

**Diplomarbeit**

**Gallensäurewerte bei reifen Neugeborenen mit  
bakterieller Infektion und Zustand nach Asphyxie in den  
ersten Lebenstagen**

eingereicht von

**Melanie Prietl-Glößl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**OA. Dr. Jörg Jahnel**

**Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch**

*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, am 12.04.2015*

*Melanie Prietl-Glößl eh*

# Danksagungen

Dank gebührt vor allem Herrn *OA Dr. Jörg Jahnel*, der die Betreuung meiner Diplomarbeit mit viel Ehrgeiz, Engagement und vor allem Zeit unterstützt und erst ermöglicht hat. Ich möchte auch *Prof. Dr. Resch* danken, der immer ein offenes Ohr hatte und mir mit seinen Ratschlägen sehr helfen konnte. Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei *Evelyn Zöhrer* für die tolle Betreuung während des Schreibens meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls beim *Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik*, welches den aufwendigen Teil der Gewinnung und Auftrennung der Gallensäuren übernommen hat.

Des Weiteren möchte ich vor allem meinen Eltern *Helmut* und *Waltraud Prietl* ein großes Dankeschön aussprechen, da erst durch ihre jahrelange, liebevolle Unterstützung und großartige Geduld das Absolvieren dieses Studiums und Verfassen meiner Diplomarbeit überhaupt möglich war. Auch meinem Bruder *Daniel* möchte ich danken, der mir mit seinem lustigen Gemüt immer wieder ein Lächeln auf die Lippen zaubern konnte. Ich danke Euch!

Ein weiterer Dank gebührt meinem Mann *Christian Glöbl*, der mir im Laufe des Studiums immer zur Seite stand, mich unterstützte wo er nur konnte und ebenfalls viel Geduld bewiesen hat. Ohne dein jahrelanges Vertrauen in mich, hätte ich diese „Challenges“ Studium und Diplomarbeit nicht so bewältigen können. Eine bessere Unterstützung wäre wohl kaum möglich gewesen. Danke dafür!

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen Freunden bedanken, welche mir die Zeit versüßt und meine Studienzeit zu etwas Besonderem gemacht haben. Ich danke auch Euch!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Zusammenhang zwischen Gesamt-Gallensäure und perinatalen Krankheitsbildern wie bakterielle Infektion oder Asphyxie, sowie deren Auswirkung auf die Zusammensetzung der Gesamt-Gallensäure wurden noch nicht näher untersucht. In dieser Arbeit sollte geklärt werden, welche Gesamt-Gallensäure Werte und ihre Zusammensetzung bei reifen Neugeborenen mit bakterieller Infektion und Asphyxie bestimmt werden können.

**Methoden:** Im Rahmen von routinemäßigen Blutabnahmen wurden die Gallensäurekonzentrationen mittels "Liquid chromatography-Tandem Massenspektrometrie" (LC-MS) bestimmt. Ausgewertet wurden die konjugierten und unkonjugierten Gallensäuren, sowie die Gesamt-Gallensäure. In die Studie wurden insgesamt 35 Reifgeborene mit diagnostizierter bakterieller Infektion oder Asphyxie eingeschlossen, als Vergleich dienten Werte gesunder Neugeborener.

**Ergebnisse:** Es konnten Veränderungen der Gesamt-Gallensäure Serumwerte und deren Zusammensetzung bei reifen Neugeborenen mit bakterieller Infektion und Asphyxie festgestellt werden. Sowohl weibliche als auch männliche Kinder mit bakterieller Infektion zeigten, teils signifikant, erhöhte Gesamt-Gallensäure Werte von 10,8  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert = 0,046) und 9,3  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Wert von 5,3  $\mu\text{mol/l}$ . In der Gruppe der Neugeborenen mit bakterieller Infektion wurde der Großteil der Gesamt-Gallensäure von den Taurin-konjugierten Gallensäuren gebildet. Ansonsten spielten die sekundären Gallensäuren zu diesem Zeitpunkt keine große Rolle, beziehungsweise lagen sogar vermindert vor.

Bei jenen reifen Neugeborenen, welche zur Zeit der Geburt an einer Asphyxie litten, zeigten die männlichen Neugeborenen einen signifikant verminderten Wert der Gesamt-Gallensäure von 3,5  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert = 0,05). Weibliche Neugeborene mit Asphyxie hatten einen annähernd gleichen Gesamt-Gallensäuren Wert von 5,4  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich des Wertes der Kontrollgruppe von 5,3  $\mu\text{mol/l}$ . Sowohl bei den männlichen als auch den weiblichen Neugeborenen kam es bei den Taurin-, und Glycin-konjugierten Gallensäuren zu veränderten Werten.

**Schlussfolgerung:** Gallensäuren zeigten bei reifen Neugeborenen mit bakterieller Infektion und Zustand nach Asphyxie deutliche Veränderungen ihrer Konzentrationen. Daraus lässt sich schließen, dass diese Erkrankungen Einfluss auf den Gallensäurestoffwechsel der Neugeborenen nehmen können.

## Abstract

**Background:** This study aimed to determine the concentration of total bile acids and their profiles in serum on full-term newborns in correlation with early diseases including bacterial infection and asphyxia. The core issue is whether prenatal or perinatal diseases affects the concentration of total bile acids.

**Methods:** The concentrations of bile acid were determined by 'liquid chromatography-tandem mass spectroscopy' (LC-MS), samples were obtained during routine blood sampling. Total bile acids, conjugated bile acids and non-conjugated bile acids were measured and evaluated. 35 full-term newborns with diagnosed bacterial infection or asphyxia participated in this study.

**Results:** Alternations of bile acid levels and their profiles were detected in the serum of full-term newborns with bacterial infection or asphyxia. Concentrations of total bile acids were significantly higher in male (10.8  $\mu\text{mol/l}$ , p-value = 0.046 ) and also higher in female (9.3  $\mu\text{mol/l}$ ) newborns with bacterial infections compared to healthy full-term newborns (5.3  $\mu\text{mol/l}$ ). Besides, the major part of the bile acid pool was composed of taurine-conjugated bile acids; secondary bile acids values are reduced.

Full-term newborns with asphyxia also showed alternations in bile acid levels. Interestingly, the concentration of total bile acids was significantly decreased in male full-term newborns (3.5  $\mu\text{mol/l}$ , p-value = 0.05), whereas bile acids in serum of female full-term newborns were slightly increased (5.4  $\mu\text{mol/l}$ ) compared to healthy full-term newborns (5.3  $\mu\text{mol/l}$ ). There's a balance of alteration of taurine-, and glycine-conjugated bile acids in both, male and female newborns.

**Conclusion:** Full-term newborns with bacterial infection and asphyxia showed alternations in bile acid concentrations. In summary bacterial infections and asphyxia have influence on the bile acid metabolism of full-term newborns.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Postnatale Untersuchung, Apgar-Score .....	1
1.2 Bakterielle Infektion bei reifen NG .....	4
1.2.1 Erreger der EOS .....	5
1.2.2 Risikofaktoren einer EOS .....	5
1.2.3 Übertragung von Keimen .....	7
1.2.4 Diagnose einer EOS .....	8
1.2.5 Morbidität und Mortalität bei EOS .....	9
1.2.6 SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) .....	9
1.2.7 Therapie .....	9
1.3 Perinatale Asphyxie .....	11
1.3.1 Risikofaktoren der Asphyxie .....	11
1.3.2 Pathophysiologie der Asphyxie .....	12
1.3.3 Schweregrade der Asphyxie .....	13
1.3.4 Diagnostik bei Verdacht auf Asphyxie .....	14
1.3.4.1 Nabelarterien-pH .....	14
1.3.5 Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathie .....	15

1.4	Gallensäuren (GS) und Enterohepatischer Kreislauf .....	16
1.4.1	Synthese der Gallensäuren .....	16
1.4.2	Primäre GS .....	16
1.4.3	Sekundäre GS .....	17
1.4.4	Enterohepatischer Kreislauf der GS .....	18
1.4.5	Physikalische und Chemische Funktionen .....	19
1.4.6	GS-Transportsysteme .....	20
<b>2</b>	<b>Fragestellung/Zielsetzung .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
3.1	Studiendesign .....	22
3.2	Definition der Parameter .....	23
3.2.1	Early Onset Sepsis .....	23
3.2.2	Asphyxie .....	24
3.2.3	Hauptzielgrößen .....	24
3.2.4	Nebenzielgrößen .....	25
3.3	Statistische Auswertung .....	25
3.4	GS-Messungen .....	25
3.5	Methoden zur Messung von GS im Serum .....	26
3.5.1	Massenspektrometrie .....	27
3.6	Referenzwerte .....	28
<b>4</b>	<b>Ergebnisse - Resultate .....</b>	<b>29</b>
4.1	Kontrollgruppe .....	30

4.2	Studienkollektiv .....	31
4.3	GS im Serum bei reifen NG mit bakterieller Infektion .....	37
4.3.1	Ergebnisse der GS: NG mit bakterieller Infektion .....	38
4.3.2	Ergebnisse der GS männlicher und weiblicher NG mit bakterieller Infektion .....	41
4.3.3	GS im Serum: Vergleich männliche und weibliche NG mit bakterieller Infektion .	44
4.4	GS im Serum bei reifen NG mit Asphyxie .....	46
4.4.1	Ergebnisse der GS: NG mit Asphyxie .....	48
4.4.2	Ergebnisse der GS männlicher und weiblicher NG mit Asphyxie .....	50
4.4.3	GS im Serum: Vergleich männliche und weibliche NG mit Asphyxie .....	51
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
5.1	Limitationen .....	57
<b>6</b>	<b>Literaturangaben .....</b>	<b>58</b>
	Anhang - Projektplan .....	64

## Glossar und Abkürzungen

BA	Blutabnahme
CDC	Chenodeoxycholsäure
CL	Cholsäure
CRP	C-reaktives Protein
DC	Deoxycholsäure
EOS	Early-onset Sepsis
GA	Gestationsalter
GBS	Gruppe-B-Streptokokken
GC	Glykocholsäure
GC	Gaschromatographie
GCDC	Glykochenodeoxycholsäure
GDC	Glykodeoxycholsäure
GG	Geburtsgewicht
GLC	Glykolithocholsäure
GUDC	Glykoursodeoxycholsäure
GS	Gallensäuren
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
KIMCL	Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
LC	Lithocholsäure
LC-MS	Liquid chromatography-Tandem mass spectroscopy
LOS	Late-onset Sepsis
MS	Massenspektrometrie
NApH	Nabelarterien-pH
NG	Neugeborenes
pp	postpartal
SSW	Schwangerschaftswoche
TLC	Dünnschichtchromatographie
TLC	Taurolithocholsäure
TC	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodeoxycholsäure
TDC	Taurodeoxycholsäure

TUDC

Tauroursodeoxycholsäure

UDC

Ursodeoxycholsäure

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Die Perzentilenkurven bei reifen NG setzen sich aus dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter zusammen und geben Auskunft über den körperlichen Zustand des NG im Vergleich zu anderen NG.....	1
<b>Abbildung 2:</b> Infektionswege der Keime beim NG .....	8
<b>Abbildung 3:</b> Klassischer (major) und alternativer (minor) Weg der Synthese von GS aus Cholesterol .....	17
<b>Abbildung 4:</b> Enterohepatischer Kreislauf.....	19
<b>Abbildung 5:</b> GS-Transportsysteme im enterohepatischen Kreislauf .....	20
<b>Abbildung 6:</b> Massenspektrometer welches zur Bestimmung für die Gallensäuren herangezogen wurde.....	27
<b>Abbildung 7:</b> Studienkollektiv, bestehend aus 35 reifen NG, davon 27 NG mit bakterieller Infektion, 8 NG mit Asphyxie, unterteilt in Geschlechter .....	32
<b>Abbildung 8:</b> Studienkollektiv nach dem Zeitpunkt ihrer BA, unterteilt in 4 Gruppen und dem Geschlecht .....	33
<b>Abbildung 9:</b> Grafische Darstellung der Anzahl der NG mit bakterieller Infektion nach Geschlecht .....	37
<b>Abbildung 10:</b> Grafische Darstellung der dominantesten GS bei NG mit bakterieller Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe .....	41
<b>Abbildung 11:</b> Übersicht über die 15 männlichen und 12 weiblichen NG mit bakterieller Infektion nach dem Zeitpunkt der Blutabnahme.....	42
<b>Abbildung 12:</b> Grafische Darstellung der einzelnen GS der 15 männlichen und 12 weiblichen NG mit bakterieller Infektion, sowie der Kontrollgruppe, welche starke Veränderungen aufwiesen.....	45
<b>Abbildung 13:</b> Grafische Darstellung der Anzahl der NG mit Asphyxie nach Geschlecht.....	46
<b>Abbildung 14:</b> Grafische Darstellung der Übersicht über die 6 männlichen und 2 weiblichen NG mit Asphyxie nach dem Zeitpunkt der Blutabnahme .....	47
<b>Abbildung 15:</b> Grafische Darstellung der dominantesten GS in $\mu\text{mol/l}$ bei NG mit Asphyxie im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	49
<b>Abbildung 16:</b> Grafisch dargestellt sind die dominantesten GS der 6 männlichen und 2 weiblichen NG mit Asphyxie sowie die Kontrollgruppe .....	52

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Der "Apgar Score" dient der raschen Beurteilung des NG in den ersten 10 Minuten postnatal.....	3
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Symptome einer bakteriellen Infektion.....	4
<b>Tabelle 3:</b> Risikofaktoren aus mütterlicher und fetaler Sicht die zu einer EOS führen können.....	7
<b>Tabelle 4:</b> Störungen des fetalen Sauerstofftransportes .....	12
<b>Tabelle 5:</b> Schweregrade der Asphyxie definiert durch die ICD-10 Klassifikation der WHO .....	13
<b>Tabelle 6:</b> Einteilung des pH-Wertes in die Schweregrade der Azidose .....	15
<b>Tabelle 7:</b> primäre und unkonjugierte GS .....	25
<b>Tabelle 8:</b> sekundäre GS, mit Taurin konjugiert .....	26
<b>Tabelle 9:</b> sekundäre GS, mit Glycin konjugiert.....	26
<b>Tabelle 10:</b> GS-Werte der Kontrollgruppe mit ihren Mittelwerten, Standardabweichungen und den 95% Konfidenzintervallen.....	31
<b>Tabelle 11:</b> Übersichtstabelle über die erhobenen Werte der 35 NG in Bezug auf GA, GG, Apgar-Werte, NApH und das CRP .....	34
<b>Tabelle 12:</b> Mittelwerte der Demografischen Daten von GA, GG, Apgar (1., 5. und 10. Minute), NApH und CRP der NG.....	35
<b>Tabelle 13:</b> Übersichtstabelle über die GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$ der Kontrollgruppe und der Studiengruppe mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei $<0,05$ ) .....	36
<b>Tabelle 14:</b> Mittelwerte der Demografischen Daten von GA, GG, Apgar (1., 5. und 10. Minute) NApH und CRP der 27 NG mit bakterieller Infektion.....	38
<b>Tabelle 15:</b> Mittelwerte der Gesamt-GS der 27 NG mit bakterieller Infektion in Bezug auf das CRP und das Abnahmedatum *Absolutwert .....	39
<b>Tabelle 16:</b> Übersichtstabelle der GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$ der Kontrollgruppe und der NG mit bakterieller Infektion mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei $<0,05$ ) .....	40
<b>Tabelle 17:</b> Übersichtstabelle der GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$ der Kontrollgruppe und der NG mit bakterieller Infektion aufgeteilt nach Geschlecht mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei $<0,05$ ).....	43

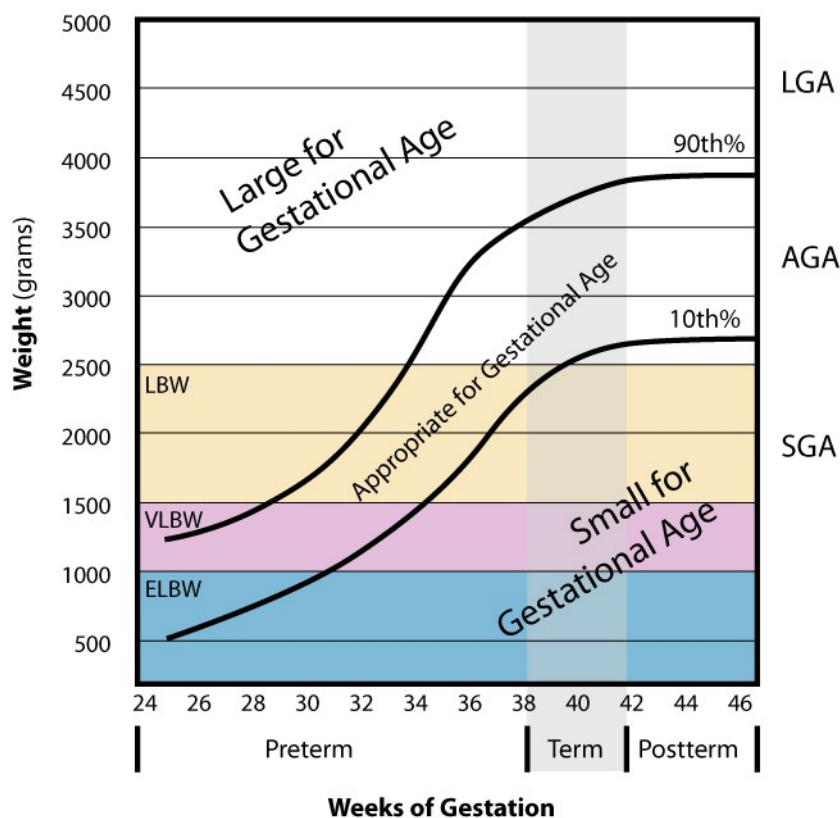
<b>Tabelle 18:</b> Mittelwerte der Demografischen Daten von GA, GG, Apgar (1., 5. und 10. Minute) und NApH von 6 NG mit Asphyxie .....	47
<b>Tabelle 19:</b> Übersichtstabelle der GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$ der Kontrollgruppe und der NG mit Asphyxie mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz $<0,05$ )...	48
<b>Tabelle 20:</b> Übersichtstabelle der GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$ der Kontrollgruppe und der NG mit Asphyxie eingeteilt nach Geschlecht mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei $<0,05$ ).....	50

# 1 Einleitung

## 1.1 Postnatale Untersuchung, Apgar Score

Ein Neugeborenes (NG) wird als "reif" definiert, wenn es die 37. Woche der Schwangerschaft abgeschlossen hat. Um ein NG als "reif" zu definieren, gibt es auch die Möglichkeit das NG mittels Perzentile einzuschätzen. Bezogen wird diese auf das Körpergewicht und die Größe des NG. Die Einteilung unterscheidet drei Gruppen: NG welche mit ihrem Geburtsgewicht (GG) unter der 10. Perzentile liegen, werden als "small for gestational age" oder als hypotrophes NG bezeichnet. Befindet sich das NG genau zwischen der 10. und 90. Perzentile, gilt es als "appropriate for gestational age" beziehungsweise als eutrophes NG. Liegt es darüber wird der Begriff "large for gestational age" oder hypertrophes NG verwendet (siehe Abbildung 1) [1, 2].

**Abbildung 1: Die Perzentilenkurven bei reifen NG setzen sich aus dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter zusammen und geben Auskunft über den körperlichen Zustand des NG im Vergleich zu anderen NG [3]**



Kurz nach der Entbindung werden bei allen NG routinemäßig wichtige Vitalparameter anhand des "Apgar-Scores" geprüft. Anhand dieses Scores wird die postnatale Adaptation beobachtet. Darunter versteht man die Beurteilung der wichtigsten physiologischen Funktionen und Reflexe der NG [1].

