plasmaproteinen in das Alveolarsystem, was folglich zu einer Inhibierung der Surfactantproduktion und zu einer bronchialen Inflammationsreaktion führt. (34) Die neutrophilen Granulozyten sind ebenfalls in der Lage die Surfactantproduktion zu inhibieren und können darüber hinaus zur Entstehung einer Lungenfibrose beitragen. Leukotriene, welche zu Lungenödem und zu einer Bronchokonstriktion führen können, konnten ebenfalls bei Kindern mit einer BPD detektiert werden.(39) Wie kürzlich gezeigt wurde, kann bei Frühgeborenen mit einer BPD eine erhöhte chemotaktische Aktivität im bronchialen Sekret detektiert werden.(4)

Carlton (41) hat in seiner Studie gezeigt, dass die Lungen von Frühgeborenen nur wenige ausgereifte Makrophagen und Granulozyten besitzen und dass pathomorphologisch bereits zu einem frühen Zeitpunkt polymorphkernige Granulozyten im Bronchialsystem nachgewiesen werden können. Das Vorkommen der Granulozyten in der Alveolenlavage korreliert mit der Entstehung von Lungenödemen und hat auch eine Abnahme der peripheren Granulozyten zur Folge.

Frühgeborene, die bereits eine Stunde postnatal eine Verminderung von peripheren Granulozyten aufweisen, besitzen ein erhöhtes Risiko, eine BPD zu entwickeln. Proteasen, die von aktivierten weißen Blutzellen produziert werden, können zu einer Verletzung des Lungengewebes beitragen. Es kommt zu einer Produktion von freien Radikalen, welche in Folge zu einer Produktion von TGF- $\beta$  führen, was die Entstehung einer Lungenfibrose begünstigen kann.

### **2.3.4 Klinische Zeichen und Therapie**

Früh- und Neugeborene mit einer BPD sind durch eine kontinuierliche Sauerstoffabhängigkeit und häufig auch durch eine mechanische Beatmung charakterisiert. Daneben können Zeichen der Atemnot, wie etwa Tachypnoe, Dyspnoe, spontane Sättigungsabfälle und Zyanosezustände, beobachtet werden.(34)

Therapeutisch stellt die Prävention bzw. die Reduktion der Risikofaktoren eine wesentliche Maßnahme der Therapie einer BPD dar. Die optimale Anpassung der Beatmung und der Einstellung der Sauerstoffkonzentration mit dem Ziel eines bestmöglichen Gasaustausches mit geringen Nebenwirkungen, spielen in der Behandlung einer BPD eine wesentliche Rolle. Zur Standardtherapie zählt eine hochkalorische Ernährung bei Flüssigkeitsrestriktion und eine Diuretikatherapie. Ergänzend sind oft Antibiotika und systemische Kortikosteroide sinnvoll. (42)

## 2.4 Periventrikuläre Leukenzephalomalazie

### 2.4.1 Definition der PVL

Unter der PVL versteht man eine Schädigung des unreifen Gehirns überwiegend zwischen der 27. und 34. SSW, die entweder intrauterin, während der Geburt oder in der Neonatalperiode auftritt.

Morphologisch ist sie durch fokale periventrikuläre Nekrosen und eine diffuse Läsion der umgebenden weißen Substanz, die durch eine Schädigung der Oligodendrogliazellen entsteht, charakterisiert. Hauptort der fokalen Nekrosen ist das Grenzgebiet der vaskulären Versorgung auf Höhe des Foramen Monroi und im Trigonumbereich. Die fokalen, bilateralen Läsionen entstehen aufgrund von ischämischen Nekrosen lateral der Seitenventrikel mit nachfolgender zystischer Umwandlung nach etwa 2-4 Wochen.

Die PVL tritt vor allem bei Frühgeborenen in der 27.-36. SSW - mit einem Maximum in der 28. SSW (4) - auf, da dies die sensible Phase der glialen Multiplikation darstellt. Die Erkrankung kann auch bei unreifen Neugeborenen mit einem sehr geringen Geburtsgewicht – den so genannten VLBW Kindern - beobachtet werden. Das Auftreten einer PVL verhält sich invers proportional zum Gestationsalter, wobei nach der 36. SSW eine PVL nur mehr vereinzelt beobachtet werden kann.

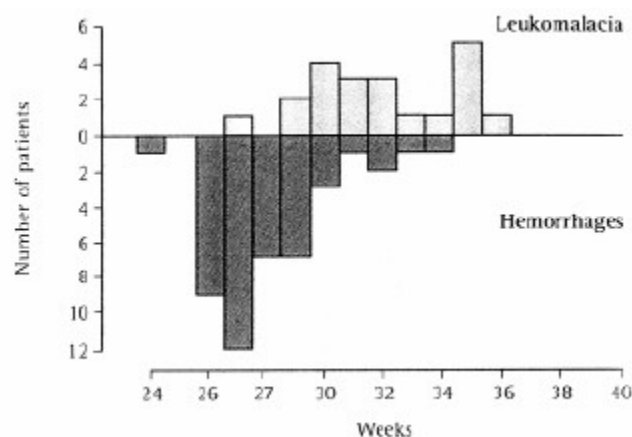


Abbildung 8: Assoziation des Gestationsalters mit dem Auftreten von Hirnblutungen und einer Leukenzephalomalazie (43)

## 2.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Grobarchitektur des Gehirns, welche durch die Migration der neuronalen Zellen aus der Mittellinie gekennzeichnet ist, entwickelt sich bereits in der Embryonal- und frühen Fetalperiode. Störungen können je nach Zeitpunkt zu Fehlbildungen oder anderen Erkrankungen führen. Entwicklungsstörungen in der 26. Woche äußern sich zum Beispiel in Form von periventrikulären Läsionen (38).

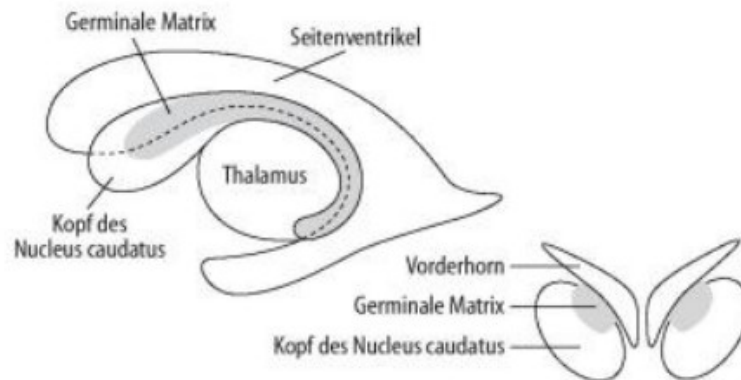
<i>Entstehungszeitraum</i>	<i>Fehlbildungen/Läsionen</i>
<b>1. und 2. Trimenon</b>	Grobarchitektur des Gehirns, Migrationsprozesse im Vordergrund
<b>3. Trimenon</b>	Feinarchitektur des Gehirns: Synapsen/ Dendritenbildung, Myelinisierungsbeginn
<b>24.-30. SSW</b>	IVH, PVL
<b>30.-36. SSW</b>	PVL
<b>36.-44. SSW</b>	Kortikosubkortikale Schädigung

**Tabelle 4: Fehlbildungen und Läsionen des Gehirns abhängig vom Zeitraum des Entstehens (38)(44)**

Eine PVL entsteht in der Folge von prä- oder perinatalen Komplikationen, die zu einer Schädigung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz führen. Aufgrund dessen kann eine multifaktorielle Ätiologie angenommen werden. Die Hauptursache bildet jedoch die Ischämie im Grenzgebiet der vaskulären Versorgungsgebiete.

Bis zur 35. Gestationswoche wird die periventrikuläre Hirnregion durch Endarterien versorgt. Am Ventrikel angrenzend finden sich in der 32.-34. SSW und vereinzelt auch darüber hinaus Reste der germinalen Matrix. Darunter versteht man eine subventrikulär gelegene Zone über dem Kopf des Nucleus caudatus, aus der sich Nerven- und Gliazellen entwickeln. Von dort wachsen ab der 10.-20. SSW Neuroblasten und ab der 20. SSW Glioblasten auf die Hirnoberfläche aus.(4)

Die germinale Matrix ist der häufigste Ort für subependymale Blutungen mit Einbrüchen in die Ventrikel. Im unreifen Gehirn kommt es vor allem in diesem Bereich, der eine stark durchblutete Bildungszone (Keimlager) darstellt, zu Einblutungen.



**Abbildung 9: Germinale Matrix (38)**

Die graue Substanz des Gehirns entwickelt sich während der embryonalen Entwicklung ebenfalls aus der germinalen Matrix. Zum Zeitpunkt der Geburt kommt es zu einer Involution des Matrixgewebes, das nun zellreich und durch ein unreifes vaskuläres Netz stark vaskularisiert ist. Die arterielle Versorgung dieser Region erfolgt durch Äste der A. cerebri anterior, der A. cerebri media und der A. carotis interna. Somit kann die germinale Matrix als die reichste vaskularisierte Region und als Grenzgebiet der vaskulären Versorgung bezeichnet werden und gilt aufgrund der Unreife der subependymalen Gefäße als Prädilektionsort für ischämische Läsionen.

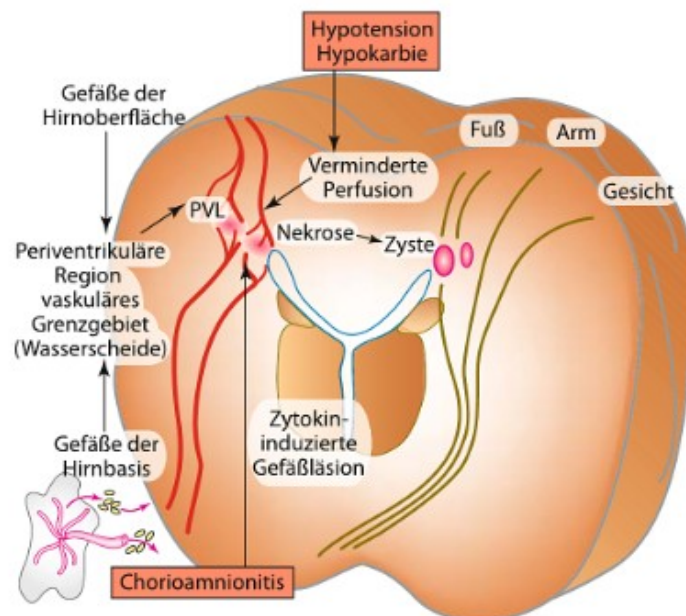
Eine andere Theorie für die Vulnerabilität der germinalen Matrix lässt sich aus dem Umstand erklären, dass aufgrund der lockeren Organisation in der Matrix kaum ein mechanischer Schutz für die Gefäße gegeben ist.

Daneben können auch ischämische periventriculäre Infarkte im Endarterienbereich beobachtet werden. Eine häufige Ursache dafür kann eine kritische Blutversorgung mit Sauerstoffmangel während der Schwangerschaft, der Geburt oder der Neonatalperiode sein.

Ein weiterer Grund für eine Blutung in der germinalen Matrix bildet die Hyperkapnie, die zu einer Erweiterung der Hirngefäße und in der Folge zu einer Zunahme der Perfusion führt. Im Gegensatz dazu verursacht eine schwere Hypokapnie ( $p\text{CO}_2$  unter 25 mmHg), welche z.B. in Folge einer Hyperventilation entsteht, durch eine Vasokonstriktion eine Verminderung der Perfusion und in weiterer Folge eine ischämische PVL.

Eine Störung und Unreife der Autoregulation des zerebralen Gefäßsystems stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung einer PVL dar. Bei sehr unreifen Frühgeborenen erfolgt die Durchblutung des Gehirns aufgrund des Verlusts der Autoregulation druckpassiv.

Die hohe frühgeburtlichkeitsbedingte Vulnerabilität der unreifen Oligodendrogliazellen gegenüber Toxinen, Cytokinen und Interleukinen ist eine der weiteren Hauptursachen für eine PVL. Die Oligodendroglia Vorläuferzellen bilden die Hauptpopulation an Zellen der weißen Substanz im unreifen Gehirn und spielen deshalb eine Schlüsselrolle in der Pathogenese einer PVL.



**Abbildung 10: Faktoren, die an der Pathogenese einer PVL beteiligt sind (4)**

In den letzten Jahren wurden pränatale Infektionen, die in der Folge zu einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führen, wie z.B. das Amnioninfektionsyndrom als eine weitere bedeutende Ursache für eine PVL bei Frühgeborenen, diskutiert.(4)

Bei Frühgeborenen mit einer PVL konnten im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut erhöhte Interleukin-6 Werte beobachtet werden.(38) Dammann et al. (45) haben in ihrer Studie gezeigt, dass intrauterine Infektionen das Risiko für die Entwicklung einer PVL erhöhen. Frühgeborene, mit einer Amnionitis haben ein 60 -70% höheres Risiko gezeigt, eine PVL oder eine Ventrikulomegalie zu entwickeln.(45) Diese Ergebnisse sind bereits von anderen Studien (46) belegt worden. Yoon et al. (46) verdeutlichten in ihrer Studie,

dass proinflammatorische Cytokine eine wesentliche Rolle in der Pathogenese einer PVL spielen.

Eine positive Plazenta Kultur oder eine Chorioamnionitis konnte bei 54% aller Kinder, die vor der 36. SSW geboren wurden, beobachtet werden. Bei diesen Kindern konnten drei Tage postpartal sonographisch verminderte Echodensitäten in der weißen Hirnsubstanz gefunden werden.(43)

Bei VLBW Kindern mit periventrikulären Echodensitäten, die als Vorreiter für eine PVL gelten, konnte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Echodensitäten 2,6 Mal öfter eine Chorioamnionitis beobachtet werden.(47)

Die Diagnose einer zystischen PVL konnten bei 9% der 753 Frühgeborenen, die zwischen der 24. und 32. SSW geboren wurden, nachgewiesen werden. Dabei ist aufgefallen, dass es bei 19% der betroffenen Kinder eine intrauterine Infektion nachgewiesen wurde und 22% wurden zu einem vorzeitigen Blasensprung exponiert.(48)

Die Publikation von Adinolfi (49) hat gezeigt, dass Cytokine, die zum Zeitpunkt einer maternalen Infektion produziert werden, für die Entwicklung des Gehirns beim Fetus schädlich sein können. Leviton (50) hat diese Hypothese erweitert, indem er der Meinung war, dass Cytokine - wie etwa TNF- $\alpha$  -, die als Reaktion auf eine intrauterine Infektion gebildet werden, sowohl zu einer Frühgeburt als auch zu einer PVL führen können. Mütter, bei denen erhöhte TNF- $\alpha$  oder IL-6 Werte in den Vaginalabstrichen gefunden wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (51). Im Vergleich zu anderen Schwangeren, die am Termin geboren haben, haben jene, die vor der 34. Gestationswoche geboren haben, zum einen erhöhte TNF-Alpha, IL-6 und Prostaglandin E<sub>2</sub> Werte in der Amnionflüssigkeit gezeigt und zum anderen konnte eine histologische Chorioamnionitis nachgewiesen werden. (52) Bei Müttern, deren Kinder später eine PVL oder eine IVH entwickelt haben, konnte in der Amnionflüssigkeit erhöhte IL-6 Werte beobachtet werden. (53) Erhöhte IL-6 Werte konnten ebenfalls im Nabelschnurblut von Neugeborenen detektiert werden, die sonographische Echodensitäten gezeigt haben. (46)

Im MRI ist das Endstadium einer PVL durch den Untergang der weißen Hirnsubstanz und durch das periventrikuläre Auftreten von gliösen Narben charakterisiert. Sonographisch kann in den ersten Wochen erst nach etwa 12 -72h eine vermehrte Echogenität als Folge einer Hämorrhagie beobachtet werden. Nach etwa 3 Wochen entstehen Gewebsdefekte (Zysten), die sich sonographisch als echoarm präsentieren, doch bereits nach einigen Monaten sonographisch nicht mehr klar abgrenzbar sind, da sie entweder vom Ventrikelsystem resorbiert werden oder kollabieren.(54)

Linda de Vries (55) entwickelte eine Klassifikation der periventrikulären Leukenzephalomalazie anhand von Sonographiebefunden und teilte die PVL in vier Grade ein.

<i>Klassifikation der periventrikulären Leukenzephalomalazie</i>	
<b>Grad I</b>	Echodensitäten > 7 Tage („prolonged flairs“)
<b>Grad II</b>	Solitäre Zysten
<b>Grad III</b>	Multizystische Läsion
<b>Grad IV</b>	Multiple große Zysten bis an die graue Substanz reichend

**Tabelle 5: Klassifikation nach Linda de Vries (55)**

### 2.4.3 Klinische Zeichen und Therapie

Klinisch ist es oft schwierig eine PVL zu diagnostizieren, da neurologische Symptome vor allem bei Frühgeborenen schwer zu detektieren sind. Kleine periventrikuläre Infarkte, die jedoch prognostisch eine große Rolle spielen, verlaufen oft asymptomatisch. Viele Hirnschädigungen werden erst durch einen Zufallsbefund mittels Sonographie detektiert. Im Bezug auf das Outcome spielt eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz, wie es im Rahmen einer PVL der Fall ist, eine wesentliche Rolle.

Ein Drittel aller Kinder mit einer PVL Grad 1 zeigen entwicklungsneurologische Auffälligkeiten. Die Prognose bei einer PVL Grad 2-4 ist schlecht. Es kommt zu einer spastischen Cerebralparese und zumeist auch zu einer geistigen Beeinträchtigung.

