

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Kramer)
und
der Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Leiter: Prof. Dr. med. C. Fusch)
Der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Prospektive Surveillance der neonatalen Sepsis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2004

vorgelegt von: Ariane Sümnick
geb. am: 30.06.1976
in: Greifswald

Dekan	Prof. Dr. H. K. Kroemer
1. Gutachter	Prof. Dr. A. Kramer
2. Gutachter	Prof. Dr. R.-D. Stenger
3. Gutachter	Prof. Dr. M. Exner
Tag der Disputation	29.06.2004

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	4
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	6
1.1. Problem und Zielstellung	6
1.2. Ätiologie, Inzidenz und Epidemiologie der neonatalen Sepsis	7
1.3. Erregerspektrum der neonatalen Sepsis	17
1.4. Surveillancemethoden	19
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	21
2.1. Material und Methode	21
2.1.1. Prospektive Erfassung mit Erhebungsbogen	21
2.1.2. Mikrobiologische Untersuchungen	23
2.2. Ergebnisse	27
2.2.1. Sepsisinzidenz und Einflussfaktoren	27
2.2.2. Sepsishäufigkeit und Schwangerschaftsalter	31
2.2.3. Sepsishäufigkeit und Geburtsgewicht	33
2.2.4. Sepsishäufigkeit und intravenöse Zugänge	34
2.2.5. Sepsishäufigkeit und zusätzliche Atemhilfe	34
2.2.6. Sepsishäufigkeit und Art der Nahrung	37
2.2.7. Sepsishäufigkeit und Höhe des APGAR-Index	39
2.3. Mikrobiologische Untersuchungen durch Abstriche	40
2.3.1. Abstriche von den Neonaten	40
2.3.2. Umgebungsuntersuchung	44
3. DISKUSSION	54
3.1. Sepsishäufigkeit und mögliche Einflussfaktoren	54
3.2. Abstrichbefunde bei den Neonaten	63
3.3. Umgebungsuntersuchungen	65
4. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND WEITERFÜHRENDE GEDANKEN	72
4.1. Schlussfolgerungen	72
4.2. Weiterführende Gedanken	73
5. ZUSAMMENFASSUNG	75
6. LITERATUR	76
DANKSAGUNG	83
LEBENS LAUF	84

Verzeichnis der Abkürzungen

AS	Abstrich
APGAR-Index	nach Virginia Apgar, Abk. f. A tmung, P uls, G rundtonus, A ussehen, R eflexe für die Zustandsdiagnostik des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt
AZ	Allgemeinzustand
CRIP	Clinical Risk Index for Babies
CSL	Caso-Soja-Lezithin-Bouillon
CPAP	Abk. f. (eng.) c ontinuous p ositive a irway p ressure, kontinuierlicher positiver Atemwegdruck
CrP	C-reaktives Protein
ELBWI	e xtr e m l ow b irth w eight i nfant - Geburtsgewicht unter 1000 g (d.h. bis einschließlich 999 g).
EOS	Early onset Sepsis
Early onset Sepsis	Sepsis < 72 h nach Geburt
FM 85	Nahrungszusatz
GG	Geburtsgewicht
Inzidenz	Anteil von Neuerkrankungen während eines bestimmten Zeitraumes innerhalb einer Bevölkerung
Inzidenzdichte	Anzahl der NIT (nosokomiale Infektionen) /Anzahl der Patiententage x 1000
ITS	Intensivtherapeutische Station
i.v.-Zugang	intravenöser Zugang
KNS	koagulasenegative Staphylokokken
LOS	Late onset Sepsis
Late onset Sepsis	Sepsis > 72 h nach Geburt
MM	Muttermilch
n	Anzahl
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	n eonatal i ntensive c are u nit
NNIS	N ational N osocomial I nfections S urveillance
OP	Operation

OR	Odds-Ratio
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RR	relatives Risiko
SGA	small gestational age
Surveillance	systematische Erfassung, Analyse und Auswertung von Daten zur Epidemiologie von Infektionskrankheiten
spp	subspezies
SSW	Schwangerschaftswoche
UTI	u rinary t ract i nfection
VLBW	v ery l ow b irth w eight - Geburtsgewicht unter 1500 g (d.h. bis einschließlich 1499 g)
VLBWI	v ery l ow b irth w eight i nfant
VSGA	v ery s mall g estational a ge
ZVK	Z entral v enen k atheter

Größenangaben und Maßeinheiten wurden gemäß dem SI-Einheitensystem verwendet.

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Problem und Zielstellung

Auf der Intensivstation der Abteilung für Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald ist es nach Beobachtungen der ärztlichen Mitarbeiter seit Mai 2000 zu einer Erhöhung der neonatalen Sepsisrate gekommen. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um late onset Septitiden. Es gab keine Hinweise auf einen endemischen/epidemischen Erreger. Eine kontinuierliche Surveillance wurde nicht durchgeführt.

Diese prospektive Surveillance-Studie war nicht die einzige Intervention, sondern parallel wurde das etablierte Hygieneregime auf den Prüfstand genommen.

Nach den in der Literatur verfügbaren Informationen wird eine Zunahme der Inzidenz und Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen auf neonatologischen Intensivstationen beobachtet (BALTIMORE 2003), wenn:

- der Anteil besonders unreifer Frühgeborener (Gestationsalter < 30. SSW) zunimmt
- systematische Fehler oder Probleme bei der Umsetzung in Bezug auf das Konzept der Infektionsprävention und -kontrolle der Abteilung vorliegen
- der Personalschlüssel sich in Richtung einer Überbelegung (overcrowding) bzw. Unterbesetzung (understaffing) ungünstig verschiebt
- der Selektionsdruck der empirischen antibakteriellen Chemotherapie zur Selektion multiresistenter Bakterien führt, die durch Übertragung von Patient zu Patient oder durch Besiedlung des Behandlungsteams in einer Abteilung endemisch werden.

Die oben genannte Unreife geht in der Regel auch mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (< 1000 g) einher und zieht andere gesicherte Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen nach sich (SCHNEEWEIß 2001), wie:

- verlängerte Verweildauer im Krankenhaus
- erhöhter Bedarf an invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (intravenöse Zugänge, zusätzliche Atemhilfen, Magensonde, Harnwegkatheter, operative Interventionen)
- Unreife des Gastrointestinaltraktes, die zum einen das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis und zum anderen die Notwendigkeit einer vorübergehenden parenteralen Ernährung über einen zentralvenösen Katheter mit sich bringt.

Ziel der hier vorliegenden Untersuchung ist die Generierung von aussagekräftigen Surveillance-Daten. Des Weiteren soll der Einfluß bestimmter Parameter auf das Infektionsrisiko anhand statistischer Analysen der primären Ergebnisse untersucht werden.

Eine maßgebliche Rolle spielt natürlich auch das Hygieneregime des medizinischen Personals.

Zur Abklärung der Inzidenz neonataler Sepsis und zur Ursachenerforschung sollte eine prospektive Surveillance durchgeführt werden.

1.2 Ätiologie, Inzidenz und Epidemiologie der neonatalen Sepsis

Die häufigsten nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen sind die Sepsis und die nekrotisierende Enterocolitis (NEC) (HENTSCHEL et al. 1999).

Das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bezeichnet alle neonatalen Infektionen als nosokomiale Infektionen, unabhängig davon, ob sie während der Geburt oder erst im Krankenhaus erworben worden sind, es sei denn, es liegen Beweise für eine transplazentare Ursache vor, da es schwierig ist, bei Neugeborenen zwischen maternalen und hospitalen Ursachen zu unterscheiden (GARNER et al. 1988). Für neonatale nosokomiale Infektionen, insbesondere für die neonatale Sepsis, gibt es sowohl bezüglich der Symptomatik als auch des zeitlichen Eintritts bisher keine verbindliche Definition. Prinzipiell kann man zwischen der Sepsis mit Erregernachweis (Übersicht 1) und der klinischen Sepsis ohne Erregernachweis (Übersicht 2) unterscheiden. Dabei ist die Neo-Kiss-Definition speziell für Frühgeborene erarbeitet worden, während sich die CDC-Definition auf Kinder < 1 Jahr bezieht und daher weniger präzise die Situation des Frühgeborenen erfaßt. Außerdem werden die Septitiden in frühe (*early onset sepsis*) und späte (*late onset sepsis*) Septitiden unterschieden (SCHNEEWEIß 2001). **Early onset Septitiden** bei Neugeborenen, die kurz nach der Geburt auftreten (bis 72 h nach der Geburt), können durch eine abnorme bakterielle Besiedlung des Urogenitaltraktes der Mutter, eine ascendierende aber stumme Amnioninfektion oder eine symptomatische Chorioamnionitis hervorgerufen werden (SHERMAN 2001). **Late onset Septitiden** stellen ein wichtiges und häufiges Problem bei Frühgeborenen dar. Spezielle Strategien zum Senken von late onset Septitiden reduzieren die Mortalität von VLBWI, den Krankenhausaufenthalt und Kosten (STOLL et al. 1996; STOLL et al. 2002). Die nosokomiale ‚late onset sepsis‘ (LOS) tritt bei bis zu 50 % der Kinder mit

einem GG < 1000 g auf. Der häufigste Erreger, der hierbei isoliert wird, ist der *koagulasenegative Staphylococcus (KNS)* (CRAFT et al. 2000).

CDC-Definition (Kinder < 1 Jahr)	Neo-Kiss-Definition (Frühgeborene)
<p>Eins der folgenden Symptome muss zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatur > 38 °C - Hypothermie < 37 °C - Apnoe oder Bradykardie <p>und eine der folgenden Aussage muss zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isolierung eines Mikroorganismus der physiologischen Hautflora aus zwei zu verschiedenen Zeiten entnommenen Blutkulturen ohne Beziehung zu einer anderen Infektion an anderer Stelle - Isolierung eines Mikroorganismus der physiologischen Hautflora bei Patienten mit intravaskulärem Katheter und Arzt beginnt mit entsprechender Therapie - Positiver Antigennachweis aus dem Blut ohne Beziehung zu einer Infektion an anderer Stelle 	<p>Erreger aus Blut oder Liquor isoliert und kein KNS (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)</p> <p>UND zwei der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber (> 38 °C) oder Hypothermie (< 36,5 °C) oder Temperaturinstabilität - Tachykardie (> 200 /min) oder neu / vermehrte Bradykardien (< 80 /min) - Rekapillarierungszeit (RKZ) > 2 s - neu oder vermehrte Apnoe (> 20 s) - unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l) - neu aufgetretene Hyperglycämie (> 140 mg/dl) - andere Sepsiszeichen Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, IL), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie <p>KNS aus Blut oder Gefäßkatheter isoliert</p> <p>UND EINES der folgenden Laborparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> - CRP > 2,0 mg/dl - Thrombos < 100 /nl - I/T-Ratio > 0,2 (stb./segm. Granulozyten) - Leukos < 5 /nl (ohne Erythroblasten) <p>UND zwei der folgenden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber (> 38 °C) oder Hypothermie (< 36,5 °C) oder Temperaturinstabilität - Tachykardie (> 200 /min) oder neu / vermehrte Bradykardien (< 80 /min) - Rekapillarierungszeit (RKZ) > 2 s - neu oder vermehrte Apnoe (> 20 s) - unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l) - neu aufgetretene Hyperglycämie (> 140 mg/dl) - andere Sepsiszeichen Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie

Übersicht 1: Sepsis mit Erregernachweis

CDC-Definition (Kinder < 1 Jahr)	Neo-Kiss-Definition (Frühgeborene)
<p>Folgende Symptome müssen zutreffen ohne das eine andere Ursache erkennbar ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatur > 38 ° C - Hypothermie < 37 ° C - Apnoe oder Bradykardie <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Blutkultur (BK) durchgeführt oder - keine Mikroorganismen oder - Ag in der BK nachgewiesen <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Arzt mit einer entsprechenden Therapie beginnt. 	<p>Alle folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Betreuender Arzt beginnt geeignete Therapie für Sepsis für mind. 5 Tage - Kein Nachweis in der BK oder nicht getestet - Keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle <p>UND zwei der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber (> 38 °C) oder Hypothermie (< 36,5 °C) oder Temperaturinstabilität - Tachykardie (> 200 /min) oder neu / vermehrte Bradykardien (< 80 /min) - Rekapillarierungszeit (RKZ) > 2 s - neu oder vermehrte Apnoe (> 20 s) - unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l) - neu aufgetretene Hyperglycämie (> 140 mg/dl) - andere Sepsiszeichen Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, IL), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie.

Übersicht 2: Klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)

Die frühe Diagnose der neonatalen Sepsis ist oft sehr schwierig, da die Symptome unspezifisch sein können (MAHIEU et al. 2000) und spezifische Parameter fehlen (CHAN und HO 1997). Symptome, die auf eine Sepsis hinweisen, sind:

- Lethargie
- schlechtes Aussehen
- graue oder blasse Hautfarbe
- Temperaturinstabilität wie Fieber oder Hypothermie
- Blutzuckerschwankungen wie Hypo- oder Hyperglykämie
- respiratorische Symptome wie Zyanose
- gastrointestinale Symptome wie Nahrungsverweigerung oder abdominelle Symptomatik
- Kreislaufstörungen wie Bradykardie, Hypotonie, verminderte Durchblutung einzelner Regionen, metabolische Azidose.

Zu den hämatologischen Indikatoren der neonatalen Sepsis gehören:

- Neutropenie
- Thrombozytopenie ($T < 150,000 \text{ Zellen/mm}^3$)
- Anstieg des CrP-Wertes (ANONYMOUS).

Nosokomiale Infektionen sind verantwortlich für die Morbidität und späte Mortalität in NICU's. Die Anzahl der Neonaten, die an einer nosokomialen Infektion erkranken, ist ansteigend auf Grund der besseren Überlebenschancen von VLBWI, der damit drastisch erhöhten Sepsisanfälligkeit, dem dadurch zugleich bedingten längeren Aufenthalt der Neonaten auf der neonatologischen Intensivstation sowie den mit der Lebenserhaltung verbundenen erforderlichen therapeutischen Maßnahmen, die zum großen Teil invasiv sind, wodurch zusätzliche Erregereintrittspforten geschaffen werden. Um nosokomiale Infektionen zu verhindern, müssen effektive Strategien greifen wie kontinuierliches Monitoring, Surveillance von Infektionsraten, Minimierung von ZVK's, erhöhte Compliance der Händedesinfektion und strategischer Personal- und Pflegeaufwand (ADAMS-CHAPMAN und STOLL 2002). In 'neonatal intensive care units' (NICU) werden Septitiden durch Erreger hervorgerufen, die bei reifen Neugeborenen nicht pathogen sind. Dazu gehören z.B. gramnegative Darmbakterien, gramnegative Bakterien aus der feuchten Umgebung und kommensale Erreger wie *KNS* und *Candida spp.*. Den Hauptteil nosokomialer Septitiden machen endogene bakterielle Septitiden aus, die in den meisten Fällen vom Darm (wichtigstes Reservoir für gramnegative Bakterien), von den Atemwegen und der Haut des Kindes ausgehen (SCHUTZE und YAMAUCHI 1996).

Der Infektion geht in den meisten Fällen eine Erregerbesiedlung voraus. Besiedlung bedeutet jedoch nicht Infektion. Die Haut von Neugeborenen ist unmittelbar nach der Geburt nicht mit Bakterien kolonisiert. Während der ersten Lebensstage kommt es jedoch zu einer raschen Kolonisation (HUEBNER und KROPEC 1995). Die Besiedlung der Neu- und Frühgeborenen auf einer neonatologischen Intensivstation erfolgt im Vergleich zu gesunden Neugeborenen verzögert. In aller Regel besteht nur ein kurzzeitiger oder überhaupt kein Kontakt mit der mütterlichen Bakterienflora, und das Kind wird durch ein „minimal handling“ und konsequente krankenhaushygienische Maßnahmen gepflegt (SCHNEEWEISS 2001). Dies führt dazu, dass dem Kind die physiologische Normalflora (z.B. die vorwiegende Besiedlung des Gastrointestinaltraktes mit *Lactobacillus Spezies*) fehlt. Die durch trophische Faktoren in der Muttermilch (Frauenmilch) begünstigte Besiedlung mit *Lactobacillen* erfüllt die Funktion einer kolonialen Resistenz. Zusätzlich enthält Muttermilch

mannigfache andere protektive Faktoren und begünstigt eine schnellere Ausreifung der gastrointestinalen Schleimhautbarriere. Die Besiedlung mit einem pathogenen oder fakultativ pathogenen Erreger bei einem Patienten der neonatologischen Intensivstation ist nicht mit einer Infektion gleichzusetzen. Ob das Kind im weiteren Verlauf erkrankt, hängt von Virulenzfaktoren des Erregers, äußeren Einflüssen (invasive Diagnostik und Therapie) und der Infektionsdisposition des Kindes, insbesondere vom Krankheitsschweregrad, ab.

Eine Vielzahl von Berufsgruppen hat Zugriff auf das Frühgeborene im Rahmen der Behandlungspflege, z.B. Gynäkologen, Hebamme, Pflegepersonal, Stationsärzte, Physiotherapeuten. Exogene Risikofaktoren, durch die eine nosokomiale Infektion bei VLBW-Frühgeborenen begünstigt wird, sind intravaskuläre Katheter, parenterale Ernährung (insbesondere bei i.v. Verabreichung von Lipidemulsionen), maschinelle Beatmung (insbesondere über einen Endotrachealtubus), Harnblasenverweilkatheter, Fehler beim enteralen Nahrungsaufbau, Dexamethasonbehandlung (bei beatmeten Frühgeborenen und Frühgeborenen mit Sauerstoffbedarf nach dem 28. Lebensstag), Einsatz von Breitspektrumantibiotika (vor Diagnose der nosokomialen Infektion), Besiedlung durch pathogene Erreger aus der belebten und unbelebten Umgebung.

Die Probleme des Frühgeborenen fokussieren sich auf folgende Schwerpunkte:

- Hypothermie
- ZNS-Unreife
- Anämie, Hypotension
- Infektionsneigung
- Atemstörung
- Nierenunreife
- Leberunreife
- MDT-Unreife.

Bei Frühgeborenen ist die Verdauungsfunktion (Transport, Aufschlüsselung und Resorption der Nahrung) eingeschränkt, reift aber bei extrem unreifen Frühgeborenen relativ schnell. Kleine Frühgeborene können noch nicht koordiniert schlucken (Aspirationsgefahr), daher erfolgt der Nahrungsaufbau zunächst über eine Magensonde. Zu Störungen der Mikrozirkulation des Darms kommt es bei der NEC (LINDERKAMP 1999). Eine weitere Ursache der erhöhten Infektionsneigung ist die Übertragung mütterlicher Antikörper über die Plazenta auf den Fetus erst ab der 17. SSW. So haben vor der 32. SSW geborene Kinder oft niedrige Immunglobulin-

spiegel und sind außerdem noch nicht in der Lage, in ausreichendem Maße selbst Antikörper zu bilden (SHERMAN 2001). Dies führt zu einem erhöhten Risiko, an einer neonatalen Sepsis zu erkranken. Prophylaktische Gaben von IgG minimieren jedoch nicht das Risiko, an einer nosokomialen Sepsis zu erkranken (SANDBERG et al. 2000). Ferner besteht ein Mangel an Komplementfaktoren und Opsoninen (LINDERKAMP 1999). In Studien wurde nachgewiesen, dass die prophylaktische Gabe von GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oder rG-CSF (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) bei VLBWI die Inzidenz von nosokomialen Infektionen reduziert (BRACHO et al. 1998; MIURA et al. 1998).

Das Stratum corneum ist noch schwach entwickelt, dadurch ist die Haut sehr dünn, schnell verletzbar und stark permeabel. Die Haut reift nach der Geburt sehr schnell und ist zwei Wochen nach der Geburt bei den meisten Neugeborenen unabhängig vom Gestationsalter gut entwickelt (HARPIN und RUTTER 1983).

Die Risikofaktoren für nosokomiale Sepsis unterteilt man in Dispositionsfaktoren und Expositionsfaktoren. Zu den Dispositionsfaktoren gehören: Unreife des Patienten (niedriges Geburtsgewicht), antibakterielle Chemotherapie, Fehlbildungen, Krankheiten (Atemnotsyndrom). Unter den Expositionsfaktoren versteht man unzureichende räumliche, personelle und technische Bedingungen (SCHNEEWEISS 2001). „Overcrowding“ und „Understaffing“ kann zu einer Zunahme von nosokomialen Infektionen führen und sollte vermieden werden. In der Literatur wird über einen Ausbruch von nosokomialen Infektionen z.B. mit *E. cloacae* in Zusammenhang mit einer personellen Fehlbesetzung berichtet (HARBARTH et al. 1999).

Das Geburtsgewicht stellt einen wichtigen Einflussfaktor für die Schwere der Sepsis dar (MOORE 1996). Frühgeborene < 1500 g (very low birth weight), vor allem aber < 1000 g (extrem low birth weight) haben das höchste Risiko, an nosokomialen Septitiden zu erkranken (CRAFT et al. 2000). GOLDMANN et al. (1981) stellten eine enge Korrelation zwischen Septitiden und niedrigem Geburtsgewicht fest. Das NNIS System (National Nosocomial Infections Surveillance) sammelt Daten von Neugeborenen nach ihrem Geburtsgewicht (in GG < 500 g; GG: 1501-2500 g; GG > 2500 g), da das Sepsisrisiko genauso dramatisch ansteigt wie das Geburtsgewicht sinkt (EMORI et al. 1991, THE VERMONT-OXFORD TRIALS NETWORK 1993).

Die Verwendung antibakterieller Chemotherapie beeinflusst das Erregerreservoir auf neonatalen Intensivstationen deutlich und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von resistenten Erregern (MAYHALL et al.1980, GOLDMANN 1989). Die antibakterielle Chemotherapie sieht auf jeder neonatalen Intensivstation anders aus,

da die Prävalenz und Sensitivität der Organismen auf jeder Station anders ist (DIWAKAR und EDWARDS 2000).

Kinder auf Intensivstationen erfordern einen häufigen Zugriff einer großen Anzahl an Personal, was das Übertragungsrisiko von Krankheitserregern von Person zu Person erhöht (VALENTI et al. 1980). Einen wichtigen Stellenwert in der Übertragung spielen die Hände des Personals sowie die Kleidung, Inkubatoren, Geräte, Wasseranlagen und Nahrung (PITTET et al. 1999, SCHNEEWEISS 2001,). Deshalb hat die Händehygiene einen hohen Stellenwert in der Infektionsprophylaxe (HEESEMAN 2001). Die Hand kann darüber hinaus als Infektionsquelle fungieren, wenn sich Mikroorganismen in den oberen Schichten der Haut oder in infizierten Läsionen vermehren und von dort freigesetzt werden, was in der Infektionsprophylaxe zu berücksichtigen ist (RKI 2000a).

Eine hygienische Händedesinfektion ist erforderlich:

- vor invasiven Maßnahmen, auch wenn dabei Handschuhe (steril oder nicht sterilisiert) getragen werden (z. B. Legen eines Venen- oder Blasenkatheters, vor Angiographie, Bronchoskopie, Endoskopie, Injektionen, Punktionen)
- vor Kontakt mit Patienten, die im besonderen Maße infektionsgefährdet sind
- vor Tätigkeiten mit Kontaminationsgefahr (z. B. Bereitstellung von Infusionen, Herstellung von Mischinfusionen, Aufziehen von Medikamenten)
- vor und nach jeglichem Kontakt mit Wunden, vor und nach Kontakt mit dem Bereich der Einstichstellen von Kathetern, Drainagen u. ä.
- nach Kontakt mit potenziell oder definitiv infektiösem Material (Blut, Sekret oder Exkremente) oder infizierten Körperregionen
- nach Kontakt mit potenziell kontaminierten Gegenständen, Flüssigkeiten oder Flächen (Urinsammelsysteme, Absauggeräte, Beatmungsgeräte, Beatmungsmasken, Trachealtuben, Drainagen, Schmutzwäsche, Abfälle u. ä.)
- nach Kontakt mit Patienten, von denen Infektionen ausgehen können oder die mit Erregern von besonderer krankenhaushygienischer Bedeutung besiedelt sind (RKI 2000a).

