

## 1. Einleitung

### 1.1 Problemstellung

Infektionen und besonders im Krankenhaus erworbene (nosokomiale) Infektionen tragen zu einer hohen Morbidität und Mortalität mit damit verbundenen erhöhten Kosten bei (Goldmann et al. 1981).

Das Risiko, eine nosokomiale Infektion (NI) zu erleiden, ist bei bestimmten Risikofaktoren erhöht, was insbesondere für Patienten mit geschwächtem Immunsystem gilt, speziell auch für Neu- oder Frühgeborene auf einer neonatologischen Intensivstation (Neo-ITS) (Hemming et al. 1976).

Neben der Unreife des Immunsystems werden weitere Faktoren postuliert, die für das Auftreten und die Manifestation (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion) von Bedeutung sind. Eine Besonderheit stellen Neugeborene dar, bei denen sich NI im Gegensatz zum Erwachsenen zumeist oligosymptomatisch manifestieren. Die überwiegende Mehrheit dieser Infektionen sind Sepsis, gefolgt von Pneumonie und gastrointestinalen Infektionen (Gaynes et al. 1996). Entsprechend schwierig ist häufig die rechtzeitige Diagnosestellung. Die typischen klinischen Zeichen der Sepsis sind Fieber  $> 38\text{ °C}$  rektal, Hypothermie  $< 36,5\text{ °C}$  rektal, Apnoe oder Bradykardie ohne andere erkennbare Ursache und es wurde ein Vertreter der physiologischen Hautflora aus mindestens 2 verschiedenen Blutkulturen isoliert oder der behandelnde Arzt beginnt mit einer antibiotischen Therapie (Gastmeier et al. 2004).

Die labordiagnostischen Zeichen sind positive CRP- bzw. Interleukin-Erhöhung (Doellner et al. 1998; Gastmeier et al. 2011). Die häufigsten Erreger der neonatalen Sepsis sind Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und Gram-negative Bakterien (Stoll et al. 2002), der Pneumonie ebenfalls *S. aureus* und Gram-negative Bakterien (Hemming et al. 1976) und von gastrointestinalen Infektionen Gram-negative Bakterien und Viren (Llanos et al. 2002; Sharma et al. 2004).

Wegen der genannten diagnostischen Schwierigkeiten bei der neonatalen Sepsis und den fatalen Konsequenzen einer verzögerten Diagnosestellung oder Fehldiagnostik (Goldmann 1989) spielt die Prävention dieser NI eine herausragende Rolle, und es besteht dringlicher Forschungsbedarf zur

Pathogenese der Erkrankung. Wenn es möglich ist, entscheidende Risikofaktoren rechtzeitig zu erfassen, könnte deren Beeinflussung einen wichtigen Beitrag zur Senkung von Inzidenz und Schwere der neonatalen Sepsis leisten.

Daher besteht die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit darin, Zusammenhänge zwischen mikrobiologischer Besiedlung, peripartalen Faktoren und der Entwicklung einer neonatalen Sepsis zu analysieren, um anhand von identifizierten Risikofaktoren wie peripartale Bedingungen sowie Art und Ausmaß der individuellen mikrobiellen Besiedlung des Neonaten auf das individuelle Erkrankungsrisiko schließen zu können und ggf. rechtzeitig z.B. antiseptisch und antibiotisch zu intervenieren.

## **1.2 Ätiopathogenese der neonatalen Sepsis**

Infektionen bei Neugeborenen verlaufen oft unspezifisch und es finden sich eher selten positive Blutkulturen oder ausgeprägte klinische Zeichen (Overall 1987).

Die in der Vergangenheit erfassten Infektionsraten bei Neugeborenen auf einer Neugeborenen-ITS zeigen in den verschiedenen Ländern eine große Variabilität. So lag die Infektionsrate 1991 in Freiburg bei 27,1/100 Aufnahmen und in Montreal 1987-1997 bei 19,0/100 Aufnahmen (Drews et al. 1995; Moore 1999).

**Infektionswege und Besiedelung:** Neugeborene werden vor, während oder nach der Geburt mikrobiell besiedelt bzw. können Infektionen erleiden. Die Kontamination der Feten vor und während der Geburt erfolgt transplazentar oder über den Geburtskanal, wobei die Kinder weniger besiedelt werden, wenn sie durch Sectio caesaria geboren werden (Long u. Swenson 1977). Postpartale Kontaminationen stammen von der Haut und den Schleimhäuten der Mutter sowie anderen Familienmitgliedern und nahen Kontaktpersonen oder aus der Umgebung, z.B. Krankenhaus oder Wohnung (Moore 1999).

Jedes gesunde Neugeborene wird auch ohne Krankenhausaufenthalt über die Geburtswege und die Umgebung innerhalb weniger Tage nach der Geburt mikrobiell vor allem ausgehend von der mütterlichen Vaginalflora besiedelt,

wobei die Besiedelung am Nabel beginnt (Sprunt et al. 1978; Daschner 1996). Die sich entwickelnde residente Hautflora enthält vorwiegend *S. epidermidis*, weitere koagulasenegative Staphylokokken, Koryneforme wie *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Dermabacteria* spp., *Micrococcus* spp. und *Pityrosporum* spp. (Assadian u. Kramer 2008). Die Kolonisation des Darms beginnt ebenfalls mit der Geburt und wird danach durch die Ernährung beeinflusst. So dominieren bei mit Muttermilch ernährten Säuglingen nach 6 Tagen Bifidobakterien, wohingegen bei mit Flaschennahrung gefütterten Kindern Enterobacteriaceae überwiegen (Yoshioka 1983; Wagner et al. 2008). Die physiologische Standortflora erfüllt eine wichtige Schutzfunktion in Form der sog. Kolonisationsresistenz. Sie sichert das mikroökologische Gleichgewicht innerhalb des Biotops und dient der Abwehr unerwünschter Kolonisation durch transiente Mikroorganismen bzw. durch Krankheitserreger nach erfolgter Kontamination (Assadian u. Kramer 2008).

Die Besiedelung bei Neugeborenen, die auf einer Neo-ITS liegen, wird durch weitere Umstände beeinflusst. Dazu gehören der verringerte mütterliche Kontakt, der verzögerte Kostaufbau, ggf. Antibiotikatherapien sowie die Krankenhausflora der Mitarbeiter und der Umgebung auf der Neo-ITS, die von Krankenhaus zu Krankenhaus variiert (Goldmann 1989). So haben besonders kranke Neugeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht mehr Gram-negative Bakterien in der Mundhöhle und im Nabel und mehr Aerobier im Stuhl als gesunde Neugeborene, die eher Gram-positive Bakterien in der Mundhöhle und mehr Anaerobier im Stuhl haben (Graham et al. 1976). Die antibiotische Therapie spielt für die Zusammensetzung der Flora ebenfalls eine wichtige Rolle, weil sie je nach Wirkprofil zu einer Erregerselektion führen kann. Es werden häufiger *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* bei Kindern auf der Haut und im Stuhl isoliert, die zuvor mit Antibiotika therapiert wurden. Das ist von besonderer Relevanz auf einer Neo-ITS, weil hier 50-95% der Patienten eine Antibiotikatherapie erhalten (Goldmann et al. 1978). Des Weiteren sind diese Stämme auf der Station nicht selten multiresistent, was zum Teil auf der Notwendigkeit einer breit wirksamen antibiotischen Therapie beruht (Goldmann 1989). Durch die Besiedelung mit

untypischer Flora wird das Infektionsrisiko weiter erhöht, da die normale Flora durch die pathogene verdrängt wird (Sprunt 1985).

Eine große Bedeutung für die Entstehung einer kritischen Kolonisation im Krankenhaus ist die Erregerübertragung via Hand des medizinischen Personals in Abhängigkeit vom lokalen Hygienestandard. So kann man Gram-negative Bakterien auf 75% der Hände des Pflegepersonals finden (Goldmann et al. 1978). Weitere wichtige Ausgangsquellen für die Übertragung auf Station sind die Pflegeausstattung (Sauger, Thermometer, Ultraschallgel etc.) und Wasserreservoir (Inkubatoren, Vernebler, Siphons) mit Nasskeimen wie Pseudomonaden (Moffat et al. 1967). Darüber hinaus stellen Infusionen, kontaminierte Muttermilch, beispielsweise durch nicht-aseptischen Umgang mit der Milchpumpe (Donowitz et al. 1981), kontaminierte Seifen (Archibald et al. 1997) und Besucher eine weitere Infektionsquelle dar.

**Infektionsarten:** Auf der neonatologischen Intensivstation gibt es im Vergleich zu anderen Intensivstationen einige Besonderheiten in Bezug auf die auftretenden Infektionsarten. Auf der einen Seite treten bestimmte Infektionen abhängig vom Geburtsgewicht auf (Gaynes et al. 1996), auf der anderen Seite treten Infektionen auf, die nur bei Neugeborenen vorkommen. Dazu gehört beispielsweise die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (Marcy u. Overturf 1995). Unabhängig vom Geburtsgewicht treten am häufigsten Sepsen auf, gefolgt von nosokomialen Pneumonien, gastrointestinalen Infektionen sowie Augen-, Nasen- und Ohreninfektionen (Gaynes et al. 1996). Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500 g machen die Sepsis 41,1%, die NEC 25,6%, Hautinfektionen allgemein 11,1% und Pneumonien 7,8% aller nosokomialer Infektionen aus (Gastmeier et al. 2004).

Die Infektionen lassen sich in early onset- (Auftreten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden) und late onset-Infektionen (Auftreten nach 72 Lebensstunden) einteilen. Bei der frühen Sepsis stammen die Erreger aus dem Geburtskanal der Mutter, überwiegend Gruppe B Streptokokken (GBS) und *E. coli* (Stoll et al. 1996). Im Gegensatz dazu treten bei den späten Septikämien eher nosokomiale Erreger auf wie Enterokokken, *S. aureus* und Gram-negative Bakterien (Stoll et al. 2002). Dabei sterben mehr Kinder, die mit Gram-negativen Mikroorganismen infiziert sind (Stoll et al. 2002). Die Mortalität bei Sepsispatienten auf der Neo-

ITS liegt insgesamt bei 21% (Townsend u. Wenzel 1981). Eine besondere Form der Sepsis ist die ZVK-assoziierte Form. Der zentrale Venenkatheter (ZVK) begünstigt das Entstehen einer Sepsis (Jarvis et al. 1998).

Pneumonien können ebenfalls als early- oder late onset Infektionen auftreten. Bei den Erstgenannten spielen wieder Erreger eine Rolle, die von der Mutter stammen (meist GBS) (Webber et al. 1990). Bei der zweiten Form, der nosokomialen Pneumonie, verursacht wiederum die Krankenhausflora (*S. aureus*, Gram-negative Bakterien) die typischen Infektionen (Hemming et al. 1976). Ähnlich wie bei der Sepsis (Katheter-assoziiert) gibt es auch bei der Pneumonie eine Beatmungs-assoziierte Pneumonie mit der endotrachealen Intubation als Hauptrisikofaktor (Goldmann et al. 1981; Webber et al. 1990).

Die nur bei Säuglingen auftretende nekrotisierende Enterokolitis, meist durch *Enterobacter cloacae* hervorgerufen, gehört auch zur Gruppe der nosokomialen Infektionen auf einer Neo-ITS. Es ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, was besonders bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht auftritt (Marcy u. Overturf 1995). Aufgrund der notwendigen operativen Therapie erhöht die NEC die Morbidität und Mortalität von Neugeborenen um bis zu 52% (Kanto et al. 1985).

Harnwegsinfektionen, bei Erwachsenen die häufigste nosokomiale Infektion, spielen auf der Neo-ITS nur eine geringe Rolle. Mit einer Infektionsrate von 0,7% für reife Neugeborene und 1,9 - 2,9% für Hochrisiko- und Frühgeburten sind sie seltener als Sepsis, Pneumonie und gastrointestinale Infektionen (Maherzi et al. 1978). Die häufigsten Erreger sind *Candida* spp., Enterokokken, *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* (Davies et al. 1992).

**Erreger auf der neonatologischen Intensivstation:** Hauptquellen für Infektionserreger bei Neugeborenen sind die eigene Mutter oder die Umgebung im Krankenhaus. Auf der Neo-ITS verursachen Bakterien Infektionen, die für ein gesundes Neugeborenes nicht pathogen sind, wohl aber für kranke Säuglinge. Dazu gehören beispielsweise Gram-negative enterische Bakterien wie *E. coli* oder *Enterobacter* spp. und koagulasenegative Staphylokokken (CoNS). Letztere gehören eigentlich zur Normalflora eines Menschen, können aber unter bestimmten Voraussetzungen eine Infektion verursachen (Goldmann u. Pier 1993). Sie sind häufig Bestandteil von Biofilmen auf Katheteroberflächen und

anderen Fremdkörpern und sind dadurch antibiotisch schwer therapierbar. Zu den gefährdeten Patienten zählen Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht, die eine lange Aufenthaltsdauer haben und an denen viele invasive Maßnahmen (Intubationen, ZVK etc.) vorgenommen werden (Freeman et al. 1990). Bei diesen Hochrisikopatienten beträgt die Infektionsrate für CoNS bis zu 40% (Polin u. Saiman 2003).

Für Neugeborene mit diesem Risikoprofil stellen auch *Enterococcus faecalis* und *E. faecium* potentielle Krankheitserreger dar. Sie können Bakteriämien hervorrufen, und es konnte ein Zusammenhang zur Entstehung einer nekrotisierenden Enterokolitis hergestellt werden. (McNeeley et al. 1996). Aufgrund der weltweit zunehmenden Vancomycinresistenz wird die antibiotische Behandlung von Infektionen mit diesen Erregern zum Problem.