Die Behandlungsmöglichkeiten der PVL und auch der Hirnblutungen sind begrenzt und konzentrieren sich auf die Aufrechterhaltung und die Stabilisierung der vitalen Parameter. Die Prävention und die Verminderung der Risikofaktoren spielen eine weitaus größere Rolle. (38)

## 2.5 Intrazerebrale Hämorrhagien des Frühgeborenen

Die Häufigkeit des Auftretens einer IVH ist invers proportional zum Gestationsalter, wobei der Häufigkeitsspitzen innerhalb der ersten 3-5 Lebenstage liegt. Die genaue Pathogenese von Hirnblutungen bei Früh- und Neugeborenen ist äußerst komplex und bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Viele Autoren haben sich in den verschiedensten Studien um eine Aufklärung des Pathomechanismus bemüht und konnten als Hauptursache für das Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen die morphologische Unreife des subependymalen Gefäßbettes herausfiltern (s.o.). (4)

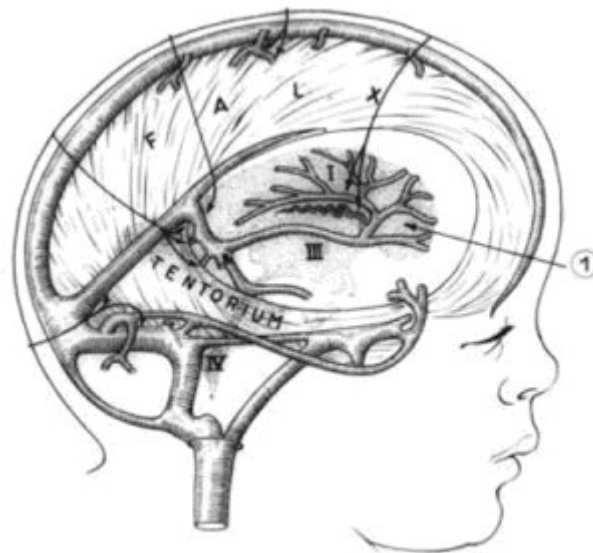
Das Risiko der Unreife besteht in dem Vorhandensein der germinalen Matrix, die sich bei reifgeborenen Kindern zum Zeitpunkt der Geburt zurückgebildet hat. Die Blutung kann dabei auf das Keimlager beschränkt sein, in die Seitenventrikel einbrechen oder auch weiße Bereiche der Hirnparenchyms betreffen. Je nach Entwicklungsstand der germinalen Matrix verändert sich der topographische Ursprungsort der Blutung. Im Rahmen einer PVL können neben ischämischen Infarkten unterschiedlich große Blutungen bis hin zu Keimlagerblutungen mit Einbruch in den Ventrikeln auftreten. (38) Dabei kann oft eine Einblutung aus der germinalen Matrix, die durch eine gesteigerte Vulnerabilität der Mikrovaskulatur gekennzeichnet ist, beobachtet werden.

<i>Klassifikation nach Lou Ann Papile</i>	
<b>IVH Grad I</b>	Subependymale Blutung, Blutung in der germinalen Matrix, kein (oder maximal 10%) freies Blut im Ventrikelsystem
<b>IVH Grad II</b>	freies Blut im Ventrikelsystem, 10-50% des Ventrikelvolumens
<b>IVH GRAD III</b>	<50% des Ventrikelvolumens, beginnende Ventrikeldilatation
<b>PVH GRAD IV</b>	periventrikuläre Blutung, prinzipiell in Kombination mit jeder IVH möglich, meist jedoch mit einer IVH Grad III

**Tabelle 6: Klassifikation nach Lou Ann Papile (4)**

(Quelle: 1. Papile LA, Burnstein J, Burnstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978; 92:529-34.)

Intracerebrale Blutungen können vor allem bei Frühgeborenen beobachtet werden, wobei das Risiko einer Hirnblutung sowie deren Schweregrad mit der Unreife zunimmt. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass es trotz der sinkenden Mortalitätszahl bei Frühgeborenen zu keinem Rückgang der Intrazerebralen Blutungen gekommen ist. Dies kann durch die Tatsache, dass immer mehr Kinder der 24.-26. SSW überleben, erklärt werden.



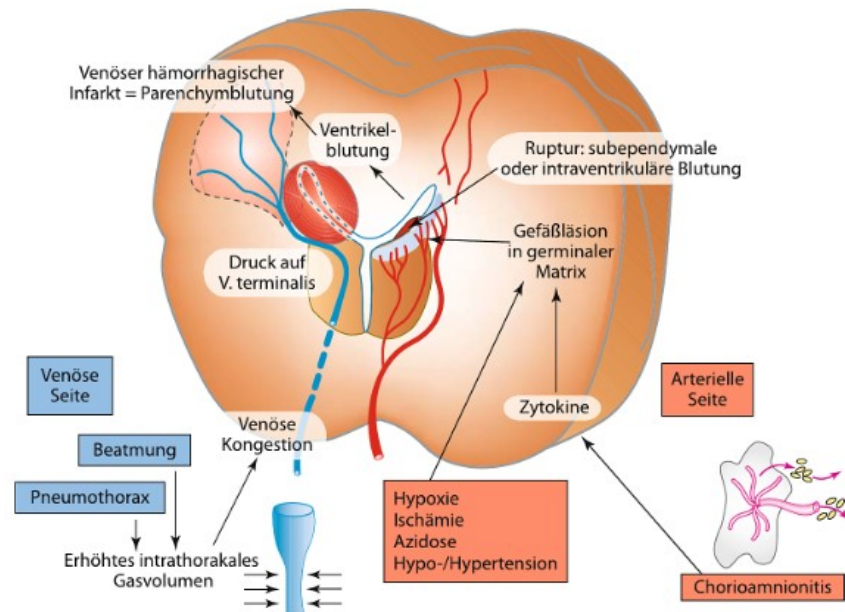
**Abbildung 11: Lokalisation intrakranieller Blutungen bei Neugeborenen (38)**

Die Abbildung 17 zeigt die häufigste Lokalisation von intrakraniellen Blutungen bei Neugeborenen und zwar die subependymalen Blutungen mit nachfolgendem Einbruch in die Seitenventrikel.

Die Entstehung einer Hirnblutung basiert also auf einer multifaktoriellen Genese. Perinatale Faktoren, wie etwa die Exposition gegenüber proinflammatorischen Cytokinen, die im Zuge einer Chorioamnionitis entstehen, oder anatomische und unreifeassoziierte Faktoren, wie etwa die Empfindlichkeit der germinalen Matrix für diverse Noxen, sind eine der Hauptursachen, die eine Rolle in der Entwicklung einer Hirnblutung spielen.

Im Rahmen einer Chorioamnionitis gelingt es Cytokine, die Gefäße der germinalen Matrix zu schädigen und auf diesem Wege eine Blutung zu induzieren. Demgegenüber stehen postnatale Faktoren, wie etwa eine Hypoxie, eine Ischämie, eine Azidose, maschinelle

Beatmungen oder ein Pneumothorax, die ebenfalls zur Genese einer Hirnblutung beitragen.



**Abbildung 12: Pathogenetische Faktoren, die an der Entstehung einer periventrikuläre oder intraventrikulären Blutung beteiligt sind.(4)**

Prognostisch ungünstiger werden jene Blutungen bezeichnet, bei welchen es zu einer Mitbeteiligung des Parenchyms (PVH) kommt.(38)

## **2.6 Fragestellung der Diplomarbeit**

Die Fragestellung ist dahingehend bedeutend, da wir herausfinden wollen, ob erhöhte IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut (fetal inflammatory response syndrome – FIRS) mit der Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder neurologischen Erkrankungen bei Früh- und Neugeborenen korrelieren.

Die Bedeutung des Fachs der Neonatologie ist in den letzten Jahren aufgrund der höheren Überlebensrate von Kindern, auch nach extremer Frühgeburtlichkeit, gestiegen. Das kann vor allem auf die steigende Qualität der medizinischen Versorgung von extremen Frühgeborenen zurückgeführt werden. Das Grundproblem von extremen Frühgeborenen – die Unreife von Organsystemen - bleibt jedoch bestehen und kann sich auch ungünstig auf die Spätprognose auswirken. Ein häufiger und auch sehr wichtiger Mechanismus, der in der Genese einer Frühgeburtlichkeit eine wesentliche Rolle spielt, sind intrauterine Infektionen. Perinatale Infektionen können sowohl für die Mutter als auch für den Fetus gefährlich sein und eine frühzeitige Erkennung ist wichtig, um mögliche Schäden zu vermeiden bzw. frühestmöglich behandeln zu können. Ein FIRS basiert auf einer multifaktoriellen Genese, wobei intrauterine Infektionen eine der wichtigsten Ursachen für eine Inflammationsreaktion bei Frühgeborenen darstellen.

Das FIRS tritt vor allem bei Schwangerschaften, die durch einen vorzeitigen Blasensprung (premature rupture of the membranes – PROM bzw. preterm premature rupture of the membranes - PPRM), ein Amnioninfektionssyndrom, Chorioamnionitis oder vorzeitige Wehentätigkeit kompliziert werden, auf und präsentiert sich durch keine typischen klinischen Zeichen, was eine frühmögliche Diagnosestellung erschweren kann.

Eine frühe Diagnose des FIRS ist von entscheidender Bedeutung, da sich das FIRS in verschiedenen Organen manifestieren kann und einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von schwerer neonataler Morbidität darstellt.

Verschiedene Studien (2)(3) haben bereits gezeigt, dass IL-6 relativ früh im Plasma gemessen werden kann und eine hohe Sensitivität zu Beginn einer Infektion aufweist. Eine frühe Evaluierung des IL-6 Spiegels könnte somit eine frühere Prognoseabschätzung ermöglichen und das Outcome von Früh- und Neugeborenen verbessern.

Der Neuigkeitswert besteht in einer möglichen früheren Abschätzung des Risikos für Komplikationen im Sinne einer BPD oder neurologischer Erkrankungen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign und Durchführung der Studie

Im Zeitraum Februar 2008 bis März 2011 wurden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz bei allen Neugeborenen mit einem Verdacht auf eine Infektion IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut gemessen. Retrospektiv erfolgte die Dokumentation der demographischen, perinatalen, geburtshilflichen, kindlichen und laborchemischen Parameter (für die Diagnose einer early-onset Infektion) sowie die Korrelation der IL-6-Werte aus dem Nabelschnurblut mit der respiratorischen Morbidität einschließlich BPD (Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen oder korrigiert 36 Schwangerschaftswochen) und zerebraler Morbidität (intraventrikuläre Blutungen, periventrikuläre Leukencephalomalazie, cerebrale Infarkte oder Infarzierungen). Ein FIRS wurde wie international üblich mit IL-6 Werten  $> 11$  pg/mL definiert. Zur Analyse des Einflusses eines FIRS auf die Entwicklung von respiratorischen und neurologischen Folgeschädigungen beim Neugeborenen erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen, solche mit und solche ohne FIRS. Mithilfe dieser Werte wurde eine Datenbank (Exceldatei) erstellt, die anschließend statistisch ausgewertet wurde.

*Einschlusskriterien* waren alle Neugeborenen (Früh- und Reifgeborene) mit Verdacht auf eine Infektion, die zwischen Februar 2008 und März 2011 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie (Station für Früh- und Neugeborene an der Universitätsfrauenklinik Graz) betreut wurden.

*Ausschlusskriterien* waren ein Exitus letalis innerhalb der ersten 28 Tage oder eine schwere Malformation.

Die Datensuche erfolgte primär über die lokale elektronische Datenbank (Medocs) der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz / Klinische Abteilung für Neonatologie sowie über die Krankengeschichten.

## **3.2 Basisdaten und klinische Diagnosen**

Die medizinischen Daten der in die Studie eingeschlossenen Früh- und Neugeborenen wurden aus Arztbriefen der elektronischen Datenbank entnommen. Es wurden Angaben über den Geburtsverlauf, die Schwangerschaftskomplikationen und die postnatalen Betreuung entnommen. Aus den Arztbriefen konnten auch die Dauer der Beatmungstherapie, Ergebnisse der cerebralen Ultraschalls sowie die während des stationären Aufenthaltes entwickelten Folgeerkrankungen und Komplikationen entnommen werden.

### **Erhobene Basisdaten:**

#### *Perinataldaten*

- pathologisches CTG
- pathologischer NS-Doppler
- vorzeitige Plazentalösung
- Nabelschnurkomplikationen
- missfarbiges Fruchtwasser
- Nabelschnur- ph-Wert

#### *Mütterliche Daten*

- Gestationsdiabetes/Diabetes mellitus
- EPH-Gestose/Präeklampsie
- Hellp-Syndrom
- Blutungen in der SSW
- bakterielle Vaginose
- vorzeitiger Blasensprung
- klinisches AIS der Mutter
- Fieber während der Wehen (>38°C)
- erhöhte/steigende Entzündungsparameter der Mutter
- histologische Chorioamnionitis / Funisitis

### *Kindliche Daten*

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Einlinge/Mehrlinge
- Gestationsalter bei Geburt
- Geburtsgewicht
- Apgar Werte

### *Respiratorische Morbidität*

- O<sub>2</sub>-Bedarf mit 28 Tagen
- O<sub>2</sub>-Bedarf mit korr. 36. SSW BPD
- TRDN
- IRDS-Grad (1-4)

### *Neurologische Morbidität*

- PVE (Periventriculäre Echodensitäten) >7 Tage
- PVL-Grad (2-4)
- IVH-Grad (1-4)
- PHH (Posthämorrhagischer Hydrocephalus)
- Hypoxisch ischämische Encephalopathie - Grad (1-3)
- Multiorganversagen postasphyktisch

Die Daten wurden aus der elektronischen Datenbank Medocs ermittelt. Die relevanten Daten wurden in ein Excel File übertragen und nach Standardmethoden ausgewertet. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 17 (SPSS Inc., 2008, Chicago, USA) durchgeführt. Um die Korrelation des IL-6 Wertes mit der BPD und neurologischen Erkrankungen zu beschreiben, wurden Receiver operating characteristics (ROC) Kurven und mit Hilfe des Youden Index der rechnerisch beste Cut-off Wert zur Prädiktion einer respiratorischen oder neurologischen Folgemorbidität berechnet.

In der Analyse mit Hilfe der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven wird jeder gemessene Wert eines Laborparameters- in diesem Fall das IL-6 - als Cut-off Wert

verwendet und Sensitivität und Spezifität werden für jeden der gemessenen Werte errechnet. Wie aus Abbildung 22 ersichtlich ist, werden in einem Diagramm der Parameter Sensitivität (Y-Achse) gegen den Parameter 1-Spezifität (X-Achse) aufgetragen. Ein Maß für die Güte des Parameters bildet die Fläche unter der Kurve (AUC). Es können Werte von 0 bis 1 angenommen werden, wobei ein guter diagnostischer Parameter möglichst hohe Werte erzielen sollte. Im Allgemeinen werden AUC Werte über 0,7 als gut und über 0,9 als exzellent angesehen. (56)

Der Youden Index, welcher sich aus der Summe von Sensitivität und Spezifität eines jeden untersuchten Cut-off Wertes minus eins errechnet, beschreibt den rechnerisch besten Cut-off Wert. Der Youden Index kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je näher der Youden- Index bei +1 liegt, desto optimaler ist der Cut-off Wert.

P-Werte wurden je nach untersuchten Variablen mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson berechnet. Als Grenze zum Erreichen einer statistischen Signifikanz wurde  $p=0,05$  festgelegt.

Für die Studie wurde ein Ethikantrag eingereicht, der von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt wurde. (EK: 23-446 ex 10/11)

### **3.3 Definition der Parameter**

**Frühgeburt:** Von Frühgeburtlichkeit spricht man bei einer Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (<259 vollendete Tage).

**Gestationsalter:** Dauer der Schwangerschaft berechnet vom 1. Tag der letzten Menstruation.

**SGA:** Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile

**PPROM (preterm premature rupture of membranes)** ist die Bezeichnung für eine vorzeitige Ruptur der Eihäute (Blasensprung) vor 37 +0 SSW), welche mindestens eine Stunde vor Einsetzen der Wehentätigkeit stattfindet.

**Klinische Chorioamnionitis:** Vorhandensein von maternalem Fieber >38°C, einer Leukozytose von mindestens 15.000 Zellen/mm<sup>3</sup> oder einem CRP Anstieg > 8mg/L.

**Fetal inflammatory response syndrome:** Ein FIRS wird durch einen IL-6 Wert >11 pg/mL und/oder das Vorhandensein einer Funisitis definiert.

**Bronchopulmonale Dysplasie (BPD):** Chronische Lungenerkrankung des Früh- und Neugeborenen, die mit radiologischen Veränderungen einhergeht und bei welcher ein Sauerstoffbedarf über dem 28. Lebenstag bzw. über die korrigierte 36. SSW notwendig ist

**Respiratory distress syndrome (RDS):** Das RDS beschreibt ein Atemnotsyndrom des Neugeborenenalters, das durch eine verminderte Surfactantproduktion charakterisiert ist.

**Transient respiratory distress of the newborn (TRDN):** Definiert durch eine pulmonale Fruchtwasserretention, die zu einem Atemnotsyndrom führt.

**Intraventriculäre Hämorrhagie (IVH):** Beschreibt eine Hirnblutung, die aufgrund der morphologischen Unreife des subependymalen Gefäßbettes vor allem bei Frühgeborenen beobachtet werden kann. Nach Papile et al (57) wird die Blutung sonographisch in 4 Schweregrade eingeteilt: IVH Grad 1 – 3 und periventriculäre Hämorrhagie (PVH)

**Periventriculäre Leukencephalomalazie:** Unter der periventriculären Leukencephalomalazie versteht man eine Schädigung der weißen Substanz des unreifen Gehirns, die morphologisch durch das Auftreten von fokalen Nekrosen und diffusen Läsionen gekennzeichnet ist. Nach Linda de Vries (55) erfolgt die Einteilung sonographisch in 4 Schweregrade: Grad 1 = Periventriculäre Echodensitäten mit Persistenz über 7 Tage, PVL Grad 2 (vereinzelte Zysten), PVL Grad 3 mit diffusen Zysten und PVL 4 mit Zysten bis in die subkortikale Region reichend.