Sowohl eine nicht adäquate Realisierung der Händedesinfektion als auch Personalmangel führen zu einem Anstieg von Infektionen (MOORE 1996, SCHUTZE und YAMAUCHI 1996). Leider unterlässt das medizinische Personal häufig die Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt (LOHR et al. 1991). Studien haben gezeigt, dass Ärzte nur in 30-85 % die indizierte Händedesinfektion durchführen (DONOWITZ 1987, DE CARVALHO et al. 1989).

Es sollte ausreichend und spezialisiertes Personal vorhanden sein, um eine adäquate Versorgung der Neonaten u.a. mit genügend Zeit zur Händehygiene zwischen den Patienten zu gewährleisten. Ein Verhältnis von einer Schwester zu 2-3 Patienten in einer ‚intermediate care-unit‘ und eine Schwester für 1-2 Patienten in einer NICU sollte gewährleistet sein (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AND AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS 1992c, BUREAU OF COMMUNICABLE DISEASE EPIDEMIOLOGY, HEALTH PROTECTION BRANCH AND HEALTH DIRECTORATE, HEALTH SERVICE AND PROMOTION BRANCH 1998).

Septitiden sind häufig assoziiert mit ZVK`s. KNS stellen hierbei den Haupterreger dar (RAYMOND and AUJARD 2000). Die wichtigste Untersuchungsmethode bei Verdacht auf eine bakterielle Sepsis bei Neonaten ist die venöse Blutkultur. Ein Erregernachweis im Trachealsekret oder in einem „peripheren“ Abstrich kann einerseits bedeuten, dass der Patient mit dem nachgewiesenen Erreger besiedelt ist oder dass eine lokale Infektion vorliegt. Für die Relevanz eines Erregernachweises in der Blutkultur spricht, wenn die gleichzeitig untersuchte Spitze des Gefäßkatheters dieselbe Erregerspezies ergibt und klinische Laborbefunde wie das C-reaktive Protein (CrP), Interleukin 6 oder 8, Lactat und das Blutbild für das Vorliegen einer Sepsis sprechen (SCHNEEWEIß 2001). Neonatale early onset Septitiden gehen mit einer signifikanten Erhöhung des CrP, IL-6 und der Procalcitonin Konzentration einher (CHIESA et al. 2003).

Jedoch nicht bei jedem Infektionsverdacht ist die Spitze eines intravaskulären Katheters verfügbar, die Zahl der für eine ZV-Katheterisierung zur Verfügung stehenden Gefäße begrenzt ist, wird auch in der Neonatologie ein relevanter Anteil der Katheter-assoziierten bakteriellen Infektionen erfolgreich in situ therapiert. Erst wenn sich der Zustand des Patienten nicht bessert oder die Blutkultur nach 48 Stunden immer noch positiv ist, wird der ZVK gewechselt.

Als Komplikationen bei der Verwendung peripherer Verweilkanülen können Septikämien auftreten. Zentrale Venenkatheter sind für mehr als 90% aller durch Gefäßkatheter verursachten Infektionen verantwortlich (Rki 2002). Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut zur Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen (2002) umfassen für periphere Verweilkanülen folgende Schwerpunkte:

- bei Kleinkindern werden periphere Verweilkanülen auf Grund von Kolonisationsstudien an der Kopfhaut, an Hand oder Fuß angelegt (GARLAND et al. 1992)

- hygienische Händedesinfektion vor dem Legen sowie vor und nach jedem Verbandswechsel
- sterile Abdeckung der Punktionsstelle
- Inspektion der Einstichstelle, Wechsel nur bei Bedarf.

Für zentrale Venenkatheter werden folgende Maßnahmen zur Infektionsprävention empfohlen (Rki 2002):

- regelmäßige Schulung von Ärzten und Pflegekräften bezüglich Indikation, Anlage und Pflege zentralvenöser Zugänge
- keine systemische Antibiotikaprophylaxe vor der Insertion (LJUNGMAN et al. 1997)
- hygienische Händedesinfektion vor Anlegen der Schutzkleidung
- täglich Inspektion der Verbände, bei Gazeverbänden Palpation der Insertionsstelle
- bei Druckschmerz, Fieber unklarer Ursache oder Sepsis Gazeverband entfernen und Inspektion der Einstichstelle
- sofortiger Verbandwechsel bei Verschmutzung, Durchfeuchtung, Ablösung oder Infektionsverdacht
- kein routinemäßiger Wechsel zentraler Venenkatheter nach bestimmten Zeitintervallen (COBB et al. 1992)
- bei sichtbarer Entzündung an der Eintrittsstelle bzw. Tunnelinfektion sofortige Entfernung des Katheters und ggfs. Neuanlage an anderer Stelle (MERMEL et al. 2001)
- dagegen keine Aussage zur präventiven Anwendung der „antibiotic lock technique“ (bei der „antibiotic lock technique“ wird das Katheterlumen über definierte Zeitintervalle mit konzentrierten Antibiotikallösungen geblockt) (CARRATALA 2002).

Die Nabelgefäße von Neugeborenen werden oft zur Anlage von Gefäßkathetern benutzt, da sie relativ einfach kanülierbar sind und sich daher gut zur Verabreichung von Medikamenten bei Notfällen unmittelbar nach der Geburt und zur Gabe von Infusionslösungen bei kritisch kranken Früh- und Neugeborenen eignen. Der Nabel wird nach der Geburt rasch mit Bakterien kolonisiert. Die Inzidenz von Katheter-assoziierten systemischen Infektionen beträgt 5-6 % bei arteriellen und 3-8 % bei venösen Nabelkathetern. Als Risikofaktoren für eine Nabelarterienkatheter-assoziierte systemische Infektion gelten ein Geburtsgewicht unter 1500 g sowie eine länger dauernde Verabreichung von Antibiotika (LANDERS et al. 1991).

Für Nabelkatheter gelten folgende Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe:

- kein routinemäßiger Wechsel bzw. routinemäßige Entfernung nach einem bestimmten Zeitpunkt
- sofortige Entfernung und ggfs. Neuanlage einer peripheren arteriellen Kanüle bzw. eines anderen venösen Zugangs bei eindeutig sichtbaren Zeichen einer Omphalitis (eitrige Sekretion, Rötung der Periumbilikalregion) (Rki 2002).

Nach SCHNEEWEIß (2001) ist die grundsätzliche Kontrolle der bakteriellen Besiedlung neonatologischer Patienten auf Intensivstationen wenig sinnvoll. Vielmehr erscheinen orientierende Abstriche bei der Aufnahme der Patienten wichtig. Kommt es dagegen auf einer Station zur Häufung von Septitiden, sollten nicht nur Abstriche von den erkrankten, sondern auch von den gesunden Kindern genommen werden, um besiedelte von nicht besiedelten Kindern zu trennen. In diesem Fall sollten auch Abstriche von der Umgebung der Patienten genommen werden, z.B. von Absaug- und Beatmungsgeräten (SCHNEEWEIß 2001).

Auf neonatologischen Intensivstationen spielen auch virale Infektionserreger wie z.B. das Respiratory Syncytial Virus (RSV) eine bedeutende Rolle. Risikofaktoren für die Erkrankung mit dem RSV bei Neugeborenen liegen z.B. in dem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer chronischen Lungenerkrankung (BERNER et al. 2001). Ebenso kann eine Influenza Virus Infektion Ursache einer nosokomialen Infektion auf neonatologischen Intensivstationen sein (SAGRERA et al. 2002).

Für die Beurteilung des Krankheitsschweregrades (Illness severity scores = ISS) von neonatologischen Intensivpatienten sind verschiedene Scores entwickelt worden:

- I. Der **Clinical Risk Index for Babies (CRIB)** integriert sechs Variable, die ohnehin bei allen neonatologischen Intensivpatienten in den ersten 12 Lebensstunden bekannt sind oder untersucht werden: Geburtsgewicht (g), Gestationsalter (Wochen), kongenitale Fehlbildungen, angeborene Stoffwechseldefekte, andere Risikofaktoren, maximaler Basenüberschuß in den ersten 12 Lebensstunden (mmol/L), maximal und minimal erforderlicher FiO₂ in den ersten 12 Lebensstunden. Der CRIB-Score ist ein Risikoscore, der für den Routinegebrauch in der klinischen Praxis geeignet ist und besser mit der Mortalität der VSGA-Frühgeborenen korreliert als das Geburtsgewicht allein. Der CRIB-Score ist für vor der 32. Schwangerschaftswoche geborene

Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht geeignet (No AUTHORS LISTED 1993).

- II. Das **Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS)** quantifiziert den Krankheitsschweregrad einer neonatologischen Patientenpopulation an Hand von 63 Items, die therapeutische Interventionen und das Monitoring der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme beschreiben. Die Zusammenstellung und Gewichtung dieser Variablen erfolgt durch ein neonatologisches Expertengremium.

Die Integration von ISS in die Surveillance-Systeme für nosokomiale Infektionen ist unbedingt zu empfehlen. Zum einen kann bei der Analyse der nosokomialen Infektionsraten einer Abteilung im Laufe der Zeit eine Fehlinterpretation der Daten aufgrund unterschiedlicher ISS der untersuchten Patienten vermieden werden. Andererseits können Krankenhäuser, in denen nur milde erkrankte VLBW-Frühgeborene aufgrund fehlerhafter hygienischer Praxis viele nosokomiale Infektionen erleiden, von Abteilungen unterschieden werden, in denen bei hohem Niveau des Hygienestandards Infektionen vorwiegend bei schwerkranken Patienten auftreten.

1.3 Erregerspektrum der neonatalen Sepsis

Die häufigsten Erreger der nosokomialen Sepsis sind grampositive Bakterien wie *S. epidermidis*, *S. aureus* und *Enterococcus ssp.* Gramnegative Darmbakterien und Umgebungsbeakterien sind involviert bei „Outbreaks“ und in seltenen Fällen Ursachen von nosokomialen Septitiden. In den letzten 10 Jahren hat die Pilzsepsis zugenommen (HUDOME und FISHER 2001).

KNS sind die häufigsten Erreger in NICU's, die Septitiden verursachen. Die Inzidenz der nosokomialen Sepsis steigt dramatisch mit einem niedrigen Geburtsgewicht (FREEMAN et al. 1990). **KNS** gehören zur normalen Haut- und Nasenflora des Neugeborenen und verursachen in den seltensten Fällen Septitiden beim gesunden Neugeborenen, jedoch zählen sie bei prädisponierten Patienten wie z.B. bei abwehrgeschwächten Frühgeborenen wegen des noch nicht ausgereiften Phagozytosesystems zu den häufigsten Infektionserregern (PETERS und PULVERER 2001). Sie besiedeln vor allem künstliche Materialien, besonders intravaskuläre Katheter und Endotrachealtuben. Sie produzieren eine große Menge an extrazellulärer Matrix sowie andere adhätierende Faktoren (GOLDMANN und PIER 1993). *KNS* sind heute die Ursache von 68-80 % aller systemischen bakteriellen

Infektionen auf neonatologischen Intensivstationen (SCHNEEWEIß 2001) und ursächlich für die Morbidität bei Frühgeborenen (CRAFT and FINER 2001).

S. aureus kommt beim Menschen physiologisch auf der Haut, in der vorderen Nasenhöhle, im Rachen, in den Ausführungsgängen der Brustdrüse und im geringen Maße auch im Darm vor. Der infektiösauslösende Staphylokokkenstamm kommt meistens aus der patienteneigenen Körperflora (endogene Infektion), kann aber seinen Ursprung auch als Schmutz- und Schmierinfektion aus der Umgebung des Patienten haben (PETERS und PULVERER 2001).

Der Nachweis von **C. albicans** ist besonders relevant bei immunsupprimierten Patienten und bei längerer antibakterieller Chemotherapie (ZAIDI et al. 1991). *C. albicans* wird bei Frühgeborenen am meisten aus dem Stuhl isoliert (MITCHELL und PICKERING 1996). Neugeborene erwerben den Erreger gewöhnlich bei der Geburt, 4-19 % sind schon während der ersten Lebenswoche damit besiedelt. *Candida*-Erreger können aber auch postnatal auf der NICU erworben werden. Durch systemische *Candida*-Septitiden sind normalerweise kranke Kinder oder VLBWI gefährdet (BALEY 1991). Wachstumsinhibitoren gegen *C. albicans* sind durch den verminderten Lymphozytengehalt bei Frühgeborenen und VLBWI im Vergleich zu termingerechten und normalgewichtigen Neugeborenen reduziert (WITEK-JANUSEK et al. 2002). Antibakterielle Chemotherapie supprimiert z.B. die normale Flora und führt so zu einer übermäßigen Kolonisation durch *Candida spp.*. Invasive Diagnose- und Therapieverfahren erleichtern den Eintritt und das unterentwickelte Abwehrsystem der Neugeborenen lässt die Vermehrung von *Candida spp.* zu. Die Dauer von Lipid-Infusionen und endotrachealen Intubationen korreliert ebenfalls mit einer erhöhten *Candida*-Sepsisrate. Die Symptome einer Candidose sind oft nicht spezifisch und lassen eher an eine bakterielle Sepsis mit respiratorischer Verschlechterung, Hypotension und Magenblähung denken. Die Diagnose ist schwierig und wird eher durch einen Verdacht gestellt, da Kulturen meist negativ sind. Hauptkeim ist *C. albicans*, gefolgt von *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) und *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) (BALEY 1991). *C. parapsilosis* ist häufiger assoziiert mit vaskulären Kathetern und scheint weniger invasiv als *C. albicans* oder *C. tropicalis* zu sein (FAIX 1992). Horizontale Übertragungen von *C. parapsilosis* wurden beobachtet (LUPETTI et al. 2002).

Es wurde von einem Ausbruch von *Klebsiella*-Bakterieämien berichtet, bei dem Frühgeborene über Duodenalsonde infizierte Frauenmilch erhielten (DONOWITZ 1987). Dabei kommt es zu einer schnellen Besiedlung von Neugeborenen in NICU's mit *Klebsiella spp.*, der Gastrointestinaltrakt ist dabei das Hauptreservoir

(MAYHALL et al. 1980). *Klebsiella spp.* überleben gut auf der Haut und sind resistenter gegen Austrocknung als andere Enterobacteriaceae (HART 1993). Die Übertragung erfolgt gewöhnlich von Mensch zu Mensch über die Hände, aber auch kontaminierte Patientensachen können Überträger sein (MOORE 1996).

1.4 Surveillancemethoden

Surveillance ist unerlässlich für die Identifikation von nosokomialen Infektionen, der Identifikation der Erregerquelle und der Art der Übertragung (MITCHELL und PICKERING 1996).

Septitiden, die häufigste nosokomiale Infektion in allen Geburtsgewichtsklassen, sollten eine wichtige Rolle in der Surveillance und für präventive Maßnahmen auf NICU's spielen. Die Surveillance sollte auch Informationen über mütterliche Daten erfassen, z.B. hinsichtlich einer Prävention von Septitiden mit Streptokokken der Gruppe B außerhalb der NICU. Innerhalb der NICU sollten sich Surveillance-Maßnahmen hauptsächlich auf Nabelvenenkatheter oder zentrale Venenkatheter, den Hauptrisikofaktoren von Septitiden, fokussieren (GAYNES et al. 1996).

Die prospektive Infektionssurveillance im klinischen Alltag sollte vor dem Hintergrund der extrem begrenzten personellen und finanziellen Ressourcen möglichst effizient erfolgen. Es sollte sich um eine gezielte Surveillance bestimmter Infektionserregertypen handeln, die Surveillance sollte sich auf Hochrisikogruppen für nosokomiale Infektionen konzentrieren und nach einem standardisierten, möglichst PC-gestützten Erfassungskonzept durch externes Hygienefachpersonal in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie dem Pflegepersonal erfolgen. Die Rückmeldung der Surveillancedaten in regelmäßigen Abständen an den eigentlichen Nutzer (das Behandlungsteam) ist wesentlicher Bestandteil des Infektionspräventions- und kontrollkonzepts (GAYNES 1997).

Die Surveillance nosokomialer Infektionen sollte als „epidemiologischer Messfühler“ ein essentieller Bestandteil der Sicherheitskultur eines Krankenhauses sein. Außerdem liefert sie eine geeignete Basis, um die ärztlichen und pflegerischen Partner in die nur gemeinsam lösbare Aufgabe der Prävention nosokomialer Infektionen und der Qualitätssicherung der Krankenhaushygiene einbeziehen zu können. Infektionssurveillance sollte auf jeden Fall von der ärztlichen und pflegerischen Analyse von Infektionsrisiken sowie der hygienisch-mikrobiologischen Überwachung von potentiellen Erregerreservoirs sowie von Aufbereitungsprozessen begleitet werden. Jedes Hygieneteam muss sein eigenes Konzept zur optimalen Umsetzung

der Infektionssurveillance unter Berücksichtigung seiner spezifischen Möglichkeiten und Bedingungen entwickeln. Für die Surveillance von nosokomialen Infektionen und spezieller Erreger ist die hierfür erforderliche personelle Kapazität zu planen. Die Beteiligung eines krankenhausepidemiologisch versierten Arztes ist dabei unabdingbar. Bei größerem Datenumfang ist eine effektive und effiziente Datenanalyse nur mit Hilfe des PC-Einsatzes und geeigneter Software möglich. Die alltägliche Infektionssurveillance sollte schwerpunktorientiert erfolgen. Grundlage ihrer Wirksamkeit ist einerseits die schnelle Information des Hygieneteams über bedeutsame Infektionsereignisse (Liste dieser Ereignisse muss einrichtungsbezogen erstellt werden), andererseits das optimale Verhältnis zwischen aktiver und passiver Surveillance. Eckpfeiler der Information sind dabei die klinische Symptomatik (klinische Infektionszeichen treten zuerst wahrnehmbar auf und reichen oft schon für den Beginn der antiepidemischen Arbeit aus) und mikrobiologische Befunde (Erregernachweis, qualifizierte Aussagen zu epidemiologisch bedeutsamen Erregereigenschaften wie z.B. Resistenzen). Eine Möglichkeit der methodischen Umsetzung der Infektionssurveillance bietet das Konzept der „pc-gestützten Krankenhaus-Frühwarn-Surveillance“ (pcKFS; pc-assisted hospital alert surveillance). Die Alert-Surveillance ist eine von britischen Krankenhaushygienikern entwickelte, schwerpunktorientierte Vorgehensweise (Taktik) der krankenhausepidemiologischen Arbeit, die es erlaubt, bei günstigem Zeitaufwand für das Hygieneteam (7 h/100 Betten und Woche gegenüber 19 h bei Goldstandard „Totalerfassung“ durch Reduktion des Zeitaufwandes für die aktive Surveillance des Hygieneteams) nur die für ein Krankenhaus bedeutsamen Infektionsereignisse (Auswahl nach ethischen, wirtschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten) herauszufiltern, zu ermitteln, auswertbar zu dokumentieren sowie notwendige antiepidemische Maßnahmen festzulegen und ständig zu optimieren. Die Totalerfassung wird in der Regel von den Krankenhausträgern nicht finanziert und ist auch fachlich nicht erforderlich. Durch PC-Nutzung kann erreicht werden, dass auch in hyperendemischen bzw. epidemischen (Ausbruch) Situationen nahezu nahtlos die notwendige Dokumentations- und Analysebasis zur Verfügung steht (KRAMER et al. 2001).

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Material und Methode

2.1.1 Prospektive Erfassung mit Erhebungsbogen

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Studie wurden 52 Patientenakten von Neugeborenen, die sich von Juli bis Dezember 2000 auf der Intensivstation der Abteilung für Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald befanden, ausgewertet. Parallel wurden Abstriche von der Umgebung der Neonaten genommen, um einen Überblick über das Erregerspektrum auf der Station zu bekommen und ggf. mögliche Zusammenhänge zu erkennen.

Mittels eines im Vorfeld erstellten Datenerfassungsbogens wurden die Krankenakten aufgearbeitet und die patientenrelevanten Daten erfasst. Insgesamt wurden drei Erfassungsbögen für die unterschiedlichen aus den Akten entnommenen Informationen benötigt: die Code-Liste, die Geburtsdaten 2000 und das Neonaten-Protokoll.

In der **Code-Liste** wurde jeder Patient mit einer Code-Nummer versehen, um so den Datenschutz zu gewährleisten. Folgende Angaben wurden festgehalten:

- Code-Nummer
- Name, Vorname
- Geburtsdatum
- SSW
- Geburtsgewicht [g]
- Geburtslänge [cm]
- Kopfumfang [cm]
- APGAR-Index nach 1/5/10 min
- Diagnosen
- interne/externe Verlegung.

Im Erfassungsbogen **Geburtsdaten 2000** wurden Informationen über den Entbindungsmodus festgehalten. Dabei wurde zwischen Kaiserschnittentbindung (Sectio caesare) und vaginaler Entbindung mit oder ohne Hilfsmittel wie Vakuumextraktion oder Forceps differenziert. Weiterhin wurde der Blasensprung als Zeitangabe in Stunden vermerkt. Die Fruchtwasserbeschaffenheit wurde als grün, blutig oder klar charakterisiert. Vorerkrankungen der Eltern wie arterieller

Hypertonus, Diabetes, Alkoholabusus, Nikotinabusus und Infektionen der Mutter wurden ebenfalls festgehalten.

Schließlich wurde für jeden Patienten ein **Neonaten-Protokoll** erstellt. Dabei wurde der gesamte Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes des Patienten tageweise aufgeschlüsselt, um auftretende Sepsisepisoden exakt eruieren zu können. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Inkubatornummer
- Länge des Krankenhausaufenthaltes
- intravenöser Zugang
- Magensonde
- CPAP-Atemhilfe
- Intubation
- Operation
- erste Tag der Sepsis
- antibakterielle Chemotherapie
- C-reaktives Protein
- Leukozytenzahl
- Frauenmilch
- Frauenmilch + FM 85
- Muttermilch
- Muttermilch + FM 85
- künstliche Säuglingsnahrung wie Alete oder Malto
- Nahrungskarenz.

Im **Neonaten-Protokoll** wurden auch mikrobiologische Abstriche von den Frühgeborenen wie Auge, Nase, Rachen, Ohr, Haut, Wunde, Stuhl sowie Urin-, Katheter- und Blutkulturen dokumentiert. Bei der Untersuchung der Umgebung der Neonaten wurden Abstriche von Matratze, Fell und Haube genommen. Darüber hinaus wurden Proben von CPAP-Wasser und Trinkwasser am Waschbecken entnommen. Alle Proben wurden mikrobiologisch untersucht und das Erregerspektrum in der Tabelle kodiert dargestellt.

Auf einem separat erstellten Zettel wurden von den behandelnden Ärzten die Namen der septischen Früh- bzw. Neugeborenen erfasst, inklusive der Inkubatornummer, Geburtsdatum und Sepsisbeginn. Dieser Zettel hat als Grundlage bei der Diagnose Sepsis in dieser Studie gedient.

Die in der Problemstellung formulierten Hypothesen wurden mittels Vier-Felder-Tafel und Odds-Ratio überprüft und deren Aussage bewertet. In der Vier-Felder-Tafel wurde eine festgesetzte Variable (Sepsis/keineSepsis) mit einer zu überprüfenden Variable ausgewertet (z.B. intubiert/nicht intubiert).