Der Apgar-Score wurde 1953 von der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar entwickelt, um dem NG nach der Geburt eine schnellstmögliche Beurteilung zukommen zu lassen. Apgar kann als Abkürzung für: **A** - Appearance (Color; Hautfarbe), **P** - Pulse (Heart rate; Puls), **G** - Grimace (Reflex irritability; Reflexe), **A** - Activity (Muscle tone; Muskeltonus), **R** - Respiration (Atmung) stehen [4]. Bei dem Apgar-Score werden fünf Komponenten bestehend aus Atmung, Herzfrequenz, Grundtonus, Hautkolorit und die Reflexe beim Absaugen beim NG beachtet. Die Erhebung dieser Parameter erfolgt in der 1. Minute, sowie der 5. und 10. mittels eines Punktesystems, wobei jede Komponente maximal 2 und minimal 0 Punkte erhalten kann. Die Beeinträchtigung dieser 5 Parameter erfolgt in einer gewissen Reihenfolge. Zuerst kommt es zu einer Veränderung der Hautfarbe, gefolgt von einer Einschränkung der Atmung, einem Hypertonus der Muskulatur, einer Verminderung der Reflexe sowie zu einer Abnahme der Herzfrequenz. Kommt es zu einer Überwindung der Hypoxie des NG, normalisieren sich zuerst Herzfrequenz sowie die Reflexe und das Hautkolorit, danach erst die Atmung und schlussendlich der Muskeltonus [5].

Bezüglich der Atmung des NG wird besonders auf Schniefen, Stöhnen, Nasenflügeln, in- und expiratorischer Stridor, Schaukelatmung und Einziehungen geachtet. Zusätzlich werden häufig auch der Blutdruck gemessen und die Fußpulse getastet. Bei der Erstuntersuchung eines NG sollte auch auf die Motorik geachtet werden, sowie auf die Saug- und Suchreflexe. Routinemäßig werden bei jedem NG auch das Gewicht und die Körperlänge dokumentiert [6].

Je nach Ausführung und Erfüllung der zu beurteilenden Kriterien, werden Punkte zwischen 0 und 2 vergeben (siehe Tabelle 1). Daraus ergibt sich eine maximale Gesamtpunktezahl von 10. Beeinflusst wird der Apgar-Score von vielen unterschiedlichen Faktoren wie Frühgeburt, mütterliche Sedierung, kongenitale Missbildungen und natürlich die individuelle Beurteilung der Kinder [7].

**Tabelle 1: Der "Apgar Score" dient der raschen Beurteilung des NG in den ersten 10 Minuten postnatal [6]**

<b>Apgar-Score zur postnatalen Beurteilung von reifen NG</b> (Bestimmung nach 1, 5 und 10 Minuten)			
<i>Punkte</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<b>Aussehen, Kolorit</b>	blass/zyanotisch	Stamm rosig, Akrozyanose	rosig
<b>Puls (Herzfrequenz)</b>	keine	<100/min	>100/min
<b>Gesichtsmimik bei Stimulation</b>	keine	Grimassieren	Schreien
<b>Aktivität (Muskeltonus)</b>	schlaff	geringe Extremitätenflexion	kräftige, aktive Bewegungen
<b>Atmung (Respiration)</b>	keine	langsam, unregelmäßig	regelmäßig, kräftig

## 1.2 Bakterielle Infektion bei reifen NG

Die neonatale Sepsis ist eine systemische Infektion, die in den ersten 28 Lebenstagen auftritt und eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei NG darstellt. Als early-onset Sepsis (EOS) werden Infektionen bezeichnet, die innerhalb der ersten 72h nach der Geburt auftreten. Die Definition schließt Alter, Bakteriämie und bakterielle Meningitis ein. Ihr gegenüber steht die late-onset Sepsis (LOS), die erst 72h nach der Geburt auftritt [8]. Sie ist definiert als Sepsis bei NG im Alter von 90-120 Tagen und wird ausgelöst durch das vertikale oder horizontale Auftreten von Keimen. Eine EOS mit viraler Genese und Pilzinfektionen tritt ebenfalls in den ersten sieben Lebenstagen auf, muss aber von einer bakteriellen Sepsis abgegrenzt werden. Die EOS bleibt ein führendes Problem bei NG. Weltweit liegt die Inzidenz der EOS beim NG zwischen 1 - 8 bei 1.000 Lebendgeburten [8 bis 10]. In den USA sind 0,77 von 1.000 Lebendgeburten von einer EOS betroffen. Inzidenz und Mortalität liegen höher, wenn es sich um ein NG mit niedrigem GG handelt. Bei einem Gewicht von unter 1.000 g sind bereits 26 Reifgeborene betroffen [11 bis 13].

**Tabelle 2: Klinische Symptome einer bakteriellen Infektion [8]**

Klinische Symptome einer bakteriellen Infektion	
<b>Respiratorische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apnoe</li> <li>• Tachypnoe</li> <li>• Zyanose</li> </ul>
<b>Kardiorespiratorische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachy- oder Bradykardie</li> <li>• Arterielle Hypotonie</li> </ul>
<b>Neurologische Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargie</li> <li>• Krämpfe</li> </ul>
<b>Hypo- oder Hyperthermie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperkerntemperatur entweder <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math> oder <math>&gt;38,5^{\circ}\text{C}</math></li> </ul>
<b>Hautfarbe, Rekapillarierungszeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasse Hautfarbe</li> <li>• Verlängerte Rekapillarierungszeit &gt;2 Sekunden</li> </ul>

### **1.2.1 Erreger der EOS**

Die Erreger einer EOS (Streptokokken der Gruppe B, Escherichia Coli, Enterokokken, Haemophilus influenzae) gehen meist vom Urogenitaltrakt der Mutter aus [14]. Die häufigsten Erreger im Zusammenhang mit EOS bei reifen NG sind Streptokokken der Gruppe B und E. Coli, wohingegen letztere als Erreger häufiger zum Tod führen. Man findet sie kombiniert in 70% der Fälle vor. Weitere Erreger sind Streptokokkus pneumoniae, Staphylokokkus aureus und Haemophilus influenzae. Die Erreger werden mit Hilfe von Kulturen nachgewiesen, wobei es nicht bei jeder klinischen Infektion zu einem Erregernachweis kommt [11].

Streptokokken der Gruppe B (GBS) gehören zu den  $\beta$ -hämolyisierenden und gram-positiven Erregern. Anhand ihrer Polysaccharide lassen sich unterschiedliche Serotypen unterscheiden: Ia, Ib, Ic, II, III, VI, V, VI VII und VIII. In Bezug auf EOS ist der Serotyp III dominierend [15]. GBS ist bei gesunden Männern und Frauen vor allem im Gastrointestinaltrakt und Genitaltrakt, sowie im oberen Respirationstrakt zu finden [16].

Durch pränatale Screening-Methoden und Antibiotika konnte ein Rückgang von EOS, ausgelöst durch GBS, verbucht werden. Durch prophylaktische Behandlung während der Schwangerschaft konnte ein Rückgang von 80% erzielt werden. Dennoch bleibt GBS der vorherrschende Erreger bei Reifgeborenen im Zusammenhang mit EOS. Auch virale Infektionen, ausgelöst durch Herpes-simplex Virus, Parvovirus oder Enteroviren können mit einer EOS einhergehen, müssen aber von einer bakteriell bedingten Sepsis klar abgegrenzt werden. Eine antibiotische Prophylaxe hat zwar dazu geführt, dass es zu weniger GBS-Infektionen kommt, jedoch werden sie mit erhöhtem Vorkommen von gram-negativen Streptokokken ausgelösten Infektionen in Verbindung gebracht. Dies wurde speziell bei NG mit niedrigem GG beobachtet [11].

### **1.2.2 Risikofaktoren einer EOS**

Das Risiko einer EOS beim NG resultiert aus unterschiedlichen Faktoren, ausgehend von der Mutter und/oder dem NG. Mütterlicherseits kann es über die Nahrung zur Aufnahme von Keimen kommen, schon bevor eine Schwangerschaft und Geburt zu Stande kommen.

Während der Schwangerschaft kann es durch Untersuchungen wie einer zervikalen Cerclage und Amniozentese, welche die Fruchtwasserhöhle perforieren kann, zur Erhöhung des Risikos einer EOS kommen. Des Weiteren führen Fieber und vaginale Kolonisation von Bakterien ebenfalls zu einem höheren Risiko. Ein weiterer Risikofaktor ist das Vorhergehen einer Geburt mit nachgewiesenen Streptokokken der Gruppe-B. Zuletzt spielt auch die mütterliche Immunabwehr eine große Rolle in der Entstehung einer EOS. Auch eine Chorioamnionitis, definiert durch mütterliches Fieber und Leukozytose mit einer Leukozytenzahl höher als  $15.000/\text{mm}^3$ , mütterliche Tachykardie, übel riechendes Fruchtwasser und fetale Tachykardie bei der Geburt, gelten als Risikofaktoren für eine neonatale Sepsis. Das Risiko einer EOS steigt auf 1%, wenn es bis zu 18 Stunden vor der Geburt zu einer Ruptur der Fruchtblase kommt. Bei Müttern mit einer bewiesenen Chorioamnionitis steigt das Risiko sogar auf 1-4% [11].

Die Chorioamnionitis beschreibt eine Infektion die Plazenta, das Chorion und Amnion betrifft. Das Symptombild setzt sich aus intrapartalem Fieber der Mutter, fetaler und/oder mütterlicher Tachykardie, mütterlicher Leukozytose, fötide riechendem Fruchtwasser und schmerzhaftem Uterus zusammen [17]. Nicht jede Chorioamnionitis hat eine EOS des NG zur Folge, Frühgeborene haben eine höhere Komplikationsrate. Laut einer Studie von *Morales et al.* [18] kommt es in 28% der Frühgeborenen zu einer neonatalen Sepsis, wohingegen Reifgeborene in nur 6% betroffen sind [19].

Die Risikofaktoren aus Sicht des ungeborenen Kindes beinhalten niedriges GG, kongenitale Anomalien, komplizierter Geburtsvorgang und einen niedrigen Apgar-Score, bei weniger als sechs Punkten nach fünf Minuten. Und zu Letzt erhöhen auch schlechte pränatale Vorsorge, niedriger sozialökonomischer Status, schlechte Ernährung der Mutter, männliches Geschlecht und Mütter mit amerikanisch-afrikanischer Abstammung das Risiko für eine EOS [11].

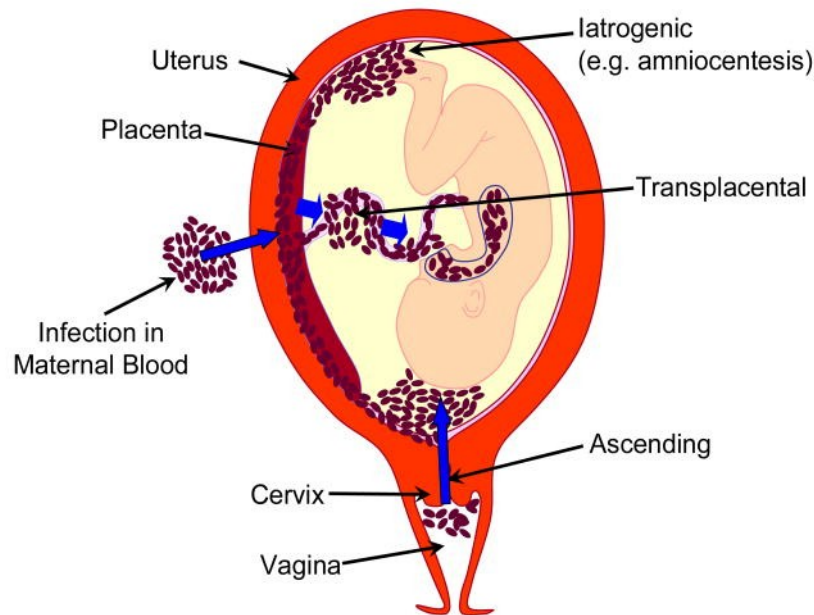
**Tabelle 3: Risikofaktoren aus mütterlicher und fetaler Sicht die zu einer EOS führen können [11, 20, 21]**

Risikofaktoren aus der Sicht der Mutter und des NG	
<b>Mütterliche Risikofaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorioamnionitis</li> <li>• Vorzeitiger Blasensprung</li> <li>• Kolonisation der mütterlichen Vaginalflora mit GBS</li> <li>• GBS - Bakteriurie während der SS</li> <li>• Fieber der Mutter unter der Geburt</li> <li>• Vorgegangenes Kind mit einer GBS-Infektion</li> </ul>
<b>Fetale Risikofaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühgeburtlichkeit</li> <li>• Geringes GG</li> <li>• Apgar-Wert nach 5 Minuten &lt;6</li> <li>• Männliches Geschlecht</li> <li>• Schwarze Rasse</li> </ul>

### 1.2.3 Übertragung von Keimen

Die Besiedelung des mütterlichen Genital- und Rektovaginaltraktes führen zur Übertragung auf Plazenta, Fruchtwasser, Zervix und Vagina. Eine Ansteckung kann schon vor der Geburt durch pränatale Untersuchungen und einer daraus resultierenden Verletzung der Fruchtblase und dem Vordringen der Keime zum Ungeborenen, zu Stande kommen. Das bedeutet, dass sich das NG sowohl vor als auch während der Geburt infizieren kann [11, 22]. Abbildung 2 zeigt die Wege der möglichen Infektion des NG vor und während der Geburt [19].

Abbildung 2: Infektionswege der Keime beim NG [19]



#### 1.2.4 Diagnose einer EOS

Die Diagnose zur Sicherung einer EOS wird anhand des klinischen Bildes und verschiedenen Faktoren wie positivem CRP (C-reaktives Protein), Procalcitonin, Blutkulturen und mit Hilfe von molekularen Methoden wie der Polymerase-Kettenreaktion gestellt. Als nicht spezifische Screening-Methoden kommen Cytokine, wie Interleukin 6, Interleukin 8, Gamma-Interferon, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Zellwandantigen zur Anwendung. Differentialdiagnostisch kommen vor allem Enteroviren, Parechoviren und der Herpes-Simplex Virus in Betracht. Forschungen basieren vor allem auf der Entdeckung und Weiterentwicklung von Impfungen gegen GBS [11].

Das C-reaktive Protein wurde 1930 von *Tillet und Francis* entdeckt und nimmt heute eine wichtige Stellung in der Diagnose der neonatalen Sepsis ein [23]. *Da Silva* beschreibt das CRP als am besten verfügbaren Test zur Diagnostik der neonatalen Sepsis [10]. Die Bildung des CRPs, induziert durch Interleukin-6, erfolgt in der Leber [24]. Das CRP wird als immunologische Antwort auf eine bakterielle Infektion betrachtet. Es steigt zwischen den ersten 6 - 8h an und erreicht den Höhepunkt nach 24h [19, 23 bis 25]. Durch eine verzögerte Interleukin-6 Synthese nach der Geburt besteht eine niedrige Sensitivität des CRPs beim NG. Eine Besserung der Sensitivität tritt nach 8 - 12h ein. Treten zwei normale Werte des CRPs bei einer Messung nach 8 - 24h nach der Geburt und 24h später auf, ist

eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich [26]. Das Gestationsalter spielt ebenfalls eine Rolle beim CRP, so haben Frühgeborene niedrigere Werte als Reifgeborene [8, 27]. Das CRP ist zwar ein sehr spezifischer, jedoch kein sensitiver Marker [28].

### **1.2.5 Morbidität und Mortalität bei EOS**

Von GBS betroffene NG haben eine hohe Komplikationsrate, bis zu 50% der NG leiden an neurologischen Folgekrankheiten wie Krampfanfällen, Blindheit, Taubheit beziehungsweise Hörverlusten und einer kognitiven Verzögerung bezüglich Sprache. Seltenerer Folgeerscheinungen sind Endokarditis, Thrombosen und Lungenembolien. Generell ist die Mortalität bei reifen NG niedriger, als bei Frühgeborenen. Die EOS spielt eine wichtige Rolle bei der Sterblichkeit von NG. Reife NG sind gefährdeter wenn sie Komorbiditäten wie ein beeinträchtigtes Immunsystem, Mekoniumaspirations-Syndrom, pulmonale oder kardiale Erkrankungen aufweisen. Jener Erreger, der am häufigsten zum Tode führt, ist der Escherichia Coli, obwohl es im Vergleich zu GBS weniger häufig zu Infektionen kommt [11].

### **1.2.6 SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)**

SIRS bedeutet "systemic inflammatory response syndrome" und wird beim NG diagnostiziert, wenn zumindest 2 der 4 Kriterien erfüllt werden.

- Körperkerntemperatur  $> 38,5^{\circ} \text{C}$  oder  $< 36,0^{\circ}$
- erhöhte oder verminderte Leukozytenzahl oder  $> 1 - 0\%$  unreife Neutrophile
- eine Tachykardie  $> 180/\text{Minute}$  oder eine Bradykardie  $< 100/\text{Minute}$  über mehr als eine halbe Stunde ohne externen Stimulus oder Gabe von Medikamenten
- Tachypnoe  $> 50/\text{min}$  oder eine mechanische Ventilation für eine kurze Dauer

### **1.2.7 Therapie**

In der neonatologischen Intensivstation nehmen Antibiotika den größten Anteil an verschriebenen Medikamenten ein [8, 29]. Für gewöhnlich werden bei der Therapie von bakteriellen Infekten beim NG Betalaktam-Antibiotika wie Ampicillin, Oxacillin oder

Cefotaxim eingesetzt. Diese haben die Eigenschaft, die Synthese von Peptidoglykanen, welche eine Schicht der Bakterienzellwand bilden, zu inhibieren. Zur Anwendung kommen auch Aminoglykoside, welche an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen binden und die Synthese notwendiger Proteine stören. Meist sprechen NG mit neonataler Sepsis bereits in den ersten 24 - 48h auf eine effektive Therapie an. Nach den ersten 72h kommt es zu einer Normalisierung der weißen Blutkörperchen und des C-reaktiven Proteins. Die Blut- und Urinkulturen sind ebenfalls wieder negativ. Die Dauer der Behandlung reicht von 10 - 14 Tagen bei einer mittels Kultur nachgewiesenen Sepsis und von 21 Tagen und länger bei einer diagnostizierten Meningitis.

## **1.3 Perinatale Asphyxie**

Die Asphyxie ist weltweit für ein Viertel aller Todesfälle in der Neonatologie verantwortlich und ist eine der Hauptursachen für zerebrale Schäden beim NG [30].

Eine einheitliche Definition der Asphyxie (griechisch; für Pulslosigkeit) lässt sich in der Literatur kaum finden [5]. Der Begriff der perinatalen Asphyxie beschreibt jedoch eine Minderversorgung der lebenswichtigen Organe mit Sauerstoff vor, während oder nach der Geburt. Im Jahr 2003 definierte die *American Academy of Pediatrics und das American College of Obstetrics and Gynecology* eine perinatale Asphyxie als ein, *Um die Geburt stattfindendes Ereignis, welches mit einer nachgewiesenen Azidose und Organfunktionsstörungen einhergeht*" [31]. Das Committee on Obstetrics and Gynecology definiert die Diagnose Asphyxie als eine Trias bestehend aus einer schädigenden Azidämie, einer Hypoxie und einer metabolischen Azidose [32]. Eine weitere Definition findet die ICD ("internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme"), das medizinische Diagnose-Klassifikationssystem. Es teilt die Asphyxie in Schweregrade unter zu Hilfenahme des Apgar-Scores (siehe unter Punkt 1.3.3 Schweregrade der Asphyxie) [33]. Historisch lassen sich eine *Asphyxia livida* ("blaue") und *Asphyxia pallida* ("weiße") unterscheiden. Die "blaue" Form umfasst Symptome wie Zyanose und Bradykardie, wohingegen die "weiße", schwerere Form mit Blässe, einer Schockreaktion, Hypotonie, insuffizienter Mikrozirkulation und Verlust der Reflexe einhergeht [6]. Je nach Schwere der Asphyxie kann es im Gehirn zu einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) kommen [1, 31].