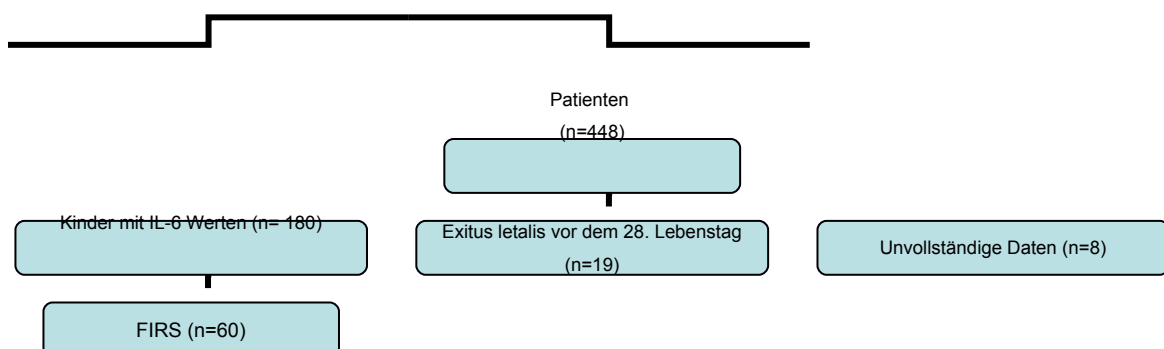
**Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie des Reifgeborenen:** Entstehung von irreversiblen Läsionen des Gehirns (graue Substanz) mit ischämischen Läsionen und Reperfusionsschäden nach peripartaler Asphyxie, klinische Einteilung nach Sarnat und Sarnat (59).

## 4 Ergebnisse – Resultate

### 4.1 Demographische Daten

Basis dieser retrospektiven Studie waren 448 Früh- und Neugeborene, die zwischen Februar 2008 und März 2011 an der Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe geboren worden waren und bei denen eine neonatologische Erstversorgung durchgeführt wurde. Bei Verdacht auf bakterielle Infektion des Neugeborenen (vorzeitiger Wehenbeginn, PROM und PPRM, mütterliches Fieber, Amnioninfektionssyndrom, Strep-B-positiver Vaginalabstrich, mütterliche Harnwegsinfektion) war im Studienzeitraum die Bestimmung des Procalcitonins und IL-6 aus der Nabelschnur erfolgt.

Bei 189 Früh- und Reifgeborenen, darunter 104 Knaben (55%) und 85 Mädchen (45%) waren IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut dokumentiert. 19 Kinder erfüllten die Einschlusskriterien nicht, da sie vor dem 28. Lebenstag verstarben, und weitere 8 Kinder mussten wegen inkompletter Daten ausgeschlossen werden. Diese Kinder werden daher nicht in die Auswertung der verschiedenen Krankheitsbilder miteinbezogen, sehr wohl aber in die statistische Auswertung bezüglich Gestationsalter, Geburtsgewicht und Mortalität.



**Abbildung 13: Demographische Daten**

Die folgende Tabelle enthält perinatale Daten der Studienpopulation (n=189), bei welcher zum Zeitpunkt der Geburt IL-6 Werte gemessen wurden.

### Perinatale Daten der Studienpopulation mit verstorbenen

#### Kindern

Gesamte Studienpopulation	189
Geburtsgewicht in Gramm	1860 (355-4300)
Gestationsalter in Wochen	33,14 (23-42)
GA 24-28 Wochen	28 (15)
GA 29-32 Wochen	71 (38)
GA 33-36 Wochen	78 (41)
GA 37-44 Wochen	12 (6)
Geschlecht (männlich)	104 (55)
Geschlecht (weiblich)	85 (45)
Einlinge:Gemini:Trigemini	136:50:3 (71:26:2)
Small for gestational age	111 (59)
Vorzeitiger Blasensprung	76 (40)
Amnioninfektionssyndrom	1 (0,5)
Fieber während der Wehen	3 (2)
Apgar 1	7,25 (0-9)
Apgar 5	8,63 (8-10)

Die Daten sind angegeben als Median (Minimum-Maximum),  
Mittelwert (Standardabweichung) oder als Anzahl (%).

**Tabelle 7: Allgemeine Perinataldaten der Studienpopulation**

Die Studienpopulation (n=189) bestand zu 55% aus männlichen und zu 45% aus weiblichen Früh- und Neugeborenen und zeigte ein medianes Gestationsalter von 33 Wochen und ein medianes Geburtsgewicht von 1860 Gramm. Es handelte sich überwiegend um Frühgeborene (94%), wobei der Großteil der Kinder in der SSW 33.-36. geboren wurde.

19 Kinder verstarben vor dem 28. Lebensstag und wurden nicht in der weiteren Auswertung der Daten berücksichtigt. Bei 9 Kindern wurden IL-6 Werte gemessen, wobei 7 Kinder von einem FIRS betroffen waren. Die allgemeinen perinatalen Daten dieser Gruppe sind in Tabelle 8 aufgelistet.

### Perinatale Daten der verstorbenen Kinder

Anzahl Kinder	n= 9
Geburtsgewicht in Gramm	1825 (650-2830)
Gestationsalter in Wochen	32,7(24-37)
GA 24-28 Wochen	5 (56)
GA 29-32 Wochen	2 (22)
GA 33-36 Wochen	1 (11)
GA 37-44 Wochen	1 (11)
Geschlecht (männlich)	3 (33,3)
Geschlecht (weiblich)	6 (66,6)
Small for gestational age	7 (77,7)
IL-6 Wert	94,2 (5,5-1000)
Vorzeitiger Blasensprung	3 (33)
Amnioninfektionssyndrom	1(11)
EOS	4 (44)
IRDS	8 (89)
RDS	1 (11)
BPD	3 (33)
PVL	1 (11)
PVE	1 (11)
IVH	4 (44)
PHH	1 (11)
Hypoxisch ischämische Enzephalopathie	3 (33)

**Die Daten sind angegeben als Median (Minimum-Maximum),  
Mittelwert oder als Anzahl (%).**

#### **Legende:**

BPD: Bronchopulmonale Dysplasie

EOS: Early Onset Sepsis

IRDS : Infant respiratory distress syndrome

IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie

RDS: Respiratory Distress Syndrome

PVE: Periventrikuläre Echodensitäten

PVL: Periventrikuläre Leukencephalomalazie

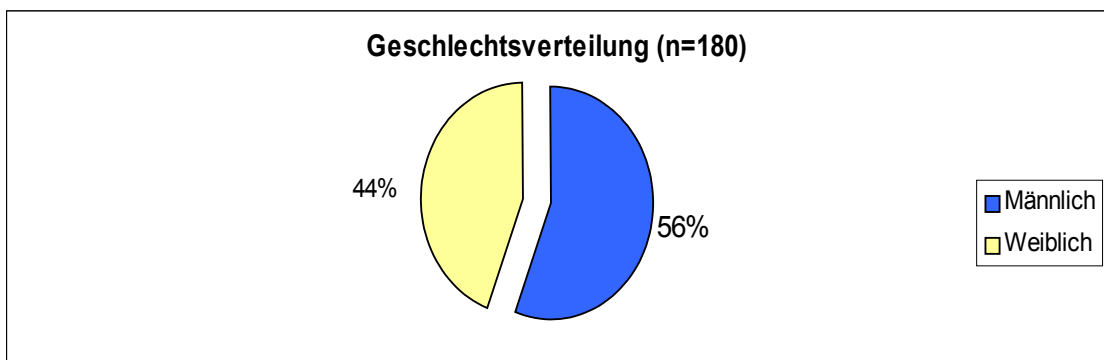
PHH: Posthämorrhagischer Hydrocephalus

### **Tabelle 8: Perinatale Daten der verstorbenen Kinder**

Das mediane Gestationsalter betrug 33 Wochen und das mediane Geburtsgewicht 1825 Gramm. 8 Prozent der Kinder fielen in die Kategorie SFD (<10. Perzentile). Acht Kinder wiesen ein IRDS auf, wobei 3 Kinder ein IRDS Grad IV, 3 Kinder ein IRDS Grad III und 2

Kinder ein IRDS Grad II hatten. Die weiteren Morbiditäten sind ebenfalls der Tabelle 8 zu entnehmen.

Die Auswertung der IL-6 Werte bezieht sich auf eine Studienpopulation von 180 Früh- und Neugeborenen. Die Geschlechtsverteilung in diesem Kollektiv beträgt 56% Jungen (n=101) und 44% Mädchen (n=79).



**Abbildung 14: Geschlechtsverteilung (n=180)**

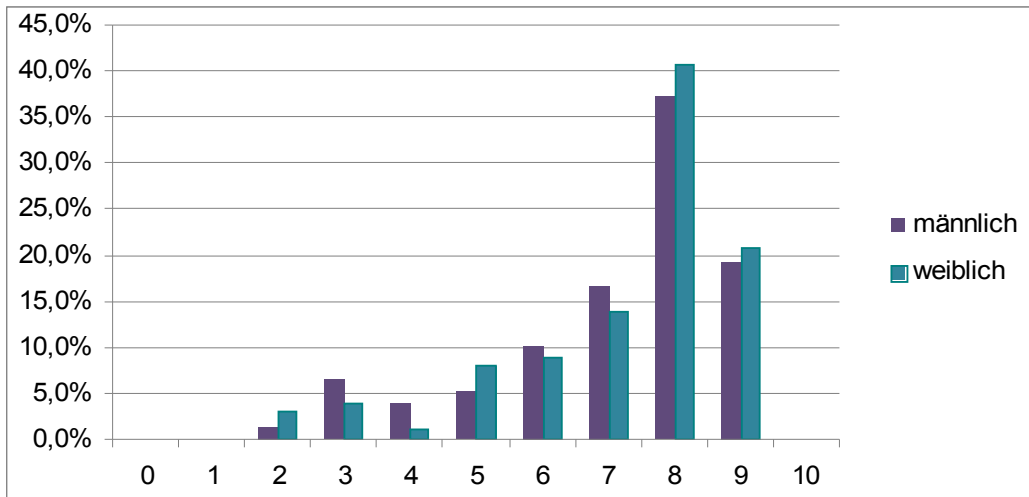
50 (28%) der 180 Kinder waren Mehrlinge, wobei es sich bei 47 Kindern um Zwillinge und bei 3 Kindern um Drillinge handelte.

Ein pathologisches CTG wurde bei 40 (22 %) Kindern beobachtet und 9 Kinder (5%) wiesen einen pathologischen NS-Doppler auf. Bei 23 (12%) Kindern kam es zu einer Nabelschnurkomplikation. Dabei hatten 2 Kinder einen Nabelschnurknoten, 17 eine Nabelschnurumschlingung und 4 einen Nabelschnurvorfal.

Missfärbiges Fruchtwasser wurde bei 6 (3%) Kindern nachgewiesen.

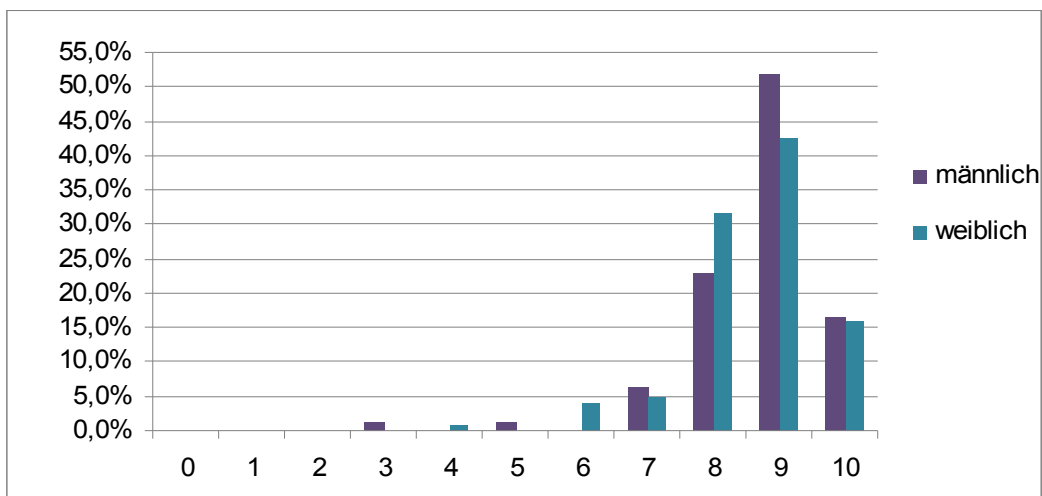
Von den 164 der 180 Kinder, bei denen der Nabelschnur-pH-Wert dokumentiert wurde, hatten 158 Kinder (97%) einen Nabelschnur-pH-Wert über 7,10 und 6 Kinder (4%) einen Wert darunter. Der durchschnittliche Nabelschnur-pH-Wert betrug 7,28.

Der Apgar Wert betrug in unserem Studienkollektiv nach einer Minute im Durchschnitt 7,18, nach 5 Minuten 8,62 und nach 10 Minuten 9,09.

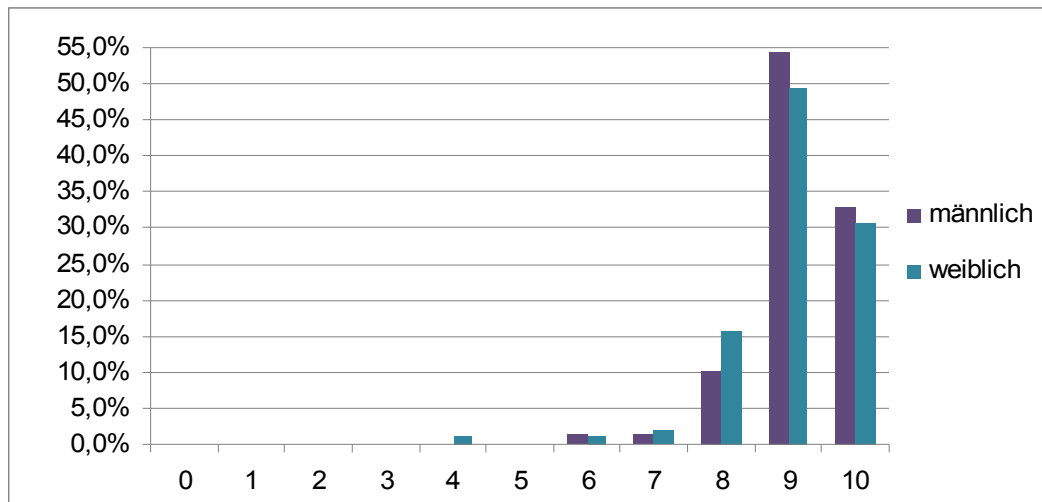


**Tabelle 9: Apgar Werte 1 Minute nach der Geburt (n=179)**

Der Apgar 1 war bei 15,9% aller Kinder, bei denen Apgar-Werte dokumentiert waren (n=179) <5, der Apgar 5 bei 1,8% und der Apgar 10 bei 0,6% (siehe Tabelle 9-11).



**Tabelle 10: Apgar Werte 5 Minuten nach der Geburt (n=179)**



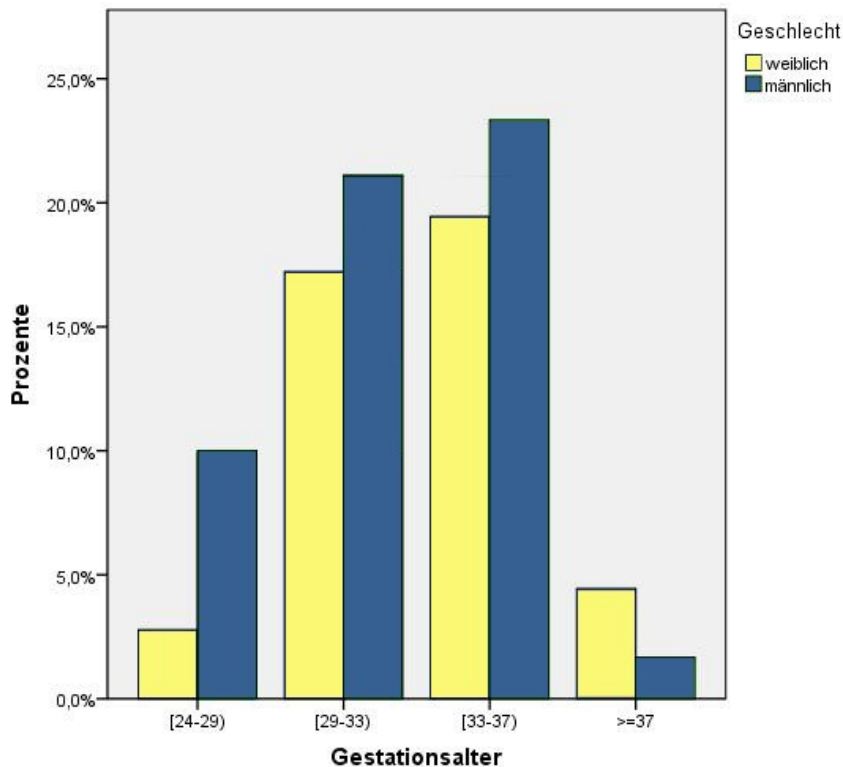
**Tabelle 11: Apgar Werte 10 Minuten nach der Geburt (n=180)**

Eine verzögerte Adaptation wurde bei 74 (40%) der Kinder dokumentiert. Eine mäßige Asphyxie (Apgar 1:4-6) wurde bei 33 (18%) von 179 Kindern festgestellt. Eine schwere Asphyxie (Apgar 1:0-3) wurde bei 13 (7%) von 179 Kindern beobachtet. 34 (19%) der 180 Kinder hatten eine EOS und 8 (4%) hatten eine LOS. Bei einem Kind kam es zu einem postasphyktischen Multiorganversagen.