Das relative Risiko ergibt sich aus der Inzidenz in der exponierten Population und der Inzidenz in der nicht-exponierten Population. Es ist der Quotient zweier relativer Häufigkeiten:

$$\text{Relatives Risiko} = \frac{\text{Risiko der Exponierten}}{\text{Risiko der Nichtexponierten}}$$

Zur Schätzung des relativen Risikos dient die Odds-Ratio:

$$\text{Odds - Ratio} = \frac{\frac{\text{Erkrankte mit Risikofaktor}}{\text{Erkrankte ohne Risikofaktor}}}{\frac{\text{Nichterkrankte mit Risikofaktor}}{\text{Nichterkrankte ohne Risikofaktor}}}$$

Bei der Interpretation von relativem Risiko und der Odds-Ratio ist zu beachten, dass von einem statistischen Zusammenhang nicht unbedingt auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden kann (BROCKFELD 1998), weil eine bivariate Datenanalyse immer die Gefahr birgt, dass Confounder nicht berücksichtigt werden.

2.1.2 Mikrobiologische Untersuchungen

Parallel zur Erhebung der klinischen Daten wurden für den gleichen Zeitraum (Juli bis Dezember 2000) regelmäßig von der Umgebung der Neonaten Abstriche mit sterilen Tupfern entnommen und im Labor ausgewertet. Einmal in der Woche zur gleichen Uhrzeit wurde die Umgebung der Patienten auf diese Weise mikrobiologisch untersucht. Bei klinischer Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Neonaten wurden durch das klinische Personal von folgenden Körperregionen Abstriche genommen:

- Auge
- Rachen
- Nase
- Ohr

- Stuhl
- Urinkultur aus suprapubischen Blasenkatheter
- Urinkultur aus transurethralen Blasenkatheter
- Urinkultur aus Mittelstrahlurin (MSU)
- Wundabstrich
- Blutkultur
- Nabelarterienkatheter (NAK)-Spitze
- zentraler Venenkatheter (ZVK)-Spitze
- Liquor
- Trachealsekret
- Katheterspitze Thorax.

Von der Umgebung jedes Neonaten wurde das CPAP-Wasser, sofern der Neonat mit der zusätzlichen Atemhilfe therapiert worden ist, die Inkubatorhaube und, falls vorhanden, die Nahrung mittels Abstrich untersucht. Aus den Nahrungsfläschchen, welche sich im Kühlschrank befanden, wurden jeweils 2 ml entnommen und in Reagenzgläschen abgefüllt. Vom CPAP-Wasser wurden 2 ml in Reagenzgläschen abgefüllt. Auf der Inkubatorhaube wurde mit einem sterilen, CSL-angefeuchteten Tupfer einmal entlang gewischt und dann in das Reagenzglas gegeben. Von der Nahrung wurden ebenso 2 ml in das Reagenzglas gegeben.

Außerdem wurden Wasserproben von allen im großen Saal montierten Wasserhähnen genommen. Dabei wurden jeweils etwa 10 ml Wasser in sterile Reagenzgläser abgefüllt.

Die Reagenzgläser wurden durchnummeriert und auf dem Abstrichentnahmeprotokoll zusammen mit dem Entnahmedatum, der Inkubatornummer sowie mit Name und Vorname des Patienten vermerkt (Abb. 1).

Datum:

Inkubatornummer Name, Vorname	CPAP-Wasser	Inkubator außen	Nahrung

Wasserprobe 1

Wasserprobe 2

Wasserprobe 3

Abbildung 1: Muster des Abstrichentnahmeprotokolls auf der ITS 1 der Neonatologie Greifswald

Es wurden nur von den Neonaten Abstriche genommen, die sich im großen Saal auf der Intensivstation der Neonatologie befanden. Die Aufstellung der Inkubatoren und der Waschbecken ist in Abb. 2 dargestellt.

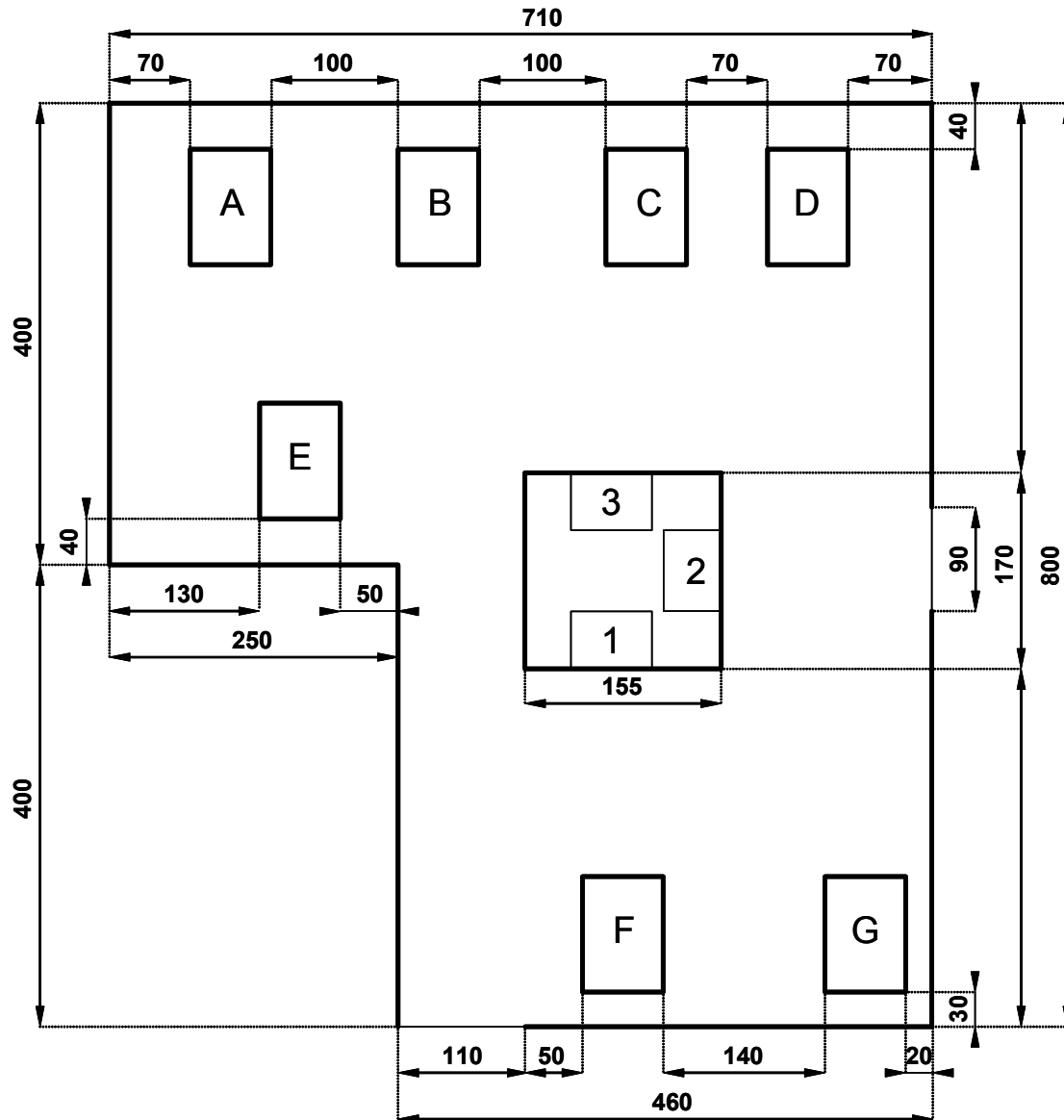


Abbildung 2: Aufstellung der Inkubatoren

Dargestellt sind die Lage der Inkubatoren (A-G) sowie die Position der Waschbecken (1-3) im Saal 1 der neonatologischen Intensivstation. Die Raummaße sind in cm angegeben.

Bei klinischer Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Neonaten wurden vom medizinischen Personal Abstriche aus der Umgebung des Neonaten genommen, wobei nachstehende Orte bzw. Materialien untersucht wurden:

- Muttermilch
- Nahrung
- Matratze
- Fell
- Inkubatorhaube außen
- Inkubatorhaube Innenfläche.

Die mikrobiologischen Umgebungsuntersuchungen wurden im Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald und die Abstriche vom medizinischen Pflegepersonal im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald angelegt. Die wöchentliche Abstrichentnahme erfolgte problemlos und konnte regelmäßig durchgeführt werden. Auch der Transport der Proben ins Institut für Hygiene und Umweltmedizin stellte keine Schwierigkeit dar.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Sepsisinzidenz und Einflussfaktoren

Insgesamt wurden 52 Patienten untersucht, davon haben 27 eine Sepsis durchgemacht (Tab. 1). 17 Patienten sind vor der 30. SSW geboren worden, davon hatten 16 eine Sepsis. Ein Kind ist nach zwei Lebenstagen mit einem Geburtsgewicht von 460 g in der 24. SSW verstorben, hier wurde keine Sepsis dokumentiert (Tab. 1).

12 Patienten wurden zwischen der 30. und 32. SSW geboren. Von diesen hatten 7 Patienten eine Sepsis, 5 waren sepsisfrei (Tab. 1).

Von den übrigen 23 Kindern, die nach der 32. SSW geboren worden sind, hatten 4 eine Sepsis. 3 dieser 4 Patienten wurden von Müttern in der 34., 38. und 40. SSW geboren, bei denen eine maternale Infektion dokumentiert war. Bei den Septitiden handelte es sich um ein Frühgeborenes der 34. SSW mit V.a. Amnioninfektionssyndrom der Mutter, ein Reifgeborenes der 40. SSW mit Herpes genitalis der Mutter (Kind wurde durch Sectio entbunden) und bei dem Reifgeborenen der 38. SSW konnte die Art der Infektion aus der Krankenakte nicht entnommen werden. Bei dem 4. Neugeborenen hatte die Mutter keine Infektion, es wurde in der 37. SSW geboren. Bei vier Neonaten, die vor der 30. SSW geboren wurden, konnten maternale Risikofaktoren eruiert werden. Hierbei handelte es sich um ein Frühgeborenes der 27. SSW mit V.a. Amnioninfektionssyndrom der Mutter, ein Frühgeborenes der 27. SSW mit einer *Chlamydia*-Infektion der Mutter und um Zwillinge der 27. SSW mit einer *Mycoplasma*-Infektion der Mutter (Tab. 1).

Tabelle 1: Unterteilung in SSW (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis	Mutter Infektion
< 30. SSW	17	16	1	4
30. – 32. SSW	12	7	5	0
> 32. SSW	23	4	19	4

Bei 16 Patienten lag das **Geburtsgewicht unter 1000 g**, von diesen hatten 15 eine Infektion, drei Neonaten sind nach wenigen Tagen verstorben (Tab. 2).

Tabelle 2: Unterteilung in Geburtsgewicht (n=52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis	Infektion Mutter
GG < 500 g	2	1	1	0
GG 500-999 g	14	14	0	3
GG 1000-1499 g	12	5	7	1
GG ≥ 1500 g	24	7	17	5

In Tabelle 2a sind die Patiententage, Kathetertage und Tage mit antibakterieller Chemotherapie nach den Geburtsgewichtsklassen gegliedert.

Tabelle 2a: Basisdaten nach Geburtsgewicht					
Patienten-tage	Katheter-tage	Tage mit antibakterieller Chemotherapie	Gruppen nach GG	Exitus letalis	Patienten mit Sepsis
231	115	100	< 500 g		x
2	2	2	< 500 g	x	
125	58	59	500-999 g		x
106	23	20	500-999 g		x
101	20	14	500-999 g		x
86	17	13	500-999 g		x
9	9	9	500-999 g	x	x
100	22	21	500-999 g		x
107	39	30	500-999 g		x
93	26	17	500-999 g		x
5	5	5	500-999 g	x	x
182	61	62	500-999 g		x
134	23	21	500-999 g		x
141	64	62	500-999 g		x
98	25	20	500-999 g		x
96	18	13	500-999 g		x
45	11	0	1000-1499 g		
48	24	12	1000-1499 g		
50	15	9	1000-1499 g		x
118	50	34	1000-1499 g		x
48	14	5	1000-1499 g		x
57	14	8	1000-1499 g		
57	13	10	1000-1499 g		
75	9	0	1000-1499 g		
98	31	20	1000-1499 g		x
81	12	12	1000-1499 g		x
42	10	0	1000-1499 g		
48	9	4	1000-1499 g		
50	18	11	≥ 1500 g		x
38	9	9	≥ 1500 g		
52	21	17	≥ 1500 g		x
32	8	8	≥ 1500 g		
32	9	8	≥ 1500 g		
35	8	0	≥ 1500 g		
35	8	0	≥ 1500 g		
18	6	4	≥ 1500 g		
28	8	0	≥ 1500 g		
26	3	0	≥ 1500 g		
20	5	0	≥ 1500 g		
39	8	0	≥ 1500 g		
23	6	0	≥ 1500 g		
29	9	4	≥ 1500 g		
22	8	0	≥ 1500 g		
27	10	4	≥ 1500 g		x
4	4	4	≥ 1500 g	x	x
13	5	0	≥ 1500 g		
381	90	62	≥ 1500 g		x
23	6	7	≥ 1500 g		
26	8	0	≥ 1500 g		
12	6	6	≥ 1500 g		x
10	4	6	≥ 1500 g		x
6	4	0	≥ 1500 g		

Das Gestationsalter und Geburtsgewicht der verstorbenen Kinder betrug 26. SSW mit 635 g GG und Exitus letalis am 9. Lebenstag, 26. SSW mit 625 g und Exitus letalis am fünften Lebenstag und 24. SSW mit 460 g und Exitus letalis nach zwei Lebenstagen (Tab. 3). Bei den ersten beiden Kindern wurde die Diagnose Sepsis am ersten Lebenstag gestellt, bei dem dritten Frühgeborenen wurde die Diagnose nicht gestellt. Das mittlere Geburtsgewicht bei den Patienten unter 1000 g GG betrug in dieser Gruppe 648,1 g. Das durchschnittliche GG der septischen Neonaten (27 von 52 Patienten) lag bei 1223,5 g.

Bei den Neonaten vor der 30. SSW hatten fünf eine EOS und drei von deren Müttern eine Infektion. 13 Frühgeborene hatten eine LOS und drei von deren Müttern eine Infektion. Von den Frühgeborenen, die zwischen der 30. und 32. SSW zur Welt kamen, hatten drei von 12 eine EOS und fünf von 12 eine LOS. Bei den Neugeborenen, die nach der 32. SSW geboren wurden, hatten vier von 23 eine EOS und drei der Mütter eine Infektion sowie 1 Kind eine LOS (Tab. 3). Insgesamt wurde 12-mal eine EOS beobachtet. In 6 Fällen lag bei der Mutter eine Infektion bzw. V.a. eine Infektion unter der Geburt vor wie Herpes genitalis, V.a. Amnioninfektionssyndrom, Besiedlung mit Mycoplasmen, Nachweis von Chlamydia. Bei 19 Septitiden handelte es sich um eine LOS, bei drei Müttern lag eine Infektion unter der Geburt vor (Tab. 3).

Tabelle 3: Gestationsalter, unterteilt in Sepsis/ \emptyset Sepsis (n=52)
(¹neonatale Sepsis, ²maternale Infektion)

	n	neo. Sep. ¹ / mat. Inf. ²	Exitus letalis	\emptyset neo. Sep. ¹ / mat. Inf. ²	EOS/ mat. Inf. ²	LOS/ mat. Inf. ²
< 30. SSW	17	16/4	3	1/0	5/3	13/3
30. - 32. SSW	12	7/0	1	5/0	3/0	5/0
> 32. SSW	23	4/3	0	19/1	4/3	1/0
Summe	52	27/7	4	25/1	12/6	19/3

Bei den Frühgeborenen bis 1000 g handelte es sich hauptsächlich um LOS (n=13) im Vergleich zu den EOS (n=3). Ab einem GG von > 2000 g wurden mehr EOS (4 von 5) mit einer Infektion bei der Mutter unter der Geburt beobachtet als LOS (1 von 5) (Tab. 4).

Tabelle 4: Geburtsgewicht, unterteilt nach Sepsis / \emptyset Sepsis (n=52)
(¹neonatale Sepsis, ²maternale Infektion)

	n	neo. Sep. ¹ / mat. Inf. ²	Exitus letalis	\emptyset neo. Sep. ¹ / mat. Inf. ²	EOS/ mat. Inf. ²	LOS/ mat. Inf. ²
GG < 500 g	2	1 / 0	1	1 / 0	0 / 0	1 / 0
GG 501 - 800 g	11	11 / 0	2	0 / 0	1 / 0	10 / 0
GG 801 - 1000 g	3	3 / 3	0	0 / 0	2 / 2	2 / 2
GG 1001 - 1500 g	13	5 / 1	0	8 / 0	3 / 1	3 / 1
GG 1501 – 2000 g	8	3 / 0	1	5 / 1	2 / 0	2 / 0
GG 2001 – 2500 g	10	1 / 1	0	9 / 0	1 / 1	0 / 0
GG 2501 – 3000 g	2	1 / 0	0	1 / 0	1 / 0	1 / 0
GG 3001 – 3500 g	0	0	0	0	0	0
GG 3501 – 4000 g	1	1 / 1	0	0 / 0	1 / 1	0 / 0
GG > 4001 g	2	1 / 1	0	1 / 0	1 / 1	0 / 0
Summe	52	27 / 7	4	25 / 1	12 / 6	19 / 3

2.2.2 Sepsishäufigkeit und Schwangerschaftsalter

Das Schwangerschaftsalter wurde bei den Berechnungen in drei Gruppen unterteilt (Tab. 5-8). Hierzu wurden folgende Hypothesen überprüft:

- I. Neonaten, die vor der 30. SSW geboren worden sind, haben häufiger Septitiden als Neonaten, die ab der 30. SSW geboren worden sind.

Von 17 Neonaten, die vor der 30. SSW geboren worden sind, hatten 16 eine Sepsis. Von 12 Neonaten, die zwischen der 30. und 32. SSW geboren wurden, hatten hingegen nur 7 eine Sepsis (Tab. 5).

Tabelle 5: Vergleich zwischen < 30. SSW und 30.-32. SSW (n = 29)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
< 30. SSW	17	16	1
30. - 32. SSW	12	7	5

Die Odds-Ratio beträgt 11,43 (0,93 <OR< 313,58). Das relative Risiko beträgt für Neugeborene vor der 30. SSW. beträgt 1,61 (0,99 <RR< 2,64). Damit ist die Signifikanzgrenze knapp verfehlt.

- II. Neonaten, die vor der 30. SSW geboren worden sind, haben häufiger Septitiden als Neonaten, die nach der 32. SSW. geboren worden sind.

Neonaten, die nach der 32. SSW geboren worden sind, hatten in 4 Fällen eine Sepsis, aber in 19 Fällen keine Sepsis (Tab. 6).

Tabelle 6: Vergleich zwischen < 30. SSW und > 32. SSW (n = 40)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
< 30. SSW	17	16	1
> 32. SSW	23	4	19

Die Odds-Ratio beträgt 76,00 (6,60 <OR< 2081,28). Das relative Risiko beträgt 5,41 (2,20 <RR< 13,29). Diese These konnte mittels statistischer Berechnung signifikant bewiesen werden.

- III. Frühgeborene, die zwischen der 30. und 32. SSW geboren werden, haben häufiger Septitiden als Frühgeborene, die nach der 32. SSW geboren werden.

Von 52 Patienten wurden 35 ab der 30. SSW entbunden. Von denen hatten lediglich 11 Frühgeborene eine Sepsis (Tab. 7).

Tabelle 7: Vergleich zwischen 30.-32. SSW und > 32. SSW (n = 35)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
30. - 32. SSW	12	7	5
> 32. SSW	23	4	19

Die Odds-Ratio beträgt 6,65 (1,10 <OR< 45,20). Das relative Risiko beträgt 3,35 (1,22 <RR< 9,22). Auch für die These ergab sich Signifikanz.

- IV. Neonaten, die vor der 32. SSW geboren werden, haben häufiger Septitiden als Neonaten, die nach der 32. SSW geboren werden.

Neonaten, die vor der 32. SSW geboren worden sind, hatten in 23 von 29 Fällen eine Sepsis. Frühgeborene, die nach der 32. SSW zur Welt kamen, hatten in nur 4 von 23 Fällen eine Sepsis (Tab. 8).

Tabelle 8: Vergleich < 32. SSW und > 32. SSW (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
< 32. SSW	29	23	6
> 32. SSW	23	4	19

Die Odds-Ratio beträgt 18,21 (3,79 <OR< 99,02). Das relative Risiko beträgt 4,56 (1,84 <RR< 11,33). Die These erwies sich damit als signifikant.

2.2.3 Sepsishäufigkeit und Geburtsgewicht

Es wurden vier Gewichtsgrenzen für die Beurteilung festgelegt: Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g und > 1000 g sowie Neugeborene mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g und > 1500 g (Tab. 9 und 10). Als erstes wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, dass Neonaten < 1000 g GG häufiger Septitiden haben als Neonaten > 1000 g GG.

Neonaten mit weniger als 1000 g GG hatten in 15 von 16 Fällen eine Sepsis und Frühgeborene mit mehr als 1000 g in 12 von 36 Fällen (Tab. 9).

Tabelle 9: Vergleich < 1000 g und > 1000 g (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
< 1000 g	16	15	1
> 1000 g	36	12	24

Die Odds-Ratio beträgt 25,85 (2,90 <OR< 587,76). Das relative Risiko beträgt 2,66 (1,68 <RR< 4,20). Damit erwies sich die These als signifikant.

Als zweite Hypothese wurde überprüft, dass Frühgeborene ≤ 1500 g GG häufiger Septitiden haben als Frühgeborene > 1500 g GG.

Von 29 Neugeborenen mit einem GG ≤ 1500 g hatten 20 eine Sepsis, von 23 Frühgeborenen mit einem GG > 1500 g hingegen nur 7 (Tab. 10).

Tabelle 10: Vergleich ≤ 1500 g und > 1500 g (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
≤ 1500 g	29	20	9
> 1500 g	23	7	16

Die Odds-Ratio beträgt 5,08 (1,34 <OR< 20,12). Das relative Risiko beträgt 2,27 (1,17 <RR< 4,40). Auch dieser Unterschied war signifikant.

2.2.4 Sepsishäufigkeit und intravenöse Zugänge

Es sollte die Hypothese überprüft werden, ob Frühgeborene mit intravenösen Zugängen öfter Septitiden als Frühgeborene ohne intravenöse Zugänge haben. Alle 52 Patienten dieser Studie hatten einen i.v.-Zugang liegen (Tab. 11).

Tabelle 11: Vergleich zwischen i.v.-Zugang und keinem i.v.-Zugang (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
i.v.-Zugang	52	26	24
kein i.v.-Zugang	0	1	1

Die Odds-Ratio beträgt 1,08 (0,0 <OR< 42,48). Das relative Risiko beträgt 1,04 (0,25 <RR< 4,27). Diese These konnte damit nicht bestätigt werden.

2.2.5 Sepsishäufigkeit und zusätzliche Atemhilfe

Bei der Analyse muss von zwei verschiedenen Atemhilfen ausgegangen werden: Intubation und CPAP-Atemhilfe.

Bei 17 Kindern wurden 26 Intubationsepisoden beobachtet, die in Tabelle 12 nach den Ursachen aufgliedert sind.

Tabelle 12: Intubationsepisoden (n = 26)

nach der Geburt (ateminsuffizient)	Verschlechterung des AZ (Sepsis)	bei einer OP	Grund aus KA nicht erkennbar	Anzahl
12	10	2	2	26

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs wurden zwei Hypothesen überprüft.

Hypothese 1: Die Sepsishäufigkeit ist abhängig von einer Intubation.