Ein weiterer wichtiger Gram-positiver Erreger ist *S. aureus*. 40-80% aller Neugeborenen sind innerhalb der ersten Lebensstage, beginnend am Nabel, mit diesem Bakterium besiedelt (Shinefield 1995; Daschner 1996). Es handelt sich damit um einen typischen Besiedlungserreger, der je nach Immunitätslage, Virulenz und Infektionsdosis zum invasiven Infektionserreger werden kann. Er verursacht vor allem Dermatitis, Wundinfektionen, Osteomyelitis, Konjunktivitis, Pneumonien, aber auch die Sepsis. Besondere Beachtung muss dabei Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) beigemessen werden, die sich nur schwer mit einer antibiotischen Therapie behandeln lassen (Polin u. Saiman 2003).

Neben den Gram-positiven Bakterien, die etwa 56% aller Sepsen verursachen, spielen vor allem die Gram-negativen Bakterien auf der Neo-ITS eine große Rolle. Karlowicz et al. (2000) zeigten, dass Gram-negative Bakterien 69% aller tödlich verlaufenden Sepsen verursachen. Zu den wichtigsten Erregern zählt *E. coli*. Er ist der zweithäufigste Sepsiserreger bei Neugeborenen und stammt meist von der Mutter aus dem Geburtskanal (Moore 1999).

Zu den häufigsten nosokomialen Sepsisverursachern gehört *K. pneumoniae* (Trotman u. Bell 2006). Als Hauptreservoir für diesen Erreger dient der Gastrointestinaltrakt des Patienten (Mayhall et al. 1980). *K. pneumoniae* kann aber auch außerhalb des Körpers beispielsweise auf der Patientenhaut überleben (Hart 1993) oder in kontaminierter Muttermilch vorkommen (Donowitz et al. 1981).

*Enterobacter* spp. und *Proteus mirabilis* sind ebenfalls Erreger, die häufig zur Krankenhausflora auf der ITS zählen (Ruef 2001). Insbesondere *Enterobacter* spp. gewinnen an Bedeutung, weil die Infektionsraten für Neugeborene mit diesem Bakterium mit hoher Mortalität und Letalität verbunden sind (Gaynes et al. 1996; Polin u. Saiman 2003). *Proteus* spp. sind hauptsächlich Erreger nosokomialer Harnwegsinfektionen. Sie können aber auch Pneumonien und Sepsen hervorrufen (Ruef 2001).

Auf der Neo-ITS gibt es wie auf jeder Intensivstation die Problematik der Wasserreservoirs (Beatmungsschläuche, Siphons von Waschbecken, Inkubatoren und Absaugvorrichtungen). Sie bieten Lebensräume für Nasskeime wie *P. aeruginosa* und *Enterobacter* spp.. *P. aeruginosa* bildet typischerweise Biofilme und stellt somit besonders für beatmete Patienten der Neo-ITS ein Infektionsrisiko dar (Zabel et al. 2004). Neben den Atemwegsinfektionen (Pneumonie) verursacht er Wundinfektionen, Sepsis und Harnwegsinfektionen. Eine besondere Schwierigkeit bei Pseudomonas-Infektionen ergibt sich bei einer Multiresistenz des Erregers (Ruef 2001).

**Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer NI:** Für Neugeborene stellen NI, insbesondere die Sepsis, eine große Gefahr dar. Aus diesem Grund gibt es eine Fülle an Studien, die sich mit Risikofaktoren für die Entstehung einer NI beschäftigen.

Das Geburtsgewicht mit der damit verbundenen Unreife des Kindes wurde von Goldman et al. (1981) als ein Hauptfaktor für Infektionen auf der Neo-ITS beschrieben. Alle Kinder mit einem durchschnittlichen Gewicht von 1581g entwickelten eine NI, während Kinder mit einem durchschnittlichem Geburtsgewicht von 2607g keine Infektion zeigten. In einer anderen Studie konnte das ebenfalls gezeigt werden, wobei Sepsis 2,2 mal häufiger bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g vorkam, als bei Kindern, die mehr als 1500g wogen (Hemming et al. 1976). Auch in aktuelleren Publikationen konnte der Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Sepsis bestätigt werden (Drews et al. 1995; Brodie et al. 2000; Mireya et al. 2007).

Mit dem Geburtsgewicht ist als weiterer Risikofaktor die Liegedauer auf der Neo-ITS assoziiert. Je geringer das Geburtsgewicht, desto länger liegt das Neugeborene auf der Neo-ITS und desto länger ist es der Krankenhausflora

ausgesetzt (Polin u. Saiman 2003). Die Liegedauer wird außerdem u.a. durch eine bestehende Infektion verlängert. So steigt sie bei Kindern mit einer Frühsepsis auf 86 Tage an, während nicht erkrankte Patienten nur 69 Tage auf Station liegen (Stoll et al. 1996). Eine neuere Studie zeigt, dass eine NI die Liegedauer um 29,4d verlängert (Mireya et al. 2007). Verbunden mit der erhöhten Infektionsrate bei Neugeborenen mit einer längeren Liegedauer ist auch eine erhöhte Mortalität. So treten Todesfälle häufiger bei Kindern mit länger als bei Kindern mit kurzer Liegedauer auf (Stoll et al. 1996).

Zusätzliche Faktoren, die Infektionen begünstigen, sind die Unreife der Haut und die mangelnde Funktion des Immunsystems. Bei Neugeborenen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden, ist das Stratum corneum erst gering ausgebildet, so dass die Haut leicht verletzlich und sehr durchlässig ist. Erst zwei Wochen nach der Geburt ist sie gut entwickelt, unabhängig davon, wie früh das Kind zur Welt kam. Das bedeutet, dass in den ersten zwei Lebenswochen das Infektionsrisiko deutlich erhöht und somit besondere Vorsicht geboten ist (Harpin u. Rutter 1983). Ähnliches gilt für das Immunsystem. Von der Mutter bekommt der Fetus ab dem 2. Trimenon IgG-Antikörper über die Plazenta. Am Ende der 30. SSW hat das Ungeborene dann etwa 50% der üblichen Menge der Antikörper erhalten und wird gegen wichtige systemische Infektionen (Viren!) geschützt. Bei einer Geburt unter 30 Schwangerschaftswochen hat das Neugeborene damit keinen protektiven Antikörperlevel. Hinzu kommt, dass das Komplementsystem noch nicht effizient arbeitet und somit die Gefahr für eine Infektion stark erhöht ist (Wilson 1986; Levy 2007).

Des Weiteren spielen invasive Maßnahmen als Infektionsrisiko eine wichtige Rolle (Polin u. Saiman 2003). Dabei sind besonders die Gefäßzugänge zu nennen. Durch die perkutane Punktion wird die Hautbarriere durchbrochen und eine Verbindung mit der Umwelt hergestellt. Besteht diese Verbindung über einen längeren Zeitraum (> 5 Tage), ist die Infektionsgefahr stark erhöht (Moro et al. 1996). Außerdem können Erreger entweder direkt über die Verbindung oder über die Besiedelung des Katheters ins Blutsystem gelangen (Cronin et al. 1990). Insbesondere die Besiedelung von zentralen Zugängen (ZVK) stellt ein hohes Risiko dar (Brodie et al. 2000; Mireya et al. 2007). Neben den



Gefäßzugängen sind auch Magensonden (Mayhall et al. 1980), Blasenkatheter (Kasian et al. 1988) und Beatmungsschläuche (Moro et al. 1996) Risikofaktoren für die Entstehung einer NI bei Neugeborenen.

Eine vorangegangene antibiotische Therapie kann ebenfalls zur Entwicklung einer Infektion beitragen. Durch diese werden neben den pathogenen Erregern auch Bakterien der Normalflora zerstört. Dadurch können sich nicht zerstörte Bakterien stark ausbreiten und zu einer abnormalen Kolonisierung führen, was ein erneutes Infektionsrisiko bedeutet (Sprunt et al. 1978). Insbesondere Infektionen mit multiresistenten Erregern treten bei Patienten, die zuvor eine Antibiotikatherapie erhalten haben, häufiger auf (Polin u. Saiman 2003).

Auch die Überbelegung mit Patienten und die Mangelbesetzung an Personal begünstigen die Infektionsentstehung auf der Neo-ITS (Haley u. Bregman 1982; Harbarth et al. 1999).

### **1.3 Prävention von NI**

Zu den anerkannten Strategien und Maßnahmen zur Infektionspräventionen auf der Neo-ITS gehören:

- Bauliche Voraussetzungen
- Händedesinfektion und Personalhygiene
- Basishygiene (Implementierung eines funktionierenden Multi-Barrieren-Systems)
- Hygiene bei der Wundversorgung
- Hautantiseptik
- Antibiotikaregime
- Besucherregelung
- Individual-Pflege und aseptischer Umgang mit Devices
- Aufbereitung von Medizinprodukten.

Bei der Therapie sollte darauf geachtet werden, dass invasive Maßnahmen so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich eingesetzt werden (Saiman 2006). Es ist dem Patienten schon damit geholfen, wenn die Blutentnahme nur einmal täglich anstatt mehrmals am Tag durchgeführt wird (Ng et al. 1998).

**Bauliche Voraussetzungen:** Inkubatoren sollen mindestens einen Abstand von 1,2 - 1,8m voneinander haben. Des Weiteren ist die Zufuhr keimarmer Luft vorteilhaft (Schneeweiß 2001).

**Pflegeschlüssel:** Das Verhältnis Pflegekraft zu Patient sollte idealerweise 1:1 bzw. 1:2 betragen, damit Erreger nicht auf der gesamten Station verteilt werden und die Besiedlung der Patientenhaut nicht von verschiedenen Personen ausgeht (Schneeweiß 2001).

**Personalhygiene:** Die Händehygiene spielt in der Infektionsübertragung eine wichtige Rolle. Es ist bewiesen, dass die Händedesinfektion die Übertragung von Bakterien verringert und somit zur Prävention von Infektionen dient (Millar et al. 1987). Besonders auf einer Neo-ITS muss auf ausreichende Händehygiene geachtet werden (Scheithauer et al. 2011) Die Neugeborenen sind aufgrund ihrer Unreife (Haut und Immunsystem) auf einer Neo-ITS stark gefährdet, durch unzureichende Händehygiene besiedelt zu werden bzw. eine Infektion zu erleiden. Foca et al. (2000) wiesen nach, dass künstliche Fingernägel des Pflegepersonals einer Neo-ITS als Infektionsquelle dienen und die Verbreitung von Bakterien fördern können.

Das ärztliche wie auch das Pflegepersonal sollen regelmäßig für die Händehygiene geschult werden (Zoutman u. Ford 2005). Des Weiteren sollte eine Hygieneschwester in der Klinik arbeiten, die mit den speziellen hygienischen Problemen der Neonatologie vertraut ist. Ebenso wichtig ist die Schaffung der Voraussetzungen für hygienisches Arbeiten wie beispielsweise Waschbeckenarmaturen, die ohne Handkontakt bedient werden können (Schneeweiß 2001). Die Händedesinfektion sollte insbesondere vor und nach Durchführung der Pflege sowie vor Betreten der Station durchgeführt werden. Auch das Tragen von Handschuhen bei Umgang mit Körperflüssigkeiten verhindert Infektionen (Hwang et al. 2005). Ferner trägt Bereichs- und Schutzkleidung zur Prävention von NI bei. Jeder, der die Neo-ITS betritt, sollte zumindest einen Besucherkittel über seiner Straßenkleidung tragen.

**Basishygiene:** Die Maßnahmen der Basis- oder Standardhygiene orientieren sich auf der Neo-ITS an den Richtlinien der KRINKO und umfassen die

hygienische Händedesinfektion mit alkoholischen Einreibepreparaten, das Tragen von Handschuhen und Schutzkittel bei zu erwartendem Kontakt mit erregerrhaltigem Material wie Körperflüssigkeiten, Wunden und Schleimhaut, die Verwendung von Masken, Schutzbrillen und Schutzkittel bei möglichen Blutspritzern oder Auftreten von Aerosolen und Maßnahmen der Antiseptik. Ferner werden die sichere Aufbereitung von Medizinprodukten, die Entsorgung potentiell erregerrhaltigen Materials als krankenhausspezifischer Müll, der Schutz vor Stich- und Schnittverletzungen sowie ein aktiver Impfschutz gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ b, Virusgrippe, Hepatitis A und B, Poliomyelitis, Mumps, Masern, Röteln und Varizellen empfohlen. Bei Verdacht bzw. bei einer nachgewiesenen Infektionskrankheit ist die Isolierung des Patienten eine wichtige Maßnahme, um andere Patienten vor der Ansteckung zu schützen (Pitten et al. 2012).

Bei der Pflege ist insbesondere auf die Haut der Neugeborenen zu achten, die kurz nach der Geburt sehr dünn und durchlässig ist (Saiman 2006). Zur Antiseptik der Haut vor Punktionen und Injektionen wird die Haut zweimal mit einem sterilisierten, mit Antiseptikum getränkten Tupfer (Octenidin ohne Phenoxyethanol, Simon et al. 2007) gründlich abgerieben. Die Einwirkzeit beträgt mindestens 15 Sekunden, bei Punktionen von Körperhöhlen, Gelenken oder Liquorräumen 1 Minute. Jodhaltige Antiseptika sollten bei Neugeborenen nur für unumgängliche Indikationen mit lokal eng umschriebener Applikationsfläche benutzt werden (Assadian u. Kramer 2008).