140 Neugeborene (78%) wurden innerhalb der ersten 5 Lebenstage nach klinischer Indikationsstellung antibiotisch behandelt. 131 der antibiotisch behandelten Kinder waren Frühgeborene. Von den 140 Kindern, die postpartal antibiotisch behandelt wurden, wurden bei 49 Kinder (35%) IL-6 Werte > 11pg/mL gemessen. Bei 24 (49%) der antibiotisch behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem FIRS (n=49), wurde die Mutter prä- bzw. peripartal antibiotisch behandelt.

## 4.2 Neonatale Parameter nach Gestationsalter aufgeschlüsselt

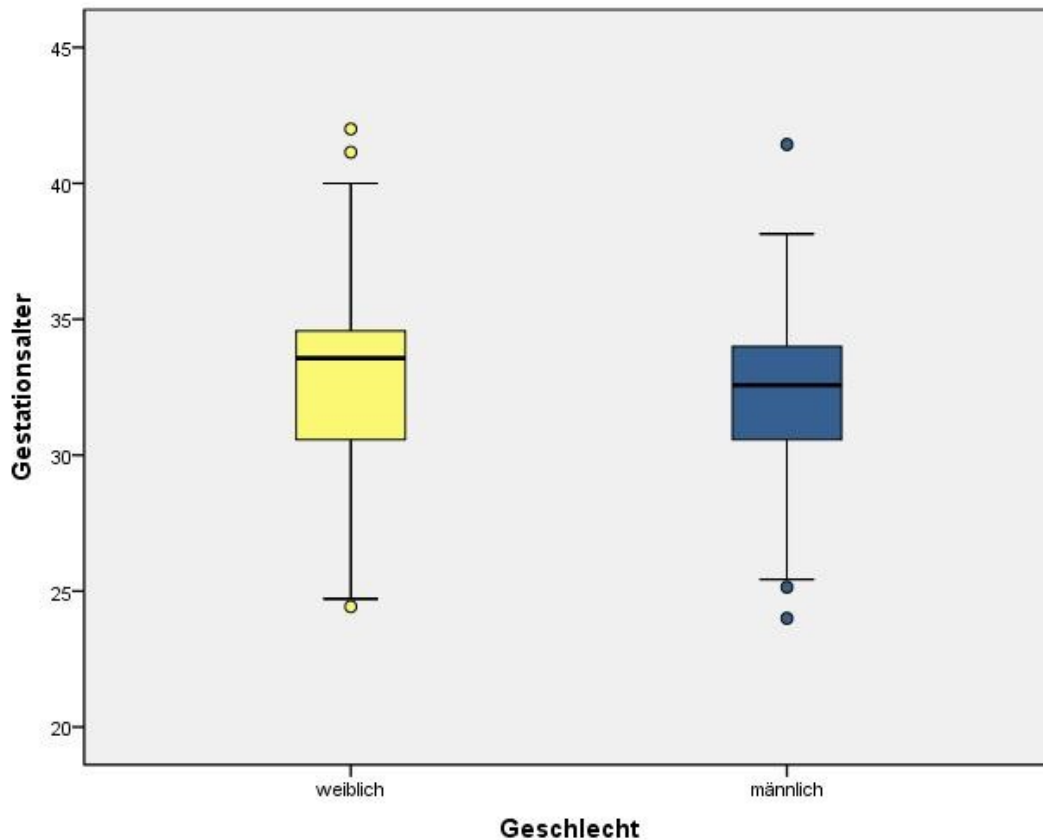
Die Aufteilung in den Gestationsaltergruppen ist in Abb.15 dargestellt.



**Abbildung 15: Aufteilung der Studienpopulation nach dem Gestationsalter**

Der Mittelwert des Gestationsalters betrug 32 SSW (24-42 SSW). Dreiundzwanzig Kinder (13%) hatten ein Gestationsalter von 24-28 SSW (13% aller Neugeborenen, 17% aller männlichen und 6% aller weiblichen Neugeborenen). Die meisten Neugeborenen hatten ein Gestationsalter von 33-36 SSW (43% aller Neugeborenen, 41% aller männlichen und 44% aller weiblichen Neugeborenen).

In der Gruppe mit einem Gestationsalter von 24-28 Wochen fanden sich 5 SFD Kinder (4% aller SFD Kinder). In der 29.-32. SSW 45 (43%) Kinder, in der 33.-36. SSW 47 (45%) Kinder und in der 37. SSW 7 (6%) Kinder.



**Abbildung 16: Assoziation von Gestationsalter und Geschlecht**

Bei den Mädchen betrug das mediane Gestationsalter 34 SSW (Standardabweichung 3,3). Das jüngste Mädchen wurde in der 24. SSW geboren und das älteste in der 42. SSW.

Das mediane Gestationsalter bei den Knaben betrug 33 SSW (Standardabweichung 3,2). Das Minimum lag bei 24 SSW und das maximale Gestationsalter bei 41 SSW (Abb. 16). Zwischen den Knaben und den Mädchen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p=0,077$ ).

### **4.3 Mütterliche Daten**

Bei 20 Müttern (11%) wurde ein Gestationsdiabetes festgestellt. 8 Mütter (4%) hatten eine EPH Gestose/Präeklampsie und bei 3 (2%) wurde ein Hellp-Syndrom nachgewiesen.

Eine bakterielle Vaginose wurde bei 19 (11%) Müttern dokumentiert, wovon es sich bei 9 Müttern um eine Kolonisation mit Streptokokken (Gruppe B) handelte. Weitere Mikroorganismen waren E.coli (n=1), Gardnerella vaginalis (n=4), Chlamydien (n=1) und Ureaplasma ureolyticum (n=1). In den meisten Fällen lag eine Mischkolonisation vor, bei der mehrere Erreger gleichzeitig auftraten.

Ein vorzeitiger Blasensprung wurde bei 73 (41%) Müttern dokumentiert. Davon wurde bei 2 (3%) ein klinisches Amnioninfektionssyndrom und bei 3 (4%) eine histologische Chorioamnionitis diagnostiziert. Eine Plazentahistologie wurde bei 7 Frauen durchgeführt, wobei 4-mal ein Vollbild einer ascendierenden Amnioninfektion nachgewiesen wurde.

Bei 25 (34%) Müttern mit einem vorzeitigem Blasensprung wurde ein FIRS nachgewiesen. Eine histologische Chorioamnionitis wurde in der FIRS-positiven Gruppe bei 5 Müttern diagnostiziert.

Erhöhte Entzündungsparameter wurden bei 35 (19%) Müttern gemessen.

## **4.4 Spezifische Erkrankungen der Neonatalperiode**

Im folgenden Abschnitt wird die Häufigkeit der im Zusammenhang mit einem FIRS stehenden neonatalen Krankheitsbilder beschrieben.

### **4.4.1 Erkrankungen der Lunge**

Eine mechanische Beatmung inklusive Nasen-CPAP-Beatmung war bei 158 (88%) der Früh- und Neugeborenen notwendig. Von den 158 Kindern erhielten 140 (89%) eine Beatmungstherapie, die länger als 7 Tage dauerte. Im Durchschnitt betrug die maschinelle Beatmungsdauer inklusive Nasen- CPAP- Beatmung 6,6 Tage. 142 Kinder (80%) benötigten eine Sauerstoffgabe. Eine Surfactantgabe wurde bei 50 (28%) Kindern durchgeführt, wobei 40 eine einmalige Surfactantgabe, 7 Kinder eine zweimalige und 3 Kinder eine dreimalige Gabe erhielten.

Ein **Sauerstoffbedarf im Alter von 28 Lebenstagen** war bei 10 (6%) von 178 Kindern notwendig. Eine **BPD mit Sauerstoffbedarf in der korrigiert 36. SSW** wurde bei 12 (7%) der Früh- und Neugeborenen diagnostiziert. Zwanzig Neugeborene (11%) hatten entweder einen Sauerstoffbedarf im Alter von 28 Lebenstagen oder in der korrigiert 36.SSW. Ein PDA, der als Risikofaktor einer BPD gelten kann, wurde bei 58 (32%) Kindern diagnostiziert.

Bei 80 (44%) der 180 Kinder wurde ein IRDS diagnostiziert. Davon hatten 18 Neugeborene (23%) ein IRDS Grad I, 38 (48%) ein IRDS Grad II, 15 (19%) ein IRDS Grad III und 9 Kinder (11%) ein IRDS Grad IV.

4 Kinder (2%) entwickelten eine neonatale Pneumonie, bei 22 Kindern (12%) wurde ein TRDN beschrieben. Eine Lungenblutung wurde bei keinem Kind nachgewiesen.

#### 4.4.2 Neurologische Erkrankungen

Bei 13 Kindern wurde eine PVL nachgewiesen, davon hatten 2 Kinder (15%) eine PVL Grad I, 9 Kinder (69%) eine PVL Grad II und 2 Kinder (15%) eine PVL Grad III.

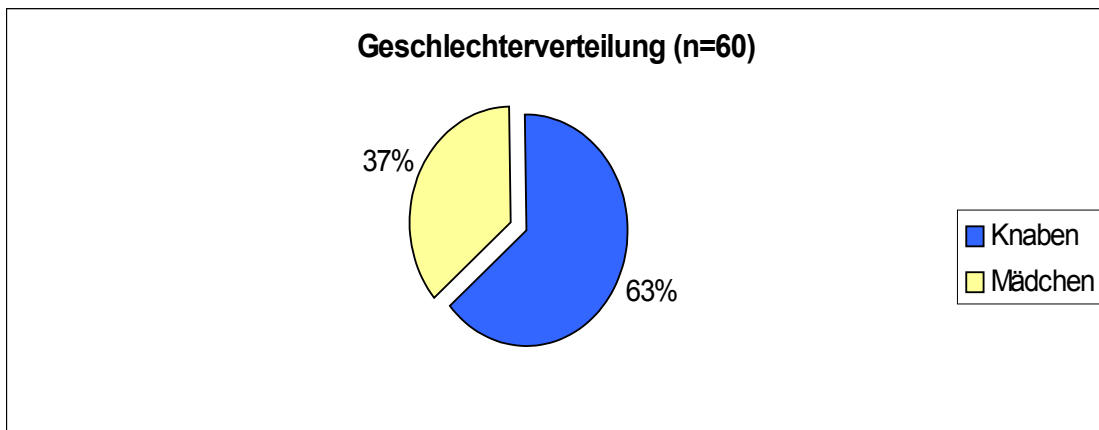
Eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) wurde bei 15 Kindern (9%) festgestellt. Dabei entwickelten 13 Kinder (87%) eine IVH Grad I, ein Kind (7%) eine IVH Grad II und 2 Kinder (13%) eine IVH Grad III.

Bei einem Kind kam es zu einer Ventrikulomegalie und zu einem posthämorrhagischen Hydrocephalus. Eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie wurde bei 3 (1%) Kindern festgestellt.

#### 4.5 Beschreibung der Beziehung: Risikofaktoren – FIRS

Dieser Abschnitt beschäftigt sich damit, wie sehr der IL-6 Wert in Bezug auf eine bestimmte Diagnose variiert. Es soll gezeigt werden, wie sich die IL-6 Werte bei den einzelnen Diagnosen unterscheiden und ob Auffälligkeiten bei der Beschreibung festzustellen sind.

Die Diagnose FIRS wurde bei 60 Früh- und Neugeborenen (33%) gestellt, darunter waren 38 Knaben (63%) und 22 Mädchen (37%). Das mediane Geburtsgewicht dieser Studienpopulation lag bei 1860 Gramm, wobei das leichteste Kind 410 Gramm wog und das schwerste 4300 Gramm.



**Abbildung 17: Geschlechterverteilung der Kinder mit einem FIRS**

Die folgende Tabelle zeigt die Assoziation verschiedener neonataler Diagnosen mit erhöhten IL-6 Werten.

Assoziation neonataler Diagnosen mit IL-6 Werten			
Diagnosen	FIRS (n=60)	No FIRS (n= 120)	p- Wert
<b>Medianes Gestationsalter</b>	31,44 (24,43-42,00)	33,01 (24,00-41,14)	p =0,002
<b>Medianes Geburtsgewicht</b>	1683 (410-4300)	1939 (670-4300)	p=0,016
<b>Medianer IL-6 Wert</b>	34,9	3,6	p=0,001
<b>Geschlecht (m/w)</b>	38/22	63/57	p=0,167
<b>Mehrlinge</b>	9 (15%)	41 (34,1%)	p=0,020
<b>SFD</b>	34 (56,6%)	70 (58,8%)	p=0,830
<b>Nabelschnur pH Wert</b>	7,26 (6,73 – 7,39)	7,30 (6,73 – 7,45)	p=0,009
<b>Apgar 5</b>	8,3 (4 -10)	8,7 (3-10)	p=0,024
<b>Vorzeitiger Blasensprung</b>	25 (42)	48 (40)	p=0,830
<b>Mütterliche Antibiotikagabe</b>	26 (43,3)	45 (37,5)	p=0,450
<b>Neonatale Sepsis (EOS)</b>	25 (41,6)	9 (7,5)	p=0,001
<b>IRDS</b>	32 (53,3)	48 (40)	p=0,001
<b>BPD</b>	15 (25)	7 (4,8)	p=0,001
<b>Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen</b>	8 (13,3)	2 (1,6)	p=0,001
<b>Sauerstoffbedarf mit korr. 36. SSW</b>	7 (11,6)	5 (4,2)	p=0,049
<b>PVE</b>	1(1,6)	1 (0,8)	p=0,615
<b>PVL</b>	5 (8,3)	6 (5,0)	p=0,379
<b>IVH (alle Grade)</b>	11 (18,3)	5 (4,1)	p=0,002
Die Daten sind angegeben als Median (Minimum-Maximum), Mittelwert (Standardabweichung) oder als Anzahl (%).			

Legende:

BPD. Bronchopulmonale Dysplasie

EOS: Early onset sepsis

FIRS: Fetal inflammatory response syndrome

IRDS: Infant respiratory distress syndrome

IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie

PVE: Periventrikuläre Echodensitäten

PVL: Periventrikuläre Leukencephalomalazie

SFD: Small for date

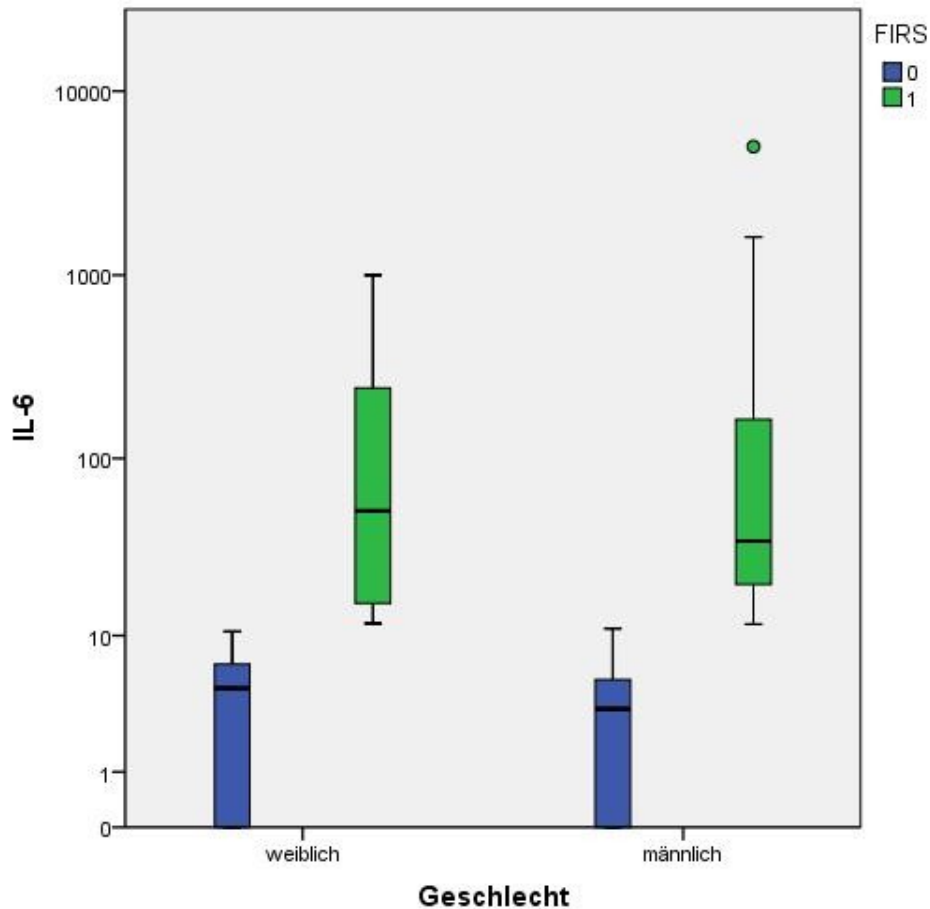
**Tabelle 12: Assoziation neonataler Diagnosen mit IL-6 Werten**

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der gesuchten Zielkriterien im Vergleich dargestellt. Die verstorbenen Kinder wurden dabei nicht inkludiert. Kinder mit einem FIRS waren jünger ( $p=0,002$ ) und hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht ( $p=0,016$ ). Bezüglich der 5 und 10 Minuten Apgar Werte und der Nabelschnur-pH-Werte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden ( $p=0,009$ ).

Eine neonatale Sepsis wurde in der Gruppe der FIRS positiven Kinder deutlich häufiger beobachtet ( $p=0,001$ ). Die Inzidenz der respiratorischen Erkrankungen (IRDS, BPD) trat in der FIRS-positiven Gruppe öfter auf. (Tabelle 12) Das Hauptkriterium (BPD) definiert durch einen Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen oder mit 36 SSW fand sich signifikant öfter in der FIRS-positiven Gruppe als in der FIRS-negativen (25% vs. 5%,  $p=0,001$ ).