Von 17 intubierten Patienten hatten 13 eine Sepsis, von 35 nicht-intubierten Patienten hatten hingegen nur 14 eine Sepsis (Tab. 13).

Tabelle 13: Vergleich zwischen intubierten / nicht intubierten Neonaten (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
intubiert	17	13	4
nicht intubiert	35	14	21

Die Odds-Ratio beträgt 4,88 (1,14 <OR< 22,49). Das relative Risiko beträgt 1,91 (1,18 <RR< 3,10) und erwies sich damit als signifikant.

Im Einzelnen sah das folgendermaßen aus: von 52 Kindern waren 17 während ihres Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation intubiert. 12 Kinder, die vor der 30. SSW geboren wurden, waren intubiert. 1 Kind von 12 Kindern, die vor der 32. SSW wurden, war intubiert und 4 von 23 Kindern, die nach der 32. SSW geboren wurden, waren intubiert (Tab. 14).

Tabelle 14: Vergleich intubiert/nicht intubiert nach Gestationsalter (n=52)

	n	Sepsis	Ø Sepsis	OR	RR
intubiert < 30. SSW	12	11	1	0,00 (0,00 <OR< 50,19)	0,92 (0,77 <RR< 1,09)
nicht intubiert < 30. SSW	5	5	0		
intubiert 30. - 32. SSW	1	1	0	0,55 (0,01 <OR< 24,93)	0,77 (0,18 <RR< 3,23)
nicht intubiert 30. -32. SSW	11	6	5		
intubiert > 32. SSW	4	1	3	1,78 (0,0 <OR< 37,76)	1,58 (0,22 <RR< 11,58)
nicht intubiert > 32. SSW	19	3	16		

In dieser Studie haben 16 Frühgeborene bei der Geburt unter 1000 g gewogen. Von diesen Kindern waren 10 während ihres Aufenthaltes auf der ITS zeitweise intubiert, 6 Neonaten waren nicht intubiert. Jedoch haben von diesen 16 Frühgeborenen, 15 eine Sepsis durchgemacht. Von 36 Säuglingen, die bei ihrer Geburt mehr als 1000 g gewogen haben, waren während ihres Aufenthalts auf der

ITS lediglich 7 intubiert. Von denen haben 4 eine Infektion durchgemacht. Von den 29 nicht-intubierten Frühgeborenen hatten 8 Patienten eine Sepsis (Tab. 15).

Tabelle 15: Vergleich intubiert/nicht intubiert nach Geburtsgewicht (n=52)

	n	Sepsis	Ø Sepsis	OR
intubiert GG < 1000 g	10	9	1	1.5
nicht intubiert GG < 1000 g	6	6	0	
intubiert GG > 1000 g	7	4	3	3.5
nicht intubiert GG > 1000 g	29	8	21	

Hypothese 2: Neonaten mit der zusätzlichen Atemhilfe CPAP haben öfter Septitiden als Neonaten ohne zusätzliche Atemhilfe (Tab. 16).

Tabelle 16: Vergleich zwischen CPAP und keiner CPAP-Atemhilfe (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
CPAP	40	23	17
kein CPAP	12	4	8

Die Odds-Ratio beträgt 2,71 (0,59 <OR< 13,04), das relative Risiko 1,73 (0,74 <RR< 4,01). Diese These ist nicht signifikant.

Auch bei Aufschlüsselung nach dem Geburtsgewicht (Tab. 17) und dem Gestationsalter (Tab. 18) lassen sich keine Zusammenhänge zwischen Atemhilfe und Septitiden ableiten.

Von 16 Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht wurden 15 mit einer CPAP-Atemhilfe therapiert. Von den 15 hatten 14 eine Sepsis. Von 36 Neonaten mit einem Geburtsgewicht > 1000 g haben 24 eine CPAP-Atemhilfe erhalten. Von den 24 hatten 8 eine Sepsis, von den 12 Frühgeborenen ohne CPAP hatten 4 eine Sepsis (Tab. 17).

Tabelle 17: Vergleich CPAP/kein CPAP nach Geburtsgewicht (n=52)

	n	Sepsis	Ø Sepsis	OR
CPAP GG < 1000 g	15	14	1	14
kein CPAP GG < 1000 g	1	1	0	
CPAP GG > 1000 g	24	8	16	1
kein CPAP GG > 1000 g	12	4	8	

Von 17 Patienten, die vor der 30. SSW geboren worden sind, wurden 16 mit einer CPAP-Atemhilfe therapiert. Von ihnen hatten 15 eine Sepsis. Bei den Neonaten, die zwischen der 30. und 32. SSW zur Welt kamen, wurden 11 von 12 mit einer CPAP-Atemhilfe therapiert. Von den 11 Therapierten hatten 6 eine Sepsis. Von 23 Neugeborenen, geboren nach der 32. SSW, wurden 12 mit CPAP behandelt und nur ein Frühgeborenes hatte davon eine Sepsis. Hingegen hatten 3 Neonaten eine Sepsis und sind nicht mit CPAP therapiert worden (Tab. 18).

Tabelle 18: Vergleich CPAP/kein CPAP nach Gestationsalter (n=52)

	n	Sepsis	Ø Sepsis	OR	RR
CPAP < 30. SSW	16	15	1	15,0 (0,0 <OR< 3759,97)	1,88 (0,47 <RR< 7,54)
kein CPAP < 30. SSW	1	1	0		
CPAP 30.-32. SSW	11	6	5	1,20 (0,0 <OR< 61,41)	1,09 (0,25 <RR< 4,83)
kein CPAP 30.-32. SSW	1	1	0		
CPAP > 32. SSW	12	1	11	0,24 (0,01 <OR< 3,62)	0,31 (0,04 <RR< 2,52)
kein CPAP > 32. SSW	11	3	8		

2.2.6 Sepsishäufigkeit und Art der Nahrung

Bei der Ernährung der Neonaten gibt es Unterschiede. Sie erhalten als Nahrung Muttermilch, Frauenmilch, künstliche Säuglingsnahrung (z.B. Alete), den Zusatz FM 85 oder sie waren nahrungskarent. Für alle 4 Ernährungsformen sollte die Hypothese eines Zusammenhangs zur Sepsishäufigkeit überprüft werden.

Bei Ernährung mit bzw. ohne Muttermilch unterscheidet sich die Sepsishäufigkeit nicht (Tab. 19).

Tabelle 19: Vergleich Ernährung mit Muttermilch und ohne Muttermilch (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
Muttermilch	26	14	12
keine Muttermilch	26	13	13

Die Odds-Ratio beträgt 1,17 (0,34 <OR< 4,00). Das relative Risiko beträgt 1,08 (0,63 <RR< 1,87).

Analog ist die Situation bei Ernährung mit Frauenmilch (Tab. 20).

Tabelle 20: Vergleich Ernährung mit Frauenmilch und ohne Frauenmilch (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
Frauenmilch	6	6	0
keine Frauenmilch	46	21	25

Die Odds-Ratio beträgt 7,14 (0,73 <OR< 170,47). Das relative Risiko beträgt 5,78 (0,75 <RR< 44,76).

Demzufolge ist die Sepsishäufigkeit auch nicht abhängig von der Ernährung mit künstlicher Säuglingsnahrung (kSn) (Tab. 21).

Tabelle 21: Vergleich Ernährung mit kSn und ohne kSn (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
künstlich Säuglingsnahrung	49	26	23
ohne künstlich Säuglingsnahrung	3	2	1

Die Odds-Ratio beträgt 0,57 (0,02 <OR< 8,83). Das relative Risiko beträgt 0,80 (0,34 <RR< 1,85).

Nur bei Ernährung mit dem Nahrungszusatz FM 85 war ein Zusammenhang zur Sepsishäufigkeit nachweisbar (Tab. 22). Bei den Patienten, die als Nahrungszusatz FM 85 erhalten haben, konnte in 15 von 19 Fällen eine Sepsis nachgewiesen werden. Neonaten, die diesen Nahrungszusatz nicht erhalten haben, waren in 12 von 33 Fällen septisch.

Tabelle 22: Vergleich mit Nahrungszusatz FM 85 und ohne FM 85 (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
Nahrung + FM 85	19	15	4
Nahrung ohne FM 85	33	12	21

Die Odds-Ratio beträgt 6,56 (1,53 <OR< 30,54), das relative Risiko 2,17 (1,31 <RR< 3,61).

Ebenso war die Nahrungskarenz von signifikanter Bedeutung (Tab. 23).

Tabelle 23: Vergleich nahrungskarent und nicht nahrungskarent (n = 52)

	Anzahl	Sepsis	keine Sepsis
Karenz	40	25	15
keine Karenz	12	2	10

Die Odds-Ratio beträgt 8,33 (1,39 <OR< 64,16), das relative Risiko 3,75 (1,03 <RR< 13,59).

2.2.7 Sepsishäufigkeit und Höhe des APGAR-Index

Die Sepsishäufigkeit ist abhängig von der Höhe des APGAR-Index.

Bei der Auswertung wurde folgendermaßen vorgegangen. Der APGAR-Index wurde nach einer und nach 10 min addiert und daraus der Mittelwert bei den Neonaten unter der 30. SSW, zwischen der 30. und 32. SSW und über der 32. SSW gebildet. Bei den Neonaten, die vor der 30. SSW geboren worden sind, ist als APGAR-Mittelwert 13,4 herausgekommen. Für Neonaten, die zwischen der 30. und 32. SSW geboren worden sind, ergab der Mittelwert des APGAR-Index 14,9 und für Neonaten nach der 32. SSW 16,3.

2.3 Mikrobiologische Untersuchungen durch Abstriche

2.3.1 Abstriche von den Neonaten

Die Auswertung der Abstriche erfolgte mittels Erstellung eines Erregerspektrums von jeder Körperregion (vgl. Abschn 3.1.2). Es wurden nicht von jedem Patienten Abstriche genommen. Von Neugeborenen, die sich z.B. ateminsuffizient im Kreißsaal, aber unauffällig auf der neonatologischen Intensivstation gezeigt hatten, wurden keine mikrobiologischen Untersuchungen durchgeführt, so dass bei 28 von 52 Patienten Abstriche genommen wurden.

Bei **Augenabstrichen** der Neonaten wurden folgende Erreger gefunden:

Staphylococcus (S) aureus, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* u.a. *KNS*, *Enterococcus (E) faecalis*, *vergrünende Streptokokken*, *Neisseria spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Propionibakterium spp.*, *Klebsiella spp.*, *anaerobe grampositive sporenlöse Stäbchenbakterien*, *Corynebacterium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* u.a. *Candida spp.* sowie *Bacillus cereus (B. cereus)*.

Am häufigsten wurden *KNS* identifiziert. Insgesamt wurde der Erreger bei 22 Patienten nachgewiesen. Bei 11 Patienten wurde *KNS* mehr als einmal isoliert. Die Anzahl der Tage zwischen dem Nachweis des *KNS* bei einem Patienten betrug einmal zwei Tage, zweimal drei Tage, zweimal vier Tage und in den anderen Fällen zwischen 7 und 27 Tagen.

Der zweithäufigste Erreger *S. aureus* wurde bei 6 Patienten nachgewiesen. Bei einem Patienten wurde er gleich dreimal isoliert, wobei zwischen der Abstrichnahme mindestens 11 Tage lagen.

Klebsiella spp. wurden bei 6 Patienten im Augenabstrich nachgewiesen (Abb. 3).

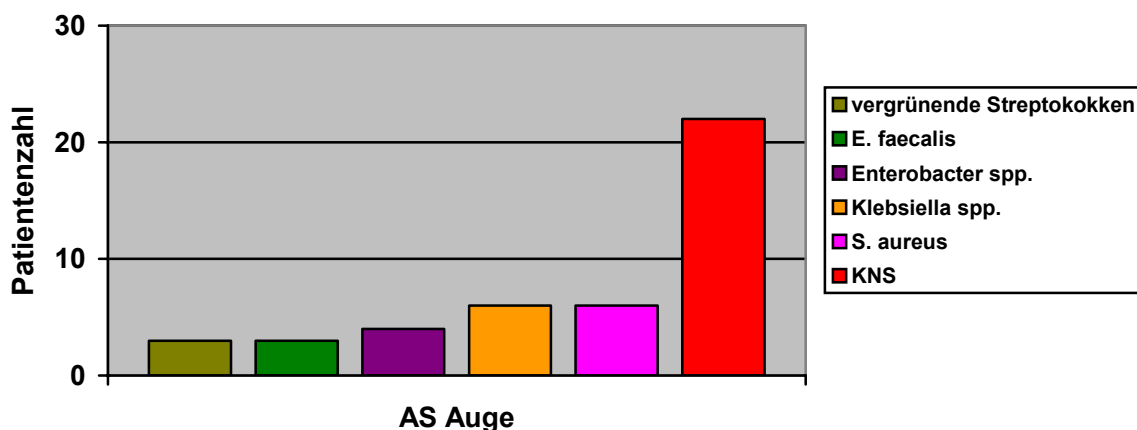


Abbildung 3: Erregerspektrum in Augenabstrichen (alle Erreger, die bei mindestens 3 Patienten isoliert wurden)

Folgende Erreger wurden bei **Rachenabstrichen** der Frühgeborenen identifiziert: *S. aureus*, *KNS*, *Enterobacter spp.*, *E. faecalis*, *Proteus (P) mirabilis*, *Klebsiella (K) pneumoniae* u.a. *Klebsiella spp.*, *Escherichia (E) coli*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas (P) aeruginosa* u.a. *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *aerobe Sporenbildner*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii*.

Der häufigste bei 11 Patienten nachgewiesene Erreger war wiederum der *KNS*. Bei 7 Patienten wurde er mehr als einmal nachgewiesen. Die Anzahl der Tage zwischen dem Erregernachweis bei demselben Patienten lag zwischen zwei bis 27 Tagen. *Enterobacter spp.* wurden bei 8 Patienten, *Klebsiella spp.* bei 6 Patienten isoliert (Abb. 4).

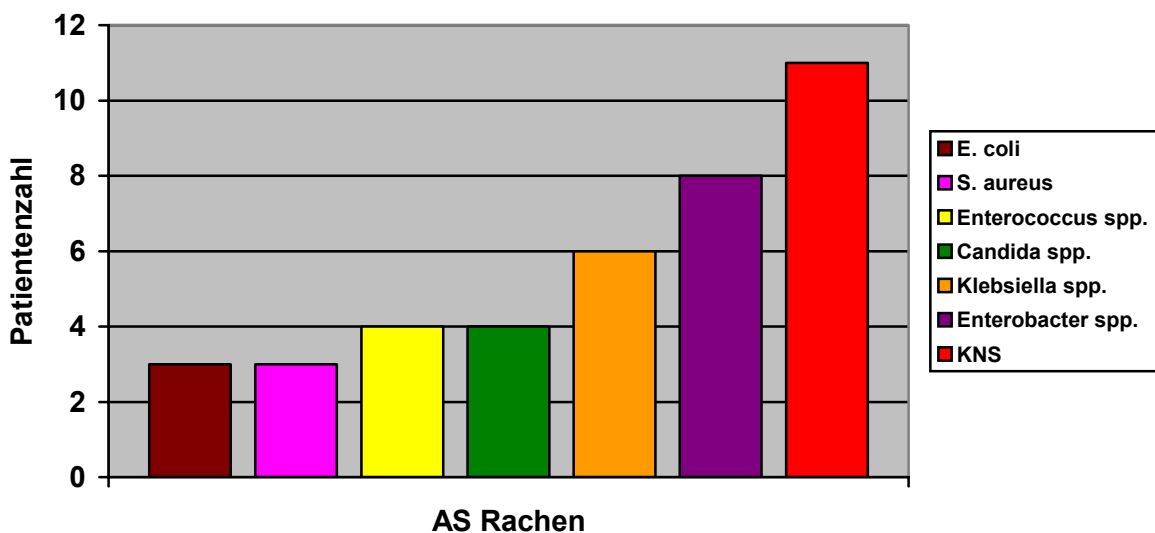


Abbildung 4: Erregerspektrums in Rachenabstrichen (alle Erreger, die bei mindestens 3 Patienten isoliert wurden)

Nachstehende Erreger wurden aus **Nasenabstrichen** isoliert: *KNS*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, *Corynebacterium spp.*, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii*.

KNS wurden bei 16 Patienten im Nasenabstrich nachgewiesen. Bei 5 Patienten konnte er mehr als einmal isoliert werden, zwischen dem jeweiligen Nachweis von *KNS* lagen mehr als 8 Tage.

Enterobacter spp. und *E. faecalis* wurden bei 5, *Klebsiella spp.* und *S. aureus* bei je 4 Patienten nachgewiesen (Abb. 5).

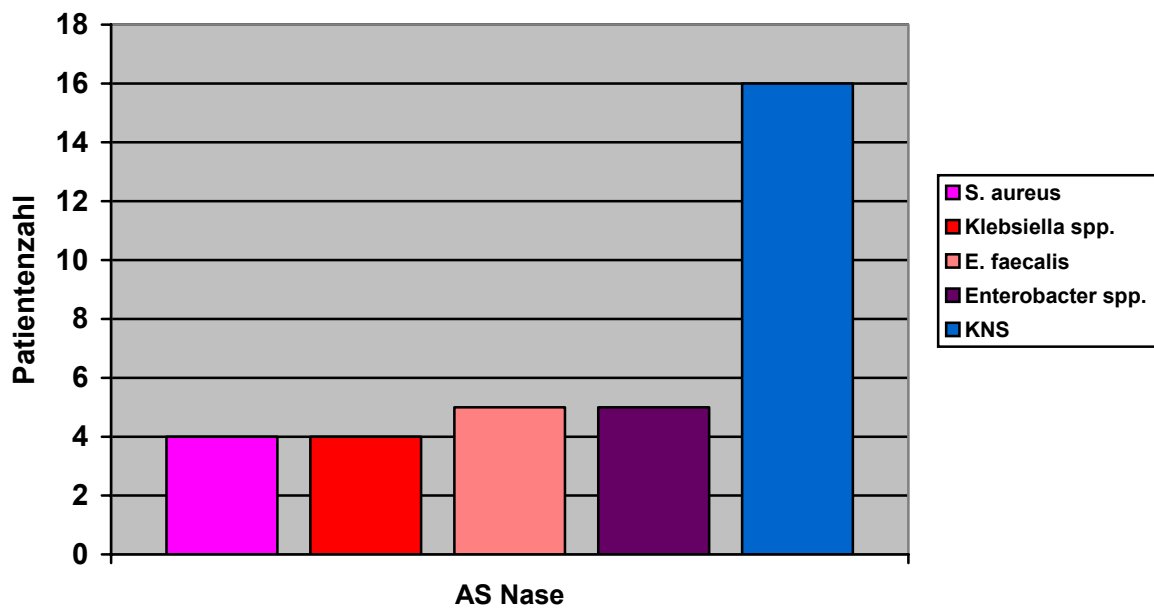


Abbildung 5: Erregerspektrum in Nasenabstrichen (alle Erreger, die bei mindestens 3 Patienten isoliert wurden)

Nachfolgende Mikroorganismen konnten bei **Ohrabstrichen** nachgewiesen werden: *KNS*, *Enterobacter spp.*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, u.a. *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *aerobe Sporenbildner*, *hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B*, *S. aureus* und *Peptostreptokokken*.

Mehrmalig wurden auch hier bei insgesamt 17 Frühgeborenen *KNS* identifiziert. *Enterobacter spp.* wurden bei 7, *Klebsiella spp.* bei 5 und *E. faecalis* bei 3 Patienten nachgewiesen (Abb. 6).

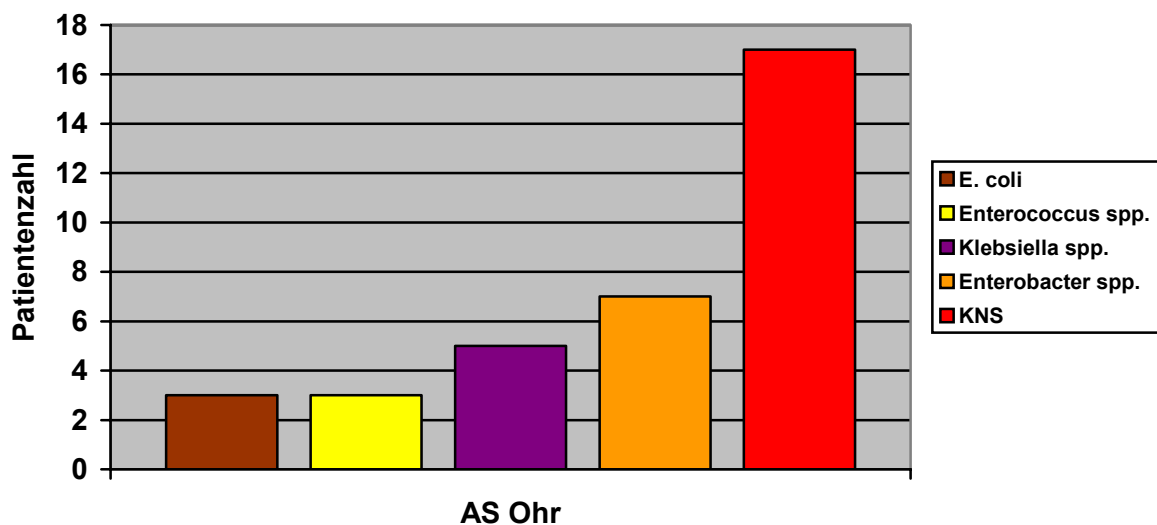


Abbildung 6: Erregerspektrum in Ohrabstrichen (alle Erreger, die bei mindestens 3 Patienten isoliert wurden)

Bei **Stuhlproben** der Neonaten wurden folgende Erreger gefunden: *Enterococcus* spp., *E. cloacae* u.a. *Enterobacter* spp., *Clostridium (C) perfringens*, *C. difficile*, KNS, *Citrobacter* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* u.a. *Klebsiella* spp., *E. coli*, *S. marcescens* u.a. *Serratia* spp., *P. mirabilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, nichthämolyisierende *Streptokokken*, *B. cereus*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* und u.a. *Hefen*.

Bei 17 Patienten wurden *Klebsiella* spp., bei 13 Patienten *Enterococcus* spp. nachgewiesen (Abb. 7).

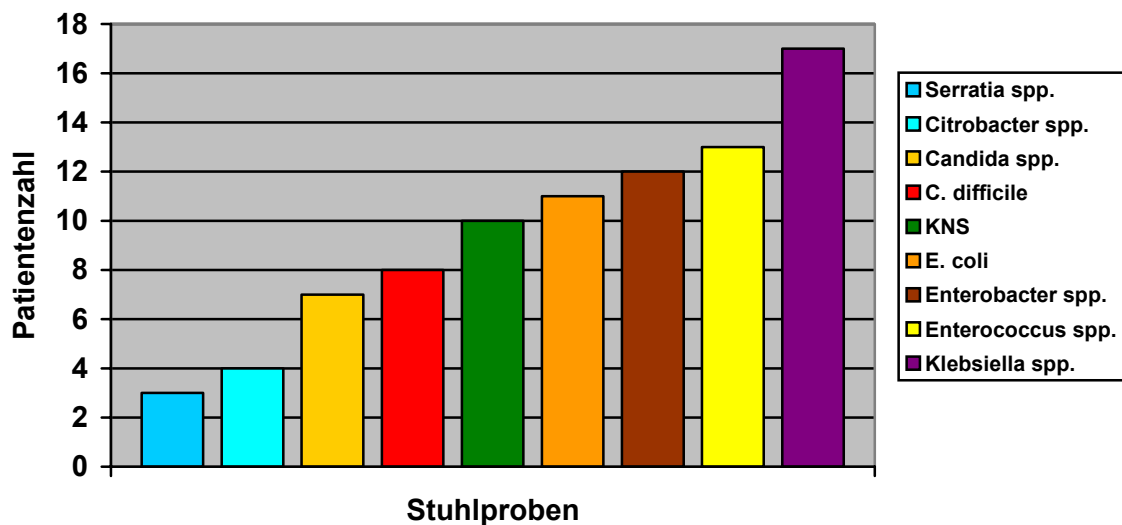


Abbildung 7: Erregerspektrum in Stuhlproben (alle Erreger, die bei mindestens 3 Patienten isoliert wurden)

Die führenden Erreger aus transurethralen Blasenkathetern waren *Klebsiella* spp., *E. faecalis* und KNS (Abb. 8).