Der Nabelstumpf wird postnatal mit einer sterilen Kompresse abgedeckt und mit einem Antiseptikum (z. B. Polihexanid) behandelt, wobei meist eine einmalige Anwendung genügt. Bei einer Wundheilungsstörung des Nabels kann das Antiseptikum wiederholt angewendet werden. Um eine Kontamination des Nabelstumpfes mit Urin zu vermeiden, wird die Windel unterhalb des Nabels geschlossen. Auch bei liegendem Katheter der Nabelvene oder Nabelarterie ist ein Verband entbehrlich. Durch Fixierung mit einer Tabaksbeutelnaht oder sterilem Pflaster am Nabelstumpf wird der Mumifizierungsprozess nicht beeinflusst (Schneeweiß 2001).

**Ernährung:** Es sollte so früh wie möglich mit enteralem Kostaufbau begonnen werden, wozu sich Muttermilch am besten eignet (Saiman 2006).

**Antibiotikaregime:** Durch die tägliche kritische Beurteilung, ob die antibiotische Therapie effektiv ist, ob ein Wechsel des Antibiotikums indiziert ist oder ob das Neugeborene wirklich noch die Therapie benötigt, können Infektionen verhindert und bakterielle Resistenzen vermieden werden (Trotman u. Bell 2006). Jede Neo-ITS hat ihr eigenes stationstypisches Erregerspektrum. Daher gibt es für jede Intensivstation einen individuellen Antibiotikaplan, der die typischen Infektionserreger und deren Resistenzen erfasst.

**Besucherregelung:** Für Säuglinge auf einer Neo-ITS ist der elterliche Kontakt besonders wichtig, insbesondere das sog. Kangarooing, d.h. der Haut zu Haut-Kontakt zwischen Neugeborenen und einem Elternteil (Parmar et al. 2009). Allerdings sollten die Eltern, wenn sie ihr Kind besuchen, keine Infektion haben, vor Betreten der Station eine Händedesinfektion durchführen und einen frischen Besucherkittel anziehen. Weiterhin sollten so wenig Menschen wie möglich die Station betreten, um das Infektionsrisiko zu minimieren.

**Infektionsmanagement:** Nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes besteht für Krankenhäuser die Verpflichtung zur gezielten Erfassung und Bewertung bestimmter NI (Surveillance) sowie zur Erfassung von Erregern mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen (Gastmeier et al. 2001; Gastmeier et al. 2004). Im Rahmen der Surveillance werden an der Universitätskinderklinik Greifswald von Hochrisikoneugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin bei der Aufnahme und dann einmal pro Woche Screeningabstriche (Rachen und Nabel) untersucht.

**Nosokomiale Besiedlung als Infektionsrisiko:** Auf Neugeborenenstationen werden immer wieder Ausbrüche von NI berichtet, wobei nicht selten Todesfälle vorkommen. Daher wird versucht, die Bedeutung bestimmter Erreger als Quelle von Ausbrüchen zu analysieren. Wenn es gelingt, die Ursache von Infektionen in einer bestimmten Besiedlung zu finden, ließen sich daraus Maßnahmen zur Prävention ableiten. Ein solches Beispiel ist die NEC, wobei in einigen Studien die ursächliche Rolle dieser Infektion in einer Besiedlung der Kinder (= Risikofaktor) gesehen wird. Allerdings gibt es bisher wenig geklärte Zusammenhänge zwischen einer bestimmten Besiedlung und dem Risiko, an

einer Infektion mit diesem Erreger zu erkranken. Für diese Untersuchungen sind umfangreichere Studien notwendig. Solange die Frage nicht hinreichend beantwortet ist, ergibt sich nur ungenügende Evidenz für die Erfassung der Besiedlung als möglicher Risikofaktor z.B. im Rahmen eines Screenings.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, ob ein mikrobiologisches Screening geeignet ist, eine neonatale Sepsis hinreichend früh zu erkennen, um gegebenenfalls therapeutisch eingreifen zu können, d.h. es soll überprüft werden, ob es Risikofaktoren für die Entwicklung der Kolonisation und der Entstehung von nosokomialer Sepsis gibt. Zu den untersuchten Risikofaktoren gehören Geburtsgewicht, Gestationsalter, Liegedauer, Geschlecht, Nationalität, Geburtsmodus, Mehrlingsgeburt, Fehlbildungen, Auftreten einer NEC, Mutteralter, Anzahl vorheriger Schwangerschaften und Geburten, Drogenkonsum und Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft, Übernahme aus einem anderen Krankenhaus und erhaltene Muttermilch.

## **2. Eigene Untersuchungen**

### **2.1 Material und Methoden**

**Studiendesign:** Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall- Kontroll- Studie. Es wurde nur die nosokomiale Sepsis berücksichtigt.

**Definition der nosokomialen Sepsis in der Neonatologie:** Nur jedes Auftreten von auffälligen CRP- und IL- 6 Werten an einem Tag wurde im Rahmen dieser Arbeit als Sepsis definiert. Die Laborwerte wurden nur berücksichtigt, wenn das Erhebungsdatum nicht innerhalb der ersten 72 Lebensstunden lag, um die Wahrscheinlichkeit der nosokomialen Genese zu erhöhen.

Laut Definition vom RKI bezeichnet man eine Infektion als nosokomial, wenn sie frühestens 48 h nach Aufnahme ins Krankenhaus auftritt. Als auffällige Werte wurden für CRP >10mg/l und für IL-6 >30pg/ml zugrunde gelegt (Doellner et. al

1998). Damit orientierten wir uns an der Definition für eine primäre klinische Sepsis ohne Erregernachweis des RKI (Neo-KISS, siehe Kasten)

### **klinische primäre Sepsis ohne Erreger-Nachweis**

#### **alle folgenden Kriterien:**

1. betreuender Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 d\*
2. KEIN Erregernachweis\*\* in der Blutkultur oder nicht getestet
3. KEINE offensichtliche Infektion an anderer Stelle

#### **und 2 der folgenden Kriterien:**

- Fieber (>38 °C) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie (<36.5 °C)
- Tachykardie (> 200/min) oder neu/vermehrte Bradykardien (<80/min)
- Rekapillarierungszeit >2s
- neu aufgetretene Hyperglykämie (>140mg/dl)
- neu oder vermehrte Apnoe(en) (>20s)
- unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l)
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), **laborchemische Zeichen** (CRP, Interleukin\*\*\*), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

#### **Hinweise für Sepsis Definitionen**

\*Ein Therapietag ist, analog zur Definition der Antibiotikage, ein „Tag, an dem der Patient systemisch wirksame Antibiotika (oral oder parenteral) erhalten hat“. Der Tag, an dem die erste Gabe verabreicht wurde, wird als erster Therapietag gezählt, der Tag, an dem die letzte Gabe verabreicht wurde, wird als letzter Therapietag gezählt. Diese gilt unabhängig von der Anzahl der Gaben oder deren vermuteter Wirksamkeit/Wirkungsdauer.

\*\*Ein einmaliger Nachweis von CoNS in der Blutkultur muss die Diagnose der klinischen Sepsis noch nicht ausschließen. Eine klinische Sepsis kann auch diagnostiziert werden, wenn einmalig CoNS in der Blutkultur gewachsen sind, das als Kontamination der Blutkultur gewertet wird, die übrigen Kriterien der CoNS Sepsis aber nicht erfüllt und die der klinischen Sepsis erfüllt sind.

\*\*\*Interleukin kann als Parameter gewertet werden, wenn die laboreigenen Angaben eines pathologischen Wertes erfüllt sind, gewertet werden Interleukin 6-8 (Gastmeier et al. 2011).

**Studienpopulation:** Im Zeitraum vom 01.08.2003 bis 31.03.2006 (32 Monate) wurden alle Patienten (n=585) auf der Neo-ITS der Universitätsmedizin

Greifswald konsekutiv erfasst, somit gab es keine Drop outs. Daraus wurden diejenigen Kinder in die Studienpopulation aufgenommen, die die Definition für die nosokomiale Sepsis auf der Neo- ITS erfüllten (n = 68; 11,6%).

**Kontrollpopulation:** Da es sich um eine Fall- Kontroll- Studie handelte, wurde anschließend die Kontrollpopulation definiert. Dazu wurde für jeden Patienten aus der Studienpopulation genau ein Patient für die Kontrollpopulation festgelegt. Diese Kontrollpatienten durften nicht die Definitionskriterien für nosokomiale Sepsis erfüllen, das heißt sie hatten keine Sepsis während ihres Stationsaufenthalts. Die Zuordnung Studienpopulationspatient zu Kontrollpopulationspatient erfolgte nach folgenden Prinzipien:

- Feststellung des Infektionsdatums gemäß Laborbefund (CRP- und IL-6-Werte)
- Bestimmung der Liegedauer (Aufnahmedatum, Auftreten der Infektion, Entlassungsdatum) des Patienten der Studiengruppe
- Vergleichen der Liegedauer und des Infektionszeitpunkts des Studienpopulationspatienten mit der Liegedauer aller nicht in der Studienpopulation erfassten Patienten im gleichen Untersuchungszeitraum und Festlegung eines Kontrollpopulationspatienten mit vergleichbarer/ ähnlicher Aufenthaltsdauer; bei keiner Übereinstimmung der Aufenthaltsdauer musste das Infektionsdatum des Studiengruppenkinds  $\pm 5$  Tage in der Aufenthaltsdauer des zugeordneten Kontrollpatienten liegen; bei Vorhandensein mehrerer möglicher Kontrollpatienten Auswahl des Kindes, das die vergleichbarste Aufenthaltsdauer hatte
- bei Vorkommen eines Zwillings in der Studienpopulation Zuordnung des anderen Zwillings zur Kontrollpopulation bei Entsprechung der Aufenthaltsdauer.

Nach diesem Prinzip wurden 68 Kontrollpopulationspatienten festgelegt. Die Planung und Auswertelogistik erfolgte in enger Abstimmung mit Herrn Prof. T. Kohlmann, Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin.

**Datenerhebung aus den Patientenakten:** Für die Sammlung der Stammdaten der Studien- und Kontrollgruppe wurden die Geburtsdaten, die Daten des

Aufnahme- und des Entlassungstags (zur Berechnung der Liegedauer), das Geschlecht, die Nationalität (deutsch bzw. nicht deutsch), das Geburtsgewicht in g, das Gewicht bei Aufnahme auf die Neo-ITS in g, das Gestationsalter (nach Gestationswochen) und der Geburtsmodus (spontan oder durch Sectio) erfasst. Darüber hinaus wurden folgende Daten erfasst: Geburt eines Kindes oder Mehrlingsgeburt, Fehlbildungen (ja vs. nein), Vorliegen einer nekrotisierenden Enterokolitis, Übernahme des Kindes aus einem anderen Krankenhaus (ja oder nein) und Dauer der Muttermilchernährung in Tagen. Zur Mutter wurden folgende Angaben erhoben: Alter bei der Geburt, Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften und Geburten, Drogenkonsum während der Schwangerschaft, Infektionen (ja oder nein) während der Schwangerschaft.

**Mikrobiologisches Screening:** In der Universitätsmedizin Greifswald wurde das mikrobiologische Screening für Patienten der neonatologischen Intensivstation mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g im Juli 2003 eingeführt und bei der Aufnahme sowie immer am darauf folgenden Montag solange durchgeführt, bis die Patienten mehr als 1500 g wogen. Das Aufnahmescreening beinhaltete Abstriche aus dem Rachen, dem Nabel und bei Auffälligkeiten aus dem äußeren Gehörgang. Bei den wöchentlichen Abstrichen wurden nur Proben aus dem Rachen und dem Nabel entnommen. Die Abstriche wurden im krankenhaushygienischen Labor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald kultiviert und ausgewertet. Aus diesen Befunden wurden folgende Studiendaten erhoben: Datum des Abstrichs, Abstrichort (Rachen und/oder Nabel), angezüchtete Erreger und deren Kolonisationsdichte. Die Kolonisationsdichte wurde in sechs Kategorien eingeteilt: 0 = kein Wachstum, 0,5 = Wachstum nach Anreicherung, 1 = vereinzelte Kolonien, 2 = mäßig angezüchtete Erreger, 3 = reichlich angezüchtete Erreger und 4 = massenhaft angezüchtete Erreger. Jeder Patient galt als besiedelt, wenn mindestens an einem Abstrichort (Rachen und /oder Nabel) ein Erreger angezüchtet werden konnte.

**Statistik:** Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 19. (Herkunft: IBM, Armonk, USA). Als statistische Tests kamen der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test und die logistische Regression zur Anwendung. Bei der logistischen Regression wurde zunächst das



Einschlussverfahren mit allen peripartalen Variablen (außer NEC) und im Anschluss daran die Vorwärtsselektion durchgeführt, um nur die signifikanten Variablen zu identifizieren. Die NEC wurde bei der log. Regression ausgeschlossen, weil sie die Gruppenzugehörigkeit nahezu 100% korrekt prädizierte und damit bei der log. Regression zur Fehlermeldung führte. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p \leq 0,05$  festgelegt.

## **2.2 Ergebnisse**

In der vorliegenden Arbeit wurden 136 Neugeborene eingeschlossen.

### **2.2.1 Zusammenhang zwischen peripartalen Risikofaktoren und Sepsis**

Ein signifikanter Unterschied zwischen Sepsis- (IG) und Kontrollgruppe (KG) bestand gemäß Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test bei der Liegedauer (im Mittel  $57,7 \pm 33,1d$  in KG vs.  $98,5 \pm 67,8d$  in IG), beim Vorkommen einer NEC (0% in KG vs. 16,2% in IG) und beim Geburtsort Greifswald (79,4% KG vs. 60,3% IG).