### **1.3.1 Risikofaktoren der Asphyxie**

Das Auftreten einer Asphyxie kann sowohl intrauterin, perinatal oder postnatal auftreten, wobei auf bestehende Risikofaktoren zu achten ist. Diese können bereits vor oder während einer Schwangerschaft vorliegen, beziehungsweise aufgetreten sein. Zu den sogenannten Risikofaktoren zählen häusliche Umstände, Infektionen und Krankheiten. Keinesfalls dürfen Risikofaktoren, welche sich während der Geburt abzeichnen, außer Acht gelassen werden. Diese wären ein pathologisches Kardiotokogramm, Mikroblutgaswerte mit einem pH-Wert unter 7,2 und ein vorzeitiger Mekoniumabgang [6]. Das Risiko einer Asphyxie ergibt sich aus verschiedenen Faktoren die aus mütterlichen, sowie uteroplazentaren und

fetalen Ursachen bestehen. Durch eine Vena cava Kompression und einen Kreislaufkollaps bei der Mutter kann es zu einer Unterversorgung des Fetus mit Sauerstoff kommen. Ebenso zählen eine vorzeitige Plazentalösung und eine Uterusruptur zu den Risikofaktoren für eine Sauerstofftransportstörung. Nicht zuletzt kann eine Sauerstoffunterversorgung aus Nabelschnurkomplikationen und einem Kreislaufkollaps des Fetus resultieren [34].

**Tabelle 4: Störungen des fetalen Sauerstofftransportes [34]**

Sauerstofftransportstörungen	
<b>Mütterliche Ursachen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vena cava Kompression</li> <li>• Kreislaufkollaps (Fruchtwasserembolie)</li> </ul>
<b>Uteroplazentare Störungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorzeitige Plazentalösung</li> <li>• Uterusruptur</li> </ul>
<b>Fetale Störungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nabelschnurkomplikationen (Kompression oder Umschlingung der Nabelschnur)</li> <li>• Kreislaufkollaps (Blutung bei Insertio velamentosa)</li> </ul>

### 1.3.2 Pathophysiologie der Asphyxie

Eine perinatale Asphyxie resultiert aus einer Störung des plazentaren oder neonatalen pulmonalen Gasaustausches und führt zu einer Hypoxie, einer Hyperkapnie und/oder einer Minderversorgung des Gehirns. Durch die Hypoxie kommt es zu einer anaeroben Glykolyse und zur Produktion von Laktat im Gewebe, was zu einer Beeinträchtigung sämtlicher Organsysteme führen kann. Trotz einer Reanimation und der Wiederherstellung der Versorgung mit Sauerstoff kann es im Verlauf der folgenden 6 - 12 Stunden zu weiteren Zelluntergängen durch Aktivierung von Apoptose und proinflammatorischen Prozessen und somit zu einer Ausdehnung der Hirnschädigung kommen [31, 35].

Neben der Schädigung des Gehirns kann es auch zu anderen Organschäden kommen. Diese sind Atem- und renale Funktionsstörungen, arterielle Hypotension, eine beeinträchtigte Blutgerinnung und metabolische Auffälligkeiten wie Hypokalziämie und Hypoglykämie [31].

### 1.3.3 Schweregrade der Asphyxie

Laut ICD-10 Klassifikation der WHO kann eine Asphyxie in eine leichte beziehungsweise mäßige und in eine schwere Form unter der Geburt eingeteilt werden. Eine schwere Form der Asphyxie unter der Geburt tritt auf, wenn es zu einer Pulsfrequenz unter 100 pro Minute bzw. abfallend oder gleichbleibend kommt, außerdem treten eine fehlende Atmung und blasse Hautfarbe sowie ein fehlender Muskeltonus auf. Zu dieser schweren Form zählt, wie schon erwähnt, die sogenannte Asphyxia pallida (weiße Asphyxie). Als letzter Punkt zählt ein Apgar-Wert in der 1. Minute postnatal zwischen 0 und 3. Als leichte bis mäßige Asphyxie wird ein Nichteinsetzen der normalen Atmung innerhalb einer Minute, eine Herzfrequenz von 100 oder mehr pro Minute, ein geringer Muskeltonus sowie eine geringe Reaktion auf Reize beschrieben. Hierzu zählt die Asphyxia livida (blaue Asphyxie) und ein Apgar-Wert in der 1. Minute postnatal zwischen 4 und 7 [33].

**Tabelle 5: Schweregrade der Asphyxie definiert durch die ICD-10 Klassifikation der WHO [33]**

Schweregrade der Asphyxie	
<b><i>Schwere</i> Asphyxie unter der Geburt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pulsfrequenz &lt;100/Minute bei der Geburt und abfallend oder gleichbleibend, Schnappatmung oder fehlende Atmung, blasse Hautfarbe, fehlender Muskeltonus</li><li>• Asphyxia pallida (weiße Asphyxie)</li><li>• Asphyxie mit Apgar-Wert 1 Minute postnatal: 0-3</li></ul>
<b><i>Leichte bis mäßige</i> Asphyxie unter der Geburt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nichteinsetzen der normalen Atmung innerhalb einer Minute, Herzfrequenz 100/Minute oder mehr, geringer Muskeltonus, geringe Reaktion auf Reize</li><li>• Asphyxia livida (blaue Asphyxie)</li><li>• Asphyxie mit Apgar-Wert 1 Minute postnatal: 4-7</li></ul>

### **1.3.4 Diagnostik bei Verdacht auf Asphyxie**

Zur Diagnostik werden unterschiedliche Parameter herangezogen. Der Apgar-Score wird als Ersteinschätzung des NG verwendet. Es ist aber zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine subjektive Einschätzung und Momentaufnahme und nicht um eine objektiv messbare Größe handelt [36]. Der Apgar-Score sollte keinesfalls als alleiniges Diagnosekriterium für eine Asphyxie herangezogen werden [37]. Die bei der Asphyxie auftretende fetomaternale Sauerstofftransportstörung, welche aus einer uteroplazentaren/umbilikalischen Durchblutungsstörung resultiert, hat zur Folge, dass es zu einer Abnahme des Sauerstoffgehaltes und einem Anstieg des Kohlendioxids im fetalen Blut kommt. Die fetale Kompensation bedingt durch eine Steigerung der Durchblutung in lebenswichtigen Organen wie Gehirn, Herz und Nebennieren führt dazu, dass es in minderversorgten Organen wie dem Gastrointestinaltrakt und der Muskulatur zu einem anaeroben Metabolismus kommt. In weiterer Folge kommt es zu einem Anstieg des Laktats im Blut, sodass der Blut pH-Wert in den sauren Bereich abfällt [38]. Somit ist es sinnvoll den Nabelarterien-pH (NAPH) und eine arterielle Blutgasanalyse zur Beurteilung der Azidämie des NG durchzuführen [39].

#### **1.3.4.1 Nabelarterien-pH**

Der pH-Wert in der Nabelarterie wird gemessen, um eine Beurteilung des Ausmaßes der Asphyxie und ein mögliches Risiko einer HIE treffen zu können. Eine neurologische Prognose kann man mit dem NAPH allerdings nicht tätigen. Der Grenzwert der den physiologischen vom pathologischen NAPH-Wert trennt liegt bei 7,29 [31, 35]. Ein niedriger NAPH ist mit der Wahrscheinlichkeit neonataler Krämpfe und dem Sterben des NG in der Neonatalphase verbunden [40]. Es wird davon ausgegangen, dass ein pH-Wert von  $<7$  als kritisch zu werten ist; unter diesem Wert erhöht sich das Risiko neonataler Krämpfe um das 47-fache, jedoch gilt der positive Voraussagewert bei nur 24% (Sensitivität 100%, Spezifität 81%) [31, 41]. Für das leichtere Verständnis ist Tabelle 6 angeführt, welche Aufschluss über die Grade der Azidose nach dem pH-Wert gibt [42].

**Tabelle 6: Einteilung des pH-Wertes in die Schweregrade der Azidose [42]**

Einteilung des pH-Wertes	
>7,30	Normaler pH-Wert
7,24 - 7,20	Präazidose
7,19 - 7,15	Leichte Azidose
7,14 - 7,10	Mittelgradige Azidose
7,09 - 7,00	Fortgeschrittene Azidose
< 7,00	Schwere Azidose

### 1.3.5 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Kommt es zu einer Minderperfusion des Gehirns mit Sauerstoff, tritt eine Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) auf. Laut *Internationaler Zerebralparese-Task-Force und des American College of Obstetrics and Gynecology* müssen 4 Kriterien für eine HIE erfüllt sein:

- diagnostizierte schwere metabolische Azidose im Nabelarterienblut ( $\text{pH} < 7$ ) nach der Geburt
- Zeichen einer Enzephalopathie (Störungen der kortikalen Funktion, Störungen der Hirnstammfunktion, des Muskeltonus und der Reflexe)
- Hinweise auf eine globale Hirnschädigung entsprechend einer Zerebralparese im weiteren Verlauf der Kindheit
- Ausschluss anderer möglicher Ursachen für eine lokale oder globale Hirnschädigung [31]

## **1.4 Gallensäuren (GS) und Enterohepatischer Kreislauf**

### **1.4.1 Synthese der Gallensäuren**

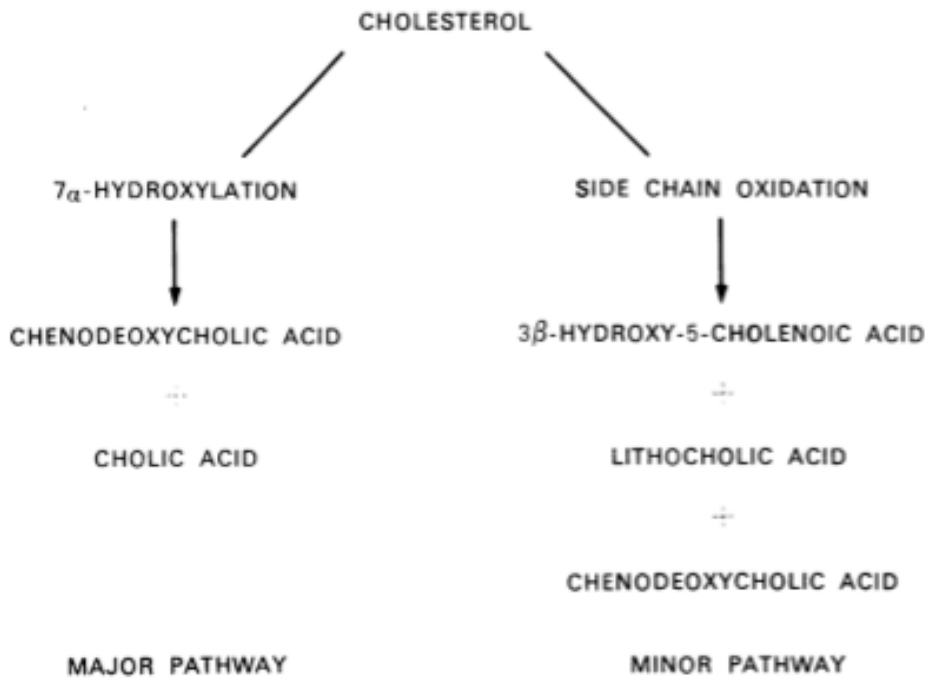
Die Galle ist eine komplexe Flüssigkeit, welche aus Wasser, Elektrolyten, GS, Cholesterol und Phospholipiden zusammengesetzt ist. Sie hat zwei wesentliche Aufgaben: zum einen die Aufnahme und Verdauung von Fetten und fettlöslichen Vitaminen im Dünndarm, zum anderen werden über die Galle Abfallprodukte aus dem Körper entfernt [43, 44].

GS stellen die Endprodukte des Cholesterolmetabolismus dar, gehören zur Gruppe der Steroide und liegen entweder konjugiert an Aminosäuren oder unkonjugiert vor. Die Umwandlung von Cholesterol in GS in den Hepatozyten ist ein komplexer, multienzymatischer Prozess, bei welchem ein nicht-lösliches, ungeladenes Cholesterolmolekül in ein amphiphatisches Molekül mit einem hydrophilen und einem hydrophoben Teil umgewandelt wird. Eine weitere Konjugation der GS mit den Aminosäuren Taurin oder Glycin ist möglich [43 bis 46].

### **1.4.2 Primäre GS**

Großteils liegen GS in der Galle konjugiert vor, bevorzugt mit Glycin. Zu den primären GS gehören Chenodeoxycholsäure (CDC) und Cholsäure (CL), da sie *primär* in den Hepatozyten aus Cholesterol gewonnen werden [46]. Für die Synthese der primären GS gibt es zwei Möglichkeiten: den *Klassischen Weg* und den *alternativen Weg*. Der klassische Weg wird über die Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP7A1) vermittelt, welche sich im Endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle befindet. Mit Hilfe weiterer Enzyme wie Sterol 12 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP8B1) und Oxysterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP7B1) entstehen CDC und CL. Der alternative Weg benötigt CYP27A1, um GS aus Cholesterol zu gewinnen. Im Unterschied zum klassischen Weg kommt es hier nicht nur in der Leber zur Synthese von GS, sondern auch in anderen Organsystemen [47].

**Abbildung 3: Klassischer (major) und alternativer (minor) Weg der Synthese von GS aus Cholesterol [48]**



### 1.4.3 Sekundäre GS

Durch die Anwesenheit von bakteriellen Enzymen im distalen Intestinum und im Kolon wird die Struktur der GS weiterverändert. Im Kolon befinden sich anaerobe Bakterien, welche die Hydroxylgruppe der CL entfernen und somit die Entstehung von Deoxycholsäure (DC) katalysieren. Auf diesem Weg entsteht auch aus CDC die Lithocholsäure (LC), welche beim Menschen jedoch nur in geringen Konzentrationen auftritt. DC und LC werden als sekundäre GS bezeichnet, da sie aus den primären GS entstehen. Die sekundären GS betreten ebenfalls den enterohepatischen Kreislauf - sie werden im Kolon reabsorbiert und gelangen über die Portalvene zurück zur Leber. DC und LC können wie ihre Vorgänger mit Glycin oder Taurin konjugiert werden, wobei LC auch teilweise sulfatiert wird.

Die Ursodeoxycholsäure (UDC) wird ebenfalls zu den sekundären GS gezählt. Obwohl sie beim Menschen nur in sehr geringen Mengen vorkommt, nimmt die UDC unter den GS eine besondere Stellung ein, da sie aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaften häufig als Therapeutikum bei hepatischen Erkrankungen eingesetzt wird [49]. UDC besitzt unter

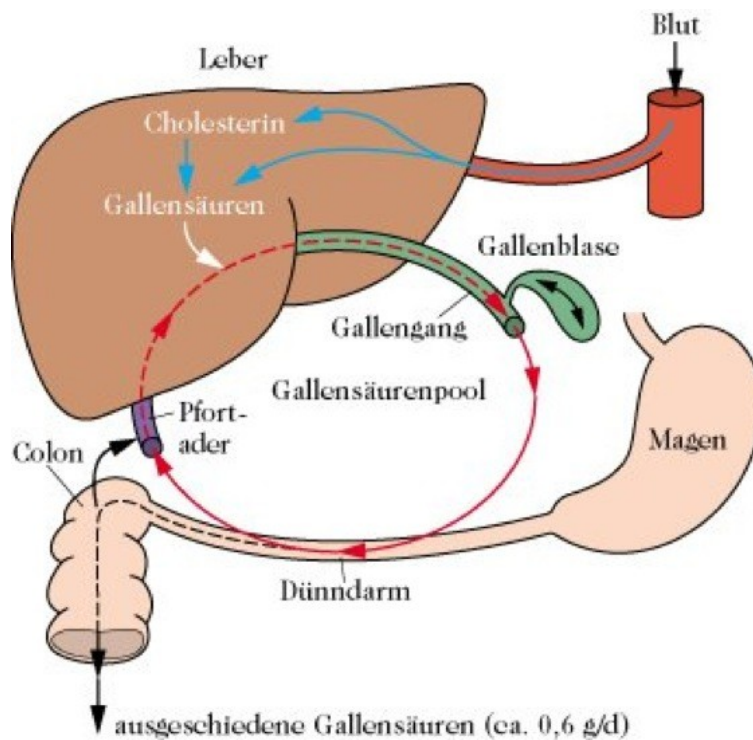
anderem eine antiapoptotische Wirkung und fungiert als Antioxidans, indem sie die Leber vor oxidativem Stress schützt [50, 51].

#### **1.4.4 Enterohepatischer Kreislauf der GS**

Täglich wird der Großteil an GS (ca. 95%), der zuvor von der Leber über die Gallenwege in den Darm sezerniert wurde, wieder rückresorbiert; nur eine geringe Menge geht über den Stuhl verloren [43, 46].

Am Beginn steht die Sekretion der GS aus den Hepatozyten in die canaliculi biliferi, die den ersten Abschnitt der intrahepatischen Gallengänge darstellen. Die Sekretion findet mit Hilfe von ATP-abhängigen Transportpumpen statt. GS werden als Teil der Galle im Nüchternzustand in der Gallenblase gespeichert. Nehmen wir eine Mahlzeit zu uns, wird das Hormon Cholecystokinin freigesetzt, die Gallenblase kontrahiert, der M. sphincter Oddi relaxiert und Galle wird in das Duodenum sezerniert. Die GS gelangen über das Duodenum und Jejunum zum terminalen Ileum, wo der Großteil der GS wiederum absorbiert werden, und den Weg über die Pfortader zurück zu den Hepatozyten nehmen (siehe Abbildung 4). Ein kleinerer Teil gelangt in das Colon in dem die sekundären GS entstehen. In den Hepatozyten endet dieser Kreislauf und beginnt wieder von vorne. Dieser Kreislauf von Sekretion, Absorption und Resekretion wird "enterohepatischer Kreislauf" genannt und führt dazu, dass einzelne GS-Moleküle bis zu zwanzig Mal insgesamt und 2 – 3 Mal pro Verdauungsphase verwendet werden (4). Die Elimination von GS, welche nicht mehr reabsorbiert und wiederverwendet werden, findet über den Stuhl statt und beträgt etwa 5% der Gesamt-GS. Da sie nur in geringen Mengen im venösen Plasma vorliegen und an Proteine gebunden sind, kann die Ausscheidung nicht über die Niere und den Harn passieren. Beim Menschen werden 2/3 von Cholesterol als Cholesterol *per se* und 1/3 als GS aus dem Körper entfernt [45, 46, 52 bis 54].