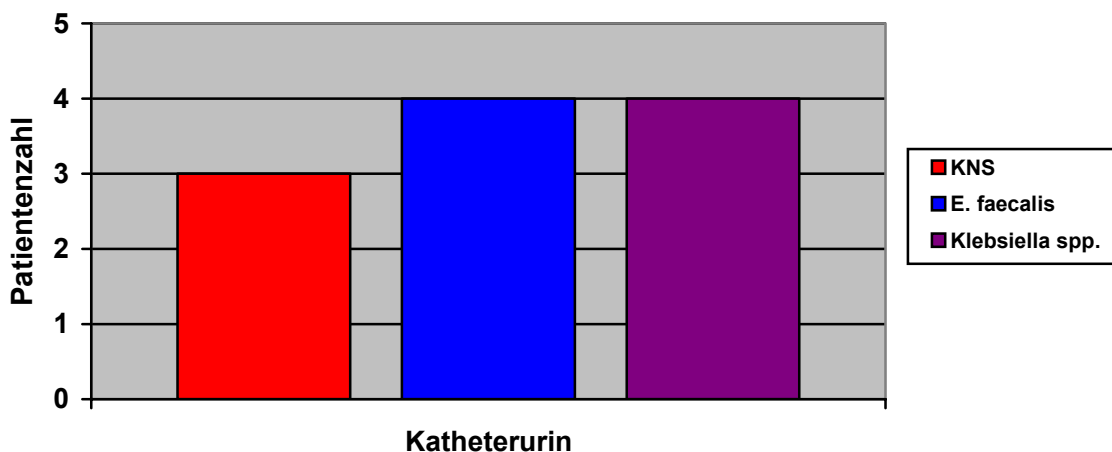


Abbildung 8: Erregerspektrum Urinkultur aus transurethralen Blasenkatheter (alle Erreger, die bei mindestens 3 Patienten isoliert wurden)

E. faecalis wurde am häufigsten aus MSU isoliert. *C. albicans* wurde bei zwei Patienten in einer suprapubischen Urinkultur nachgewiesen.

In unserer Studie liessen sich bei 8 Patienten positive Blutkulturen nachweisen. Folgende Erreger wurden aus **Blutkulturen** isoliert: *K. oxytoca* (2-mal) u.a. *Klebsiella* spp. (1-mal), *S. haemolyticus* (1-mal), *S. epidermidis* (2-mal), *S. aureus* (1-mal), *C. parapsilosis* (1-mal) und *C. guilliermondii* (1-mal).

Aus dem Trachealsekret und aus den Wundabstrichen wurden am häufigsten *KNS* isoliert. Bei fünf Patienten wurden an Katheterspitzen (ZVK-Spitze, NAK-Spitze, PDK-Spitze) *KNS* nachgewiesen.

Unter Berücksichtigung aller kontrollierten Körperregionen wurden *Klebsiella* spp. bei 21 von 28 Patienten nachgewiesen. *KNS* konnte bei 23 Patienten, *S. aureus* bei 6 Neonaten und *Candida* spp. bei 12 Patienten isoliert werden.

2.3.2 Umgebungsuntersuchung

Bei 31 Neonaten wurden mikrobiologische Umgebungsuntersuchungen durchgeführt. Bei drei Patienten wurden Mikroorganismen in der **Muttermilch** nachgewiesen, hierbei handelt es sich um *S. aureus*, *Enterococcus* spp. und *Bacillus* spp..

Die **Nahrungsproben** (Alete, Malto, Frauenmilch, Muttermilch) wurden bei der Auswertung in folgende Kategorien gegliedert: 0 KbE/ml, ≤ 10 KbE/ml, > 10 KbE/ml bis ≤ 100 KbE/ml, > 100 KbE/ml bis ≤ 1000 KbE/ml und > 1000 KbE/ml. Da Frühgeborene mit einem sehr niedrigen GG über mehrere Wochen begleitet worden sind, wurden von ihnen öfter Proben genommen, so dass die Probenzahl und die Anzahl der Patienten nicht übereinstimmt. Insgesamt wurden von der Nahrung 53 Proben untersucht, wovon 44 Proben die Erregerzahl von > 10 KbE/ml (KRAMER und RUDOLPH 2003) nicht überschritten haben und 9 Proben als kontaminiert zu betrachten waren (Tab. 24).

Tabelle 24: Nahrungsproben (n=53)

Erregerzahl	Probenzahl	Anzahl der Pat.
0 KbE/ml	30	17
≤ 10 KbE/ml	14	9
> 10 - ≤ 100 KbE/ml	2	2
> 100 - ≤ 1000 KbE/ml	1	1
> 1000 KbE/ml	6	5

Das Erregerspektrum der Nahrungsproben ist in Tabelle 25 aufgelistet und in Abb. 9 zusammengefaßt. Die häufigsten Erreger, die nachgewiesen worden sind, gehören zur Gattung der aeroben Sporenbildner, gefolgt von *Klebsiella spp.*

Tabelle 25: Erregerspektrum in der Nahrung

Erreger	Nachweishäufigkeit	Anzahl der Pat.
<i>B. cereus</i>	2	2
<i>Bacillus pumilus</i> (<i>B. pumilus</i>)	1	1
<i>Citrobacter freundii</i> (<i>C. freundii</i>)	1	1
<i>E. cloacae</i>	1	1
<i>Enterobacter spp.</i>	2	2
<i>E. faecalis</i>	1	1
<i>Enterococcus spp.</i>	2	2
<i>Flavobacterium spp.</i>	1	1
<i>Klebsiella spp.</i>	4	4
KNS	3	2
<i>S. maltophilia</i>	1	1
nicht näher differenzierte Erreger		
aerobe Sporenbildner	10	8
Mikrokokken	1	1
negative Stäbchenbakterien	2	2
positive Kokkenbakterien	3	3
positive Stäbchenbakterien	2	1
Streptokokken	1	1
vergrünende Streptokokken	1	1

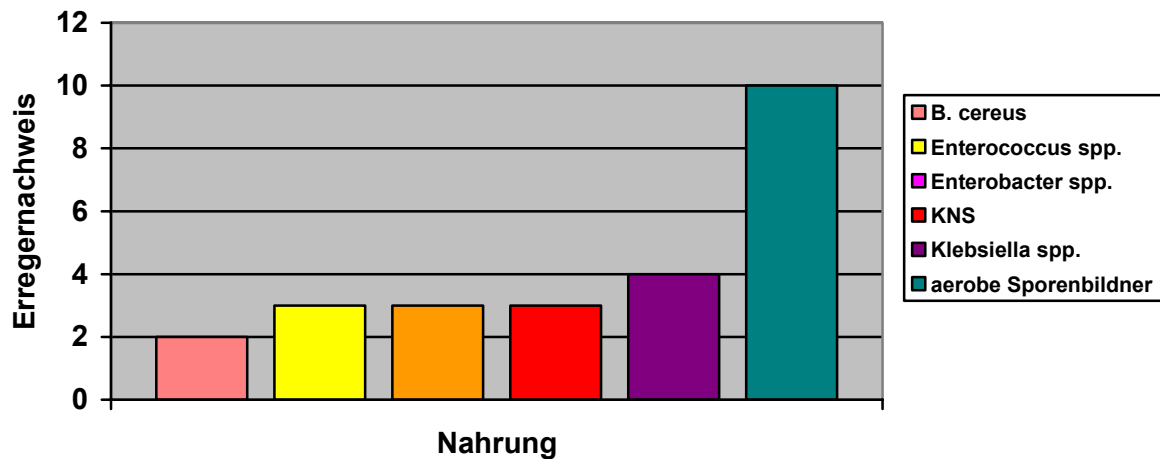


Abbildung 9: Erregerspektrum in Nahrung (alle Erreger, die mindestens 2-mal isoliert wurden)

Die Ergebnisse der **Abstriche** von **Matratzen** sind in Tabelle 26 und Abbildung 10 dargestellt. Es wurden 15 Proben ausgewertet. Am häufigsten wurde der *KNS* isoliert, gefolgt von aeroben Sporenbildnern und *Enterococcus spp.*

Tabelle 26: Erregerspektrum auf Matratzen (n=15)

	Nachweishäufigkeit	Anzahl der Pat.
<i>Enterobacter spp.</i>	1	1
<i>E. faecalis</i>	1	1
<i>Enterococcus spp.</i>	2	2
<i>E. coli</i>	1	1
<i>KNS</i>	7	4
aerobe Sporenbildner	5	5

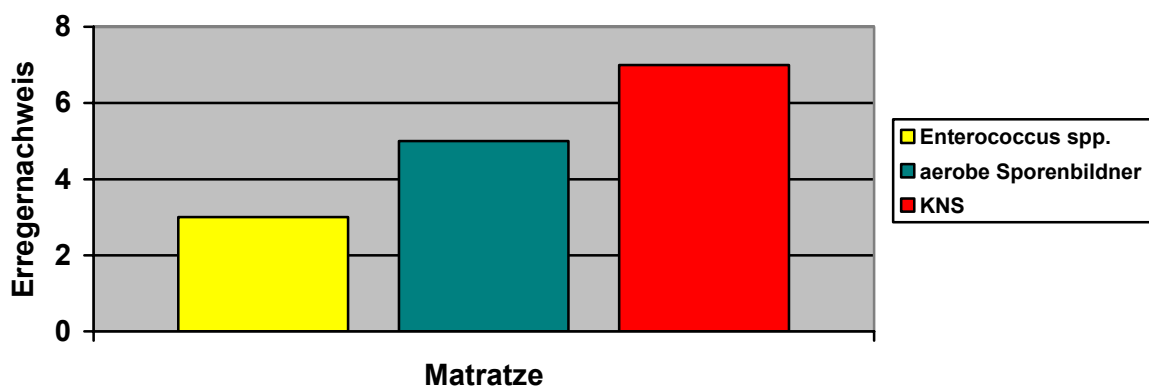


Abbildung 10: Erregerspektrum auf Matratzen (alle Erreger, die mindestens 2-mal isoliert wurden)

Bei den **mikrobiologischen Untersuchungen** der Außenfläche der **Inkubatorhaube** während der täglichen Nutzung wurden die Ergebnisse sowohl nach der Häufigkeit nachweisbarer Kolonien als auch nach dem Erregerspektrum aufgeschlüsselt (Tab. 29, 30). Es wurden 114 Abstriche genommen. In 92 Proben wurde die als akzeptabel einzustufende Erregerzahl auf der Inkubatorhaube nicht überschritten. In 22 Proben wurde die Erregeranzahl von 30 KbE/ml überschritten (Tab. 27).

Tabelle 27: Abstrich Inkubatorhaube außen (n=114)

Erregerzahl	Probenzahl	Anzahl der Pat.
0 KbE/ml	27	15
≤ 30 KbE/ml	65	20
> 30 - ≤ 100 KbE/ml	9	8
> 100 - ≤ 1000 KbE/ml	6	4
> 1000 KbE/ml	7	5

KNS wurden am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von aeroben Sporenbildnern (Tab. 28, Abb. 11).

Tabelle 28: Erregerspektrum Inkubatorhaube außen

Erreger	Nachweishäufigkeit	Anzahl der Pat.
<i>Aeromonas salmonicida</i> (<i>A. salmonicida</i>)	1	1
<i>Enterobacter agglomerans</i> (<i>E. agglomerans</i>)	1	1
KNS	11	8
<i>P. aeruginosa</i>	3	3
<i>Candida spp.</i>	1	1
nicht näher differenzierte Erreger		
aerobe Sporenbildner	7	6
Mikrokokken	4	3
Negative Stäbchenbakterien	7	6
Positive Stäbchenbakterien	9	9
Positive Kokkenbakterien	21	15
Positive Kokken Staphylase negativ	22	12
Streptokokken	13	10

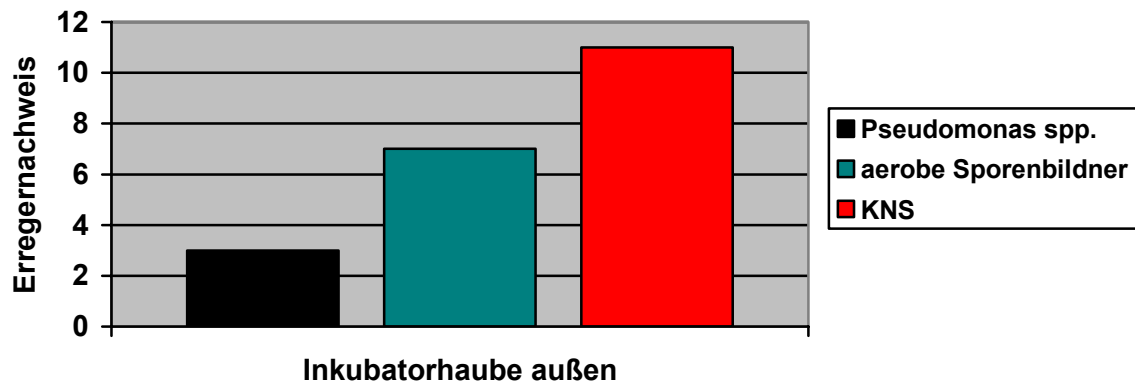


Abbildung 11: Erregerspektrum Inkubatorhaube außen (alle Erreger, die mindestens 2-mal isoliert wurden)

Die Auswertung der **Proben** von **CPAP-Wasser** erfolgte nach Anzahl der kolonienbildenden Einheiten und dem Erregerspektrum (Tab. 29 und 30). Es sind 79 Proben ausgewertet worden. In 76 Proben wurde die zulässige Erregeranzahl nicht überschritten. Lediglich in 3 Fällen war das CPAP-Wasser als kontaminiert zu betrachten (Tab. 29).

Tabelle 29: Proben CPAP-Wasser (n=79)

Erregerzahl	Probenzahl	Anzahl der Pat.
0 KbE/ml	50	16
≤ 10 KbE/ml	26	16
> 10 - ≤ 100 KbE/ml	1	1
> 100 - ≤ 1000 KbE/ml	1	1
> 1000 KbE/ml	1	1

Positive Kokkenbakterien wurden am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von gramnegativen und grampositiven Stäbchenbakterien (Tab. 30, Abb. 12).

Tabelle 30: Erregerspektrum CPAP-Wasser

Erreger	Nachweishäufigkeit	Anzahl der Pat.
<i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>Pseudomonas putida</i> (<i>P. putida</i>)	1	1
Sarzinen	4	4
<i>Staphylococcus simulans</i> (<i>S. simulans</i>)	1	1
nicht näher differenzierte Erreger		
aerobe Sporenbildner	2	2
Mikrokokken	2	2
Positive Kokkenbakterien	6	5
Positive Kokken Staphylase negativ	5	5
Streptokokken	1	1
Positive Stäbchenbakterien	2	2
Negative Stäbchenbakterien	3	2

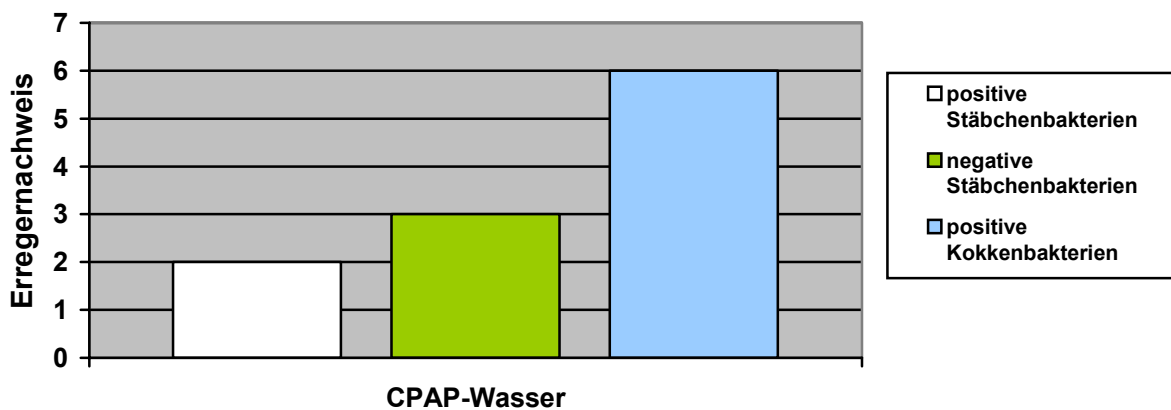


Abbildung 12: Erregerspektrum CPAP-Wasser

Bei **Fellabstrichen** wurden bei 11 von 31 Neonaten *KNS*, bei zwei Frühgeborenen aerobe Sporenbildner und je einmal *Klebsiella spp.*, *S. aureus* und *Acinetobacter woffii* (*A. woffii*) isoliert (Tab. 31, Abb. 13).

Tabelle 31: Erregerspektrum Fell

Erreger	Nachweishäufigkeit	Anzahl der Pat.
<i>A. woffii</i>	1	1
<i>Chryseomonas luteola</i> (<i>C. luteola</i>)	1	1
<i>E. coli</i>	1	1
<i>Klebsiella spp.</i>	1	1
KNS	15	11
<i>S. aureus</i>	1	1
aerobe Sporenbildner	2	2

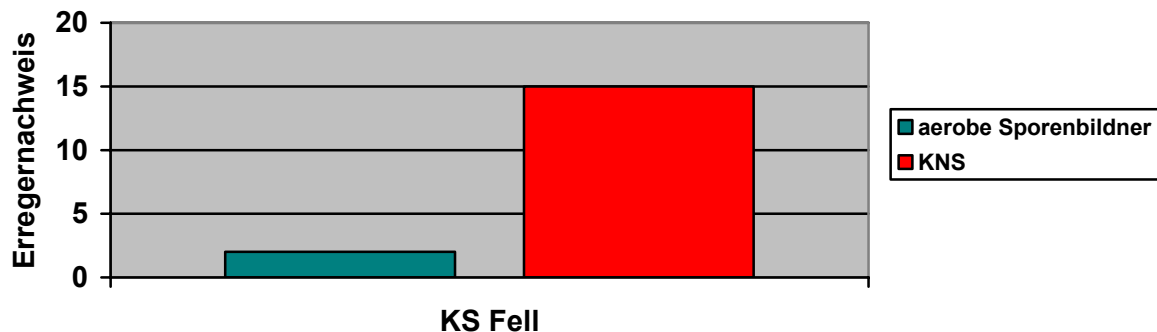


Abbildung 13: Erregerspektrum auf der Fellunterlage im Inkubator (alle Erreger, die mindestens 2-mal isoliert wurden)

Bei drei Patienten wurden **Abstriche** von der **Inkubatorinnenfläche** genommen. Bei einem Neonaten wurden keine Kolonien nachgewiesen. Bei den anderen beiden konnten einmal > 100 KbE/ml und einmal > 1000 KbE/ml mit folgendem Erregerspektrum festgestellt werden: *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *KNS* u.a. positive Kokkenbakterien.

Die Auswertung der **Wasserproben** aus den Wasserhähnen 1-3 (Standorte der Waschbecken vgl. Abb. 2) erfolgte nach den Untersuchungsmethoden entsprechend der Trinkwasserverordnung. Das Erregerspektrum umfasste typische Naßkeime wie *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae spp. rhinoscleromatis*, *Pseudomonas vesicularis* (*P. vesicularis*), *Moraxella lacunata* (*M. lacunata*), *Sphingomonas paucimobilis* (*S. paucimobilis*) (Tab. 32).

Tabelle 32: Erregerspektrum in Wasserproben

Wasserprobe 1	Wasserprobe 2	Wasserprobe 3
gramnegative Stäbchenbakterien	gramnegative Stäbchenbakterien	gramnegative Stäbchenbakterien
<i>P. vesicularis</i>	<i>P. vesicularis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>S. paucimobilis</i>	<i>S. paucimobilis</i>	<i>A. salmonicida</i>
<i>K. pneumoniae</i> spp. <i>Rhinoscleromatis</i>	<i>S. maltophilia</i>	grampositive Kokkenbakterien
<i>M. lacunata</i>	<i>C. luteola</i>	Mikrokokken
grampositive Kokkenbakterien	<i>A. salmonicida</i>	Oxidase positiv
Mikrokokken	gramvariable Stäbchenbakterien	aerobe Sporenbildner
Sarzinen	grampositive Kokkenbakterien Staphylase negativ	
aerobe Sporenbildner	Mikrokokken	
Oxididase positiv	Oxididase positiv	
	aerobe Sporenbildner	

In Tabelle 33 sind die Probenentnahmen chronologisch erfasst und die nachgewiesenen Erreger und deren Häufigkeit als KbE/ ml angegeben. Von 60 ausgewerteten Proben waren 28 (in der Tabelle 33 „fett“ markiert) zu beanstanden. In 11 Proben wurden ≥ 1000 KbE/ml festgestellt und in weiteren 11 mehr als 100 KbE/ml nachgewiesen. In den zu beanstandenen Proben wurden am häufigsten gramnegative Stäbchenbakterien nachgewiesen.

Tabelle 33: Erregerspektrum in Wasserproben

Datum	Wasser- probe 1	Erregerspektrum Wasserprobe 1	Wasser- probe 2	Erregerspektrum Wasserprobe 2	Wasser- probe 3	Erregerspektrum Wasserprobe 3
10.07.00	0		0		0	
17.07.00	<10 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	0		0	
24.07.00	>1000 KbE/ml	<i>S. paucimobilis</i>	>1000 KbE/ml	<i>S. paucimobilis</i>	>100 KbE/ml	Mikrococcus spp.
31.07.00	<10 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	0		0	
14.08.00	>1000 KbE/ml	keine gramnegativen Stäbchenbakterien	>1000 KbE/ml	keine gramnegativen Stäbchenbakterien	>1000 KbE/ml	keine gramnegativen Stäbchenbakterien
21.08.00	>100 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien <i>K. pneumoniae</i> spp. <i>Rhinoscleromatis</i>	>1000 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien <i>A. salmonicida</i>	>10	gramnegative Stäbchenbakterien <i>A. salmonicida</i>
28.08.00	>100 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	0		100 KbE/ml	aerobe Sporenbildner
04.09.00	<10 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	1000 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien	<100 KbE/ml	<i>A. salmonicida</i>
11.09.00	>100 KbE/ml	Mikrococcus spp.	0		<100 KbE/ml	Mikrococcus spp. gramnegative Stäbchenbakterien
18.09.00	0		>100 KbE/ml	<i>A. salmonicida</i>	0	
02.10.00	<10 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien	>1000 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien	0	
09.10.00	0		>1000 KbE/ml	gramvariable Stäbchen	0	
16.10.00	<100 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	>1000 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	10 KbE/ml	<i>P. aeruginosa</i>
23.10.00	0		>100 KbE/ml	<i>A. salmonicida</i>	0	
30.10.00	>100 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien <i>P. vesicularis</i>	>100 KbE/ml	gramnegative Stäbchenbakterien <i>P. vesicularis</i>	<10 KbE/ml	Mikrococcus spp.
06.11.00	>100 KbE/ml	<i>M. lacunata</i>	>1000 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	10 KbE/ml	aerobe Sporenbildner
13.11.00	0		0		0	
20.11.00	0		>100 KbE/ml	aerobe Sporenbildner	0	
27.11.00	<100 KbE/ml	Sarzinien	>100 KbE/ml	aerobe Sporenbildner positive Kokken, Staphylase negativ grampositive Stäbchenbakterien	0	
04.12.00	<100 KbE/ml	Mikrococcus spp.	<100 KbE/ml	Mikrococcus spp. gramnegative Stäbchenbakterien gramnegative Sporenbildner <i>C. luteola</i> <i>S. maltophilia</i>	<100 KbE/ml	Mikrococcus spp.