Bei Durchführung der logistischen Regression mit Einschlussverfahren aller Variablen konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei der Liegedauer (Odds ratio (OR): 1,039, Konfidenzintervall (KI): 1,018 - 1,060,  $p < 0,0005$ ) und beim Geburtsort (OR: 0,266 KI: 0,091 - 0,777,  $p = 0,015$ ) gefunden werden. Bei der Vorwärtsselektion waren zwischen IG und KG neben der Liegedauer und dem Geburtsort noch das Aufnahmegewicht ( $\bar{x}$   $1607,9g \pm 1120,4g$  in IG und  $1640,6g \pm 777,9g$  in KG; OR: 1,001 KI: 0,997 - 1,006) signifikant unterschiedlich ( $p = 0,048$ ).

Kinder, die eine Sepsis entwickelten, wurden im Durchschnitt tendenziell früher geboren ( $30,3 \pm 5,5$  Gestationswochen in IG vs.  $31,1 \pm 3,5$  Gestationswochen in KG,  $p = 0,111$ ) und hatten ein geringeres Geburts- bzw. Aufnahmegewicht ( $1563,4 \pm 1099,7g$  bzw.  $1607,9 \pm 1120,4g$  in IG vs.  $1631,3 \pm 756,8g$  bzw.  $1640,6 \pm 777,9g$  in KG;  $p = 0,059$  bzw.  $p = 0,107$ ).

Fehlbildungen kamen in der Sepsisgruppe tendenziell häufiger, Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft tendenziell seltener vor als in der

Kontrollgruppe (Fehlbildungen: 57,4% in IG vs. 33,8% in KG;  $p=0,06$ ; Mutterinfektionen: 8,8% in IG vs. 19,1% in KG,  $p=0,083$ ).

Bezüglich Geschlecht, Nationalität, Muttermilchernährung und Ein- oder Multipara unterschieden sich die beiden Gruppen (IG und KG) unerheblich.

Bezüglich untersuchter maternaler Risikofaktoren wie Alter der Mutter, Anzahl vorheriger Schwangerschaften und Geburten, Drogenkonsum während der Schwangerschaft und Geburtsmodus wurden keine Unterschiede sichtbar (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A1 und A2).

### **2.2.2 Zusammenhang zwischen peripartalen Merkmalen und mikrobieller Besiedlung**

**Besiedlung ohne Berücksichtigung der Erreger:** Als besiedelt galten Neugeborene, die mit mindestens einer Bakterienspezies unabhängig zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Lokalisation besiedelt waren.

Signifikante Unterschiede zwischen besiedelten und unbesiedelten Kindern wurden bei den Merkmalen Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegewicht, Dauer der Ernährung mit Muttermilch und Vorkommen einer NEC gefunden (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test). Besiedelte Kinder hatten eine längere Liegedauer, ein geringeres Gestationsalter und Gewicht, erhielten länger Muttermilch und bekamen häufiger eine NEC (Tab. 1).

Tabelle 1: Signifikante Variable für eine mikrobielle Besiedlung

Merkmal	Besiedlung (n=95)	keine Besiedlung (n=41)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	93,3 (± 59,2)	38,6 (± 23,2)	<0,0005
Gestationsalter (Wochen)	29 (± 4,2)	34,6 (± 2,7)	<0,0005
Geburtsgewicht (g)	1248,6 (± 781,7)	2418,8 (± 749,1)	<0,0005
Aufnahmegewicht (g)	1261,8 (± 772,9)	2464,1 (± 823,5)	<0,0005
Dauer (d) der Muttermilchernährung	38,6 (± 33,9)	17,9 (± 18,9)	0,006
NEC	Häufigkeit (%)		
	11,6	0,0	0,023

Bei der logistischen Regression mit Einschussverfahren war kein signifikanter Einfluss der untersuchten Merkmale auf die Kolonisation nachweisbar. Mit der Vorwärtsselektion konnten ein signifikanter Einfluss der Liegedauer und des Geburtsgewichts gezeigt werden (Liegedauer OR: 1,024, KI: 1,006 - 1,042,  $p=0,009$ ; Geburtsgewicht OR: 0,999, KI: 0,998 - 1,000,  $p=0,002$ ).

Neugeborene, die aus Greifswald kamen, waren tendenziell häufiger besiedelt (74,7% vs. 58,5%,  $p=0,059$ ). Außerdem wurden besiedelte Säuglinge tendenziell seltener spontan geboren als unbesiedelte Kinder (30,5% vs. 41,5%,  $p=0,216$ ) und hatten tendenziell weniger Fehlbildungen (44,2% vs. 48,8%,  $p=0,623$ ).

Bei den restlichen untersuchten Merkmalen waren keine tendenziellen Unterschiede erkennbar (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A3 und A4).

**Besiedlung mit *Klebsiella pneumoniae* (KPN):** Als positiv besiedelt galten Neugeborene, die mindestens einmal mit *K. pneumoniae* unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Für die Besiedlung mit *K. pneumoniae* ergaben sich die gleichen Einflussfaktoren wie für die generelle Besiedlung (Tab. 2).

Tabelle 2: Signifikante Variable (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test) für eine Besiedlung mit *K. pneumoniae*

Merkmal	Besiedlung (n=24)	keine Besiedlung (n=112)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	127,8 (± 74,7)	65,9 (± 45,8)	<0,0005
Gestationsalter (Wochen)	27 (± 2,1)	31,5 (± 4,6)	<0,0005
Geburtsgewicht (g)	932,9 (± 328,9)	1743 (± 966,0)	<0,0005
Aufnahmegewicht (g)	951,5 (± 331,9)	1768,4 (± 990,8)	<0,0005
Dauer (d) der Muttermilchernährung	47 (± 31,4)	29,1 (±30,8)	0,008
Anzahl der Para	2,3 (± 1,7)	1,7 (± 1,3)	0,043
NEC	Häufigkeit (%)		
	20,8	5,4	0,012

Bei der logistischen Regression mit Einschlussverfahren wurden keine, mit der Vorwärtsselektion wurden bei der Liegedauer und dem Gestationsalter

signifikante Unterschiede gefunden (Liegedauer: OR: 1,010, KI: 1,000 - 1,020,  $p=0,042$ ; Gestationswoche: OR: 0,819, KI: 0,691 - 0,971,  $p=0,021$ ).

33,3% der Kinder mit einer *Klebsiella pneumoniae*-Kolonisation hatten eine Fehlbildung im Gegensatz zu 48,2% der nicht besiedelten Neugeborenen ( $p=0,07$  in der Vorwärtsselektion).

Bei den übrigen peripartalen Faktoren gab es keine tendenziell erkennbaren Einflüsse auf die Besiedlung (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A5 und A6).

**Besiedlung mit Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA):** Als positiv besiedelt galten Neugeborene, die mindestens einmal mit MSSA unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Mit MSSA kolonisierte Neonaten hatten eine signifikant längere Liegedauer, wurden früher geboren und hatten signifikant geringere Geburts- und Aufnahmegewichte. Außerdem wurden besiedelte Kinder häufiger per Sectio geboren (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test) (Tab. 3).

Tabelle 3: Signifikante Variable für eine Besiedlung mit MSSA

Merkmal	Besiedlung (n=30)	keine Besiedlung (n=106)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	111,3 (± 70,0)	67 (± 48,7)	0,001
Gestationsalter (Wochen)	29,2 (± 4,8)	31,1 (± 4,5)	0,021
Geburtsgewicht (g)	1242,6 (± 937,8)	1696 (± 919,0)	0,003
Aufnahmegewicht (g)	1291 (± 953,0)	1718,6 (± 946,5)	0,005
Geburtsmodus spontan	Häufigkeit (%)		
	20,0	37,7	0,007

Liegedauer, Geburtsmodus und Anzahl der Gravida waren bei der logistischen Regression mit dem Einschlußverfahren von signifikantem Einfluss (Liegedauer: OR: 1,020 KI: 1,007 - 1,033, p=0,002, Gravida: OR: 0,333, KI: 0,188 - 0,934, p=0,037; Geburtsmodus: OR: 0,225, KI: 0,054 - 0,936, p=0,040). In der Vorwärtsselektion konnten für die Liegedauer und den Geburtsmodus signifikante Einflüsse auf die Besiedlung gefunden werden (Liegedauer: OR: 1,015 KI: 1,007 - 1,023, p<0,0005; Geburtsmodus: OR: 0,284, KI: 0,088 - 0,920, p=0,036). Außerdem waren Mütter von kolonisierten Neonaten

jünger ( $25,4 \pm 5,6$  Jahre) als Mütter von nicht besiedelten Neonaten ( $27,8 \pm 6,2$  Jahre;  $p=0,065$ ). Hinsichtlich der restlichen untersuchten Größen waren keine Unterschiede sichtbar (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A7 und A8).



**Besiedlung mit *E. coli*:** Als positiv besiedelt galten die Neugeborenen, die mindestens einmal mit *E. coli* unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Besiedelte Kinder hatten eine längere Liegedauer sowie ein geringeres Gestationsalter und geringeres Gewicht (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test, Tab. 4).

Tabelle 4: Signifikante Variable für eine Besiedlung mit *E. coli*

Merkmal	Besiedlung (n=33)	keine Besiedlung (n=103)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	93,5 (± 28,2)	71,4 (± 60,0)	0,001
Gestationsalter (Wochen)	28,2 (± 3,3)	31,5 (± 4,7)	<0,0005
Geburtsgewicht (g)	1017,7 (± 410,8)	1779,9 (± 983,8)	<0,0005
Aufnahmegewicht (g)	1075,3 (± 487,1)	1800,1 (± 1009,6)	<0,0005

Bei der logistischen Regression wurde nur bei der Vorwärtsselektion ein signifikanter Einfluss des Geburtsgewichts gefunden (OR: 0,998, KI: 0,998 - 0,999,  $p < 0,0005$ ). Mit *E. coli* besiedelte Säuglinge wurden tendenziell häufiger spontan geboren als nicht besiedelte Säuglinge (42,4% vs. 31,1%; OR: 3,179, KI: 0,925 - 10,930,  $p = 0,066$ , Einschlussverfahren). Kolonisierte Neugeborene hatten tendenziell häufiger die deutsche Nationalität und wurden häufiger in Greifswald geboren (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A9 und A10).

**Besiedlung mit *Enterococcus faecalis*:** Als positiv besiedelt galten die Neugeborenen, die mindestens einmal mit *E. faecalis* unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren

Kinder, die mit *Enterococcus faecalis* besiedelt waren, waren signifikant länger im Krankenhaus, wurden früher geboren, waren leichter, erhielten signifikant länger Muttermilch und deren Mütter waren jünger als von nicht besiedelten Kindern (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test, Tab. 5).

Tabelle 5: Signifikante Variable bei Besiedlung mit *E. faecalis*

Merkmal	Besiedlung (n=35)	keine Besiedlung (n=101)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	112,1 (± 64,9)	64,5 (± 49,8)	<0,0005
Gestationsalter (Wochen)	26,8 (± 2,5)	32,1 (± 4,4)	<0,0005
Geburtsgewicht (g)	939,1 (± 343,3)	1830,8 (± 971,9)	<0,0005
Aufnahmegewicht (g)	949,7 (± 343,8)	1858 (± 996,1)	<0,0005
Mutteralter (a)	25,4 (± 5,4)	27,9 (± 6,3)	0,038
Dauer (d) der Muttermilchernährung	45,2 (± 35,3)	27,8 (± 29,0)	0,007

Besiedelte Säuglinge hatten tendenziell häufiger eine NEC als unbesiedelte Kinder (14,3% vs. 5,9%, p=0,119).

Die log. Regression zeigte sowohl beim Einschluss- als auch beim Vorwärtsverfahren für den Geburtsort eine Signifikanz, d.h. kolonisierte Neugeborene wurden seltener in Greifswald geboren als unbesiedelte Kinder (OR: 0,026, KI: 0,003 - 0,198, p<0,0005 bzw. OR: 0,064, KI:0,014 - 0,286, p<0,005). Bei der Vorwärtsselektion waren zusätzlich das Gestationsalter und

die Anzahl der Para von Einfluss (Gestationsalter: OR: 0,591, KI:0,485 - 0,719,  $p < 0,0005$ ; Para: OR: 0,573, KI: 0,347 - 0,945,  $p = 0,029$ ).

Bezüglich der übrigen untersuchten Größen gab es keine Unterschiede (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A11 und A12).

**Besiedlung mit *Enterobacter cloacae*:** Als positiv besiedelt galten die Neugeborenen, die mindestens einmal mit *E. cloacae* unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Mit *E. cloacae* kolonisierte Neugeborene hatten ein signifikant geringeres Gestationsalter und Geburtsgewicht und signifikant seltener Fehlbildungen als nicht besiedelte Kinder (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test, Tab. 6).

Tabelle 6: Signifikante Variable bei einer Besiedlung mit *Enterobacter cloacae*

Merkmal	Besiedlung (n=20)	keine Besiedlung (n=116)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Gestationsalter (Wochen)	28,5 (± 4,3)	31,1 (± 4,5)	0,01
Geburtsgewicht (g)	1350,5 (± 1070,0)	1641,3 (± 911,8)	0,044
Fehlbildungen	Häufigkeit (%)		
	25,0	49,1	0,045

Des Weiteren wiesen kolonisierte Neugeborene bei der Aufnahme auf der Neonatalen Intensivstation tendenziell ein geringeres Gewicht auf ( $p=0,058$ ).