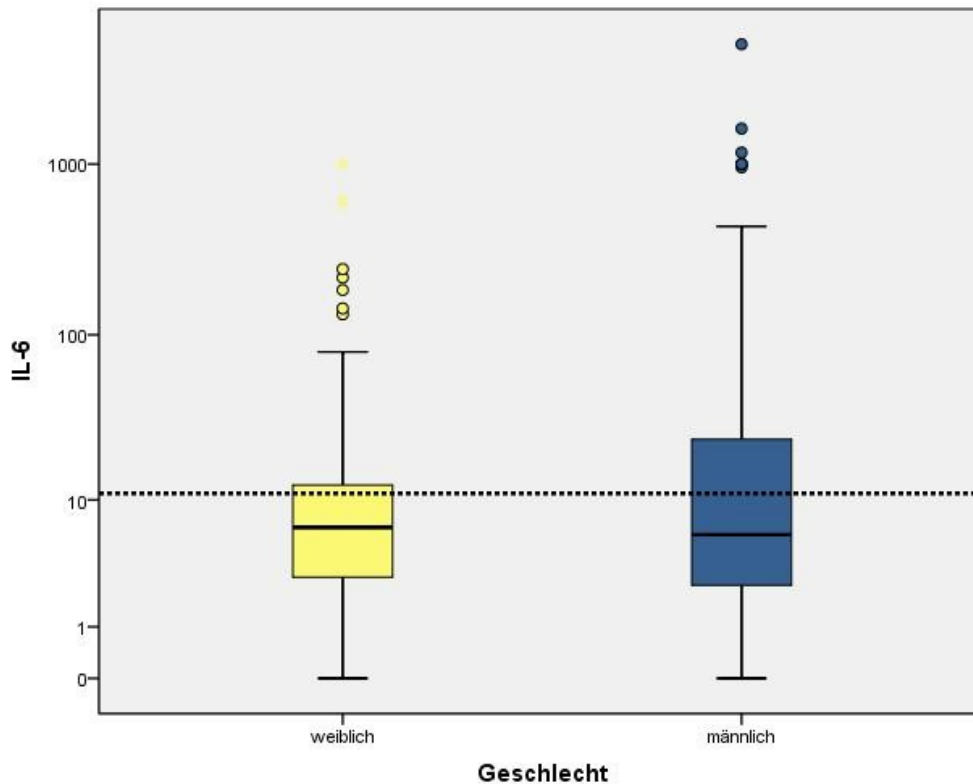
Das Auftreten von neurologischen Erkrankungen wurde in der FIRS-positiven Gruppe auch vermehrt beobachtet. In der FIRS-positiven Gruppe wurde bei 8% der Kinder eine PVL diagnostiziert, während es in der anderen Gruppe nur 5% der Kinder betraf ( $p=0,379$ ). Die Diagnose IVH wurde in der FIRS-positiven Gruppe bei 18% der Kinder gestellt. Vergleichsweise fanden sich in der FIRS-negativen Gruppe 4% ( $p=0,002$ ).

### 4.5.1 Abhängigkeit des IL-6 vom Geschlecht



**Abbildung 18: Assoziation von Geschlecht und IL-6 Werte in Bezug auf ein FIRS**

Bei den Mädchen betrug der Mittelwert der IL-6 Werte 71,4 pg/mL. Der Median hatte einen Wert von 6,6 pg/mL mit einer Standardabweichung von 212,1 pg/mL. Bei den Knaben lag der Mittelwert bei 139,4 pg/mL und der Median bei 5,9 pg/mL mit einer Standardabweichung von 560,1. In der FIRS-positiven Gruppe betrug der mediane IL-6 Wert bei den Mädchen (n=22) 56,3 pg/mL (Range 12 -1000 pg/mL) und bei den Knaben (n=38) 34,9 pg/mL (Range 12 -5000 pg/mL). Es konnte kein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Höhe der IL-6 Werte detektiert werden.



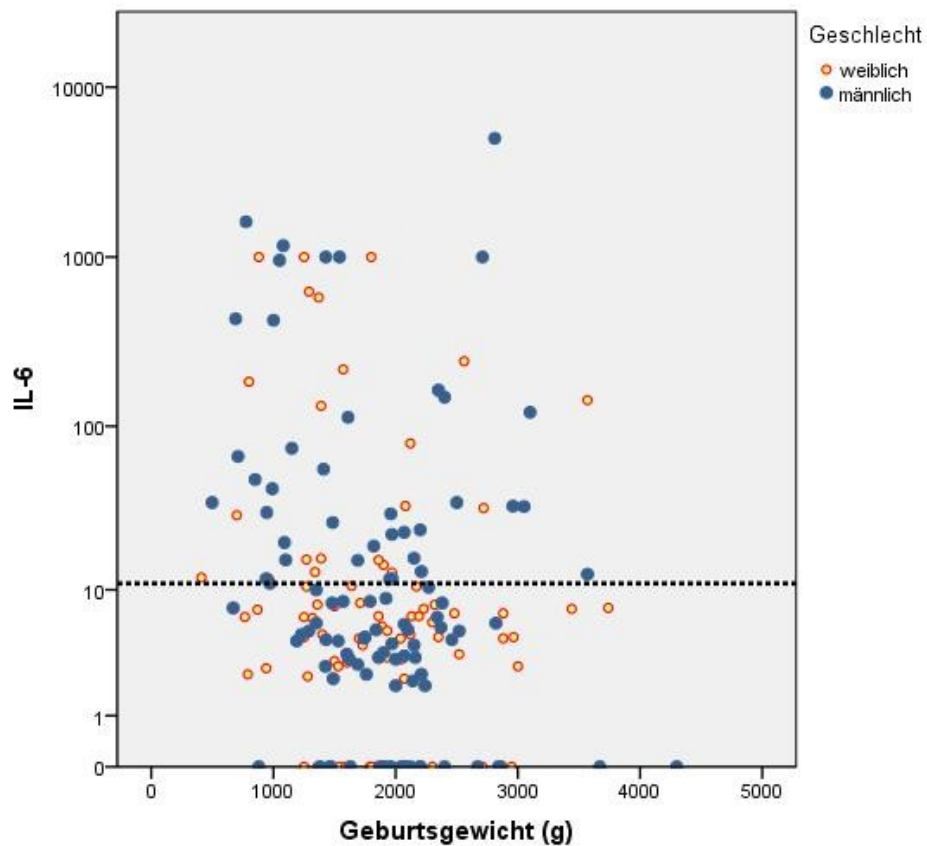
**Abbildung 19: IL-6 Werte bezogen auf das Geschlecht**

Die Studienpopulation bestand aus 101 Jungen (56%) und 79 Mädchen (44%). Ein FIRS wurde bei 22 Mädchen (36%) und bei 38 Knaben (64%) diagnostiziert. Es gab keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Kindes und dem Auftreten eines FIRS.

#### 4.5.2 Nabelschnur-pH-Wert und FIRS

Von 164 der 180 Kinder wurde der Nabelschnur-pH-Wert dokumentiert. 158 (96%) Kinder hatten einen Nabelschnur-pH -Wert über 7,10. Der durchschnittliche Nabelschnur-pH-Wert betrug 7,28 (6,7-7,45). Bei 5 von 6 Kindern mit einem Nabelschnur-pH-Wert < 7,10 wurde ein FIRS diagnostiziert.

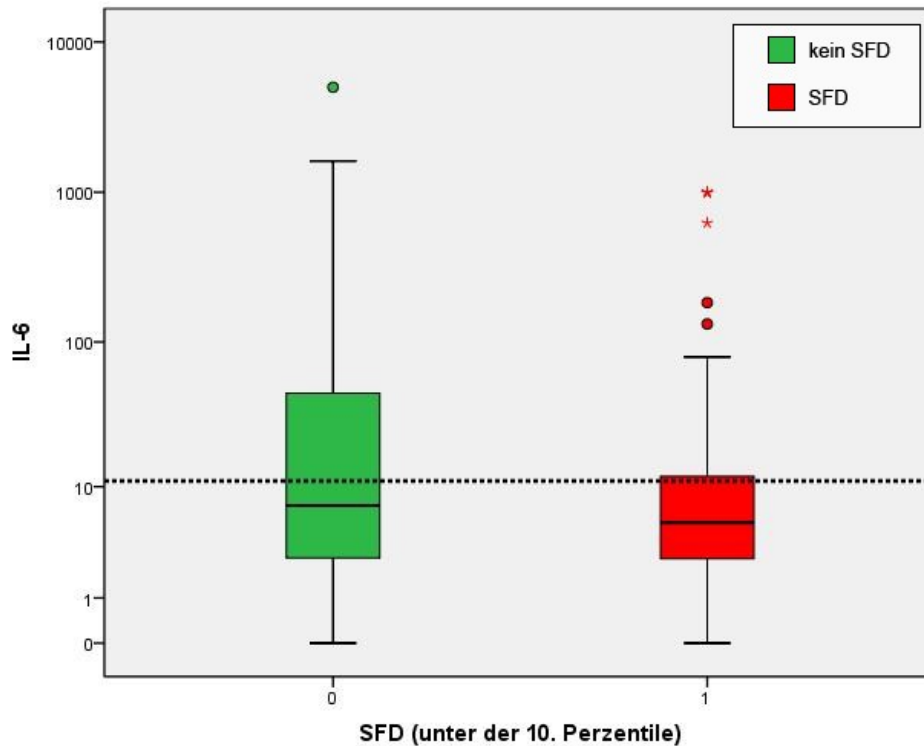
### 4.5.3 Geburtsgewicht und Interleukin-6 Werte



**Abbildung 20: Abhängigkeit der IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut mit dem Geburtsgewicht**

Der Mittelwert des Geburtsgewichts der Früh- und Neugeborenen lag bei 1854 g. Das mediane Geburtsgewicht der FIRS-positiven Kinder lag bei 1683 g und der FIRS-negativen Kinder bei 1939 g ( $p=0,016$ ).

104 der Früh- und Neugeborenen (58%) fielen in die Kategorie SFD (< der 10. Perzentile).



**Abbildung 21: Assoziation von IL-6 Werten und SFD Kindern**

Abbildung 21 verdeutlicht die Assoziation der IL-6 Werte mit SFD. Der Mittelwert der IL-6 Werte betrug in der SFD Gruppe 64,7 pg/mL (Range 0-1000 pg/mL). In der SFD Gruppe waren 2 Ausreißer mit IL-6 Werten von 1000 pg/mL.

Bei den Kindern, die nicht in die Kategorie SFD eingeteilt wurden, hatte der IL-6 Wert einen Mittelwert von 171,0 pg/mL (Range 0-5000 pg/mL).

#### 4.5.4 Vorzeitiger Blasensprung und Interleukin-6 Werte

In unsere Studie wurde bei 73 Müttern ein vorzeitiger Blasensprung beobachtet. Dabei kam es bei 25 Müttern zur Entwicklung eines FIRS. Die betroffenen 25 Kinder waren alle Frühgeborene.

#### 4.5.5 Gestationsalter und Interleukin-6 Werte

Die Inzidenzraten von einem FIRS bezogen auf das Gestationsalter sind in der folgenden Tabelle gekennzeichnet.

Inzidenzrate des FIRS bezogen auf das Gestationsalter				
Gestationsalter	FIRS (n)	Prozente	Kein FIRS (n)	Prozente
GA 24-28 Wochen	16	27	7	6
GA 29-32 Wochen	21	35	48	40
GA 33-36 Wochen	19	31	58	48
GA 37-44 Wochen	4	7	7	6

**Tabelle 13: Inzidenzrate des FIRS bezogen auf das Gestationsalter**

Aus Tabelle 13 wird ersichtlich, dass 27 % der Kinder mit einem FIRS in der 24.-28. SSW geboren wurden. Im Vergleich dazu kamen in der FIRS-negativen Gruppe 6% der Kinder in diesem Zeitraum zur Welt.

#### 4.5.6 BPD und Interleukin-6 Werte

Bei den 20 Kindern, die von einer BPD betroffen sind, kam es bei 13 Frühgeborenen zur Manifestation eines FIRS. Der Median der IL-6 Werte betrug in dieser Gruppe 35 pg/mL (12-1611 pg/mL). Kinder mit einem FIRS entwickelten signifikant häufiger eine BPD als Kinder ohne FIRS ( $p=0,001$ ). 8 von 13 Kindern, die sowohl von einem FIRS auch von einer BPD betroffen waren, wurden in die Gruppe der VLBW Kinder eingeteilt.

<b>Assoziation der BPD und Risikofaktoren der BPD mit einem FIRS</b>			
	<b>FIRS (n=59)</b>	<b>Kein FIRS (n=120)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>BPD</b>	13 (22)	7 (6)	$p = 0,001$
O2 Bedarf > 28 Tage	8 (14)	2 (2)	$p = 0,001$
O2 Bedarf 36. SSW	7 (12)	5 (4)	$p = 0,049$
	<b>BPD mit FIRS (n=13)</b>	<b>BPD ohne FIRS (n=7)</b>	
<b>Medianes Geburtsgewicht</b>	1619 (410-3570)	2342 (670-3740)	$p=0,210$
<b>Medianes Gestationsalter</b>	30,59 (24,43-42,00)	34,97 (24-41,14)	$p=0,178$
<b>AIS</b>	1 (8)	0	$p=0,452$
<b>Funisitis</b>	1 (8)	0	$p=0,452$
<b>Medianer IL-6 Wert</b>	34,90	6,60	$p=0,217$
<b>VLBW</b>	8 (62)	2 (29)	$p = 0,001$
<b>Die Daten sind angegeben als Median (Minimum-Maximum), Mittelwert (Standardabweichung) oder als Anzahl (%).</b>			

---

**Legende:**

AIS: Amnioninfektionssyndrom

BPD: Bronchopulmonale Dysplasie

FIRS: Fetal inflammatory response syndrome

VLBW: Very low birth weight infants

---

**Tabelle 14: Risikofaktoren einer BPD**

Ein AIS und eine Funisitis wurde bei einer Mutter diagnostiziert werden. Eine bakterielle Vaginose trat bei 11 Müttern auf Es handelt sich 3 Mal um eine Kolonisation mit Streptokokken der Gruppe B und einmal um eine Besiedlung mit Ureaplasma ureolyticum.

## 4.5.7 Neurologische Erkrankungen und Interleukin-6 Werte

### a) Periventrikulären Leukenzephalomalazie

Periventrikuläre Echodensitäten wurden bei 2 Kindern beobachtet (eines davon FIRS positiv). Eine hypoxisch ischämische Enzephalopathie wurde bei 2 Kindern diagnostiziert (beide FIRS positiv).

Eine PVL (Grad II-III) wurde bei 11 Kindern diagnostiziert (5 davon FIRS positiv). Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem FIRS und der Entwicklung einer PVL Grad I-III ermittelt wurde. An einer PVL Grad III erkrankten jedoch nur Kinder aus der FIRS positiven Gruppe.

<b>Assoziation der PVL mit einem FIRS</b>			
	<b>FIRS (n=60)</b>	<b>Kein FIRS (n=120)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>PVL</b>	5 (8)	6 (5)	p=0,379
PVL Grad II	3 (5)	6 (5)	p=0,200
PVL Grad III	2 (3,3)	0	p=0,044
	<b>PVL mit FIRS (n=5)</b>	<b>PVL ohne FIRS (n=6)</b>	
<b>Medianes Geburtsgewicht</b>	1080 (1000-1960)	1610 (970-2200)	p=0,270
<b>Medianes Gestationsalter</b>	26,57 (26,29- 32,29)	31,79 (28,14-33,71)	p=0,060
<b>Mäßige Asphyxie</b>	2 (40)	0	p=0,044
<b>Medianer IL-6 Wert</b>	956,00	3,60	p=0,005
<b>Die Daten sind angegeben als Median (Minimum-Maximum), Mittelwert (Standardabweichung) oder als Anzahl (%).</b>			
<b>Legende:</b>			
FIRS: Fetal inflammatory response syndrome			

### **Tabelle 15: Assoziation der PVL und IL-6 Werte**

Das mediane Geburtsgewicht in der Gruppe der FIRS-positiven Kinder mit einer PVL war niedriger als in der Vergleichsgruppe, doch es wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen keine statistische Signifikanz ( $p=0,270$ ) ermittelt. Auch im Vergleich des Gestationsalters wurde keine statistische Signifikanz ( $p=0,060$ ) ermittelt, doch ist ersichtlich, dass Kinder mit einem FIRS und einer PVL ein niedrigeres Gestationsalter aufwiesen.

#### **b) Intraventrikuläre Hämorrhagie**

Von den 16 Kindern mit einer IVH wurde bei 11 (18%) ein FIRS diagnostiziert.

In der Gruppe der FIRS-positiven Kinder ( $n=11$ ) entwickelten 8 Kinder eine IVH Grad I, ein Kind eine IVH Grad II und zwei Kinder eine IVH Grad III) (siehe Tabelle 16)

Bei den 5 Kindern mit IVH, die kein FIRS entwickelten kam es in allen fünf Fällen zu einer Entwicklung einer IVH Grad I. Das mediane Gestationsalter der Kinder mit einer IVH und einem FIRS war signifikant niedriger ( $p=0,044$ ) als bei Kindern mit IVH ohne FIRS.