In Abb. 14 sind die am häufigsten nachgewiesene Species bzw. Keimgruppe von den jeweiligen Umgebungsuntersuchungen zusammengefasst.

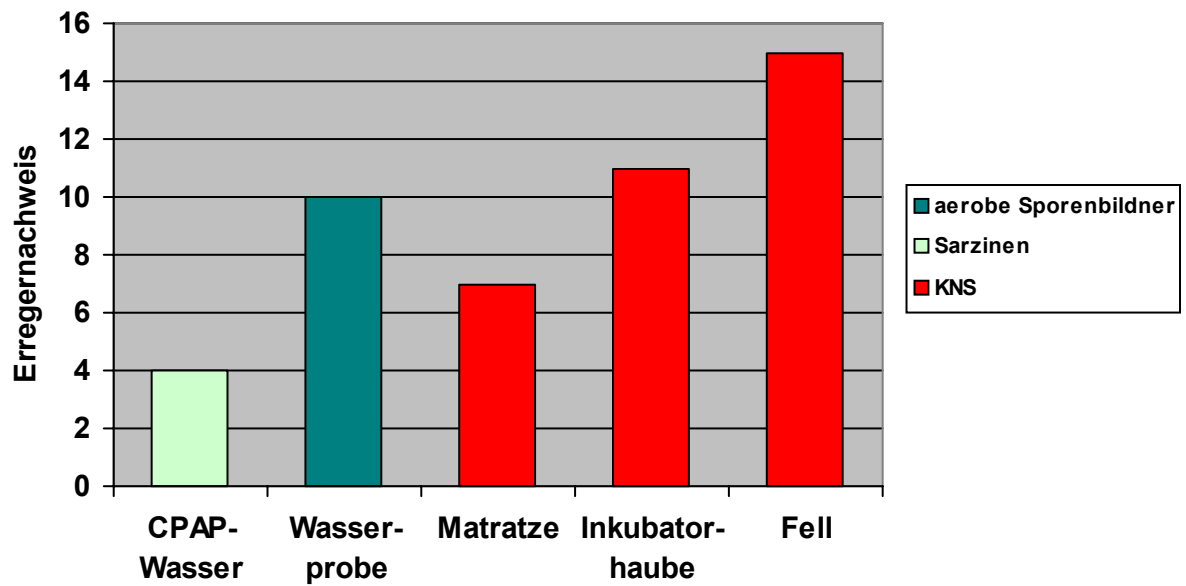


Abbildung 14: Leitkeime der Umgebungsuntersuchung

3 Diskussion

3.1 Sepsishäufigkeit und mögliche Einflußfaktoren

ZAFAR und Mitarbeiter (2001) stellten fest, dass die zunehmende Anzahl unreifer Frühgeborener, die im besonderen Maße auf invasive diagnostische und therapeutische Interventionen angewiesen sind, in Zukunft zu einer Zunahme nosokomialer Infektionen in der neonatologischen Intensivmedizin führen wird.

In der vorliegenden Studie wurde bei 27 von 52 Kindern die klinische Diagnose Sepsis gestellt. Davon hatten 7 Patienten eine positive Blutkultur. Der am häufigsten hierbei aus der Blutkultur isolierte Erreger (n=31) in dieser Studie war *Klebsiella spp.*, gefolgt von *KNS* und *Candida spp.*

In einer Studie von MAHIEU in Belgien (2000) betrug die Erkrankungshäufigkeit der nosokomialen Sepsis 41 %. Allerdings ist ein derartiger Pauschalvergleich nicht aussagekräftig, weil das Sepsisrisiko entscheidend vom Gestationsalter und dem Geburtsgewicht beeinflusst wird (GOLDMANN et al. 1981).

In unserer Studie betrug das mittlere Gestationsalter 31 SSW, das mittlere GG 1505,2 g. CHAN und HO (1997) beobachteten in einer Studie 70 VLBWI. Das mittlere Gestationsalter lag bei 29 Wochen, das mittlere GG betrug 1094 g. 35 Kinder (76 %) wurden von Müttern mit Risikofaktoren geboren, dazu gehörten Fieber unter der Geburt, Blasensprung > 24 h vor der Geburt, mütterliche Chorioamnionitis und eine Frühgeburt unklarer Genese. Bei 26 von 70 Kindern (37 %) wurde die Diagnose Sepsis gestellt. Alle septischen Kinder hatten eine positive Blutkultur. Die septischen Kinder waren von signifikant niedrigerem Geburtsgewicht und niedrigerem Gestationsalter als die nicht-septischen Kinder. Der häufigste isolierte Erreger war *S. epidermidis* (*KNS*), gefolgt vom *S. aureus* und *Candida spp.*

Mittels statistischer Berechnungen konnte in unserer Studie nachgewiesen werden, dass die Sepsishäufigkeit bei den Frühgeborenen im wesentlichen vom **Gestationsalter** abhängig ist. In dem beobachteten Zeitraum unserer Studie wurden 17 von 52 der Patienten vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren. Von diesen 17 Frühgeborenen haben 16 im Laufe ihres Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation eine Sepsis durchgemacht. Davon sind zwei Neonaten am 5. und 9. Lebenstag verstorben. Die Letalität in dieser Gruppe lag somit bei 12,5 %, bezogen auf 16 Patienten. Beim 17. Patienten wurde nicht die Diagnose Sepsis gestellt, er verstarb bereits am zweiten Lebenstag.

Zwischen der 30. und 32. SSW wurden 12 von 52 der beobachteten Patienten geboren. Hiervon hatten 7 eine Sepsis.

Bei den Neonaten, die nach der 32. SSW geboren worden sind, waren nur 4 von 23 Kindern septisch. Zusammenhängend betrachtet, wurden 56 % der Kinder vor der 32. SSW und 44 % nach der 32. SSW geboren. Bei den Patienten vor der 32. SSW hatten 79,3 % eine Sepsis, aber nur 17,4 % der Kinder hatten eine Sepsis, die nach der 32. SSW geboren worden sind. Anhand der Daten kann man davon ausgehen, dass man auf neonatologischen Intensivstationen immer mehr Kinder finden wird, die vor der 32. SSW geboren werden. In der gängigen Literatur findet man keine Studien darüber, die die Sepsishäufigkeit vom Schwangerschaftsalter abhängig machen, sondern eher vom Geburtsgewicht. Schwangerschaftsalter und Geburtsgewicht stehen aber in einem engen Zusammenhang miteinander. Dass erhöhte Sepsiswahrscheinlichkeit mit einem niedrigen GG einhergeht, ist im Literaturüberblick schon erläutert worden.

Bei Frühgeborenen, die vor der 30. SSW geboren wurden, hatten 4 von 17 Müttern eine Infektion. In 5 Fällen konnte eine EOS, in 13 Fällen eine LOS dokumentiert werden. Das Auftreten von mehreren septischen Episoden wurde beobachtet. Bei Müttern, die zwischen der 30. und 32. SSW geboren hatten, wurde keine Sepsis dokumentiert. Bei 3 Frühgeborenen lag eine EOS, bei 5 Neonaten eine LOS vor. Bei den septischen Kindern, die nach der 32. SSW geboren wurden, handelte es sich ausschließlich um eine EOS. Bei einem dieser Kinder trat während des langen Krankenhausaufenthaltes noch zusätzlich eine LOS auf. Die Analyse ergab, dass deren Mütter in drei von 4 Fällen eine Infektion hatten. Dabei handelte es sich um: Herpes genitalis, V.a. Amnioninfektionssyndrom und bei dem dritten Fall konnte die Art der Infektion aus der Krankenakte nicht entnommen werden. Bei einem Kind lag bei der Entbindung grünes Fruchtwasser vor und das Kind war pränatal vorgeschädigt, verbunden mit zentralen Koordinationsstörungen, die zu Schluckstörungen geführt haben und demzufolge zur Aspirationspneumonie, d.h. bei allen 4 Patienten lagen prädisponierende Risikofaktoren vor. Damit hatten Kinder, die nach der 32. SSW geboren wurden, nur eine Sepsis bei vorliegenden mütterlichen Risikofaktoren.

Vier der 52 Patienten sind nach nur wenigen Tagen verstorben. Das Gestationsalter von drei dieser Kinder lag unter der 30. SSW (24., 25., 25.), zwei von ihnen sind infolge Sepsis verstorben. Das 4. Kind wurde in der 31. SSW geboren, hatte eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie mit einem APGAR-Index von 0 nach einer Minute und erlag einer Sepsis mit Multiorganversagen.

Es besteht eine entscheidende Korrelation zwischen der Sepsishäufigkeit und dem **Geburtsgewicht**. Etwa 20 % der Frühgeborenen, die weniger als 1500 g wiegen, haben mindestens eine Sepsisepisode, hervorgerufen durch *KNS*, durchgeführt. Bei Frühgeborenen unter 1000 g (extrem low birth weight) steigt die Rate auf 54 % während der ersten 37 Lebenstage (JOHNSON-ROBBINS et al. 1996).

In unserer Studie wurden 16 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht ≤ 1000 g geboren (Tab. 34). Von diesen 16 Neonaten hatten 15 eine Sepsis, drei Neonaten sind verstorben. Das durchschnittliche GG betrug bei den septischen Neonaten unserer Studie 1223,5 g inklusive der 4 Frühgeborenen, die nach der 32. SSW geboren worden sind und bei denen maternale Risikofaktoren vorlagen. Das mittlere Geburtsgewicht der Neonaten mit Sepsis aber ohne maternale Risikofaktoren betrug 889,8 g. Bei den Frühgeborenen, die keine Sepsis durchgeführt haben, betrug das mittlere GG 1902 g.

Tabelle 34: Aufgliederung der septischen Patienten (27 von 52) nach GG

GG [g]	< 800 g	801 g – 1000 g	1001 g – 1500 g	1501 g – 2000 g	> 2000 g
n	12	3	5	3	4

In unserer Studie hatten 29 Frühgeborene ein **Geburtsgewicht** < 1500 g. Davon hatten 23 eine Sepsis. Im Gegensatz dazu wurden 23 Neonaten mit einem GG > 1500 g geboren, von denen 7 eine Sepsis durchgeführt haben. Betrachtet man diese 7 Neugeborenen näher, fallen in diese Gruppe die vier Kinder, die nach der 32. SSW geboren worden sind. Bei dem 5. Kind handelt es sich um einen in der 31. SSW geborenen Patienten, der am 4. Tag auf Grund eines Multiorganversagens mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie verstorben ist. Die Patienten 6 und 7 wurden in der 31. SSW geboren. Im Großen und Ganzen kann davon ausgegangen werden, dass das Gestationsalter und das Geburtsgewicht den entscheidenden Einfluß auf die Sepsisanfälligkeit haben.

Die Annahme, dass die Sepsishäufigkeit mit **intravenösen Zugängen** korreliert, konnte nicht verifiziert werden, da alle 52 Patienten auf Grund ihres unterentwickelten Zustands, dem Vorliegen maternaler Risikofaktoren (Amnioninfektionssyndrom, genitale Infektionen der Mutter, z.B. Herpes genitalis), pränatale Schädigungen (hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie) oder postnatalen Adaptionsstörungen (z.B. Trinkschwäche, Schwierigkeiten bei der Anpassung der Lungenatmung) einen i.v.-Zugang hatten. Dabei muss man erwähnen, dass die bakterielle Besiedlung intravaskulärer Katheter hauptsächlich bei

Neonaten und weniger bei älteren Kindern nachgewiesen wurde (CRONIN et al. 1990). Nach MOORE (1996) kommen Katheter-assoziierte Bakteriämien hauptsächlich bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht vor.

VLBWI und Frühgeborene benötigen oft eine **unterstützende Beatmung**, um die akute Phase der Erkrankung gut zu überstehen. Mit der Verbesserung des Allgemeinzustandes des Kindes wird die respiratorische Situation verbessert und das Kind kann wieder extubiert werden (DIWAKAR und EDWARDS 2000). Nach den statistischen Berechnungen im Ergebnisteil korreliert in unserer Studie die **Intubation** der Neonaten mit der Sepsishäufigkeit. Auf Grund dieser Aussage kann aber nicht davon ausgegangen werden, dass die Sepsishäufigkeit von der Intubation abhängig ist, da die Kinder intubiert wurden, weil sich ihr klinisches Bild durch eine Sepsis verschlechtert hatte, die Neonaten wegen einer Ateminsuffizienz intubiert aus dem Kreissaal auf die neonatologische Intensivstation verlegt wurden oder weil sich die Frühgeborenen einer Operation unterziehen mussten und sich ihre Atmung erst in langsamen Schritten wieder adaptierte.

Von 52 Patienten hatten 39 eine CPAP-Atemhilfe. Die **CPAP-Atemhilfe** konnte **vor der 32. SSW** nicht mit der Sepsishäufigkeit korreliert werden, da von 27 Patienten 21 Patienten eine Sepsis hatten, was jedoch mit der Frühgeburtlichkeit und Verschlechterung der Atemsuffizienz bei Septitiden erklärt werden kann. Bei 6 von diesen Neonaten konnte keine Sepsis nachgewiesen werden. Eins von diesen 6 Kindern verstarb nach 2 d (< 30. SSW), die anderen wurden zwischen der 30. und 32. SSW geboren. Kinder, die **nach der 32. SSW** geboren wurden, mussten in 12 Fällen mit CPAP-Atemhilfe therapiert werden, davon sechs wegen eines Atemnotsyndroms, drei wegen einer transitorischen Tachypnoe und jeweils ein Kind wegen postnataler Adaptionsstörungen und respiratorischem Versagen. Bei einem Kind war aus den Krankenakten keine direkte Ursache zu entnehmen. Bei einem von diesen Kindern wurde die Diagnose Sepsis gestellt. Bei 11 Kindern > 32. SSW musste nicht mit CPAP behandelt werden, 3 wiesen die Symptome einer Sepsis auf. D.h. bei Patienten, die vor der 32. SSW geboren worden sind, ist die Lungenfunktion noch nicht voll ausgereift und somit eine zusätzliche Atemhilfe indiziert. Bei Patienten, die nach der 32. SSW geboren wurden, lag eine respiratorische Dysfunktion vor und somit war eine zusätzliche Atemhilfe auch hier notwendig.

Die Angst vor Infektionen auf NICU's führt zu einem frühzeitigen Einsatz von Breitspektrumantibiotika, was zur Entwicklung von Erregerresistenzen führt. Stationsinterne Strategien bezüglich der empirischen Nutzung von antibakterieller Chemotherapie spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle von antimikrobiellen

Resistenzen (DE MAN et al. 2000). De Man et al. zeigten, das sich auf NICU's, welche die Gabe von Amoxicillin and Cefotaxim mieden, weniger Erregerresistenzen entwickelten, als auf NICU's, welche diese antimikrobielle Chemotherapie oft verabreichten. Auf der neonatologischen Intensivstation in Greifswald wurden hauptsächlich Gentamycin und Ampicillin als antimikrobielle Chemotherapie verabreicht.

Frühgeborene können noch nicht koordiniert schlucken (Aspirationsgefahr), daher erfolgt der Nahrungsaufbau über eine Magensonde (LINDERKAMP 1999). Magensonden führen zu einer mikrobiellen Kolonisation bzw. Dysbiose im oberen Gastrointestinaltrakt (MAYHALL et al. 1980). Brustmilch (BOTSFORD et al. 1986) und Säuglingsnahrung (SCHREINER et al. 1979), die dem Frühgeborenen via Sonde über Stunden bei Raumtemperatur zugeführt wird, führt zu einer Vermehrung von Mikroorganismen in den Nahrungsbehältern und in den Sonden während der Infusion (MOORE 1996).

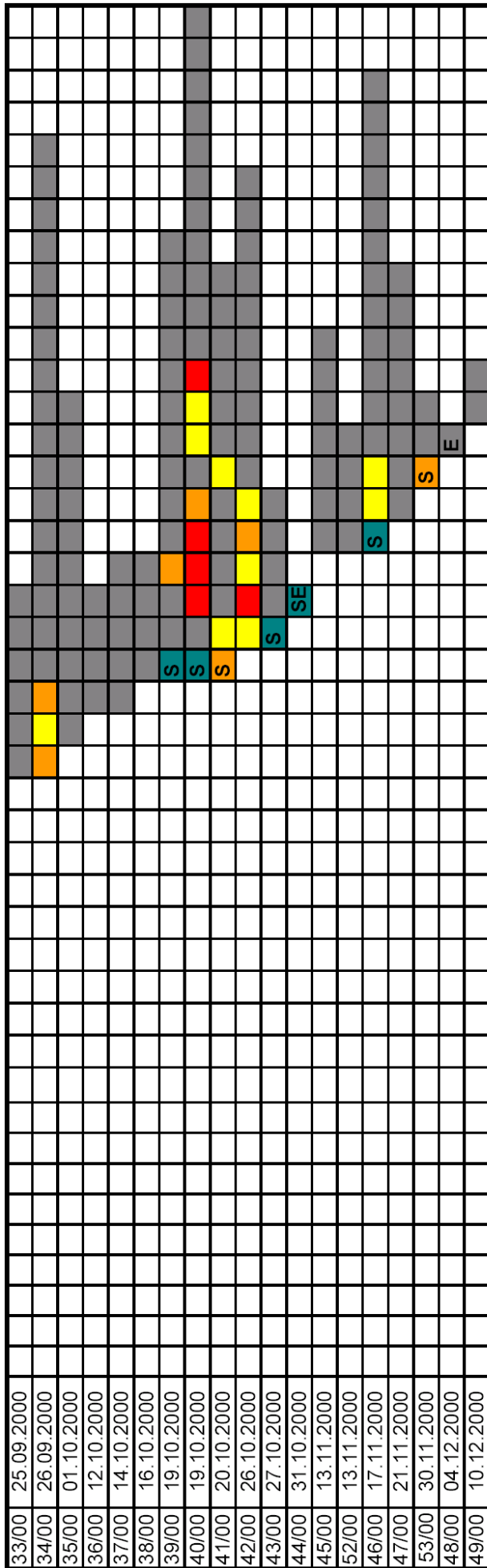
Die Kinder unserer Studie wurden mit verschiedenen **Nahrungsmitteln** versorgt. Dazu gehören Muttermilch, Frauenmilch sowie künstliche Säuglingsnahrung wie *Alete* und *Malto*. Frühgeborene sind immunologisch unreif bei Geburt. Studien haben gezeigt, das Muttermilch, verglichen mit Formula-Nahrung, gegen Infektionen schützt (HYLANDER et al. 1998). Muttermilch enthält reichlich sekretorisches IgA, welches sich gegen Keime des gemeinsamen Milieus von Mutter und Kind richtet und gegen den Angriff von Proteasen im Darmlumen geschützt ist, und es verhindert die Aufnahme von Antigenen auf der Darmschleimhautoberfläche. Des Weiteren hat Muttermilch einen hohen Laktosegehalt, welches die „Bifidusflora“ des Kindes fördert und so die Ausbreitung potentiell pathogener Keime verhindert (KERSTING et al. 1999). Als Nahrungszusatz erhielten einige Patienten FM 85. Auf Grund des klinischen Gesundheitszustandes waren einige Patienten über einige Tage auch nahrungskarent. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Sepsishäufigkeit und der Ernährung mit Muttermilch, Frauenmilch oder künstlicher Säuglingsnahrung hergestellt werden. Schon deshalb kann man nicht auf eine Korrelation zwischen Sepsishäufigkeit und Nahrungskarenz schließen, da bei Patienten mit verschlechtertem Allgemeinzustand die orale Nahrungsaufnahme auf intravenöse Ernährung umgestellt wird. Allerdings stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sepsishäufigkeit und der Ernährung mit dem Nahrungszusatz FM 85 heraus. Sehr kleine Frühgeborene (< 1500 g) haben in den ersten Lebenswochen geringe Energiespeicher, aber einen erhöhten Bedarf an Spurenelementen, Mineralien und Fetten. Daher erhalten untergewichtige Neugeborene z.B. den Nahrungszusatz FM 85 von Nestle. Von den Patienten unserer Studie erhielten 19 diesen Nahrungszusatz. Davon hatten 15 eine Sepsis.

Bei Auswertung der Krankenakten fällt folgendes auf. Alle 15 Patienten mit dem Nahrungszusatz FM 85 und Sepsis wurden vor der 32. SSW geboren. Drei Patienten wurden nach der 32. SSW geboren und hatten für ihr Alter ein sehr niedriges Geburtsgewicht (SGA) und keine Sepsis durchgemacht. Nur ein Kind, das vor der 32. SSW geboren wurde, hatte keine Sepsis bei gleichzeitiger Gabe des Nahrungszusatzes FM 85. Demzufolge kann wohl kaum von einem statistischen auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden.

Ein niedriger **APGAR-Index** stellt nach SHERMAN (2001) einen weiteren Risikofaktor für die neonatale Sepsis dar. In unserer Studie ging der APGAR-Index allerdings nicht mit einer Erhöhung der Sepsisrate einher.

In Abb. 15 ist der Krankenhausaufenthalt der Neonaten, verbunden mit dem Auftreten der Sepsis, als **Zeitstrahl** dargestellt. In diesem Strahl wurde jeweils der erste Tag der Sepsis erfasst. Folgende Daten wurden in den Zeitstrahl aufgenommen: Patientencode, Aufnahme datum und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Wochen. Von 52 Patienten haben 27 eine Sepsis durchgemacht. Von diesen hatten 7 Patienten eine positive Blutkultur. Betrachtet man den Zeitstrahl, erkennt man, dass immer mindestens ein septisches Kind auf Station war (von der ersten bis zur 32. Woche). Ab der 33. Woche ist dies nicht mehr der Fall, das liegt aber daran, dass ab diesem Zeitpunkt (Ende Dezember 2000) die neu aufgenommenen Frühgeborenen nicht mehr in diese Studie integriert worden sind. Bei 12 Neugeborenen lag laut Krankenakte eine early onset sepsis vor.

Dreiundzwanzig Patienten hatten einen CrP-Wert ≤ 13 mg/L und keine Sepsis. Zwei Patienten hatten vorübergehend einen CrP-Wert > 13 mg/L und keine Sepsis (MAHIEU et al. 2000).



Woche	n ^a	Woche	n ^a	Woche	n ^a
14.05-20.05	1	27.08-02.09	16	10.12-16.12	31
21.05-27.05	2	03.09-09.09	17	17.12-23.12	32
28.05-03.06	3	10.09-16.09	18	24.12-30.12	33
04.06-10.06	4	17.09-23.09	19	31.12-06.01	34
11.06-17.06	5	24.09-30.09	20	07.01-13.01	35
18.06-24.06	6	01.10-07.10	21	14.01-20.01	36
25.06-01.07	7	08.10-14.10	22	21.01-27.01	37
02.07-08.07	8	15.10-21.10	23	28.01-03.02	38
09.07-15.07	9	22.10-28.10	24	04.02-10.02	39
16.07-22.07	10	29.10-04.11	25	11.02-17.02	40
23.07-29.07	11	05.11-11.11	26	18.02-24.02	41
30.07-05.08	12	12.11-18.11	27	25.02-03.03	42
06.08-12.08	13	19.11-25.11	28	04.03-10.03	43
13.08-19.08	14	26.11-02.12	29		
20.08-26.08	15	03.12-09.12	30		

keine Infektion
 CrP > 13
 Infektion mit CrP > 13
 Infektion + Blutkultur pos.
 Infektion ohne CrP > 13
E Exitus letalis
S Early-onset Sepsis

^a Der Beobachtungszeitraum ist in Wochen (n) angegeben. Die Zuordnung dieser Zeiträume erfolgt mittels nebenstehender Tabelle.