Abbildung 4: Enterohepatischer Kreislauf [55]



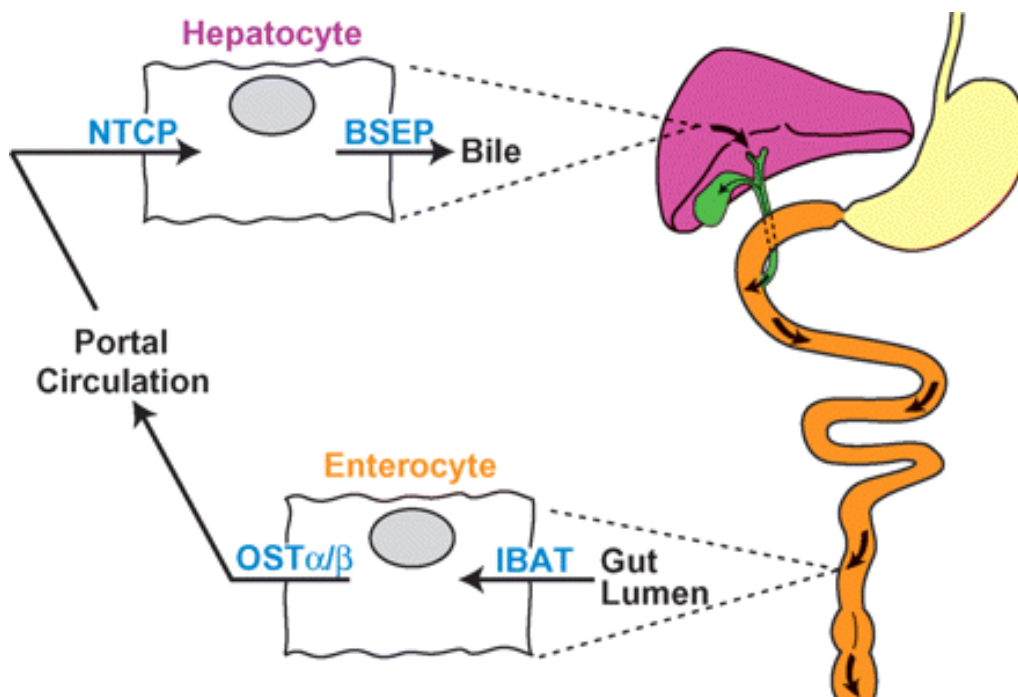
### 1.4.5 Physikalische und Chemische Funktionen

GS haben mehrere unterschiedliche Aufgaben. Die wichtigste dieser Funktionen ist die Elimination von Cholesterol. Dabei wird Cholesterol mit Hilfe der Bildung von Mizellen absorbiert und zur Synthese von GS verwendet. Eine weitere Aufgabe der GS ist der Transport von Lipiden ebenfalls mit Hilfe von Mizellenbildung. Diese Mizellen ermöglichen eine rasche Aufnahme der Fette aus dem Darm. Wenn GS nicht in ihrer Mizellenform vorliegen würden, könnten die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K nicht resorbiert werden und ein Mangel würde resultieren. Erwähnenswert ist auch ihre Funktion als Regulatoren des Galleflusses. Mit Hilfe ihrer osmotischen Eigenschaften erzeugen GS den Fluss der Galle und erhalten ihn aufrecht. Des Weiteren regeln sie über einen Negativ-Feedback Mechanismus die Synthese von Cholesterol und somit auch die der GS. Kommt es zu einer hohen Konzentration der GS in den Hepatozyten, wird die *de-novo*-Synthese unterdrückt, liegt eine zu niedrige Konzentration vor, kann die Synthese bis auf das 15-fache der normalen Syntheseleistung erhöht werden [46, 56].

### 1.4.6 GS-Transportsysteme

Die Absorption der GS geschieht einerseits aktiv im terminalen Ileum und passiv im restlichen Dünndarm sowie im Kolon. Im distalen Ileum gelangen die GS mithilfe eines Natrium abhängigen Kotransporters, dem sogenannten ASBT (apical sodium-dependent bile salt transporter; auch genannt: intestinal BA Transporter, IBAT), über die apikale zur basolateralen Seite der Membran und werden in das Blut der Pfortader, unterstützt durch den OST  $\alpha/\beta$  Transporter, abgegeben. Um von der Pfortader in die Hepatozyten zu gelangen, benötigen GS drei Transportsysteme: ein ATP-, ein Na<sup>+</sup>-Gradient- und ein Anionenaustauscher -abhängiges System [57, 58].

Abbildung 5: GS-Transportsysteme im enterohepatischen Kreislauf [52]



## **2 Fragestellung/Zielsetzung**

Der Zusammenhang zwischen Gesamt-GS und perinatalen Krankheitsbildern wie bakterielle Infektion oder Asphyxie, sowie deren Auswirkung auf die Zusammensetzung der Gesamt-Gallensäure wurden noch nicht näher untersucht. In dieser Arbeit sollte geklärt werden, welche Gesamt-GS Konzentrationen und ihre Zusammensetzung bei reifen NG mit bakterieller Infektion und Asphyxie bestimmt werden können, als Vergleich dienten Werte gesunder NG. Die Werte der gesunden NG standen als Referenzwerte aus einer vorangegangenen Studie zur Verfügung. Berücksichtigt wurde das Gestationsalter, welches vollendete 37 Wochen umfassen musste, sowie das Abnahmedatum der ersten Blutabnahme die wir für unsere Studie herangezogen haben, welche den 7. Tag nach der Geburt nicht überschreiten durfte. Weitere Werte wie der NApH und das CRP wurden angegeben, um die Erkrankung einschätzen zu können.

**1. Wie hoch sind die Gesamt-GS Serum-Werte bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe?**

**2. Welche Veränderungen ergeben sich in der Zusammensetzung der GS bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe?**

**3. Beeinflusst das Geschlecht die Gesamt-GS Serum-Werte bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie?**

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit wurden die Daten teils retrospektiv, als auch prospektiv erhoben. Von April 2013 bis Mai 2014 wurden die Daten aller reifen NG, welche sich stationär auf der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz im Zeitraum von 2012 - 2014 befanden, erhoben und analysiert. Bei allen kranken NG wurden Blutproben für Routineuntersuchungen abgenommen, wobei in dieser Studie nur jeweils die erste Blutabnahme (BA) des NG herangezogen wurde. Falls bei diesen Blutproben eine Rest-EDTA-Probe übrigblieb und die Einschlusskriterien der Studie (s.u.) erfüllt wurden, wurde durch MitarbeiterInnen des Klinischen Instituts für Medizinische und Chemische Labordiagnostik (KIMCL) der Medizinischen Universität Graz dieses Blut zentrifugiert und eingefroren. Später wurde am KIMCL mittels Massenspektrometrie das GS-Profil analysiert. Letztendlich wurde ein gesamtes GS-Profil, das bedeutet die Gesamt-GS und ihre Zusammensetzung, erstellt und mit den personenbezogenen Daten wie dem GA, GG, dem Apgar-Score sowie dem Geburts- und Abnahmedatum der Blutprobe, welche aus den Arztbriefen und Dekursen stammten und mit Hilfe des Patientenverwaltungsprogramm "Medocs" sichergestellt wurden, korreliert. Mit Hilfe der ICD-10 Codierungen wurden die Krankheiten ausgewählt: P36.0 - Sepsis beim Neugeborenen durch Streptokokken, Gruppe B, P36.8 - Sonstige bakterielle Sepsis beim Neugeborenen sowie P21.0 Schwere Asphyxie unter der Geburt, und P21.1 Leichte oder mäßige Asphyxie unter der Geburt [59]. Ein positives Ethikkommissionsvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (24-549 ex 11/12) lag vor.

#### Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden alle reifen NG, welche zum Zeitpunkt der Geburt an einer bakteriellen Infektion oder einer Asphyxie litten. Geachtet wurde außerdem darauf, dass jeweils nur die erste BA für die Studie verwendet wurde. Des Weiteren durfte die BA nicht länger als sieben Tage nach der Geburt stattfinden. Es wurden beide Geschlechter berücksichtigt. Eine weitere Voraussetzung war, dass genügend EDTA-Restblut übrig war um die Bestimmung der GS-Serumwerte durchführen zu können. Berücksichtigt wurden

außerdem das GG, GA und Parameter wie die Apgar-Werte, CRP und der Nabelarterien-pH.

#### Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden jene NG, bei welchen die beiden Erkrankungen bakterielle Infektion und Asphyxie nicht diagnostiziert wurden und zum Zeitpunkt der Geburt die 37. SSW noch nicht abgeschlossen haben.

## **3.2 Definition der Parameter**

### **3.2.1 Early Onset Sepsis**

Die neonatale Sepsis ist eine systemische Infektion, die in den ersten 28 Lebenstagen auftritt und eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei NG darstellt. Als early-onset Sepsis (EOS) werden Infektionen bezeichnet, die innerhalb der ersten 72h nach der Geburt auftreten [8].

Die Symptome der EOS umfassen [8]:

#### *respiratorisch*

- Apnoe
- Tachypnoe
- Zyanose

#### *kardiorespiratorisch*

- Tachy- oder Bradykardie
- arterielle Hypotonie

#### *neurologische*

- Lethargie
- Krämpfe

### *Hypo- oder Hyperthermie*

- Körperkerntemperatur entweder  $<36^{\circ}\text{C}$  oder  $>38,5^{\circ}\text{C}$

### *Hautfarbe*

- blasse Hautfarbe
- verlängerte Rekapillarierungszeit  $>2$  Sekunden

## **3.2.2 Asphyxie**

Die Diagnose Asphyxie stellt eine Trias, bestehend aus einer schädigenden Azidämie, einer Hypoxie und einer metabolischen Azidose, dar [32]. Die Schwere der Asphyxie lässt sich laut *Internationaler Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* [33] wie folgt einteilen:

### *Schwere Asphyxie unter der Geburt :*

- Pulsfrequenz  $<100/\text{Minute}$  bei der Geburt und abfallend oder gleichbleibend, Schnappatmung oder fehlende Atmung, blasse Hautfarbe, fehlender Muskeltonus
- Asphyxia pallida (weiße Asphyxie)
- Asphyxie mit Apgar-Wert in der 1. Minute postnatal: 0-3

### *Leichte bis mäßige Asphyxie unter der Geburt:*

- Nichteinsetzen der normalen Atmung innerhalb einer Minute, Herzfrequenz  $100/\text{Minute}$  oder mehr, geringer Muskeltonus, geringe Reaktion auf Reize
- Asphyxia livida (blaue Asphyxie)
- Asphyxie mit Apgar-Wert in der 1. Minute postnatal: 4-7

## **3.2.3 Hauptzielgrößen**

Als Hauptzielgröße ist die Gesamt-GS sowie ihre Zusammensetzung aus den einzelnen GS bei den Erkrankungen bakterielle Infektion und Asphyxie, welche durch das KIMCL ausgewertet wurde, zu sehen.

### 3.2.4 Nebenzielgrößen

Nebenzielgrößen stellen das Geschlecht, GA, GG, der Apgar-Wert, NApH und das CRP dar, da diese Faktoren Aufschluss über die Erkrankungen gaben.

### 3.3 Statistische Auswertung

Errechnet wurden die Mittelwerte der demografischen Daten GA, GG, des Apgar-Scores, NApH und des CRP mittels Microsoft Office Excel 2007. Des Weiteren wurden die Mittelwerte der Gesamt-GS, der konjugierten- und unkonjugierten GS berechnet, sowie die Absolutwerte angegeben. Die Signifikanz wurde mittels Mann-Whitney U-Tests, sowie die Standardabweichung und das 95% - Konfidenzintervall mit einer explorativen Datenanalyse mit Hilfe des Statistikprogrammes "IBM SPSS Statistics 22" ermittelt.

### 3.4 GS-Messungen

Die Messungen und Auswertungen der GS erfolgten in Kooperation mit dem KIMCL. Die Herausforderung lag besonders darin, die GS aus der relativ geringen Menge EDTA-Blut zu gewinnen und zu analysieren. Bestimmt wurden die Gesamt-GS Konzentrationen im Serum bei reifen NG und auch deren Zusammensetzung, also Taurin- (Tabelle 7) oder Glycin-konjugierte (Tabelle 8), sowie unkonjugierte GS (Tabelle 9).

Tabelle 7: primäre und unkonjugierte GS

Primäre und unkonjugierte GS	
<b>Cholsäure</b>	CL
<b>Chenodeoxycholsäure</b>	CDC
<b>Ursodeoxycholsäure</b>	UDC
<b>Deoxycholsäure</b>	DC
<b>Lithocholsäure</b>	LC

**Tabelle 8: sekundäre GS, mit Taurin konjugiert**

Taurin-konjugierte GS	
<b>Tauroursodeoxycholsäure</b>	TUDC
<b>Taurocholsäure</b>	TC
<b>Taurochenodeoxycholsäure</b>	TCDC
<b>Taurodeoxycholsäure</b>	TDC
<b>Taurolithocholsäure</b>	TLC

**Tabelle 9: sekundäre GS, mit Glycin konjugiert**

Glycin-konjugierte GS	
<b>Glykoursodeoxycholsäure</b>	GUDC
<b>Glykocholsäure</b>	GC
<b>Glykochenodeoxycholsäure</b>	GCDC
<b>Glykodeoxycholsäure</b>	GDC
<b>Glykolithocholsäure</b>	GLC

### **3.5 Methoden zur Messung von GS im Serum**

Aufgrund ihrer komplexen Struktur und der sehr geringen Konzentration im Serum, stellt die qualitative und quantitative Analyse von GS eine Herausforderung dar. Um ein GS-Profil erstellen zu können, ist es notwendig, GS mit identen Massen aufzutrennen und danach zu detektieren. Mit der Einführung der Gaschromatographie wurde es möglich, die Gruppe der Steroide zu trennen und zu analysieren [60, 61].

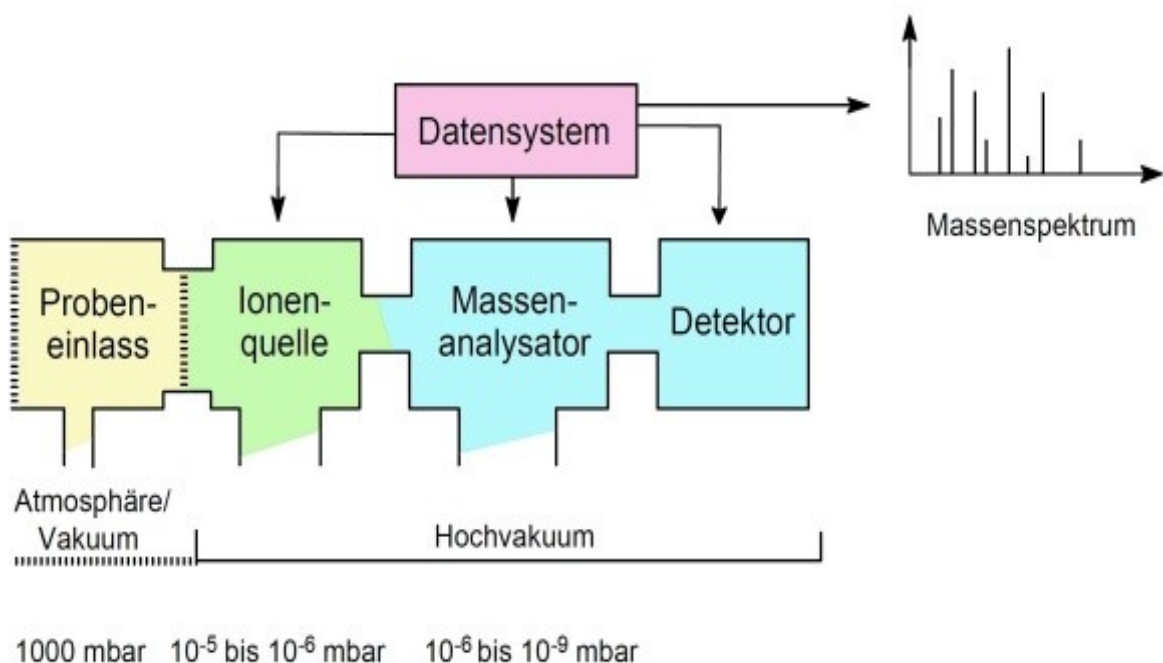
Weiterführend wurden Gaschromatographie (GC) und Massenspektrometrie (MS) kombiniert, was einen wichtigen Schritt hinsichtlich der Identifizierung der GS darstellte. Schlussendlich wurde GC von der Hochflüssigkeitschromatographie (HPLC) abgelöst, um gemeinsam mit der Massenspektrometrie die höchste Stufe an Sensitivität und Spezifität zu erreichen [60, 61].

### 3.5.1 Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie wird zur quantitativen und qualitativen Bestimmung von kleinen Molekülen verwendet. Die Substanz wird in eine Ionisierungskammer eingebracht, um dort in einem Vakuum unter Erhitzung verdampft und ionisiert zu werden. Mit Hilfe eines elektrischen Feldes werden die Ionen nun beschleunigt und einem Analysator mit elektrischem Feld zugeführt. Abhängig von ihrer Masse, werden die Ionen im Analysator abgelenkt und anschließend detektiert [62]. Ein Massenspektrometer besteht grundsätzlich aus 4 Komponenten (siehe Abbildung 6):

1. Einlasssystem
2. Ionenquelle (Ionisation)
3. Massenfilter (Trennung)
4. Detektor (Nachweis) [63]

Abbildung 6: Massenspektrometer welches zur Bestimmung für die Gallensäuren herangezogen wurde [64]



### **3.6 Referenzwerte**

In der Literatur gibt es bisher nur wenige Studien über GS-Werte im Serum bei NG und im speziellen bei reifen NG.

Eine Studienkollegin bestimmte im Rahmen ihrer Diplomarbeit Normwerte von GS im Serum von Kindern und Jugendlichen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz [65]. In ihre Arbeit schloss sie 194 infektfreie Kinder und Jugendliche ohne Grunderkrankung ein und entdeckte, dass die GS-Werte, abhängig vom Alter, in verschiedenen Bereichen lagen. Nach der Geburt wurde ein kontinuierlicher Anstieg der Werte verzeichnet und ab dem 6. bis zum 24. Monat der Höhepunkt erreicht. Ab diesem Zeitpunkt kam es zu einem Rückgang der GS-Werte und ab dem 11. Lebensjahr wurden konstante Werte verzeichnet. Anhand dieser Ergebnisse wurden Altersgruppen erstellt, wobei uns eine Gruppe als Vergleichsparameter diente. Die Gruppe schließt 17 NG im Alter von 0 - 5 Monaten ein, welche in dieser Arbeit, modifiziert als Vergleich herangezogen wurde (siehe Tabelle 10) [65 bis 67].

## 4 Ergebnisse – Resultate

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Studie detailliert angeführt, die Antworten auf die Fragestellung werden vorab zusammenfassend behandelt:

Bezugnehmend auf die 1. Frage, welche lautete: Wie hoch sind die Gesamt-GS Serum-Werte bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe? Hier ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei NG mit bakterieller Infektion zeigte die Studie einen Mittelwert der Gesamt-GS von 10,162  $\mu\text{mol/l}$  und war somit deutlich höher als in der Kontrollgruppe die einen Wert von 5,298  $\mu\text{mol/l}$  aufwies. Bei NG mit Asphyxie lag der Mittelwert der Gesamt-GS mit 3,931  $\mu\text{mol/l}$  etwas niedriger als in der Kontrollgruppe die einen Wert von 5,298  $\mu\text{mol/l}$  aufwies.

Die 2. Frage beschäftigte sich mit den Veränderungen der Zusammensetzung der GS bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. NG mit bakterieller Infektion: Die Studienpopulation wies in der Zusammensetzung der GS im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten TCDC Mittelwert von 3,415  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 1,597  $\mu\text{mol/l}$  auf. Des Weiteren kam es zu einem signifikant höheren Mittelwert von TC mit 2,862  $\mu\text{mol/l}$  ( $p$ -Wert= 0,010) im Vergleich zu 0,645  $\mu\text{mol/l}$  und einem deutlich höheren Mittelwert von GC von 2,366  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 1,754  $\mu\text{mol/l}$ . Bei den Glycin-konjugierten GS war GDC mit 0,090  $\mu\text{mol/l}$  ( $p$ -Wert= 0,029) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die unkonjugierten GS waren somit am unauffälligsten.

NG mit Asphyxie: Die dominanteste GS in dieser Gruppe war TCDC mit einem Wert von 1,582  $\mu\text{mol/l}$ . Dies entsprach in etwa der Kontrollgruppe mit einem Wert von 1,597  $\mu\text{mol/l}$ . Die Differenz der Werte von GC mit einem Wert von 1,081  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zur Kontrollgruppe, die einen Wert von 1,754  $\mu\text{mol/l}$  aufwies, und GCDC mit 0,540  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 0,926  $\mu\text{mol/l}$ , war am größten. Die deutlichsten Veränderungen zeigten sich in der Gruppe der NG mit Asphyxie also bei den Glycin-konjugierten GS.

Die 3. Frage, die wir uns gestellt haben, handelte von der Beeinflussung der Gesamt-GS bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie, durch das Geschlecht. Die Studie lieferte folgende Ergebnisse: männliche NG mit bakterieller Infektion wiesen einen

signifikant höheren Mittelwert der Gesamt-GS von 10,827  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert=0,046) auf. Weibliche NG wiesen ebenfalls einen Mittelwert der Gesamt-GS von 9,330  $\mu\text{mol/l}$ , welcher jedoch nicht signifikant war, auf. Die Differenz beider Werte war gering und ließ keine Rückschlüsse auf geschlechterspezifische Unterschiede zu. Männliche NG mit Asphyxie wiesen einen signifikant verminderten Mittelwert der Gesamt-GS von 3,459  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert=0,050) auf. Weibliche NG wiesen einen Mittelwert der Gesamt-GS von 5,348  $\mu\text{mol/l}$  auf. Somit lag der Mittelwert der männlichen NG unter und der Mittelwert der weiblichen NG knapp über dem Kontrollwert von 5,298  $\mu\text{mol/l}$ .