Das Gestationsalter hatte bei der logistischen Regression in beiden Verfahren einen signifikanten Einfluss (OR:0,601, KI:0,405 - 0,890,  $p=0,011$  bzw. OR: 0,872, KI: 0,770 - 0,986,  $p=0,029$ ).

Nur geringe und somit nicht signifikante Unterschiede wurden bei den restlichen peripartalen Faktoren gefunden. Die besiedelten Neugeborenen hatten eine längere Liegedauer ( $p=0,267$ ), etwas häufiger eine NEC ( $p=0,734$ ) und erhielten kürzer Muttermilch ( $p=0,854$ ) als nicht besiedelte Neonaten (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A13 und A14).

**Besiedlung mit *Proteus mirabilis*:** Als positiv besiedelt galten Neugeborene, die mindestens einmal mit *P. mirabilis* unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Von signifikantem Einfluss waren die Liegedauer, das Gestationsalter, das Geburts- und Aufnahmegewicht sowie die Dauer mit Muttermilchernährung (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test, Tab. 7).

Tabelle 7: Signifikante Variable bei einer Besiedlung mit *Proteus mirabilis*

Merkmal	Besiedlung (n=12)	Keine Besiedlung (n=124)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	116 (± 31,0)	73 (± 57,4)	0,001
Gestationsalter (Wochen)	26,2 (± 1,5)	31,1 (± 4,5)	<0,0005
Geburtsgewicht (g)	792,1 (± 238,4)	1677,1 (± 944,5)	<0,0005
Aufnahmegewicht (g)	792,1 (± 238,4)	1704,8 (± 966,7)	<0,0005
Dauer (d) der Muttermilchernährung	49,8 (± 36,0)	30,6 (± 30,7)	0,044

Außerdem wurden die besiedelten Neugeborenen tendenziell häufiger in Greifswald geboren.

Bei der logistischen Regression wurde bei der Vorwärtsselektion eine Signifikanz für das Gestationsalter gefunden (OR: 0,686, KI: 0,540 - 0,872, p=0,029).

Hinsichtlich der restlichen Größen wurden keine Unterschiede sichtbar (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A15 und A16).

**Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*:** Als positiv besiedelt galten Neugeborene, die mindestens einmal mit *Pseudomonas aeruginosa* unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Bei Vorkommen einer NEC lag häufiger eine Besiedlung vor (Chi-Quadrat-Test, Tab. 8). Alle anderen untersuchten Merkmale hatten keinen Einfluss.

Tabelle 8: Signifikante Variable bei einer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*

Merkm	Besiedlung (n=2)	keine Besiedlung (n=116)	p-Wert
NEC	Häufigkeit (%)		
	25	49,1	0,045

Die logistische Regression wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=2 für Kolonisation) nicht durchgeführt (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A17 und A18).

**Besiedlung mit Koagulasen negativen Staphylokokken (CoNS):** Als positiv besiedelt galten Neugeborene, die mindestens einmal mit CoNS unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Mit CoNS kolonisierte Neugeborene hatten eine signifikant längere Liegedauer, ein signifikant geringeres Gestationsalter, signifikant geringere Geburts- und Aufnahmegewichte, bekamen signifikant häufiger eine NEC und erhielten signifikant länger Muttermilch als nicht kolonisierte Kinder (Mann-Whitney- und Chi-Quadrat-Test, Tab. 9).

Tabelle 9: Signifikante Variable bei einer Besiedlung mit CoNS

Merkmal	Besiedlung (n=85)	keine Besiedlung (n=51)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	94,3 (± 61,0)	47,6 (± 331,1)	<0,0005
Gestationsalter (Wochen)	29,1 (± 4,3)	33,4 (± 3,6)	<0,0005
Geburtsgewicht (g)	1254,8 (± 810,3)	2174,2 (± 858,9)	<0,0005
Aufnahmegewicht (g)	1269,5 (± 800,4)	2215,5 (± 920,3)	<0,0005
Dauer (d) der Muttermilchernährung	37,6 (± 33,7)	23,5 (± 25,6)	0,023
NEC	Häufigkeit (%)		
	12,9	0,0	0,007

Bei der logistischen Regression wurden bei der Vorwärtsselektion Signifikanzen für die Liegedauer und das Geburtsgewicht gefunden (Liegedauer: OR:1,014, KI: 1,002 - 1,027, p=0,026; Geburtsgewicht: OR: 0,999, KI: 0,999 - 1,000, p=0,006).

Neugeborene, die mit CoNS besiedelt waren, wurden tendenziell seltener spontan geboren (29,4% vs. 41,2%,  $p=0,160$ ) und hatten tendenziell seltener Fehlbildungen (43,5% vs. 49,0%,  $p=0,534$ ) als nicht kolonisierte Kinder.

Bei den übrigen untersuchten Faktoren konnten keine Unterschiede festgestellt werden (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A19 und A20).



**Besiedlung mit vergrünenden Streptokokken:** Als positiv besiedelt galten Neugeborene, die mindestens einmal mit vergrünenden Streptokokken unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation besiedelt waren.

Besiedelte Kinder lagen länger auf der Station, wurden früher geboren und waren bei Geburt und bei der stationären Aufnahme leichter als unbesiedelte Neugeborene (Mann-Whitney-Test, Tab. 10).

Tabelle10: Signifikante Variable bei einer Besiedlung mit vergrünenden Streptokokken

Merkmal	Besiedlung (n=29)	keine Besiedlung (n=107)	p-Wert
	Mittelwert (SD)		
Liegedauer (d)	98,8 (± 69,5)	70,8 (± 51,7)	0,039
Gestationsalter (Wochen)	29,3 (± 5,1)	31,1 (± 4,4)	0,044
Geburtsgewicht (g)	1367,1 (± 993,9)	1661,6 (± 917,3)	0,035
Aufnahmegewicht (g)	1372,2 (± 969,2)	1692,6 (± 951,9)	0,035

Die Anzahl der Schwangerschaften der Mütter hatte einen signifikanten Einfluss bei der logistischen Regression in beiden Verfahren (OR: 1,805 KI: 1,016 - 3,208,  $p=0,044$  bzw. OR: 1,277, KI: 1,019 - 1,602,  $p=0,034$ ).

Bezüglich Fehlbildungen waren kolonisierte Säuglinge tendenziell häufiger betroffen als nicht kolonisierte Säuglinge (48,3% vs. 44,9%,  $p=0,743$ ).

Hinsichtlich der restlichen untersuchten Größen wurden zwischen positiver und negativer Besiedlung keine Unterschiede sichtbar (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A21 und A22).

### 2.2.3 Zusammenhang zwischen mikrobieller Besiedlung und Sepsis

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Besiedlung mit einem der nachgewiesenen Bakterien (unabhängig von der Art) und dem Auftreten einer neonatalen Sepsis gefunden werden (Tab. 11; detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabelle A23).

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Besiedlung und Sepsis

	Infektionshäufigkeit bei pos. Besiedlung in %	Infektionshäufigkeit bei neg. Besiedlung in %	p-Wert (Chi-Quadrat)
Besiedlung überhaupt	52,6	43,9	0,350
Besiedlung mit <i>K. pneumoniae</i>	54,2	49,1	0,653
Besiedlung mit <i>MSSA</i>	60,0	47,2	0,215
Besiedlung mit <i>E. coli</i>	48,5	50,5	0,841
Besiedlung mit <i>E. faecalis</i>	51,4	49,5	0,844
Besiedlung mit <i>Enterobacter cloacae</i>	40,0	51,7	0,333
Besiedlung mit <i>Proteus mirabilis</i>	58,3	49,2	0,545
Besiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50,0	50,0	1,000
Besiedlung mit Koagulase-negativen <i>Staphylokokken</i>	54,1	43,1	0,215
Besiedlung mit vergrünenden <i>Streptokokken</i>	55,2	48,6	0,530

## 2.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich für die in Tab. 13 zusammengefassten Parameter.

Tabelle. 13: Übersicht über signifikante Zusammenhänge ( Mann-Whitney-Test/Chi-Quadrat-Test und/oder logistische Regression)

Merkmal	Sepsis	Besiedlung überhaupt	Besiedlung mit <i>K. pneumoniae</i>	Besiedlung mit MSSA	Besiedlung mit <i>E. coli</i>	Besiedlung mit <i>E. faecalis</i>	Besiedlung mit <i>Enterobacter cloacae</i>	Besiedlung mit <i>Proteus mirabilis</i>	Besiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Besiedlung mit kagulasen negativen Staphylokokken	Besiedlung mit vergrünenden Streptokokken
Liegedauer	ja	Ja	ja	ja	ja	ja		ja		ja	ja
Gestationsalter		Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja		ja	ja
Geburtsgewicht		Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja		ja	ja
Aufnahmegewicht	ja	Ja	ja	ja	ja	ja		ja		ja	ja
Alter der Mutter						ja					
Anzahl Gravida				ja							ja
Anzahl Para			ja			ja					
Muttermilchtage		Ja	ja			ja		ja		ja	
Vorkommen einer NEC	ja	Ja	ja						ja	ja	
Infektion der Mutter während der SS											
Geschlecht											
Nationalität											
Geburtsmodus				ja							
Mehrlingsgeburt											
Fehlbildungen							ja				
Drogenkonsum											
Geburtsort	ja					ja					

Signifikante Zusammenhänge ergaben sich für folgende Merkmale (vgl. Tab. 13):

1. bei neonataler Sepsis: Liegedauer, Auftreten einer NEC, Geburtsort Greifswald, Aufnahmegewicht (log. Regression – für alle Merkmale)
2. bei Besiedlung überhaupt: Liegedauer, Gestationsalter, Geburtsgewicht- und Aufnahmegewicht, Vorkommen einer NEC, Muttermilchtage
3. bei *K. pneumoniae*-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegewicht, Vorkommen einer NEC, Muttermilchtage, Anzahl der vorausgegangenen Geburten
4. bei *MSSA*-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegewicht, Geburtsmodus, Anzahl der Gravida (log. Regression)

5. bei *E. coli*-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht
6. bei *E. faecalis*-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht, Muttermilchtage, Mutteralter, Geburtsort Greifswald, Anzahl der Para (log. Regression)
7. bei *Enterobacter cloacae*-Besiedlung: Gestationsalter, Geburtsgewicht, Fehlbildungen
8. bei *Proteus mirabilis* -Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht, Muttermilchtage
9. bei *Pseudomonas aeruginosa*\*-Besiedlung: Vorkommen einer NEC
10. bei CoNS-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht, Vorkommen einer NEC, Muttermilchtage
11. bei vergrünenden Streptokokken-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht, Anzahl der Gravida

\* n=2

Keine signifikanten Zusammenhänge ergaben sich für folgende Merkmale:

1. bei neonataler Sepsis: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Muttermilchtage, Mehrlingsgeburt, Geburtsmodus
2. bei Besiedlung überhaupt: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Para und Gravida, Geburtsmodus
3. bei *K. pneumoniae* -Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Gravida, Geburtsort, Geburtsmodus
4. bei *MSSA*-Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Geburtsort
5. bei *E.coli*-Besiedlung: Geschlecht, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Gravida und Para
6. bei *E. faecalis*-Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Geburtsmodus, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Gravida

7. bei *Enterobacter cloacae*-Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Gravida und Para, Geburtsmodus, Geburtsort
8. bei *Proteus mirabilis*-Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Infektion der Mutter, Geburtsmodus
9. bei *Pseudomonas aeruginosa*\*-Besiedlung: Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Gravida und Para, Geburtsmodus, Geburtsort, Muttermilchtage, Fehlbildungen
10. bei CoNS-Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Anzahl der Gravida und Para, Geburtsmodus
11. bei vergrünenden Streptokokken -Besiedlung: Geschlecht, Nationalität, Drogenkonsum der Mutter, Mutteralter, Mehrlingsgeburt, Infektion der Mutter, Geburtsmodus, Muttermilchtage

\* n=2

Trends ergaben sich für folgende Merkmale:

1. Bei neonataler Sepsis: Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht, Infektion der Mutter, Fehlbildungen
2. bei Besiedlung überhaupt: Fehlbildungen, Geburtsort
3. bei *K. pneumoniae*-Besiedlung: Fehlbildungen
4. bei *MSSA*-Besiedlung: Fehlbildungen, Vorkommen einer NEC, Mutteralter, Anzahl der Para, Muttermilchtage
5. bei *E.coli*-Besiedlung: Fehlbildungen, Vorkommen einer NEC, Muttermilchtage, Nationalität, Geburtsmodus, Geburtsort
6. bei *E.faecalis*-Besiedlung: Fehlbildungen, Vorkommen einer NEC
7. bei *Enterobacter cloacae*-Besiedlung: Vorkommen einer NEC, Muttermilchtage, Liegedauer
8. bei *Proteus mirabilis* -Besiedlung: Fehlbildungen, Vorkommen einer NEC, Anzahl der Gravida und Para, Mehrlingsgeburt, Geburtsort
9. bei *Pseudomonas aeruginosa*\*-Besiedlung: Liegedauer, Gestationsalter, Geburts- und Aufnahmegegewicht, Geschlecht

10. bei CoNS-Besiedlung: Fehlbildungen, Geburtsort
  11. bei vergrünenden Streptokokken-Besiedlung: Fehlbildungen, Vorkommen einer NEC, Anzahl der Para, Geburtsort
  12. für den Zusammenhang zwischen Besiedlung und Infektion:
    - die Besiedlung mit *K. pneumoniae*, *MSSA*, *E. faecalis*, *Proteus mirabilis*, CoNS und vergrünenden Streptokokken war häufiger bei neonataler Sepsis
    - die Besiedlung mit *E. coli* und *Enterobacter cloacae* war seltener bei neonataler Sepsis
- \* n=2

### 2.3 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die bakterielle Besiedlung von Neugeborenen von peripartalen Faktoren beeinflusst wird und ob die Besiedlung im Zusammenhang mit dem Auftreten einer nosokomialen Sepsis steht.