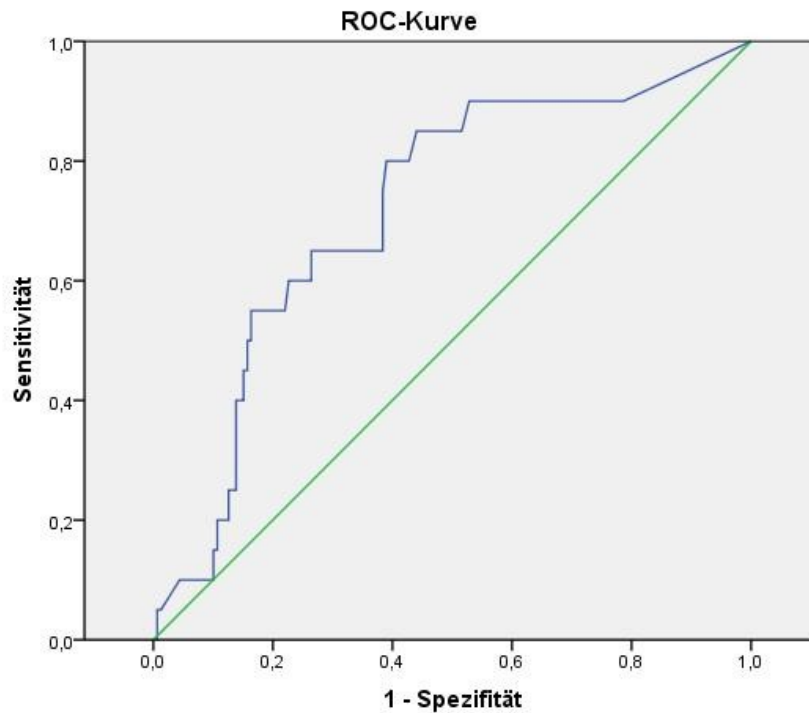
Die Tabelle 16 verdeutlicht, dass es in der FIRS-positiven Gruppe öfter zu einer maternalen Inflammationsreaktion gekommen ist.

Assoziation der IVH mit dem FIRS				
	FIRS (n=60)		Kein FIRS (n=120)	p-Wert
<b>IVH</b>	11 (18)		5 (4)	p=0,002
Grad I	8 (13)		5 (4)	p=0,025
Grad II	1 (2)		0	p=0,156
Grad III	2 (3)		0	p=0,044
	<b>IVH mit FIRS (n=11)</b>		<b>IVH ohne FIRS (n=5)</b>	
<b>Medianer IL-6 Wert</b>	42,30		2,90	p=0,137
<b>Mittelwert IL-6 Wert</b>	406,9		4,90	p=0,137
<b>Medianes Geburtsgewicht</b>	1250 (700-1860)		1640 (970-3000)	p=0,094
<b>Medianes Gestationsalter</b>	30,00 (24,43-33,86)		32,86 (28,14-35,86)	p=0,044
<b>Vorzeitiger Blasensprung</b>	3 (27)		1 (20)	p=0,755
<b>AIS</b>	3 (27)		4 (80)	p=1,730
<b>Histologische Chorioamnionitis</b>	2 (18)		0	p=0,044
<b>Erhöhte Entzündungswerte der Mutter</b>	3 (27)		1 (20)	p=0,755
<b>Bakterielle Vaginose</b>	4 (36)		0	p= 0,016
<u>Legende:</u>				
IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie				
AIS: Amnioninfektionssyndrom				

**Tabelle 16: Assoziation der IVH und IL-6 Werten**

#### 4.5.8 ROC Kurven und AUC

Abbildung 23 zeigt die ROC Analyse für IL-6 Werte in der Diagnostik einer BPD. Die AUC für die IL-6 Werte in dieser Gruppe beträgt 0,718.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 22: ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik einer BPD**

Für die IL-6 Konzentrationen im Nabelschnurblut wurden die Sensitivität und die Spezifität im Hinblick auf das Vorliegen einer BPD für unterschiedliche cut-off Werte errechnet:

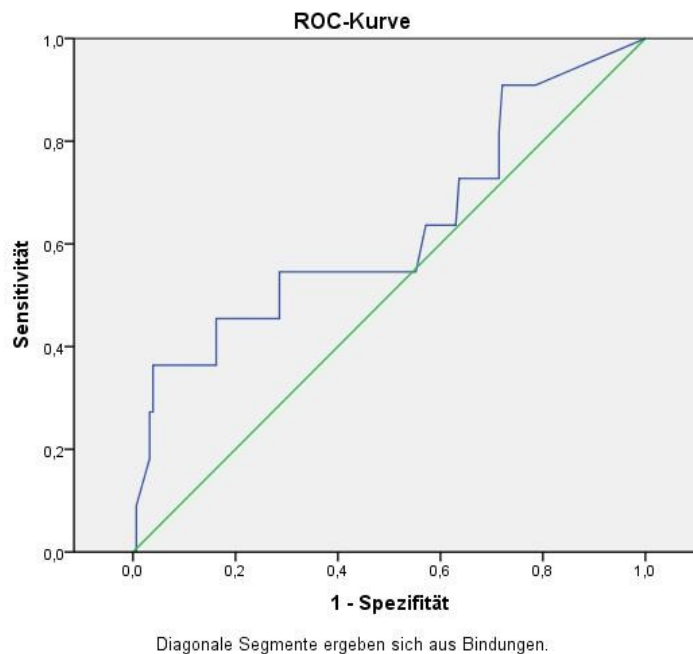
IL-6 Wert (pg/mL)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
7,2	80%	39%	0,404
6,3	85%	44%	0,403
6,05	85%	45%	0,397
5,95	85%	46%	0,385

**Tabelle 17: Ergebnisse der ROC Analyse mit dem Youden-Index**

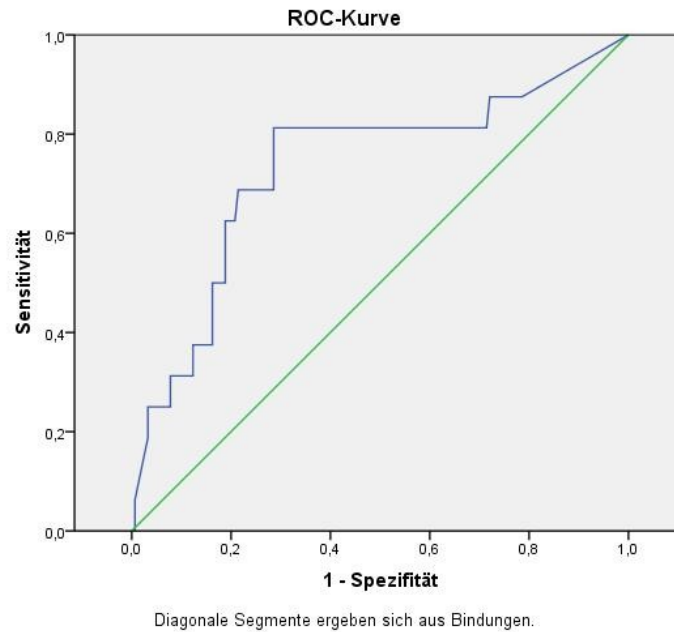
Aus Tabelle 17 wird ersichtlich, dass bei einem mit ROC ermittelten cut-off point von 7,2 pg/mL die Sensitivität für die Diagnose der BPD anhand von IL-6 bei 80% und die Spezifität bei 39% liegt.

Im Hinblick auf neurologische Erkrankungen wurden ebenfalls cut-off Werte für IL-6 ermittelt. Die folgenden Abbildungen verdeutlichen den Zusammenhang zwischen IL-6 Werten und dem Auftreten von neurologischen Erkrankungen. Abbildung 23 zeigt die ROC Kurve in der Diagnostik einer PVL. Die AUC lag bei 0,630. Der mit dem Youden-Index ermittelten IL-6 Wert im Nabelschnurblut hinsichtlich der PVL betrug 333,3 pg/mL. Die Sensitivität betrug 36% und die Spezifität 3,9%.

Die Sensitivität des IL-6 lag bei einem mit dem Youden-Index errechneten cut-off Wert von 10,5 pg/mL für das Vorliegen einer IVH bei 81,3% und die Spezifität bei 28,6%. Die AUC hatte einen Wert von 0,73 (Abbildung 24).



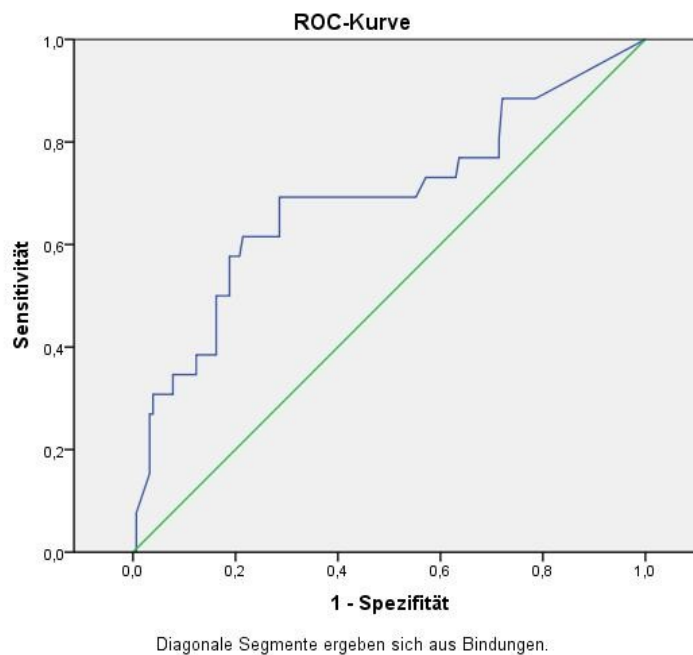
**Abbildung 23 : ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik einer PVL**



**Abbildung 24: ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik einer IVH**

Abbildung 25 zeigt die ROC Kurve für Kinder mit neurologischen Erkrankungen (PVE, PVL und IVH). Die AUC für IL-6 Werte in der Gruppe der Kinder mit neurologischen Erkrankungen betrug 0,7.

Die Sensitivität des IL-6 lag bei einem ROC errechneten cut-off point von 10,5 pg/mL für das Vorliegen von neurologischen Erkrankungen (PVE, PVL und IVH) bei 69,2% und die Spezifität bei 28,6%.



**Abbildung 25: ROC Kurve für IL-6 in der Diagnostik von neurologischen Erkrankungen**

## 5 Diskussion

Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von erhöhten IL-6 Werten im Nabelschnurblut und ihrer Assoziation mit der BPD und neurologischen Erkrankungen des Neugeborenen. Unsere Analysen beziehen sich auf 180 Früh- und Neugeborene, die im Zeitraum zwischen Februar 2008 und Jänner 2011 geboren wurden. Bei 60 (33%) Kindern konnte ein FIRS, definiert durch einen IL-6 Wert  $> 11$  pg/ml, diagnostiziert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass FIRS ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD, einer IVH und einer schweren PVL ist.

### 5.1.1 Auswirkung von erhöhten IL-6 Werten auf die neonatale Morbidität

Gomez et al (60) haben in ihrer Studie gezeigt, dass bei Neugeborenen mit niedrigem Gestationsalter eine erhöhte neonatale Morbidität beobachtet werden kann. Die Autoren schreiben, dass erhöhte IL-6 Werte sowohl in der Amnionflüssigkeit als auch im fetalen Plasma beobachtet wurden. Feten, die eine neonatale Morbidität entwickelten, zeigten deutlich höhere IL-6 Werte im Vergleich zu Feten, die keine Probleme während der neonatalen Periode hatten. Signifikante Unterschiede konnten dabei für das RDS und die neonatale Sepsis gefunden werden.

Des Weiteren haben Gomez et al (60) in ihrer Studie gezeigt, dass ein fetaler IL-6 Wert  $> 11$  pg/mL aus dem Nabelschnurblut einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer neonatalen Morbidität, vor allem in Bezug auf ein RDS und eine Sepsis darstellt, was auch mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmt. Beim Großteil der verstorbenen Kinder (n=5) handelte es sich um Frühgeborene der 24.-28. SSW, was mit den Ergebnissen der Studie von Gomez et al (60) übereinkommt. Bei 7 der 9 verstorbenen Frühgeborenen konnte ein FIRS diagnostiziert werden. In der Studie von Gomez et al. (60) hatten 36 von 73 verstorbenen Kindern erhöhte IL-6 Werte.

### **5.1.2 Zusammenhang zwischen Risikofaktoren des FIRS und dem Auftreten von intrauterinen Infektionen**

Mehr als die Hälfte der in unserer Studie an einem FIRS erkrankten Kinder waren Frühgeborene. Hier stimmen die Ergebnisse mit denen anderer Autoren (60)(18)(27)(2) überein, die in der Unreife des Immunsystems einen der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines FIRS postulieren. Das durchschnittliche Gestationsalter lag in der FIRS-positiven Gruppe bei 31 SSW, wobei das jüngste Kind mit 24 SSW geboren wurde. Das mediane Gestationsalter in der Gruppe der FIRS negativen Kinder lag signifikant darüber (33 SSW,  $p=0,002$ ). Auch das Geburtsgewicht war in der FIRS positiven Gruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (1683 Gramm vs. 1939 Gramm,  $p=0,016$ ).

Eine bakterielle Besiedelung der Amnionhöhle wird mit IL-6 Werten  $> 11\text{pg/mL}$  in Verbindung gebracht. Studien (60) (2) haben gezeigt, dass eine fetale Exposition gegenüber Mikroorganismen und deren Produkte zu einer Erhöhung der IL-6 Werte im Plasma führen kann. Verschiedene Studien (11) (60) postulieren eine Assoziation zwischen einer akuten Chorioamnionitis und einer Funisitis mit der Entwicklung einer neonatalen Sepsis, vor allem bei Frühgeborenen. Kashlan et al (61) haben in ihrer Studie verdeutlicht, dass eine Elevation von IL-6 Werten sowohl mit maternalen - meist in Form von einer akuten Chorioamnionitis - als auch fetalen Entzündungsreaktionen - die sich etwa in einer Funisitis äußern - in Zusammenhang stehen kann.

Rogers et al. (11) fanden heraus, dass Reifgeborene im Vergleich zu Frühgeborenen im Rahmen einer Infektion der Plazenta höhere IL-6 Werte aufwiesen. Die höchsten IL-6 Werte wurden dabei bei Reifgeborenen im Rahmen einer moderaten akuten Chorioamnionitis und einer Funisitis, die sich nur auf 2 Gefäße der Nabelschnur beschränkte, gemessen. Im Vergleich dazu stiegen die IL-6 Werte der Frühgeborenen erst bei einer schweren akuten Chorioamnionitis oder im Rahmen einer Funisitis, die 3 Gefäße inkludierte.

In der Gruppe der FIRS-negativen Kinder ( $n=120$ ) kam es in unserer Studie bei 40% der Mütter zu einem vorzeitigen Blasensprung. Im Vergleich dazu waren es in der FIRS-positiven Gruppe ( $n=60$ ) 42%. Statistisch gesehen wurde kein signifikanter Unterschied ( $P=0,830$ ) ermittelt. Dies widerspricht der Studie von Romero et al. (2), die gezeigt hat, dass ein vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehentätigkeiten mit der Entstehung eines FIRS korrelieren. In der genannten Studie kam es bei 29% der Mütter zu einem vorzeitigen Blasensprung und bei 38% der Kinder wurde ein FIRS diagnostiziert. Die von einem FIRS betroffenen Feten zeigten ein niedriges medianes Gestationsalter und eine

erhöhte Rate einer neonatalen Morbidität. Gomez et al. (60) fanden eine Übereinstimmung zwischen dem Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs und der Manifestation einer histologischen Chorioamnionitis, was in unserer Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht belegt wurde.

Ein klinisches AIS der Mutter wurde in unserer Studie bei 7 Müttern nachgewiesen, wobei in 4 Fällen ein FIRS dokumentiert wurde. Eine Plazentahistologie wurde bei 7 Frauen durchgeführt. Dabei wurde 4 Mal ein Vollbild einer ascendierenden Amnioninfektion nachgewiesen und 5 Frühgeborene wiesen Zeichen einer histologischen Chorioamnionitis auf. Dieses Ergebnis stimmt mit der Studie von Yoon et al. (62) überein, die die Häufigkeit einer histologischen Chorioamnionitis indirekt proportional zum Gestationsalter fanden. In anderen Studien (25)(26) wurde ebenfalls gezeigt, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Gestationsalter und dem Auftreten einer intrauterinen Infektion gibt.

### 5.1.3 Assoziation von Nabelschnur IL-6 Werten und einer BPD

In der Studienpopulation zeigten knapp 33% der Früh- und Neugeborenen ein FIRS. Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben eine Assoziation zwischen einer maternalen Chorioamnionitis und dem Auftreten einer BPD sowie intrazerebralen Blutungen und einer periventrikulären Leukenzephalomalazie gezeigt.(4)

Die BPD zählt zu den häufigsten Komplikationen bei extremen Frühgeborenen (36), da betroffene Kinder zeigen unter anderem ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte chronisch respiratorische Morbidität. (63) Die BPD betrifft etwa 20% der maschinell beatmeten Neugeborenen und bis zu 50% aller Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. (64) Früh- und Neugeborene, die von einer BPD betroffen sind, haben ein erhöhtes Risiko für neonatale Morbidität und Mortalität, entwicklungsneurologische Komplikationen, rezidivierende respiratorische Infekte, kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie einer erhöhte Mortalität und Morbidität. (65)

Stroustrup und Trasande (66) verdeutlichten, dass die Indizienz der BPD für Frühgeborene in den Jahren 1993 -2006 jährlich um 4,3% gesunken ist. Gleichzeitig stieg der Einsatz von nicht invasiven Beatmungsmethoden, sowie auch die Dauer des stationären Aufenthaltes der Kindern mit einer BPD. Laughon et al. untersuchten Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD definiert als Sauerstoffbedarf in der korrigiert 36.SSW anhand eines Kollektivs von 1340 Frühgeborenen der 23.-27. SSW und deren Sauerstoffbedarf während der ersten zwei Lebenswochen. Von den Kindern mit einem niedrigen bzw. ohne Sauerstoffbedarf entwickelten 17% eine BPD, von den Kindern mit niedrigem Sauerstoffbedarf während der ersten Lebenswoche und pulmonaler Verschlechterung mit hohem Sauerstoffbedarf am Ende der zweiten Lebenswoche entwickelten 51% eine BPD und von den Kindern mit anhaltend hohem Sauerstoffbedarf über die ersten beiden Lebenswochen entwickelten 67% eine BPD. Als Risikofaktoren für einen anhaltend hohen Sauerstoffbedarf während der ersten beiden Lebenswochen identifizierte er ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, mechanische Ventilation am 7. Lebenstag, Bakerämie, die Behandlung eines PDA sowie die Verabreichung von Vitamin A oder Surfactant.