#### **4.1 Kontrollgruppe**

Als Kontrollgruppe für diese Studie wurden Daten aus einer vorangegangenen Diplomarbeit "Normwerte von GS im Serum von Kindern und Jugendlichen" von Barbara Stering [65] herangezogen. Sie versuchte mit ihrer Arbeit, Normwerte von GS bei Kindern und Jugendlichen zu bestimmen, wobei sie die Kinder und Jugendlichen in 5 unterschiedliche Gruppen unterteilte. Die Gruppe welche für unsere Studie als Kontrollgruppe am geeignetsten war, umfasste 17 Kinder zwischen 0 und 5 Monaten. Aufgrund der speziellen Anforderung unserer Studie, mussten wir diese Kontrollgruppe von 17 auf 11 Kinder minimieren. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der GS der modifizierten Kontrollgruppe.

**Tabelle 10: GS-Werte der Kontrollgruppe mit ihren Mittelwerten, Standardabweichungen und den 95% Konfidenzintervallen [65]**

Daten der Kontrollgruppe (0-5 Monate)				
GS	Kontrollgruppe μmol/l	95% Konfidenzintervall		
		Unterer	Oberer	
<b>Gesamt-GS</b>	5,298 (2,132)	3,865	6,730	
<b>TUDC</b> (Tauroursodeoxycholsäure)	0,010 (0,034)	0	0,034	
<b>TC</b> (Taurocholsäure)	0,645 (0,733)	0,153	1,137	
<b>TCDC</b> (Taurochenodeoxycholsäure)	1,597 (1,118)	0,846	2,348	
<b>TDC</b> (Taurodeoxycholsäure)	0,045 (0,060)	0,004	0,085	
<b>TLC</b> (Taurolithocholsäure)	0,005 (0,017)	0	0,017	
<b>GUDC</b> (Glykoursodeoxycholsäure)	0,045 (0,100)	0	0,112	
<b>GC</b> (Glykocholsäure)	1,754 (1,054)	1,046	2,462	
<b>GCDC</b> (Glykochenodeoxycholsäure)	0,926 (0,652)	0,488	1,364	
<b>GDC</b> (Glykodeoxycholsäure)	0,111 (0,137)	0,019	0,203	
<b>GLC</b> (Glykolithocholsäure)	0,029 (0,073)	0	0,078	
<b>UDC</b> (Ursodeoxycholsäure)	0,006 (0,014)	0	0,016	
<b>CL</b> (Cholsäure)	0,027 (0,032)	0,006	0,049	
<b>CDC</b> (Chenodeoxycholsäure)	0,056 (0,063)	0,014	0,098	
<b>DC</b> (Deoxycholsäure)	0,019 (0,017)	0,008	0,031	
<b>LC</b> (Lithocholsäure)	0,022 (0,046)	0	0,054	

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

**Legende:** GS= Gallensäure

## 4.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste 71 reife NG, wobei bei 34 Kindern zu wenig Blut vorhanden war um die GS daraus analysieren zu können. Zwei weitere Kinder mussten ausgeschlossen werden, da die BA länger als sieben Tage nach der Geburt stattfand. Erfasst wurden insgesamt 35 reife NG, bei welchen entweder eine bakterielle Infektion (27 NG) oder eine Asphyxie (8 NG) diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 7). Geachtet

wurde außerdem auf das Geburtsdatum, Abnahmedatum der Blutprobe, GG, GA, den pH-Wert der Nabelarterie und das CRP.

**Abbildung 7: Studienkollektiv, bestehend aus 35 reifen NG, davon 27 NG mit bakterieller Infektion, 8 NG mit Asphyxie, unterteilt in Geschlechter**

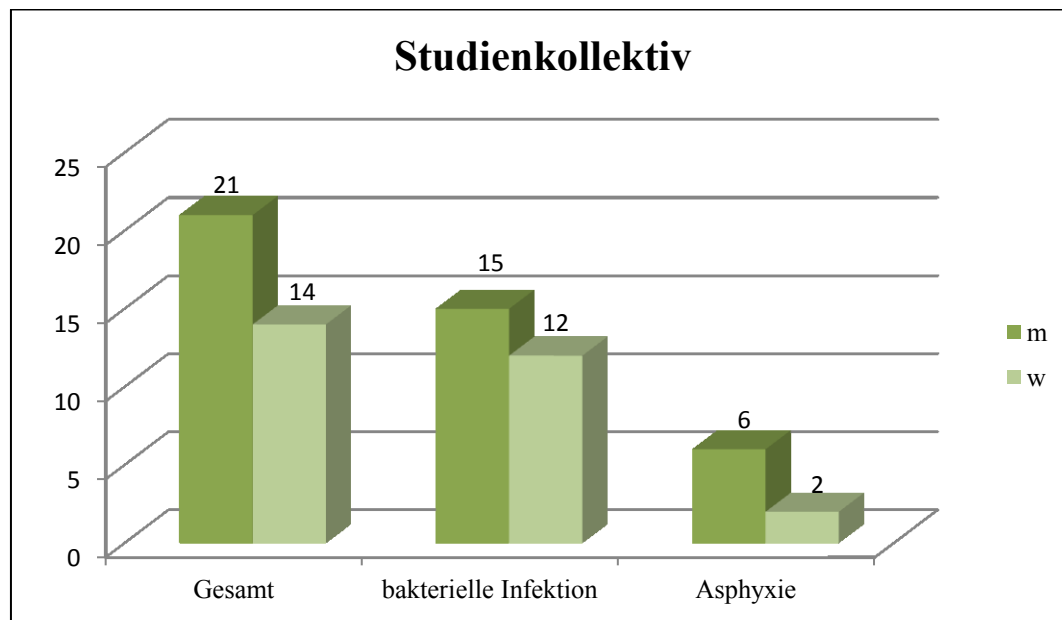


Abbildung 8 zeigt die NG nach dem Datum ihrer BA. Hier wurden 4 Gruppen unterschieden: BA am Tag der Geburt, BA am 1. Tag postpartal (pp), BA zwischen dem 2. und 4. Tag pp und BA zwischen dem 5. und 7. Tag pp. In die 1. Gruppe konnten 3 männliche, aber kein weibliches NG eingeschlossen werden. Die 2. Gruppe umfasst 10 männliche, sowie 9 weibliche NG, was eine sehr gleichmäßige Verteilung ergibt. Die 3. Gruppe schließt 7 männliche und 2 weibliche NG ein. Die 4. Gruppe umfasst 3 männliche und 1 weibliches NG. Bei mehr als der Hälfte der NG wurde die BA am 1. Tag pp durchgeführt.

Abbildung 8: Studienkollektiv nach dem Zeitpunkt ihrer BA, unterteilt in 4 Gruppen und dem Geschlecht

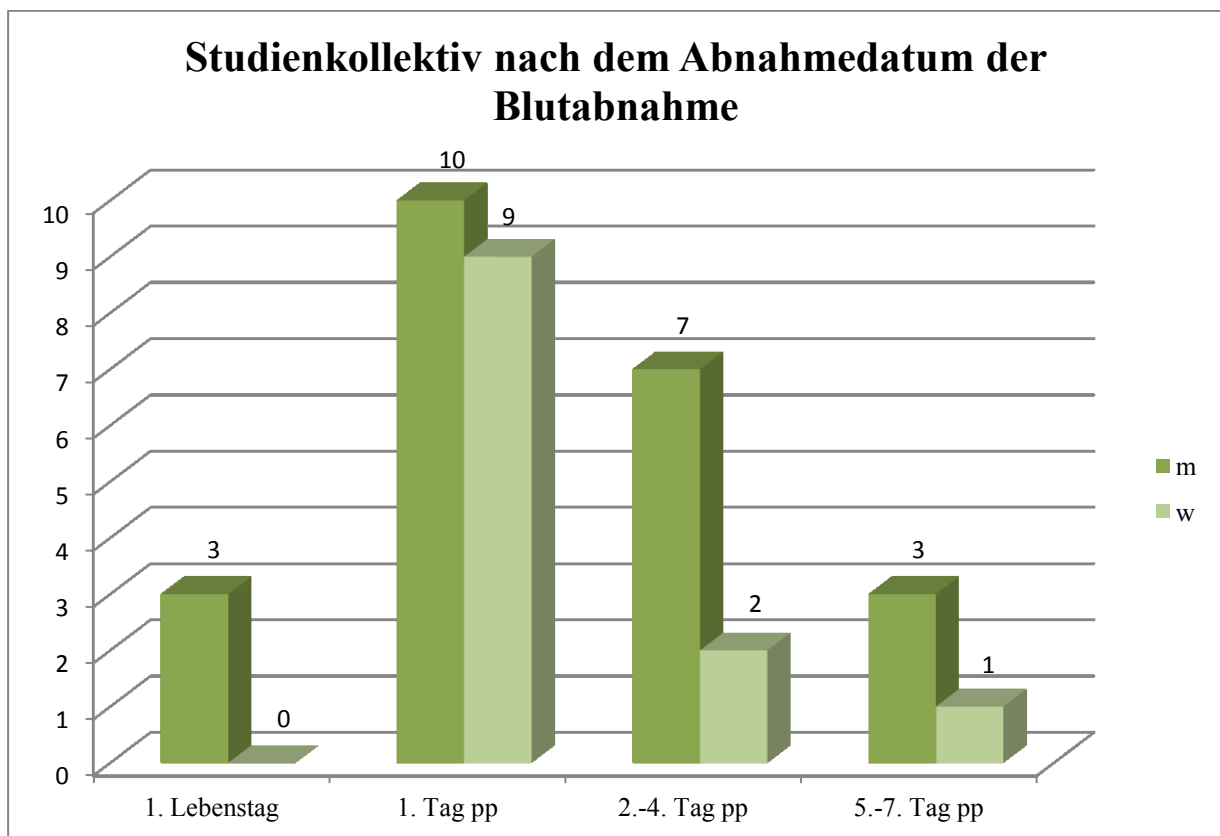


Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die 35 NG und ihre personenbezogenen Daten. Angegeben sind GA, GG, der Apgar-Wert in Minute 1, 5 und 10, sowie der NApH und das CRP. Der NApH-Wert wurde nur bei jenen NG erfasst, welche an einer Asphyxie litten. Ein NG hatte einen NApH von <7 (6,87), drei NG hatten Werte zwischen 7,00 und 7,20 und zwei NG hatten Werte zwischen 7,20 und 7,50. Bei zwei NG mit diagnostizierter Asphyxie konnten keine Angaben über den NApH erfasst werden. Das CRP wurde bei den NG mit bakterieller Infektion dokumentiert. Hier wiesen 16 NG einen CRP-Wert unter 10 mg/l auf, wohingegen 11 NG Werte zwischen 10mg/l und 94,6mg/l hatten.

**Tabelle 11: Übersichtstabelle über die erhobenen Werte der 35 NG in Bezug auf GA, GG, Apgar-Werte, NApH und das CRP**

Basisdaten des gesamten Studienkollektivs (n=35)							
NG	GA	GG	Apgar			NApH	CRP (mg/l)
			1. Minute	5. Minute	10. Minute		
1	40 +5	3180	8	9	10	-	3,8
2	41 +3	4210	9	10	10	-	<b>11,2</b>
3	37 +0	2740	9	10	10	-	<b>21,4</b>
4	39 +0	4080	9	10	10	-	<0,6
5	37 +3	3070	9	10	10	-	4,8
6	40 +1	4235	9	8	7	-	7,4
7	38 +6	3930	9	10	10	-	3,2
8	37 +1	3110	3	9	9	-	1,9
9	40 +0	3620	7	6	8	-	<0,6
10	40 +5	3580	4	10	10	-	<0,6
11	39 +1	3174	9	10	10	-	<0,6
12	41 +1	3910	9	10	10	-	2,9
13	41 +0	3366	9	10	10	-	<b>12,2</b>
14	37 +6	2900	9	10	10	-	5,3
15	38 +2	3640	1	3	7	7,17	-
16	40 +1	3310	9	10	10	-	1,2
17	38 +1	2700	9	8	9	-	<b>21,4</b>
18	39 +4	2950	2	6	8	7,44	-
19	37 +6	2760	6	6	9	7,07	-
20	37 +5	2390	7	9	10	-	<b>11</b>
21	41 +4	3140	8	5	10	-	<b>16</b>
22	39 +6	3580	9	10	10	-	5,4
23	40 +2	3790	3	8	10	*k.A.	-
24	39 +6	3850	3	3	3	7,29	-
25	41 +5	4410	9	10	10	-	6,7
26	39 +6	3420	4	7	8	7,1	-
27	41 +0	3790	9	10	10	-	<b>11,7</b>
28	41 +1	3776	6	8	10	-	<b>12,6</b>

29	39 +3	3700	9	10	10	-	<b>25,5</b>
30	39 +3	2980	3	4	5	-	3
31	39 +3	2980	3	4	5	*k.A.	-
32	40 +0	3460	6	7	7	-	9,3
33	40 +5	4380	8	10	10	-	<b>52</b>
34	39 +0	3570	5	4	6	6,87	-
35	40 +0	3040	7	8	8	-	<b>94,6</b>

**Legende:** n= Anzahl, GA= Gestationsalter, GG= Geburtsgewicht, NApH= Nabelarterien-pH, CRP= C-reaktives Protein, ein CRP >10mg/l ist fett hervorgehoben, \*k.A. bedeutet keine Angabe möglich

Die folgende Tabelle 12 gibt Aufschluss über die Mittelwerte der personenbezogenen Daten der 35 NG. Das mittlere GA lag bei 39 Wochen, das mittlere GG bei 3447. Die mittleren Apgar-Werte in den Minuten 1, 5 und 10 lagen bei 7, 8, 9. Der mittlere NApH-Wert ergab 7,16, wobei hier nur jene NG mit diagnostizierter Asphyxie herangezogen wurden. Das CRP der 27 NG mit bakterieller Infektion ergab einen Mittelwert von 12,8mg/l.

**Tabelle 12: Mittelwerte der Demografischen Daten von GA, GG, Apgar (1., 5. und 10. Minute), NApH und CRP der NG**

Demografische Daten des gesamten Studienkollektivs (n=35)	
<b>GA</b>	39
<b>GG</b>	3447
<b>Apgar 1. Minute</b>	7
<b>Apgar 5. Minute</b>	8
<b>Apgar 10. Minute</b>	9
	<b>n=6</b>
<b>NApH</b>	7,16
	<b>n=27</b>
<b>CRP (mg/l)</b>	12,8

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben

**Legende:** n= Anzahl, GA= Gestationsalter, GG= Geburtsgewicht, NApH= Nabelarterien-pH, CRP= C-reaktives Protein

Die folgende Tabelle 13 soll zeigen, wie sich die Werte der Gesamt-GS und deren Zusammensetzung aller 35 NG hinsichtlich Signifikanz und Standardabweichung verhielten. Die Berechnungen erfolgten mittels des Statistikprogrammes SPSS und dem Mann-Whitney-U-Test. Der p-Wert wurde als signifikant erachtet, wenn er unter 0,05 lag. Bei der Gesamt-GS konnte kein signifikanter Unterschied der Fallgruppe zur Kontrollgruppe festgestellt werden. In der Fallgruppe war TC signifikant höher als in der Kontrollgruppe. GDC und DC waren in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

**Tabelle 13: Übersichtstabelle über die GS-Werte in  $\mu\text{mol/l}$  der Kontrollgruppe und der Studiengruppe mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei  $<0,05$ )**

Ergebnisse der GS des gesamten Studienkollektivs				
GS	Kontrollgruppe	Studiengruppe		
	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	p-Wert	
<b>Anzahl</b>	<b>11</b>	<b>35</b>		
Gesamt-GS	5,298	8,738 (9,183)	0,447	
TC	0,645	2,344 (3,684)	<b>0,040</b>	
TCDC	1,597	2,996 (2,655)	0,257	
TDC	0,045	0,091 (0,266)	0,473	
TLC	0,005	0 (0,001)	0,652	
TUDC	0,010	0,017 (0,038)	0,121	
GC	1,754	2,073 (2,778)	0,520	
GCDC	0,926	0,993 (0,968)	0,938	
GDC	0,111	0,073 (0,274)	<b>0,015</b>	
GLC	0,029	0,005 (0,019)	0,188	
GUDC	0,045	0,009 (0,021)	0,548	
CL	0,027	0,060 (0,102)	0,569	
CDC	0,056	0,056 (0,188)	0,106	
DC	0,019	0,009 (0,018)	<b>0,008</b>	
LC	0,022	0,007 (0,011)	0,397	
UDC	0,006	0,007 (0,017)	0,376	

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

**Legende:** GS= Gallensäure, TC= Taurocholsäure, TCDC=

Taurochenodeoxycholsäure, TDC= Taurodeoxycholsäure, TLC=

Taurolithocholsäure, TUDC= Tauroursodeoxycholsäure, GC= Glykocholsäure, GCDC= Glykochenodeoxycholsäure, GDC= Glykodesoxycholsäure, GLC= Glykolithocholsäure, GUDC= Glykoursodeoxycholsäure, CL= Cholsäure, CDC= Chenodeoxycholsäure, DC= Deoxycholsäure, LC= Lithocholsäure, UDC= Ursodeoxycholsäure

### 4.3 GS im Serum bei reifen NG mit bakterieller Infektion

Auf den folgenden Seiten wurde speziell auf die NG mit bakterieller Infektion eingegangen. Erfasst wurden 27 reife NG. Die Geschlechterverteilung fiel mit 15 männlichen und 12 weiblichen Kindern nahezu vergleichbar aus.

Abbildung 9: Grafische Darstellung der Anzahl der NG mit bakterieller Infektion nach Geschlecht

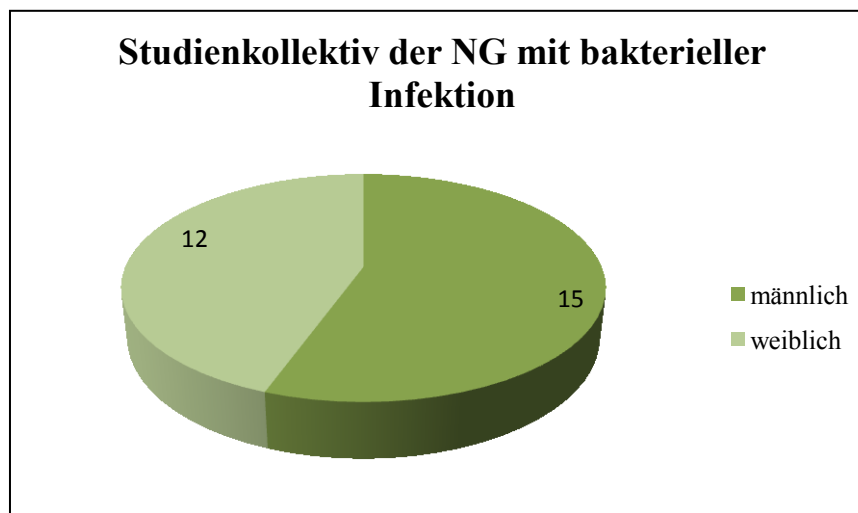


Tabelle 14 geht auf die demografischen Daten der NG mit bakterieller Infektion ein. Das mittlere GA ergab 39 Wochen, das mittlere GG lag bei 3469. Der Apgar lag in den Minuten 1, 5 und 10 bei 8, 9 und 9. Das CRP ergab einen Wert von über 10mg/l (12,8mg/l).