**Einflussfaktoren für eine Besiedlung:** Es konnte gezeigt werden, dass besiedelte Kinder signifikant länger stationär auf der Neo-ITS behandelt wurden als nicht besiedelte Neugeborene ( $93,3 \pm 59,2$  Tage vs.  $38,6 \pm 23,2$  Tage; OR: 1,026). In einer Studie von Navarro et al. (2011) wurde eine Liegedauer, die eine Woche überschreitet, als Hauptrisikofaktor (OR: 2,1) für eine bakterielle Kolonisation beschrieben. Goldmann et al. (1978) konnten einen Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und intestinaler Besiedlung nachweisen. Es waren 2% der Neugeborenen bei der Aufnahme kolonisiert, 60% nach 15 Tagen und 91% nach 30 Tagen Liegedauer. Als ursächlich wurde die mit der längeren Liegedauer verbundene längere Exposition gegenüber der Krankenhausflora diskutiert. Des Weiteren könnten der verringerte mütterliche Kontakt, der verzögerte Kostaufbau und Antibiotikatherapien eine kausale Rolle für die Besiedlung von Neugeborenen spielen (Goldmann 1989).

Eine lange Liegedauer geht in den meisten Fällen mit geringem Gestationsalter und geringem Geburts- bzw. Aufnahmegewicht einher (Polin u. Saiman 2003). Je kleiner die Kinder geboren werden, desto länger bleiben sie stationär. In der Regel bleiben gesunde Neugeborene < 2500g bis zum Erreichen des Gewichts

von 2500g stationär. Kommen Faktoren wie Atemschwierigkeiten oder Fehlbildungen, die operativ versorgt werden müssen, hinzu, verlängert sich die Liegedauer. Daher ist ein Zusammenhang zwischen der Kolonisation von Neugeborenen auf der Neo-ITS mit dem Gestationsalter und Geburtsgewicht zu erwarten.

In der vorliegenden Untersuchung waren nicht besiedelte Neugeborene fast doppelt so schwer und 5,6 Wochen später geboren als besiedelte Säuglinge (1248,6g vs. 2418,8g Geburtsgewicht und 29,0 vs. 34,6 Gestationswochen,  $p = 0,0004$ ). Graham et al. (1976) ermittelten, dass Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht mit mehr Gram-negativen und weniger Gram-positiven Bakterien im Rachen und am Nabel besiedelt waren, was von Goldmann et al. (1978) nicht bestätigt werden konnte. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Besiedlung mit Gram-negativen und Gram-positiven Bakterien wurde in der vorliegenden Arbeit eine Nachuntersuchung durchgeführt. Hierzu wurden Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken als Gram-positive und alle anderen nachgewiesenen Bakterien als Gram-negative Erreger zusammengefasst. Es zeigte sich, dass 68 Neonaten (50%) mit Gram-negativen und 91 Säuglinge (66,9%) mit Gram-positiven Bakterien besiedelt waren. Bei einer Kolonisation mit Gram-negativen Erregern waren die Kinder bei der Geburt durchschnittlich 1106g schwer und in der 28,3SSW geboren, während nicht besiedelte Säuglinge in der 33,3SSW mit einem Gewicht von 2089,7g geboren wurden (jeweils  $p < 0,0004$ ). Für eine Besiedlung mit Gram-positiven Bakterien sah es ähnlich aus (1239,4g vs. 2331,1g und 29,0SSW vs. 34,2SSW bei positiver bzw. fehlender Kolonisation,  $p < 0,0004$ ). Damit waren Säuglinge mit einem geringen Gestationsalter und Geburtsgewicht eher gefährdet, nicht nur mit Gram-positiven, sondern auch mit Gram-negativen Bakterien besiedelt zu werden (detaillierte Auflistung der Daten siehe Anhang in Tabellen A24- A27).

Weiterhin erhielten besiedelte Neugeborene im Durchschnitt 38,6 ( $\pm 33,9$ ) Tage Muttermilch, während unbesiedelte Kinder nur 17,9 ( $\pm 18,9$ ) Tage lang pasteurisierte Muttermilch erhielten. Fehler in der Milchaufbereitung können zu Erregerverbreitung und Infektionen führen. Gras- Le Guen et al. (2003) berichteten von einem mit Pseudomonaden verunreinigten Pasteurisierungapparat.

Es ist überraschend, dass Muttermilch in der vorliegenden Arbeit, je länger sie gegeben wurde, eine Gefahr für eine Besiedlung darstellt. Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis dürfte in der langen Liegedauer liegen. Kolonisierte Säuglinge haben eine längere Liegedauer als unbesiedelte Kinder und bekommen möglicherweise dadurch länger Muttermilch, so dass die Muttermilch per se kein Risikofaktor ist. Diesem Sachverhalt müsste in einer weiterführenden Untersuchung weiter nachgegangen werden. Von der WHO (2013) und anderen Autoren wird Muttermilch als beste Nahrung für Neugeborene empfohlen (Ronnestad et al. 2005; Simon et al. 2007; Sisk et al. 2007). Yoshioka et al. (1983) konnten nachweisen, dass Säuglinge, die Muttermilch erhalten, mehr Bifidobakterien und weniger Enterobacteriaceae im Darm haben als mit Formelnahrung ernährte Kinder. Diese Zusammensetzung der Darmflora unterdrückt das Wachstum von Coliformen und anderen potentiell pathogenen Erregern und könnte damit die Inzidenz von Infektionen mit diesen Bakterien senken (Yoshioka et al. 1983).

**Einflussfaktoren auf die Artenzusammensetzung der Besiedlung:** Werden die Erreger nach Bakterienart aufgeschlüsselt, sind die bereits genannten peripartalen Variablen (lange Liegedauer, geringes Gestationsalter und ein geringes Geburts- bzw. Aufnahmegegewicht) Risikofaktoren für die Kolonisation mit *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, CoNS und vergrünende Streptokokken. Ein geringes Gestationsalter und Geburtsgewicht allein sind Risikofaktoren für eine *E. cloacae* Besiedlung. Lediglich für eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* waren die Liegedauer, das Gestationsalter und das Geburtsgewicht keine Risikofaktoren. Ein möglicher Grund hierfür ist die geringe Fallzahl für das Vorkommen einer Pseudomonaden-Besiedlung (n = 2).

Es gibt nur wenige Arbeiten, die sich mit Risikofaktoren für eine Kolonisation mit einzelnen Bakterienarten beschäftigen. Graham et al. (2002) konnten zeigen, dass eine lange Liegedauer ein Risikofaktor für die Kolonisation mit MSSA ist. Maraga et al. (2011) beschreiben einen Zusammenhang zwischen langer Liegedauer, geringem Gestationsalter, geringem Geburtsgewicht und Besiedlung mit MRSA.



Unsere Daten zur zunehmenden Besiedlung mit *K. pneumoniae* bei langer Liegedauer wurden z.B. von Pessoa-Silva et al. (2003) in analoger Weise gefunden. In dieser Studie handelte es sich allerdings um ESBL-bildende *K. pneumoniae*. Neben der langen Liegedauer identifizierten Pessoa-Silva et al. als weiteren Risikofaktor für die ESBL- bildende *K. pneumoniae*-Besiedlung die antibiotische Therapie mit Cephalosporinen und Aminoglykosiden. Linkin et al. (2004) beschrieben ebenfalls eine Antibiose mit Cephalosporinen der 3.Generation und ein geringes Gestationsalter als Risikofaktoren für eine Kolonisation mit ESBL-bildende Enterobacteriaceae.

In der vorliegenden Arbeit konnten keine multiresistenten Bakterienstämme berücksichtigt werden, weil sie nicht in der Studienpopulation auf der Neo-ITS vorgekommen waren.

**Muttermilch und Besiedlung:** Die mit längerer Muttermilchgabe zunehmende Besiedlung mit *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* und CoNS ist vermutlich durch die längere Aufenthaltsdauer zu erklären und nicht als Kontamination durch die Milch, weil der hygienische Umgang mit Milch in Form einer Standardarbeitsanweisung detailliert geregelt ist und die Milch mikrobiologisch überwacht wird (Küster et al. 2012).

**NEC:** Die NEC ist ein Krankheitsbild mit multifaktorieller Genese. Zur NEC gehören ein unreifer Verdauungstrakt, gastrointestinale Ischämie, übermäßig viele Darmbakterien und eine frühe orale Ernährung insbesondere durch Flaschennahrung (Moore 1999). In unserer Arbeit entwickelten nur besiedelte Säuglinge eine NEC. Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass es sich in unserer Arbeit größtenteils um Gram-negative Erreger handelte und diese physiologischerweise den Darm kolonisieren. Dazu gehören *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* und *P. aeruginosa*. In der aktuellen Studienlage werden v.a. Gram-negative Bakterien als mögliche Ursache der NEC diskutiert (Moore 1999; Krediet et al. 2003). Andererseits gibt es einige Arbeiten, die Gram-positive Bakterien für einen möglichen Auslöser der NEC halten. So wurden von Hallstrom et al. (2004) häufiger Enterokokken im Darm bei Patienten mit NEC gefunden. Toxinbildende Stämme von *S. aureus* wurde ebenfalls als Ausgangspunkt einer NEC beschrieben (Engum u. Grosfeld 1998).

Die an NEC erkrankten Neonaten waren häufiger mit Klebsiellen, Pseudomonaden und koagulasenegativen Staphylokokken besiedelt. Nach Krediet et al. (2003) ist eine Kolonisation mit *K. pneumoniae* ein Risikofaktor für das Auftreten einer NEC. Allerdings war in dieser Studie auch eine *E. coli*-Besiedlung mit dem Auftreten der NEC assoziiert. Die Rolle von übermäßigem *E. coli*-Wachstum im Darm konnten wir nicht bewerten, da dieses nicht untersucht wurde. Unsere Daten bestätigen einen Zusammenhang zwischen NEC und Kolonisation von Rachen und Nabel, was bisher nicht publiziert wurde. Allerdings zeigt sich bei unseren Untersuchungen, dass nicht *E. coli*, sondern andere Enterobacteriaceae und CoNS mit der NEC assoziiert waren, wobei die Bedeutung von Darm- und Hautflora wesentlich erscheint. Der fehlende Zusammenhang mit Enterobacterspezies dürfte auf der geringen Nachweisfrequenz in unserer Studie beruhen. Zwar haben mit *E. coli* besiedelte Neugeborene häufiger eine NEC entwickelt, eine Signifikanz zu nicht besiedelten Neonaten bestand aber nicht. 12,1% der mit *E. coli* kolonisierten und 6,8% der nicht mit *E. coli* kolonisierten Säuglinge bekamen eine NEC. Die Besiedlung mit *E. cloacae* bzw. *P. mirabilis* korrelierte nicht mit dem Auftreten einer NEC. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass in unserer Studie nur Abstriche von Rachen und Nabel berücksichtigt werden. Eventuell hätten Rektalabstriche zu einem anderen Ergebnis geführt, da Enterobacteriaceae überwiegend im Darm lokalisiert sind.

In der Literatur werden weitere Bakterien und Viren diskutiert, die mit dem Vorkommen der NEC assoziiert zu sein scheinen. Dazu gehören neben *K. pneumoniae* und *E. coli* Clostridien, Pseudomonaden, CoNS, MSSA und Rotaviren (Rotbart et al. 1988; Scheifele 1990; Moore 1999). In der vorliegenden Arbeit waren Pseudomonaden und CoNS ebenfalls signifikant mit einer NEC assoziiert. Allerdings ist die Fallzahl für *P. aeruginosa* in dieser Studie zu klein (n=2), so dass das Ergebnis nicht aussagekräftig ist. Um ein eindeutigeres Ergebnis zu erzielen, müsste eine erneute Studie mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden.

**Fehlbildung und Sepsis:** In der vorliegenden Arbeit entwickelten Säuglinge mit einer Fehlbildung häufiger eine Sepsis als Kinder ohne Fehlbildung. Als Fehlbildung wurden alle Malformitäten gezählt, die in den Patientenakten zu

finden waren. Sie umfassten schwere Fehlbildungen wie Gastroschisis, Omphalozelen oder Spina bifida mit Hydrocephalus, die teilweise operativ versorgt werden mussten. Aber auch leichte Fehlbildungen wie Hypospadie oder Tränennasengangsstenose, die keiner Intervention bedurften, wurden eingeschlossen.

Hadzimuratovic et al. (2010) fanden analog, dass Kinder mit angeborenem Herzfehler häufiger eine Sepsis entwickeln als Kinder ohne Herzfehler. Mögliche Ursachen dafür sind eine lange Liegedauer und das Vorhandensein von Devices.

Säuglinge, die in der vorliegenden Arbeit eine Sepsis entwickelten, wiesen ebenfalls eine längere Liegedauer auf als Kinder ohne Sepsis. Da Devices in unserer Studie allerdings nicht berücksichtigt wurden, kann keine Aussage zu einer möglichen Assoziation von Devices zu Sepsis bzw. Kolonisation getroffen werden. Um diesen Punkt zu überprüfen, müssten in einer weiterführenden Arbeit zusätzlich Devices in die Liste der peripartalen Variablen aufgenommen und hinsichtlich ihres Risikos überprüft werden.