Eine wesentliche Ursache der erhöhten Sepsisrate auf der Neonatologie in Greifswald kann in der räumlichen Enge der Inkubatoren zueinander zu finden sein, was zu einer horizontalen Übertragung der Erreger zwischen den Inkubatoren beiträgt. Deshalb sollten Neonaten < 1000 g Geburtsgewicht oder einem Gestationsalter < 30. SSW wesentlich strenger isoliert werden als die nicht zu dieser Gruppe zählenden Neonaten. Folgende Punkte sind dabei von Bedeutung:

- Isolierpflege mit strengster Händehygiene aller sich dem Patienten nähernden Personen, ggf. Mund-Nasen-Schutz und
- räumliche Trennung von der allg. neonatologischen ITS mit Zutritt über entsprechende Schleuse.

Das Kangarooing des Neonaten wird aus psychologischen Gründen für unentbehrlich gehalten. In Studien wurde der Effekt vom Kangarooing untersucht. Kangarooing senkt das Risiko, an einer nosokomialen Infektion zu erkranken, und der Krankenhausaufenthalt wird bei Neonaten mit Kangarooing gesenkt (CHARPAK et al. 1997). In Auswertung der vorliegenden Studie wurden spezielle hygienische Anforderungen verlangt und im Hygieneplan der Neonatologie verankert:

- Ein Mitarbeiter der Station überzeugt sich, dass von der Haut des Elternteils kein sichtbares Infektionsrisiko ausgeht.
- Der Hautbereich, in dem das Kind angelegt wird, wird einer Hautantiseptik mit AHD 2000 unterzogen.
- Während der mindestens 15-sekündigen Einwirkungszeit des Hautantiseptikums soll mit demselben Präparat für 30 s eine Händedesinfektion durchgeführt werden.
- Bei Kindern unter 1000 g ist für die Dauer des Kangarooings ein Mund-Nasen-Schutz zu tragen.
- Bei Fieber, Exanthem, Diarrhoe, Ikterus oder bei möglicher Inkubation mit einer ansteckenden Erkrankung (z.B. Varizellen, Masern, Keuchhusten) sollte auf einen Besuch der Frühgeborenenstation ganz verzichtet werden.

In der Literatur findet man folgende Angaben zu den Flächenanforderungen für Inkubatoren: zwischen den Inkubatoren oder Wärmebetten sollten 121,92 - 182,88 cm (4 - 6 feet) als Raum zur Verfügung stehen (BOLLMANN 1999). Die Inkubatoren in unserer Studie standen in unterschiedlichen Abständen zueinander (Abschn. 2.1.2). An der einen Wand standen die Inkubatoren zweimal einen Meter und einmal 70 cm von einander entfernt. Verglichen mit den Angaben in der Literatur, ist kein genügender Sicherheitsabstand zwischen den Inkubatoren gewährleistet. An der zweiten Wand stand nur ein Inkubator und an der dritten Wand betrug der Abstand

zwischen den Inkubatoren 1,40 m, hierbei war genug Abstand zwischen den Inkubatoren vorhanden. Anhand dieser Daten geht hervor, dass bei vier von 7 Inkubatoren räumliche Enge vorlag.

3.2 Abstrichbefunde bei den Neonaten

In den **Augenabstrichen** wurde eine Vielzahl verschiedener Erreger nachgewiesen. Speziell bei Neonaten ist davon auszugehen, dass die lokale Infektionsabwehr noch nicht ausgereift ist, weshalb der Erregernachweis nicht überraschend ist. *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.*, *S. aureus*, *S. haemolyticus* (KNS), *S. epidermidis* (KNS) und *Propionibacterium spp.* werden zu den physiologisch vorkommenden Bakterien auf den Konjunktiven gerechnet (MITTERMAYER 2001). Jedoch zählen die anderen nachgewiesenen Mikroorganismen wie *E. faecalis*, *vergrünende Streptokokken.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *anaerobe positive sporenlöse Stäbchenbakterien*, *Pseudomonas spp.*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, u.a. *Candida spp.* und *B. cereus* nicht dazu (MITTERMAYER 2001). Dies lässt auf eine Kontamination während und nach der Geburt durch die Mutter und ggf. auch durch das Personal schließen. Aus der Tatsache, dass *S. aureus* und *Klebsiella spp.* bei jeweils 6 Patienten im Augenabstrich nachgewiesen wurden, ergibt sich die Frage, ob postpartal die Credesche Prophylaxe durchgeführt wurde oder die Station mit diesen Erregern kontaminiert ist.

In den **Rachenabstrichen** gesunder Individuen wird eine Vielzahl physiologischer Erreger nachgewiesen (MITTERMAYER 2001). Bei immunsupprimierten bzw. abwehrgeschwächten Neonaten können jedoch auch fakultativ pathogene sowie apathogene Erreger zu nosokomialen Infektionen führen. *KNS*, *Enterobacter spp.* und *Klebsiella spp.* wurden bei mehreren Patienten im Rachenabstrich nachgewiesen. Dies spricht für die Möglichkeit eines gehäufteten Vorkommens dieser Erreger auf der Station. *P. aeruginosa* war in der Vergangenheit der pathologische Haupterreger in NICU's und ist heutzutage weniger häufig anzutreffen. Er besiedelt schnell Haut, Gastrointestinaltrakt und Respirationstrakt, besonders wenn antibakterielle Chemotherapie verwendet wird und kann endemisch in NICU's vorkommen (MOORE 1996).

Das **Erregerspektrum**, das in **Nase** und **Ohr** der Patienten durch Abstriche nachgewiesen wurde, gleicht denen aus Rachen und Auge. Auch hier wurde bei jeweils 16 bzw. 17 von 28 untersuchten Patienten *KNS* nachgewiesen.

Es sollte bei unerwünschter Kolonisation erwogen werden, die Frühgeborenen antiseptisch z. B. 0,05 % Lavasept zu waschen.

Die häufigsten isolierten Bakterien aus den Stuhlproben stellten *Enterobacter spp.* und *Klebsiella spp.* dar. Bei 15 Patienten wurden *Klebsiella spp.* nachgewiesen, die eine große Bedeutung als Erreger nosokomialer Infektionen haben. *Serratia spp.* können ernste endemische und epidemische Infektionen in NICU's hervorrufen (PETER und CASHORE 1990). Die hauptsächliche Übertragung erfolgt über die Hände des Personals von symptomatischen wie von asymptomatischen Patienten, die als Erregerreservoir dienen (HEJAZI et al. 2000).

Zum besseren Verständnis wurden nachfolgende Prozentangaben verwendet, obwohl in unserer Studie nicht 100 Patienten zur Verfügung standen.

Wie schon in Abschnitt 3.3.1. erwähnt, wurden *Klebsiella spp.* bei 75 % (21 von 28 Pat.) der untersuchten Patienten nachgewiesen, was auf eine Verbreitung des Erregers auf der Station schließen lässt und bei immunsupprimierten und abwehrgeschwächten Patienten zu nosokomialen Septitiden führen kann. Ebenso verhält es sich mit *KNS*, der bei 89 % (23 von 28 Pat.) der untersuchten Patienten, und *Candida spp.*, die bei 39 % (11 von 28 Pat.) der Frühgeborenen nachgewiesen wurden. In einer Studie von BALEY (1991) waren 27 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g mit *Candida spp.* besiedelt. Das deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Neun von 28 (32%) Kindern < 1500 g waren mit *Candida spp.* besiedelt. Unterteilt man diese Kinder noch in eine Gruppe GG < 1000 g, liegt die Besiedlung dieser Neonaten bei 50 %. Die prophylaktische Gabe von Fluconazol während der ersten 6 Lebenswochen ist effektiv bei der Prävention von Candida-Kolonisation und der neonatalen Pilzsepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner als 1000 g (KAUFMAN et al. 2001). In einer weiteren Studie könnte man die Kolonisationsentwicklung der Neonaten in Abhängigkeit vom Versuch einer antiseptischen Intervention verfolgen.

Bei 7 Patienten wurden positive **Blutkulturen** nachgewiesen. Wie schon erwähnt, handelte es sich hierbei um *K. oxytoca* u.a. *Klebsiella spp.*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* und *S. aureus*. *Klebsiella spp.* wurden bei drei, *S. epidermidis* bei zwei Patienten nachgewiesen, alle anderen hier genannten Erreger bei jeweils einem Patienten. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Kolonisation mit diesen Erregern Ausgangspunkt der Sepsis war. Auch bei **Wundabstrichen**, **Urinkulturen**, **Liquorkulturen**, **Trachealsekretkulturen** sowie

Kulturen von unterschiedlichen **Katheterspitzen** wurde das gleiche Erregerspektrum nachgewiesen.

VERMONT et al. (1998) fanden heraus, das intravaskuläre Katheter, niedriges Gestationsalter und ein langer Krankenhausaufenthalt wichtige Risikofaktoren für eine Infektion mit *KNS* darstellen.

Trachealsekret ist nach der Geburt steril. Auch wenn keine Bakterien im Sputum nachgewiesen werden, bedeutet das nicht, das keine Infektion vorliegt (SHERMAN 2001).

3.3 Umgebungsuntersuchungen

Säuglingsnahrung kann eine potentielle Infektionsquelle darstellen. Sie kann während der Vorbereitung kontaminiert werden (SCHREINER et al. 1979).

Muttermilch sollte < 10 KbE/ml enthalten. Die nachgewiesenen Erreger lassen auf eine unsaubere Abnahmetechnik der Muttermilch und/oder auf eine Kontamination der Milch bei der Zubereitung schließen, denn *Bacillus spp.* und *Enterococcus spp.* gehören nicht zur normalen Hautflora.

Auch die **Nahrung (FM, Alete, Malto)** sollte < 10 KbE/ml enthalten. Insgesamt wurde 53-mal die Nahrung mikrobiologisch untersucht. Bei 44 Untersuchungen konnte keine erhöhte Erregerzahl in der Nahrung festgestellt werden. Jedoch wurde 6-mal eine Erregerzahl > 1000 KbE/ml, einmal eine Erregerzahl > 100 KbE/ml und zweimal eine Erregerzahl > 10 KbE/ml festgestellt. Dies lässt auf eine unsaubere Bearbeitung bei der Zubereitung der Nahrung durch das Pflegepersonal oder auf eine unsaubere Entnahmetechnik der Frauen, die ihre Brustmilch abgeben, schließen.

Der nachgewiesenen *C. freundii* hat als Erreger nosokomialer Infektionen medizinische Bedeutung (GERICKE et al. 1993), er wurde in der Frauenmilch mit dem Nahrungszusatz FM 85 in großer Menge (> 1000 KbE/ml) nachgewiesen. Die anderen nachgewiesenen Mikroorganismen ähneln dem Erregerspektrum, auf das schon im vorherigen Abschnitt eingegangen worden ist.

Praktische Konsequenzen: Die Zubereitung der Nahrung für die Neonatologie muss unter strengsten hygienischen Bedingungen erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass sämtliche Manipulationen an der Nahrung (Beimischung von Zusatznahrung o.ä.) vor dem Pasteurisieren erfolgen.

Bei der Portionierung in entsprechende Spritzen muß folgendes beachtet werden:

- Anlegen eines frischen Mund-Nasen-Schutzes und Haarschutzes
- angelegte Handschuhe vor dem Portionieren desinfizieren
- frischen Schutzkittel anlegen

Nach Portionierung Kühlschranklagerung (eigenes Fach, tägl. Wischdesinfektion) und Transport in desinfizierten Behältern (Kühlkette beachten).

Die Abstriche von **Matratzen** und **Fell** der Neonaten spiegeln das Erregerspektrum der Station wieder. Hierbei wurden am häufigsten KNS nachgewiesen, was als Spiegelbild der Hautflora als normal anzusehen ist.

Ein geschlossener **Inkubator** erfüllt eine gewisse Barrierefunktion. Die innere Inkubatoroberfläche sowie die Ränder der Zugriffsöffnungen werden leicht von den Mikroorganismen des Kindes kontaminiert. Die Außenfläche des Inkubators ist grundsätzlich als kontaminiert zu betrachten. Daher sollte die Isolierungsgrenze bis außerhalb des Inkubators erweitert werden (MOORE 1996), d.h. vor dem Reingreifen in den Inkubator müssen die Hände desinfiziert werden. Von der Inkubatorhaube wurden in dem halben Jahr 114 Abstriche genommen. Hierbei sollen unter guten hygienischen Bedingungen < 30 KbE/ml nachgewiesen werden (KRAMER und RUDOLPH 2003). In 92 Abstrichen konnte keine erhöhte Erregerzahl nachgewiesen werden. Bei 7 Untersuchungen wurde eine Erregeranzahl > 1000 KbE/ml festgestellt, was entweder auf mangelnde Hygiene bei der täglichen Desinfektion der Inkubatoren oder auf eine unmittelbar vor der Abstrichnahme pflegerische oder ärztliche Tätigkeit des medizinischen Personals am bzw. im Inkubator schließen lässt.

Das **CPAP-Wasser** wurde 79-mal untersucht. Dreimal wurde die Erregerzahl > 10 KbE/ml (KRAMER und RUDOLPH persönliche Mitteilung) überschritten. Die Verunreinigung lässt auf eine Besiedlung des CPAP-Zubehör's durch Mikroorganismen schließen.

Aus den **Wasserhähnen** der drei Waschbecken wurden jeweils 21 Proben ausgewertet. Hierbei fällt auf, dass der Erregernachweis an den drei Waschbecken unterschiedlich hoch ist. Am zweiten Wasserhahn wurden 13 positive Proben (> 100 KbE/ml), am ersten Wasserhahn nur 7 und am dritten Wasserhahn zwei positive Proben nachgewiesen. Das größte Erregerspektrum wurde bei dem Wasserhahn festgestellt, der am häufigsten über der zulässigen Gesamterregerzahl von 100 KbE/ml lag, das kleinste Erregerspektrum bei dem Wasserhahn, bei dem nur

zweimal eine Gesamterregerzahl > 100 KbE/ml festgestellt worden ist. Die Interpretation dieser Ergebnisse lässt auf eine unterschiedliche Nutzung der Wasserhähne schließen: Wasserhahn zwei wird auf Grund seiner Lage am wenigsten genutzt, deshalb erfolgt eine Durchspülung mit Frischwasser selten. Somit können sich Mikroorganismen im Wasserhahn ansiedeln. Auf Grund der Inkubatorenanordnung wird Wasserhahn drei sehr häufig genutzt. Das Erregerspektrum und die Anzahl der KbE/ml unterstreicht diese Interpretation.

Praktische Konsequenzen: Ausstattung aller drei Hähne mit PALL-Filtern (ist im Ergebnis der Studie realisiert worden).

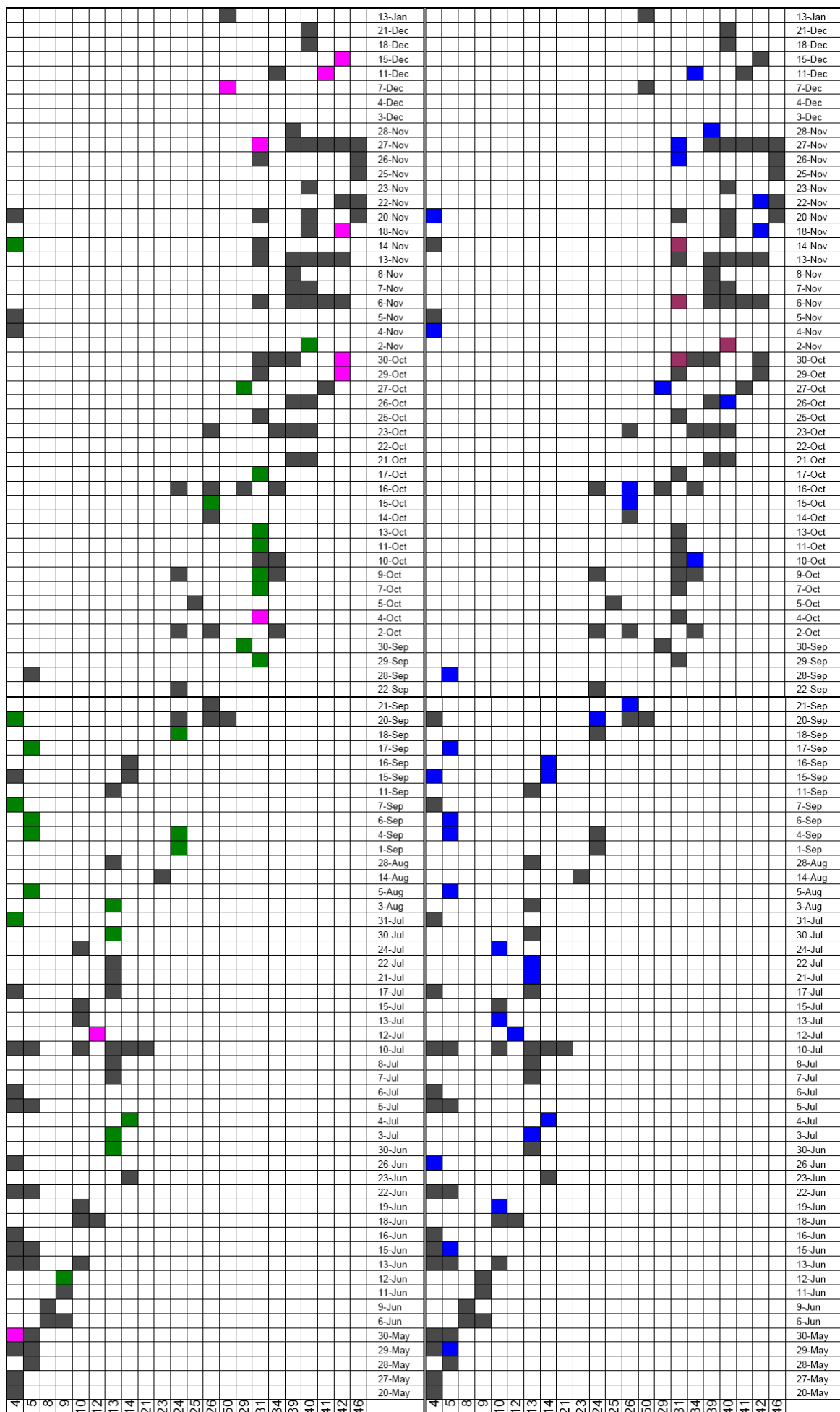
Die Durchseuchung der neonatologischen Intensivstation ist gut anhand von Abb. 17 erkennbar. Hier wurden die gesamten positiven Abstriche mit den häufigsten Erregern mit dem entsprechenden Datum dargestellt. Die gleichen Erreger treten bei den Säuglingen immer zum gleichen Zeitpunkt auf, was eine Hand zu Hand-Übertragung der Bakterien durch das Personal nahe legt.

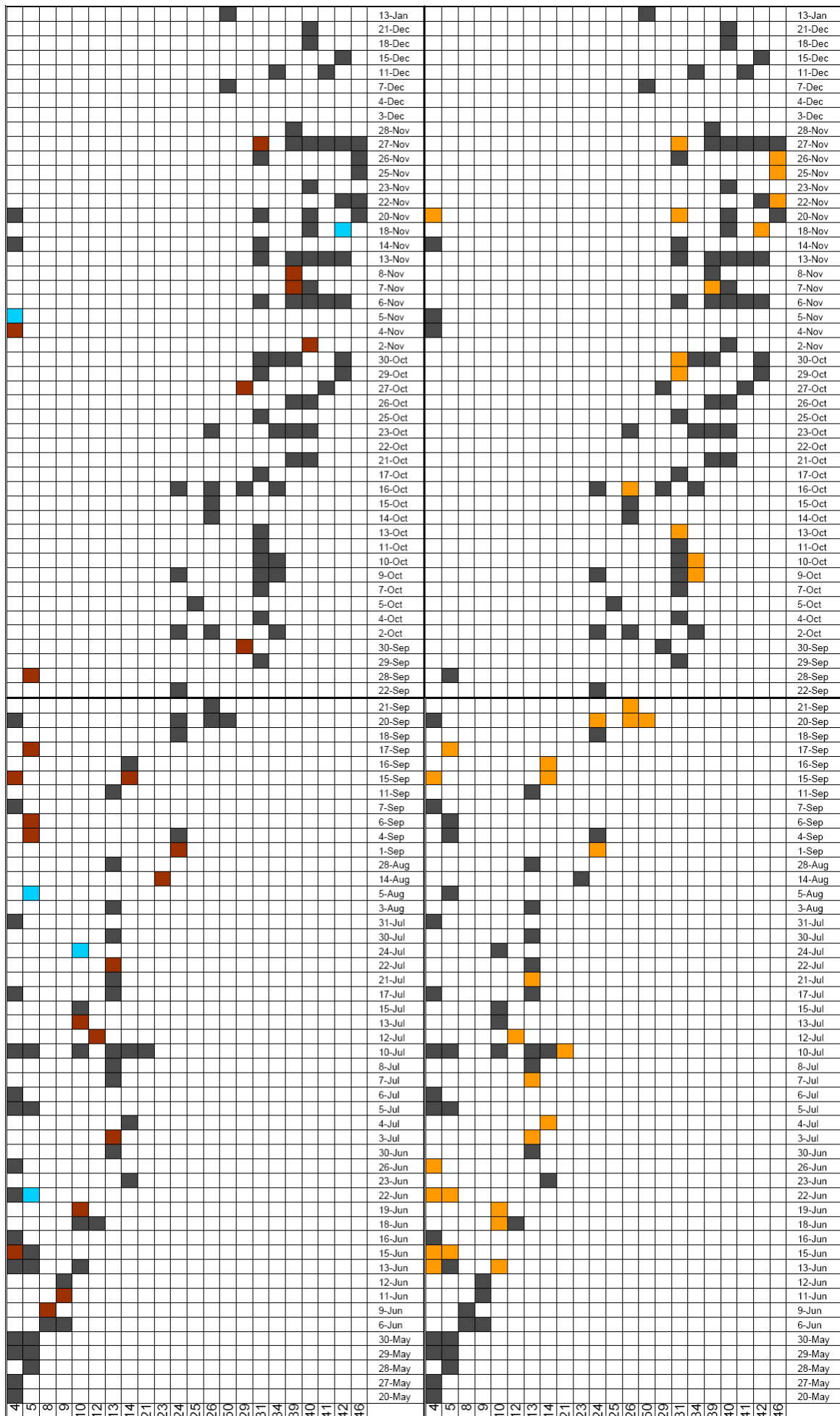
Abbildung 16 (Seite 68 ff.): Erregernachweis, aufgeschlüsselt nach Einzelerregern

Legende für Abb. 16:

Erreger ^a	Abb. 16-1	Abb. 16-2	Abb. 16-3	Abb. 16-4	Abb. 16-5	Abb. 16-6	Abb. 16-7	Abb. 16-8
S. aureus								
KNS								
Klebsiella spp.								
Enterococcus spp.								
E. coli								
Enterobacter spp.								
Candida spp.								
aerobe Sporenbildner								
Citrobacter spp.								
Corynebacterium spp.								
positive Kokkenbakterien Staphylase negativ								
S. marcescens								
Sarzenen								
Stenotrophicans								
Pseudomonas spp.								

^a Farbkodierung für Einzelerreger, entsprechend der Darstellung in den nachfolgenden Abbildungen (16-1 bis 16-6) aufgelistet.