**Tabelle 14: Mittelwerte der Demografischen Daten von GA, GG, Apgar (1., 5. und 10. Minute) NApH und CRP der 27 NG mit bakterieller Infektion**

Demografische Daten der 27 NG mit bakterieller Infektion	
<b>GA</b>	39
<b>GG</b>	3469
<b>Apgar</b>	
1. Minute	8
5. Minute	9
10. Minute	9
<b>CRP (mg/l)</b>	12,8

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben

**Legende:** n= Anzahl, GA= Gestationsalter, GG= Geburtsgewicht, NApH= Nabelarterien-pH, CRP= C-reaktives Protein

#### 4.3.1 Ergebnisse der GS: NG mit bakterieller Infektion

Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte des CRPs der NG mit bakterieller Infektion. Eingeteilt wurden die Ergebnisse in zwei Gruppen, jene NG welche CRP-Werte zwischen 0,6 bis 10mg/l, sowie jene NG die Werte von über 10mg/l hatten. Berücksichtigt wurde der Abnahmezeitpunkt der BA nach der Geburt, da dieser einen wesentlichen Faktor beim CRP bildet. Die Tabelle zeigt, dass in jener Gruppe welche ein CRP zwischen 0,6 und 10mg/l aufwiesen, der höchste Mittelwert von 4,5mg/l zwischen dem 4. und 5. Tag der BA lag. In der Gruppe der NG welche ein CRP von >10mg/l hatten, lag der Maximalwert bei 27,8mg/l zwischen dem 1. und 3. Tag der BA.

**Tabelle 15: Mittelwerte der Gesamt-GS der 27 NG mit bakterieller Infektion in Bezug auf das CRP und das Abnahmedatum \*Absolutwert**

Ergebnisse der Gesamt-GS in Bezug auf das CRP			
	n	Tag der BA	Gesamt-GS μmol/l
<b>CRP 0,6 - 10</b> (mg/l)	9	1. - 3.	3,8
	4	4. - 5.	4,5
	3	6. - 7.	1,7
<b>CRP &gt;10</b> (mg/l)	10	1. - 3.	27,8
	1	4. -5.	11,2*
	0	6. -7.	-

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben

**Legende:** n= Anzahl, GS= Gallensäure, BA= Blutabnahme,  
CRP= C-reaktives Protein

In Tabelle 16 wurden die Mittelwerte der Gesamt-GS und der einzelnen GS der NG mit bakterieller Infektion dargestellt. Des Weiteren wurde der p-Wert angeführt. TC war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. GDC und DC waren in der Fallgruppe hingegen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

**Tabelle 16: Übersichtstabelle der GS-Werte in  $\mu\text{mol/l}$  der Kontrollgruppe und der NG mit bakterieller Infektion mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei  $<0,05$ )**

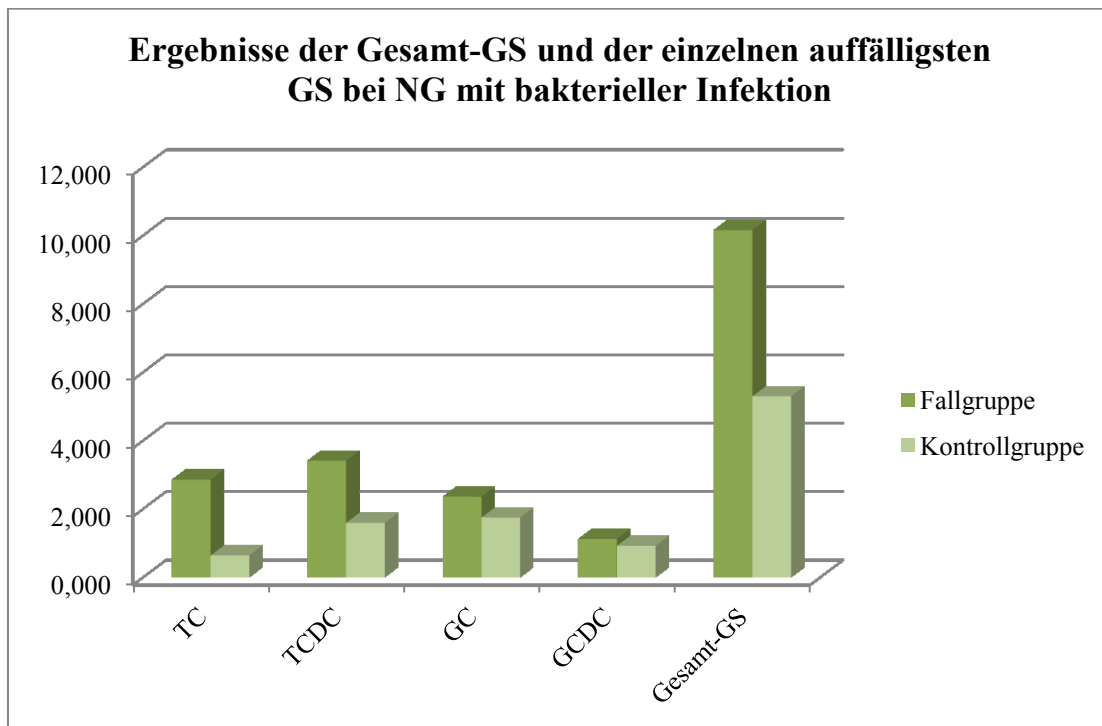
Ergebnisse der Gesamt-GS und einzelnen GS bei NG mit bakterieller Infektion				
GS	Kontrollgruppe	Fallgruppe		p-Wert
<b>Anzahl</b>	<b>11</b>	<b>27</b>		
Gesamt-GS	5,298	10,162 (9,987)		0,130
TC	0,645	2,862 (4,057)		<b>0,010</b>
TCDC	1,597	3,415 (2,803)		0,122
TDC	0,045	0,119 (0,299)		0,791
TLC	0,005	0 (0,001)		0,810
TUDC	0,010	0,019 (0,042)		0,093
GC	1,754	2,366 (3,101)		0,723
GCDC	0,926	1,127 (1,056)		0,652
GDC	0,111	0,090 (0,311)		<b>0,029</b>
GLC	0,029	0,003 (0,018)		0,139
GUDC	0,045	0,006 (0,017)		0,708
CL	0,027	0,071 (0,113)		0,391
CDC	0,056	0,063 (0,213)		0,107
DC	0,019	0,009 (0,018)		<b>0,013</b>
LC	0,022	0,006 (0,011)		0,332
UDC	0,006	0,005 (0,012)		0,369

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

**Legende:** GS= Gallensäure, n= Anzahl, TC= Taurocholsäure, TCDC= Taurochenodeoxycholsäure, TDC= Taurodeoxycholsäure, TLC= Taurolithocholsäure, TUDC= Tauroursodeoxycholsäure, GC= Glykocholsäure, GCDC= Glykochenodeoxycholsäure, GDC= Glykodeoxycholsäure, GLC= Glykolithocholsäure, GUDC= Glykoursodeoxycholsäure, CL= Cholsäure, CDC= Chenodeoxycholsäure, DC= Deoxycholsäure, LC= Lithocholsäure, UDC= Ursodeoxycholsäure

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die GS, welche verändert und somit am auffälligsten waren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren TC, TCDC, GC und GCDC teils deutlich erhöht.

**Abbildung 10: Grafische Darstellung der dominantesten GS bei NG mit bakterieller Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe**



#### **4.3.2 Ergebnisse der GS männlicher und weiblicher NG mit bakterieller Infektion**

Die folgenden Tabellen geben Auskunft über die Ergebnisse der Gesamt-GS und deren Zusammensetzung von NG mit bakterieller Infektion unterteilt nach Geschlecht. Abbildung 11 gibt einen Überblick über die Häufigkeit des Zeitpunktes der BA. Die häufigsten BA, welche verwendet wurden, fanden am 1. Lebenstag und am 1. und 4. Tag nach der Geburt statt.

Abbildung 11: Übersicht über die 15 männlichen und 12 weiblichen NG mit bakterieller Infektion nach dem Zeitpunkt der Blutabnahme

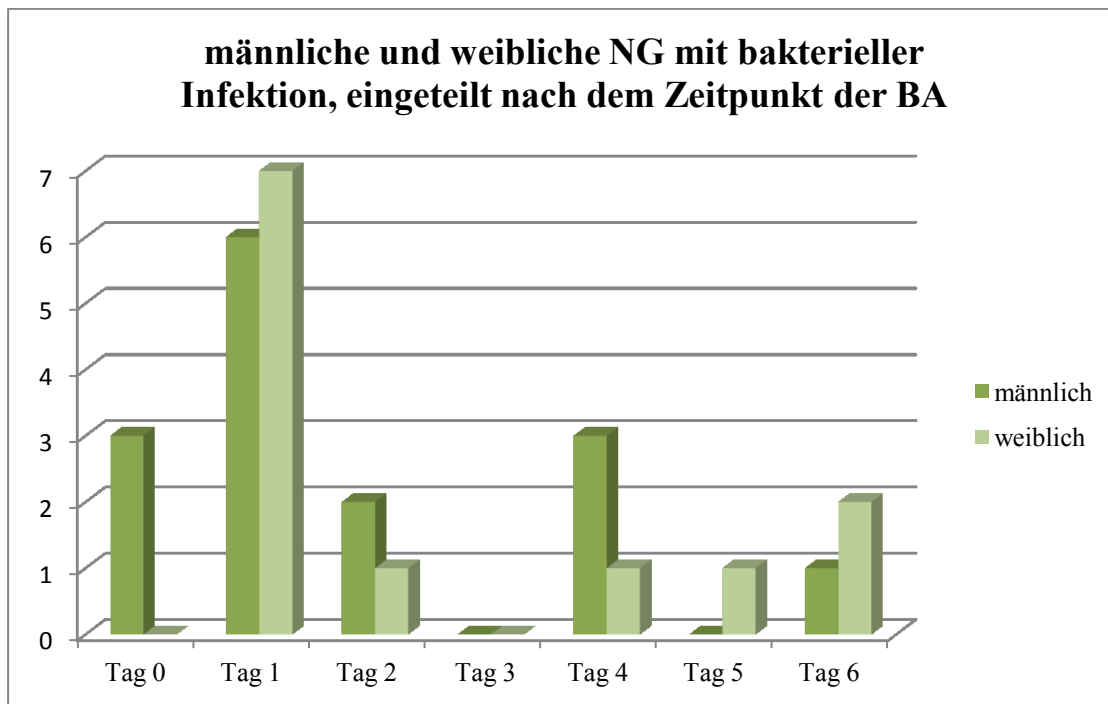


Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Gesamt-GS und der einzelnen GS der männlichen und weiblichen NG mit bakterieller Infektion. Bei den männlichen NG war die Gesamt-GS mit 10,827  $\mu\text{mol/l}$  signifikant höher als in der Kontrollgruppe, die einen Wert von 5,298  $\mu\text{mol/l}$  aufwies. TC und TCDC waren ebenfalls signifikant erhöht. Bei den weiblichen NG war die Gesamt-GS mit 9,330  $\mu\text{mol/l}$  ebenfalls erhöht, jedoch nicht signifikant. Auffällig war GDC, sie war signifikant vermindert.

**Tabelle 17: Übersichtstabelle der GS-Werte in  $\mu\text{mol/l}$  der Kontrollgruppe und der NG mit bakterieller Infektion aufgeteilt nach Geschlecht mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei  $<0,05$ )**

Ergebnisse der Gesamt-GS und einzelnen GS bei männlichen und weiblichen NG mit bakterieller Infektion					
GS	Kontrollgruppe	Fallgruppe		p-Wert	
Geschlecht		m	w	m	w
Anzahl	11	15	12	15	12
Gesamt-GS	5,298	10,827	9,330	<b>0,046</b>	0,601
TC	0,645	2,768	2,979	<b>0,011</b>	0,060
TCDC	1,597	4,003	2,679	<b>0,040</b>	0,601
TDC	0,045	0,212	0,002	0,461	0,128
TLC	0,005	0,000	0,000	0,815	0,296
TUDC	0,010	0,023	0,015	0,118	0,120
GC	1,754	2,322	2,421	0,938	0,559
GCDC	0,926	1,190	1,049	0,243	0,601
GDC	0,111	0,162	0,000	0,390	<b>0,002</b>
GLC	0,029	0,006	0,000	0,374	0,131
GUDC	0,045	0,010	0,000	0,313	0,431
CL	0,027	0,075	0,067	0,403	0,516
CDC	0,056	0,029	0,106	0,284	0,070
DC	0,019	0,012	0,004	0,079	0,011
LC	0,022	0,008	0,004	0,657	0,193
UDC	0,006	0,006	0,004	0,341	0,524

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung), die signifikanten p-Werte sind fett dargestellt

**Legende:** GS= Gallensäure, n= Anzahl, TC= Taurocholsäure, TCDC= Taurochenodeoxycholsäure, TDC= Taurodeoxycholsäure, TLC= Taurolithocholsäure, TUDC= Tauroursodeoxycholsäure, GC= Glykocholsäure, GCDC= Glykochenodeoxycholsäure, GDC= Glykodeoxycholsäure, GLC= Glykolithocholsäure, GUDC= Glykoursodeoxycholsäure, CL= Cholsäure, CDC= Chenodeoxycholsäure, DC= Deoxycholsäure, LC= Lithocholsäure, UDC= Ursodeoxycholsäure

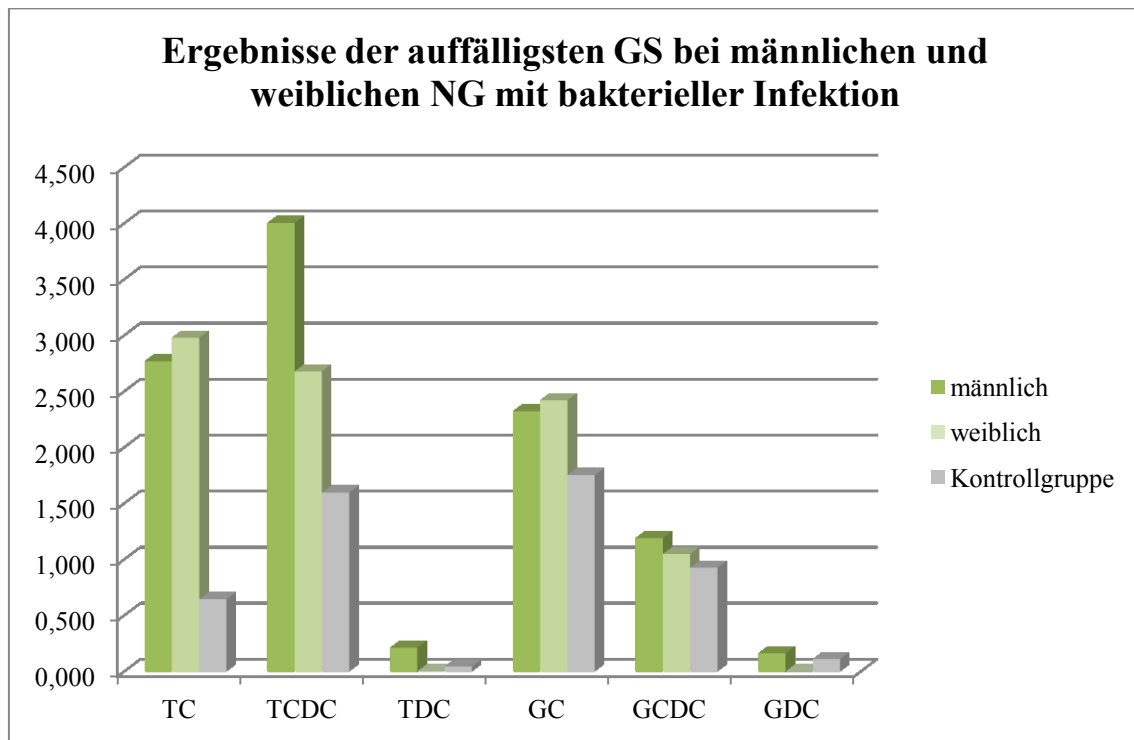
### **4.3.3 GS im Serum: Vergleich männliche und weibliche NG mit bakterieller Infektion**

Bei den Kindern mit bakterieller Infektion ließ sich deutlich beobachten, dass sowohl bei den männlichen, als auch bei den weiblichen NG wesentlich erhöhte Gesamt-GS Werte auftraten (Tabelle 17).

Veränderungen bei den Taurin-konjugierten GS ließen sich sowohl bei den Mädchen als auch bei den Buben erkennen. Bei beiden fiel auf, dass vor allem TC und TCDC erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigten (siehe Abbildung 12). Bei TLC traten hingegen verminderte Werte auf, was sich sowohl bei den männlichen, als auch weiblichen NG widerspiegelte (Tabelle 17). Die Taurin-konjugierten GS machten sowohl bei den Buben als auch bei den Mädchen den größten Teil der Gesamt-GS aus.

Mehrfach veränderte Werte bei den Glycin-konjugierten GS lagen bei beiden Geschlechtern vor. Sie bildeten den zweit-größten Anteil der Gesamt-GS bei den männlichen und weiblichen NG mit bakterieller Infektion. Die männlichen NG hatten sowohl bei GCDC, als auch bei GC erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den weiblichen NG traten hier ebenfalls erhöhte Werte auf (siehe Abbildung 12). Die primären und unkonjugierten GS stellten sich bei beiden Geschlechtern durchwegs eher unauffällig dar.

Abbildung 12: Grafische Darstellung der einzelnen GS der 15 männlichen und 12 weiblichen NG mit bakterieller Infektion, sowie der Kontrollgruppe, welche starke Veränderungen aufwiesen



#### 4.4 GS im Serum bei reifen NG mit Asphyxie

Abbildung 13 gibt einen Überblick über das Studienkollektiv mit Asphyxie. Es wurden 6 männliche und 2 weibliche Kinder in diese Gruppe eingeschlossen. Die reifen NG befanden sich zwischen der 37. und 41. +5 SSW.

Abbildung 13: Grafische Darstellung der Anzahl der NG mit Asphyxie nach Geschlecht

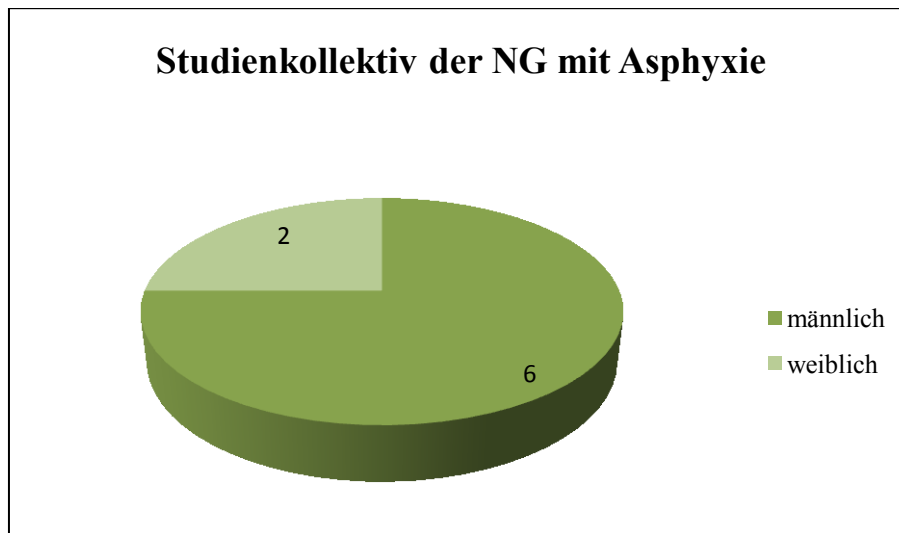
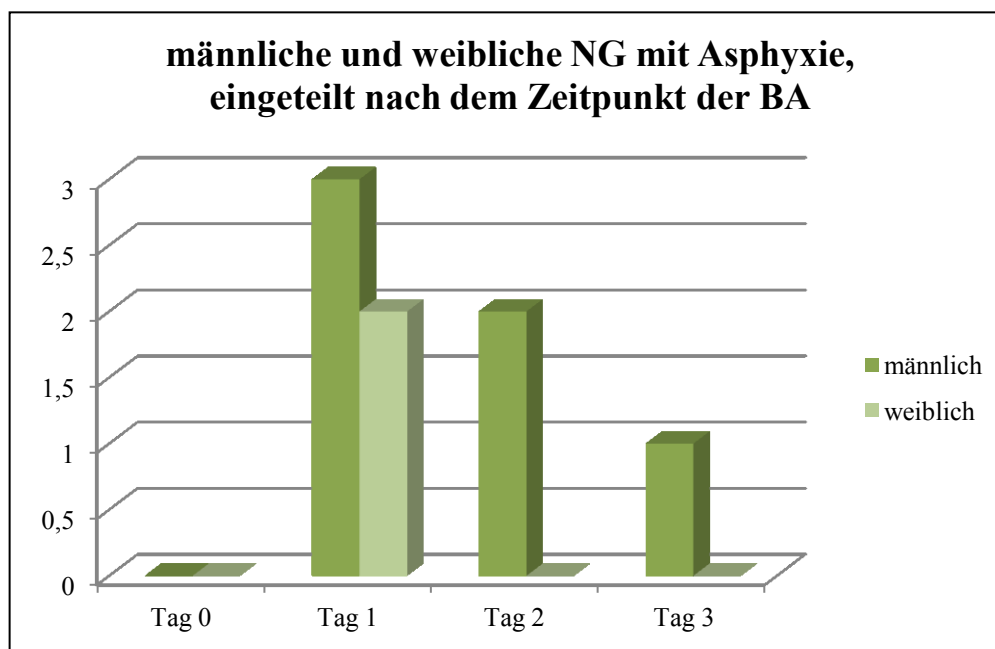


Abbildung 14 zeigt die NG mit Asphyxie nach dem Zeitpunkt der BA. Die verwendeten Blutproben der männlichen NG wurden am 1., 2. und 3 Tag nach der Geburt abgenommen. Bei den weiblichen NG fanden die BA am 1. Tag nach der Geburt statt.