Das National Institute of Child Health (NICHD) (67) berichtete, dass bei 9575 Kindern mit einem Gestationsalter zwischen 22-28 SSW, die in den Jahren 2003-2007 geboren wurden, eine Reduktion der schweren BPD, definiert durch den Bedarf einer

mechanischen Ventilation in der 36 SSW, beobachtet werden konnte. Zu bemerken ist aber, dass es zu keiner Reduktion der gesamten Inzidenz der BPD gekommen ist.

Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer BPD zählen Immaturität, Barotrauma und die Sauerstofftoxizität. (65) Das erklärt jedoch nicht die Entstehung einer BPD bei Kindern mit einem milden RDS, die keine mechanische Beatmung erhielten. Die Rolle von inflammatorischen Prozessen in der Genese einer BPD wurde bereits 1995 von Rojas et al. (68) erforscht, die beobachteten, dass Kinder mit nokosomalen Infektionen häufiger eine BPD entwickelten als Kinder, die frei von Infektionen waren.(65) Mittlerweile ist es erwiesen, dass inflammatorische Prozesse als Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD gelten.(65)

Die genaue Beziehung zwischen antenatalen Infektionen (Chorioamnionitis) und einer BPD bleibt ungelöst.(36) Eine Studie des Canadian Neonatal Network (69) verdeutlicht, dass eine klinische Chorioamnionitis mit einem erhöhten Risiko für eine IVH und eine EOS vergesellschaftet ist, jedoch keine Auswirkungen auf das respiratorische Outcome der Früh- und Neugeborenen hat. Laughon et al. (70) beschrieben in ihrer Studie Frühgeborene, die von einer Chorioamnionitis betroffen waren. In der Studie konnte keine Assoziation zwischen einer Chorioamnionitis und dem Schweregrad eines RDS oder einer BPD abgeleitet werden.

Im Vergleich dazu wurde die klinische Komplexität dieser Beziehung von Been et al. (71) (72) evaluiert. In der Studie wurden sowohl Früh- als auch Reifgeborene Kinder inkludiert. Eine Chorioamnionitis ohne Involvierung des Feten ging mit keinem erhöhten RDS-Risiko einher, während es bei einer Chorioamnionitis mit Involvierung des Feten zu einem vermehrten Risiko eines RDS in einem frühen Gestationsalter kam. Kinder, die einer schweren Chorioamnionitis exponiert wurden, sprachen schlechter auf eine Behandlung mit Surfactant an und benötigten eine längere mechanische Ventilation. In dieser Gruppe konnte eine erhöhte Inzidenz an einer BPD beobachtet werden.

Van Marter et al. (73) beschrieben die Assoziation einer Chorioamnionitis mit einem gesteigerten Risiko für eine BPD, wenn es postnatal zusätzlich zur Ausbildung einer Infektion beim Neugeborenen kam oder wenn eine Notwendigkeit für eine mechanische Ventilation für mehr als 7 Tage bestand.

Prendergast et al. (63) haben in ihrer Studie 41 Kinder, die einer Chorioamnionitis ausgesetzt waren, untersucht. Histologisch konnte in 25 Fällen eine Funisitis nachgewiesen werden. Die beiden Gruppen mit bzw. ohne Funisitis unterschieden sich nicht bezüglich demographischer Daten. Es kam in beiden Gruppen zur Ausbildung einer BPD und auch der Schweregrad der BPD korrelierte nicht mit dem Vorhandensein einer Chorioamnionitis und/oder einer Funisitis. Auffällig war, dass Kinder mit einer BPD

größtenteils Frühgeborene mit einem verminderten Geburtsgewicht waren. Sie benötigten eine längere Beatmungstherapie und wiesen eine erhöhte Inzidenz an einer postnatal erworbenen Sepsis und einem behandelten PDA auf.

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer BPD ist die Beatmung der Früh- und Neugeborenen mit hohen Sauerstoffkonzentrationen. Eine chronische Exposition der noch unreifen Lunge führt zu strukturellen Veränderungen, wie es bei der neuen BPD der Fall ist. Kinder, die länger als bis zur korrigierten 32. SSW mit einer erhöhten Sauerstoffkonzentration beatmet werden, weisen eine erhöhte Inzidenz auf, an einer BPD zu erkranken. (36)

Vento et al. (74) haben in ihrer Studie Frühgeborene der 24.-28. Gestationswoche postpartal für die ersten fünf Minuten mit entweder 30% oder 90% Sauerstoff beatmet. Frühgeborene, die unmittelbar nach der Geburt für etwa 5 Minuten mit einer Sauerstoffkonzentration von 90% beatmet wurden, benötigen eine längere mechanische Beatmung und zeigten eine signifikante Erhöhung in der Entwicklung einer BPD. Daraus folgt, dass auch eine kurze hochkonzentrierte Sauerstoffexposition von extrem unreifen Frühgeborenen zu Verletzungen der Lunge und Entwicklung einer BPD, führen kann.

Ein interessanter Aspekt, der bereits in der Literatur beschrieben ist und auch in der durchgeführten Studie auffällt, ist, dass ein FIRS einen wesentlichen pathogenethischen Faktor für die Entwicklung einer BPD darstellt. (62) Erhöhte IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut stellen einen Risikofaktor für die Entstehung einer BPD dar. (64) Mittendorf et al. (64) untersuchten 141 Früh- und Neugeborene und konnten bei 16 Kindern (11%) eine BPD diagnostizieren. Davon konnten bei 79% der Kinder mit FIRS eine BPD diagnostiziert werden. Bei 27% der Kinder kam es zur Entwicklung einer BPD, jedoch ohne Anzeichen eines FIRS ( $p < 0,001$ ).

Yoon et al. (65) untersuchten in ihrer Studie die Daten von 203 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 25-34 Wochen. Eine BPD konnte bei 17% (34/203) der Frühgeborenen diagnostiziert werden. Die IL-6 Werte im NS-Blut waren höher bei Kindern, die im Verlauf eine BPD entwickelt haben, als bei denen, die keine BPD entwickelt haben. (Median 68.3 pg/mL (0,3-6150,0 pg/mL) vs. 6,9 pg/mL (0-19,230,0 pg/mL);  $p < 0,001$ ).

Des Weiteren ging aus der Studie von Yoon et al. (65) hervor, dass erhöhte Nabelschnurwerte von IL-6 ein besserer Prädiktor für die Entwicklung einer BPD sind als erhöhte IL-6 Werte aus der Amnionflüssigkeit. ( $p < 0,05$ )

In unserer Studie wurde insgesamt bei 20 Kindern eine BPD diagnostiziert, wobei 13 Kinder (65%) ein FIRS zeigten. 8 Kinder hatten einen Sauerstoffbedarf > 28 Tagen und 7 hatten einen Sauerstoffbedarf in der korrigierten 36. SSW. Eine BPD konnte in der FIRS positiven Gruppe bei 25% aller Kinder diagnostiziert werden, während es in der Vergleichsgruppe lediglich 5% der Kinder betraf ( $p=0,001$ ), dies betraf sowohl den Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen als auch mit korrigiert 36 SSW ( $p=0,001$  und  $p=0,049$ ).

In unserer Studie war sowohl das mediane Geburtsgewicht als auch das mediane Gestationsalter in der FIRS-positiven Gruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe sind, was gut mit den Studienergebnissen von Prendergast et al. (63) übereinstimmt. Des weiteren fällt auf, dass sich in der FIRS-positiven Gruppe deutlich mehr VLBW Kinder ( $p=0,004$ ) befinden. All dies sind Risikofaktoren, die schon in den bereits genannten Studien beschrieben wurden. Eine Assoziation der BPD mit einer Chorioamnionitis oder einer Funisitis konnte in unserer Studie nicht belegt werden ( $p=0,452$ ).

Bei einem mit ROC Kurven und dem Youden Index ermittelten cut-off point von 7,2 pg/mL lag die Sensitivität für die Diagnose der BPD anhand von IL-6 bei 80% und die Spezifität bei 39%. Dazu fanden sich in der Literatur keine Vergleichsangaben.

#### **5.1.4 Assoziation von Nabelschnur IL-6 Werten mit neurologischen Erkrankungen**

##### **a) PVL**

Verschiedene Studien (75) haben gezeigt, dass IL-6 Werte im Plasma und auch im Liquor bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, wie etwa einer IVH, einer Hypoxisch Ischämischen Enzephalopathie, Meningitis oder einer PVL, erhöht sein können. In den letzten Jahren wurde das Augenmerk vermehrt auf die Rolle von Infektionen in Bezug auf die Entwicklung einer PVL gerichtet, da vor allem Früh- und Neugeborene, die eine neonatale Sepsis entwickelten oder bei deren Müttern eine Infektion dokumentiert wurde, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PVL mit sich bringen.(46)

Resch et al.(76) haben in einer retrospektiven Studie die Rolle einer Hypokapnie als eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten einer PVL untersucht und sind zum

Entschluss gekommen, dass sowohl eine EOS als auch eine Hypokapnie in den ersten Lebenstagen vor allem für Frühgeborene einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer PVL darstellen. In einer früheren Studie (77) wurden ein PPROM, eine Chorioamnionitis, Mehrlingsgeburten und eine Hyperbilirubinämie als Risikofaktoren für die Entwicklung einer zystischen PVL beschrieben.

In einer ähnlichen retrospektiven Studie haben Hofer et al. (78) im Zeitraum von 2004-2008 Frühgeborene, die eine PVL entwickelten und auf der neonatalen Intensivstation hospitalisiert waren, untersucht. 22 Kinder, die ein medianes Gestationsalter von 29 SSW aufwiesen wurden mit einer Kontrollgruppe von 88 Kindern verglichen. PVL positive Kinder hatten signifikant häufiger eine EOS als PVL negative Kinder ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich dazu wurde in Bezug auf eine LOS statistisch kein signifikanter Unterschied ermittelt. Dies unterstützt die Annahme, dass eine EOS mit der Entwicklung einer PVL assoziiert ist. Des Weiteren hat die Studie gezeigt, dass antenatale Risikofaktoren, (Chorioamnionitis, PROM und antibiotische Therapie der Mutter) ebenfalls mit dem Auftreten einer PVL in Zusammenhang stehen. Diese Erkenntnis wurde bereits von anderen Autoren bestätigt (77)(48)(79). Diese Analyse verdeutlicht die Assoziation zwischen einer neonatalen Infektion und einer Schädigung der weißen Hirnsubstanz bei Frühgeborenen.

In unserer Studie wurde statistisch keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines FIRS und der Entwicklung einer PVL eruiert ( $p = 0,579$ ). Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich jedoch zwischen dem FIRS und der Entwicklung einer PVL Grad III ( $p = 0,044$ ).

Die PVL ist eine der Hauptursache für die Entwicklung einer spastischen Zerebralparese bei Frühgeborenen. Kinder, die an einer periventrikulären Leukomalazie erkranken, haben je nach Schweregrad ein bis zu 100%iges Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese.(80)

Resch et al. (81) haben in ihrer Studie die Bedeutung des Interleukin-6 (-174) C/G Polymorphismus im Rahmen einer zystischen PVL untersucht. Dabei wurden 52 Blutproben von Frühgeborenen mit einer zystischen PVL und 44 Proben deren Mütter untersucht und mit 395 Blutproben einer Kontrollgruppe verglichen. Das Ergebnis dieser Studie ergab für die Rate der Homozygoten des IL-6 -174 CC Polymorphismus sowohl in der Studiengruppe (17,3%) als auch in der Gruppe der Mütter (15,9%) keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (14,7%). Andere Studien (54) (81) postulieren eine Assoziation zwischen dem IL-6 -174 CC Genotyp und dem Auftreten von zerebralen Hämorrhagien und Schädigungen der weißen Substanz, wie etwa in Form einer PVL oder einer Ventrikulomegalie. Diese Studien haben gezeigt, dass Kinder, die den IL-6 Genotyp -174 CC besitzen, dazu neigen eine Entzündungsreaktion wie etwa in

Form eines FIRS zu entwickeln, was Auswirkungen im Sinne einer neonatalen cerebralen Schädigung und deren Folgeschäden haben kann.

Yoon et al. (46) haben 172 Neugeborene mit einem Gestationsalter < 36 Wochen in ihre Studie eingeschlossen und konnten bei 14,5% (25/172) der Kinder eine PVL diagnostizieren. Kinder mit einer PVL zeigten im Gegensatz zur Vergleichsgruppe ein niedrigeres Gestationsalter ( $p < 0,0001$ ) und ein geringeres Geburtsgewicht ( $p < 0,0001$ ). Die PVL positive Gruppe zeichnete sich im Vergleich zur PVL negativen Gruppen durch erhöhte IL-6 Werte aus (Median 718, (<226-32,000 pg/ml) vs. <226, (<226-43,670 pg/ml);  $p < 0,0001$ ).

In unserer Studie erkrankten insgesamt 13 Kinder (7%) an einer PVL. Die 5 Kinder, die sowohl ein FIRS als auch eine PVL entwickelten, hatten ein signifikant niedrigeres medianes Gestationsalter als die Kinder mit FIRS ohne PVL (26 SSW vs. 32 SSW,  $p = 0,069$ ), was mit der Studie von Yoon et al. (46) übereinstimmt. Bezüglich der PVL (alle Stadien) konnte keine Assoziation mit dem FIRS beobachtet werden (8% vs. 5%,  $p = 0,379$ ), es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines FIRS und einer schweren PVL Grad III ( $p = 0,044$ ).

In der Studie von Yoon et al. (46) wurde auch die Assoziation einer PVL mit anderen Cytokinen, wie etwa TNF-alpha und IL-1 $\beta$ , untersucht. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang detektiert werden. Die Regressionsanalysen haben gezeigt, dass erhöhte Nabelschnurwerte von IL-6 einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung einer PVL darstellen (odds ratio 6.2,  $p < 0,002$ ). Miller et al. (82) postulierten, dass erhöhte IL-6 Nabelschnurwerte – im Gegensatz zu IL-1 und TNF-alpha – mit der Entwicklung von infektionsassoziierten Komplikationen beim Neugeborenen vergesellschaftet sind. In der Studie von Yoon et al. (46) fiel auf, dass bei Kindern, die an einer PVL erkrankten, öfter Nabelschnur-pH-Werte kleiner als 7,15 gemessen wurden. Im Gegensatz dazu konnten Vries et al. (83) in ihrer Studie die Asphyxie als eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten einer PVL nicht dokumentieren. In unserer Studie hatten Kinder mit einer schweren Asphyxie häufiger ein FIRS und eine PVL als Kinder ohne schwere Asphyxie ( $p = 0,044$ ). Dies widerspricht den Ergebnissen von Vries et al. (83) Es muss jedoch beachtet werden, dass auch in unserer Studie eine mäßige Asphyxie nur durch einen niedrigen Apgar Score definiert wurde.

In der Studie von Yoon et al. (46) wurden 84% der Frühgeborenen, bei welchen eine PVL diagnostiziert wurde (21/25), durch eine spontane Geburt geboren. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, wie etwa von Verma et al. (84), die nur bei Frühgeborenen, die durch eine spontane Geburt geboren wurden, eine PVL detektieren konnten. Dieses

Ergebnis korreliert mit der Erkenntnis von Leviton und Paneth (85) (50), die postulierten, dass eine intrauterine Infektion zu einer cerebralen Schädigung und auch zu einer vorzeitigen Geburt führen kann.

In den letzten 10 Jahren ist es zu einer dramatischen Verbesserung der medizinischen Versorgung von extrem unreifen Frühgeborenen gekommen und es kann eine Verringerung der Neuerkrankungen an einer PVL beobachtet werden. Van Haastert et al. (80) in ihrer Publikation über einen Rückgang der Inzidenz der Zerebralparese bei Frühgeborenen. Sie haben Frühgeborene in den Jahren 1990-2005 beobachtet und sind zum Entschluss gekommen, dass der Rückgang der Zerebralparese mit einem Rückgang der Entwicklung einer PVL vergesellschaftet sein kann. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen von Resch et al. (86) überein. Resch et al. beobachteten das Auftreten der zystischen PVL bei 145 von 6200 Frühgeborenen (2,34%) im Zeitraum von 1988-2008 an der Medizinischen Universität Graz. Auffallend war, dass im Verlauf ein Rückgang der PVL Inzidenz beobachtet werden konnte. So betrug die mediane Inzidenzrate in den Jahren 1988-1998 für das Auftreten einer PVL 3,1% (mit jährlichen Schwankungen von 1,0%-5,8%) und im Vergleich dazu in den Jahren 1999-2008 nur 1,5% (mit jährlichen Schwankungen zwischen 0,9%-2,95%).

Zupan et al. (48) haben die Vermutung aufgestellt, dass pränatale Ereignisse die Hauptangriffspunkte zur PVL-Prävention darstellen können. In ihrer Studie wurden 753 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24-32 SSW untersucht. Bei 69 Kindern (9,2%) konnte eine PVL diagnostiziert werden. Die höchste Rate an PVL wurde dabei bei Kindern mit einem Gestationsalter von 28 Wochen beobachtet (16%). Die Publikation hat auch gezeigt, dass entzündliche pränatale Ereignisse während der letzten Tage oder Wochen vor der Entbindung stark mit dem Auftreten einer PVL korrelierten. Vor allem die Kombination einer intrauterinen Infektion und eines vorzeitigen Blasensprungs sind mit einem sehr hohen Risiko (22%) für eine PVL assoziiert.