Für eine bakterielle Kolonisation (außer mit *E. cloacae*) sind Fehlbildungen kein signifikanter Risikofaktor. Neugeborene mit einer Fehlbildung waren zwar häufiger mit *S. aureus* und vergrünenden Streptokokken besiedelt, aber der Unterschied zu Kindern, die keine Fehlbildung haben, war nicht signifikant. Erwartet wurde, dass Fehlbildungen eine häufigere Besiedlung v.a. mit Bakterien der Hautflora hervorrufen, weil Malformitäten mit einer höheren Anzahl invasiver Maßnahmen (Operationen, ZVK, maschinelle Beatmung) einhergehen. Insbesondere ist ein Zusammenhang von Fehlbildungen mit der Besiedlung von CoNS zu erwarten, von denen bekannt ist, dass sie Biofilme auf Devices bilden können (Cronin et al. 1990; Polin u. Saiman 2003), und damit nur schwer antibiotisch zu therapieren sind. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer CoNS-Besiedlung und dem Vorkommen von Fehlbildungen gefunden werden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Abstriche nur aus dem Rachen und vom Nabel genommen wurden. Mikrobiologische Ergebnisse von Katheterspitzen oder Tuben lagen nicht vor. Daher kann es durchaus sein, dass auf diesen Devices mehr CoNS bzw.

Bakterien der Hautflora vorhanden waren, als sie beispielsweise im Rachen nachgewiesen wurden.

Insgesamt ist das Ergebnis, dass Fehlbildungen ein Risikofaktor für eine Sepsis, aber nicht für eine Kolonisation darstellt, überraschend. Dieser Fakt widerspricht der These, dass es zuerst zu einer Besiedlung und danach zu einer Sepsis kommt. Erwartet wurde, dass Fehlbildungen einen Risikofaktor für eine Kolonisation und nachfolgend für eine Infektion sind.

**Liegedauer und Sepsis:** Eine lange Liegedauer ist ein peripartaler Risikofaktor für eine Sepsis auf der Neo-ITS. Die Liegedauer als Risikofaktor für eine nosokomiale Sepsis bei Neugeborenen ist bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Freeman et al. 1990; Mireya et al. 2007). Stoll et al. (2002) beschreiben eine Durchschnittsliegedauer bei infizierten Kindern von 79 Tagen im Gegensatz zu 60 Tagen bei nicht infizierten Kindern. In der vorliegenden Arbeit war der Unterschied sogar noch größer (98,5 Tagen vs. 57,7 Tagen).

**NEC und Sepsis:** Das Auftreten einer NEC ist als Risikofaktor für eine Sepsis bekannt (Moro et al. 1996; Stoll et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit entwickelten ausschließlich Neugeborene aus der Infektionsgruppe eine NEC. Bei 16,2% aller Sepsis-Kinder war eine NEC nachgewiesen worden. Das könnte möglicherweise damit erklärbar sein, dass die NEC ein infektiöses Krankheitsbild ist und daher mit einer Sepsis einhergehen kann; vielleicht ist sogar eine Unterscheidung zwischen beiden Infektionen auch nicht möglich.

**Gestationsalter sowie Geburtsgewicht und Sepsis:** Überraschenderweise konnte im Gegensatz zur Besiedlung für diese Merkmale kein Einfluss festgestellt werden. Im Durchschnitt waren die Neugeborenen mit einer Sepsis zwar leichter bei der Geburt und wurden insgesamt etwas früher geboren als Säuglinge, die keine Sepsis hatten, aber der Unterschied war nicht signifikant. Das würde bedeuten, dass diese Faktoren zwar mit einer bakteriellen Besiedlung, nicht aber mit dem Auftreten einer Sepsis korrelieren. Dadurch würde die Bedeutung einer bakteriellen Besiedlung als Infektionsrisiko relativiert werden.

In der aktuellen Studienlage wird ein geringes Geburtsgewicht aufgrund eines geringen Gestationsalters als Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer nosokomialen Sepsis bei Neugeborenen beschrieben (Hemming et al. 1976; Goldmann et al. 1981; Moro et al. 1996; Brodie et al. 2000; Stoll et al. 2002; Auriti et al. 2003; Mireya et al. 2007; Faust et al. 2011). In diesen Arbeiten wurden das Geburtsgewicht bzw. das Gestationsalter in Kategorien eingeteilt. Dabei zeigte sich, dass Kinder mit einem Gewicht < 1000g bzw. < 1500g ein höheres Sepsisrisiko haben als schwerere Kinder. Ähnliches gilt für das Gestationsalter. Eine Geburt vor der vollendeten 32.SSW geht laut Studienlage mit einem erhöhten Sepsisrisiko einher.

Bei der Literaturrecherche wurde keine Studie gefunden, in der ein geringes Geburtsgewicht bzw. ein geringes Gestationsalter kein Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis in der Neo-ITS war. Vielmehr wurde von vielen Autoren das Geburtsgewicht als Einschlusskriterium für ihre Studien verwendet. Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g werden als VLBW (very low birthweight) bezeichnet. Stoll et al. (2002) schlossen beispielsweise in ihrer Arbeit ausschließlich diese Patientengruppe als Studienpopulation ein. In unserer Arbeit musste aufgrund der geringen Fallzahl auf eine Einteilung nach dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter verzichtet werden.

Das Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit bestand darin, einen Zusammenhang zwischen bakterieller Kolonisation und dem Auftreten einer nosokomialen Sepsis zu untersuchen, was von besonderer Bedeutung für den Einsatz präventiver Maßnahmen ist. Aus der Literatur ist bekannt, dass Neugeborene, die abnorm kolonisiert sind, ein höheres Risiko für eine Infektion besitzen (Sprunt et al. 1978). Als abnorme Flora wurde in diesem Fall eine Besiedlung mit Gram-negativen Bakterien, *S. aureus* und *S. epidermidis* bezeichnet. In unserer Arbeit konnte jedoch beim Auftreten dieser und weiterer Bakterienspecies kein Zusammenhang zwischen einer Besiedlung (unabhängig von der Erregerart) und dem Auftreten einer Sepsis gefunden werden. Die Kolonisation der Neugeborenen stellte somit kein Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis dar. Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis ist die geringe Fallzahl der Studie. Da nur 136 Fälle eingeschlossen werden konnten, davon eine Hälfte mit Sepsis, reduziert sich bei Berücksichtigung einzelner

Bakterienspecies die Fallzahl so weit, dass keine validen Ergebnisse zu erwarten sind. Damit konnte die in der Literatur beschriebene These „erst Besiedlung dann Infektion“ nicht bestätigt werden. Boo et al. (2005) beschreiben, dass fast alle Neugeborenen mit einer *K. pneumoniae* -Sepsis vorher bzw. gleichzeitig mit diesem Erreger besiedelt waren (5 bzw. 3 von 9 Fällen, entspricht 89%). In unserer vorliegenden Arbeit waren es 10 von 13 Fällen (77%). Eine mögliche Ursache für diese Abweichung ist das unterschiedliche Patientenkollektiv. Boo et al. schlossen nur Neugeborene in ihre Studie ein, die jünger als 28 Lebensstage waren und positiv mit ESBL-bildende *K. pneumoniae* im Rektum kolonisiert waren. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen alle Patienten der Neo-ITS eingeschlossen, die die Sepsiskriterien erfüllten (gleichzeitige Erhöhung von CRP- und IL-6 nach vollendeten 72 Lebensstunden). Somit lag die Fokussierung primär auf der Infektion und sekundär auf der Besiedlung, während Boo et al. umgekehrt vorgehen. Graham et al. (2002) unterschieden in ihrer Arbeit nicht zwischen Kolonisation und Infektion mit *MSSA*. In ihrer Studie wurden alle Neugeborenen zur Studienpopulation dazu gezählt, die positiv mit *MSSA* besiedelt oder infiziert waren. Anderson et al. (2008) schlossen ebenfalls alle mit multiresistenten Enterobacteriaceae infizierten und kolonisierten Säuglinge in ihre Studienpopulation ein. Allerdings stellten sie Kolonisation und Infektion getrennt voneinander bzw. im Verhältnis zueinander dar. Damit unterscheidet sich auch diese Studienpopulation von der in der vorliegenden Arbeit.

Die KRINKO-Empfehlung zum mikrobiologischen Screening zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (Simon et al. 2007; Simon 2012) kann durch die vorliegenden Daten nicht erhärtet werden, weil aufgrund der geringen Fallzahlen keine Unterscheidung des Geburtsgewichts in kleiner bzw. größer 1500g vorgenommen werden konnte. Weiterhin ist das empfohlene mikrobiologische Screening auf solche multiresistenten Infektionserreger indiziert, die meist den Nasopharynx und den Gastrointestinaltrakt besiedeln, um ggf. frühzeitig eine kalkulierte Infektionstherapie einleiten zu können. Unsere untersuchten Screeningabstriche bezogen sich nicht ausschließlich auf multiresistente Bakterien, sondern erfassten alle vorhandenen Erreger aus Rachen und Nabel.

Die oben genannte KRINKO-Empfehlung wurde 2007 publiziert (Simon et al.2007). Die in dieser Arbeit erfassten Hygieneabstriche stammen aus den Jahren 2003-2006, so dass die Vorgehensweise zum routinemäßigen mikrobiologischen Monitoring nicht mit den KRINKO-Empfehlungen übereinstimmen. Damit bedeuten die in dieser Arbeit routinemäßig durchgeführten Abstriche keinen direkt-infektiologischen Vorteil.

## **2.4 Zusammenfassung und Abstract**

### **2.4.1 Zusammenfassung**

Nosokomiale Infektionen, insbesondere die nosokomiale Sepsis, spielen auf der neonatologischen Intensivstation eine große Rolle, weil sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind. Da die Diagnosestellung bei Neonaten, insbesondere bei Frühgeborenen, schwierig ist, ist die Prävention der nosokomialen Sepsis äußerst wichtig. Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Analyse, ob es Risikofaktoren für eine mikrobiologische Kolonisation und dem Auftreten einer neonatalen Sepsis gibt und ob eine bakterielle Besiedlung der Neonaten mit dem Entstehen einer neonatalen Sepsis einhergeht.

Zu diesem Zweck wurden in einem Zeitraum von 32 Monaten (2003-2006) alle Neonaten auf der Neo-ITS der Universitätsmedizin Greifswald, die den Kriterien für eine nosokomiale Sepsis entsprachen, in dieser Arbeit eingeschlossen (n=68). Um die erhobenen Daten dieser Kinder vergleichen zu können, wurden ebenfalls 68 Kinder, die keine Sepsis hatten, aus diesem Zeitraum nach entsprechenden Kriterien als Kontrollgruppe berücksichtigt, so dass die Gesamtfallzahl für diese Arbeit 136 betrug. Von den 136 Säuglingen wurden verschiedene peripartale Faktoren, wie beispielsweise Liegedauer, Geburtsgewicht, Mutteralter bei der Geburt, Geburtsort etc. erfasst. Zusätzlich kamen Ergebnisse eines routinemäßigen mikrobiologischen Monitorings hinzu. Die erhobenen Daten wurden mit SPSS ausgewertet.

Im Ergebnis zeigten sich eine lange Liegedauer, ein geringes Aufnahmegewicht, das Vorkommen einer NEC und der Geburtsort Greifswald als signifikante Risikofaktoren für eine neonatale Sepsis. Ein weiterer tendenziell

begünstigender Faktor für das Entstehen einer Sepsis war das Vorkommen von Fehlbildungen ( $p=0,06$ ). Für eine mikrobiologische Kolonisation sind ebenfalls eine lange Liegedauer, ein geringes Geburts- bzw. Aufnahme-gewicht und das Vorkommen einer NEC Risikofaktoren. Zusätzlich konnten auch geringes Gestationsalter und längere Dauer der Muttermilchernährung als begünstigende Faktoren für eine Besiedlung der Neonaten bestimmt werden. Nach Unterteilung der Kolonisation in einzelne Bakterien-species ergaben sich ähnliche Risikofaktoren. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer Kolonisation und einer neonatalen Sepsis, d. h. eine Kolonisation unabhängig von der Bakterien-species stellt kein Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis dar.

In der vorliegenden Arbeit konnten verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten einer neonatalen Sepsis und für die Besiedlung der Neonaten identifiziert werden, die bereits in der Literatur beschrieben wurden wie lange Liegedauer, geringes Geburtsgewicht, Fehlbildungen und NEC. Nach aktueller Studienlage korreliert auch ein geringes Gestationsalter mit dem Auftreten einer Sepsis, was in unserer Arbeit nicht bewiesen werden konnte. Da ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Kolonisation und dem Entstehen einer neonatalen Sepsis gefunden wurde, bedeuten die in dieser Arbeit routinemäßig durchgeführten mikrobiologischen Abstriche keinen direkt-infektiologischen Vorteil.

#### **2.4.2 Abstract**

Nosocomial infections, in particular nosocomial sepsis, play a major role at the NICU, because they are related with a high risk of morbidity and mortality. The diagnosis of sepsis in newborn, especially premature infants, is difficult, the prevention of sepsis is therefore very important. This study is concerned with the analysis, if there are risk factors for microbiological colonization and the incidence of neonatal sepsis and if a bacterial colonization of neonates is combined with the onset of neonatal sepsis.