4 Schlussfolgerungen und weiterführende Gedanken

4.1 Schlussfolgerungen

- Die Inzidenz nosokomialer Septitiden ist entscheidend vom Schwangerschafts-
alter abhängig.
- Vor der 30. SSW bekamen fast alle Neonaten auf Grund ihres unterent-
wickelten Immunsystems eine nosokomiale Infektion, dabei dürfte die erhöhte
Sepsisrate in der Greifswalder Klinik von der räumlichen Enge der Inkubatoren
entscheidend beeinflusst sein.
- Bei Neonaten zwischen der 30 und 32. SSW, sog. Übergangsphase (50 %),
wird das Sepsisrisiko vermutlich entscheidend von Hygienemaßnahmen beein-
flusst.
- Neonaten nach der 32. SSW erleiden üblicherweise keine Sepsis, es sei denn
als EOS.
- Neonaten sind vor der 30. SSW genauso aseptisch (Isolierung/ Distanzierung
und Reinraumtechnik) zu behandeln wie knochenmarktransplantierte onkolo-
gische Patienten.
- Auf der Station finden sich folgende Erreger gehäuft: *KNS*, *Klebsiella spp.*, und
Candida spp.. Diese können von Gegenständen und anderen Neonaten durch
das Personal übertragen werden. Das erfordert sorgfältige Maßnahmen der
Infektionsprävention bei allen Handlungsabläufen. Hierzu wird eine detaillierte
Hygieneordnung (Hygieneplan) benötigt. Diese wurde parallel während der
Erstellung dieser Promotion erarbeitet und in die Praxis umgesetzt.
- Der Hygieneplan umfasst folgende Schwerpunkte:
 - hygienische Händedesinfektion des Personals
 - Tragen von Bereichs- oder Schutzkleidung
 - Tragen von Einmalhandschuhen bei Infektionsgefahr
 - Tragen von Schutzhandschuhen bei Reinigungs- und Desinfektions-
arbeiten
 - Anlegen von Mund- und Nasenschutz bei Neonaten < 1000 g bei in-
vasiven Eingriffen
 - Neonaten täglich mit aufbereiteten Waschutensilien und keimfrei
filtrierten Wasser waschen
 - Muttermilch max. 24 h im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren
 - Stethoskope nur patientengebunden verwenden
 - Thermometer nach Benutzung desinfizieren
 - Blutdruckmanschette bei jedem Patientenwechsel desinfizieren
 - täglich Wischdesinfektion bei belegten Inkubatoren innen und außen

- Wischdesinfektion der Arbeitsfläche für Medikamentenvorbereitung vor dem Benutzen
 - Wischdesinfektion des Sprizentabletts vor jeder Benutzung
 - Aufbereitung der Inkubatoren
 - Nahrungszubereitung in der Milchküche
 - hygienische Umgebungsuntersuchungen
 - hygienische Anforderungen an Besucher (Elterninformation)
- Durch konsequentes Umsetzen der Hygieneordnung konnte bislang eine Senkung der Septiden von 52% (Juli- Dezember 2000) auf 13% (Juli – Dezember 2001) erreicht werden (Abb. 17) (EBNER 2003).

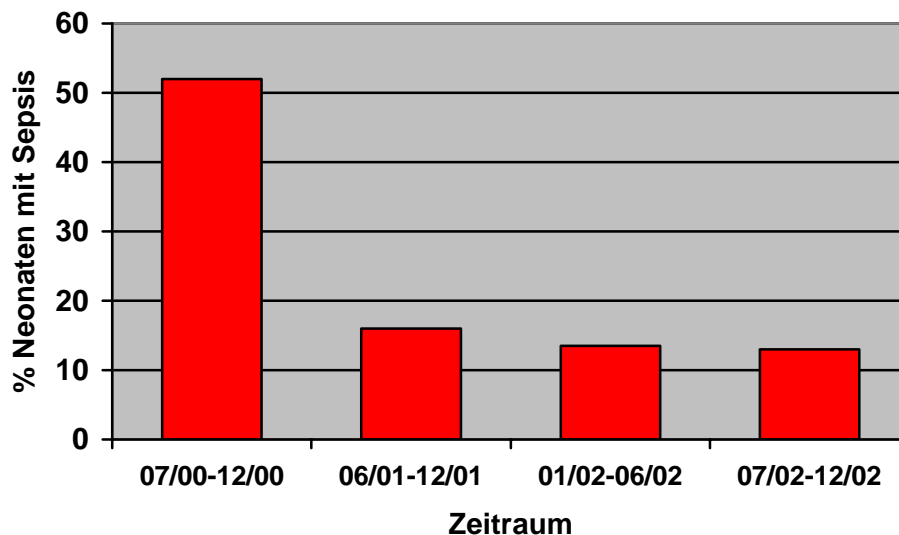


Abbildung 17: Sepsishäufigkeit 200 bis 2003

4.2 Weiterführende Gedanken

- In einer separaten Studie könnten Abstriche von Angehörigen vorgenommen werden, um das Risiko des Kangarooings zu analysieren.
- Ein Zusatz physiologischer Darmflora zur Ernährung erscheint überprüfenswert, weil durch das Pasteurisieren der Muttermilch in Verbindung mit der generellen Antibiotikaphylaxe bei VLBWI der Schutzmechanismus der Kolonisationsresistenz der Darmflora gestört ist.
- Auf Grund der Kolonisierung der Neonaten mit potentiell pathogenen Krankheitserregern könnte überprüft werden, inwieweit durch eine antiseptische

Körperpflege, analog wie bei MRSA-Kolonisation bei Erwachsenen, eine Infektionsprävention erreichbar ist.

- Die bislang vorliegenden Arbeiten zu den Probiotika (z.B. Supplementierung der Ernährung mit *Lactobacillus* spp.) zeigen - ebenso wenig wie die prophylaktische Gabe von Immunglobulinen oder die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF) - bei Frühgeborenen einen signifikanten Effekt auf die Inzidenz nosokomialer (late onset) Septitiden. Vor diesem Hintergrund ist - neben einem ausreichenden Personalschlüssel und einer Optimierung der räumlichen Bedingungen - eine kontinuierliche Verbesserung des Hygienebewusstseins und der Hygienepraxis beim Behandlungsteam von herausragender Bedeutung (WRIGHT et al. 2002). Die Basis der Infektionsprävention und- kontrolle sollte die kontinuierliche, prospektive Surveillance nosokomialer Infektionen z.B. im Rahmen einer Teilnahme an der bundesweiten NeoKISS-Studie sein (GASTMEIER et al. 1998).
- Seit 1997 ist in Deutschland "KISS", das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System, etabliert. Die Teilnahme an diesem, wissenschaftlichen Ansprüchen genügenden Surveillance System ist freiwillig. Dieses System wird in seiner umfassenden Form nicht unmittelbar als generelles Erhebungsmodell für alle Krankenhäuser empfohlen. Allerdings sind die im Rahmen dieser Erhebung gewonnenen Erfahrungen und Daten eine wesentliche (evidenzbasierte) Grundlage für die Erkennung der "epidemiologischen Erfordernisse" und die Erstellung von einrichtungsübergreifenden Referenzdaten, die für die Bewertung der von den einzelnen Krankenhäusern erhobenen Zahlen unter Beachtung einrichtungsinterner Spezifika herangezogen werden können (Rki 2000b).
- Die Greifswalder Neonatologie nimmt seit Januar 2004 auch am Neo-KISS Programm teil.

5 Zusammenfassung

Auf der Intensivstation der Abteilung für Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald wurde eine prospektive Studie auf Grund einer vermutlich erhöhten Rate neonataler Sepsisfälle durchgeführt.

Von Juli bis Dezember 2000 wurden regelmäßig von der Umgebung der Frühgeborenen Abstriche genommen und mikrobiologisch untersucht. Gleichzeitig wurden die Krankenakten der Neonaten aufgearbeitet und relevante Daten wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, intravenöse Zugänge, Atemhilfen, Antibiose, Art der Nahrung, Sepsisbeginn und CrP-Wert in ein Protokoll eingetragen. Zusammenhänge zwischen den aufgenommenen Parametern und Sepsishäufigkeit wurden mittels statistischer Berechnungen untersucht.

Es stellte sich heraus, dass die Sepsishäufigkeit entscheidend von dem Gestationsalter abhängig ist. Neonaten, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren wurden, hatten in 94,1 % der Fälle eine Sepsis. Frühgeborene, die nach der 32. SSW geboren wurden, hatten hingegen nur eine Rate von 17,4 %. Von den Kindern, die zwischen der 30. und 32. SSW geboren wurden, hatten 58,3 % eine Sepsis. Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 30. SSW ist das Immunsystem noch so stark unterentwickelt, dass bei ihnen schon physiologische Hautkeime eine Infektion auslösen können. Deshalb müssen Neugeborene unter der 30. SSW streng aseptisch gepflegt werden.

Die häufigsten Erreger, die bei den Abstrichen isoliert wurden, waren *KNS*, *Klebsiella spp.* und *Candida spp.*. Bei 82 % der Patienten wurden *KNS*, bei 75 % der Kinder *Klebsiella spp.* nachgewiesen. *Candida spp.* wurde bei 12 von 28 Patienten isoliert. Dies spricht für eine Verbreitung dieser Erreger auf der Intensivstation, die bei Unterlassung von Distanzierungs- und Desinfektionsmaßnahmen durch das Personal von Kind zu Kind übertragen werden können.

6 Literatur

Adams-Chapman I, Stoll BJ (2002): Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 14:157-164.

American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists (1992c). Perinatal care services. In: Freeman RK, Poland RL, Hauth JC, Merenstein GB. Guidelines for perinatal care. 3rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1-33.

Anonymous. CrP - in immune deficiency only.
(<http://www.sas-centre.org/pru/prupages/crpimmdef.html>).

Bureau of Communicable Disease Epidemiology, Health Protection Branch and Health Directorate, Health Services and Promotion Branch (1998). Infection control guidelines for perinatal care. Ottawa, Canada: Health and Welfare Canada.

Baley JE (1991): Neonatal candidiasis: the current challenge. *Clin Perinatol* 18: 263-280.

Baltimore RS (2003): Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatr Drugs* 11: 723-740.

Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J (2001): Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 9: 541-547.

Bollman DL, Chwan DC, Conteas CJ, Davey N, Halpert-Schilt E, Silver ER (1999): Infection control/isolation guidelines. In: Prenatal and intrapartum guidelines of care. Perinatal Advisory Council of Los Angeles Communities.
http://www.paclac.org/Manuals_Guidelines/Infection_Control_Final_6.2.98.pdf.

Botsford KB, Weinstein RA, Boyer KM, Nathan C, Carman M, Paton JB (1986): Gram-negative bacilli in human milk feedings: quantitation and clinical consequences for premature infants. *J Pediatr* 109: 707-710.

Bracho F, Goldman S, Cairo MS (1998): Potential use of granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates. *Curr Opin Hematol* 5:215-220.

Brockfeld T (1998): Zusammenhangsmaße. In: Brockenfeld T. Ökologisches Stoffgebiet. Bad Wörishofen: Mediscript-Verlag: 233-235.

Carratala J (2002): The antibiotic-lock technique for therapy of „highly needed“ infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 8: 282–289.

Chan DK, Ho LY (1997): Usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J* 38: 252-255.

- Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de C Z, Charpak Y (1997) : Kangaroo mother versus traditional care for newborn infants ≤ 2000 grams: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 100:682-688.
- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L (2003): C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. *Clinical Chemistry* 49: 60–68.
- Cobb DK, High KP, Sawyer RG (1992) A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 327: 1062–1068.
- Craft AP, Finer NN, Barrington KJ (2000): Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001971.
- Craft A, Finer N (2001): Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention. *J Perinatol* 21:186-192.
- Cronin WA, Germanson TP, Donowitz LG (1990): Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 301-308.
- De Carvalho M, Lopes JM, Pellitteri M (1989): Frequency and duration of handwashing in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 8: 179-180.
- De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN (2000): An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 355:946-947.
- Diwakar K, Edwards L (2000): Management of Neonatal Sepsis - The saga continues. *Journal of National Neonatology Forum* Vol 14: 13-17.
(www.manipal.edu/kmcmnipal/paediatrics/publications.html)
- Dobson SR, Baker CJ (1990): Enterococcal sepsis in neonates: features by age at onset and occurrence of focal infection. *Pediatrics* 85: 165-171.
- Donowitz LG (1987): Handwashing technique in a pediatric intensive care unit. *Am J Dis Child* 141: 683-685.
- Ebner A (2003): Persönliche Mitteilung Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin. EMAU Greifswald.
- Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, Banerjee S, Edwards JR, Martone WJ, Gaynes RP et al (1991): National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 19: 19-35.
- Faix RG (1992): Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 11: 88-93.

- Freeman J, Platt R, Epstein MF, Smith NE, Sidebottom DG, Goldmann DA (1990): 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* 132:1130-40.
- Garland JS, Dunne WM Jr, Havens P (1992) Peripheral intravenous catheter complications in critically ill children: a prospective study. *Pediatrics* 89:1145-1150.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988): CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16: 128-140.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1996): CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed.: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; A1-A20.
- Gaynes RP (1997): Surveillance of nosocomial infections: a fundamental ingredient for quality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 475-478.
- Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ (1996): Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 98:357-361.
- Gericke B, Dinger E, Heuck D, Tschape H, Voigt W, Claus H, Presch C (1993): [Clonal spreading of a multidrug resistance *Citrobacter freundii* strain at a neonatal intensive care unit]. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 194: 540-552.
- Goering RF, Ehrenkranz J, Sanders CC, Sanders WE (1992): Long term epidemiological analysis of *Citrobacter diversus* in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis* 11: 99-104.
- Goldmann DA (1989): Prevention and management of neonatal infections. *Infect Dis Clin North Am* 3: 779-813.
- Goldmann DA, Durbin WA Jr, Freeman J (1981): Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 144: 449-459.
- Goldmann DA, Pier GB (1993): Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. *Clin Microbiol Rev* 6: 176-192.
- Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D (1999): Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 9: 598-603
- Harpin VA, Rutter N (1983): Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 102: 419-425.
- Hart CA (1993): Klebsiellae and neonates. *J Hosp Infect* 23: 83-86.

- Heesemann J (2001): Die Familie der Enterobacteriaceae. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G: Medizinische Mikrobiologie. München, Jena: Urban & Fischer: 283-315.
- Hejazi A, Aucken HM, Falkiner FR (2000): Epidemiology and susceptibility of *Serratia marcescens* in a large general hospital over an 8-year period. *J Hosp Infect* 45: 42-46.
- Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Ruden H, Obladen M (1999): Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection* 27:234-238.
- Hudome SM, Fisher MC (2001): Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 14: 303-307.
- Huebner J, Kropec A (1995): Cross infections due to coagulase negative staphylococci in high risk patients. *Zentralbl. Bakteriologie* 283: 169–174.
- Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R (1998): Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 102:E38.
- Johnson-Robbins LA, el-Mohandes AE, Simmens SJ, Keiser JF (1996): *Staphylococcus epidermidis* sepsis in the intensive care nursery: a characterization of risk associations in infants < 1,000 g. *Biol Neonate* 69: 249-256.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Goodman Donowitz L (2001): Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 345:1660-1666.
- Kersting M, Schöch G (1999): Ernährung. In: Niessen : Pädiatrie . Stuttgart, New York: Thieme: 21-34
- Kramer A, Aspöck C, Böer HG, Heeg P, Koller W, Pitten FA, Rudolph P (2001): Infektionsschutzgesetz und praktische Konsequenzen. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K: Krankenhaus und Praxishygiene. München, Jena: Urban & Fischer: 766-770.
- Kramer A, Rudolph P (2003): Persönliche Mitteilung, Institut für Hygiene und Umweltmedizin. EMAU Greifswald.
- Landers S, Moise AA, Fraley JK, Smith EO, Baker CJ (1991) Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. *Am J Dis Child* 145: 675–680.
- Linderkamp O (1999): Das Frühgeborene. In: Niessen : Pädiatrie . Stuttgart, New York: Thieme: 149-156.
- Ljungman P, Hagglund H, Björkstrand B, Lonnqvist B, Ringden O (1997) Perioperative teicoplanin for prevention of gram-positive infections in neutropenic patients with indwelling central venous catheters: a randomized, controlled study. *Support Care Cancer* 5: 485-488.

- Lohr JA, Ingram DL, Dudley SM, Lawton EL, Donowitz LG (1991): Hand washing in pediatric ambulatory settings. An inconsistent practice. *Am J Dis Child* 145: 1198-1199.
- Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, Senesi S (2002): Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 40:2363-2369.
- Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ (2000): Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med* 28: 2026-2033.
- Mayhall CG, Lamb VA, Bitar CM, Miller KB, Furse EY, Kirkpatrick BV, Markowitz SM, Veazey JM Jr, Macrina FL (1980): Nosocomial klebsiella infection in a neonatal unit: identification of risk factors for gastrointestinal colonization. *Infect Control* 1: 239-246.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE (2001): Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32: 1249–1272.
- Mitchell DK, Pickering LK (1996): Nosocomial Gastrointestinal Tract Infections in Pediatric Patients. In: Mayhall G: *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins: 506-523.
- Mittermayer H (2001): Mikrobielle Besiedlung des gesunden Menschen. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G: *Medizinische Mikrobiologie*. München, Jena: Urban & Fischer: 238-246.
- Miura E, Procianoy RS, Bittar C, Miura CS, Miura MS, Mello C, Christensen RD (2001): A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor administration to preterm infants with the clinical diagnosis of early-onset sepsis. *Pediatrics* 107: 30-35.
- Moore DL (1996): Nosocomial infections in newborn nurseries and neonatal intensive care unites. In: Mayhall G: *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins, 535-564.
- No authors listed (1993): The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 342: 193-198.
- Peter G, Cashore WJ (1990): Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. In: Remington JS, Klein JO: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders: 1000-1019.
- Peters G., Pulverer G (2001): Die Familie der Micrococcaceae. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G: *Medizinische Mikrobiologie*. München, Jena: Urban & Fischer:250-260.

- Pittet D, Dharau S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger V (1999) Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Int Med* 159:821–826.
- Raymond J, Aujard Y (2000): Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:260-263.
- RKI (2000a): Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut: Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 43: 230–233.
- RKI (2000b): Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 43:887–890.
- RKI (2002): Prävention Gefäßkatheter- assoziierter Infektionen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz:907–924.
- Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, Rabella N, Sala P, Sierra M, Demestre X, Vila C (2002): Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 3:196-200.
- Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, Pollak A, Tessin I, Thiringer K (2000): Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 137: 623-628.
- Schneeweiß B (2001): Neonatologie und Pädiatrie. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K: Krankenhaus-und Praxishygiene. München, Jena: Urban & Fischer:551-564.
- Schreiner RL, Eitzen H, Gfell MA, Kress S, Gresham EL, French M, Moye L (1979): Environmental contamination of continuous drip feedings. *Pediatrics* 63: 232-237.
- Schutze GE, Yamauchi T (1996): Nosocomial Bacterial Infections of the Central Nervous System, Upper and Lower Respiratory Tracts, and Skin in Pediatric Patients. In: Mayhall G: Hospital epidemiology and infection control. Baltimore: Williams & Wilkins: 493-505.
- Sherman MP (2002): Maternal Chorioamnionitis. *eMedicine Journal* Volume 2. (www.emedicine.com/ped/topic89.htm)
- 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 (1996): Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr* 129:63-71.

- 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 (2002): Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 110:285-291.
- The Vermont-Oxford Trials Network (1993): Very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics* 91: 540-545.
- Valenti WM, Menegus MA, Hall CB, Pincus PH, Douglas RG Jr (1980): Nosocomial viral infections: I. Epidemiology and significance. *Infect Control* 1: 33-37.
- Vermont CL, Hartwig NG, Fleeer A, De Man P, Verbrugh H, van den Anker J, de Groot R, van Belkum A (1998): Persistence of Clones of Coagulase-Negative Staphylococci among Premature Neonates in Neonatal Intensive Care Units: Two-Center Study of Bacterial Genotyping and Patient Risk Factors. *J Clin Microbiol* 36 1998.2485–2490.
- Witek-Janusek L, Shareef MJ, Mathews HL (2002): Reduced lymphocyte-mediated antifungal capacity in high-risk infants. *J Infect Dis* 186:129-133.
- Yentis SM, Soni N, Sheldon J (1995): C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 21: 602-605.
- Zafar N, Wallace CM, Kieffer P, Schroeder P, Schootman M, Hamvas A (2001): Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:1098-1104.
- Zaidi M, Ponce de Leon S, Ortiz RM, Ponce de Leon S, Calva JJ, Ruiz-Palacios G, Camorlinga M, Cervantes LE, Ojeda F (1991): Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12: 349-355.

Danksagung

Mein Dank gilt allen denen, die das Entstehen dieser Arbeit auf die unterschiedlichste Art gefördert haben.

An erster Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Kramer für die Überlassung des Themas bedanken, sowie für seine ständige Diskussionsbereitschaft und für die vielen guten Ratschläge während der Abfassung der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Fusch und seinem Team möchte ich mich für die ständige klinische Beratung und Betreuung und die Möglichkeit der Datenerhebung in der Abteilung für Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald bedanken.

Herrn Dr. Peter Rudolph danke ich für die Betreuung während seiner Zeit als Mitarbeiter des Institutes für Hygiene und Umweltmedizin.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Arne Simon für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und für die zahlreichen wertvollen Hinweise, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Desweiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und bei den Mitarbeitern des Institutes für Hygiene und Umweltmedizin für die Bereitstellung der mikrobiologischen Befunde sowie die Auswertung der Patientenabstriche, sowie bei Antje Kutzner für die Mithilfe der wöchentlichen Probenentnahme.

Dank sagen möchte ich auch meinen Eltern für das Vertrauen und die Anteilnahme, die Aufmunterung und die vielfältige Unterstützung.

Christian, dir gebührt mein ganz besonderer Dank!

Ariane Sümnick

Lebenslauf

Name: Ariane Anne Sümrig
Geburtsdatum: 30.06.1976 in Greifswald
Familienstand: ledig
Vater: Prof. Dr. Wolfgang Sümrig
Mutter: Heidrun Sümrig, geb. Schmid

Schulbildung

1983 - 1991 Karl-Krull Schule in Greifswald
1991 - 1995 Friedrich-Ludwig-Jahn-Gymnasium in Greifswald
06/1995 Abitur in Greifswald

08/1995 - 08/1996 Au Pair in Cincinnati, USA

Hochschulausbildung

10/1996 - 11/2002 Medizinstudium an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald
09/1998 Klinische Vorprüfung
08/1999 Erstes Klinisches Staatsexamen
09/2001 Zweites Klinisches Staatsexamen
11/2002 Drittes Klinisches Staatsexamen

Famulaturen

03/1999 - 04/1999 Allgemeinpraxis Dr. Worm / Dr. Schuldt-Niebert in Greifswald
09/1999 - 09/1999 Gemeinschaftspraxis Dres. Möllmann in Neuenkirchen
02/2000 - 03/2000 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald

07/2000 - 08/2000 Melanoma and Surgical Oncology at Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Australien

02/2001 - 02/2001 Neonatologische Intensivstation an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald

Praktisches Jahr

10/2001 - 02/2002 Innere Medizin: Klinik für Innere Medizin an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald
02/2002 - 05/2002 Chirurgie: Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital, University of Texas, USA
06/2002 - 09/2002 Gynäkologie und Geburtshilfe: Universitätsspital Zürich, Schweiz

Berufserfahrung

seit 01/2003 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Querschnittgelähmte im Neurologischen Rehabilitationszentrum Greifswald

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Arbeit von mir bisher weder an der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald noch einer anderen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht wurde.

Außerdem versichere ich, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe.

Ariane Sümrig