**Abbildung 14: Grafische Darstellung der Übersicht über die 6 männlichen und 2 weiblichen NG mit Asphyxie nach dem Zeitpunkt der Blutabnahme**



Die folgende Tabelle 18 gibt Aufschluss über die Mittelwerte des GA, GG, Apgar und den NApH-Wert der NG mit Asphyxie. Die Werte für GA, GG und den Apgar-Score wurden für 8 Kinder ermittelt, der NApH-Mittelwert konnte bei 6 Kinder ermittelt werden.

**Tabelle 18: Mittelwerte der Demografischen Daten von GA, GG, Apgar (1., 5. und 10. Minute) und NApH von 6 NG mit Asphyxie**

Demografische Daten der 8 NG mit Asphyxie	
<b>GA</b>	39
<b>GG</b>	3370
<b>Apgar</b>	
1. Minute	3
5. Minute	5
10. Minute	7
	<b>n=6</b>
<b>NApH</b>	7,16

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben

**Legende:** n= Anzahl, GA= Gestationsalter, GG= Geburtsgewicht, NApH= Nabelarterien-pH,

#### 4.4.1 Ergebnisse der GS: NG mit Asphyxie

In Tabelle 19 wurden die Gesamt-GS Mittelwerte und die GS-Zusammensetzung der NG mit Asphyxie dargestellt. Angeführt ist zusätzlich der p-Wert. Die statistischen Berechnungen ergaben keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der GS der Fallgruppe mit der Kontrollgruppe. Der Wert der Gesamt-GS lag in der Fallgruppe unter dem Wert der Kontrollgruppe, war jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 19: Übersichtstabelle der GS-Werte in  $\mu\text{mol/l}$  der Kontrollgruppe und der NG mit Asphyxie mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz  $<0,05$ )**

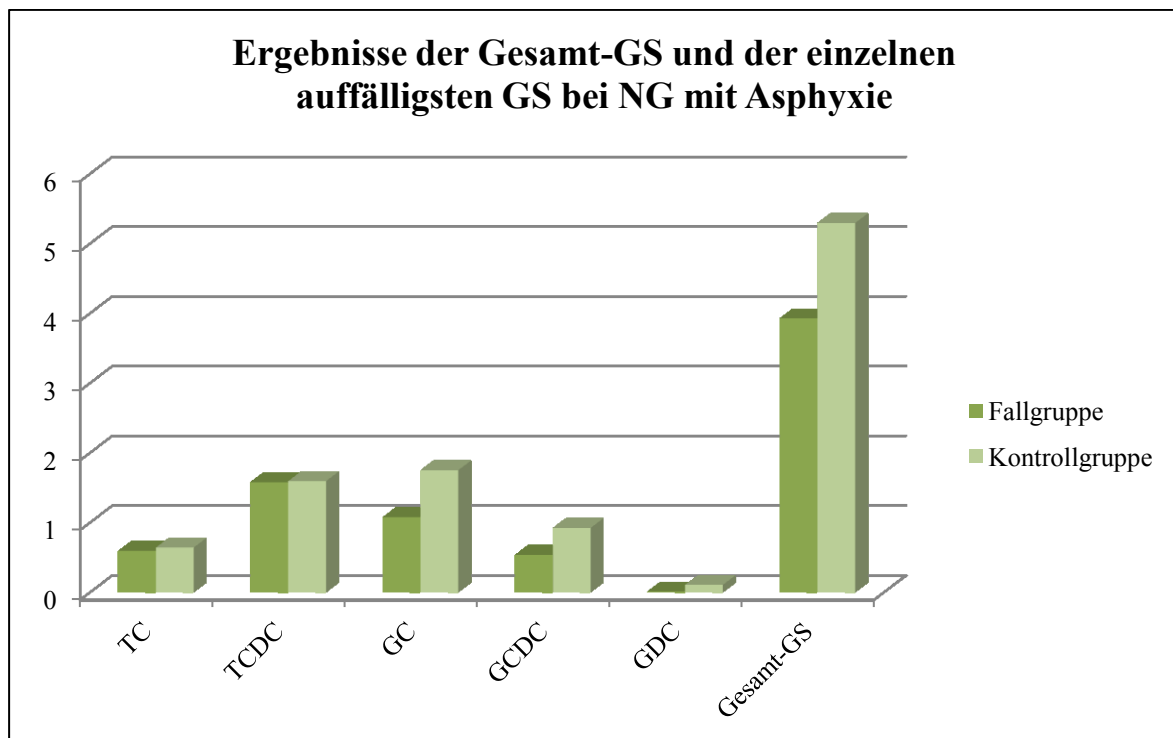
Ergebnisse der GS der NG mit Asphyxie				
GS	Kontrollgruppe	Fallgruppe		p-Wert
<b>Anzahl</b>	<b>11</b>	<b>8</b>		<b>8</b>
Gesamt-GS	5,298	3,931 (2,209)		0,148
TC	0,645	0,597 (0,536)		1,000
TCDC	1,597	1,582 (1,453)		0,741
TDC	0,045	0 (0)		0,089
TLC	0,005	0 (-)		0,394
TUDC	0,010	0,009 (0,024)		0,435
GC	1,754	1,081 (0,543)		0,247
GCDC	0,926	0,540 (0,332)		0,160
GDC	0,111	0,014 (0,027)		0,055
GLC	0,029	0,008 (0,023)		0,649
GUDC	0,045	0,018 (0,030)		0,317
CL	0,027	0,020 (0,028)		0,708
CDC	0,056	0,032 (0,051)		0,298
DC	0,019	0,008 (0,018)		0,053
LC	0,022	0,007 (0,011)		0,789
UDC	0,006	0,014 (0,027)		0,563

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

**Legende:** GS= Gallensäure, n= Anzahl, TC= Taurocholsäure, TCDC= Taurochenodeoxycholsäure, TDC= Taurodeoxycholsäure, TLC= Taurolithocholsäure, TUDC= Tauroursodeoxycholsäure, GC= Glykocholsäure, GCDC= Glykochenodeoxycholsäure, GDC= Glykodeoxycholsäure, GLC= Glykolithocholsäure, GUDC= Glykoursodeoxycholsäure, CL= Cholsäure, CDC= Chenodeoxycholsäure, DC= Deoxycholsäure, LC= Lithocholsäure, UDC= Ursodeoxycholsäure

Abbildung 15 zeigt die auffälligsten GS der NG mit Asphyxie. Bei TC und GC lagen die Werte der Fallgruppe unter jenen der Kontrollgruppe. Deutlich wird nochmals, dass die Gesamt-GS der Fallgruppe unter der der Kontrollgruppe lag.

**Abbildung 15: Grafische Darstellung der dominantesten GS in  $\mu\text{mol/l}$  bei NG mit Asphyxie im Vergleich zur Kontrollgruppe**



#### 4.4.2 Ergebnisse der GS männlicher und weiblicher NG mit Asphyxie

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse der Gesamt-GS der 6 männlichen und 2 weiblichen Kindern mit Asphyxie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den männlichen NG mit Asphyxie lag der Wert der Gesamt-GS mit 3,459  $\mu\text{mol/l}$  signifikant unter dem Wert der Kontrollgruppe von 5,298  $\mu\text{mol/l}$ . Bei den weiblichen NG war die Gesamt-GS mit einem Wert von 5,348  $\mu\text{mol/l}$  nur minimal höher als in der Kontrollgruppe, jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 20: Übersichtstabelle der GS-Werte in  $\mu\text{mol/l}$  der Kontrollgruppe und der NG mit Asphyxie eingeteilt nach Geschlecht mit Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten (Signifikanz bei  $<0,05$ )**

Ergebnisse der Gesamt-GS und einzelnen GS bei männlichen und weiblichen NG mit Asphyxie					
GS	Kontrollgruppe	Fallgruppe		p-Wert	
Geschlecht		m	w	m	w
Anzahl	11	6	2	6	2
Gesamt-GS	5,298	3,459	5,348	<b>0,050</b>	0,693
TC	0,645	0,689	0,319	1,000	1,000
TCDC	1,597	1,243	2,597	0,546	0,693
TDC	0,045	0	0	0,158	0,260
TLC	0,005	0	0	0,460	0,670
TUDC	0,010	0,012	0	0,290	0,670
GC	1,754	0,904	1,614	0,159	1,000
GCDC	0,926	0,517	0,611	0,159	0,554
GDC	0,111	0,019	0	0,124	0,146
GLC	0,029	0,011	0	0,821	0,530
GUDC	0,045	0,013	0,033	0,350	0,505
CL	0,027	0,006	0,062	0,242	0,165
CDC	0,056	0,018	0,075	0,206	1,000
DC	0,019	0,011	0	0,165	0,072
LC	0,022	0,004	0,016	0,663	0,830
UDC	0,006	0,012	0,021	0,940	0,230

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben

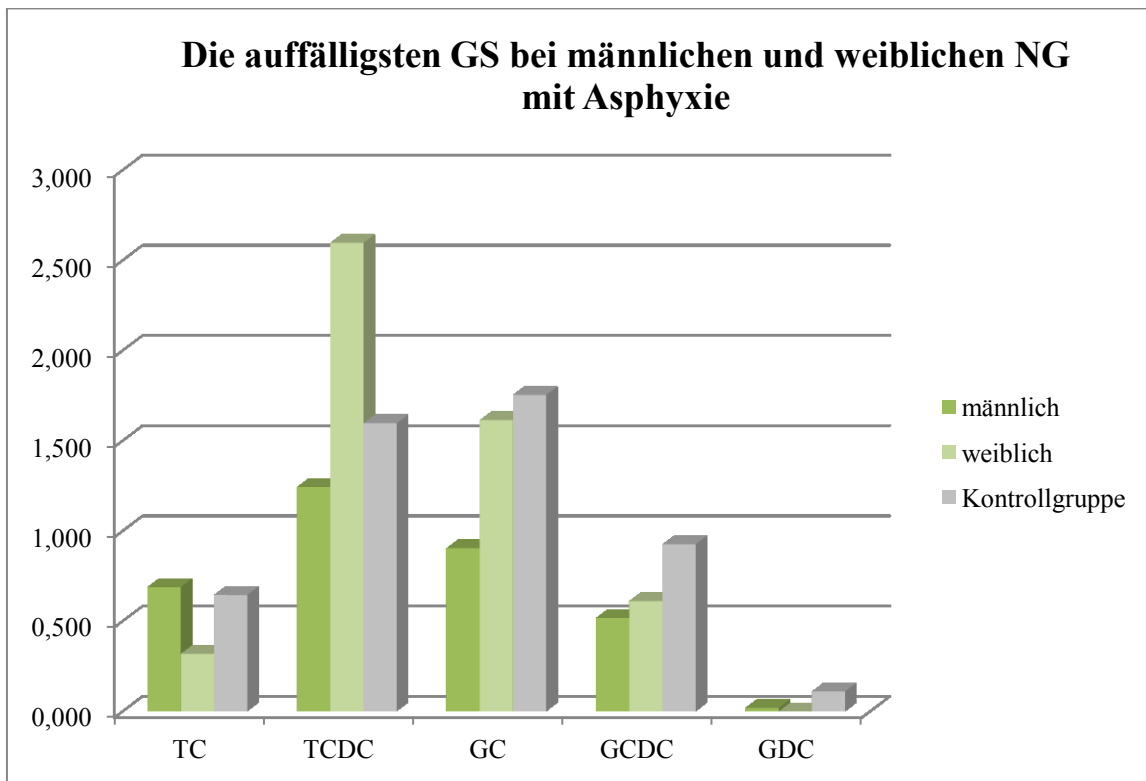
**Legende:** GS= Gallensäure, n= Anzahl, TC= Taurocholsäure, TCDC= Taurochenodeoxycholsäure, TDC= Taurodeoxycholsäure, TLC= Taurolithocholsäure, TUDC= Tauroursodeoxycholsäure, GC= Glykocholsäure, GCDC= Glykochenodeoxycholsäure, GDC= Glykocodeoxycholsäure, GLC= Glykolithocholsäure, GUDC= Glykoursodeoxycholsäure, CL= Cholsäure, CDC= Chenodeoxycholsäure, DC= Deoxycholsäure, LC= Lithocholsäure, UDC= Ursodeoxycholsäure

#### **4.4.3 GS im Serum: Vergleich männliche und weibliche NG mit Asphyxie**

In der Tabelle 20 lässt sich auf den ersten Blick folgendes erkennen: Bei den männlichen NG ergab sich ein verminderter Wert der Gesamt-GS. Bei den weiblichen NG näherte sich der Wert der Gesamt-GS dem Wert der Kontrollgruppe. Die GS TCDC, GC, GCDC und GDC lagen bei den männlichen NG unter dem zu vergleichenden Wert der Kontrollgruppe. Nur bei TC lag der Wert bei den männlichen NG etwas über dem Wert der Kontrollgruppe.

Bei den weiblichen NG dominierte TCDC hingegen und lag mit 2,597  $\mu\text{mol/l}$  deutlich über dem Wert der Kontrollgruppe von 1,597  $\mu\text{mol/l}$ . Die GS TC, GC, GCDC und GDC lagen wie bei den männlichen NG unter den Werten der Kontrollgruppe.

Abbildung 16: Grafisch dargestellt sind die dominantesten GS der 6 männlichen und 2 weiblichen NG mit Asphyxie sowie die Kontrollgruppe



## 5 Diskussion

In dieser Diplomarbeit wurden 35 reife NG zwischen der 37. und 42. SSW mit bakterieller Infektion oder Asphyxie auf ihre Gesamt-GS-Serumwerte und deren Profile mittels LC-MS untersucht. Ziel war es herauszufinden, ob es durch diese frühen Erkrankungen zu einem veränderten Metabolismus der GS und somit zu veränderten GS-Serumwerten und ihrer Zusammensetzung kommt.

Die 1. Frage behandelte das Thema, ob Gesamt-GS Serum-Werte bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie im Vergleich zu einer gesunden verändert sind. Hier zeigte sich, dass bei NG mit bakterieller Infektion die Gesamt-GS mit 10,162  $\mu\text{mol/l}$  deutlich höher als in der Kontrollgruppe (5,298  $\mu\text{mol/l}$ ) waren. Bei NG mit Asphyxie lag der Mittelwert der Gesamt-GS mit 3,931  $\mu\text{mol/l}$  etwas niedriger als in der Kontrollgruppe, die einen Wert von 5,298  $\mu\text{mol/l}$  aufwies.

Die 2. Frage beschäftigte sich mit den Veränderungen der Zusammensetzung der GS bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. NG mit bakterieller Infektion wiesen in der Zusammensetzung der GS im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten TCDC Mittelwert von 3,415  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 1,597  $\mu\text{mol/l}$  auf. Des Weiteren kam es zu einem signifikant höheren Mittelwert von TC mit 2,862  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert= 0,010) im Vergleich zu 0,645  $\mu\text{mol/l}$  und einem deutlich höheren Mittelwert von GC von 2,366  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 1,754  $\mu\text{mol/l}$ . Bei den Glycin-konjugierten GS war GDC mit 0,090  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert= 0,029) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die unkonjugierten GS waren somit am unauffälligsten.

NG mit Asphyxie: Die dominanteste GS in dieser Gruppe war TCDC mit einem Wert von 1,582  $\mu\text{mol/l}$ . Dies entsprach in etwa der Kontrollgruppe mit einem Wert von 1,597  $\mu\text{mol/l}$ . Die Differenz der Werte von GC mit einem Wert von 1,081  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zur Kontrollgruppe, die einen Wert von 1,754  $\mu\text{mol/l}$  aufwies, und GCDC mit 0,540  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 0,926  $\mu\text{mol/l}$ , war am größten. Die deutlichsten Veränderungen zeigten sich in der Gruppe der NG mit Asphyxie also bei den Glycin-konjugierten GS.

Die 3. Frage, die wir uns gestellt haben, handelte von der Beeinflussung der Gesamt-GS bei reifen NG mit bakterieller Infektion oder Asphyxie, durch das Geschlecht. Die Studie lieferte folgende Ergebnisse: männliche NG mit bakterieller Infektion wiesen einen signifikant höheren Mittelwert der Gesamt-GS von 10,827  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert=0,046) auf. Weibliche NG wiesen ebenfalls einen Mittelwert der Gesamt-GS von 9,330  $\mu\text{mol/l}$ , welcher jedoch nicht signifikant war, auf. Die Differenz beider Werte war gering und ließ keine Rückschlüsse auf geschlechterspezifische Unterschiede zu. Männliche NG mit Asphyxie wiesen einen signifikant verminderten Mittelwert der Gesamt-GS von 3,459  $\mu\text{mol/l}$  (p-Wert=0,050) auf. Weibliche NG wiesen einen Mittelwert der Gesamt-GS von 5,348  $\mu\text{mol/l}$  auf. Somit lag der Mittelwert der männlichen NG unter und der Mittelwert der weiblichen NG knapp über dem Kontrollwert von 5,298  $\mu\text{mol/l}$ .

GS-Werte im Serum bei reifen NG wurden bislang noch nicht in dieser Form untersucht, deshalb gibt es keine vergleichbaren Studien, dennoch möchten wir hier ein paar Studien erwähnen.

*Heikura et al.* haben mittels Radioimmunassaymethode verschiedenste Profile der GS bei Kindern zwischen 0 bis 12 Jahren gemessen. NG wiesen hier deutlich erhöhte Werte der primären GS auf. Bei Frühgeborenen ließ sich das Gegenteil herausfinden - ihre Werte der primären GS waren vermindert [68].