For this purpose all neonates of the NICU of the University Medicine Greifswald over a period of 32 months (2003-2006), which met the criteria for nosocomial sepsis, were included in this study ( $n=68$ ). To be able to compare the data of these neonates, 68 newborn, which had no sepsis at the same period, were



considered as a control group with appropriate criteria. The total number of cases for this study amounted to 136. Of these 136 neonates multiple peripartal risk factors, such as length of stay, birth weight, age of mother to the date of birth, birthplace etc. were collected. Additionally results of routinely microbiological monitoring were included. The collected data were statistically evaluated with SPSS.

As a result a long stay at the NICU, a low weight at admittance, the incidence of a necrotising enterocolitis and the birthplace Greifswald could be identified as significant risk factors for a neonatal sepsis. Another by trend primitive factor for development of a sepsis was the occurrence of malformations. A long stay at the NICU, a low birth- and admittance-weight and the incidence of a necrotising enterocolitis were also risk factors for a microbiological colonization. A low gestational age and longer application of breast milk were further primitive factors for colonization of neonates. After classification between different bacteria species similar risk factors could be identified. There was no relationship between colonization and a neonatal sepsis, so colonization, independent of the bacteria species, was not a risk factor for the occurrence of a sepsis.

In this study different risk factors for the incidence of a neonatal sepsis and the colonization of neonates could be identified, which were already described in the literature, such as long hospitalization, low birth weight, malformations and necrotising enterocolitis. According to current studies a low gestational age correlates with the occurrence of a sepsis, this could not be proven in our study. There was also no relationship between a bacterial colonization and the incidence of a neonatal sepsis, so that the in our study routinely executed microbiological swabs didn't show a direct-infectiological advantage.

### 3. Literaturverzeichnis

1. Anderson B, Nicholas S, Sprague B, Campos J, Short B, Singh N. Molecular and descriptive epidemiology of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in hospitalized infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(3): 250-5.
2. Archibald LK, Corl A, Shah B, Schulte M, Arduino MJ, Aguero S, Fisher DJ, Stechenberg BW, Banerjee SN, Jarvis WR. *Serratia marcescens* outbreak associated with extrinsic contamination of 1% chlorxylenol soap. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(10): 704-9.
3. Assadian O, Kramer A. Antiseptik. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Stuttgart: Thieme, 208-254.
4. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect* 2003; 53(1): 25-30.
5. Boo NY, Ng SF, Lim VK. A case-control study of risk factors associated with rectal colonization of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella* sp. in newborn infants. *J Hosp Infect* 2005; 61(1): 68-74.
6. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davies RB, Richardson DK. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(1): 56-65.
7. Cronin WA, Germanson TP, Donowitz LG. Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11(6): 301-8.
8. Daschner F. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*, 2th ed. Berlin: Springer; 1996; 469-485
9. Davies HD, Jones EL, Sheng RY, Leslie B, Matlow AG, Gold R. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(5): 349-54.
10. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998; 132(2): 295-9.

11. Donowitz LG, Marsik FJ, Fisher KA, Wenzel RP. Contaminated breast milk: A source of Klebsiella bacteremia in a newborn intensive care unit. *Rev Infect Dis* 1981; 3(4): 716-20
12. Drews MB, Ludwig AC, Leititis JU, Daschner FD. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1995; 30(1): 65-72.
13. Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10(2): 123-30.
14. Faust K, Goepel W, Herting E, Haertel C. Sepsis bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht - Epidemiologie, Risikofaktoren und Präventionsstrategien. *Chemotherapie Journal* 2011; 20.1-8.
15. Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L. Endemic Pseudomonas aeruginosa infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med* 2000; 343(10): 695-700.
16. Freeman J, Platt R, Epstein MF, Smith NE, Sidebottom DG, Goldmann DA. Birth weight and length of stay as determinants of nosocomial coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care unit populations: potential for confounding. *Am J Epidemiol* 1990; 132(6): 1130-40.
17. Gastmeier P, Geffers C, Rüden H, Daschner F, Kramer M, Mielke M, Nassauer A. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2001: Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung §23 IFSG). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz* 44:523-536.
18. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Rüden H. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect* 2004; 57(2): 126-31.
19. Gastmeier P, Dettenkofer M, Mielke M. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC Definitionen), 7. Auflage. NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen, RKI; 2011; 46-48

20. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996; 98(3): 357-61.
21. Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr* 1978; 93(2): 288-93.
22. Goldmann DA, Durbin WA Jr, Freemann J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981; 144(5): 449-59.
23. Goldmann DA. Prevention and management of neonatal infections. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3(4): 779-813.
24. Goldmann DA, Pier GB. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6(2): 176-92.
25. Graham JM, Taylor J, Davies PA. Some aspects of bacterial colonization in ill-, low-birth-weight and normal newborns. In: Stern L, Friis-Hansen B, Kildeberg P. *Intensive care in the newborn*. New York: Masson; 1976; 59-72
26. Graham PL 3rd, Morel AS, Zhou J, Wu F, Della-Latta P, Rubenstein D, Saiman L. Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(11): 677-82.
27. Gras-Le Guen DL, Debillon T, Gournay V, Espaze E, Roze JC. Contamination of a milk bank pasteuriser causing a *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a neonatal Intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal* 2003; 88(5): 434-435.
28. Hadzimuratovic E, Dinarevic SM, Hadzimuratovic A. Sepsis in premature newborns with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2010; 5(5): 435-8.
29. Haley RW, Bregman DA. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. *J Infect Dis* 1982; 145(6): 875-85.
30. Hallstrom M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(6): 463-70.
31. Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983; 102(3): 419-25.

32. Hart CA. Klebsiellae and neonates. *J Hosp Infect* 1993; 23(2): 83-6.
33. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(9): 598-603.
34. Hemming VG, Overall JC Jr, Britt MR. Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance. *N Engl J Med* 1976; 294(24): 1310-6.
35. Hwang JH, Choi CW, Chang YS, Choe YH, Park WS, Shin SM, Lee M, Lee SI. The efficacy of clinical strategies to reduce nosocomial sepsis in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2005; 20(2): 177-81.
36. Jarvis WR, Gaynes RP, Horan TC, Alonso-Echanove J, Emori TG, Fridkin SK, Lawton RM, Richards MJ, Wright GC, Culver DH, Abshire JP, Edwards JR, Henderson TS, Peavy GE, Tolson JS, Wages JT. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am J Infect Control* 1998; 26(5): 522-533.
37. Kanto WP Jr, Wilson R, Ricketts RR. Management and outcome of necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24(2): 79-82.
38. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000; 106(6): 1387-90.
39. Kasian GF, Elash JH, Tan LK. Bacteriologic surveillance of indwelling urinary catheters in pediatric intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988; 16(7): 679-82.
40. Krediet TG, van Lelyveld N, Vijbrief DC, Brouwers HA, Kramer WL, Fleer A, Gerards LJ. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment. *Acta Paediatr* 2003; 92(10): 1180-2.
41. Küster H, Ryll S, Haak J, Beyersdorff A, Kramer A. Umgang mit Muttermilch und Frauenmilchspenden. In: Kramer A, Assadian O, Exner M, Hübner NO, Simon A (Hrsg) *Krankenhaus- und Praxishygiene*. Elsevier Urban Fischer, München, 2012, Online-Version.
42. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature reviews Immunology* 2007; 7: 379-390.

43. Linkin DR, Fishman NO, Patel JB, Merrill JD, Lautenbach E. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(9): 781-3.
44. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16(4): 342-9.
45. Long SS, Swenson RM. Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants." *J Pediatr* 1977; 91(2): 298-301.
46. Maherzi M, Guignard JP, Torrado A. Urinary tract infection in high-risk newborn infants. *Pediatrics* 1978; 62(4): 521-3.
47. Maraqa NF, Aigbivbalu L, Masnita-Iusan C, Wludyka P, Shareef Z, Bailey C, Rathor MH. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among infants at a level III neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2011; 39(1): 35-41.
48. Marcy SM, Overturf, GD. Focal bacterial infections. In: Remington, JS, Klein, JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995; 935-979
49. Mayhall CG, Lamb VA, Bitar CM, Miller KB, Furse EY, Kirkpatrick BV, Markowitz SM, Veazey JM Jr, Macrina FL. Nosocomial klebsiella infection in a neonatal unit: identification of risk factors for gastrointestinal colonization. *Infect Control* 1980; 1(4): 239-46.
50. Moore DL. Nosocomial Infections in Newborn Nurseries and Neonatal Intensive Care Units. In: Mayhall, C G. *Hospital Epidemiology and Infection control*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999; 665-693.
51. McNeeley DF, Saint-Louis F, Noel GJ. Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(9): 800-5.
52. Millar MR, Keyworth N, Lincoln C, King B, Congdon P. Methicillin-resistant' *Staphylococcus aureus* in a regional neonatology unit. *J Hosp Infect* 1987; 10(2): 187-97.
53. Mireya UA, Marti PO, Xavier KV, Cristina LO, Miguel MM, Magda CM. Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2007; 54 (3): 212-220

54. Moffat HL, Allan D, Williams T. Survival and dissemination of bacteria in nebulizers and incubators. *Am J Dis Child* 1967; 114: 13-20.
55. Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996; 155(4): 315-22.
56. Navarro LR, Pekelharing-Berghuis M, de Waal DJ, Thijsen SF. Bacterial colonization patterns in neonates transferred from neonatal intensive care units. *Int J Hyg Environ Health* 2001; 214(2): 167-71.
57. Ng SP, Gomez JM, Lim SH, Ho NK. Reduction of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit (NICU). *Singapore Med J* 1998; 39(7): 319-23.
58. Overall JC Jr. Infections of the Newborn. In: Behrman R E, Vaughan V C, Nelson W E. *Nelson textbook of pediatrics*, 13th ed. Philadelphia : WB Saunders Company; 1987; 425-8.
59. Parmar VR, Kumar A, Kaur R, Parmar S, Kaur D, Basu S, Jain S, Narula S. Experience with Kangaroo mother care in a neonatal intensive care unit (NICU) in Chandigarh, India. *Indian J Pediatr* 2009; 76(1): 25-8.
60. Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Camara Almeida V, Flannery B, Almeida Lins MC, Mello Sampaio JL, Martins Teixeira L, Vaz Miranda LE, Riley LW, Gerberding JL. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect* 2003; 53(3): 198-206.
61. Pitten FA, Widmer AF, Kramer A, Heeg P. Isolierung und Barrierenpflege. In: Kramer A, Assadian O, Exner M, Hübner NO, Simon A (Hrsg) *Krankenhaus- und Praxishygiene*. München: Elsevier; 2012; 115-124
62. Polin RA, Saiman L. Nosocomial Infections in The Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2003; 4(3): 81-88
63. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, Egeland T, Englund IE, Irgens IM, Markestad T. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005; 115: 269-276.
64. Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, Triffon TC, Kogut SJ, Yolken RH, Hernandez JA, Levin MJ. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr* 1988; 112(1): 87-93.

65. Ruef C. Nosokomiale Infektionen durch Bakterien. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K (Hrsg) Krankenhaus- und Praxishygiene. München und Jena: Urban & Fischer Verlag; 2001; 107-8.
66. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18(2): 101-6.
67. Scheifele DW. Role of bacterial toxins in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2): S44-6.
68. Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K, Haefner H, Schwanz T, Waitschies B, Kampf G, Orlikowski T, Lemmen SW. Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: daily opportunities and indication- and profession- specific analyses of compliance. *Am J Infect Control* 2011; 39: 732-737.
69. Schneeweiß B. Neonatologie und Pädiatrie. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K (Hrsg) Krankenhaus- und Praxishygiene. München und Jena: Urban & Fischer Verlag; 2001; 551-564
70. Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML, Bradshaw JA,
71. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O`Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007 ; 27 : 428-433.
72. Stevens G, Premachandra BR. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 453-7.
73. Shinefield HR. Staphylococcal infections. In: Remington J S, Klein J O (Hrsg) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 1105-1141.
74. Simon A, Christoph J, Geffers C, Hentschel J, Jürs U, Kramer A, Laux R, Müller A, Wendt C. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2007: Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz* 50:1265-1303.
75. Simon A. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2011: Ergänzende Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei



- neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. Epidemiologisches Bulletin des RKI 2012; 2; 13-15
76. Sprunt K, Leidy G, Redman W. Abnormal colonization of neonates in an intensive care unit: means of identifying neonates at risk of infection. *Pediatr Res* 1978; 12(10): 998-1002.
  77. Sprunt K. Practical use of surveillance for prevention of nosocomial infection. *Semin Perinatol* 1985; 9(1): 47-50
  78. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129(1): 63-71
  79. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129(1): 72-80.
  80. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics* 2002; 110(2): 285-91.
  81. Townsend TR, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in a newborn intensive care unit: a case-matched control study of morbidity, mortality and risk. *Am J Epidemiol* 1981; 114(1): 73-80.
  82. Trotman H, Bell Y. Neonatal sepsis in very low birthweight infants at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J* 2006; 55(3): 165-9.
  83. Wagner CL, Taylor SN, Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 191-204.
  84. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hope PL, Dobson SR, Isaacs D. Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child* 1990; 65(2): 207-11.

85. WHO  
([http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/newborn/postnatal\\_care/en/index.html](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/postnatal_care/en/index.html))
86. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr* 1986; 108(1): 1-12.
87. Yoshioka I, Iseki K, Fujita K. Development and Differences of Intestinal Flora in the Neonatal Period in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants. *Pediatrics* 1983; 72(3): 317-321.
88. Zabel LT, Heeg P, Goelz R. Surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a neonatal intensive care unit over a one year-period. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2004; 207(3): 259-266.
89. Zoutman DE, Ford BD. The relationship between hospital infection surveillance and control activities and antibiotic-resistant pathogen rates. *Am J Infect Control* 2005; 33(1): 1-5.