## b) IVH

Neugeborene mit einem Gestationsalter < 28 SSW haben ein dreimal so hohes Risiko eine IVH zu entwickeln als Kinder, die zwischen der 28. und der 31. SSW geboren wurden.(75) In unserer Studie betrug das mediane Gestationsalter von Frühgeborenen, die sowohl ein FIRS als auch eine IVH entwickelten 30 SSW, was signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe der FIRS-negativen Kinder mit IVH ( $p=0,044$ ). Auch das mediane Geburtsgewicht war in der Gruppe der FIRS und IVH positiven Kinder signifikant niedriger ( $p=0,094$ ).

Yoon et al. (87) postulierten, dass erhöhte IL-6 Werte in der Amnionflüssigkeit als Prädiktoren für eine IVH gelten können, während Gomez et al. (60) in ihrer Studie zeigten, dass IL-6 ein eigenständiger Risikofaktor für eine schwere neonatale Morbidität – eine IVH inkludiert- war. Kassal et al. (75) haben in ihrer Studie gezeigt, dass die IL-6 Werte in der Gruppe der Kinder, die eine IVH entwickelt haben, höher waren [87 pg/ml (30-310 pg/mL)] als in der Vergleichsgruppe [9 pg/ml (0-9); ( $p=0,0007$ )]. Des Weiteren konnten erhöhte IL-6 Werte bei Kindern detektiert werden, deren Mütter eine histologische Chorioamnionitis oder Fieber hatten. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch gesehen nicht signifikant. In unserer Studie konnte bei Müttern, deren Kinder ein FIRS entwickelt haben öfter ( $p=0,044$ ) eine histologische Chorioamnionitis beobachtet werden. Das unterstützt die Annahme, dass es bei Frühgeborenen, die einer intrauterinen Infektion ausgesetzt wurden eher zu einer cerebralen Schädigung kommt.

In unserer Studie wurde eine IVH in der FIRS positiven Gruppe öfter als in der Vergleichsgruppe diagnostiziert ( $p=0,002$ ) In jedem Schweregrad der IVH waren mehr Kinder in der FIRS positiven Gruppe als in der FIRS negativen (Grad I: 13% vs. 4%,  $p=0,025$ ); Grad II: 2% vs. 0% (nicht signifikant); Grad III: 3% vs. 0% ( $p=0,044$ ).

Die Sensitivität des IL-6 für das Vorliegen von neurologischen Erkrankungen (PVE, PVL und IVH) lag bei einem ROC und dem Youden-Index errechneten cut-off Wert von 10,55 pg/mL bei 69,2% und die Spezifität bei 28,6%. In Bezug auf eine IVH lag der cut-off Wert ebenfalls bei 10,55 pg/mL mit einer Sensitivität von 81,3% und einer Spezifität von 28,6%. Dazu fanden sich in der Literatur keine Vergleichsangaben.

In Bezug auf neurologische Erkrankungen kann zusammenfassend gesagt werden, dass erhöhte IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut zusätzliche Information darstellen, um Früh- und Neugeborene zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer schweren PVL oder einer IVH zu erkranken (46)

## **5.2 Limitationen**

Die vorliegende Studie weist einige Schwächen auf. Als retrospektive Studie ist das Evidence Based Medicine Level unbestritten niedriger als bei prospektiven Analysen. Die Sammlung und Auswertung der Daten wurde jedoch mit großer Sorgfalt durchgeführt. Trotzdem können einzelne Fehler in der Dokumentation, Sammlung und Auswertung nie ausgeschlossen werden. Ein limitierender Faktor ist sicher, dass in unserer Studie keine gesunde Kontrollgruppe erhoben werden konnte.

## **5.3 Zusammenfassung**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Kinder mit einem FIRS im Durchschnitt sowohl ein niedrigeres Gestationsalter als auch ein niedrigeres Geburtsgewicht zeigten als Kinder ohne FIRS. In Bezug auf die respiratorische Morbidität zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FIRS und der Entwicklung einer BPD. In Hinblick auf neurologische Erkrankungen konnte eine Assoziation zwischen dem FIRS und dem Auftreten einer IVH festgestellt werden. Zusätzlich fiel auf, dass Frühgeborene mit einem FIRS eine schwerere IVH und PVL entwickelten im Vergleich zu Kindern ohne FIRS. Der mittels ROC Kurven und dem Youden Index ermittelte Cut-off Wert von 10,55 pg/mL zeigte eine Sensitivität von 69,2% für neurologische Erkrankungen (PVE, PVL, IVH).

Unsere Studie bestätigte somit Daten aus der Literatur, dass erhöhte IL-6 Werte aus dem Nabelschnurblut mit der Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) und neurologischen Erkrankungen bei Früh- und Reifgeborenen korrelieren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Immer mehr Frühgeburten in Österreich [Internet]. [zitiert 2011 Dez 22]. Available von: <http://news.orf.at/stories/2038159/>
2. Romero R, Maymon E, Pacora P, Gomez R, Mazor M, Yoon BH, u. a. Further observations on the fetal inflammatory response syndrome: a potential homeostatic role for the soluble receptors of tumor necrosis factor alpha. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1070–7.
3. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, u. a. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007 Sep;50(3):652–83.
4. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. Springer; 2009.
5. Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag; 2009.
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. 3. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004.
7. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010 Mai;22(5):347–52.
8. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8 Suppl 2:S2.
9. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood.* 1995 Aug 15;86(4):1243–54.
10. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989 Juli;74(1):1–10.
11. Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ. Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum. Pathol.* 2002 März;33(3):335–40.
12. Chugai Pharma - Therapie [1] [Internet]. [zitiert 2011 Dez 22]. Available von: <http://www.chugai-pharma.de/html/index.php?page=3.1.7>
13. Holländer GA. Immunologie: Grundlagen für Klinik und Praxis. Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
14. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1994 Feb;6(1):7–18.
15. Goldenberg RL, Andrews WW. Intrauterine infection and why preterm prevention programs have failed. *Am J Public Health.* 1996 Juni;86(6):781–3.
16. Opsjtn SL, Wathen NC, Tingulstad S, Wiedswang G, Sundan A, Waage A, u. a. Tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993 Aug;169(2 Pt 1):397–404.
17. Mitchell MD, Trautman MS, Dudley DJ. Cytokine networking in the placenta. *Placenta.* 1993 Juni;14(3):249–75.

18. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 1995 Juni;22(2):281–342.
19. Stallmach T, Hebisch G, Joller-Jemelka HI, Orban P, Schwaller J, Engelmann M. Cytokine production and visualized effects in the fetomaternal unit. Quantitative and topographic data on cytokines during intrauterine disease. *Lab. Invest.* 1995 Sep;73(3):384–92.
20. Singh B, Merchant P, Walker CR, Kryworuchko M, Diaz-Mitoma F. Interleukin-6 expression in cord blood of patients with clinical chorioamnionitis. *Pediatr. Res.* 1996 Juni;39(6):976–9.
21. Madsen-Bouterse SA, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Espinoza J, Kim CJ, u. a. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010 Jan;63(1):73–92.
22. Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr. Opin. Pediatr.* 2000 Apr;12(2):99–104.
23. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Mor G, Kim CJ. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology.* 2006 Nov;49(5):506–14.
24. Yoon BH, Kim YA, Romero R, Kim JC, Park KH, Kim MH, u. a. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999 Okt;181(4):784–8.
25. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *The Journal of Nutrition.* 2003 Mai 1;133(5):1668S –1673S.
26. Arad I. The fetal inflammatory response syndrome and associated infant morbidity. *Isr Med Assoc J* 6:766 (2004) [Internet]. [zitiert 2011 Juni 23]. Available von: <http://pubget.com/paper/15609892>
27. Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, u. a. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin. Perinatol.* 1988 Okt;12(4):262–79.
28. Martínez Nadal S, Elizari Saco MJ, Fernández Delclos D, Demestre Guasch X, Sala Castellví P, Vila Ceren C, u. a. [Cord blood levels of interleukin 6 in preterm infants as an early marker of neonatal morbidity]. *An Pediatr (Barc).* 2008 März;68(3):218–23.
29. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2010 Juli;126(1):115–28.
30. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum. Dev.* 2007 Dez;83(12):789–94.
31. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International Immunology.* 2010 Mai 1;22(5):347 –352.
32. Phasen der Lungenentwicklung; Einteilung der adulten Lunge [Internet]. [zitiert 2011 Dez 22]. Available von: <http://www.embryology.ch/allemand/rrespiratory/phasen07.html>

33. Moore K, Persaud TVN, Viebahn C. Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2007.
34. Rieger C. Pädiatrische Pneumologie. Springer; 2004.
35. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care*. 2009 Sep;54(9):1252–62.
36. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr*. 2011 Apr;23(2):167–72.
37. Northway WH Jr. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1992 Sep;19(3):489–95.
38. Lentze MJ, Schaub J, Schulte F-J, Spranger J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Springer, Berlin; 2007.
39. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001 Juni;163(7):1723–9.
40. JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001 Juni 1;163(7):1723–9.
41. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J. Appl. Physiol*. 1997 Okt;83(4):1307–17.
42. Duale Reihe Pädiatrie [Internet]. [zitiert 2011 Dez 14]. Available von: <http://ebooks.ub.uni-muenchen.de/4142/>
43. Bejar R, Wozniak P, Allard M, Benirschke K, Vaucher Y, Coen R, u. a. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1988 Aug;159(2):357–63.
44. Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer; 2007.
45. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr. Res*. 1997 Juli;42(1):1–8.
46. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, u. a. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1996 Mai;174(5):1433–40.
47. O'Shea TM, Kothadia JM, Roberts DD, Dillard RG. Perinatal events and the risk of intraparenchymal echodensity in very-low-birthweight neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998 Okt;12(4):408–21.
48. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, u. a. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol*. 1996 Dez;38(12):1061–7.
49. Adlino M. Infectious diseases in pregnancy, cytokines and neurological impairment: an hypothesis. *Dev Med Child Neurol*. 1993 Juni;35(6):549–53.
50. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol*. 1993 Juni;35(6):553–8.

51. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, Peeper Q, Chervenak FA, u. a. Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994 Juli;171(1):5–10.
52. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol.* 1993 Juni;81(6):941–8.
53. Martinez, Figueroa, Garry, Visintainer, Patel, Verma, u. a. Elevated Amniotic Fluid Interleukin-6 as a Predictor of Neonatal Periventricular Leukomalacia and Intraventricular Hemorrhage. *J. Matern.-Fetal Investig.* 1998 Sep;8(3):101–7.
54. Resch B, Radinger A, Mannhalter C, Horvath B, Binder A, Zenz W, u. a. Maternal interleukin-6 (-174) C/C polymorphism is associated with chorioamnionitis and cystic periventricular leucomalacia of the preterm infant. *J Perinatol.* 2010 Nov;30(11):712–6.
55. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav. Brain Res.* 1992 Juli 31;49(1):1–6.
56. Receiver Operating Characteristic – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 Feb 4]. Available von: [http://de.wikipedia.org/wiki/Receiver\\_Operating\\_Characteristic](http://de.wikipedia.org/wiki/Receiver_Operating_Characteristic)
57. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J. Pediatr.* 1978 Apr;92(4):529–34.
58. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav. Brain Res.* 1992 Juli 31;49(1):1–6.
59. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1976 Okt;33(10):696–705.
60. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998 Juli;179(1):194–202.
61. Kashlan F, Smulian J, Shen-Schwarz S, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Umbilical vein interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha plasma concentrations in the very preterm infant. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000 März;19(3):238–43.
62. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, u. a. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1124–9.
63. Prendergast M, May C, Broughton S, Pollina E, Milner AD, Rafferty GF, u. a. Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011 Juli;96(4):F270–274.
64. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee K-S, u. a. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *Journal of Perinatal Medicine.* 2005 Okt;33(5):428–34.

65. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, u. a. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999 Okt;181(4):773–9.
66. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics.* 2010 Aug;126(2):291–7.
67. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, u. a. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):443–56.
68. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J. Pediatr.* 1995 Apr;126(4):605–10.
69. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009 Apr;200(4):372.e1–6.
70. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, u. a. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):1124–31.
71. Been JV, Rours IGIJG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TAJ, u. a. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009 Dez;201(6):587.e1–8.
72. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J. Pediatr.* 2010 Jan;156(1):10–15.e1.
73. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, u. a. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J. Pediatr.* 2002 Feb;140(2):171–6.
74. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, u. a. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e439–449.
75. Kassal R, Anwar M, Kashlan F, Smulian J, Hiatt M, Hegyi T. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Brain Dev.* 2005 Okt;27(7):483–7.
76. Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, u. a. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Hum. Dev.* 2012 Jan;88(1):27–31.
77. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur. J. Pediatr.* 2000 Sep;159(9):663–70.
78. Hofer N, Müller W, Resch B. White matter damage and neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2011 Juli;100(7):e1; author reply e1–2.

79. Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. *Early Hum. Dev.* 2009 März;85(3):163–9.
80. van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CSPM, Termote JUM, van der Heide-Jalving M, Eijssermans MJC, u. a. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J. Pediatr.* 2011 Juli;159(1):86–91.e1.
81. Resch B, Müller WD. Interleukin-6-174 CC polymorphism is associated with clinical chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ann. Neurol.* 2010 Nov;68(5):768–769; author reply 769–770.
82. Miller LC, Isa S, LoPreste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J. Pediatr.* 1990 Dez;117(6):961–5.
83. de Vries LS, Regev R, Dubowitz LM, Whitelaw A, Aber VR. Perinatal risk factors for the development of extensive cystic leukomalacia. *Am. J. Dis. Child.* 1988 Juli;142(7):732–5.
84. Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, u. a. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997 Feb;176(2):275–81.
85. Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns--an epidemiologic perspective. *Early Hum. Dev.* 1990 Okt;24(1):1–22.
86. Resch B, Resch E, Maurer U, Mueller W. Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* 2011 Dez;159(6):1049; author reply 1049–1050.
87. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, u. a. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995 März;172(3):960–70.

## Anhang –Projektplan

Oktober 2010

Themenwahl

Erstellen des Konzeptes der  
Diplomarbeit und der Studie  
Erstellen des Ethikantrages

Bis Februar 2011

Datenerhebung, Literaturrecherche

Bis November 2011

Statistische Auswertung der Daten  
Literaturrecherche

Juni bis Jänner 2012

Verfassen der Arbeit

März 2012

Abgabe der Arbeit  
Präsentation der Diplomarbeit

# Anhang – Curriculum Vitae



## ZUR PERSON

NAME: Radhika Kothari  
ANSCHRIFT: Seb. Hinterseerweg 16  
A-5630 Bad Hofgastein

GEBURTSDATUM: 08.03.1987  
GEBURTSORT: Schwarzach im Pongau/ Salzburg Land  
STAATSBÜRGERSCHAFT: Österreich

## AUSBILDUNGSWEG

06/2005 Matura im Gymnasium St. Johann im Pongau  
2006-2012 Studium Humanmedizin  
2007 1.Diplomprüfungszeugnis  
2011 2.Diplomprüfungszeugnis  
2012 Voraussichtliches Studienende (Dr. med. univ)

## STUDIENBEGLEITENDE TÄTIGKEITEN

**Seit 2007** Mitarbeiterin der AMSA (Austrian Medical Student Association) im Public Health Bereich

**Seit 2009** Organisatorin des Teddybärenkrankenhauses in Graz

**Seit 2008** Mitarbeiterin des EHFG (European Health Forum Gastein), jeweils in den Monaten Juli – Oktober

**Seit 2009** Mentorin der Medizinischen Universität Graz (Betreuung von Erasmusstudenten)

<b>02/2005</b>	Famulatur: Abteilung für Pädiatrie, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus in Schwarzach. ( 4 Wochen)
<b>09/2007</b>	Famulatur: Abteilung für Unfallchirurgie, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus in Schwarzach. (4 Wochen)
<b>02/2009</b>	Famulatur: Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus St. Veit ( 4 Wochen)
<b>04/2009</b>	Famulatur: Abteilung für Radiologie, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus in Schwarzach. (2 Wochen)
<b>07/2009</b>	Famulatur: Abteilung für Innere Medizin, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus in Schwarzach. (4 Wochen)
<b>01/2010</b>	Spezielles Studienmodul: Kardiologie in der Praxis
<b>02/2010</b>	Famulatur: Abteilung für Gynäkologie, Innere Medizin und Pädiatrie, J.Nehru Hospital, Mauritius ( 4 Wochen)
<b>07/2010</b>	Famulatur: Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe Mercy Hospital for Women, Melbourne Australien (4 Wochen)
<b>09/2010</b>	Famulatur: Abteilung für Kardiologie Wollongong Hopital, Wollongong

	Australien (4 Wochen)
<b>03/2011</b>	Praktisches Jahr: Abteilung für Neonatologie Inselspital Bern (4 Wochen) Schweiz
<b>04/2011</b>	Praktisches Jahr: Abteilung für Kardiologie Inselspital Bern (8 Wochen) Schweiz
<b>06/2011</b>	Praktisches Jahr: Kinderchirurgie Klinikum Augsburg (6 Wochen) Deutschland
<b>09/2011</b>	Famulatur: Abteilung Kinderkardiologie Children's Mercy Hospital (4 Wochen) Kansas City Missouri USA
<b>11/2011</b>	Praktisches Jahr: Allgemeinmediziner Dr. Mayerhofer in Bad Gastein (5 Wochen)
<b>01/2012</b>	Praktikum beim Allgemeinmediziner Dr. Mayerhofer in Bad Gastein (8 Wochen)

## **ZUSATZQUALIFIKATIONEN**

<b>Fremdsprachen</b>	Englisch sehr gute Kenntnisse Französisch gute Sprachkenntnisse Spanisch Grundkenntnisse
----------------------	--