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit den Serum-GS Werten bei gesunden NG in den ersten Lebenswochen. Es wurden 75 Mutter-Kind Paare herangezogen. Das mütterliche Serum sowie das Nabelschnur-Serum wurden direkt nach der Geburt untersucht. Durch eine Punktion der Ferse wurden dem NG in den ersten 3-4 Lebenstagen Blut entnommen. Als Kontrollgruppe dienten Kinder, denen in den ersten 12 Lebensmonaten ebenfalls Blut bei Routineuntersuchungen abgenommen wurde [69]. Bei den Müttern wurden geringe Konzentrationen von primären GS im Serum gemessen, bei den NG kam es jedoch zu signifikant höheren Werten bei den Konjugaten der CL mit Glycin, sowie den Konjugaten der CDC in den ersten Lebenstagen. Die Serumwerte der Nabelschnur ergaben ähnlich niedrige Werte, wie jene der Mütter. Nach 6-8 Wochen kam es zu einem Rückgang der Werte der CL und ihren Glycin-Konjugaten, wohingegen die Werte der CDC eine Erhöhung zeigten. Die Autoren gehen davon aus, dass es bei gesunden NG aufgrund der Reifung der Leberfunktion während dem Säuglingsalter zuerst zu einer Erhöhung der GS-

Werte im Serum und danach zu einem schrittweisen Rückgang mit Anpassung an die Werte von Jugendlichen und Erwachsenen kommt [69]. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in anderen Studien wider. So zeigte sich bei einer Studie, welche ebenfalls das Blut von Erwachsenen mit dem der Nabelschnur bei gesunden NG in der ersten Stunde nach der Geburt verglichen, dass die GS signifikant höher im Serum der NG vorlagen als in der Nabelschnur und dem Serum der Erwachsenen. Die primären GS CL und CDC blieben bis zum 6. Monat nach der Geburt dominant [68].

*Kawasaki et al.* beschäftigen sich gleichfalls mit den Gesamt- und primären GS-Werten bei gesunden NG. Untersucht wurde das Blut von 19 NG, 67 Säuglingen beziehungsweise Kindern und 170 Erwachsenen mittels eines enzymatischen Micro-Assays. Bei der Studie wurde auf den beeinflussenden Faktor Nahrung geachtet, wodurch bei NG erst drei Stunden nach dem Essen eine Punktion der Ferse stattfand. Bei den Kindern und Erwachsenen erfolgte die Blutabnahme nach einer Fastnacht. Es stellte sich heraus, dass die höchsten Gesamt-GS Werte NG zwischen dem 6. Lebenstag und einem Monat erzielt wurden. Die primären GS hingegen erreichten zwischen dem 3. Lebenstag und 3. Lebensmonat den Höhepunkt. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Die GS-Werte erreichten zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr jene Werte, welche auch Erwachsene aufwiesen [70].

Wenn es um den Vergleich der GS-Werte im Serum mit Erwachsenen und das Erreichen deren Serum-Level geht, kommen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Studie gab an, dass es zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr zu gleichen Werten bei Kindern und Erwachsenen kommt [70]. Übereinstimmend kamen *Barnes et al.* und *Barbara et al.* zu dem Ergebnis, dass es am Ende des ersten Lebensjahres zur Anpassung der GS-Werte an jene der Erwachsenen kommt [71, 72]. *Heikura et al.* kamen zu dem Ergebnis, dass eine Anpassung zwischen dem 1 und 2. Lebensjahr passiert [68]. Bei einer weiteren Studie trat dieses Ereignis erst zwischen dem 1. und 13. Lebensjahr auf [73].

Mehrere Studien ergaben [70, 72], dass es zu keinen geschlechtsspezifischen Unterschieden bei GS-Werten im Serum kommt, was sich auch in Korrelation von GS mit bakterieller Infektion bestätigte. Bei jenen NG mit Asphyxie kam es hingegen zu verminderten Werten bei den männlichen und zu rein erhöhten Werten bei den weiblichen NG. Ein weiterer einflussreicher Punkt stellt die Ernährung dar. Man könnte annehmen,

dass es durch die Ernährung zu einer Erhöhung der GS-Werte im Serum kommt, dies konnte bei einer Studie von *Lazzari et al.* allerdings nicht festgestellt werden [72].

In unserer aktuellen Studie wurden bei den NG mit bakterieller Infektion die höchsten Gesamt-GS Werte gemessen. Es stellte sich heraus, dass bei den Kindern mit bakterieller Infektion vor allem die Taurin-konjugierten GS, im Speziellen TC und TCDC, einen wesentlichen Teil der Gesamt-GS ausmachen. Eine andere Studie kam zu gegensätzlichen Ergebnissen, wobei die GS-Konzentrationen im Mekonium und Faeces bei reifen NG, ebenfalls mittels LC-MS, gemessen wurden. Es stellte sich heraus, dass hier der Großteil der GS im Mekonium und Faeces von den primären GS CDC und CL gebildet werden, sekundäre GS konnten im Mekonium ebenfalls festgestellt werden, machten im Faeces jedoch nur einen sehr geringen Teil aus [74].

Ein Problem unserer Studie war die Gewinnung von Blut der gesunden NG, da es nur bei kranken NG routinemäßig zu Blutabnahmen kommt. In weiterer Folge ist geplant, dass bei routinemäßigen Stoffwechselscreenings, welches bei jedem Neugeborenen verpflichtend durchgeführt wird, Restblut gesammelt und hinsichtlich der GS-Konzentrationen untersucht wird.

Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass die Werte der GS bei reifen NG mit bakterieller Infektion mit 10,162  $\mu\text{mol/l}$  über und bei reifen NG nach Asphyxie mit 3,931  $\mu\text{mol/l}$  unter jenem Wert der Kontrollgruppe von 5,298  $\mu\text{mol/l}$  lagen. Wir fanden keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die GS-Werte. Die Ergebnisse lassen Tendenzen erkennen und es ist geplant, eine fortsetzende Studie zu beginnen. Es soll versucht werden, die Anzahl des Studienkollektiv zu erhöhen und auf die Ernährung einzugehen. Des Weiteren muss zusätzlich darauf geachtet werden, dass der Zeitraum der BA bei allen NG ungefähr gleich liegt und vor allem die allererste BA für die Analyse herangezogen wird. Die Serum GS-Werte könnten in Zukunft frühe Rückschlüsse auf perinatale Erkrankungen geben und dadurch ein rascheres medikamentöses Handeln ermöglichen.

## **5.1 Limitationen**

Bei dieser Arbeit ergaben sich mehrere Limitationen auf die ich hier näher eingehen möchte. Das größte Problem stellte die Sammlung der Blutproben der NG dar, da es nur bei kranken NG routinemäßig zu Blutabnahmen kommt. Daraus ergab sich ein relativ geringes Studienkollektiv. Des Weiteren fielen einige NG aus der Studie, da nicht genügend EDTA-Blut für die Analyse der GS vorhanden war. Ein weiteres Problem stellten die herangezogenen Referenzwerte dar, da sie auf Grund der ebenfalls geringen Patientenzahl nicht stark aussagekräftig sind. Außerdem war das Alter der Vergleichsgruppe nicht nur auf NG bezogen, sondern lag zwischen 0-5 Monaten. Diese Limitation sollten bei weiterführenden Studien unbedingt berücksichtigt werden.

## 6 Literaturangaben

- [1] Kerbl, R.: Checkliste Pädiatrie. Checklisten der aktuellen Medizin. Stuttgart u.a.: Thieme 2007
- [2] Baltzer, J., Friese, K., Graf, M. u. Wolff, F. (Hrsg.): Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe. Das komplette Praxiswissen in einem Band. Georg Thieme Verlag 2004
- [3][http://de.wikipedia.org/wiki/Small\\_for\\_Gestational\\_Age#mediaviewer/File:Weight\\_vs\\_gestational\\_Age.jpg](http://de.wikipedia.org/wiki/Small_for_Gestational_Age#mediaviewer/File:Weight_vs_gestational_Age.jpg): Perzentile
- [4] APGAR, V.: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia* 32 (1953) 4, S. 260–267
- [5] Jorch, G. u. Schulte, F. J.: Die Folgen der perinatalen Asphyxie. *Der Gynäkologe* 31 (1998) 8, S. 690-696
- [6] Gortner, L., Meyer, S. u. Sitzmann, F. C.: Pädiatrie. Duale Reihe. Stuttgart: Thieme 2012
- [7] Ramin, S. M., Gilstrap, L C 3rd, Leveno, K. J., Burris, J. u. Little, B. B.: Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstetrics and gynecology* 74 (1989) 2, S. 256–258
- [8] Hofer, N., Muller, W. u. Resch, B.: Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 49 (2011) 2, S. 297–302
- [9] Escobar, G. J.: The neonatal "sepsis work-up": personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics* 103 (1999) 1 Suppl E, S. 360–373
- [10] Da Silva, O., Ohlsson, A. u. Kenyon, C.: Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *The Pediatric infectious disease journal* 14 (1995) 5, S. 362–366
- [11] Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F. u. Davies, H. D.: Early-onset neonatal sepsis. *Clinical microbiology reviews* 27 (2014) 1, S. 21–47
- [12] Schuchat, A.: Neonatal group B streptococcal disease--screening and prevention. *The New England journal of medicine* 343 (2000) 3, S. 209–210
- [13] Franciosi, R. A., Knostman, J. D. u. Zimmerman, R. A.: Group B streptococcal neonatal and infant infections. *The Journal of pediatrics* 82 (1973) 4, S. 707–718
- [14] Speer, C. u. Gahr, M. (Hrsg.): Pädiatrie. Heidelberg: Springer-Verlag 2013

- [15] Kunze, M., Ziegler, A., Fluegge, K., Hentschel, R., Proempeler, H. u. Berner, R.: Colonization, serotypes and transmission rates of group B streptococci in pregnant women and their infants born at a single University Center in Germany. *Journal of perinatal medicine* 39 (2011) 4, S. 417–422
- [16] Woods, C. J.: Streptococcus Group B Infections. <http://emedicine.medscape.com/article/229091-overview#a0104>, abgerufen am: 10.03.2015
- [17] Briese, V.: Chorioamnionitis. *Der Gynäkologe* 32 (1999) 7, S. 507-511
- [18] Morales, W. J., Washington, S R 3rd u. Lazar, A. J.: The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 7 (1987) 2, S. 105–110
- [19] Tita, Alan T N u. Andrews, W. W.: Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clinics in perinatology* 37 (2010) 2, S. 339–354
- [20] Dutta, S., Reddy, R., Sheikh, S., Kalra, J., Ray, P. u. Narang, A.: Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 95 (2010) 2, S. F99-103
- [21] Schuchat, A., Zywicki, S. S., Dinsmoor, M. J., Mercer, B., Romaguera, J., O'Sullivan, M. J., Patel, D., Peters, M. T., Stoll, B. u. Levine, O. S.: Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 105 (2000) 1 Pt 1, S. 21–26
- [22] Bevilacqua, G.: Prevention of perinatal infection caused by group B beta-hemolytic streptococcus. *Acta bio-medica de L'Ateneo parmense : organo della Societa di medicina e scienze naturali di Parma* 70 (1999) 5-6, S. 87–94
- [23] Tillett, W. S. u. Francis, T.: SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *The Journal of experimental medicine* 52 (1930) 4, S. 561–571
- [24] Weinhold, B. u. Ruther, U.: Interleukin-6-dependent and -independent regulation of the human C-reactive protein gene. *The Biochemical journal* 327 (Pt 2) (1997), S. 425–429
- [25] Shane, A. L. u. Stoll, B. J.: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *American journal of perinatology* 30 (2013) 2, S. 131–141
- [26] Polin, R. A.: Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129 (2012) 5, S. 1006–1015

- [27] Chiesa, C., Natale, F., Pascone, R., Osborn, J. F., Pacifico, L., Bonci, E. u. Curtis, M. de: C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 412 (2011) 11-12, S. 1053–1059
- [28] Mussap, M., Noto, A., Cibecchini, F. u. Fanos, V.: The importance of biomarkers in neonatology. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 18 (2013) 1, S. 56–64
- [29] Clark, R. H., Bloom, B. T., Spitzer, A. R. u. Gerstmann, D. R.: Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 117 (2006) 1, S. 67–74
- [30] Simon, N. P.: Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. *Clinics in perinatology* 26 (1999) 3, S. 767–778
- [31] Flemmer, A. W., Maier, R. F. u. Hummler, H.: *Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie*, 2013
- [32] ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstetrics and gynecology* 106 (2005) 6, S. 1469–1470
- [33] ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben. Krankheiten des Atmungs- und Herz-Kreislaufsystems, die für die Perinatalperiode spezifisch sind, 2008. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2008/index.htm?gp20.htm>
- [34] Schneider, H.: Geburtsasphyxie - ein immer noch ungelöstes Problem der Perinatalmedizin. *Z Geburtshilfe Neonatol* 205 (2001) 06, S. 205-212
- [35] Goodwin, T. M., Belai, I., Hernandez, P., Durand, M. u. Paul, R. H.: Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *American journal of obstetrics and gynecology* 167 (1992) 6, S. 1506–1512
- [36] The Apgar score. *Pediatrics* 117 (2006) 4, S. 1444–1447
- [37] ACOG Committee Opinion. Number 333, May 2006 (replaces No. 174, July 1996): The Apgar score. *Obstetrics and gynecology* 107 (2006) 5, S. 1209–1212
- [38] Helwig, J. T., Parer, J. T., Kilpatrick, S. J. u. Laros, R K Jr: Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? *American journal of obstetrics and gynecology* 174 (1996) 6, S. 1807-12; discussion 1812-4

- [39] Thorp, J. A., Dildy, G. A., Yeomans, E. R., Meyer, B. A. u. Parisi, V. M.:  
Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 175 (1996) 3 Pt 1, S. 517–522
- [40] Goldaber, K. G., Gilstrap, L C 3rd, Leveno, K. J., Dax, J. S. u. McIntire, D. D.:  
Pathologic fetal acidemia. *Obstetrics and gynecology* 78 (1991) 6, S. 1103–1107
- [41] Perlman, J. M. u. Risser, R.: Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics* 97 (1996) 4, S. 456–462
- [42] Kiechle M. (Hrsg.): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier Urban & Fischer Verlag 2011
- [43] Bowen, R.: Secretion of Bile and the Role of Bile Acids In Digestion
- [44] Dietschy, J. M.: Mechanisms for the intestinal absorption of bile acids. *Journal of lipid research* 9 (1968) 3, S. 297–309
- [45] Hofmann, A. F. u. Hagey, L. R.: Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 65 (2008) 16, S. 2461–2483
- [46] Hofmann, A. F.: The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Archives of internal medicine* 159 (1999) 22, S. 2647–2658
- [47] Chiang, John Y L: Bile acids: regulation of synthesis. *Journal of lipid research* 50 (2009) 10, S. 1955–1966
- [48] Murphy, G. M. u. Signer, E.: Bile acid metabolism in infants and children. *Gut* 15 (1974) 2, S. 151–163
- [49] Prof. Dr. H.-P. Buscher: Ursodeoxycholsäure
- [50] Lukivskaya, O., Zavodnik, L., Knas, M. u. Buko, V.: Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in medical sciences* 51 (2006), S. 54–59
- [51] Rodrigues, C. M. u. Steer, C. J.: The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent. *Expert opinion on investigational drugs* 10 (2001) 7, S. 1243–1253
- [52] Russell, D. W.: Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *Journal of lipid research* 50 Suppl (2009), S. S120-5
- [53] Hofmann, A. F. u. Hagey, L. R.: Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 65 (2008) 16, S. 2461–2483

- [54] Zwicker, B. L. u. Agellon, L. B.: Transport and biological activities of bile acids. *The international journal of biochemistry & cell biology* 45 (2013) 7, S. 1389–1398
- [55] Spektrum, A. V.: enterohepatischer Kreislauf, Heidelberg 2001.  
<http://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/enterohepatischer-kreislauf/2539>
- [56] Monte, M. J., Marin, Jose J G, Antelo, A. u. Vazquez-Tato, J.: Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World journal of gastroenterology : WJG* 15 (2009) 7, S. 804–816
- [57] Kullak-Ublick, G. A., Stieger, B. u. Meier, P. J.: Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 126 (2004) 1, S. 322–342
- [58] Trauner, M. u. Boyer, J. L.: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiological reviews* 83 (2003) 2, S. 633–671
- [59] Krollner, B. u. Krollner, D. M.: ICD Code 2014
- [60] Griffiths, W. J. u. Sjovall, J.: Bile acids: analysis in biological fluids and tissues. *Journal of lipid research* 51 (2010) 1, S. 23–41
- [61] Scalia, S.: Bile acid separation. *Journal of chromatography. B, Biomedical applications* 671 (1995) 1-2, S. 299–317
- [62] Budzikiewicz, H. u. Schäfer, M. (Hrsg.): *Massenspektrometrie - Eine Einführung*. Weinheim: Wiley-VCH 2005
- [63] Lohninger, H., Fröhlich, J., Mizaikoff, B. u. Rosenberg, E.: *Aufbau eines Massenspektrometers*
- [64] Prof. Dr. Michael W. Linscheid: *Massenspektrometer*
- [65] Sterling B. et al: Bestimmung von Normwerten der Gallensäuren im Serum bei Kindern und Jugendlichen. Graz: Universität für Kinder- und Jugendheilkunde (2013)
- [66] Polkowska, G., Polkowski, W., Kudlicka, A., Wallner, G. u. Chrzastek-Spruch, H.: Range of serum bile acid concentrations in neonates, infants, older children, and in adults. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 7 Suppl 1 (2001), S. 268–270
- [67] Pircher, K.: Gallensäuren im Serum bei pädiatrischen PatientInnen mit angeborenen Herzfehlern. Graz: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde (2013)
- [68] Heikura, S., Simila, S., Finni, K., Maentausta, O. u. Janne, O.: Cholic acid and chenodeoxycholic acid concentrations in serum during infancy and childhood. *Acta paediatrica Scandinavica* 69 (1980) 5, S. 659–662

- [69] Suchy, F. J., Balistreri, W. F., Heubi, J. E., Searcy, J. E. u. Levin, R. S.: Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology* 80 (1981) 5 pt 1, S. 1037–1041
- [70] Kawasaki, H., Yamanishi, Y., Miyake, M., Mura, T. u. Ikawa, S.: Age- and sex-related profiles of serum primary and total bile acids in infants, children and adults. *The Tohoku journal of experimental medicine* 150 (1986) 3, S. 353–357
- [71] Barnes, S., Berkowitz, G., Hirschowitz, B. I., Wirtschafter, D. u. Cassady, G.: Postnatal physiologic hypercholeemia in both premature and full-term infants. *The Journal of clinical investigation* 68 (1981) 3, S. 775–782
- [72] Barbara, L., Lazzari, R., Roda, A., Aldini, R., Festi, D., Sama, C., Morselli, A. M., Collina, A., Bazzoli, F., Mazzella, G. u. Roda, E.: Serum bile acids in newborns and children. *Pediatric research* 14 (1980) 11, S. 1222–1225
- [73] Sandberg, D. H.: Bile acid concentrations in serum during infancy and childhood. *Pediatric research* 4 (1970) 3, S. 262–267
- [74] Kumagai, M., Kimura, A., Takei, H., Kurosawa, T., Aoki, K., Inokuchi, T. u. Matsuishi, T.: Perinatal bile acid metabolism: bile acid analysis of meconium of preterm and full-term infants. *Journal of gastroenterology* 42 (2007) 11, S. 904–910

# Anhang - Projektplan

## *Februar 2013*

- Kontaktaufnahme mit Betreuer OA Dr. Jahnel
- Besprechung des Themas
- Planen der Rekrutierung
- Wöchentliche Treffen mit Betreuer und Mitstudenten

## *März 2013*

- Treffen mit den Mitarbeitern des Klinischen Instituts für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
- Beginn mit Literatursuche

## *April 2013*

- Treffen mit Univ. Prof. Resch von der Abteilung für Neonatologie Graz
- Erlangen der ersten ausgewerteten GS-Werte

## *Mai 2013*

- Weitere Ergebnisse sammeln und Tabelle erstellen
- Erste Tendenzen werden sichtbar

## *Juni 2013*

- öffentlicher Vortrag der Ergebnisse bei der „Mariatroster Forschungsklausurtagung“

## *Juli 2014 - April 2015*

- statistische Auswertung und Erstellen der letzten Tabellen und Diagramme
- schriftliche Fertigstellung der Diplomarbeit